

ПРОЦЕНА ДУГОТРАЈНОГ ЕФЕКТА МИТОКСАНТРОНА НА СТЕПЕН НЕУРОЛОШКОГ ОШТЕЋЕЊА КОД БОЛЕСНИКА С АКТИВНОМ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗОМ

Шарлота МЕСАРОШ, Небојша СТОЈСАВЉЕВИЋ, Ирена ДУЈМОВИЋ,
Едита МАНДИЋ, Јелена ДРУЛОВИЋ

Институт за неврологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Недавно се показало да митоксантрон може имати повољан терапијски ефекат код болесника с ремитентном и секундарно прогресивном формом мултипле склерозе у смислу побољшања или стабилизације функционалног стања болесника, израженог степеном Курцкеове (*Kurtzke*) Проширене скале функционалне онеспособљености (*EDSS* скор). Циљ ове студије је био праћење продуженог ефекта митоксантрона након завршеног шестомесечног терапијског протокола (20 *mg* митоксантрона *i. v.* и 1 *g* метилпреднизолонa *i. v.* једном месечно) код 35 болесника с активном ремитентном (10 болесника) и хронично прогресивном (25 болесника) мултипле склерозом. Просечна вредност *EDSS* скорa пре започињања терапије од 6,3 била је статистички значајно виша у односу на вредност после завршеног терапијског протокола, а која је била 5,5 ($p=0,0001$). Болесници су затим били клинички надгледани током периода од 20 до 46 месеци (средња вредност 30 месеци) након завршетка терапије. *EDSS* скор након периода надгледања болесника износио је 5,9 и био је и даље нижи у односу на вредност пре започињања терапије, али разлика није више била статистички значајна ($p=0,08$). Током периода надгледања код 16 болесника није дошло до промене *EDSS* скорa, док се код два болесника показало благо снижење, а код 17 повећање вредности у односу на вредности после завршетка терапијског протокола. Значајни нежељени ефекти нису регистровани. Резултати наше студије потврђују повољан терапијски ефекат митоксантрона на смањење активности мултипле склерозе, али указују на потребу измене терапијског протокола у смислу продужавања периода током којег би се ова терапија примењивала до укупне дозе од 120 mg/m^2 без губитка клиничког ефекта.

Кључне речи: мултипле склероза, митоксантрон, *EDSS* скор, активност болести.

УВОД

Митоксантрон је антрацендионски антинеопластични агенс који је снажан инхибитор синтезе дезоксирибонуклеинске и рибонуклеинске киселине [1, 2]. Неколико *in vivo* и *in vitro* студија су показале да митоксантрон испољава имуномодулациони ефекат супресијом хуморалног имунитета, као и смањењем броја *T*-лимфоцита, пре свега *T*-помажућих ћелија [3, 4]. Осим тога, показало се да митоксантрон може спречити и развој акутног експерименталног алергијског енцефаломијелитиса (ЕАЕ), анималног модела мултипле склерозе [5, 6] али и да може спречити или одложити погоршање у моделу хроничног ЕАЕ [7].

До сада је спроведено неколико плацебо-контролисаних, двоструко слепих истраживања о ефектима митоксантрона на активност болести код болесника с активном ремитентном и секундарно прогресивном формом мултипле склерозе, у којима је показано да митоксантрон значајно смањује број напада болести, степен неуролошког оштећења, који се мери Курцкеовом (*Kurtzke*) скалом Проширене функционалне онеспособљености (*EDSS* скор) [8], и активност болести, која је праћена испитивањем помоћу магнетне резонанције мозга [9-11].

Према протоколу који је коришћен у француско-енглеској мултицентричној студији [12], спровели смо истраживање о ефекту митоксантрона код наших болесника са врло активном формом мултипле склерозе [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био праћење продуженог ефекта митоксантрона после његове шестомесечне примене у лечењу.

