

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. V. Toyka**

**Wirksamkeit und Verträglichkeit
von Cyclophosphamid
bei Multipler Sklerose:
Eine retrospektive Analyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von Senop Tschakarjan
aus Essen**

Würzburg, November 2006

Referent: Professor Dr. med. P. Rieckmann

Koreferent: Prof. Dr. med. K. V. Toyka

2. mündlicher Prüfer: Prof. Dr. med. B. Allolio

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 24.09.2008

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Genetik	2
1.2 Krankheitsverlauf und Prognose	3
1.3 Immunmodulatorische Therapie der MS	8
1.4 Cyclophosphamid (Endoxan®)	12
1.4.1 Stoffeigenschaften	12
1.4.2 Cyclophosphamid bei Multipler Sklerose	13
1.5 Ziel dieser Arbeit	14
2 Patienten und Methoden	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Therapieschema	17
2.3 Evaluation des Therapieeffekts und der Nebenwirkungen	17
2.4 Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Gesamtkollektiv	21
3.2 Einteilung des Patientenkollektivs	23
3.3 Ergebnisse der über ein Jahr therapierten Patienten	24
3.3.1 Globale Beurteilung	24
3.3.2 EDSS/PI	25
3.3.3 Vergleich zwischen den Patienten mit PPMS- und SPMS-Verlauf	27
3.3.4 Der Einfluss von Cortison auf die Wirkung von Cyclophosphamid	28
3.3.5 Die Wirkung von Cortison auf die Nebenwirkungen	29
3.4 Gründe für den Therapieabbruch bei den Patienten mit einer Behandlungsdauer unter einem Jahr	30
3.5 Nebenwirkungen	33
4 Diskussion	36
4.1 Kritische Betrachtung im Kontext der bereits	

vorliegenden Daten	36
4.2 Kritische Stellungnahme zu den retrospektiv erhobenen Daten der eigenen Studie	38
4.3 Schlussfolgerung	40
5 Zusammenfassung	41
6 Literaturverzeichnis	43
7 Anhang	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immunmodulatorische Stufentherapie der MS	2
Abbildung 2: Skizze der verschiedenen Verlaufsformen der multiplen Sklerose	5
Abbildung 3: Einsatz von Cyclophosphamid an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg	16
Abbildung 4: Einteilung der Patienten nach globaler Therapieeffektivität	25
Abbildung 5: Verlauf der EDSS-Werte	26
Abbildung 6: Verlauf des Progressions-Index	27
Abbildung 7: Einfluss von Cortison auf die Ausprägung der NW	30
Abbildung 8: Häufigkeit der Nebenwirkungen	33
Abbildung 9: Anzahl der unterschiedlichen Ausprägungen der NW	34
Abbildung 10: Standardisierter Fragebogen zur Datenextraktion	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Induktionstherapie	17
Tabelle 2: Schema der Erhaltungstherapie	17
Tabelle 3: Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke et al.	19
Tabelle 4: Allgemeine Angaben der Gesamtpopulation	21
Tabelle 5: Verlaufsform bei Therapiebeginn	22
Tabelle 6: Vor Cyclophosphamid-Therapie eingesetzte Immunmodulatoren	23
Tabelle 7: Angaben zu den 63 Patienten, die Cyclophosphamid länger als ein Jahr appliziert bekommen haben	24
Tabelle 8: Verteilung der Patienten auf unterschiedliche Verlaufsformen	24
Tabelle 9: Auswirkung der Verlaufsform auf den Therapieeffekt	28
Tabelle 10: Auswirkung von Cortison auf die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie bei chronisch-progredienter MS	28
Tabelle 11: Gründe für Therapieabbruch	30

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems und gleichzeitig die neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung führt. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist die MS eine durch T-Lymphozyten vermittelte Autoimmunerkrankung, bei der zusätzlich genetische und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Trotz vielfältiger Forschungsbemühungen der letzten Jahre, die zu neuen Erkenntnissen der Pathogenese und damit auch neuen Therapieansätzen geführt haben, sind die ursächlichen Faktoren, die für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich sind, letztendlich weiterhin unbekannt.

Die pathophysiologisch ansetzenden Therapiemöglichkeiten der MS und ihre Bewertung sind insbesondere in den letzten Jahren aufgrund neuer klinischer Studien einem Wandel unterworfen gewesen. Besonders bei der immunmodulatorischen Therapie der MS konnten Fortschritte erzielt und neue wirksame Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden, z.B. die β -Interferone oder das Glatirameracetat. Diese Präparate werden auch primär in der Basistherapie der schubförmigen MS eingesetzt. Zusätzlich stehen noch Azathioprin und die Immunglobuline als Reservemedikamente in der Basistherapie zur Verfügung (s.Abb.1). Hingegen können Mitoxantron und Cyclophosphamid im Rahmen der Eskalation eingesetzt werden. Kortikosteroide sind nach wie vor Standard in der Schubtherapie

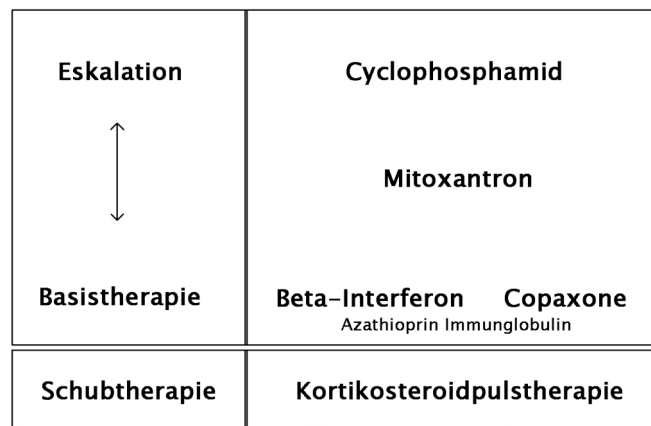


Abbildung 1: Immunmodulatorische Stufentherapie der MS

Während die Wirksamkeit der Interferon- β -Präparate, von Glatirameracetat und von Mitoxantron in mehreren doppelt-blinden, plazebo-kontrollierten, randomisierten Studien als gesichert gelten kann, ist der Einsatz von Cyclophosphamid bei der MS aufgrund diskrepanter Studienlage (s.4.1) umstritten. Vor diesem Hintergrund sollen daher in der vorliegenden Arbeit in Form einer retrospektiven Analyse Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cyclophosphamid in der täglichen Routine gemacht werden.

1.1 Epidemiologie und Genetik

Die MS kommt in Mitteleuropa mit einer Prävalenz von etwa 50-100 pro 100000 und einer Inzidenz von 1-3 pro 100000 und Jahr vor, ihre Häufigkeit ist jedoch geographisch sehr unterschiedlich und abhängig vom Breitengrad. Im Allgemeinen nimmt die Erkrankungshäufigkeit in Richtung der Pole stark zu und hat am Äquator ihr Minimum. Allerdings fanden sich in mehreren Untersuchungen epidemieartige Häufungen mit Abweichungen von dieser Regel, z.B. auf Sardinien, in Island und auf den Faröer-Inseln (1). Frauen sind etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung manifestiert sich hauptsächlich im jungen Erwachsenenalter mit einem Maximum bei 20-45 Jahren; Erstmanifestationen vor der Pubertät sowie nach dem 60. Lebensjahr sind selten, können aber durchaus vorkommen (2). Aus Einwanderungsstudien ist bekannt, dass sich das Erkrankungsrisiko dem

Einwanderungsland angleicht, wenn der Umzug aus einem Hochrisikogebiet vor dem 15. Lebensjahr erfolgt, während bei Auswanderung nach dem 15. Lebensjahr das ursprüngliche Erkrankungsrisiko beibehalten wird (3). Neben diesen äußeren Einflüssen scheinen genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle zu spielen: die Häufigkeit der MS weist deutliche Unterschiede bei verschiedenen Rassen auf und kommt zumeist bei weißen Kauasiern vor, während sie bei Farbigen oder bei Asiaten seltener anzutreffen ist. Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen ist mit etwa 21-40% deutlich höher als bei zweieiigen Zwillingen (3-5%). Familienangehörige eines MS-Erkrankten haben ein Erkrankungsrisiko von bis zu 5%, das damit gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 25 erhöht ist (4). Wiederholt konnte in einzelnen Untersuchungen eine, wenn auch schwache, Assoziation zu verschiedenen HLA-Antigenen, insbesondere dem HLA-DR2 gefunden werden (5). Diese Beobachtungen stützen die Schlussfolgerung, dass die Ursache der MS in einem komplexen Zusammenspiel aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zu suchen ist. Das derzeit allgemein akzeptierte Konzept zur Pathogenese besagt, dass bei bestimmter genetischer Disposition in der frühen Kindheit ein Krankheitsprozess initiiert wird, der asymptomatisch verlaufen, aber unter dem Einfluss exogener Triggerfaktoren auch zum Vollbild der Krankheit führen kann. Als solche Triggerfaktoren werden insbesondere virale Infekte diskutiert (6).

1.2 Krankheitsverlauf und Prognose

Die MS beginnt vorwiegend schubförmig, wobei bei ca. 50% der Patienten ein Übergang in die sekundär progrediente MS gefunden wird. Als Schübe werden akute, episodisch auftretende neurologische Zeichen und Symptome definiert, die mindestens 24 Stunden anhalten und nicht durch Fieber, Infektion oder Erhöhung der Umgebungstemperatur erklärt sind (7;8). Die folgenden Verlaufsformen (Abb. 2) sind international weitgehend übereinstimmend anerkannt (9):

Der schubförmige Verlauf ist definiert durch eindeutige Schübe mit vollständiger Restitution oder verbleibenden Residuen, wobei in den Intervallen zwischen den Schüben keine Krankheitsprogression zu verzeichnen ist.

Der primär chronisch-progrediente Verlauf (10-15% aller MS Patienten) ist charakterisiert durch eine progrediente Verschlechterung von Krankheitsbeginn an, wobei gelegentliche Plateaus und geringfügige Verbesserungen möglich sind.

Die sekundär chronisch-progrediente MS ist gekennzeichnet durch einen initial schubförmigen Verlauf, gefolgt von einer Phase der progressiven Verschlechterung mit oder ohne gelegentliche Schübe, geringfügigen Remissionen oder Plateaus.

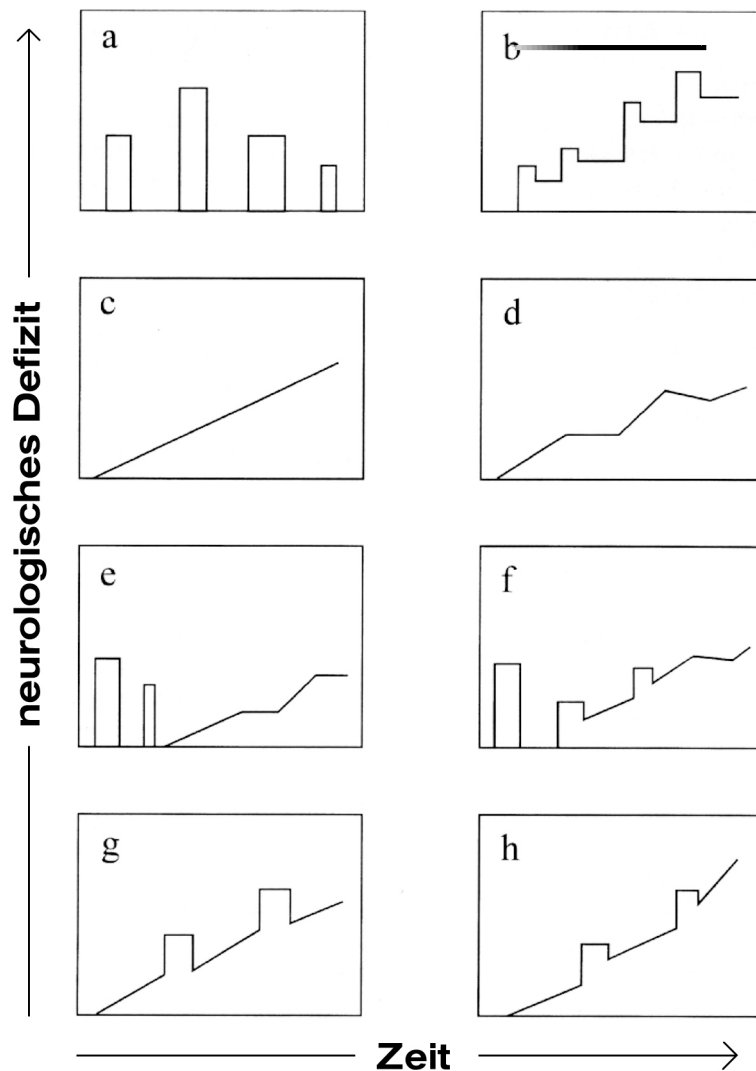


Abbildung 2: Skizze der verschiedenen Verlaufsformen der multiplen Sklerose. Der schubförmige Verlauf ist charakterisiert durch akute Verschlechterungen mit (a) oder ohne vollständige Rückbildung (b). Bei der primär chronisch-progredienten Form findet sich eine Zunahme des neurologischen Defizits ohne (c) oder mit gelegentlichen Plateaus und Remissionen (d). Die sekundär chronisch-progrediente MS zeichnet sich durch initiale Schübe aus, gefolgt von einer kontinuierlichen Verschlechterung (e), wobei gelegentliche Schübe und geringgradige Remissionen möglich sind (f). Daneben existieren chronisch-progrediente Verlaufsformen mit aufgelagerten Schüben und vollständiger (g) oder inkompletter Remission (h). [Nach Lublin et al. 1996 (8)]

Für andere Begriffe wie schubförmig-progrediente bzw. progredient-schubförmige MS ließ sich keine Übereinstimmung finden (9). Diese werden im Allgemeinen verwendet, um eine chronisch-progrediente MS mit überlagerten Schüben zu bezeichnen. Die Unterscheidung zwischen primär und sekundär chronisch-progredientem Verlauf bezieht sich nicht nur darauf, ob initial Schübe nachzuweisen sind oder nicht: In letzter Zeit mehren sich die Hinweise darauf,

dass beiden Formen unterschiedliche Krankheitsprozesse zugrunde liegen; klinische, kernspintomographische, immungenetische und pathologisch-histologische Befunde weisen in diese Richtung (10;11).

