

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik**

**Der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann**

**Deeskalation der Immuntherapie bei Patienten mit Multipler Sklerose**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Steffen Claus Oehler

**aus** Mozartstr. 7, 86368 Gersthofen

**Würzburg, Juli 2015**

**Referent/Referentin:**

**Prof. Dr. Markus Naumann**

**Koreferent/Koreferentin:**

**Prof. Dr. Ralf Bargou**

**Dekan:**

**Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**13.05.2016**

**Der Promovend ist Arzt**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>1</b>
<b>1.2 PATHOGENESE</b>	<b>1</b>
<b>1.3 VERLAUFSFORMEN</b>	<b>2</b>
<b>1.4 SYMPTOME</b>	<b>2</b>
<b>1.5 DIAGNOSESTELLUNG</b>	<b>3</b>
<b>1.6 THERAPIE</b>	<b>7</b>
1.6.1 THERAPIE DER SCHUBFÖRMIGEN MULTIPLER SKLEROSE	7
1.6.2 THERAPIE DER SEKUNDÄR PROGREDIENTEN MULTIPLER SKLEROSE	8
1.6.3 THERAPIE DER PRIMÄR PROGREDIENTEN MULTIPLER SKLEROSE	8
<b>1.7 MEDIKAMENTE</b>	<b>8</b>
1.7.1 BASIS THERAPEUTIKA BZW. THERAPIE DER MILDEN / MODERATEN MS	8
1.7.2 ESKALATIONSTHERAPEUTIKA BZW. THERAPIE DER (HOCH-) AKTIVEN MS	9
<b>1.8 THERAPIEDEESKALATION NACH MITOXANTRONBEHANDLUNG</b>	<b>13</b>
<b>1.9 BESTIMMUNG DES BEHINDERUNGSGRADES</b>	<b>14</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>16</b>
<b>2.1 FRAGESTELLUNG</b>	<b>16</b>
<b>2.2 STUDIENORT</b>	<b>17</b>
<b>2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>17</b>
<b>2.4 DATENERHEBUNG</b>	<b>17</b>
<b>2.5 THERAPIEGRUPPEN</b>	<b>19</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>19</b>
<b>3.1 PROGREDIENZ DER ERKRANKUNG IN DEN ERSTEN 3 JAHREN NACH DEESKALATION</b>	<b>21</b>
3.1.1 VERLAUF INNERHALB DER ERSTEN 3 JAHRE NACH DEESKALATION UND ZUSAMMENHANG MIT DEM GESCHLECHT	22
<b>3.2 ZUSAMMENHANG DER PROGREDIENZ MIT DER VERLAUFSFORM DER ERKRANKUNG</b>	<b>23</b>
<b>3.3 ZUSAMMENHANG DER PROGREDIENZ MIT DEM MRT-VERLAUF</b>	<b>24</b>
<b>3.4 ZUSAMMENHANG DER PROGREDIENZ MIT EINER DOSISREDUKTION WÄHREND DER ESKALATIONSTHERAPIE MIT MITOXANTRON</b>	<b>25</b>
<b>3.5 ZUSAMMENHANG DER PROGREDIENZ MIT DER INDIKATION FÜR DIE ESKALATION</b>	<b>27</b>
<b>3.6 ZUSAMMENHANG DER PROGREDIENZ MIT DER WAHL DER DEESKALATIONSTHERAPIE</b>	<b>28</b>
3.6.1 EIN HALBES JAHR BEOBACHTUNGSZEITRAUM	28
3.6.2 EIN JAHR BEOBACHTUNGSZEITRAUM	29
3.6.3 ZWEI JAHRE BEOBACHTUNGSZEITRAUM	31
3.6.4 DREI JAHRE BEOBACHTUNGSZEITRAUM	33
<b>3.7 THERAPIEWECHELSEL</b>	<b>34</b>
3.7.1 ÄNDERUNG DER MEDIKATION WÄHREND DER DEESKALATIONSTHERAPIE	35
3.7.2 ERFOLG DES THERAPIEWECHELS	37
3.8 VERGLEICH DER THERAPIEGRUPPEN IM ZEITLICHEN VERLAUF	38
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>42</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>47</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS:</b>	<b>48</b>

<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>51</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>52</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte, chronisch verlaufende, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Es kommt zusätzlich zu einem unterschiedlich ausgeprägten axonalen Schaden und einer reaktiven Gliose. [1, 2]

Es zeigt sich eine Häufung der Erkrankung in den gemäßigten Klimazonen und besonders in Mitteleuropa. Der Altersbereich, in dem die Erkrankung am häufigsten auftritt, liegt zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr [2], wobei das mittlere Erkrankungsalter um das 30. Lebensjahr liegt. Allerdings ist auch eine Zunahme der Ersterkrankungen nach dem 45. und vor dem 20. Lebensjahr zu verzeichnen. [1] Eine familiäre Häufung wird nur gelegentlich beobachtet. [2] Bei der PPMS, der primär progredienten Form der Multiplen Sklerose, welche von Krankheitsbeginn an einen progredienten Verlauf beobachten lässt, sind Frauen und Männer ungefähr gleich häufig betroffen, sie tritt jedoch häufig in der vierten oder fünften Lebensdekade auf. [1]

## 1.2 Pathogenese

Als Ursache der MS geht man von einer T- und B-Zell vermittelten Autoimmunerkrankung multifaktorieller Genese aus [3, 4].

### **1.3 Verlaufsformen**

Es werden 4 unterschiedliche Stadien bzw. Verlaufsformen unterschieden:

1. Das klinisch isolierte Syndrom (KIS)
2. Die schubförmige Multiple Sklerose („relapsing-remitting“, RRMS)
3. Die sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS)
4. Die primär progrediente Verlaufsform (PPMS)

[1]

Es hat sich gezeigt, dass die Erkrankung in über 80% initial mit einem schubförmigen Verlauf beginnt. [1] Bei mindestens 50% dieser Patienten entwickelt sich nach 10 Jahren im Verlauf eine sekundär progrediente Verlaufsform.[1] 15% der Patienten haben bereits von Krankheitsbeginn an kontinuierlich zunehmende neurologische Defizite, entsprechend der PPMS. Das klinisch isolierte Syndrom bezeichnet ein erstmalig aufgetretenes Ereignis, bei dem es zu einer typischen klinischen Symptomatik kommt, die auf ein demyelinisierendes Ereignis hindeutet, jedoch die klassischen Kriterien der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt. [1]

### **1.4 Symptome**

Typisches Charakteristikum der MS ist ein Symptomkomplex örtlich und zeitlich disseminierter zentralnervöser Ausfälle oder Funktionsstörungen, die meist in Schüben und mit Remission auftreten. [1, 2]

Ein Schub ist wie folgt definiert:

Neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- a. mindestens 24 Stunden anhalten,
- b. mit einem Zeitintervall von  $\geq 30$  Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- c. nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

[1]

## **1.5 Diagnosestellung**

Grundlage der Diagnostik der Multiplen Sklerose ist der Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination zentralnervöser Symptome unter Ausschluss anderer Ursachen, welche die Symptomatik besser erklären können. Dies spiegelt sich in den McDonald-Kriterien wider, welche sowohl anamnestische, klinische und bildgebende Verfahren, wie die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), umfassen.

[1, 5]

Die letzte Revision aus dem Jahr 2010 der im Jahre 2001 erstmals publizierten McDonald-Kriterien enthält folgende Kriterien [5-7]:

Tab. 1 McDonald Kriterien

Klinische Präsentation	Zusätzliche Kriterien
≥2 Schübe; objektivierbarer klinischer Nachweis eines vorhergegangenen Schubes	Keine bessere Erklärung
≥2 Schübe; objektivierbarer klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination*, präsentiert durch: ≥1 T2 Herd in mindestens 2 von 4 typischen ZNS-Bereichen (periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell, spinal); oder das Abwarten eines weiteren Schubes mit einer anderen Lokalisation der Läsion
1 Schub; klinisch objektivierbarer Nachweis von ≥2 Läsionen	Zeitliche Dissemination, präsentiert durch: Gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium anreichernden und nicht anreichernden Herden zu jeder Zeit; oder ein neuer T2 und/oder Gadolinium anreichernder Herd im Kontroll-MRT, ungeachtet des zeitlichen Abstandes zum Ausgangs-MRT; oder das Abwarten einer zweiten klinischen Läsion
1 Schub; klinisch objektivierbarer Nachweis einer Läsion (klinisch isoliertes Syndrom)	Zeitliche und räumliche Dissemination*, präsentiert durch: Räumliche Dissemination*: ≥1 T2 Herd in mindestens 2 von 4 MS-typischen ZNS-Bereichen (periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell, spinal); oder das Abwarten eines weiteren Schubes mit einer anderen Lokalisation der Läsion. Zeitliche Dissemination:

	<p>Gleichzeitiges Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium anreichernden und nicht anreichernden Herden zu jeder Zeit; oder ein neuer T2 und/oder Gadolinium anreichernder Herd im Kontroll-MRT, ungeachtet des zeitlichen Abstandes zum Ausgangs-MRT; oder das Abwarten einer zweiten klinischen Läsion</p>
<p>Primär progrediente MS (PPMS)</p>	<p>1 Jahr Krankheitsprogression (retrospektiv oder prospektiv festgestellt) und zusätzlich 2 von 3 der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nachweis einer räumlichen Dissemination* im Gehirn basierend auf <math>\geq 1</math> T2 Herd in MS-typischen ZNS-Bereichen (periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell, spinal);</li> <li>2. Nachweis einer räumlichen Dissemination* im Rückenmark basierend auf <math>\geq 2</math> T2 Herden im Rückenmark.</li> <li>3. Positiver Liquorbefund (oligoklonale Banden und/oder erhöhter IgG-Index)</li> </ol>

\*Falls ein Patient ein spinales oder Hirnstammsyndrom aufweist, sind diese symptomatischen Läsionen von den Kriterien ausgenommen und zählen nicht dazu.

Modifiziert nach [7]

Ebenfalls einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der MS hat der Liquorbefund. Typische Veränderungen sind hier:

1. Lymphoplasmozytäre Pleozytose bei ca. 1/3 der Pat. (zwischen 5 und 50 pro  $\mu\text{l}$ )
  2. Normales oder leicht erhöhtes Totalprotein
  3. Intrathekale IgG Produktion
  4. Oligoklonale Banden im Liquor
- [2]

Darüber hinaus kann im Rahmen der Differentialdiagnostik durch die Liquoruntersuchung eine erregerbedingte Erkrankung ausgeschlossen werden.

[1, 8]

Die MRT stellt derzeit den wichtigsten Surrogatparameter zur Beurteilung der paraklinischen Krankheitsaktivität dar [9], typische Lokalisationen sind periventrikulär, juxtacortical, infratentoriell sowie spinal. Zusätzlich wird das Kontrastmittel Gadolinium verabreicht, um anhand des Nachweises einer Blut-Hirn-Schranken-Störung den Aktivitätsgrad von Läsionen bestimmen zu können. [2]

## 1.6 Therapie

### 1.6.1 Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose

Abhängig von den in 1.3 aufgeführten Verlaufsformen, sind unterschiedliche Therapien verfügbar.

Bei der RRMS sind folgende, verlaufsmodifizierende Medikamente zur Reduktion der Schubfrequenz zugelassen:

#### Milde, moderate MS:

- IFN  $\beta$  -1a subcutan (s.c.), sowie intramuskulär (i.m.)
- IFN  $\beta$  -1b s.c.
- Dimethylfumarat oral
- Glatirameracetat s.c.
- Teriflunomid oral

#### (Hoch-) Aktive MS:

- Alemtuzumab
- Fingolimod oral
- Mitoxantron intravenös (i.v.), (Therapie 2. Wahl bei RRMS)
- Natalizumab i.v.