МЕТОД РАДА

У студију је укључено 35 болесника са мултипле склерозом, која је клинички доказана према критеријумима Позера (*Poser*) и сарадника [13], који су болнички лечени у Институту за неврологију Клиничког центра Србије од марта 1996. до августа 2000. године. Степен неуролошког оштећења је одређиван употребом *EDSS* скорa пре започињања лечења, по завршетку шестомесечног терапијског протокола, а затим је праћен сваких шест месеци до августа 2000. године. У студију су укључени болесници с активним обликом болести према следећим критеријумима: а) најмање две егзацербације болести у последње две године за ремитентни облик болести, и б) пораст *EDSS* скорa за најмање 1,0 степени на *EDSS* скали током шест месеци за прогресивни облик болести. Ни код једног болесника није примењивана имуносупресивна терапија шест месеци пре укључивања у студију. Клиничке одлике и демографски подаци болесника приказани су у табели 1.

Терапијски протокол је примењиван на следећи начин: болесници су једном месечно добијали 20 *mg* митоксантрона у интравенској инфузији 0,9-процен-

ТАБЕЛА 1. Клиничке одлике и демографски подаци болесника са мултипле склерозом.
TABLE 1. Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis.

Број Number	35
Однос полова (мушки/женски) Sex ratio (male/female)	17/18
Просечна дужина трајања болести (године), (интервал) Mean disease duration (years), (range)	8.3 (2-18)
Просечни EDSS скор на почетку болести (интервал) Mean baseline EDSS score (range)	6.3 (2.5-8.0)
Просечна животна доб болесника (године), (интервал) Mean age (years), (range)	37 (22-61)
Ток болести (број) Disease course (number)	Ремитентан (Relapsing Remitting) 10 Примарно прогресиван (Primary Progressive) 4 Секундарно прогресиван (Secondary Progressive) 21

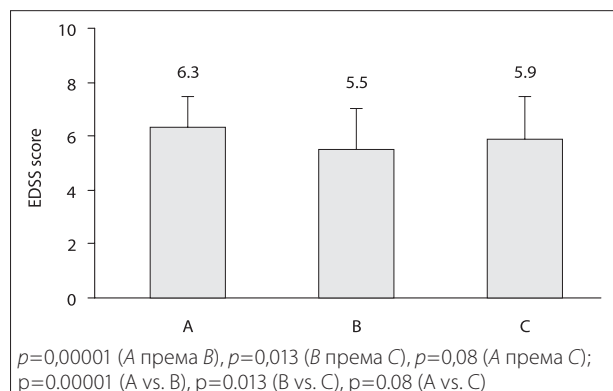
тног раствора натријум-хлорида, а сутрадан 1000 mg метилпреднизолона у истој интравенској инфузији. Ова терапија је примењивана током шест месеци. Код свих болесника су пре почињања лечења обављена следећа допунска испитивања: лабораторијске анализе крви (комплетна крвна слика, стандардне биохемијске анализе са хепатограмом), преглед мокраће, уринокултура, интернистички и кардиолошки преглед, електрокардиографија (ЕКГ) и ултразвучни преглед срца. Након тога једном месечно су пре примене терапије поново обављани: анализе комплетне крвне слике, стандардне биохемијске анализе са хепатограмом, преглед мокраће и уринокултуре, кардиолошки преглед и ЕКГ. По завршетку шестомесечног терапијског протокола рађен је контролни кардиолошки преглед, ЕКГ и ехокардиографски преглед срца. Женама је саветована употреба контрацептивних средстава током примене митоксантрона.

По завршетку лечења код болесника је неуролошко стање праћено у временском интервалу од 20 до 46 месеци (просечно 30 месеци).

За статистичку обраду податка коришћен је Студентов t -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна вредност EDSS скорa непосредно по завршетку терапијског протокола била је значајно ни-

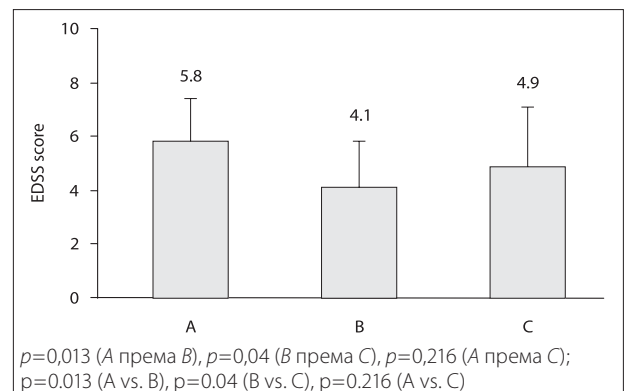


ГРАФИКОН 1. Просечна вредности EDSS скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (просек 30 месеци) након лечења (C) свих болесника са мултипле склерозом.