Neben der Verlaufsform dienen Häufigkeit, Schwere und Dauer von Schüben sowie der Schweregrad der Behinderung zur Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufes. Die meistverbreitete Skala zur Beschreibung des neurologischen Defizits ist die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) von Kurtzke et al. Sie beruht auf einer neurologischen Untersuchung, Einteilung und Qualität verschiedener Funktionssysteme sowie der Erhebung der maximalen möglichen Gehstrecke mit und ohne Gehhilfe (12). Eine EDSS $\leq 3,5$ beschreibt Patienten, die weitgehend uneingeschränkt mobil sind, während Patienten mit EDSS $> 4,0$ in Abhängigkeit von der Einschränkung der Gehstrecke beurteilt werden. Trotz vielfältiger Kritikpunkte an dieser Skala wie Nicht-Linearität, Überbewertung des Gehvermögens insbesondere in den höheren Werten der Skala, Nichterfassung neuropsychologischer Beeinträchtigungen und der Funktion der oberen Extremitäten sowie schlechter Korrelation zu anatomischen Läsionen und schließlich der hohen inter- und intraindividuellen Variabilität (13) ist die EDSS nach wie vor der Goldstandard zur Bewertung neurologischer Behinderungen und wird als klinischer Parameter in den meisten aktuellen Therapiestudien eingesetzt.

In allen Untersuchungen zum natürlichen Verlauf der Erkrankung überwog zu Krankheitsbeginn der schubförmige Verlaufstyp mit einer Häufigkeit von 77 bis 94%; 5 bis 33% zeigten einen primär chronisch-progredienten Verlauf (14). Weinshenker et al. fanden in einer epidemiologischen Studie bei 1055 MS-Patienten nach 6-10 Jahren bei 30-40% der Patienten eine progrediente Verlaufsform (15). Somit geht nach etwa 10-15 Jahren ein nicht unerheblicher Anteil der zu Krankheitsbeginn schubförmigen MS in die chronisch-progrediente Verlaufsform über.

Neueren Untersuchungen zufolge ist die Lebenserwartung nicht wesentlich eingeschränkt und unterscheidet sich nur geringfügig oder gar nicht von

derjenigen der Allgemeinbevölkerung. Allerdings sind Depressionen und die Selbstmordrate signifikant erhöht (16).

Die durchschnittliche Schubrate beträgt etwa 0,5-0,8 Schübe pro Jahr und ist in den ersten Krankheitsjahren am höchsten, wobei die Mehrzahl der Schübe im Zeitraum von etwa 4 Wochen eine deutliche Besserung erfährt. Nach 6 Monaten ist die weitere spontane Rückbildung eines Schubes unwahrscheinlich, so dass dann von einem Residualzustand ausgegangen werden muss. Aus mehreren Untersuchungen ist bekannt, dass das Ausmaß der Behinderung günstiger zu sein scheint als allgemein angenommen wird: so war z.B. in einer Querschnittsuntersuchung bei einer mittleren Krankheitsdauer von 15,4 Jahren die mittlere EDSS 3,5, ein Schweregrad, der einer uneingeschränkten Gehstrecke entspricht (17). Übereinstimmend stellten mehrere Untersucher eine bimodale Häufigkeitsverteilung der EDSS fest, wobei sich bei EDSS 1 und bei EDSS 6 und 6,5 ein Maximum zeigte (14). Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass Patienten unterschiedlich lange auf verschiedenen Stufen der EDSS verweilen. Im Durchschnitt befinden sie sich mit etwa 4 Jahren am längsten im Stadium EDSS 1 und mit etwa einem Jahr am kürzesten bei EDSS 4 und 5 (18). Etwa die Hälfte aller Patienten ist nach 15-18 Jahren auf eine Gehhilfe angewiesen. Nicht unerheblich ist der Anteil der so genannten „benignen“ MS, d.h. derjenigen Patienten, die nach 10 Jahren Krankheitsdauer keine oder nur eine mäßige Behinderung haben und uneingeschränkt gehfähig sind. Dieser Anteil liegt in mehreren Studien bei immerhin 20-40% (14). Allerdings finden in diesen Betrachtungen die frühen neurokognitiven Beeinträchtigungen bisher keine Beachtung.

Von jeher gilt bereits bei der Diagnosestellung dem weiteren Krankheitsverlauf und der möglichst frühzeitigen Stellung einer Prognose großes Interesse. Der chronisch-progrediente Krankheitsverlauf ist im Allgemeinen mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert als die schubförmige MS. Ein schwerer Behinderungsgrad nach 5 Jahren Krankheitsdauer, residuale pyramidale oder zerebelläre Defizite 6 Monate nach einem Schub, höheres Erkrankungsalter,

Schübe mit motorischer, zerebellärer und möglicherweise Hirnstammsymptomatik und häufige Schübe in den ersten Krankheitsjahren sind Indikatoren für die rasche Entwicklung späterer neurologischer Behinderungen oder eine eingeschränkte Lebens-erwartung (19). Den mit paraklinischen Untersuchungsmethoden (Kernspin-tomographie, evozierte Potentiale, Liquoranalyse) erhobenen Befunden kommt bei bereits gesicherter MS im Verlauf keine wesentliche prognostische Bedeutung zu. Allerdings stellen diese Untersuchungsmethoden bei klinisch isolierten demyelinisierenden Syndromen eine wertvolle differential diagnostische Hilfe dar. In diesem Zusammenhang ist die Anzahl entzündlicher Läsionen im kranialen MRT der stärkste Prädiktor in Bezug auf die Entwicklung zur klinisch gesicherten MS (20).

1.3 Immunmodulatorische Therapie der MS

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kommt neben einer wahrscheinlich multifaktoriellen genetischen Disposition und exogenen Triggerfaktoren autoimmunen Phänomenen gegenüber Bestandteilen des zentralen Nervensystems die entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu (21;22). Die meisten der bislang getesteten immunprophylaktischen Therapien der multiplen Sklerose haben zum Ziel, die T-Zell-vermittelte Immunreaktion zu dämpfen. Hierbei spielen sowohl eine auch die Antikörperproduktion einbeziehende, globale Immunsuppression als auch eine gezielte Blockade der T-Zell-Aktivierung eine wichtige Rolle. Weitere Angriffspunkte etablierter oder in der Entwicklung befindlicher Therapien zielen auf die Verminderung der Transmigration von Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke und die Verhinderung der Freisetzung zytotoxischer Substanzen. Auch die Induktion körpereigener immunregulatorischer Faktoren scheint von Bedeutung (22). Neben diesen immunpro- phylaktischen Therapieansätzen gewinnen in der experimentellen Therapieforschung zunehmend auch restaurative Ansätze, wie zum Beispiel die Förderung der Remyelinisierung oder einer Verminderung des axonalen Schadens im ZNS, an Bedeutung (23). Im Rahmen klinischer und

experimenteller Studien werden derzeit eine Reihe anderer Substanzen getestet, die jedoch für den breiten klinischen Einsatz noch nicht geeignet sind (24). Hierbei werden insbesondere spezifische Formen der Immunmodulation untersucht wie die T-Zell-Vakzination und die Gabe von anti-CD4-Antikörpern, Myelinpeptiden oder oralem Myelin (25). Andere, spezifische immunmodulatorische Ansätze umfassen den Einsatz von TGF- β , löslichem TNF-Rezeptor, Interleukin-10 oder Antikörpern gegen ICAM-1, VLA-4 und LFA-1 (26). Strategien zur Förderung der Remyelinisierung befinden sich ebenfalls noch im präklinischen Stadium. Für die Zukunft könnte die Gliazell-Transplantation oder die Behandlung mit rekombinanten Wachstumsfaktoren zur Stimulation der Regeneration und funktionellen Wiederherstellung insbesondere für die chronisch-progredienten Verläufe von Interesse sein (27).

Eine kausale Therapie bzw. Heilung der MS ist bis heute nicht möglich. Allerdings steht neben neurophysiologisch begründeten krankengymnastischen Übungsbehandlungen, der physikalischen Therapie, der Ergotherapie, rehabilitativen Verfahren und begleitender psychologischer Stützung eine vielfältige, effektive symptomatische Pharmakotherapie zur Verfügung (28). Demgegenüber ist es das Ziel der kausalorientierten, immunmodulatorischen Therapie, den Verlauf der Erkrankung selbst günstig zu beeinflussen. Dabei unterscheidet man die Therapie des akuten Schubes mit dem Ziel, die Schubdauer abzukürzen, von einer langfristigen, prophylaktischen Therapie, die die Schwere und Häufigkeit von Schüben verringern und das Ausmaß der fortschreitenden Behinderung günstig beeinflussen soll.

Die Behandlung des schweren MS-Schubes besteht heutzutage in einer Kortikosteroid-Pulstherapie. Kortikosteroide kürzen die Schubdauer ab und beschleunigen die Rückbildung der Symptomatik, haben aber wohl keinen Einfluss auf das Ausmaß der Rückbildung oder den langfristigen Verlauf der MS (27). Die Indikation zur Einleitung einer langfristigen, prophylaktischen Therapie ergibt sich aus der Häufigkeit und der Schwere der Schübe. Das primäre Therapieziel besteht zum einen in der Reduktion der Schubfrequenz, zum

anderen aber auch darin, langfristig die Entwicklung von kumulierten neurologischen Defiziten abzuschwächen oder im günstigsten Fall ganz zu verhindern. Grundsätzlich wird die Therapie dann als indiziert angesehen, wenn in den vergangenen zwei Jahren zwei oder mehr Schübe aufgetreten sind. Die Therapie der Wahl für Patienten mit schubförmiger MS stellt die Behandlung mit rekombinantem Interferon- β dar (27). Interferon- β zählt zur Gruppe der Zytokine und hat antivirale, antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften. Als Alternative steht das seit 2001 in Deutschland zugelassene Glatirameracetat (Copaxone®) zur Verfügung. Glatirameracetat ist ein synthetisches Polypeptid, das ursprünglich zur Krankheitsauslösung der MS im Tiermodell, der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE), entwickelt wurde, wobei sich schnell zeigte, dass es, entgegen der Erwartung, die Krankheitssymptomatik abschwächen konnte. Intravenöse Immunglobuline werden zunehmend erfolgreich bei verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen eingesetzt (29). Zur schubförmigen MS liegen Untersuchungen der Evidenzklasse I und II vor. Aufgrund der Größe der Studien und teilweise Mängeln im Studiendesign im Vergleich zu anderen Therapeutika bei MS (Beta-Interferone und Glatirameracetat) sind IVIg trotz positiver Studienergebnisse derzeit nicht Mittel der 1.Wahl, wohl aber eine Alternative, wenn eine Behandlung mit Beta-Interferon oder Glatirameracetat wegen Nebenwirkungen nicht toleriert oder aufgrund der Notwendigkeit häufiger Injektionen abgelehnt wird. Bei fehlender Wirksamkeit von Beta-Interferon oder Glatirameracetat stellt IVIg demgegenüber bei schweren Verläufen keine Alternative im Sinne einer immunmodulatorischen Eskalationstherapie dar. Als Dosierung bei schubförmiger MS wird eine monatliche Verabreichung von 0,2g/kg KG empfohlen (30). Allerdings können IVIG als einziges immunmodulatorisch wirkendes Medikament auch während der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden.