#### Reservemedikament:

- Azathioprin

[1, 10-12]

Zur verlaufsmodifizierenden Basistherapie sind beim klinisch isolierten Syndrom Glatirameracetat sowie Interferon-beta(IFN  $\beta$ )-Präparate zugelassen. [13]

### **1.6.2 Therapie der sekundär progredienten Multiplen Sklerose**

Bei der SPMS sind, wenn noch Schübe vorkommen, die hochdosierten Betainterferone (IFN  $\beta$  -1b sowie -1a s.c. (Rebif®)), zugelassen. [1]. Mitoxantron ist zugelassen für Patienten mit sekundär chronisch progredienter Verlaufsform sowie Patienten mit progressiv schubförmiger Verlaufsform mit anhaltender Krankheitsaktivität. [1, 14]

### **1.6.3 Therapie der primär progredienten Multiplen Sklerose**

Bisher gibt es für die PPMS keine nachgewiesenen wirksamen oder zugelassenen Therapien. Bei deutlicher Progredienz werden off-label repetitive Glukocorticoidpulstherapien sowie Mitoxantron angewendet. [1]

## **1.7 Medikamente**

### **1.7.1 Basistherapeutika bzw. Therapie der milden / moderaten MS**

#### **1.7.1.1 Azathioprin**

Azathioprin ist ein Purinanalogon und hemmt die DNA- und RNA-Synthese, indem es durch die Applikation zu einem relativen Mangel adenosinhaltiger Nukleotide kommt. [15, 16] Allerdings wird es nur noch als Reservepräparat der Basistherapie bei der schubförmigen Multiplen Sklerose eingesetzt und verliert somit wegen neuer Präparate immer mehr an Bedeutung. [1, 17]

#### **1.7.1.2 Glatirameracetat**

Glatirameracetat reduziert signifikant die Schubrate, ein Effekt auf die Behinderungsprogression konnte in den Zulassungsstudien nicht belegt werden. [18]

### **1.7.1.3 Interferon-β**

Beta-Interferone sind rekombinant hergestellte Varianten des körpereigenen Fibroblasteninterferons.

Zugelassen zur Behandlung der RRMS sowie des KIS sind vier verschiedene Präparate.

- Avonex® (IFN β 1a)
- Rebif® (IFN β 1a)
- Betaferon® (IFN β 1b)
- Extavia® (IFN β 1b)

[19, 20]

### **1.7.1.4 Weitere Therapeutika**

Auf weitere Therapeutika, welche mittlerweile zugelassen wurden und auch eingesetzt werden, wie z.B. pegyliertes IFN β 1a s.c., Teriflunomid, Dimethylfumarat und Alemtuzumab, wird hier nicht näher eingegangen, da sie erst im Verlauf der Studie zugelassen und bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten nicht eingesetzt wurden.

### **1.7.2 Eskalationstherapeutika bzw. Therapie der (hoch-) aktiven MS**

Zur Eskalationstherapie bzw. Therapie der (hoch-)aktiven MS stehen mittlerweile unterschiedliche Medikamente zur Verfügung. [1]

Natalizumab und Fingolimod sind bei Patienten mit einer hochaktiven schubförmigen MS zugelassen [20], bei denen im letzten Jahr trotz eines Basistherapeutikums mindestens ein Schub auftrat sowie kernspintomographische Kriterien vorliegen, [1] sowie für therapienaive Patienten mit hochaktiver MS. [1, 21]

Mittlerweile ist Mitoxantron in der RRMS Therapeutikum der 2. Wahl. [1, 12]

Die in der Arbeit untersuchten Patienten wurden jedoch teilweise vor Zulassung der neueren Eskalationstherapeutika mit Mitoxantron behandelt.

### **1.7.2.1 Natalizumab**

Natalizumab ist ein rekombinant hergestellter, monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen alpha4-Integrin. [20]

In der AFFIRM-Studie [22] wurde festgestellt, dass im Vergleich zur Placebo Gruppe doppelt so viele Patienten keine Krankheitsaktivität aufwiesen. Dies konnte anhand des EDSS, der Schubfrequenz und der MRT-Aktivität gezeigt werden. [20]

### **1.7.2.2 Fingolimod**

Fingolimod reduziert die Auswanderung von T- und B-Lymphozyten aus den Lymphknoten und anderen sekundären lymphatischen Geweben. Somit wird die Einwanderung autoaggressiver Lymphozyten in das zentrale Nervensystem verringert. [23, 24]

Die Placebo kontrollierte FREEDOMS-Studie konnte zeigen, dass sowohl der Behinderungsprogress als auch die Schubrate durch Fingolimod reduziert werden konnte [23], in einer weiteren Studie war Fingolimod wirksamer als IFN  $\beta$  -1a i.m. [24]

### **1.7.2.3 Mitoxantron**

Die Indikation für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron kann für nicht Rollstuhl gebundene Patienten gestellt werden, bei denen die Basistherapie versagt hat und sie entweder an der sekundär progredienten Verlaufsform leiden oder eine anhaltende Krankheitsaktivität ( $\geq 2$  Schübe oder EDSS Verschlechterung  $\geq 1$  innerhalb der letzten 1,5 Jahre) bei der RRMS zeigen. Auch wenn die Zulassung von Mitoxantron bei MS bis auf einen EDSS von 6 begrenzt ist, kann bei rasch progredienter Krankheitsaktivität der Einsatz von Mitoxantron auch bei einem EDSS jenseits von 6 als individueller Heilversuch gerechtfertigt werden. Bei primär chronisch progredienten Verlaufsformen sollte ein Einsatz von Mitoxantron, da hierfür nicht zugelassen, nur in besonderen Ausnahmefällen

mit rascher Progredienz im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erwogen werden und hat geringere Erfolgschancen[1]

Mitoxantron ist ein zytostatisch wirksames Anthracendion. Es vermindert die T-Zell-Aktivität und die Proliferation von B- und T-Zellen, reduziert die Antikörperproduktion und hemmt die Makrophagenaktivität. [25] Es wird intravenös alle 3 Monate appliziert und aufgrund der potentiellen Kardiotoxizität in der Regel bis zu einer Gesamtdosis von  $100\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche (KOF) verabreicht. Unter strenger Nutzen-/Risikoabwägung wird es in Einzelfällen bis zu einer maximalen Gesamtdosis von  $140\text{ mg}/\text{m}^2$  KOF, auf die Lebenszeit gerechnet, verabreicht. [26] Des Weiteren ist bei hochaktiven Verläufen eine Kombination mit repetitiven Glukokortikoid-Gaben möglich. [27] Bei Krankheitsstabilität kann eine Reduktion der Einzeldosis im Verlauf in Erwägung gezogen werden, um ggf. die Applikationsdauer verlängern zu können. [1, 14] Potentielle Risiken und Nebenwirkungen von Mitoxantron sind in Tab. 2 aufgelistet.

Tab. 2 Nebenwirkungen Mitoxantron

<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Fieber, Müdigkeit, Schwächezustände Haarausfall Übelkeit, Erbrechen Amenorrhoe, Einschränkung der Spermio-genese
Häufig ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )	Knochenmarksdepression Neurologische Ausfälle EKG-Veränderungen, Verminderung der linksventrikulären Auswurffraktion Mukositis im Gastrointestinaltrakt Leberfunktionsstörungen
Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )	Lebensbedrohliche Infektionen Thrombozytopenie Herzinsuffizienz Gastrointestinale Blutungen
Selten ( $\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$ )	Anämie Myokardinfarkte Veränderung der Leber und Nierenwerte
Sehr selten ( $< 1/10000$ )	Immunsuppression Kardiomyopathie

Modifiziert nach [28]

Aufgrund der Kardiotoxizität muss vor jeder Infusion eine Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchgeführt werden. Selten kann eine therapieassoziierte Leukämie auftreten. [1, 28]

Zur Therapie der MS werden häufig auch nicht zugelassene Therapien eingesetzt. In dem vorliegenden Patientenkollektiv galt dies für Cyclophosphamid, intravenöse Immunglobuline und Rituximab einem B-Zell depletierenden Antikörper. [1]

## **1.8 Therapiede Eskalation nach Mitoxantronbehandlung**

Unter Therapiede Eskalation versteht man die Rückkehr zu einer weniger aggressiven Therapie nach vorangehender Therapie Eskalation bei ausreichender Krankheitsstabilität oder Erreichen der maximalen Mitoxantron-Dosis. Bis heute existieren keine aussagekräftigen Studien oder ein Konsens, auf welche Therapie Patienten nach einer Therapie mit Mitoxantron deeskaliert werden sollten.

Rieckmann et. al. beobachteten in der REMAIN-Studie die MRT-Progression und den EDSS-Verlauf unter einer Deeskalation auf IFN  $\beta$  1a s.c., verglichen jedoch nicht andere Therapeutika untereinander. Es konnte gezeigt werden, dass 71,4% der mit Interferon-beta-1a behandelten Patienten über 96 Wochen schubfrei blieben, verglichen mit 46,7 % in der Placebo-Gruppe. Die Studie hatte erhebliche Rekrutierungsprobleme, so konnten aus 9 Zentren nur 30 Patienten rekrutiert werden, was die Aussagekraft deutlich einschränkt. [29]

Ramtahal et al. untersuchten 27 Patienten mit RRMS, welche nach einer Therapie Eskalation mit Mitoxantron auf Glatirameracetat deeskaliert wurden. Sie konnten beobachten, dass 90% der untersuchten Patienten in 66 Wochen Beobachtungszeit schubfrei blieben. [30]

Vollmer et al. berichteten 40 Patienten, welche nach einer 12 monatigen Eskalation auf Mitoxantron bei RRMS auf verschiedene Dosierungen von Glatirameracetat deeskaliert wurden. Sie verglichen den Krankheitsverlauf vornehmlich anhand der Anzahl der Läsionen im MRT, sowie des EDSS und konnten zeigen, dass eine Deeskalation auf Glatirameracetat von nach Mitoxantrongabe eine probate und sichere Therapieoption darstellt. [31]

Kasuistisch konnte durch IFN  $\beta$  1b nach Mitoxantrontherapie eine Krankheitsstabilität erreicht werden. [32]

### 1.9 Bestimmung des Behinderungsgrades

Zur Objektivierung des Behinderungsgrades wird im klinischen Alltag, wie auch in Studien der Expanded Disability Status Scale ( EDSS Krutzke 1983, modifiziert durch Kappos [33, 34]), verwendet. Tab. 3 gibt einen Überblick, wie die Grade dieses Scores definiert sind.

Tab. 3 EDSS

0,0	Normale neurologische Untersuchung (alle FS Grad 0)
1,0	Keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)
1,5	Keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS (mehr als ein FS Grad 1)
2,0	Leichte Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder 1)
2,5	Leichte Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder 1)
3,0	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3, andere 0 oder 1), oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (Grad 2, andere 0 oder 1)
3,5	Uneingeschränkt gehfähig , aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (andere 0 oder 1)
4,0	Uneingeschränkt gehfähig ohne Hilfe, selbstständig, etwa 12 Stunden am Tag trotz relativ schwerer Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1)
4,5	Gehfähig ohne Hilfe für >300m, die meiste Zeit des Tages aktiv, vollschichtig arbeitsfähig, aber evtl. mit geringer Einschränkung oder Hilfe; relativ schwere Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere 0 oder 1), oder Kombinationen geringerer Schweregrade.

5,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 200m: Behinderung stark genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere 0 oder 1; oder Kombinationen leichter Grade, die Grad 4,0 überschreiten)
5,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pausen für etwa 100m; Behinderung stark genug, um volle Tagesaktivitäten zu beeinträchtigen (üblicherweise ein FS Grad 5, andere 0 oder 1; oder Kombinationen leichter Grade, die Grad 4,0 überschreiten)
6,0	Intermittierende oder konstante Gehhilfe benötigt, um 100m weit mit oder ohne Pause zu gehen
6,5	Konstante, beidseitige Gehunterstützung benötigt, um etwa 20m ohne Pause zu gehen.
7,0	Unfähig, mehr als 5m auch mit Hilfe zu gehen, weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen; fährt selbst im Rollstuhl und macht Transfer alleine; sitzt etwa 12h am Tag im Rollstuhl
7,5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen; auf den Rollstuhl beschränkt; benötigt Hilfe beim Transfer; fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag in normalem Rollstuhl sitzen und benötigt evtl. Elektrorollstuhl
8,0	Weitgehend auf das Bett beschränkt, kann aber die meiste Zeit des Tages außerhalb sitzen; besitzt noch viele Funktionen zur Körperpflege sowie weitgehend gebrauchsfähige Arme
8,5	Weitgehend für die meiste Zeit des Tages auf das Bett angewiesen; einige Funktionen der Arme und der Körperpflege erhalten
9,0	Hilfloser, bettlägeriger Patient; kann essen und kommunizieren
9,5	Vollkommen hilfloser, bettlägeriger Patient; unfähig, effektiv zu kommunizieren oder zu essen und zu schlucken

FS bedeutet Funktionssystem. Es gibt 7 Funktionssysteme: Motorik, Zerebellum, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, mentale Funktionen.

Modifiziert nach [4, 33, 34]

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, mit welcher zur Deeskalation eingesetzten Therapie nach Beendigung einer Eskalationstherapie mit Mitoxantron am besten Krankheitsstabilität erreicht werden kann.