GRAPH 1. Mean EDSS score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean: 30 months) after the treatment (C) in the total group of multiple sclerosis patients.

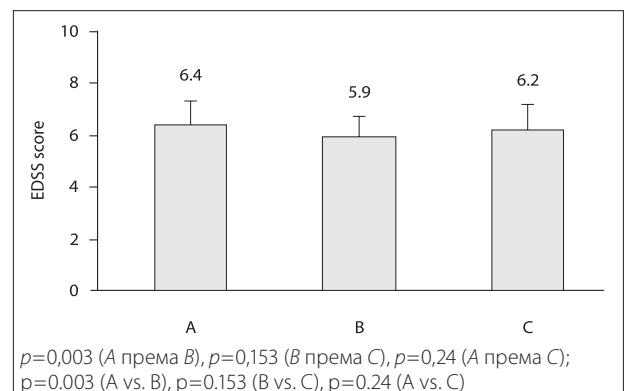
жа у односу на просечну вредност пре почетка лечења ($p=0,00001$). Међутим, након периода праћења показан је његов пораст у односу на вредност после примене терапије ($p=0,013$), али је та вредност била нижа у односу на вредност пре почетка лечења (Графикон 1).

У групи болесника са ремитентном (RR) (Графикон 2) и секундарно прогресивном мултипле склерозом (SPMS) (Графикон 3) добијени су слични налази.



ГРАФИКОН 2. Просечна вредности EDSS скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (просек 30 месеци) после лечења (C) болесника са ремитентним обликом мултипле склерозе.

GRAPH 2. Mean EDSS score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean: 30 months) after the treatment (C) in the total group of multiple sclerosis patients.



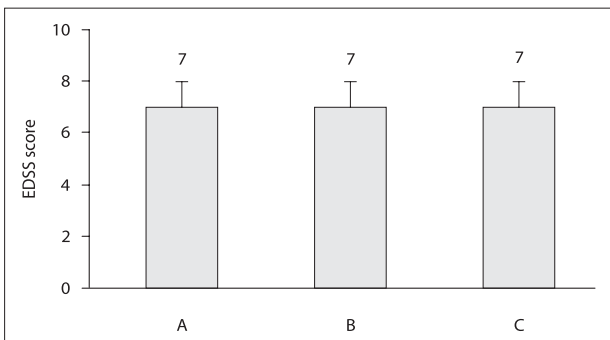
ГРАФИКОН 3. Просечна вредности EDSS скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (просек 30 месеци) након лечења (C) болесника са секундарно прогресивном мултипле склерозом.

GRAPH 3. Mean EDSS score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean: 30 months) after the treatment (C) in secondary progressive multiple sclerosis patients.

Међутим, разлика између вредности *EDSS* скорa после примене терапије и после периода праћења није била статистички значајна. Код болесника са примарно прогресивним обликом мултипле склерозе (*PPMS*) све три вредности *EDSS* скорa су биле идентичне (Графикон 4).

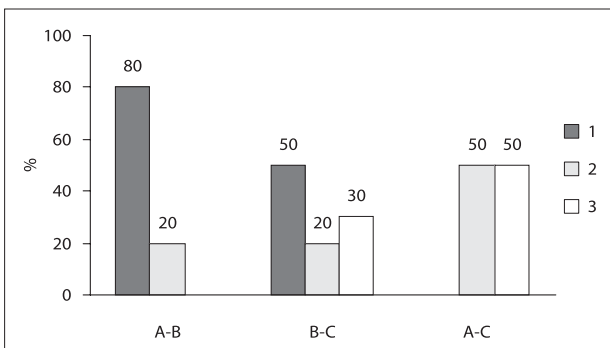
Током терапијског протокола код 80% болесника са ремитентним обликом болести показало се побољшање неуролошког налаза, док се код 50% болесника то побољшање одржавало током периода надгледања (Графикон 5). Код 57% болесника са секундарно прогресивном мултипле склерозом побољшало се здравствено стање непосредно након завршене терапијског протокола, али је након периода праћења констатовано да је код само 5% болесника побољшан неуролошки налаз, док се код 52% болесника стање погоршало у односу на вредност *EDSS* скорa пре почетка терапије (Графикон 6).