Neben den neueren immunmodulierenden Therapieformen existieren schon seit langem immunsuppressive Therapieansätze. Azathioprin (Imurek) ist ein schwaches Chemotherapeutikum, das in den Purinnucleotid - Stoffwechsel eingreift. Es ist in der Lage, im Tiermodell der MS die akute und chronische

EAE zu unterdrücken (31). Therapiestudien zu Azathioprin wurden seit 1972 in grosser Anzahl publiziert. 1991 fassten Yudkin et al. alle bis dahin publizierten Doppelblindstudien in einer Metaanalyse zusammen. Diese Metaanalyse bestätigte, dass Azathioprin die Schubrate senkt und die Progression verringert. Im Jahr 2000 wurde Azathioprin aufgrund der vorliegenden Studiendaten zur Therapie der schubförmigen MS in Deutschland zugelassen. Der Einsatz beim sekundär chronisch-progredienten und primär chronisch-progredienten Verlauf ist nach wie vor als sog. off label use ein individueller Heilversuch. Im Bereich der schubförmigen MS ist das oral applizierbare Azathioprin zum jetzigen Zeitpunkt dann indiziert, wenn Interferon- β und Glatirameracetat vom Patienten wegen der Injektionen abgelehnt werden, wenn Kontraindikationen gegen die zugelassenen Immunmodulatoren bestehen oder als Kombinationstherapie mit Interferon- β wenn ein unzureichender Therapieeffekt unter immunmodulatorischer Therapie angenommen werden muss (32).

Bei Patienten mit schwerem, schubförmigen Verlauf, d. h. häufigen Schüben und/oder rasch zunehmendem neurologischen Defizit, ist der Einsatz von Mitoxantron zu erwägen. Mitoxantron (Novantron®, MIX) ist ein Zytostatikum vom Anthrachinolintyp. Es unterdrückt die Entwicklung von autoreaktiven T-Zellen und behindert die Produktion von Autoantikörpern in B-Lymphozyten.

Die Multiple Sklerose-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), bestehend aus den Mitgliedern der ärztlichen Beiräte der deutschsprachigen MS-Gesellschaften (Österreich, Schweiz, BRD) unter der Federführung der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), fasst den derzeitigen Wissensstand in folgenden allgemeinen Therapieempfehlungen zusammen (s. Abb.2):

- Ein relevanter akuter Schub wird mit einer hochdosierten Kortikosteroid-Pulstherapie und anschließender oraler Gabe für 14 Tage behandelt.
- Bei schubförmiger Verlaufsform kommt in erster Linie eines der Interferon- β -Präparate oder Glatirameracetat in Frage.

- Bei schwerer Verlaufsform mit weiteren Schüben und Progression unter der Basistherapie sollte der Einsatz von Mitoxantron oder Cyclophosphamid erwogen werden.
- Bei sekundär chronisch-progredientem Verlaufsform ist die Behandlung mit Interferon-β-1b ebenfalls angezeigt, solange noch Schübe auftreten.
- Bei primär chronisch-progredienter Verlaufsform existiert derzeit keine wissenschaftlich abgesicherte kausalerorientierte Therapie. Hier ist intensiven symptomatischen Maßnahmen der Vorzug zu geben. Analog zur sekundär chronisch-progredienten Form könnten auch hier wiederholte Kortikosteroid-Pulstherapien durchgeführt werden.

1.4 Cyclophosphamid (Endoxan®)

1.4.1 Stoffeigenschaften

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien und leitet sich von Stickstoff-Lost (Kampfgas) ab. Es ist phasenspezifisch, d.h. es greift nur während der DNA-Synthese ein. Als Alkylans bewirkt es die Alkylierung von Nukleinsäuren, woraufhin es zur abnormen Basenpaarung und zu einer Vernetzung von DNA bzw. RNA-Strängen kommt. Die Metabolisierung findet in der Leber statt (Oxydation durch das Zytochrom P450). Cyclophosphamid besitzt eine unspezifische immunsupprimierende Wirkung, wobei jüngere Studien auch für die Annahme eines selektiven Effekts auf das Immunsystem sprechen. Aktuell wird Cyclophosphamid in Kombination mit anderen Zytostatika zur Behandlung von Leukämien, Lymphomen, Adenokarzinomen und anderen malignen Erkrankungen eingesetzt. Außerdem hat es sich bei immunassoziierten Erkrankungen bewährt: Dokumentiert sind Erfolge bei idiopathischem nephrotischen Syndrom, Lupus erythematodes, der Wegener'schen Granulomatose, der Polyarteriitis nodosa, der therapierefraktären Polymyositis und bei inflammatorischen Neuropathien. Eine

Cyclophosphamid-Stoßtherapie wird für die Lupusnephritis empfohlen. Seit neuestem findet es auch Anwendung bei der schweren systemischen juvenilen rheumatischen Arthritis, sowie bei interstitiellen Lungenerkrankungen aufgrund von Kollagenosen.

1.4.2 Cyclophosphamid bei Multipler Sklerose

Zur Therapie der Multiplen Sklerose mit Cyclophosphamid liegen mehrere Studien bei chronisch-progredientem Krankheitsverlauf vor. Es handelt sich hierbei bis auf die kanadische Untersuchung (33) um Studien mit Klasse-II-Evidenz. Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie liegt nicht vor, ebenso wenig Studien mit aussagekräftigen kernspintomographischen Daten, wie sie heutzutage zur objektiven Darstellung des Wirksamkeitsnachweis gefordert werden. Der überwiegende Teil der behandelten Patienten war schwer betroffen mit einer mittleren EDSS um 6,0. Studien mit Klasse-II-Evidenz berichten sowohl über eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes (36) als auch über einen fehlenden Behandlungserfolg (34), wobei zumeist der Effekt einer einmaligen Therapie entweder in fixer Dosierung oder angepasst an den Leukozytennadir in den nachfolgenden 1 bis 3 Jahren untersucht worden war. Insgesamt wurden in den publizierten Studien zu Cyclophosphamid bei Multipler Sklerose 524 Patienten untersucht. Nach Weiner et al. (36) sollen besonders junge Patienten unter 40 Jahren mit sekundär progredientem Krankheitsverlauf von der Therapie profitieren. Der Vergleich zwischen einmaliger Erhaltungstherapie und regelmäßigen Auffrischinfusionen ergibt ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Entscheidend für die Wirksamkeit der Therapie scheint aber zu sein, dass sie in zyklischer Form in 4- bis 6-wöchigem Abstand mit einer Dosierung um 600mg/m² Körperoberfläche durchgeführt wird. Die Dosis sollte sich an der Reduktion der Gesamtleukozytenzahl (Nadir) orientieren und nur unter Aufsicht eines in der Chemotherapie erfahrenen Arztes in enger Zusammenarbeit mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden. Ziel ist eine Leukozytensuppression < 2000/µl, ggf. ist eine Dosissteigerung um 15% der vorherigen Dosis vorzunehmen.

Unmittelbar vor der Auffrischungs-Infusion sollten die Leukozyten wieder > 4000/ μ l sein, ansonsten ist eine Dosisanpassung vorzunehmen:

- bei Leukozyten 3000-4000/ μ l 75% der Dosis
- bei Leukozyten 2000-3000/ μ l 50% der Dosis
- bei Leukozyten < 2000/ μ l bis zum Wiederanstieg über 2000/ μ l abwarten.

Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Studien zur Therapie der Multiplen Sklerose mit Cyclophosphamid weder ein genereller Wirksamkeitsnachweis noch die Überlegenheit eines bestimmten Therapieschemas abgeleitet werden. Es gibt keine ausreichende Klasse-I-Evidenz, die eindeutig die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei der MS belegt, doch erscheint es der MSTKG angesichts fehlender anderer Optionen gerechtfertigt, Cyclophosphamid in besonders schweren und rasch progredient verlaufenden Erkrankungsfällen als Eskalationstherapie nach Ausschöpfung der zuvor aufgeführten Medikamente einzusetzen.

1.5 Ziel dieser Arbeit

Da der Einsatz von Cyclophosphamid bei der chronisch-progredienten MS nach wie vor kontrovers diskutiert wird, erschien es sinnvoll, weitere, über einen längeren Zeitraum gesammelte klinische Erfahrungen eines MS-Zentrums zusammenzustellen. Es wurden deshalb retrospektiv die Krankenakten aller MS Patienten, die zwischen 1983 und 2000 an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg mit Cyclophosphamid behandelt worden waren, detailliert mit der Frage nach dessen therapeutischen Nutzen analysiert.

Teile dieser Arbeit wurden mit dem Titel „Pulse-dose cyclophosphamide in multiple sclerosis: a retrospective survey of 118 patients“ auf dem Kongress der ENS 2002 in Berlin präsentiert.

Folgende Fragestellungen standen im Vordergrund der Arbeit:

- 1) *Kann Cyclophosphamid bei chronisch-progredienter MS den Krankheitsverlauf zumindest über einen gewissen Zeitraum stabilisieren?*

- 2) *Ist die Therapie in der Hand des Erfahrenen ausreichend sicher und gut verträglich?*

- 3) *Gibt es Hinweise auf eine bestimmte Patientengruppe, die von einer Cyclophosphamid-Therapie am ehesten profitieren kann?*

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 1983 und 2000 wurden insgesamt 118 MS Patienten in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg mit Cyclophosphamid behandelt (Abb. 3). Davon waren 75 Frauen und 43 Männer. Die Patienten wurden aus archivierten Arztbriefen identifiziert. Um die Patienten möglichst vollständig zu ermitteln, wurden alle Arztbriefe dieser 17 Jahre gesichtet und anschließend die relevanten Daten anhand eines standardisierten Fragebogens (s. Anhang I) aus den zugehörigen Krankenakten extrahiert.

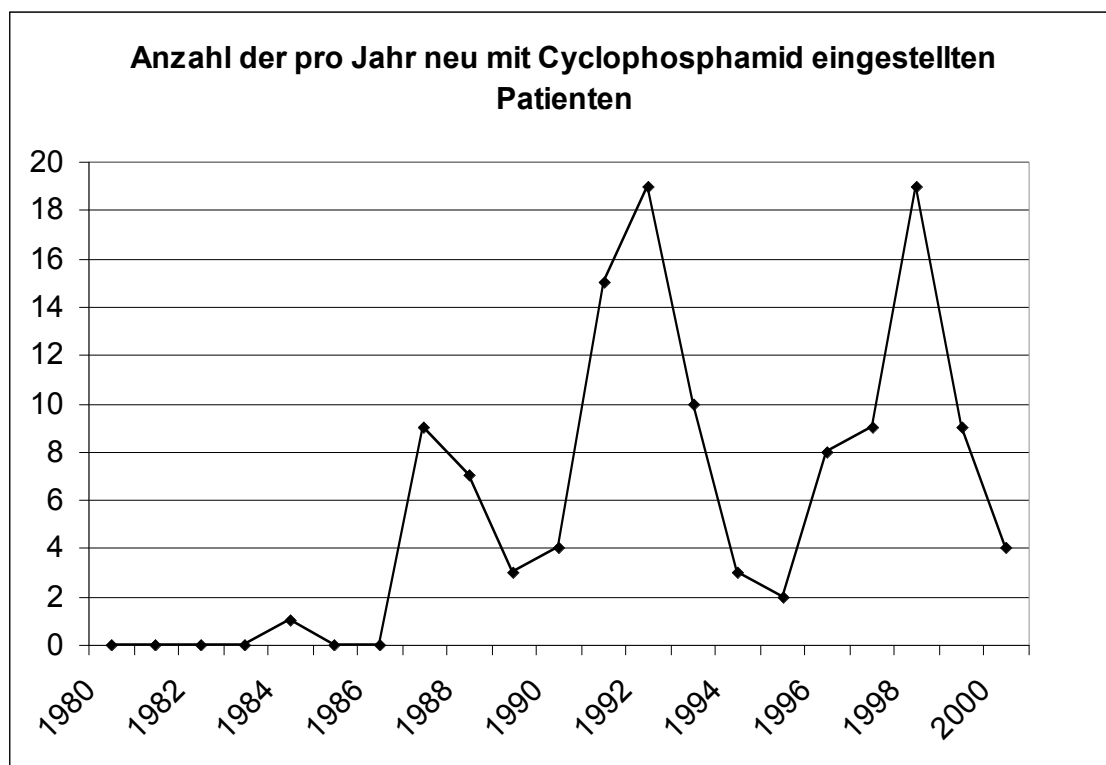


Abbildung 3: An der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurde Cyclophosphamid seit Mitte der 80er Jahre unter standardisierten Bedingungen eingesetzt, schwerpunktmäßig in den 90er Jahren.

2.2 Therapieschema

In der Regel wurde Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie mit einer Induktionstherapie und regelmäßigen Auffrischungsinfusionen gemeinsam mit Methylprednisolon (Urbason®) appliziert. Die Erhaltungszyklen wurden im ersten Jahr alle 4-6 Wochen, im zweiten Jahr alle 8 Wochen und im dritten Jahr alle 3 Monate verabreicht (s. Tab. 1 und 2).