Im Einzelnen wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1. Welche Therapien haben Patientinnen und Patienten im Rahmen der Deeskalationstherapie zur Behandlung der Multiplen Sklerose erhalten?
2. Unter welchen zur Deeskalation eingesetzten Therapien ist die Erkrankung fortgeschritten, stabil geblieben, oder hat sich die Symptomatik verbessert?
3. Gibt es Patientencharakteristika, welche mit einem positiven Therapieverlauf zusammenhängen und somit potentielle Faktoren darstellen, den Therapieerfolg vorherzusagen?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Grund der Eskalation mit dem Verlauf der Krankheitsaktivität während der Phase der Therapiedeeskalation?

Die Studie wurde nach Erteilen der Unbedenklichkeitserklärung der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer mit der Ethik-Kommission Nr. 11064 gemäß § 15 der Berufsordnung für die Ärzte Bayerns durchgeführt.

## **2.2 Studienort**

Studienort ist die Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie des Klinikums Augsburg. Es handelt sich überwiegend um eine retrospektive Studie.

## **2.3 Einschlusskriterien**

Die in der Studie untersuchten Patienten erfüllten folgende Einschlusskriterien:

1. Alter  $\geq 18$  Jahre
2. Erkrankung an MS jeglicher Verlaufsform
3. Eskalationstherapie mit Mitoxantron und Deeskalation innerhalb der letzten 10 Jahre

## **2.4 Datenerhebung**

Die Patienten, welche o.g. Voraussetzungen erfüllten, wurden angeschrieben. In diesem Schreiben wurde das Studienvorhaben erläutert, ferner wurde eine Einwilligungserklärung beigefügt. Nach positiver Rückmeldung fand eine Datenerhebung anhand der Aktenlage statt. In den meisten Fällen lagen alle relevanten Informationen in den Arztbriefen der letzten stationären und ambulanten Krankenhausaufenthalte vor. Dokumentiert wurden das Alter sowie das Geschlecht der Patienten. Des Weiteren, an welcher Verlaufsform sie erkrankt waren und welchen EDSS Score sie vor der Eskalationstherapie hatten, sowie der Verlauf des EDSS Scores bis 3 Jahre nach Deeskalation. Ebenfalls wurden anhand der Aktenlage die kumulative Mitoxantron-Gesamtdosis, eventuelle

Glukokortikoid-Gaben und gegebenenfalls eine Dosisreduktion während der Eskalationstherapie ermittelt. Es wurde ferner festgestellt, ob in den 3 Jahren Beobachtungszeitraum nach Deeskalation ein Therapiewechsel stattgefunden hatte und ggf. der Grund für den Wechsel.

Der EDSS wurde zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt:

1. 1 Jahr vor Beginn der Eskalationstherapie
2. Zu Beginn der Eskalationstherapie
3. Am Ende der Eskalationstherapie/zu Beginn der Deeskalationstherapie
4. ½ Jahr nach Beginn der Deeskalationstherapie
5. 1 Jahr nach Beginn der Deeskalationstherapie
6. 2 Jahre nach Beginn der Deeskalationstherapie
7. 3 Jahre nach Beginn der Deeskalationstherapie

Als Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheitsaktivität wurde eine EDSS-Änderung von 1 Punkt in einem halben Jahr bis zu einem EDSS von 6,0 und ab einschließlich 6,5 eine Änderung von 0,5 definiert. [33]

Die MRT Progression wurde zu Beginn und am Ende der Eskalationstherapie dokumentiert. Es wurde nur differenziert, ob eine Progression (Auftreten von neuen Herden im Vergleich zu den Voraufnahme) stattfand oder nicht. Es wurde ausschließlich der Befundauszug aus den Arztbriefen ausgewertet.

In Einzelfällen, wenn auf Grund eines Arztwechsels die Aktenlage unvollständig war, wurden Daten sowie der Befund telefonisch anhand des „EDSS-by Phone“ erhoben. Durch den „EDSS-by Phone“ kann mittels einer gezielten Kombination aus Fragen, welche unter anderem Mobilität und Selbstständigkeit im Alltag erheben, der EDSS ermittelt werden. [35]

## 2.5 Therapiegruppen

Die eingesetzten Deeskalations-Therapien wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Immunmodulatorisch: Glatirameracetat, Betainterferone, i.v. Immunglobuline
2. Immunsuppressiv: Natalizumab, Fingolimod, Azathioprin, Cyclophosphamid, Rituximab
3. Repetitive Glucocorticoid-Pulstherapien („Corticoide“)
4. Keine, bzw. symptomatische Therapien

Auf Immunglobuline, Cyclophosphamid und Rituximab wurde in 1.7 nicht genau eingegangen, da sie nicht zur Therapie der MS zugelassen sind.

Ein Großteil der statistischen Berechnungen wurde vom mathematischen Institut der Universität Würzburg durchgeführt. Als Signifikanztests wurden bei der Betrachtung zum einen der „Exakte Test nach Fischer“ und zum anderen der „Chi-Quadrat“ Test herangezogen.

## 3. Ergebnisse

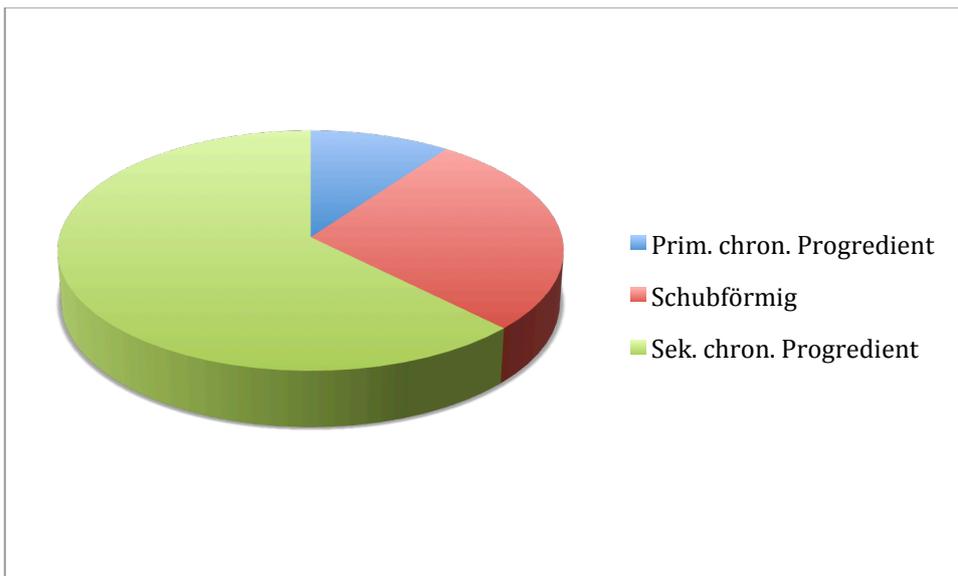
Insgesamt konnten 41 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Davon waren 25 weiblichen und 16 männlichen Geschlechts. Die Altersspanne lag zwischen 24 und 72 Jahren. Im Mittel waren die Patienten knapp 49 Jahre alt ( $48,7 \pm 10,12$  SD). Tabelle 4 fasst die Patienten-Merkmale zusammen.

Bei 8 der untersuchten Patienten ließ sich nicht eruieren, wie der Verlauf im letzten Jahr vor der Eskalationstherapie war und ob die Eskalationstherapie wegen einer erhöhten Schubfrequenz oder eines stetigen EDSS-Anstiegs auf Grund einer chronischen Verschlechterung eingeleitet wurde.

Tab. 4 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Erkrankungsform

Geschlecht	PPMS	SPMS	RRMS	Gesamt
W	3	13	9	25
M	1	12	3	16
M+W	4	25	12	41

Abb. 1 Verteilung der Erkrankungsform



Alle 41 Patienten erhielten eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron. Die Dauer der Eskalationstherapie betrug zwischen 6 und 49 Monaten ( $22,7 \pm 10,6$  SD). Im Mittel erhielten die Patienten eine kumulative Mitoxantron-Gesamtdosis von  $71,3 (\pm 27,0$  SD) mg/qmKOF ( $23,5$  mg/qmKOF -  $127,5$ mg/qmKOF). Davon erhielten 25 (58,1%) jeweils eine begleitende i.v. Prednisolontherapie. Bei 25 (58,1%) Patienten wurde im Verlauf die Mitoxantron-Dosis reduziert.

### 3.1 Progredienz der Erkrankung in den ersten 3 Jahren nach Deeskalation

Als Ausgangspunkt dient der Zeitpunkt des Beginns der Deeskalationstherapie. Der durchschnittliche EDSS betrug zu diesem Zeitpunkt 4,8 ( $\pm$  1,6 SD). Der Patient mit der geringsten Einschränkung hatte einen EDSS von 1, der mit der größten einen EDSS von 8. Insgesamt wurde bei 41 Patienten der Verlauf der Deeskalation beobachtet.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patienten, welche über die einzelnen Zeiträume beobachtet wurden.

Tab. 5 Anzahl der Patienten während des Beobachtungszeitraumes

<b>Zeitraum</b>	<b>Anzahl der beobachteten Patienten</b>
½ Jahr	40
1 Jahr	41
2 Jahre	36
3 Jahre	30

Der Unterschied der Patientenanzahlen von ½ Jahr und 1 Jahr ist dadurch begründet, dass die Dokumentation bei dem betroffenen Patienten ½ Jahr nach Deeskalation keinen EDSS-Wert aufweist. Die sinkende Zahl der beobachteten Patienten der darauffolgenden Jahre lässt sich dadurch erklären, dass bei einigen Patienten erst seit kurzer Zeit mit der Deeskalationstherapie begonnen wurde und somit ein längerer Beobachtungszeitraum noch nicht möglich war. Im Folgenden wird die Progredienz der Erkrankung ab dem Zeitpunkt der Deeskalation zu den o.g. Zeitabständen betrachtet und mit unterschiedlichen Parametern in Zusammenhang gebracht.

### 3.1.1 Verlauf innerhalb der ersten 3 Jahre nach Deeskalation und Zusammenhang mit dem Geschlecht

Im ersten halben Jahr nach Deeskalation wurden 40 Patienten beobachtet. Von diesen verschlechterten sich anhand des EDSS 2 (5,0%) Patienten, davon jeweils einer männlichen und einer weiblichen Geschlechts.

Innerhalb eines Jahres haben sich 6 (14,6%) von 41 Patienten mit ebenfalls ausgeglichenem Geschlechterverhältnis verschlechtert. Bei 35 (85,4%) Patienten hat sich der Verlauf gebessert oder ist gleich geblieben.

Nach 2 Jahren verschlechterten sich insgesamt 10 (27,8%) von 36 Patienten mit einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis und über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren verschlechterten sich 9 (30,0%) von 30 Patienten. Hier waren es 5 männliche und 4 weibliche Patienten. Tabelle 6 fasst diese Daten nochmals zusammen.

Tab. 6 Krankheitsverlauf anhand des EDSS in Abhängigkeit von der Zeit nach Deeskalation und dem Geschlecht

<b>Zeitraum</b>	<b>Verschlechterung</b>		<b>Gleich/Verbesserung</b>	
½ Jahr	2 (5,0%)		38 (95,0%)	
	1m	1w	14m	24w
1 Jahr	6 (14,6%)		35 (85,4%)	
	3m	3w	13m	22w
2 Jahre	10 (27,8%)		26 (72,2%)	
	5m	5w	6m	20w
3 Jahre	9 (30,0%)		21 (70,0%)	
	5m	4w	5m	16w

m= männlich; w=weiblich

Es zeigt sich, dass sich mit zunehmendem Beobachtungszeitraum der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen die Krankheit weiter fortschreitet, trotz Therapie erhöht. Auch nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren lässt sich bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv kein Unterschied erkennen, welches Geschlecht zu einem progredienten Verlauf der Erkrankung unter Deeskalationstherapie prädisponiert (2 Jahre:  $p=0,224$ ; 3 Jahre:  $p=0,115$ ).

### 3.2 Zusammenhang der Progredienz mit der Verlaufsform der Erkrankung

Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression, gemessen am EDSS und den drei Verlaufsformen primär chronisch progredient, schubförmig und sekundär chronisch progredient untersucht.

Im Verlauf des ersten halben Jahres nach Deeskalation hatten 25 (62,5%) einen sekundär chronisch progredienten Verlauf, 11 (27,5%) einen schubförmigen und 4 (10,0%) einen primär chronisch progredienten Verlauf. Eine Übersicht über den Verlauf nach Deeskalation in den zu betrachtenden Zeiträumen bis 3 Jahre nach Deeskalation gibt Tabelle 7.