Нежељени ефекти митоксантрона су били углавном благи и пролазни и ни у једном случају нису захтевали прекид терапије. Најчешћи клинички нежељени ефекти били су: мучнина (15 болесника), малаксалост (3), повраћање (2), бол у стомаку (1), стенокардија са нормалним налазом на ЕКГ регистрованом током бола (1), аменореја (1), алопеција (1). Од ла-



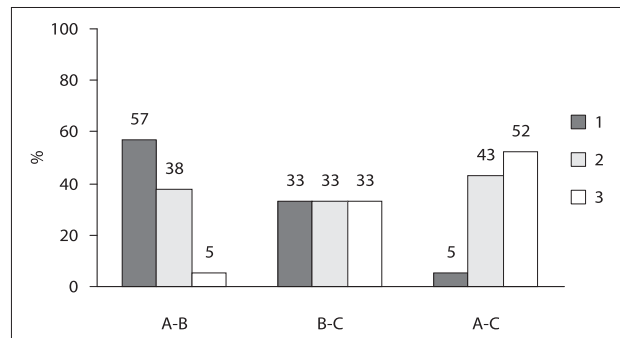
ГРАФИКОН 4. Просечна вредности *EDSS* скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (C) болесника са примарно прогресивном мултипле склерозом.

GRAPH 4. Mean *EDSS* score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean, 30 months) after the treatment (C) in patients with primary progressive multiple sclerosis.



ГРАФИКОН 5. Процент болесника са ремитентном мултипле склерозом код којих се побољшало стање (1), код којих је стање било стабилно (2) и код којих се стање погоршало (3) током терапијског протокола митоксантроном (A-B) и после периода праћења (B-C и A-C).

GRAPH 5. Proportion of the improved (1), stable (2) and worsened (3) patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during mitoxantrone treatment (A-B) and follow-up period (B-C and A-C).



ГРАФИКОН 6. Процент болесника са секундарно прогресивном мултипле склерозом код којих се стање побољшало (1), код којих је стање било стабилно (2) и код којих се стање погоршало (3) током терапијског протокола митоксантроном (A-B) и после периода праћења (B-C и A-C).

GRAPH 6. Proportion of the improved (1), stable (2) and worsened (3) patients with secondary progressive multiple sclerosis during mitoxantrone treatment (A-B) and follow-up period (B-C and A-C).

бораторијских нежељених ефеката регистровани су: блага леукопенија (пет болесника), уринска инфекција (4), благ пораст трансaminaза (1), блага тромбозитопенија (1), мегалобластна анемија (1), хипохромна анемија (1). Кардиотоксичност није регистрована.

ДИСКУСИЈА

Резултати наше студије потврђују повољан терапијски ефекат митоксантрона у побољшању функционалног стања болесника са ремитентним и секундарно прогресивним обликом мултипле склерозе, односно стабилизације стања код болесника са примарно прогресивним обликом болести, израженог вредностима *EDSS* скале, током шестомесечне примене терапије митоксантроном и метилпреднизолоном [14]. Током периода надгледања после завршеног лечења, који је у нашој студији био 20-46 месеци, повољан терапијски ефекат се одржао код болесника са ремитентном и секундарно прогресивном болести, али без одржавања статистичке значајности. Наиме, вредност *EDSS* скорa у групи болесника са ремитентним и секундарно прогресивним обликом болести показала је лагано повећање после завршеног терапијског протокола, приближавајући се вредности *EDSS* скорa пре почетка примене митоксантрона, док је у групи болесника са примарно прогресивним обликом болести вредност била све време непромењена у односу на ону пре почетка лечења.

