

Hartung et al. 2002: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial

Studienhypothese

Über 24 Monate haben MS-Erkrankte, die Mitoxantron 12 mg/m² bekommen, eine signifikant geringere Krankheitsprogression und weniger Schübe als Placebo-Studienteilnehmer. (Hartung u.a. 2002: 2019)

Epidemiologischer Hintergrund

Über 85 % der MS-Erkrankten haben zu Beginn ihrer Erkrankung einen oder mehrere Schübe mit einer vollständigen oder unvollständigen Remission. Diese Krankheitsphase wird als schubförmig-remittierende Phase bezeichnet.

Nach 10 Jahren haben ungefähr 50% dieser Patienten einen Übergang zur sekundär-progressiven Phase, welche sich auszeichnet durch eine graduelle Verschlechterung mit oder ohne Überlagerung durch Schübe.

Ungefähr 10% der MS-Patienten haben von Beginn an einen progressiven Krankheitsverlauf, der als primär-progressive Multiple Sklerose bezeichnet wird.

Die verbleibenden 5% haben von Anfang an einen progressiven Krankheitsverlauf, der später überlagert wird durch einen oder mehrere Schübe; dieser Verlauf wird als progressive, schubförmige Multiple Sklerose bezeichnet. (ebd.: 2018)

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 55 Jahre; schrittweise Progression der Körperbehinderung zwischen klinisch manifesten Schüben (progressive schubförmige Multiple Sklerose, auch bezeichnet als Verschlechterung der schubförmig, remittierenden MS) oder graduelle Progression der Körperbehinderung mit oder ohne Überlagerung durch klinisch manifeste Schübe (sekundär progressive Multiple Sklerose); Behinderungsgrad auf der Kurtzke-Skala zwischen 3.0 und 6.0 EDSS-Punkten, Verschlechterung um 1.0 oder mehr EDSS-Punkte während der 18 Monate vor Studienbeginn. (ebd.: 2019)

Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien waren: Klinische Schübe und/oder Behandlungen mit Cortison in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn, vorherige Behandlung mit Mitoxantron, einem Interferon, Glatirameracetat oder Zytostatika sowie Erkrankungen des Lymphsystems und des Herzens. (ebd.: 2019)

Studiendesign

Die Studie war eine Multi-Center, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte randomisierte Studie mit 194 Patienten, von denen 188 nach 24 Monaten in die Analyse einbezogen werden konnten. (ebd.: 2018ff.)

Studienorte

17 Zentren in Belgien, Deutschland, Ungarn und Polen. (ebd.: 2021)

Intervention

Zufallsbedingt (randomisiert) wurden die Studienteilnehmer behandelt mit Placebo (65 Probanden), Mitoxantron 5mg/m² Körperoberfläche (66 Probanden) als Vergleichsgruppe, Mitoxantron 12mg/m² (63 Probanden) und alle Probanden mit einem Antiemetikum (Medikament gegen Übelkeit) oder einem entsprechenden Placebo.

Die Arzneimittel wurden alle drei Monate intravenös über 24 Monate verabreicht (insgesamt acht Infusionen). (ebd.: 2019)

Das Placebo wurde mit 3 mg Methylenblau gemischt, damit es die Farbe von Mitoxantron annimmt. (ebd.: 2019)

Primärer Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus 5 Parametern)

1. Veränderung des ursprünglichen Behinderungsgrades nach 24 Monaten
2. Veränderung des ursprünglichen Bewegungs-Index nach 24 Monaten
3. Anzahl der Schübe, die mit Cortison behandelt wurden
4. Zeit bis zum ersten behandelten Schub
5. Veränderung des ursprünglichen neurologischen Status (ebd.: 2019)