Tab. 7 Krankheitsverlauf anhand des EDSS in Abhängigkeit von der Zeit nach Deeskalation und der Erkrankungsform

Zeitraum	Verschlechterung			Gleich/Verbesserung		
	Prim. Chron. progredient	Schubförmig	Sek. Chron. progredient	Prim. Chron. progredient	Schubförmig	Sek. Chron. progredient
½ Jahr	0	0	2 (100%)	4 (10,5%)	11 (28,9%)	23 (60,5%)
1 Jahr	0	0	6 (100%)	4 (11,4%)	12 (34,3%)	19 (54,3%)
2 Jahre	0	3 (30%)	7 (70%)	3 (11,5%)	8 (30,8%)	15 (57,7%)
3 Jahre	0	1 (11,1%)	8 (88,9%)	3 (10,%)	8 (30,0%)	10 (60,0%)

Die prozentualen Angaben beziehen sich in der Tabelle auf die jeweilige Rubrik (Verschlechterung, Gleich/Verbesserung) und nicht auf die Gesamtzahl.

Es zeigt sich also, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv keiner der Patienten mit der PPMS eine Verschlechterung des EDSS Wertes während der ersten 3 Jahre nach Deeskalation erfahren hat. Auch bei der schubförmigen Verlaufsform trat eine Verschlechterung nur bei 3 Patienten innerhalb von 2 Jahren und bei 1 Patienten innerhalb von 3 Jahren auf. Die beiden Patienten, welche im dritten Jahr nicht mehr aufgezählt sind, konnten nicht über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, da sie erst vor 2 Jahren deeskaliert wurden. Die meisten Verschlechterungen des Krankheitsverlaufs verzeichnen die Patienten mit der sekundär chronisch progredienten Verlaufsform. Diese stellte jedoch über den gesamten Zeitraum hinweg mit knapp 60% auch immer die größte Gruppe dar. Dennoch lassen sich bei diesem Patientenkollektiv statistische Tendenzen nach 3 Jahren ( $p=0,1$ ) erkennen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der primär chronisch progredienten Form und einer Verbesserung oder eines nicht progredienten Verlaufs, ebenso, wie zwischen der sekundär chronisch progredienten Verlaufsform und einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität jeweils bezogen auf den EDSS Wert unter Therapie nach Deeskalation.

### **3.3 Zusammenhang der Progredienz mit dem MRT-Verlauf**

Ein weiterer Faktor, um evtl. eine Vorhersage über den Verlauf der Krankheitsaktivität nach Deeskalation treffen zu können, ist der Vergleich des MRT-Verlaufs vor und nach der Eskalationstherapie mit der Fragestellung ob eine Progredienz des radiologischen Befundes (neu aufgetretene Herde) für einen schlechteren Krankheitsverlauf in der Phase der Deeskalationstherapie spricht. Innerhalb der betrachteten 3 Jahre zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Parametern. Man kann also auf der Grundlage dieses Patientenkollektives nicht anhand der radiologischen Progredienz der Erkrankung auf den Verlauf der Deeskalationstherapie schließen. Die MRT-Parameter konnten bei 27 Patienten ausgewertet werden. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren konnte der EDSS von 20 dieser Patienten

verfolgt werden. Tabelle 8 liefert einen Überblick über den Krankheitsverlauf nach Deeskalation in Abhängigkeit einer Progredienz des MRT-Befundes über den Zeitraum der Eskalationstherapie.

Tab. 8 Krankheitsverlauf anhand des EDSS und Signifikanz in Bezug auf die MRT-Progression

Zeitraum	Signifikanz	Verschlechterung EDSS		Gleich/Verbesserung EDSS	
		Keine MRT- Progredienz	MRT- Progredienz	Keine MRT- Progredienz	MRT- Progredienz
<b>½ Jahr</b>	p=0,627	1(3,7%)		26(96,3%)	
		0	1(100%)	5(19,2%)	21(80,8%)
<b>1 Jahr</b>	p=0,484	3(11,1%)		24(88,9%)	
		1(33,3%)	2(66,7%)	4(16,7%)	20(83,3%)
<b>2 Jahre</b>	p=0,785	5(20%)		20(80%)	
		1(20%)	4(80%)	3(15%)	17(85%)
<b>3 Jahre</b>	p=0,801	6(30%)		14(70%)	
		1(16,7%)	5(83,3%)	2(14,3%)	12(85,7%)

### 3.4 Zusammenhang der Progredienz mit einer Dosisreduktion während der Eskalationstherapie mit Mitoxantron

Während der Eskalationstherapie mit Mitoxantron wurde bei 25 (61,0%) der Patienten die Mitoxantron-Dosis im Verlauf reduziert. Bei 16 (39,0%) Patienten wurde die Therapie mit der ursprünglich angesetzten Dosis zu Ende geführt. In Tabelle 9 wird aufgeschlüsselt, wie sich die Verteilung der Patienten, bei denen die Mitoxantrondosis reduziert wurde, innerhalb der unterschiedlichen Erkrankungsformen darstellt.

Tab. 9 Dosisreduktion abhängig von der Erkrankungsform

<b>Erkrankungsform</b>	<b>Dosis reduziert</b>	<b>Dosis nicht reduziert</b>
RRMS	7	5
PPMS	2	2
SPMS	16	9

Nach einem halben Jahr Deeskalationstherapie zeigte sich ein signifikanter ( $p=0,007$ ) Zusammenhang zwischen einer Verbesserung oder eines gleichbleibenden Verlaufs der Krankheitsaktivität und einer Dosisreduktion während der Eskalationstherapie, nach zwei Jahren eine statistische Tendenz ( $p=0,097$ ). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang innerhalb der beobachteten Zeiträume von einem Jahr ( $p=0,119$ ) oder drei Jahren ( $p=0,284$ ) gezeigt werden.

Tab. 10 Asymptotische Signifikanz zu Zusammenhang zwischen Dosisreduktion und Verlauf während der Deeskalation

<b>Zeitraum</b>	<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>
½ Jahr	$p=0,007$
1 Jahr	$p=0,119$
2 Jahre	$p=0,097$
3 Jahre	$p=0,284$

### 3.5 Zusammenhang der Progredienz mit der Indikation für die Eskalation

Einige Patienten wurden einer Eskalationstherapie mit Mitoxantron zugeführt, weil trotz Vortherapie Schübe auftraten, andere wegen einer chronisch progredienten Verschlechterung.

Patienten, welche wegen Schüben eskaliert wurden, zeigten im ersten ½ Jahr nach Deeskalation keine Verschlechterung, in 3 Jahren 2 Patienten (4,2%). Bei den Patienten, welche wegen einer kontinuierlichen Krankheitsprogredienz eskaliert wurden, zeigten in den 3 Jahren zwischen 2 (6,1%) im ersten halben Jahr und 4-6 (12,1%-25,0%) darauf folgend eine Verschlechterung. Es zeigte sich jedoch zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang ( $p_{1/2\text{Jahr}}=0,523$ ;  $p_{1\text{Jahr}}=0,625$ ;  $p_{2\text{Jahre}}=0,669$ ;  $p_{3\text{Jahre}}=0,078$ ) zwischen dem Grund zur Eskalationstherapie und dem Verlauf. Es zeichnet sich jedoch nach 3 Jahren eine statistische Tendenz ab, dass es bei den Patienten, welche wegen einer chronischen Krankheitsprogredienz eskaliert wurden, eine Verschlechterung nach Deeskalation häufiger auftritt als bei denjenigen, welche wegen Schubaktivität eskaliert wurden (Tabelle 11).

Tab. 11 Krankheitsverlauf anhand des EDSS in Abhängigkeit der Zeit nach Deeskalation unter Bezugnahme auf den Grund der Therapieeskalation

Zeitraum	Verschlechterung		Gleich/Verbesserung	
	Schübe	Chron. Verschlechterung	Schübe	Chron. Verschlechterung
½ Jahr	0 (0%)	2 (9,5%)	12 (100%)	19 (90,5%)
1 Jahr	1 (7,7%)	4 (20%)	12 (92,3%)	16 (80%)
2 Jahre	2 (16,7%)	5 (27,8%)	10 (83,3%)	13 (72,2%)
3 Jahre	1 (9,1%)	6 (46,2%)	10 (90,9%)	7 (53,8%)

### 3.6 Zusammenhang der Progredienz mit der Wahl der Deeskalationstherapie

Die Patienten wurden nach der Eskalationstherapie mit Mitoxantron auf verschiedene Therapien deeskaliert. Eine Auflistung der Medikamente und die Einteilung in die verschiedenen Gruppen wurde bereits in Kapitel 2.5 beschrieben.

#### 3.6.1 Ein halbes Jahr Beobachtungszeitraum

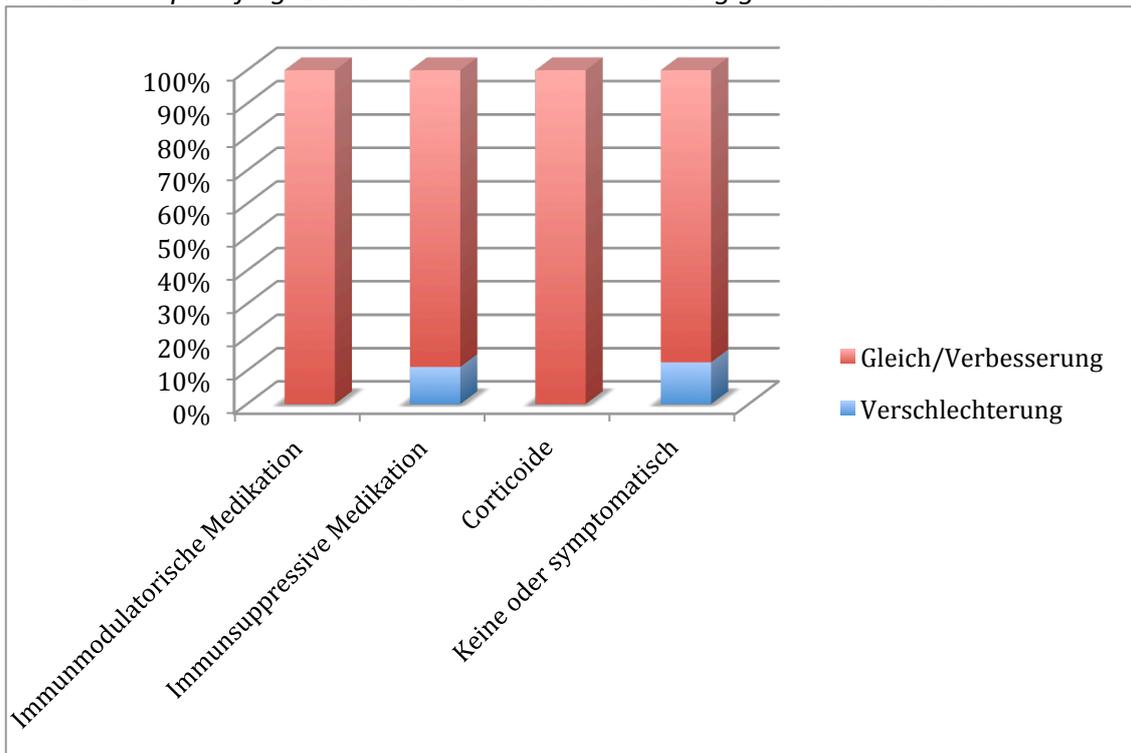
Im ersten halben Jahr zeigte sich sowohl in der Gruppe der Patienten mit immunmodulatorischer Medikation, als auch der Patienten, die repetitiv mit Corticoiden therapiert wurden, keine Verschlechterung. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 41 Patienten beobachtet, wovon aus Dokumentationsgründen nur 40 in die Berechnung für das erste ½ Jahr eingehen. Eine Übersicht über die Verteilung der Patienten im ersten halben Jahr bzgl. der verschiedenen Therapieregimes gibt Tabelle 12.

Tab. 12 Übersicht der Medikation im ersten ½ Jahr nach Therapiedeeskalation

<b>Therapie</b>	Immunmodulato- risch	Immunsuppressiv	Corticoid	Keine oder symptomatisch
<b>Anzahl</b>	14 (35,0%)	9 (22,5%)	9 (22,5%)	8 (20,0%)
<b>Verschlechterung</b>	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
<b>Gleich/ Verbesserung</b>	14 (100,0%)	8 (98,9%)	9 (100,0%)	7(87,5%)

Bei denjenigen, welche auf eine immunsuppressive Therapie deeskaliert wurden, verschlechterte sich ein Patient. Bei den Patienten, welche keine oder nur eine symptomatische Therapie nach Deeskalation erhielten, ebenfalls einer (Abb. 2).

