



IIT Studienabschlussbericht
(ICH GCP E3 „Structure and Content of Clinical Study Reports“)

7.3.10 Anlage 01 Stand:
22.01.2015

Anzahl Patienten (geplant und eingeschlossen):
gefragt 20, eingeschlossen 10

Indikation und Haupt- Ein- und Ausschlusskriterien:

Indikation: sekundär chron. MS

Einschlusskriterien: Sichere Multiple Sklerose nach Poser-Kriterien (Poser 1983), sekundär chronisch-progredienter Verlauf, keine immunsuppressive Therapie in den letzten 3 Monaten, keine Steroide innerhalb der letzten 30Tage, mindestens 3 Behandlungszyklen Mitoxantron. Frauen im gebärfähigen Alter müssen adäquate Kontrazeption während der Dauer der Studie anwenden (hormonelle Kontrazeption, IUP, Spirale etc.) oder die Patientin muss operativ sterilisiert worden sein. Alter 18-40 Jahre.

Ausschlusskriterien: Maligne Verlaufsformen, akute Exazerbationen, Asthmatherapie, psychiatrische Erkrankungen, die medikamentös behandelt werden, deutliches kognitives Defizit, bestehende Herzerkrankungen und Leberfunktionsstörungen (Leberenzymwerte GPT, GOT, Gamma-GT > 2.5-fach der Norm, Billirubin > 1.5). Bekannte Allergie gegen Mitoxantron oder Methylenblau, Natriumdisulfit, Natriumverbindungen oder einem sonstigen Bestandteil der Prüfmedikation. Weitere Ausschlusskriterien: schwere Nierenfunktionsstörungen mit Kreatininwerten >2,5, Impfung mit Lebendimpfstoffen in den letzten 4 Wochen, vorbestehende schwere Myelosuppression, Bronchialasthma mit Sulfitüberempfindlichkeit, schwere floride Infektion, Patienten mit kumulativer Langzeitdosis > 100mg/m², Patienten mit klinisch signifikanter Reduktion der LVEF.

Ebenso ausgeschlossen werden unzureichende Verhütung, Schwangerschaft und Stillzeit, Minderjährigkeit.

Prüfprodukt, Dosis- und Verabreichungsform, Batchnummer:

Ralenoa 12mg/m² aus der Regelversorgung

Dauer der Behandlung:

2 Infusionen im Abstand von 3 Monaten

Vergleichstherapie, Dosis- und Verabreichungsform, Batchnummer:

Methylenblau (Hersteller der Infusionslösung: UKE-Apotheke)

Kriterien zur Bewertung:

Wirksamkeit:

Induzierte Leukopenie und Lymphopenie unter Placebogabe (Methylenblau)

Sicherheit:

Hämatol. Nebenwirkungen, Übelkeit, Erbrechen Fatigue, Infektionen

Statistische Methoden:

Parametrische und, in Abhängigkeit vom Skalenniveau, nicht-parametrische Analyse abhängiger Stichproben, primär einfaktorielle ANOVA (Zeiteffekt).

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Pilotstudie wurde einfach-blind, placebokontrolliert bei MS Patienten (n=9), die seit mindestens einem Zyklus mit MX behandelt waren, durchgeführt. Es wurden insgesamt 20 Patienten auf die Studie angesprochen, von denen 10 eingeschlossen wurden (fünf Frauen und fünf Männer). Von diesen 10 Probanden, hatten fünf eine SPMS, zwei eine PPMS, zwei eine RRMS und eine Patientin eine NMO (Neuromyelitis Optica). Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 Jahre (+/- 12,67; Bandbreite: 29-64 Jahre), der mittlere EDSS 5,6 (+/- 1,61; Bandbreite: 2,5-8,0), die mittlere Krankheitsdauer 8,3 Jahre (+/- 4,16; Bandbreite: 3-18 Jahre) und die mittlere Mitoxantrongabe vor Beginn der Studie 4,6 (+/- 2,37; Bandbreite 2-8). Eine Patientin brach die Studie vorzeitig ab, weil diese für sie zu aufwändig war.



IIT Studienabschlussbericht
(ICH GCP E3 „Structure and Content of Clinical Study Reports“)