Sekundäre Endpunkte

1. Anteil der Studienteilnehmer, die sich um einen EDSS-Punkt verschlechtert haben
2. Anteil der Studienteilnehmer mit einer solchen Verschlechterung nach 3 und 6 Monaten
3. Zeit bis zur ersten EDSS-Verschlechterung
4. Zeit bis zum ersten Schub
5. Anzahl der Schübe und jährliche Schubrate
6. Anteil von Studienteilnehmern ohne Schub
7. Anzahl der Tage im Krankenhaus
8. Notwendigkeit der Benutzung eines Rollstuhles
9. Veränderung der Lebensqualität, die anhand des Stanford health assesment Fragebogen ermittelt wurde (ebd.: 2019)

Ergebnisse

Ein signifikanter Behandlungseffekt wurde für den kombinierten primären Endpunkt, sowie für die fünf Parameter bei einem Vergleich der 12 mg/m²-Gruppe mit der Placebo-Gruppe beobachtet.

1. In der Placebo-Gruppe war eine Verschlechterung des EDSS-Grades im Mittel um 0,23 Punkte, in der Interventionsgruppe eine Verbesserung um 0,13 Punkte zu beobachten.
2. Der Bewegungs-Index verschlechterte sich in der Placebo-Gruppe im Mittel um 0,77 Punkte, in der Interventionsgruppe um 0,3 Punkte.
3. In der Placebo-Gruppe wurden 76 Schübe mit Cortison behandelt, in der Interventionsgruppe hingegen nur 24 Schübe.
4. In der Placebo-Gruppe dauerte es im Mittel 14,2 Monate bis zur ersten Kortison-Behandlung eines Schubes, in den beiden Interventionsgruppen länger als 24 Monaten. (ebd.: 2021)

Für die meisten sekundären Endpunkte gab es signifikante Behandlungseffekte im Vergleich der 12 mg/m²-Gruppe mit der Placebo-Gruppe. (ebd.: 2022)

Behandlungseffekte für die 5mg/m² Probanden lagen generell zwischen den Ergebnissen der anderen Gruppen und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. (ebd.: 2022)

Die beobachteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Blasenentzündungen, Menstruationsstörungen, Haarausfall) traten in der Interventionsgruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe auf. (ebd.: 2023)

Kommentar

Es wurden nur Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen, die vorher nicht mit einem immunmodulatorischen Medikament (z.B. einem Interferon oder Copaxone) behandelt wurden. Dabei sind dies die Patienten, bei denen das Medikament im Rahmen einer sog. Eskalationstherapie in den meisten Fällen angewendet wird. In der Studie werden für die primären Endpunkte keine absoluten Zahlen angegeben. Es ist also nicht möglich, eine NNT (number needed to treat) anzugeben.

Als weiterer Kritikpunkt ist hervorzuheben, dass "Schub" als Parameter problematisch ist, da ein Schub bei der hier vorliegenden Zielgruppe nicht immer klar identifizierbar ist und somit auch nicht den Effekt von Mitoxantron auf die Krankheitsprogression Rechnung trägt.

Problematisch hierbei ist allerdings, dass die Studiendauer von 2 Jahren sehr kurz ist und langfristige Nebenwirkungen nicht vorhersehbar sind.

Aufgrund der möglichen gravierenden Nebenwirkungen (Herzschädigungen, Blutkrebs) beträgt die maximale Therapiedauer 2 Jahre (Lebenshöchstdosis). Zudem weisen wir darauf hin, dass diese Therapie nur beim Versagen anderer Therapien in Frage kommen sollte.

Außerdem ist es absolut wichtig darauf hinzuweisen, dass diese 2 Jahre Untersuchungszeitraum für die meisten "im wirklichen Leben" Behandelten auch tatsächlich die maximale Behandlungsdauer darstellen und langfristige Nebenwirkungen nicht vorhersehbar sind.

Es sollten also unbedingt auch nach Erreichen der Höchstdosis Mitoxantron weiter die relevanten Endpunkte und unerwünschten Wirkungen beobachtet werden.

Die Mitglieder des MS-Journalclub

Hamburg, im Mai 2006

Literatur

Hartung et al. 2002: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial ; in : The Lancet; Vol. 360, S.2018-25.