Abb. 2 Therapieerfolg ½ Jahr nach Deeskalation abhängig von der Medikation



In diesem Zeitraum konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen nachgewiesen werden.

### 3.6.2 Ein Jahr Beobachtungszeitraum

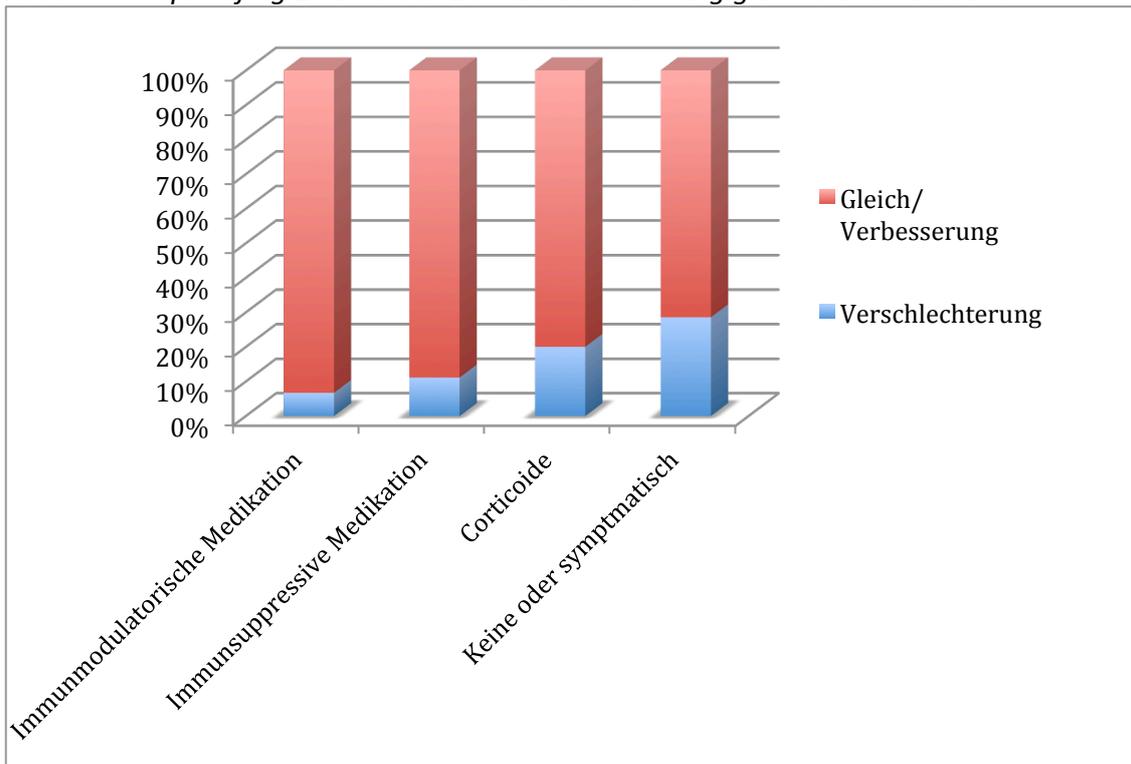
Im Zeitraum von einem Jahr nach Beginn der Deeskalationstherapie konnten 38 Patienten beobachtet werden. Tabelle 13 gibt einen Überblick, wie viele Patienten in diesem Zeitraum mit den einzelnen Therapieformen behandelt wurden.

Tab. 13 Übersicht der Medikation im ersten Jahr nach Therapiedeescalation

<b>Therapie</b>	Immunmodulatorisch	Immunsuppressiv	Corticoide	Keine oder symptomatisch
<b>Anzahl</b>	14 (36,6%)	9 (22,0%)	10 (24,4%)	7 (17,0%)
<b>Verschlechterung</b>	1 (7,1%)	1 (11,1%)	2 (20,0%)	2 (28,6%)
<b>Gleich/Verbesserung</b>	14 (92,9%)	8 (98,9%)	8 (80,0%)	5 (71,4%)

In der Therapiegruppe mit immunmodulatorischer Medikation verschlechterte sich im ersten Jahr nach Therapiedeescalation ein (4,0%) Patient, ebenso in der Gruppe mit immunsuppressiver Therapie (11,1%). Bei Patienten, welche mit Corticosteroiden behandelt wurden verschlechterten sich 2 von 10 (20,0%). In der Gruppe der Patienten, welche keine oder eine rein symptomatische Therapie erhielten, befanden sich ein Jahr nach Deescalation nur noch 7 Patienten (nach ½ Jahr 8) und davon verschlechterten sich 2 (28,6%) in ihrem EDSS. Vergleicht man dies mit der Situation vor einem halben Jahr, so war es nur einer. Abb. 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der EDSS-Entwicklung ein Jahr nach Deescalation innerhalb der einzelnen Therapiegruppen.

Abb. 3 Therapieerfolg 1 Jahr nach Deeskalation abhängig von der Medikation



Auch in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigte sich kein signifikanter ( $p=0,538$ ) Unterschied bezüglich der einzelnen Deeskalationstherapien und einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität.

### 3.6.3 Zwei Jahre Beobachtungszeitraum

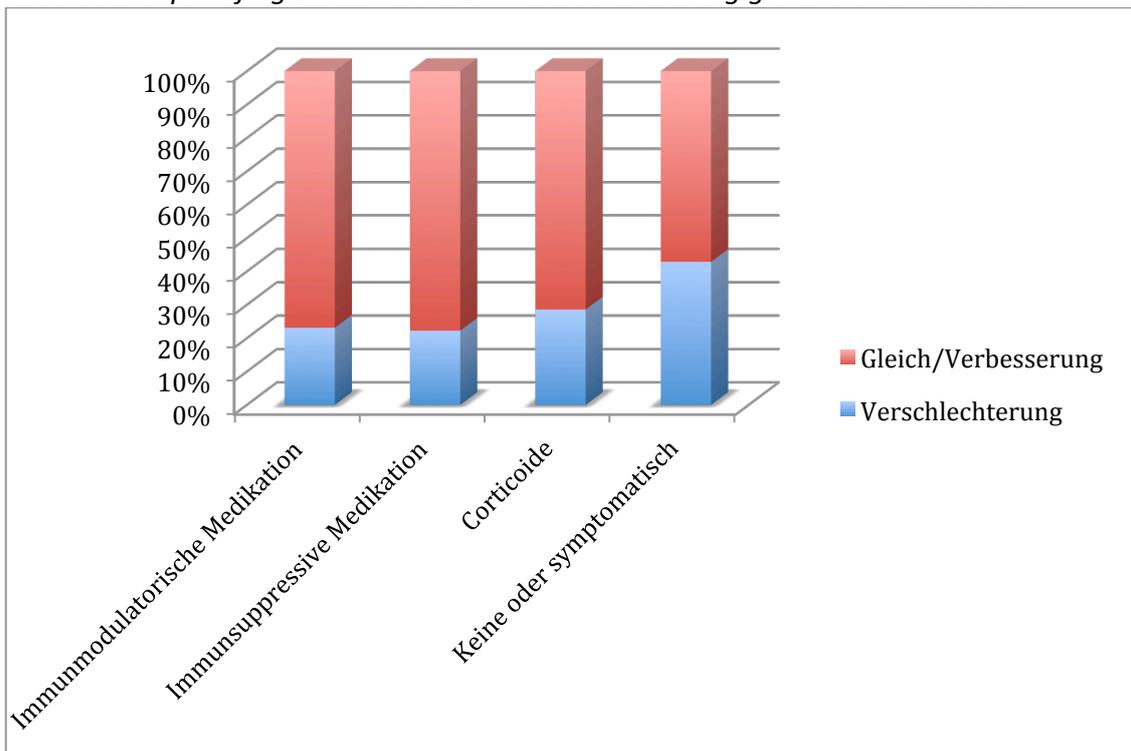
In dem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren nach Beginn der Deeskalationstherapie konnten 36 Patienten betrachtet werden. Von diesen wurden 9 mit immunsuppressiver Medikation, 7 mit Corticoiden therapiert und jeweils zwei aus jeder Therapiegruppe erfuhren eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität.

Tab. 14 Übersicht der Medikation und des Krankheitsverlaufs zwei Jahre nach Therapie-Deeskalation

Therapie	Immunmodulatorisch	Immunsuppressiv	Corticoide	Keine oder symptomatisch
<b>Anzahl</b>	13 (36,1%)	9 (25,0%)	7 (19,4%)	7 (19,4%)
<b>Verschlechterung</b>	3 (23,1%)	2 (22,2%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)
<b>Gleich/Verbesserung</b>	10 (76,9%)	7 (77,8%)	5 (71,4%)	4 (57,1%)

Bei den 13 Patienten, welche eine immunmodulatorische Therapie bekamen, verschlechterten sich 3 (23,1%). In der Gruppe der Patienten ohne oder mit rein symptomatischer Therapie verschlechterten sich von 7 ebenfalls 3 (42,9%) Patienten (Tabelle 14).

Abb. 4 Therapieerfolg 2 Jahre nach Deeskalation abhängig von der Medikation



Auch zwei Jahre nach Beendigung der Eskalationstherapie zeichnet sich keine signifikant ( $p=0,783$ ) effektivere Medikation ab, wobei nahezu jeder Zweite ohne oder mit rein symptomatischer Therapie eine Verschlechterung des EDSS erfahren hat.

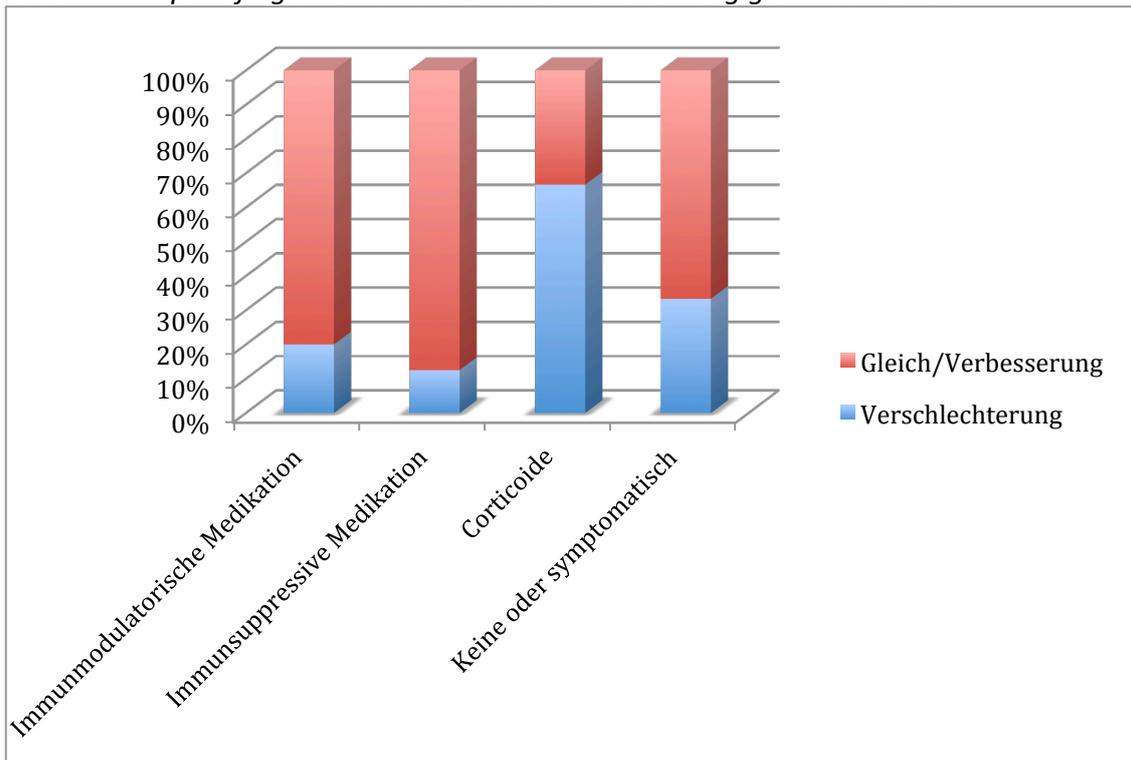
### 3.6.4 Drei Jahre Beobachtungszeitraum

Drei Jahre nach Beginn der Deeskalationstherapie standen die Daten von 30 Patienten zur Verfügung. Bei Patienten unter immunmodulatorischer Therapie verschlechterten sich in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nach Beginn der Deeskalationstherapie 2 (20,0%) Patienten, bei denjenigen mit immunsuppressiver Medikation verschlechterte sich einer (12,5%) von 8 beobachteten Patienten. Von den 6 Patienten, welche 3 Jahre nach Deeskalation mit Corticoiden behandelt wurden, blieben lediglich 2 (33,3%) gleich oder verbesserten sich im Bezug auf ihren EDSS-Wert, wohingegen 4 (47,7%) eine Verschlechterung erfuhren. Bei denjenigen, welche ohne Therapie oder nur rein symptomatisch behandelt wurden, verschlechterte sich ein Drittel der Patienten (Tabelle 15; Abbildung 5).