7.3.10 Anlage 01 Stand:
22.01.2015

Name des Sponsors/ Firma: UKE	Abschlussbericht Prüfplan (EudraCT-Nr): 2007-0001962-34	(Feld für Behörde)
Name des Prüfprodukts: Ralenova	Anzahl: 1	
Name der Wirksubstanz: Mitoxantron		
Studientitel: Klassische Konditionierung immunologischer Reaktionen bei Patienten mit Multipler Sklerose während Mitoxantrontherapie		
Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. C. Heesen		
Studienzentrum/ -zentren: Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose		
Publikationen: n.v.		
Studiendauer (Jahre): 0,5 (Datum Einschluss erster Patient): 01/2008 (Datum letzte Visite letzter Patient): 06/2008	Phase der Prüfung: 1	
Studienziel: Konditionierungsexperiment: Lässt sich eine Immunantwort auf Mitoxantron (MX) bei Patienten mit sekundär chronisch-progredienter, aktiver MS induzieren		
Methodik: Die Studie findet innerhalb von 2 Behandlungszyklen an jeweils 3 Tagen statt. Am ersten Tag wird vor dem Beginn der ersten Mitoxantroninfusion eine Blutentnahme durchgeführt zur Erhebung der Baseline. Ferner werden die Patienten zu ihrem subjektiven Befinden befragt und allgemein-internistisch untersucht. Im Anschluss erhalten die Patienten den CS, ein neuartige und harmlose Getränk (150mL mit Lavendel aromatisierte Milch), gefolgt von einer Standardinfusion Mitoxantrone (Ralenova®). Weitere Blutentnahmen erfolgen eine Stunde und 14 Tage nach der Infusion. Nach 90 Tage werden die Patienten zur zweiten Infusion einbestellt. Wieder erhalten die Patienten das neuartige Getränk, nun allerdings zusammen mit einem identisch aussehenden Placebo (Methylenblau, 3mg/15mL), die sie schon in früheren Studien erprobt wurde (Hartung 2002). Das Methylen-blau wird als 3mg in 15ml Infusionslösung fraktioniert zu einer laufenden NaCl-Infusion gegeben, wie es in der MIMS-Studie (Hartung et al., 2002) beschrieben wurde. Die Herstellung der Methylenblauinfusion erfolgt in der Apotheke des UKE. Da es sich um eine einfach-blind Studie handelt, ist nur eine Verblindung der Patienten, nicht aber des Studienteams geplant. Nach 14 Tagen wird entsprechend wieder Mitoxantron als 15ml Bolus appliziert (Hartung et al., 2002). Die zweite und dritte Infusion erfolgt innerhalb von zwei Wochen, so dass sichergestellt ist, dass die Patienten innerhalb dieser Zeit die notwendige und therapeutisch wirksame Medikation erhalten. Die Studie wird einfach verblindet durchgeführt, so dass die Patienten blind gegenüber den Behandlungsbedingungen sind. Sie erhalten die Information, dass sie zwei Infusionen innerhalb von 14 Tagen erhalten, wovon eine ein Placebo sein wird. Die Blutabnahmen erfolgen entsprechend dem ersten Behandlungszyklus der Studie.		



IIT Studienabschlussbericht
(ICH GCP E3 „Structure and Content of Clinical Study Reports“)

7.3.10 Anlage 01 Stand:
22.01.2015

Wirksamkeit:

Insgesamt konnte in dieser Studie –bis auf den deutlichen Abfall der Gesamtleukozyten, v.a. der neutrophilen Granulozyten,- nur ein geringer Effekt von MX auf das Immunsystem nachgewiesen werden. Eine Immunkonditionierung gelang nicht.

Sicherheit:

Nebenwirkungen über die bekannten der Mitoxantrontherapie hinaus sind nicht aufgetreten, es kam zu keinen schwerwiegenden Ereignissen.

Die Nebenwirkungen Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Missempfindungen wurden nach Placebogabe tendenziell weniger häufig von den Patienten beklagt als nach MX Gabe. Eine statistische Relevanz wurde jedoch nicht erreicht. Die Schwäche als Nebenwirkung nach Mitoxantroninfusion trat am häufigsten auf und wurde von den Patienten am meisten als belastend empfunden. Dieser Parameter wurde von den Probanden nach CS-Placebogabe deutlich seltener ($p = 0.02$) angegeben, als nach CS-MX Gabe. Nach der Adjustierung nach Bonferroni erreichte dies jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p \leq 0.017$ nach alpha-Adjustierung). Die weiteren Parameter (Erbrechen, Schwindel, Haarausfall, Harnwegsinfekt, Atemwegsinfektion, Schmerzen in der Brust, Beklemmung in der Brust, Atemnot, Durchfall, Verstopfung, Magenschmerzen, Blau-grüner Urin) wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten auf, da diese Parameter, unabhängig von der jeweiligen Infusion, insgesamt selten auftraten.

Schlussfolgerung:

Mit dem angewandten Design konnte keine Immunkonditionierung nachgewiesen werden. Vermutlich sind mehrere Kopplungen von konditioniertem und unkonditioniertem Stimulus notwendig, um einen Effekt zu zeigen. Auch bei negativen Ergebnissen in unserer Studie hinsichtlich der Wirkung der Immunkonditionierung beim Menschen, ist in Anbetracht der bisher erfolgreichen Konditionierungsversuche in der Vergangenheit, der biologischen Relevanz und des klinischen Potentials der Immunkonditionierung weiterer Forschungsbedarf, vor allem im Bereich der Humankonditionierung, unabdingbar.

Datum:

25.1.16

Leiter der Klinischen Prüfung
Unterschrift(en)
(oder vom Sponsor beauftragte Klinikleiter)

Studientitel: Klassische Konditionierung immunologischer Reaktionen bei Patienten mit Multipler Sklerose während Mitoxantrontherapie

Studienautor(en):

Ich habe diesen Bericht gelesen und bestätige nach bestem Wissen, dass die Durchführung und die Ergebnisse der Prüfung sorgfältig beschrieben wurden.

Heesen

Prüfer oder Klinikleiter

Unterschrift(en)

Klinik / Unternehmen: _____

Datum: _____