Tag	Cyclophosphamid, Endoxan®	Uromitexan®	Antiemese
1- 3/5	Etwa 2l trinken, Sterofundin 1000 ml, Endoxan® 350 mg/m ² KOF über 1 Stunde	Je 1 Amp (400mg) i.v. vor und 4 h nach Endoxan®	1 Amp Tropisetron, Navoban® oder 1 Amp Alizaprid, Vergentan®, direkt vor Endoxangabe

Tabelle 1: Schema der Induktionstherapie

Tag	Endoxan®	Uromitexan®	Antiemese
1	Etwa 2l trinken Sterofundin 1000ml Endoxan® 600mg/m ² KOF über 1 h	Je 1 Amp (400 mg) i.v. vor und 4 h nach Endoxan®	1 Amp Navoban® oder 1 Amp Vergentan® direkt vor Endoxangabe

Tabelle 2: Schema der Erhaltungstherapie

2.3 Evaluation des Therapieeffekts und der Nebenwirkungen

Die Beurteilung des Therapieeffekts und der Nebenwirkungen erfolgte durch folgende Parameter:

- Globale Effektivität:

Die Einteilung wurde in die drei Kategorien ‚besser – stabil – schlechter‘ im Vergleich zum Verlauf vor Tx vorgenommen, entsprechend den in den Krankenakten niedergelegten Befunden und Bewertungen.

- EDSS:

Allgemein gültige erweiterte Kurtzke-Skala von 0,0 – 10,0 (s. Tab. 3). Während die Werte bis 3,5 verschiedene neurologische Funktionssysteme berücksichtigen, werden die EDSS-Werte ab 4,0 im Wesentlichen durch Einschränkung der Gehfunktion bzw. Mobilität definiert.

- Progressions-Index:

Quotient aus EDSS und Dauer der Erkrankung

- Nebenwirkungen:

Es wurden die einzelnen Nebenwirkungen nach deren Häufigkeit sowie Ausprägung beurteilt. Die Einteilung erfolgte in: Keine Nebenwirkung – Nebenwirkungen mit leichter Beeinträchtigung – Nebenwirkungen mit starker Beeinträchtigung – Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen.

0.0	Normale neurologische Untersuchung (Grad 0 in allen funktionellen Systemen)
1.0	Keine Behinderung, minime Abnormität in einem funktionellen System (d.h. Grad I)
1.5	Keine Behinderung, minime Abnormität in mehr als einem FS* (mehr als einmal Grad I)
2.0	Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, andere 0 oder I)
2.5	Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, andere 0 oder I)
3.0	Mäßiggrade Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, andere 0 oder I) oder leichte Behinderung in drei oder vier FS (3 oder 4 FS Grad 2, andere 0 oder I), aber voll gehfähig.
3.5	Voll gehfähig, aber mit mäßiger 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 I)
4.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder I)

4.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung (ein FS Grad 4, übrige 0 oder I)
5.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen). (Ein FS Grad 5, übrige 0 oder I; oder Kombination niedrigerer Grade, die aber über die Stufe 4.0 geltenden Angaben hinausgehen).
5.5	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen (FS Äquivalente wie Stufe 5.0)
6.0	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen. (FS-Äquivalente: Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 3 plus)
6.5	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen (FS-Äquivalente wie 6.0)
7.0	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe (FS-Äquivalente Kombinationen von mehr als zwei FS Grad 4 plus, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein)
7.5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl (FS-Äquivalente wie 7.0)
8.0	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme (FS-Äquivalente Kombinationen meist von Grad 4 plus in mehreren Systemen)
8.5	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich (FS-Äquivalente wie 8.0)
9.0	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen, meist Grad 4 plus)
9.5	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren (FS-Äquivalente sind Kombinationen von fast lauter Grad 4 plus)
10.0	Tod infolge MS
Funktionssysteme: 1. Pyramidenbahn (z.B. Lähmungen) 2. Kleinhirn (z.B. Ataxie, Tremor) 3. Hirnstamm (z.B. Sprach/Schluckstörungen) 4. Sensorium (z.B. Verminderung des Berührungssinns) 5. Blasen- und Mastdarmfunktionen (z.B. Urininkontinenz) 6. Sehfunktionen (z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld-Skotom) 7. Zerebrale Funktionen (z.B. Wesensveränderung, Demenz)	

Tabelle 3: Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke et al.

2.4 Statistische Auswertung

Die dokumentierte EDSS und der sich daraus ergebende Progressions-Index wurden jeweils zu den folgenden Zeitpunkten aus den Krankenakten extrahiert:

- zwei Jahre vor Therapiebeginn
- zum Zeitpunkt des Therapiebeginns
- am Ende des Therapiezeitraums
- zwei Jahre nach Therapieende
- im Nachbeobachtungszeitraum (Follow-Up, mittlere Länge: 39 Monate)

Da von insgesamt 49 Patienten an mindestens einem Zeitpunkt keine EDSS dokumentiert wurde, wurden nicht-parametrische Tests für unverbundene Stichproben verwendet.

Zunächst wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test (ANOVA on ranks) überprüft, ob sich EDSS bzw. PI-Werte zu wenigstens einem Zeitpunkt vom mittleren Rang der Gesamtgruppe unterschieden. Bei signifikantem Testergebnis wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test post-hoc überprüft, ob sich EDSS und PI-Werte an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten vom Zeitpunkt des Therapiebeginns (Referenzzeitraum) signifikant unterschieden.

Statistische Signifikanz wurde bei p-Werten von < 0.05 angenommen.

Die Analysen erfolgten mit dem Programmpaket SPSS für Windows, Version 11.5.1

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Von den 118 Patienten waren (Tab.4):

Verlaufsform	Chronisch Progredient: 103 Schubförmig: 2 Keine angegeben: 13
Cyclophosphamid-Therapie Dauer	länger als ein Jahr: n=63 kürzer als ein Jahr: n=55
Geschlecht	Frauen: n=75 Männer: n=43
Mittleres Alter bei Therapiebeginn mit Cyclophosphamid	46,6 ± 8,5 Jahre
Mittlere Krankheitsdauer bis Therapiebeginn mit Cyclophosphamid	9,7 ± 5,1 Jahre
Mittlere EDSS bei Therapiebeginn mit Cyclophosphamid	6,0 – 6,5
Durchschnittliche Therapiedauer bei Patienten, die Cyclophosphamid länger als ein Jahr bekommen haben	28,8 ± 12,3 Monate
Durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum	39,3 ± 28,7 Monaten
Durchschnittliche Gesamtdosis	12,3 ± 7,4 g

Tab.4: Allgemeine Angaben der Gesamtpopulation

- Indikationen für Cyclophosphamid:
 - In den meisten Fällen ein drohender Gehverlust.
 - Zwei Patienten zeigten bei dem klinischen Bild einer schweren Retrobulbärneuritis keine Besserung auf Cortison.
 - Bei einer Patientin manifestierte sich eine chronisch-progrediente MS nach der ersten Schwangerschaft, β -Interferon und Cortison hatten zuvor keine Wirkung gezeigt.

- Verlaufsformen zu Beginn der Endoxan®-Therapie (Tab. 5):

Verlaufsform	Anzahl Patienten
SPMS	69 (59%)
PPMS	25 (21%)
CP ohne nähere Angabe	5 (4%)
CP mit RR	4 (3%)
RR mit Residuen	2 (2%)
Ohne Angabe	13 (11%)

Tabelle 5: Verlaufsformen bei Therapiebeginn

- Vor Beginn der Cyclophosphamid-Therapie waren die unten aufgeführten Immunmodulatoren ohne bzw. mit nur kurzzeitigem Therapieerfolg eingesetzt worden (Tab.6). Die Dauer des jeweiligen Einsatzes variierte zwischen einer einmaligen Applikation und mehreren Jahren.

Medikament	Anzahl	Prozent(%)
Azathioprin, Imurek®,	64	54
β-Interferon, Betaferon®	11	9
MTX	8	7
Mitoxantron	8	7
Cyclosporin	6	5
Immunglobuline	4	3
Copolymer 1	2	2
Rebif® (= IFN-β)	2	2
DSG	2	2
Linomide	2	2
Alexan	2	2
Avonex® (= IFN-β)	1	1

Tabelle 6: Vor der Cyclophosphamid-Therapie eingesetzte Immunmodulatoren

3.2 Einteilung des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt:

- 1) 63 Patienten, die Cyclophosphamid länger als ein Jahr erhielten.
- 2) 55 Patienten, die Cyclophosphamid weniger als ein Jahr erhielten.

Diese Unterteilung wurde gewählt, da die Beurteilung des Therapieeffekts angesichts des spontanen Krankheitsverlaufs und der Dauer des Therapieschemas erst nach einem längeren Behandlungs- und Beobachtungszeitraum sinnvoll erscheint bzw. verlässlichere Aussagen zulässt. Der Hauptauswertungsteil bezieht sich auf die 63 Patienten, die Cyclophosphamid länger als ein Jahr bekommen haben. Die Gründe für die kurze Behandlungsdauer der restlichen 55 Patienten werden später gesondert angeführt.

3.3 Ergebnisse der über ein Jahr therapierten Patienten

Von den 63 Patienten waren (Tab.7):

Geschlecht	Weiblich: 38 (60%) Männlich: 25 (40%)
Mittleres Alter	46,1 ± 8,5 Jahre
Mittlere Krankheitsdauer	9,4 ± 5,1 Jahre
Mittlere Therapiedauer	28,8 ± 12,3 Monate

Tabelle 7: Angaben zu den 63 Patienten, die Cyclophosphamid länger als 1 Jahr appliziert bekommen haben

- Die Patienten wiesen bei Endoxangabe folgende Verlaufsformen auf (s. Tab. 8):

Verlaufsform	Anzahl Patienten
SPMS	36 (57%)
PPMS	11 (17%)
CP	5 (8%)
CP mit RR	3 (5%)
RR mit Residuen	2 (3%)
Ohne Angabe	6 (10%)

Tabelle 8: Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Verlaufsformen

3.3.1 Globale Beurteilung

- Bei der globalen Beurteilung waren im Vergleich von Therapiebeginn zu Therapieende von 63 Patienten 8 (13%) gebessert, 45 (71%) stabil und 10 (16%) verschlechtert (s. Abb. 4).

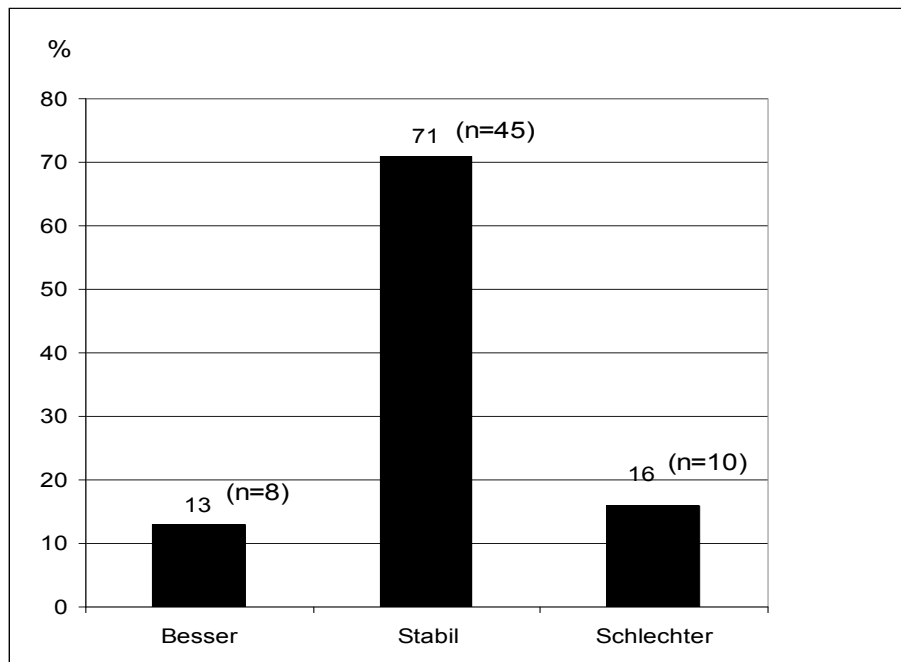


Abbildung 4: Prozentuale Einteilung der Patienten nach globaler Effektivität der Therapie in „besser“, „stabil“ und „schlechter“; absolute Zahlen in Klammern

3.3.2 EDSS/PI

Der EDSS-Wert bei Therapiebeginn lag zwischen 2,0 und 8,0, wobei sich ein Mittelwert von 6,0 bzw. ein Median von 6,3 ergab. Ein p-Wert von < 0.001 im Kruskal-Wallis-Test zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungs- zeiträumen an.