Tab. 15 Übersicht der Medikation und des Krankheitsverlaufs drei Jahre nach Therapiedeeskalation

Therapie	Immunmodulatorisch	Immunsuppressiv	Corticoide	Keine oder symptomatisch
Anzahl	10 (33,3%)	8 (26,7%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)
Verschlechterung	2 (20,0%)	1 (12,5%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Gleich/ Verbesserung	8 (80,0%)	7 (87,5%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)

Abb. 5 Therapieerfolg 3 Jahre nach Deeskalation abhängig von der Medikation



Auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Deeskalationstherapien in Bezug auf eine Verbesserung oder Verschlechterung des EDSS gezeigt werden.

### 3.7 Therapiewechsel

Innerhalb der ersten 3 Jahre nach Deeskalation wurde bei 14 (35%) Patienten die Medikation im Verlauf umgestellt. Davon waren 4 (28,6%) männlichen und 10 (71,4%) weiblichen Geschlechts.

Es wurde bei 7 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Deeskalation ( $\leq 12$  Monate) die Therapie gewechselt, bei 4 Patienten während des zweiten Jahres nach Deeskalation ( $>12 \leq 24$  Monate) und bei 3 Patienten innerhalb des dritten Jahres nach Deeskalation ( $>24 \leq 36$  Monate). Dies veranschaulicht Tab. 16

Tab. 16 Anzahl der Patienten mit Therapiewechsel abhängig von der Zeit nach Deeskalation

<b>Zeit in Monaten nach Deeskalation</b>	<b>Patienten mit Therapiewechsel</b>
≤12	7
(>12≤24)	4
(>24≤36)	3

Gründe für den Therapiewechsel waren entweder unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Progredienz der Erkrankung trotz Therapie.

### 3.7.1 Änderung der Medikation während der Deeskalationstherapie

Tab. 17 Therapie vor und nach dem Therapiewechsel

	Keine	Azathioprin	Beta-interferon	Glatirameracetat	Fingolimod	Cortison	Fampridin	Cyclophosphamid	Natalizumab
Keine	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Azathioprin	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Beta-interferon	0	0	1	2	0	0	1	0	1
Glatirameracetat	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Corticoide	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Cyclophosphamid	0	0	1	1	0	1	0	0	0
I.v. IG	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Rituximab	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Zeilen=Therapie vor dem Wechsel; Spalten=Therapie nach dem Wechsel

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Therapiewechsel und der Verlaufsform der Erkrankung, so wurde bei einem (7,1%) Patienten mit der primär progredienten Form, bei 6 (42,9%) Patienten mit der sekundär progredienten und bei 7 (50,0%) Patienten mit der schubförmigen Verlaufsform die Therapie geändert. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,421$ ), zwischen der Verlaufsform und einem Therapiewechsel. Ähnlich verhält es sich mit dem MRT-Verlauf. Von den 25 Patienten, bei denen während der Eskalationstherapie die Mitoxantrondosis reduziert wurde, haben nur 6 einen Therapiewechsel erfahren, 19 dagegen keinen. Es zeichnet sich also ein signifikanter Unterschied ( $p=0,029$ ) ab, dass bei Patienten, welche eine Dosisreduktion erfahren haben, weniger Therapiewechsel im Verlauf der Deeskalationsphase stattfinden.

Tab. 18 Therapiegruppen und die Anzahl der Therapiewechsel innerhalb dieser

Kreuztabelle							
		Therapie2				Gesamt	
		Immunsuppressive Medikamente	Immunsuppressive Medikamente	Corticoide	keine oder symptomatisch		
Therapie- änderung innerhalb 3 Jahre nach Mitoxantron- therapie	ja	Anzahl	7	5	1	1	14
		%	50,0%	35,7%	7,1%	7,1%	100,0%
	nein	Anzahl	8	4	7	7	26
		%	30,8%	15,4%	26,9%	26,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	15	9	8	8	40
		%	37,5%	22,5%	20,0%	20,0%	100,0%

Tabelle 18 kann man entnehmen, dass nur 1 Patient, der keine oder nur eine symptomatische Therapie erhalten hat, in den ersten 3 Jahren nach Deeskalation die Therapie gewechselt hat.

Auch von den Patienten, welche nach Deeskalation mit Glucocorticoiden behandelt wurden, wechselte nur einer die Therapie, während dies in den beiden anderen Gruppen bei annähernd der Hälfte der Fall war. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Therapie, welche der Patient direkt nach der Deeskalation erhalten hat und einem Therapiewechsel ( $p=0,105$ ). Es konnte gezeigt werden, dass bei diesem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Therapiewechsel nach Deeskalation nach einer Eskalationstherapie mit Mitoxantron und dem Geschlecht, der Verlaufsform der Erkrankung, der MRT-Progredienz während der Eskalationstherapie oder der Art der Deeskalationstherapie existiert.

### **3.7.2 Erfolg des Therapiewechsels**

Die Auswertung erfolgte im Sinne einer „Intention-to-treat“-Analyse. Entsprechend sind Patienten, die einen Wechsel der Medikation nach der initialen Zuweisung in eine der Gruppen für die weitere Auswertung in den ursprünglichen Therapiegruppen belassen worden. Dennoch wurden die Patienten, welche während der Deeskalationsphase die Therapie wechselten, nochmals separat betrachtet, um eine Verbesserung der Auswertbarkeit der Resultate bei kleiner Fallzahl zu erreichen.

Hierzu wurde eine Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheitsaktivität nach der Änderung der Therapie nach den in 2.4 genannten Kriterien untersucht. Es wurde unterschieden zwischen Patienten, die nach einem relativ kurzen Zeitraum die Therapie gewechselt haben, ( $\leq 12$  Monate nach Beginn der Deeskalationstherapie) und Patienten, welche nach einem Jahr die Therapie wechselten.

Der Beobachtungszeitraum nach Änderung der Deeskalationstherapie betrug 1 bzw. 2 Jahre.

### 3.8 Vergleich der Therapiegruppen im zeitlichen Verlauf

Werden die verschiedenen Deeskalationstherapien ggf. bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels, im zeitlichen Verlauf der Beobachtungsdauer von 3 Jahren betrachtet, so zeigen sich zwar keine statistisch signifikanten, aber doch nennenswerte Unterschiede der einzelnen Therapieformen.

Abb. 6 Erfolg der immunmodulatorischen Therapie im zeitlichen Verlauf

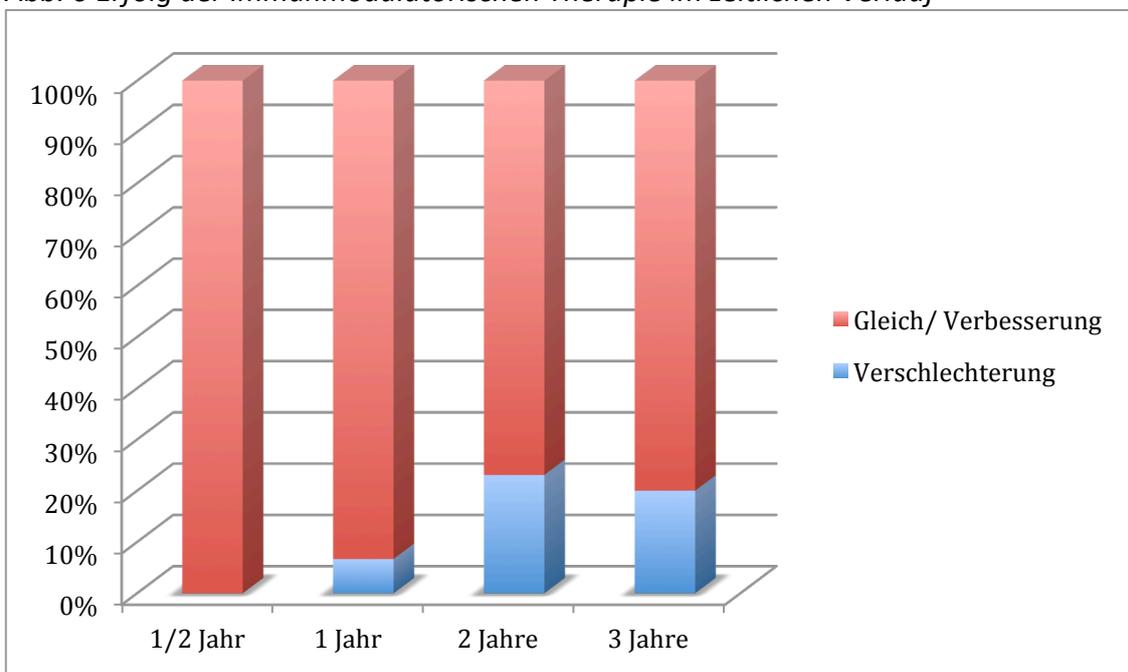
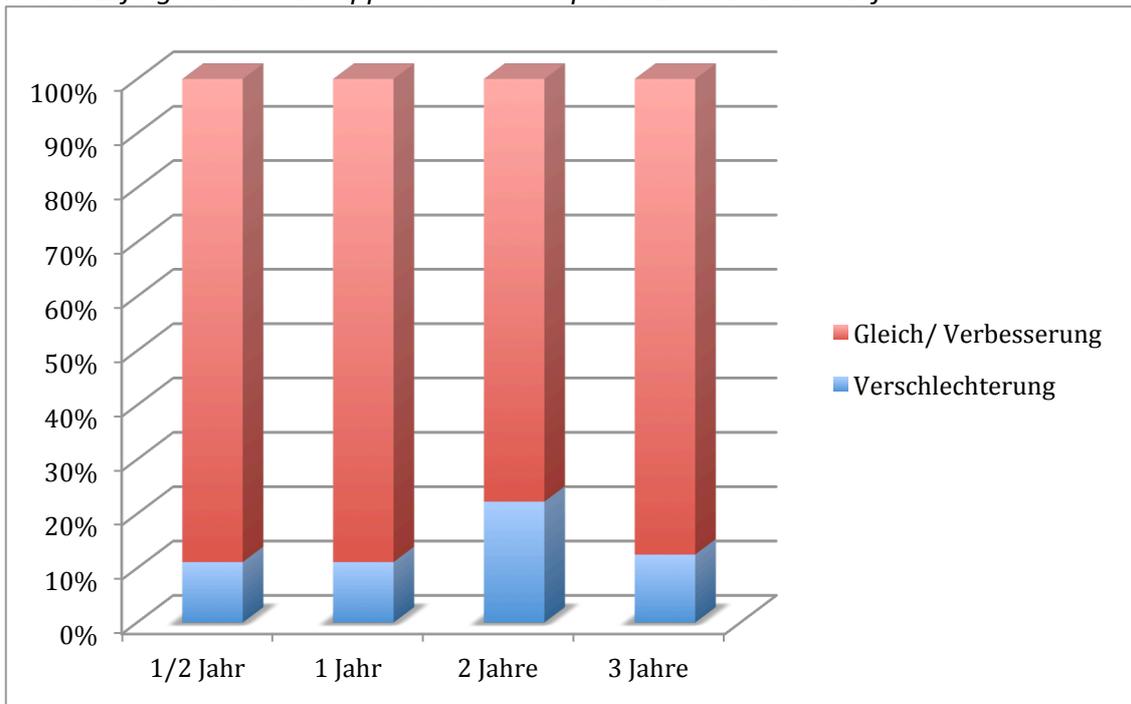