Резултати наше студије потврђују неопходност измене терапијског протокола митоксантроном који би омогућио продужену примену лека (до укупне дозе од 140 mg/m^2) са циљем продужавања периода стабилизације болести. У том смислу већ су предложене другачије терапијске схеме давања овог лека [15], које су усвојене и на Институту за неурологију Клиничког центра Србије, те се од 2001. године митоксантрон примењује на следећи начин: прва доза је 20 mg i. v. , а затим $10\text{-}20 \text{ mg i. v.}$ на три месеца, без истовременог давања метилпреднизолонa, чиме се шестомесечни терапијски протокол значајно продужава.

Због структурне сличности са другим антрациклинима, митоксантрон може имати потенцијално

кардиотоксично дејство које се може испољити у виду смањења ударне фракције леве коморе срца или конгестивне инсуфицијенције рада срца [16, 17]. Ова токсичност је реверзибилна и дозно-зависна, међутим, кумулативне дозе митоксантрона које се користе у лечењу мултипле склерозе (140 mg/m^2) су се показале као релативно безбедне, како у нашој, тако и у осталим студијама [11, 12, 18].

Узимајући у обзир појединачне случајеве конгестивне инсуфицијенције рада срца и смањења ударне фракције срца испод 50% [19], препоручено је да митоксантрон не треба давати у дозама које су веће од препоручене, као и да ехокардиографију треба обавити пре почетка лечења као и пре сваке следеће дозе, када кумулативна доза пређе вредност од 100 mg/m^2 . Друга, веома ретка, али озбиљна компликација лечења митоксантроном је акутна леукемија изазвана применом лека, која је до сада описана у само два случаја и која се развила након завршетка терапијског протокола [20, 21]. Осим тога треба нагласити и могући развој уринске сепсе уколико постоји уринска инфекција, која је веома честа у овој болести због поремећаја функције сфинктера. Због наведених озбиљних, али ретких нежељених ефеката, препорука је да се болесник упозна с њима пре пристанка на овај протокол лечења.

ЗАКЉУЧАК

Митоксантрон је лек који је ефикасан у смањењу активности болести и успоравању прогресије мултипле склерозе код болесника с активним ремитентним и секундарно прогресивним обликом болести. Сходно ефектима постигнутим код наших болесника са примарно прогресивном мултипле склерозом, а имајући у виду начин остваривања повољног ефекта митоксантрона пре свега утицајем на запаљењски процес у мултипле склерози [6, 7] – који је, како је опште прихваћено, у овом облику болести мање изражен – сматрамо да за сада нема елемената за препоруку примене митоксантрона у примарно прогресивној мултипле склерози. Актуелно важећа препорука је да овај лек треба примењивати у дози од 10 или 20 mg једном у три месеца до укупне кумулативне дозе од 120 mg/m^2 , чиме се значајно продужава период лачења овим леком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Faulds D, Balfour JA, Crisp P, et al. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs* 1991; 41:400-99.
2. Rosenberg LS, Carvlin MJ, Krugh TR. The antitumor agent mitoxantrone binds cooperatively to DNA: evidence for heterogeneity in DNA conformation. *Biochemistry* 1986; 25:1002-8.
3. Fidler JM, Dejoy SQ, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; 137:727-32.
4. Fidler JM, Dejoy SQ, Smith FR, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. II. Non specific adherent suppressor cells derived from mitoxantrone-treated mice. *J Immunol* 1986; 136:2747-54.
5. Ridge SC, Sloboda AE, Reynolds RA, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 35:35-42.
6. Levine S, Saltzman A. Regional suppression, therapy after onset and prevention of relapses in experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. *J Neuroimmunol* 1986; 13:175-81.
7. Lublin FD, Lavasa M, Viti C, et al. Suppression of acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45:122-8.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1442-52.
9. Noseworthy JH, Hopkin MB, Vandervoort MK, et al. An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology* 1993; 43:1401-6.
10. Kappos L, Gold R, Kunstler E, et al. Mitoxantrone (MX) in the treatment of rapidly progressive multiple sclerosis: a pilot study with serial gadolinium (GD)-enhanced MRI. *Neurology* 1990; 40(Suppl 1):261.
11. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244:153-9.
12. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:112-8.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
14. Mesaroš Š, Druловић J, Stojsavljević N, Mandić E, Lević Z. Mitoxantrone u terapiji multiple skleroze. *Klinička i eksperimentalna neurologija* 1998; 6:320-4.
15. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomised, observer-blind European phase III multicentric study – MRI results. *Mult Scler* 1998; 4:380.
16. Benjamin R, Chawla SP, Ewer MS, et al. Evaluation of mitoxantrone cardiac toxicity by nuclearangiography and endomyocardial biopsy: an update. *Invest New Drugs* 1985; 3:117-21.
17. Villani F, Galinberti M, Crippa F. Evaluation of ventricular function by echocardiography and radionuclide angiography in patients treated with mitoxantrone. *Drugs Exptl Clin Res* 1989; 15:501-6.
18. De Castro S, Domenico C, Millefiorini E, et al. Noninvasive assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:627-32.
19. Ghalib RG, Edan G, Laurent BS, et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59:909-13.
20. Brassat D, Recher C, Wauban E, et al. Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Neurology* 2002; 59:954-5.
21. Vicari AM, Ciceri F, Folli F, et al. Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as single agent for the treatment of multiple sclerosis. *Leukemia* 1998; 12:441-2.