Die mediane EDSS zwei Jahre vor Therapiebeginn betrug 5,0 und stieg zu Beginn der Therapie signifikant auf 6,25 ($p < 0.001$). Am Ende der 2 ½ jährigen Behandlung betrug die mediane EDSS 6,5 und unterschied sich nicht mehr signifikant vom Therapiebeginn ($p = 0.425$). Mit einem Median von jeweils 7,0 unterschieden sich die EDSS-Werte sowohl zwei Jahre nach Therapieende ($p = 0.011$) als auch im Follow-Up (39 Monate nach Therapieende, $p = 0.003$) signifikant von den EDSS-Werten bei Therapiebeginn (s. Abb. 5).

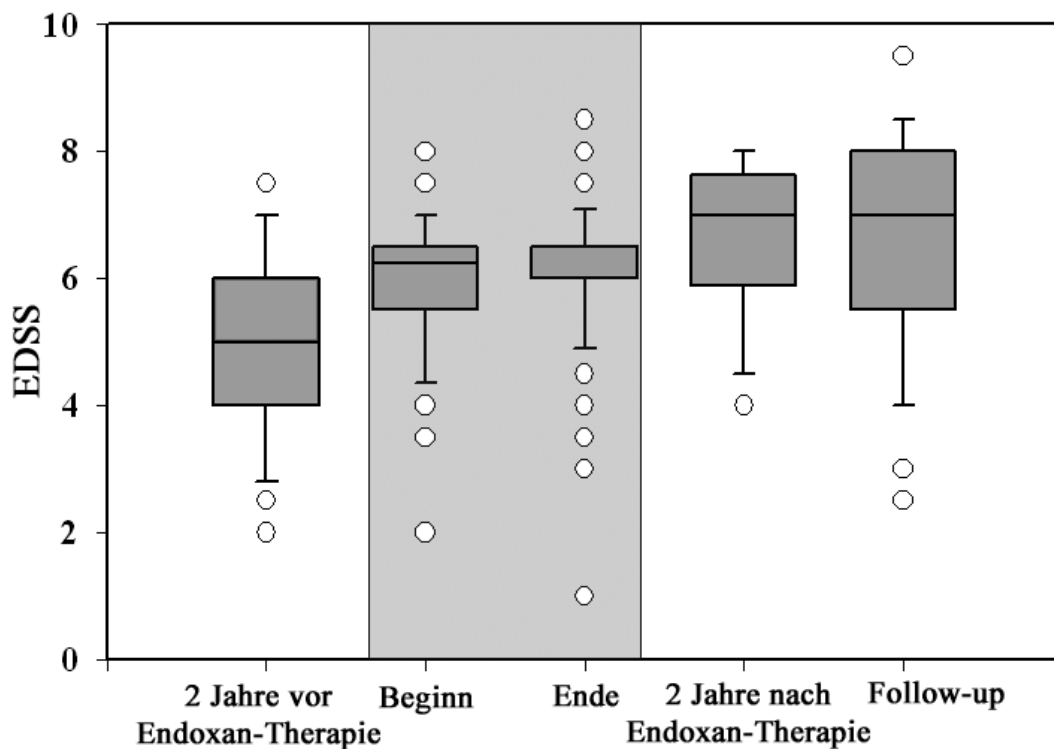


Abbildung 5: Verlauf der EDSS-Werte

Die Ermittlung des Progressions-Indexes (PI), des Quotienten aus EDSS und Erkrankungsdauer, zeigte eine ähnliche Tendenz (s. Abb. 6). Auch hier zeigte ein p-Wert von 0.004 im Kruskal-Wallis-Test statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungszeiträumen an: Bei höchsten Werten zu Therapiebeginn (Median 0,64) fiel der PI zu Therapieende signifikant ($p=0.038$) auf 0,5 und während des Nachbeobachtungszeitraumes ebenfalls signifikant ($p<0.001$) auf 0.44.

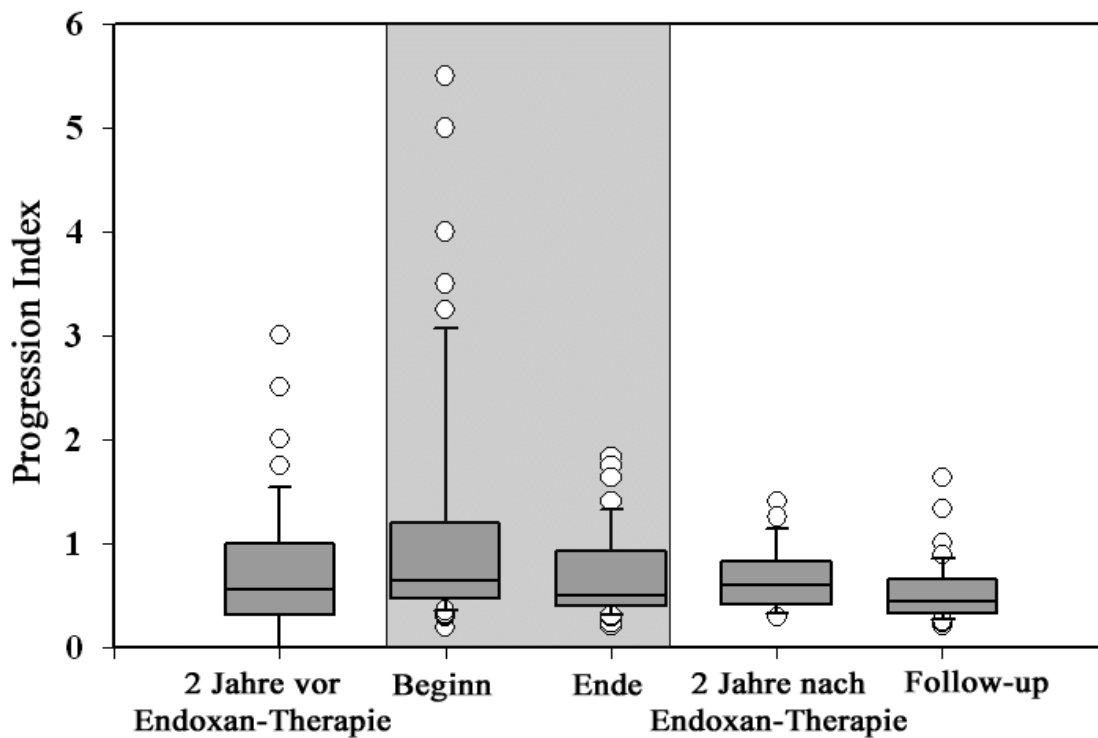


Abbildung 6: Verlauf des Progression-Index

3.3.3 Vergleich zwischen den Patienten mit PPMS- und SPMS-Verlauf

Von den 63 Patienten waren 11 als PPMS diagnostiziert, 36 als SPMS. Von den 11 PPMS Patienten waren 4 (36%) gebessert, 5 (46%) stabil und 2 (18 %) verschlechtert. Von den 36 SPMS Patienten waren 9 (25%) gebessert, 23 (64%) stabil und 4 (11%) verschlechtert (s. Tab 9). Zwischen primär und sekundär chronisch-progredienten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf ($p=0.190$, exakter Binomialtest).

	Anzahl stabil oder gebessert	Anzahl verschlechtert
Primär chronisch progredient	9	2
Sekundär chronisch progredient	32	4

Tabelle 9: Vergleich der Auswirkung der Verlaufsform auf den Therapieeffekt

3.3.4 Der Einfluss von Cortison auf die Wirkung von Cyclophosphamid

Von den 63 über 1 Jahr behandelten Patienten bekamen 43 zu den Cyclophosphamidinfusionen regelmäßig Methylprednisolon. In der Mehrzahl der Fälle wurde vor der Induktionstherapie 1000mg i.v. Urbason® an drei aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Vor den weiteren Erhaltungstherapiezyklen wurde in den meisten Fällen einmalig 500mg i.v. Urbason® gegeben. Die übrigen 20 erhielten zu den Infusionen nur unregelmäßig bzw. kein Cortison und sind hier deshalb gesondert aufgeführt; sie werden im Folgenden unter ‚ohne Cortison‘ angegeben. Bei den Patienten, die regelmäßig Cortison zu den Zyklen bekommen haben, ergibt sich bei der Beurteilung der Wirksamkeit folgende Verteilung, wie sie in Tab.10 dargestellt ist.:

	Anzahl stabil oder gebessert	Anzahl verschlechtert
Patienten mit Cortison	36	7
Patienten ohne Cortison	19	1

Tabelle 10: Vergleich der Auswirkung von Cortison auf die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Therapie bei chronisch-progredienter MS

Die tabellarische Gegenüberstellung zeigt im analysierten Patientenkollektiv keine wesentliche Überlegenheit der additiven Cortisongabe ($p=0.139$, exakter Binomialtest). Auch der Vergleich mit den in der Graphik 1 dargestellten Daten ergibt eine weitgehende Übereinstimmung der Verlaufsbewertung.

3.3.5 Die Wirkung von Cortison auf die Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Ausprägung der Nebenwirkungen mit bzw. ohne Cortison ergab sich folgendes Bild (s. Abb. 7): Mit Cortison gaben 4 Patienten (10%) keine Nebenwirkungen an, ohne 9 (45%). Bei den schwachen Nebenwirkungen fanden sich in der Cortisongruppe 31 Patienten (73%), in der Gruppe ohne Cortison 7 (35%). Über starke Nebenwirkungen klagten unter Cortison 7 Patienten (17%), im Vergleich zu 4 Patienten (20%) in der Gruppe ohne Cortison.

Dabei erreichten 6 der 43 mit Cortison behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung einen Leukozyten-Nadir von $< 2000/\mu\text{l}$ und 3 Patienten $< 1000/\mu\text{l}$. 5 dieser Patienten waren in der Gruppe stabil/gebessert, einer in der Gruppe verschlechtert.

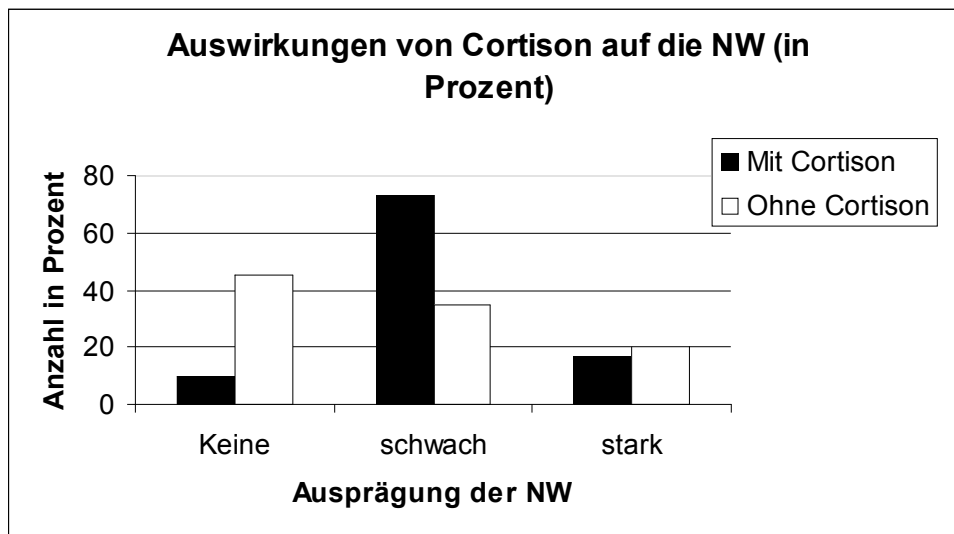


Abbildung 7: Einfluss von Cortison auf die Ausprägung der NW

3.4 Gründe für den Therapieabbruch bei den Patienten mit einer Behandlungsdauer unter einem Jahr

In der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurden im nachuntersuchten Zeitraum 55 Patienten weniger als ein Jahr lang mit Cyclophosphamid behandelt. Im Folgenden werden die Gründe für diese kurze Therapiedauer näher erläutert (s. Tab. 11):

Anzahl Patienten / %	Abbruchgrund
18/33	Progredienz
9/16	Nebenwirkungen
9/16	Ortswechsel
4/8	Patientenwunsch
8/15	Andere Gründe
7/13	Unklarer Abbruchgrund

Tabelle 11: Gründe für den Therapieabbruch bei den Patienten, die kürzer als ein Jahr mit Cyclophosphamid therapiert wurden.

Im Einzelnen stellen sich die Gründe für vorzeitiges Therapieende wie folgt dar:

Progredienz (n=18/33%):

Bei neun Patienten wurde die Behandlung aufgrund fortschreitender Progredienz abgebrochen, die auch dokumentiert werden konnte. Bei weiteren neun Patienten erfolgte der Therapieabbruch aufgrund einer subjektiven Verschlechterung, obwohl diese nicht objektiviert werden konnte. So hatte beispielsweise ein Patient eine Gehstreckenverbesserung von 100 auf 500 m erfahren, gab aber eine Befundverschlechterung an. Ein anderer Patient war am Anfang der Therapie schon rollstuhlpflichtig, konnte aber am Ende der Therapie 60 m mit einer Hilfe gehen.