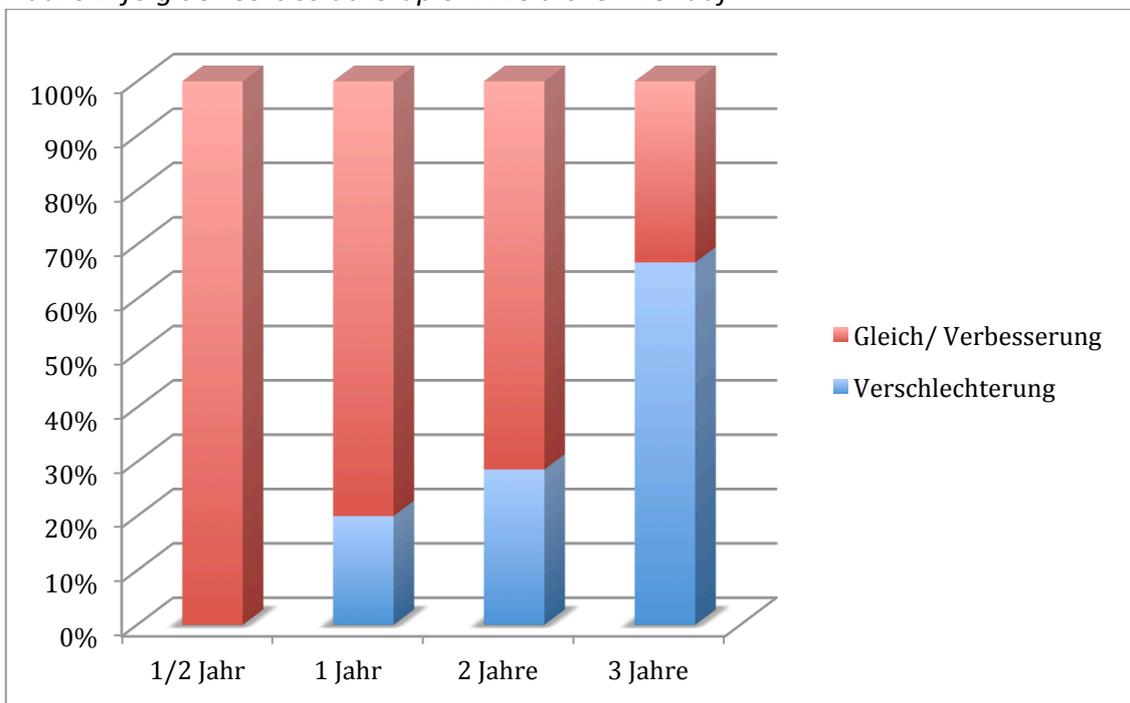
Abb. 6 und Abb. 7 zeigen, dass mit einer immunmodulatorischen Therapie zwar anfänglich kaum eine Verschlechterung der EDSS-Werte der Patienten zu verzeichnen ist, diese sich jedoch im Bereich von 2 - 3 Jahren prozentual an die Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie angleicht.

Abb. 7 Erfolg der immunsuppressiven Therapie im zeitlichen Verlauf



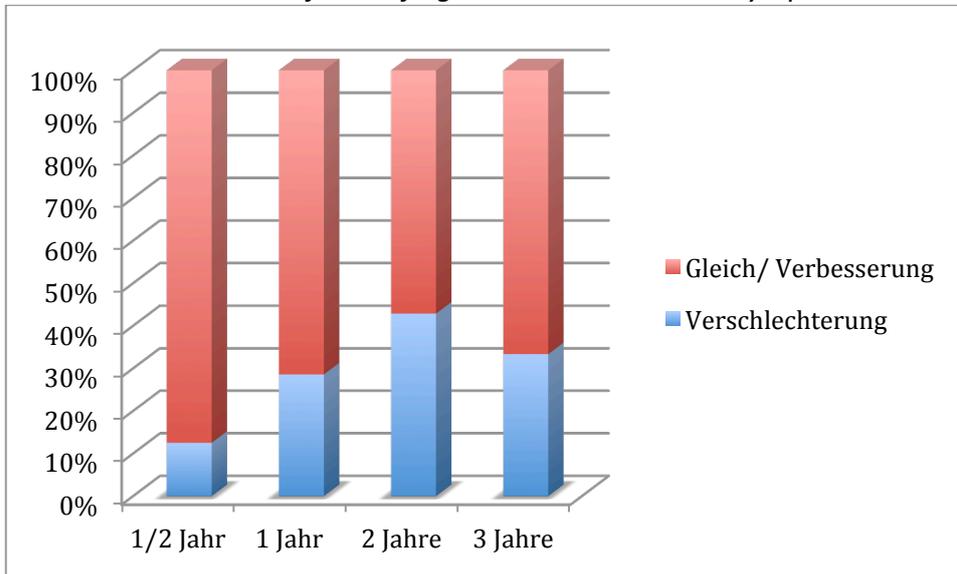
Hingegen zeigt sich bei den Patienten, welche mit Corticoiden behandelt wurden, prozentual eine kontinuierliche Verschlechterung der Krankheitsaktivität, gemessen am EDSS. Abb. 8 veranschaulicht dies.

*Abb. 8 Erfolg der Corticoidtherapie im zeitlichen Verlauf*



Bei den Patienten ohne oder mit rein symptomatischer Therapie zeigte sich ebenfalls anfänglich ein deutlicher Anstieg der Patientenzahl mit Verschlechterung nach 2 Jahren bis hin zu 42,9%. (Abb. 9)

*Abb. 9 Zeitlicher Verlauf des Erfolges ohne oder mit rein symptomatischer Therapie*



Zwei Patienten verließen im Verlauf die Therapiegruppe. Bei einem wurde die Medikation auf Azathioprin umgestellt, ein weiterer Patient konnte wegen eines Klinikwechsels nur über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachtet werden.

Unabhängig von der Therapieform zeigte sich im ersten halben Jahr kaum eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität bezogen auf den EDSS. Dies ist vermutlich noch auf die Wirkung von Mitoxantron zurückzuführen.

## 4. Diskussion

Ziel der Studie war es, eine Therapie zu identifizieren, die im Rahmen der Deeskalation nach Mitoxantron-Therapie die größte Aussicht auf Erfolg hinsichtlich der Krankheitsstabilität hat, bzw. Patienten-/Krankheitscharakteristika, die eine bestimmte Nachfolge-Therapie favorisieren.

Bevor Fingolimod, Natalizumab sowie Alemtuzumab für hochaktive Patienten [1, 12] bzw. die Eskalationstherapie der RRMS zum Einsatz kamen, stand nur Mitoxantron, neben Cyclophosphamid in seltenen Fällen, für diese Indikation zur Verfügung. In diesem Zeitraum wurden die Patienten, die in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurden, mit Mitoxantron behandelt. Auch wenn Mitoxantron bei der RRMS mittlerweile als Eskalationstherapeutikum nur noch Mittel der zweiten Wahl ist, so ist es bei der SPMS mit aufgesetzten Schüben neben höherdosierten Betainterferonen und bei rein (sekundär) chronisch progredienten Verlaufsformen, neben Cyclophosphamid in ausgewählten Fällen, das einzig zugelassene Therapeutikum und hat somit im klinischen Alltag weiter einen hohen Stellenwert. [1, 12, 36]

Immer mehr kristallisiert sich heraus, dass es zwei unterschiedliche Phasen der MS gibt. Zum einen die frühe Phase bzw. Phase 1: Sie reicht von der klinischen Erstmanifestation der MS bis zu einem irreversiblen EDSS von 3. Die späte Phase ist durch einen irreversiblen EDSS von 3 bis zu einem irreversiblen EDSS von 6 gekennzeichnet. Im Gegensatz zur ersten Phase, die eine sehr variable Dauer aufweist, hat die zweite Phase, also die Progression von EDSS 3 bis EDSS 6, nahezu immer eine etwa gleiche Dauer, die unabhängig von der Dauer der Phase 1 ist. Histopathologisch vermutet man, dass in der ersten Phase eine fokale Inflammation, in der zweiten Phase eine diffuse Inflammation und Neurodegeneration im Vordergrund stehen. Leray et al. sehen aufgrund dessen die erste Phase als „Window of Opportunity“ für die Therapie an, da sich die Dauer dieser Phase auch medikamentös stärker beeinflussen lässt. [37] Wie oben bereits erwähnt spielt Mitoxantron als Immunsuppressivum mit seiner stark

antiinflammatorischen Wirkung in diesem Modell sicherlich auch weiterhin eine wichtige Rolle.

In der Literatur existieren zur (Eskalations-) Therapie mit Mitoxantron mehrere Studien. So untersuchten Hartung et. al. 2002 insgesamt 194 Patienten mit sekundär progredienter oder schubförmiger Multipler Sklerose und konnten 188 davon über 24 Monate während der Eskalationstherapie mit Mitoxantron beobachten. [25] Daneben gibt es Studien, die neben Sicherheitsaspekten auch eine Kombination aus Mitoxantron mit Glukokortikosteroiden untersucht haben. [27, 38]

Auch wenn die Deeskalation nach Mitoxantron regelhaft durchgeführt werden muss, gab es bisher jedoch keine Untersuchung zu der Frage, welche Deeskalationstherapie nach einer Mitoxantron-Therapie am erfolversprechendsten ist, weswegen dieser Frage in der vorliegenden Arbeit nachgegangen wurde. Wenige Studien mit geringer Fallzahl untersuchten eine Deeskalation auf eine vorher spezifizierte Therapie.

In der ersten prospektiven, multizentrischen Deeskalationsstudie (REMAIN) verglichen Rieckmann et. al. [29] eine Deeskalation auf IFN  $\beta$  -1a s.c. dreimal wöchentlich mit Patienten, welche keine Therapie erhielten. Anstatt der geplanten 100 Patienten konnten nur 30 rekrutiert werden. Es konnten Trends zugunsten einer besseren Wirksamkeit von IFN  $\beta$  -1a gezeigt werden, aufgrund der kleinen Patientengruppen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Daneben untersuchten kleinere Studien die Wirksamkeit von IFN  $\beta$  1b oder Glatirameracetat als Deeskalationstherapie nach Mitoxantrongabe. [30, 31] Darüber hinaus gibt es wenige Fallberichte über eine erfolgreiche Deeskalationen auf Interferon-beta-Präparate. [32, 39]

Eine Übersicht über die bisher publizierten Fälle gibt Tab. 19.

Tab. 19 Studien zur Deeskalation nach Mitoxantrongabe

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Thema</b>	<b>Ergebnis</b>
Rieckmann et al.	2012	30	Bei RRMS Vergleich Deeskalation auf IFN $\beta$ -1a und keiner Therapie nach Mitoxantrongabe	Trends zu Gunsten der Therapie mit IFN $\beta$ -1a
Ramatahal et al.	2006	27	Bei RRMS Deeskalation auf Glatirameracetat nach Mitoxantrongabe	Glatirameracetat als sichere und effektive Option nach Mitoxantron
Bayas	2009	1	Eine junge Patientin mit SPMS nach Mitoxantron auf IFN $\beta$ -1b eskaliert	Remission über 21 Monate
Eienbröker et al.	2009	1	Ein junger Patient mit RRMS nach Mitoxantron auf INF $\beta$ -1b deeskaliert	7 Jahre Stabilisierung

[29, 30, 32, 39]

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich keine Patientencharakteristika, welche prädiktiv für den Krankheitsverlauf unter der Deeskalationsphase waren und somit potentielle Faktoren darstellen, um einen Therapieerfolg vorherzusagen.

Hinsichtlich der Verlaufsform fand sich ein Trend für den Zusammenhang zwischen der sekundär chronisch progredienten Verlaufsform und einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität, jeweils bezogen auf den EDSS-Wert unter Therapie nach Deeskalation. Des Weiteren zeichnete sich eine statistische Tendenz dafür ab, dass Patienten mit einer PPMS nach 3 Jahren weniger Verschlechterung ihres EDSS aufwiesen als Patienten mit einer SPMS. Dies war überraschend, da es für die primär progrediente MS derzeit keine erwiesene wirksame Therapie gibt, was durch die unterschiedliche Pathogenese bedingt diskutiert wird.[1, 4, 12] In einer Studie von Orbach et al. war die Krankheitsprogression beider chronisch progredienter Erkrankungsformen der MS ähnlich. [40] Die bei dem vorliegenden Kollektiv aufgetretene Tendenz ist jedoch dadurch nur mit Vorsicht verwertbar, da in der vorliegenden Studie lediglich 4 Patienten mit einer PPMS eingeschlossen wurden.