THE IMPACT OF MITOXANTRONE ON NEUROLOGICAL DISABILITY IN ACTIVE MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Sarlota MESAROS, Nebojsa STOJSAVLJEVIC, Irena DUJMOVIC, Edita MANDIC, Jelena DRULOVIC
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Several in vivo and in vitro studies showed that mitoxantrone (MTX), a novel anthracendione antineoplastic agent, had an immunomodulatory effect that suppressed humoral immunity, reduced T-cell numbers, lessened helper activity, enhanced suppressor function and had some positive effect on acute and chronic experimental allergic encephalomyelitis in rats. Up to now, several trials of therapy with MTX have been performed in patients with multiple sclerosis (MS). MTX has been recently shown to reduce disease activity, as expressed by reducing relapse rate and decreasing new, active MRI lesions, in a selected group of patients with active relapsing-remitting (RR) MS. Furthermore, more recently, it has been demonstrated that MTX reduce neurological disability in secondary progressive MS. We designed the open-label clinical trial involving 35 MS patients with active disease in order to evaluate the long-term clinical effects of 6-months MTX treatment during a follow-up period of 20-46 months (mean, 30 months).

The study comprised 35 patients, who met the Poser criteria for clinically definite MS. All patients were clinically treated at the Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, during the period from March 1996 to August 2000. The neurological disability state was evaluated at the entry, every month until completion of the therapy and every six months until August 2000, by means of Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. All patients had active MS. The criteria for disease activity were: 1) at least 2 relapses within the previous 2 years, or 2) progression of at least 1.0 point on EDSS scale during the same period. The included patients did not receive immunosuppressive therapy six months prior to the entry. The patients were assigned to receive MTX 20 mg intravenously (iv)

per month and methylprednisolone 1g iv per month, over six months. The clinical characteristics and demographic data of patients included in the study were shown in table 1. The parameters monitored during the trial were shown in table 2.

Clinical assessment showed a significant improvement of the final mean EDSS score after 6 months of the therapy as compared to the value at entry in the total MS group ($p=0.00001$). Although EDSS value showed an increasing tendency during the follow-up period (20-46 months), the mean EDSS value was still significantly lower at the end of the follow-up comparing to the value at entry ($p=0.013$) (Figure 1). Overall, MTX was well tolerated and only minor side effects occurred. Cardiotoxicity was not registered.

Our findings further support the notion that mitoxantrone reduces neurological disability in active relapsing and secondary progressive multiple sclerosis patients. However, follow-up suggests that this effect slowly subsides after discontinuation of therapy, implying the need for prolongation of such treatment (up to 120 mg/m²) for a period as long as possible.

Key words: multiple sclerosis, mitoxantrone, EDSS score, disease activity.

Šarlota MESAROŠ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 4122
Faks: 011 2684 577
E-mail: sharlota@eunet.yu