

Mitoxantrontherapie bei Multipler Sklerose

Leukämierate höher als erwartet?

Fragestellung: Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung der Inzidenz und Dosisabhängigkeit der Mitoxantron-induzierten akuten myeloischen Leukämie bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS).

Hintergrund: Mitoxantron wird aufgrund seiner immunsuppressiven Eigenschaften bei der Therapie der MS eingesetzt. Das aus onkologischen Indikationen bekannte Risiko sekundärer Leukämien stand durch verschiedene Untersuchungen zuletzt unter Diskussion, da eine höhere Inzidenz bei Mitoxantron-therapierten MS-Patienten vermutet wurde als früher angenommen. Die vorliegende Studie untersucht dies in einer italienischen Mitoxantron-behandelten MS-Kohorte.

Patienten und Methodik: In einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurden die klinischen Daten von MS-Patienten, die mindestens eine Mitoxantroninfusion erhalten haben und für mindestens ein Jahr beobachtet wurden, hinsichtlich des Auftretens einer akuten myeloischen Leukämie (AML) und möglicher einflussnehmender Faktoren analysiert.

Ergebnisse: Bei 3220 Patienten wurden 30 AML-Fälle beobachtet (mittlere Beobachtungsdauer 48,3 Monate \pm 28,3 Monate [Standardabweichung]); es ergab sich eine Inzidenz von 0,93% (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,60–1,26%) und eine AML-Mortalität von 36,7%. Die Latenz bis zur AML-Diagnose betrug 33,3 Monate (Minimum 13,3 Monate, Maximum 84,2 Monate). In der Gesamtkohorte wurden verschiedene Behandlungssche-

mata angewendet; mehr als zwei Drittel der Patienten erhielten monatliche oder zweimonatliche Mitoxantroninfusionen, während nur 21,2% unter dem in Deutschland üblichen, dreimonatigen Infusionsschema (analog zur „MIMS“-Phase-3-Studie [1]) behandelt wurden.

Vier der Leukämiepatienten hatten immunsuppressive Vortherapien (Azathioprin oder Cyclophosphamid) erhalten. Die mittlere Mitoxantron-Kumulativdosis der AML-Patienten war höher als die derer ohne Leukämie (78 gegenüber 65 mg/m² Körperoberfläche (KOF), $p = 0,028$), sodass ein Zusammenhang zwischen diesem Faktor und dem Risiko der Entwicklung einer AML angenommen wurde. Eine Kumulativdosis von 90 mg/m² KOF wurde als am besten diskriminierender Schwellenwert für ein erhöhtes Leukämierisiko errechnet.

Hinsichtlich der demographischen Parameter (Alter, Geschlecht, MS-Verlaufsform, Behandlungsdauer, Infusionszahl und -dosis) wurde kein Zusammenhang zum AML-Risiko festgestellt.

Schlussfolgerungen: Die AML-Inzidenz dieser Mitoxantron-behandelten MS-Kohorte war höher als in initialen Metaanalysen [2] und liegt im Bereich einer aktuelleren Metaanalyse [3], die bereits ein höheres Leukämierisiko für die Mitoxantrontherapie im MS-Kollektiv annahm, so dass die Nachbeobachtung der Mitoxantron-Behandelten nach Therapieende für sechs Jahre empfohlen wird. Aufgrund einer wahrscheinlichen Dosisabhängigkeit sollten hohe Kumulativdosen vermieden werden.

Martinelli V, Cocco E, Capra R et al, for The Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology* 2011; 77: 1887–951

Kommentar: Die vorliegende Studie reiht sich in jüngere Untersuchungen ein, die ein höheres Leukämierisiko bei Mitoxantron-behandelten MS-Patienten zeigen [3, 4]. Dem entgegen stehen andere Studien, die geringere Inzidenzen feststellen [5–7]. Alle diese Untersuchungen weisen methodologische Probleme auf (Metaanalysen aus Sammlungen veröffentlichter Fallberichte und Studien [2, 3], retrospektive Datenanalysen [7, 8], im Falle prospektiver Studien kleine Fallzahlen [4, 6]), sodass die „reale“ Leukämiehäufigkeit für Mitoxantron-behandelte MS-Patienten noch unklar bleibt. Dies sollte nicht davon ablenken, dass die konsequente hämatologische Nachuntersuchung der Patienten nach Therapieende und eine verbesserte Vigilanz dringend erforderlich sind. Mögliche Ursachen dieser hohen Variabilität in den Inzidenzangaben sind bisher wenig diskutiert und bedürfen weiterer Aufdeckung. So sollten

differierende Anwendungsprotokolle zwischen den Studien, die zum Teil fehlende Dosisadaptation gemäß Leukozyten-Nadir und Vor-/Ko-Therapien sowie auch mögliche individuelle (pharmakogenetische) Faktoren als das Leukämierisiko beeinflussend in Betracht gezogen und weiter untersucht werden [9, 10].

Literatur

- Hartung HP et al. *Lancet* 2002; 360: 2018–25
- Ghalie RG et al. *Multiple sclerosis* 2002; 8: 441–5
- Marriott JJ et al. *Neurology* 2010; 74: 1463–70
- Pascual AM et al. *Multiple sclerosis* 2009; 15: 1303–10
- Le Page E et al. *Multiple sclerosis* 2011; 17: 867–75
- Rivera V et al. *Multiple sclerosis* 2009; 15: S254
- Stroet A et al. *Ther Adv Neurol Dis* 2012
- Martinelli V et al. *Neurology* 2011; 77: 1887–951
- Chan A et al. *Neurology* [online] 2012; www.neurology.org. Acc. January 2, 2012
- Cotte S et al. *Brain* 2009; 132: 2517–30

Anke Stroet und Ralf Gold, Bochum