Nebenwirkungen (n=9/16%):

Hierzu gehörten erhöhte Leberwerte, Blutbildveränderungen, starker Juckreiz, Übelkeit und Abgeschlagenheit.

Ortswechsel (n=9/16%):

Neun Patienten bekamen in Würzburg die Induktionsbehandlung mit Cyclophosphamid und maximal 4 weitere Zyklen, wurden dann jedoch an einer anderen Klinik weiterbehandelt. Die Daten dieser Patienten waren nicht verfügbar. Vier dieser Patienten waren bei ihrer letzten Vorstellung in Würzburg stabil geblieben.

Patientenwunsch (n=4/7%):

Vier Patienten brachen auf eigenen Wunsch und ohne Angabe von Gründen die Therapie ab. Bei allen 4 Patienten war eine objektive Stabilisierung festzustellen.

Spezielle individuelle Gründe (n=8/15%):

Acht Patienten hatten spezielle Indikationen zum Abbruch:

- Patient 1 bekam einen einmaligen Stoß mit Endoxan und Mitoxantron und wurde anschliessend nur mit Mitoxantron weiterbehandelt.
- Patient 2 bekam Anfang Oktober bei einer EDSS von 4.5 die Induktionstherapie mit Endoxan, Ende Oktober bei einer EDSS von 2.5 die erste Auffrischung und wurde anschliessend mit Mitoxantron weiterbehandelt.
- Patient 3 bekam bei einer EDSS von 2.0 die Induktionstherapie und wurde anschliessend mit täglichem Urbason und Imurek weiterbehandelt.
- Patientin 4 bekam einen einmaligen Endoxan Stoß, welcher sie stabilisierte. Aufgrund eines starken dementiellen Abbaus wurde auf weitere Zyklen verzichtet.
- Patient 5 wurden schon einmal 7 g Endoxan 6 Jahre zuvor in einer anderen Klinik appliziert. Hier wurden nochmals 2 Zyklen bei einer EDSS von 6.5 gegeben. Anschliessend wurde 4 Monate auf weitere Zyklen verzichtet. Aufgrund weiterer Progredienz in der Zwischenzeit wurde die Therapie nicht erneut aufgenommen.
- Patient 6 hatte sich nach 6 Monaten Endoxantherapie leicht gebessert, entwickelte aber immer wieder eine Schwäche in den Beinen, woraufhin Endoxan für 3 Monate abgesetzt werden sollte. Anschliessend konnte der Patient nur noch 5 Meter mit 2 Hilfen gehen. Aufgrund des weit fortgeschrittenen Stadiums wurde beschlossen keinen weiteren Zyklus zu applizieren.
- Patient 7 hatte nach 4 Zyklen keinen Leukozytenanstieg mehr über 4000 μ l. Die Therapie wurde daraufhin unterbrochen.

- Patient 8 bekam nach 7 Monaten Cyclophosphamid-Therapie starke Menopause-Beschwerden, woraufhin Cyclophosphamid abgesetzt wurde.

Unklarer Abbruchgrund (n=7/13%):

Bei 7 Patienten konnte der Grund des Abbruchs aus den Krankenakten nicht entnommen werden. Bei 5 dieser 7 Pat. war bis zum Abbruchdatum eine Stabilisierung angegeben.

3.5 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen wurde die Therapie gut vertragen. Abbildung 8 gibt die Verteilung der Nebenwirkungen bei allen 118 Patienten wieder, sowie getrennt für die über ein Jahr behandelten 63 Patienten.

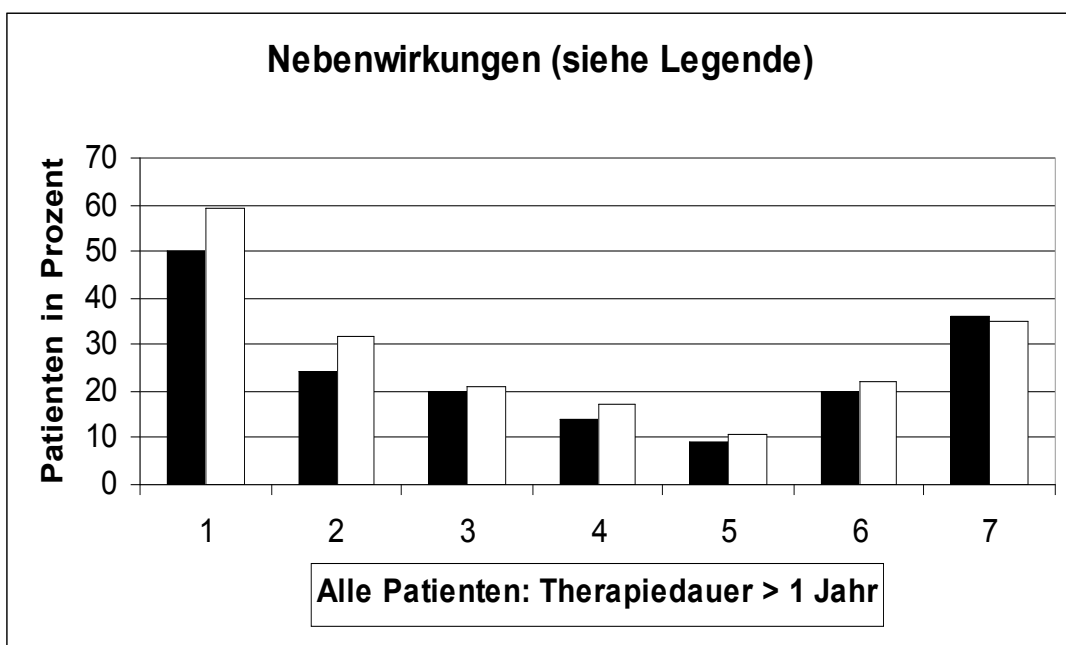


Abbildung 8: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei der Gesamtzahl des Kollektivs und getrennt für die 63 über ein Jahr therapierten Patienten; Nebenwirkungen: 1 – Übelkeit; 2 – Erbrechen; 3 – partieller Haarausfall; 4 – Fatigue; 5 – Kopfschmerz; 6 – Harnwegsproblematik; 7 – Sonstiges; bei max.1-3 Patienten aufgetreten: Diarrhöe, Appetitmangel, Schlafstörungen, Obstipation, Potenzstörungen,

**Mundsoor, Vaginalsoor, Juckreiz, Gastritis, Schwindel,
Leberwerterhöhung, Zahnfleischbluten**

Übelkeit war bei 59 Patienten (50%) die häufigste Nebenwirkung, während Erbrechen nur bei 28 Patienten (24%) dokumentiert war. Die auftretende Alopezie der 24 Patienten (20%) war bis auf eine Ausnahme reversibel. Fatigue wurde bei 17 Patienten (14%) beobachtet. Die berichteten Blasenstörungen erstreckten sich von Brennen beim Wasserlassen über Polyurie, Harnretention und Blasenkrämpfen bis hin zu Einnässen. Kein Patient entwickelte eine hämorrhagische Zystitis oder eine maligne Erkrankung während der Behandlung sowie bis zum Follow-Up.

Da die Ausprägung der individuellen Nebenwirkungen eine große Spannweite aufwies, wurde eine weitere Unterteilung in „Keine Angabe, Abbruch der Behandlung aufgrund von NW, Nebenwirkungen mit starker Beeinträchtigung, Nebenwirkungen mit leichter Beeinträchtigung und keine Nebenwirkungen“ vorgenommen. (s. Abb. 9).

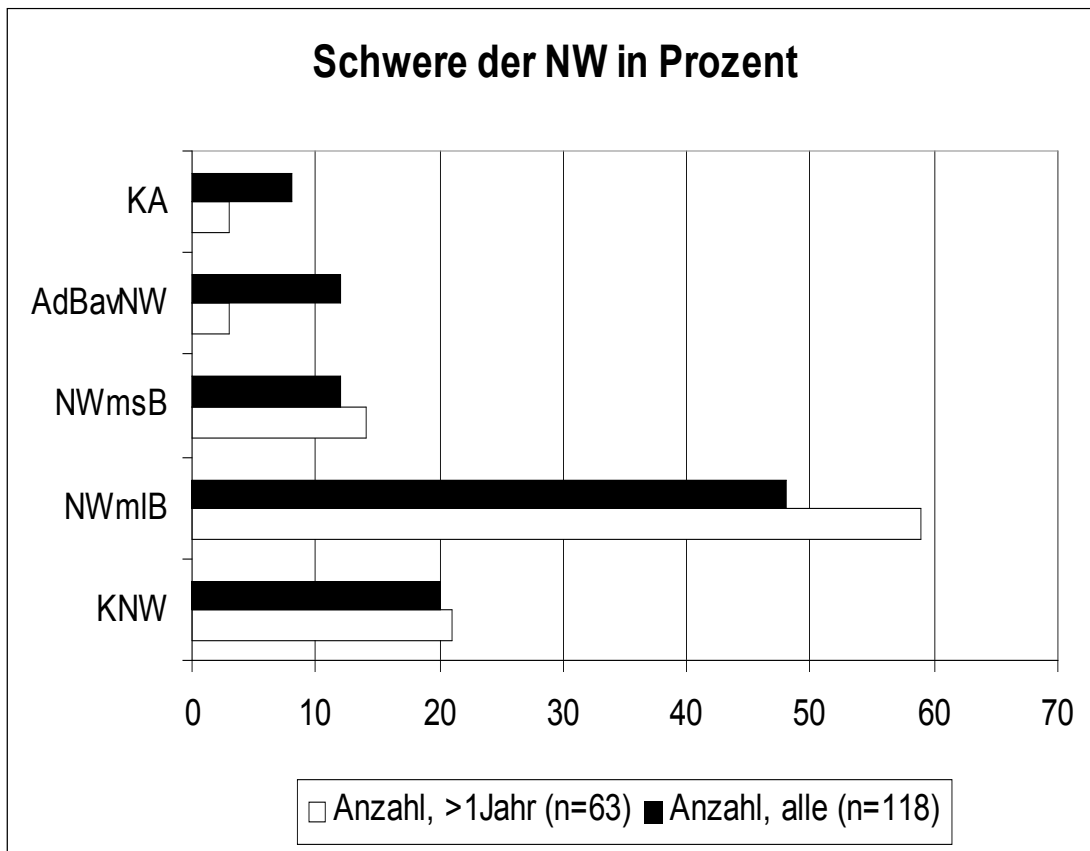


Abbildung 9: Anzahl der unterschiedlichen Ausprägungen der NW auf das Gesamtkollektiv sowie getrennt für die 63 über ein Jahr behandelten Patienten (KA: Keine Angabe, AdBavNW: Abbruch der Behandlung aufgrund von NW, NWmsB: Nebenwirkungen mit starker Beeinträchtigung, NWmlB: Nebenwirkungen mit leichter Beeinträchtigung, KNW: Keine Nebenwirkungen)

Wie man aus der Tabelle erkennen kann, zeigten sich bei den meisten Patienten nur schwache Nebenwirkungen. Bei den über 1 Jahr Therapierten hatten 79,3 % keine bzw. schwache NW, d.h. die Nebenwirkungen traten auf, hielten aber nur kurze Zeit an und beeinträchtigten den Patienten nur geringfügig. Nur bei 11 Patienten (17,5%) waren die NW stark ausgeprägt bzw. so beeinträchtigend, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Betrachtet man die Gesamtpopulation, so entwickelten 80 Patienten (67,9%) keine bzw. schwach ausgeprägte Nebenwirkungen. Hier ist der Anteil der stark beeinträchtigten Patienten bzw. derer, bei denen die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führten, mit 28 (23,6%) höher.

4 Diskussion

4.1 Kritische Betrachtung im Kontext der bereits vorliegenden Daten

Der variable, nie mit Sicherheit vorhersehbare Krankheitsverlauf zu fast jedem Zeitpunkt der Erkrankung erschwert es wesentlich, die Voraussetzungen für eine Studie zu schaffen, welche eindeutige Ergebnisse liefert. Ein nach dem gegenwärtigen Stand optimales Design sollte eine Randomisierung geeigneter Patienten zu den relevanten Studienparametern umfassen (37;38). Die Studie sollte anschließend placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt werden. Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie bei MS wird in der Regel der EDSS-Wert nach Kurtzke (12) herangezogen, wenngleich diese Einteilung viele Unzulänglichkeiten aufweist und zunehmend durch den MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) ergänzt wird (44). Eine Realisierung dieser Voraussetzungen ist bei Einsatz von Cyclophosphamid bei chronisch-progredient verlaufender MS jedoch grundsätzlich nur partiell möglich. Vor allem gestalten die unerwünschten Wirkungen von Cyclophosphamid eine Blindung der Patienten schwierig.