Im ersten halben Jahr zeigte sich eine statistische Signifikanz und nach 2 Jahren eine statistische Tendenz dafür, dass, wenn während der Eskalationstherapie eine Dosisreduktion durchgeführt wurde, diese Patienten während der Deeskalationsphase stabiler waren. Des Weiteren musste bei diesen Patienten signifikant seltener die Deeskalationstherapie im Verlauf gewechselt werden. Dies kann daran liegen, dass eine Dosisreduktion in der Regel bei den Patienten erfolgt, die unter Mitoxantron eine Stabilisierung ihrer Erkrankung aufwiesen. Ursächlich hierfür kann es sich um eine Patientengruppe gehandelt haben, die entweder gut auf die Therapie ansprach oder weniger aktiv war. Die Patienten, welche gut auf die Mitoxantrontherapie ansprachen und später in ihrer Krankheitsprogression stabiler waren, befanden sich anzunehmender Weise in Phase 1 der Erkrankung, in welcher die fokale Inflammation im Vordergrund steht. [37]

Das Geschlecht hatte keine Auswirkung auf das Ansprechen auf eine Folgetherapie. In der untersuchten Patientengruppe war keine Therapiegruppe einer anderen signifikant überlegen. Wenn auch nicht statistisch signifikant, konnte bei den Patienten, die nur symptomatisch behandelt wurden, eine deutlich höhere Krankheitsprogredienz als bei den anderen Gruppen festgestellt werden. Des Weiteren konnte man beobachten, dass es prozentual unter repetitiven Corticoidtherapien in der Deeskalationsphase nach anfänglicher Stabilisierung auch zu einer zunehmenden Krankheitsprogredienz kam.

Eine Einschränkung der Studie und möglicherweise Grund für die fehlenden signifikanten Ergebnisse kann die Anzahl der eingeschlossenen Patienten sein. Von ursprünglich über 80 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, konnten letztendlich nur 41 Patienten untersucht werden. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten ließen sich teilweise nicht über den gesamten Zeitraum beobachten, da die Dokumentation dies nicht zuließ. Andere Patienten wechselten in dem untersuchten Zeitraum die behandelnde Einrichtung oder waren bis zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht oder nicht ausreichend lange deeskaliert. Problematisch war auch der hohe Anteil an Patienten, die einer Teilnahme an der Studie nicht zustimmten. Dies führte dazu, dass die Patienten in Therapiegruppen zusammengeführt werden mussten und nicht einzelne Medikamente betrachtet werden konnten.

In der vorliegenden Studie wurde die bisher größte Patientenzahl hinsichtlich der Deeskalation nach Mitoxantrongabe untersucht. Dennoch erscheint sie zu klein, um belastbare Aussagen zu treffen, wobei Rekrutierungsprobleme die größte Schwierigkeit darstellten. Weitere Studien mit größerer Fallzahl sind hier erforderlich, wobei dann ein multizentrischer, prospektiver Ansatz gewählt werden sollte.

Trotz der Zulassung zahlreicher neuer Substanzen für die MS, bleibt die Fragestellung dieser Studie aktuell, da Mitoxantron bei der sekundär chronisch progredienten MS weiterhin einen festen Stellenwert hat, v.a. auch dann, wenn wegen fehlender Schübe auch höherdosierte Betainterferone nicht mehr eingesetzt werden können.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist die erste, die sich mit der Frage beschäftigt, mit welcher zur Deeskalation eingesetzten Therapie nach Beendigung einer Eskalationstherapie mit Mitoxantron am besten Krankheitsstabilität erreicht werden kann bzw. ob Patienten-/Krankheitscharakteristika existieren, die eine bestimmte Nachfolge-Therapie favorisieren.

Trotz neuer Behandlungsmöglichkeiten der hochaktiven MS mit Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab hat Mitoxantron im klinischen Alltag nach wie vor einen hohen Stellenwert, so dass die Fragestellung dieser Studie weiter relevant ist.

Es zeigten sich keine Patientencharakteristika, die auf eine erfolgsversprechende Therapie in der Deeskalationsphase nach Mitoxantron schließen ließen.

Bei Patienten, bei denen während der Eskalation mit Mitoxantron die Dosis reduziert werden konnte, wurden während der Deeskalationstherapie ein stabilerer Verlauf und weniger Therapiewechsel beobachtet. Bei Patienten, die wegen einer rein chronischen Krankheitsprogredienz eskaliert wurden, trat eine Verschlechterung nach Deeskalation häufiger auf als bei denjenigen, welche wegen Schubaktivität eskaliert wurden.

Die Aussagekraft der Daten wird durch die nur niedrige Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten limitiert. Rekrutierungsprobleme stellten die Hauptursache für die geringe Anzahl der Studienteilnehmer dar.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Neurologie, D.G.f., *DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose*. 2012, AWMF. p. 92.
2. Delank, W.G.H.-W., *Multiple Sklerose*, in *Neurologie*. 2010, Georg-Thieme Verlag: Stuttgart.
3. Martin, R., H.F. McFarland, and D.E. McFarlin, *Immunological aspects of demyelinating diseases*. *Annu Rev Immunol*, 1992. **10**: p. 153-87.
4. Gold, R., *Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose*. Vol. 4. 2011, Bremen: UNI-MED. 142.
5. McDonald, W.I., F. Fazekas, and A.J. Thompson, [*Diagnosis of multiple sclerosis*]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2003(Spec No 2): p. 4-9.
6. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(1): p. 121-7.
7. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(2): p. 292-302.
8. Bourahoui, A., et al., *CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases*. *Eur J Neurol*, 2004. **11**(8): p. 525-9.
9. Wiendl, H., et al., *Immunmodulierende Therapiestrategien bei der multiplen Sklerose: Übersicht und aktueller Stand klinischer Studien*. *Akt Neurol*, 2003. **30**(09): p. 433-441.
10. Freedman, M.S., *Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility*. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013. **4**(5): p. 192-205.
11. Meuth, S.G., K. Gobel, and H. Wiendl, *Immune therapy of multiple sclerosis--future strategies*. *Curr Pharm Des*, 2012. **18**(29): p. 4489-97.
12. Neurologie, D.G.f., *Ergänzung der Leitlinie 08/2014 Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose*. 2014.
13. Derfuss, T. and L. Kappos, *Evaluating the potential benefit of interferon treatment in multiple sclerosis*. *JAMA*, 2012. **308**(3): p. 290-1.
14. Sailer, M., [*Diagnosis and therapy in multiple sclerosis*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2010. **45**(5): p. 328-34.
15. Aarbakke, J., G. Janka-Schaub, and G.B. Elion, *Thiopurine biology and pharmacology*. *Trends Pharmacol Sci*, 1997. **18**(1): p. 3-7.
16. Schmidt, S., [*Oral cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis: another purine analogue or a genuine therapeutic innovation?*]. *Nervenarzt*, 2010. **81**(10): p. 1231-41.
17. Goodin, D.S., et al., *Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines*. *Neurology*, 2002. **58**(2): p. 169-78.
18. Bundesvereinigung, K., *Änderungen der Arzneimittel-Richtlinien: Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien Glatiramacetat (Synonyme: Copolymer 1, COP-1, z. B. Copaxone) (Überarbeitung des bisherigen veröffentlichten Standes vom 31. 3. 2000)*. *Dtsch Arztebl International*, 2002. **99**(October 25, 2002): p. 2886-.

19. Kappos, L., et al., *Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study*. Lancet, 2007. **370**(9585): p. 389-97.
20. Wiendl, H., et al., *Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations*. J Neurol, 2008. **255**(10): p. 1449-63.
21. Gold, R., et al., *Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose*. Akt Neurol, 2012. **39**(07): p. 342-350.
22. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 899-910.
23. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 387-401.
24. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.
25. Hartung, H.P., et al., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial*. Lancet, 2002. **360**(9350): p. 2018-25.
26. Scott, L.J. and D.P. Figgitt, *Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis*. CNS Drugs, 2004. **18**(6): p. 379-96.
27. Edan, G., et al., *Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(2): p. 112-8.
28. GmbH, G.-P., *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Mitoxantron-GRY*. Rote Liste GmbH.
29. Rieckmann, P., et al., *Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis*. Ther Adv Neurol Disord, 2012. **5**(1): p. 3-12.
30. Ramtahal, J., et al., *Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active, relapsing remitting multiple sclerosis*. J Neurol, 2006. **253**(9): p. 1160-4.
31. Vollmer, T., et al., *Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis*. Mult Scler, 2008. **14**(5): p. 663-70.
32. Bayas, A., *Erfolgreiche Deeskalationstherapie mit Interferon  $\beta$ -1b nach Mitoxantronbehandlung*. Akt Neurol, 2009. **36**(S 03): p. S274-S276.
33. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
34. Kappos L, Lechner-Scott J, and L. C., *Neurostatus: Standardized Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale (training CD-ROM for a standardized neurologic examination and assessment of Kurtzke's functional systems and expanded*

- disability status scale for MS patients*). Basel: Point de Vue Audio-Visual Productions, 1999.
35. Lechner-Scott, J., et al., *Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone?* *Mult Scler*, 2003. **9**(2): p. 154-9.
  36. Fenu, G., et al., *Induction and Escalation Therapies in Multiple Sclerosis*. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2015.
  37. Leray, E., et al., *Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis*. *Brain*, 2010. **133**(Pt 7): p. 1900-13.
  38. Ghalie, R.G., et al., *Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS*. *Neurology*, 2002. **59**(6): p. 909-13.
  39. Eienbröcker, C. and B. Tackenberg, *Deeskalation auf Interferon  $\beta$ -1b nach Mitoxantron- und Natalizumabgabe*. *Akt Neurol*, 2009. **36**(S 03): p. S277-S280.
  40. Orbach, R., et al., *Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials*. *PLoS One*, 2012. **7**(10): p. e45409.

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 McDonald Kriterien.....	4
Tab. 2 Nebenwirkungen Mitoxantron.....	12
Tab. 3 EDSS.....	14
Tab. 4 Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Erkrankungsform.....	20
Tab. 5 Anzahl der Patienten während des Beobachtungszeitraumes .....	21
Tab. 6 Krankheitsverlauf anhand des EDSS in Abhängigkeit von der Zeit nach Deeskalation und dem Geschlecht.....	22
Tab. 7 Krankheitsverlauf anhand des EDSS in Abhängigkeit von der Zeit nach Deeskalation und der Erkrankungsform.....	23
Tab. 8 Krankheitsverlauf anhand des EDSS und Signifikanz in Bezug auf die MRT-Progression.....	25
Tab. 9 Dosisreduktion abhängig von der Erkrankungsform .....	26
Tab. 10 Asymptotische Signifikanz zu Zusammenhang zwischen Dosisreduktion und Verlauf während der Deeskalation.....	26
Tab. 11 Krankheitsverlauf anhand des EDSS in Abhängigkeit der Zeit nach Deeskalation unter Bezugnahme auf den Grund der Therapieeskalation .....	27
Tab. 12 Übersicht der Medikation im ersten ½ Jahr nach Therapiedeeskalation.....	28
Tab. 13 Übersicht der Medikation im ersten Jahr nach Therapiedeeskalation .....	30
Tab. 14 Übersicht der Medikation und des Krankheitsverlaufs zwei Jahre nach Therapiedeeskalation.....	32
Tab. 15 Übersicht der Medikation und des Krankheitsverlaufs drei Jahre nach Therapiedeeskalation .....	33
Tab. 16 Anzahl der Patienten mit Therapiewechsel abhängig von der Zeit nach Deeskalation .....	35
Tab. 17 Therapie vor und nach dem Therapiewechsel.....	35
Tab. 18 Therapiegruppen und die Anzahl der Therapiewechsel innerhalb dieser .....	36
Tab. 19 Studien zur Deeskalation nach Mitoxantrongabe .....	44

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Verteilung der Erkrankungsform .....</i>	<i>20</i>
<i>Abb. 2 Therapieerfolg ½ Jahr nach Deeskalation abhängig von der Medikation .....</i>	<i>29</i>
<i>Abb. 3 Therapieerfolg 1 Jahr nach Deeskalation abhängig von der Medikation.....</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 4 Therapieerfolg 2 Jahre nach Deeskalation abhängig von der Medikation.....</i>	<i>32</i>
<i>Abb. 5 Therapieerfolg 3 Jahre nach Deeskalation abhängig von der Medikation.....</i>	<i>34</i>
<i>Abb. 6 Erfolg der immunmodulatorischen Therapie im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 7 Erfolg der immunsuppressiven Therapie im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 8 Erfolg der Corticoidtherapie im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>40</i>
<i>Abb. 9 Zeitlicher Verlauf des Erfolges ohne oder mit rein symptomatischer Therapie.....</i>	<i>41</i>