Einige der bisher veröffentlichten Studien erfüllen zumindest einen Teil dieser Kriterien, wie z.B. die kanadische Multicenterstudie oder die Kaiser-Studie (33;34). Beide Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit Cyclophosphamid bei chronisch-progredienter MS gegenüber einer Placebo-Therapie keine wesentlichen Vorteile bringt. Wie von den Protagonisten der Cyclophosphamid-Therapie bei MS betont (36;39), fällt bei beiden erwähnten Untersuchungen auf (33;34), dass nach 2-jähriger Beobachtungsdauer noch ca. 60% der placebobehandelten Patienten stabil oder sogar besser waren. Diese Tatsache steht im Gegensatz zu den Beobachtungen von Hauser et al. (45) und der Multiple Sclerosis Study Group (40), die bei nicht behandelten oder allein mit Kortikoiden behandelten Kontrollgruppen chronisch-progredienter MS-Kranker eine Progression in ca. 75% der Patienten über 1 bzw. 2 Jahre feststellten. Demgegenüber zeigte eine

prospektive Untersuchung des Spontanverlaufs der chronisch-progredient verlaufenden MS bei immerhin 40% der Patienten einen Übergang in eine stabile Krankheitsphase (38). Im Rahmen einer klinischen Studie zur Wirksamkeit von Copolymer 1 bei chronisch-progredienter MS waren nach prospektiver Rekrutierung der Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten sogar 49% der mit Placebo behandelten Versuchsteilnehmer nach 2 Jahren noch klinisch stabil (37). Die Divergenz dieser Beobachtungen ist, soweit der vorliegenden Literatur zu entnehmen, weder durch fehlende Linearität der EDSS (38) noch durch unterschiedlich sensitive Definitionen des Begriffes „Progression“ zu begründen (41). Eine plausible Erklärung fehlt gegenwärtig. Es muss jedoch anhand der vorhandenen Daten davon ausgegangen werden, dass die Änderung eines „chronisch-progredienten“ Verlaufs der MS in zeitlichem Zusammenhang mit der Durchführung einer immunsuppressiven Therapie eine kausale Wirksamkeit dieser Maßnahme nicht belegt.

Bezüglich der Fragestellung, ob der Effekt bei einmaliger Induktionstherapie vs. Auffrischinfusionen unterschiedlich ist, liefert die unkontrollierte Studie von Weiner et al. (36) folgende Ergebnisse: Bei mit Auffrischinfusionen behandelten Patienten ergab sich im Vergleich zu Patienten, die eine einmalige Induktionstherapie erhalten hatten, eine nach 24 bzw. 30 Monaten statistisch signifikant geminderte Progressionsrate. Nach 36 Monaten war kein signifikanter Unterschied mehr vorhanden. Die Relevanz dieses Effektes wird jedoch durch die Tatsache relativiert, dass auch die langfristig immunsupprimierten Patienten nach 3 Jahren in 80% der Fälle eine Krankheitsprogredienz von mindestens einem ganzen EDSS-Punkt aufwiesen (35).

Ein weiterer Diskussionspunkt um die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bezieht sich auf die Frage, inwieweit das Ansprechen abhängig von der Verlaufsform (primär oder sekundär chronisch-progredient) ist. So wird neben der hohen Stabilisierungsrate in der Kontrollgruppe der große Anteil primär chronisch-progredient erkrankter MS Patienten (60%) in der kanadischen

Multicenterstudie als mögliche Erklärung für den fehlenden Nachweis eines Therapieeffektes von Cyclophosphamid erwogen (33;39). Die Ergebnisse der Northeastern Study Group implizieren eine ungünstigere Prognose dieser möglicherweise ätiopathogenetisch abzugrenzenden Sonderform der MS (36;42;43). Demgegenüber stehen die Beobachtungen von Hommes et al. (46), die nach einmaliger Gabe von Cyclophosphamid eine Stabilisierung bei 27 von 39 MS-Patienten dokumentierten. Vierunddreißig dieser 39 Patienten wurden als primär chronisch-progredient klassifiziert.

In einer jüngsten Studie von Perini und Gallo (47) wurden 16 Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS mit Cyclophosphamid behandelt. Eine Kontrollgruppe von acht Patienten mit ähnlichem Krankheitsverlauf wurde parallel dazu ohne Cyclophosphamid beobachtet. Die Therapie wurde gut vertragen, gravierende Nebenwirkungen traten nicht auf. Die EDSS fiel von $5,6 \pm 1,0$ bei Therapiestart auf $4,3 \pm 1,6$ nach einem Jahr und auf $4,1 \pm 1,6$ nach 24 Monaten. In dem T2 gewichteten MRT wurden nach 24 Monaten keine zusätzlichen Läsionen beobachtet, wohingegen die Kontrollgruppe sowohl im klinischen Verlauf als auch in der Bildgebung signifikante Verschlechterungen zeigte.

4.2 Kritische Stellungnahme zu den retrospektiv erhobenen Daten der eigenen Studie

Zunächst sei erwähnt, dass es sich bei den hier eingehend betrachteten 63 Patienten, die länger als ein Jahr mit Cyclophosphamid behandelt worden waren, zu 87% (n=55) um progrediente Krankheitsverläufe (PPMS, SPMS, CP, CP+RR) handelte, bei denen der Progressionsindex zu Beginn der Therapie im Mittel bei 0,64 lag. Dieser Wert übersteigt den durchschnittlichen Wert von 0,36-0,52 deutlich(48). Daher erscheint es mehr als gerechtfertigt, bei dieser Patientengruppe bereits eine Stabilisierung als Therapieerfolg anzusehen. Fasst man gebesserte und stabilisierte Patienten zusammen, profitierten 53 Patienten (84%) nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 29,7

Monaten von dieser Therapie. Diese Daten sprechen für die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei chronisch-progredienter MS. Gegen diese Annahme könnte man einwenden, dass die durchschnittliche Verweildauer aller MS-Patienten bei einem EDSS-Wert von 6,0 (entsprechend dem in dieser Studie erhobene Mittelwert) nach Weiner et. al. drei Jahre beträgt (49) und somit um 6,3 Monate über die mittlere Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer der analysierten 63 Patienten hinausgeht. Dieser Einwand verliert jedoch an Gewicht, wenn man berücksichtigt, dass die Daten von Weiner et al. zum EDSS-Verlauf den Gesamtdurchschnitt aller MS-Patienten beinhalten, das hier untersuchte Patientenkollektiv jedoch hauptsächlich rasch progrediente chronische Fälle umfasst. Dies zeigt sich deutlich bei der Betrachtung des Progressionsindex, dessen Mittelwert von 0,64 bei Therapiebeginn auf 0,5 bei Therapieende, und im Follow-Up noch weiter auf 0,44 gesunken war. Deshalb scheint für die Beurteilung des Effektes der Cyclophosphamid-Therapie der Progressionsindex einen wichtigeren Parameter als der alleinige EDSS Verlauf zu sein.

Eine geringere Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei PPMS, kann durch diese retrospektive Analyse nicht bestätigt werden. Auch konnte kein entscheidender Vorteil der Cyclophosphamid-Therapie in Kombination mit Cortison nachgewiesen werden. Bei den 42 Patienten, die regelmäßig zusätzlich Cortison erhielten, wurde eine ähnliche Verteilung in den Kategorien stabil/besser/schlechter festgestellt werden wie in der Vergleichsgruppe ohne Cortison. Die zusätzliche Cortisonapplikation scheint darüber hinaus nur einen geringen Einfluss auf die Ausprägung der Nebenwirkungen zu haben; zumindest ließ sich ein Effekt im hier untersuchten Patientengut und bei relativ kleiner Patientenzahl nur bei der Verteilung der leichten NW nachweisen.

Grundsätzlich kann man feststellen, dass die Therapie in der Gruppe der über ein Jahr Behandelten sicher war und gut vertragen wurde. Nur bei 2 der 63 Patienten führten Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Tx. Mit 79,3% ist der Anteil derjenigen, die keine bzw. nur sehr milde Nebenwirkungen hatten, recht

groß. Allerdings ist in diesem Zusammenhang festzuhalten, dass in der Gruppe der 55 Patienten, die Cyclophosphamid weniger als ein Jahr lang bekamen, in immerhin 23,6% starke Nebenwirkungen auftraten, die teilweise zum Abbruch der Therapie führten. Mit dem Prophylaktikum Mesna zur Vorbeugung einer hämorrhagische Zystitis und der antiemetischen Prämedikation lässt sich die Ausprägung insbesondere schwerer Nebenwirkungen allgemein in Grenzen halten.

4.3 Schlussfolgerung

Es gibt keine ausreichende Klasse-I-Evidenz, die eindeutig die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei der MS belegt, doch scheinen Subgruppen von der Therapie – zumindest vorübergehend – zu profitieren. Aus den vorliegenden Studien kann keine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten Therapieschemas mit Cyclophosphamid zum Einsatz bei der Multiplen Sklerose abgeleitet werden. Die Konsensus-Konferenz erachtet daher den Einsatz von Cyclophosphamid zur Behandlung der Multiplen Sklerose nur als Eskalationstherapie in besonders schweren und rasch progredient verlaufenden Erkrankungsfällen als gerechtfertigt, um zum Beispiel einem drohenden Verlust der Gehfähigkeit entgegenzuwirken (32).

Die hier retrospektiv erhobenen Daten über die Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei der Multiplen Sklerose stützen die Empfehlung der MSTKG, Cyclophosphamid als Reservemedikament zumindest versuchsweise und nach ausführlicher Aufklärung einzusetzen. Die Therapie ist sicher und wird mit entsprechender Begleitmedikation von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten gut vertragen.

Eine Stabilisierung der Krankheitsprogression konnte über den Behandlungszeitraum immerhin bei der Mehrzahl dieser negativ selektierten Patienten (meist mehrfaches Tx-Versagen) erreicht werden.

5 Zusammenfassung

Cyclophosphamid (Endoxan®) ist ein zytostatisches Medikament, welches wegen seiner immunsuppressiven Wirkung eine breite Anwendung in der Therapie systemischer Autoimmunerkrankungen findet. Es wird als Medikation bei schwerer chronisch-progressiver Multipler Sklerose empfohlen, um die weitere Progredienz einzuschränken oder zu verhindern. Bisherige klinische Studien über den Wert dieses therapeutischen Einsatzes liefern aber kontroverse Ergebnisse. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, die über einen längeren Zeitraum an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg mit der Cyclophosphamid-Therapie bei MS-Patienten gesammelten Erfahrungen in einer retrospektiven Analyse darzustellen.

Patienten und Methoden: Zwischen 1983 und 2000 wurden 118 MS Patienten (75 Frauen, 43 Männer, durchschnittliches Alter zu Beginn der Therapie $46,6 \pm 8,5$ Jahre, durchschnittliche Krankheitsdauer zu Beginn der Therapie $9,7 \pm 5,1$ Jahre) mit Cyclophosphamid behandelt. 103 Patienten (87%) litten an chronisch progressiver MS (69 SPMS, 25 PPMS, 5 CP, 4 CP mit RR) und 2 an einem schubförmigen Verlauf. Bei den meisten Patienten war eine rapide Verschlechterung (Mittlerer EDSS-Wert 6,5), mit Gefahr des Gehverlustes, Grund für den Therapiebeginn. Die Induktionstherapie wurde mit 350 mg/m^2 Körperoberfläche Cyclophosphamid, zumeist in Kombination mit 1000 mg Methylprednisolon, über 3 - 5 Tage eingeleitet und mit $600 - 1000 \text{ mg/m}^2$ in 4 - 12-wöchigen Abständen beibehalten. Die EDSS-Werte wurden zu Beginn, jährlich und nach Beendigung der Therapie erfasst. Der Progressions-Index wurde als Quotient aus EDSS-Wert und Krankheitsdauer definiert.

Ergebnisse: 63 Patienten erhielten Cyclophosphamid länger als ein Jahr und wurden eingehender untersucht. Die vorherrschenden Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch waren weitere Progression ($n=18$) oder nicht tolerable Nebenwirkungen ($n=9$). Zwei Patienten nahmen die Therapie nach

einer Pause wieder auf. Die länger als ein Jahr behandelten Patienten vertrugen die Therapie gut. Nebenwirkungen wurden von 82 % berichtet, wobei die meisten als mild bezeichnet wurden (WHO Grad 1). Bei 9 % waren sie schwerwiegend (WHO Grad 2), bei weiteren 10 % führten sie zum Therapieabbruch (WHO Grad 3). Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 28,8 +/- 12,3 Monate, mit einer durchschnittlichen kumulativen Dosis von 12,3 ± 7,4 g. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 39,3 ± 28,7 Monate. Der mittlere EDSS-Wert stieg signifikant von 5,0 auf 6,25 in den zwei Jahren vor Therapiebeginn, blieb stabil während der Behandlung und stieg nach Beendigung der Therapie weiter auf 7,0. Parallel dazu war der Progressions-Index am höchsten bei Therapiebeginn mit 0,64, fiel zum Ende der Therapie auf 0,50 und sank weiter auf 0,44 während des Follow-Ups. 71% blieben stabil während der Behandlung, 13% verbesserten sich, und 16% verschlechterten sich.

Schlussfolgerung: Die Daten dieser retrospektiven Analyse zeigen, dass bei Versagen der Standardtherapie einer schweren chronisch-progredienten Multiplen Sklerose Cyclophosphamid in Form einer Induktionstherapie mit Auffrischzyklen alle 4-12 Wochen im Rahmen einer Eskalationstherapie effektiv und vertretbaren NW eingesetzt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

(1) Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. Ann Neurol 36 suppl 2 (1994) S180-93.

(2) Paty DW, Ebers GC. Multiple Sclerosis. F.A. Davis, Philadelphia 1998.

(3) Martyn C. The epidemiology of multiple sclerosis. In: W.B. Matthews (Hrsg.): McAlpines's multiple sclerosis, Churchill Livingstone, New York 1991, S.3-40

(4) Sadovnick AD. Genetic epidemiology of multiple sclerosis: a survey. Ann Neurol 36 Suppl 2 (1994) S194-203

(5) Oksenberg JR, Hauser SL. New insights into the immunogenetics of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 10 (1997) S181-185

(6) Flachenecker P, Rieckmann P. Klinik und Therapie der Multiplen Sklerose Sonderdruck aus Klinische Neuroimmunologie (Hrsg.: U.K.Zettl, E.Mix), 1999 by Walter de Gruyter GmbH & Co.KG:1-2

(7) Matthews WB. Clinical aspects – course and prognosis. In: W.B. Matthews (Hrsg.): McAlpines's multiple sclerosis, S.139-164. Churchill Livingstone, NY 1991

(8) Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin 13(1995) S119-146

(9) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis, Neurology 46 (1996), 907-911

(10) Revesz T, Kidd D, Thompson AJ et al. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 117(1994) 759-765

(11) Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 29 (1991) 53-62

(12) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (1983) 1444-1452

(13) Sharrack B, Hughes RAC. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 135 (1996) 1-9.

(14) Flachenecker P, Hartung HP. Krankheitsverlauf und Prognose der multiplen Sklerose 1. Teil: Der natürliche Krankheitsverlauf. *Nervenarzt* 67 (1996) 435-443

(15) Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 112 (1989) 133-146

(16) Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW et al. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 42 (1992), 991-994

(17) Rodriguez M, Siva A, Ward J et al. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 44 (1994), 28-33

(18) Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 114 (1991) 1057-1067

- (19) Flachenecker P, Hartung HP. Krankheitsverlauf und Prognose der multiplen Sklerose. 2.Teil:Prädiktiver Wert klinischer und paraklinischer Faktoren, Nervenarzt 67 (1996) 444-45
- (20) Brex et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from Multiple Sclerosis. NEJM 2002 Jan 17;346(3):199-200
- (21) Gold R, Rieckmann P. (1998) Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose, Uni-Med Verlag, Bremen
- (22) Hohlfeld R. (1997) Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis-principles, problems and perspectives. Brain 120:865-916
- (23) Compston A. (1996) Remyelination of the central nervous system. Multiple Sclerosis 1:388-392
- (24) Thompson AJ, Noseworthy JH. New treatments for multiple sclerosis: a clinical perspective. Curr Opin Neurol 9 (1996) 187-198
- (25) Noseworthy JH, Miller DH. Measurement of treatment efficacy and new trial results in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 10 (1997), 201-210
- (26) Zipp F, Sommer N, Rösener M et al. Multiple Sklerose. Neue therapeutische Strategien im experimentellen Stadium. Nervenarzt 68 (1997), 94-101
- (27) Rudick RA, Cohen JA, Weinstock B, Guttman et al. Management of multiple sclerosis. N Engl J Med 337 (1997) 1604-16
- (28) MSTKG, Symptomatische Therapie, Nervenarzt 2004 (supplement)

- (29) Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Therapie mit Immunglobulinen bei neurologischen Autoimmunerkrankungen (1995). Indikationen und Wirkmechanismen. Fortschr Neurol Psychiatr 63 17-29
- (30) Stangel M, Gold R. Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie- ein Evidenz-basierter Konsens 2004: 22-26
- (31) Mertin H, Mertin LA. Experimental allergic encephalomyelitis and immunosuppression (1988): In:Verh. Dtsch. Ges. Neurol.4, Springer (1987):38-48
- (32) Multiple Sklerose-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). (1999) Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose- Rahmenempfehlungen zur Behandlung der MS. Nervenarzt 70:377-383
- (33) The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group (1991). The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. Lancet 337:441-446.
- (34) Likosky WH, Fireman B, Elmore R, Eno G, Gale K, Browne-Goode G, Ikeda K, Laster J, Mosher C, Rozance J, Richmon J, Rosenberg S, Samman A, Sternbach R, Whaley J, Fehrenbacher L. (1991) Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. J Neurol Nerosurg Psychiatry 54:1055-1060.
- (35) Pette M, Hartung HP, Toyka KV. (1994) Cyclophosphamid in der Therapie der chronisch-progredienten Multiplen Sklerose – kritische Analyse der vorliegenden Studien. Nervenarzt 65:271-274
- (36) Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, Herndon R, Lehrich JR, Hauser SL, Turel A, Fisher M, Birnbaum G, McArthur J, Butler R, Moore M, Sigsbee B, Safran A. North Eastern Cooperative Multiple

Sclerosis Treatment Group (1993) Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeastern Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 43:910-918.

(37) Bornstein MB, Miller A, Slage S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, Spada V, Weiss W, Appel S, Rolak L, Harati Y, Brown S, Arnon R, Jacobson I, Teitelbaum D, Sela M. (1991) A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 41:980-985.

(38) Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA. (1989) Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 46:1107-1112.

(39) Weiner HL, Hauser SL, Dawson DM, Hafler DA, Mackin GA, Orav EJ. (1991) Cyclophosphamide and plasma exchange in multiple sclerosis (Letter). *Lancet* 337:1033-1034.

(40) The Multiple Sclerosis Study Group. (1990) Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol* 27:591-605.

(41) Noseworthy JH, Vandervoort MK, Penman M, Ebers G, Shumak K, Seland TP, Roberts R, Yetsir E, Gent M, Taylor DW. (1991) Cyclophosphamide and plasma exchange in multiple sclerosis (Letter). *Lancet* 337:1540-1541.

(42) Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S, Moller E, Carlsson B, Wallin J. (1989) Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:7113-7117.

(43) Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, McDonald WI. (1991) Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *AnnNeurol* 29:53-62.

(44) Schmidt, Hoffmann (2002) *Multiple Sklerose*, 3.Auflage, S52, 273 u.277

(45) Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. (1983) Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: a randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 308:173-180.

(46) Hommes OR, Lamers KJB, Reekers P. (1980) Effect of intensive immunosuppression on the course of cronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 223:177-190.

(47) Perini P, Gallo P. (2003) Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 250:834-838.

(48) Poser S, Poser W. (1983) Multiple sclerosis and gestation, *Neurology* 33:1422-1427

(49) Weiner HL, Cohen JA. (2002) Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamid: critical review of clinical and immunologic effects. *Multiple sclerosis* 8:151

7 Anhang

Standardisierter Fragebogen, der benutzt wurde, um die relevanten Daten zu extrahieren (inhaltlich wiedergegeben, Abb.10)

Cyclophosphamid zur Therapie der Multiplen Sklerose	
- Erhebungsbogen -	
Name.....	«Name» geboren.....
Geschlecht.....	Verlauf.....
2°CP seit.....	
Erstmanifestation (Jahr/Alter).....	Erstdiagnose (Jahr/Alter).....
Erstvorstellung.....	letzte Vorstellung.....
Beginn der Endoxan-Therapie.....	Ende der Endoxan-Therapie.....
Krankheitsverlauf <u>vor</u> Endoxan	
Immunsuppression.....	
EDSS-	
Werte.....	
Grad 4 ab.....	Grad 6 ab.....
1 Jahr zuvor.....	2 Jahre zuvor.....

Schübe: 1 Jahr zuvor.....2 Jahre zuvor.....

Krankheitsstadium bei Beginn der Endoxantherapie

Krankheitsdauer: Dg.....EDSS

MRT.....Gd-Aufnahme

Krankheitsverlauf während Endoxan: von – bis

Induktionstherapie.....Antiemese/Mesna nach Schema.....

kumulative

Gesamtdosis.....

EDSS-

Werte.....

Grad 4 ab.....Grad 6 ab.....

Schübe.....

Endoxan-Therapie

Datum/Dosis/Leukos/Nadir(Tag)/Leukos/NW/Sonstiges.....

NW: Übelkeit = 1, Erbrechen = 2, Alopezie = 3, Schleimhautentzündung = 4, allergische Reaktion = 5, hämorrhagische Zystitis = 6, sekundäre Neoplasien = 7, Anämie = 8, Thrombopenie = 9, sonstiges = * (bitte erläutern)

Krankheitsstadium zum Ende der Endoxan-Therapie

EDSS.....

MRT: Y / N.....Gd-Aufnahme.....

Krankheitsverlauf nach Endoxan

Immunsuppression.....

EDSS-
Werte.....

Grad 4 ab.....Grad 6 ab.....

1 Jahr zuvor.....2 Jahre zuvor.....

Schübe:1 Jahr zuvor.....2 Jahre zuvor.....

Wiederaufnahme der Endoxan-Therapie: Y / N,(falls Y, siehe oben).....

Allgemeine

Beurteilung.....

Neuroimmunologische Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik
Würzburg

Abbildung 10: Standardisierter Fragebogen, der benutzt wurde, um die relevanten Daten zu extrahieren (inhaltlich wiedergegeben)

Danksagungen

Mein Dank gilt meiner Familie,

Marcel Romanos,

Marc Vogel,

Veit Schönborn,

Wolfgang Scherz,

Nils Hug

und nicht zuletzt Patrick Bühr.

Lebenslauf

Senop Tschakarjan, geb. am 21.05.1975

Geburtsort: Essen

Nationalität: Deutsch

Familienstand: ledig

Berufliche Tätigkeit

3/08-7/08

9/07- 3/08

Medical Doctor, Ärzte ohne Grenzen, West-Darfur, Sudan
Auslandsaufenthalt in

Yerevan/Armenien, Vorbereitungskurse Ärzte ohne
Grenzen / Ärzte der Welt.

8/05-8/07

Assistenzarzt des Kinder- und Jugendpsychiatrischen
Dienstes Zürich, Schweiz, Prof.Dr.Dr.Steinhausen,
(Universitätsspital)

1/05-8/05

1-7/2004

Assistent der Notfallaufnahme des Bezirksspital Brugg
Intern/Volunteer bei der Weltgesundheitsorganisation
(WHO) in Genf

Hochschulbildung

10/2004

11/2003

6-10/2003

2-6/2003

Vollapprobation an der Universität Würzburg

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Gesamtnote 2,5

PJ Innere Medizin, Universität Würzburg, Prof.Ertl

PJ Chirurgie, Universität Sevilla, Spanien, Prof.

Castellano

1-2/2003

PJ Pädiatrie, Universität Würzburg, Prof. Speer

10-12/2002

PJ Pädiatrie, Universität Valdivia, Chile, Dra.Hering

8-9/2002

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2001

Aufnahme einer statistischen Dissertation an der
neurologischen Klinik; Universität Würzburg; Titel: Der
Effekt von Cyclophosphamid bei Multipler Sklerose; Dr.
Flachenecker/Prof. Rieckmann

8/00

Famulatur Innere Medizin, Praxis Dr. Krauss, Essen

3/00

Famulatur Neurologie, Universität Würzburg; PD Dr.

Becker

10/1999-04/2000

Studienaufenthalt an der Universität Innsbruck,

Österreich

8/99

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

3/99

Famulatur Chirurgie, Krupp-Krankenhaus, Essen; Prof.

Betzler

8/98

Famulatur Pädiatrie, PUCY-Universität Porto Alegre,

Brasilien

3/98

Physikum

4/1996

Beginn des Studiums der Humanmedizin, Universität

Würzburg

Ersatzdienst

8/94–10/95

Zivildienst im Evgl. Krankenhaus Essen Werden

Schulbildung

1992-1994

Gymnasium Essen-Werden; Abiturnote 1,9

1991–1992

Albuquerque Academy, New Mexiko, USA

1985–1991

Gymnasium Essen Werden

1981–1985

Grundschule, Essen Werden