

Sekonder Progresif Faza Geçiş Döneminde Olan Multipl Skleroz Hastalarında Mitoksantron Tedavisi: Klinik İzlem ve MRG Sonuçları*

Use of Mitoxantrone in Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Observational Study of 48 Patients with Clinical and MRI Outcomes*

Ahmet Kasım Kılıç¹, Aslı Kurne¹, Birgül Baştan¹, İrem Çıkrıkçı¹, Demet Funda Baş¹, Mine Buluş³, Neslihan Eker³, Gülşen Kışlak³, Elif Bulut², Kader Karlı Oğuz², Rana Karabudak¹

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, ³Erişkin Eczanesi Kemoterapi Bölümü, Ankara, Türkiye

Turk Norol Derg 2009;15:64-70

ÖZET

Amaç: Merkezimizde mitoksantron endikasyon kriterleri çerçevesinde tedavi protokolüne alınan erken progresif sürece geçiş dönemindeki relaps ve remisyonlarla giden ve inflamasyon yanıtının devam ettiği erken sekonder progresif multipl skleroz hastalarının tedavi yanıtları, izlemleri, ilaç yan etkileri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) takibi olan hastaların sonuçlarının aktarılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2001-2008 yılları arasında tedavisini almış, halen almakta olan ve düzenli izlemi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar progresif süreçte olup immünomodülatuar tedaviye yanıtıdır ve immünsüpresif tedavi kontrendikasyonu taşımamaktadır. Aktif enfeksiyonu ve kardiyak hastalığı olmayan hastalara tam kan, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkiki ve transtorasik ekokardiyografinin ardından günlük tedaviyle; 3 ay indüksiyon, sonrasında 3 ayda bir 12 mg/m² mitoksantron verilmiştir. Hastalar yan etkiler açısından kontrolde tutulmuştur.

Bulgular: Değerlendirmeye 33 kadın ve 15 erkek hasta alınmıştır. Tedavi protokolüne alınan hastaların başlangıç ortalama yaşları 36.6 ± 7.8 yıl, hastalık süreleri 9.38 ± 4.8 yıl, ortalama "expanded disease severity scale (EDSS)" 5.8, tedavi süreleri ortalama 11.16 ± 7.4 ay olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda 17 hastanın özürüllük durumunda stabilizasyon, 10 hastada EDSS'de azalma, 14 hastada ise EDSS'de tedaviye rağmen artış izlenmiştir. On altı hastada tedavi ilişkili yan etki görülmemiştir. İzlenen yan etkiler değerlendirildiğinde; 18 hastada bulantı, 1 hastada kalıcı lökopeni, 4 hastada geçici trombositopeni, 13 hastada alopesi, 1 hastada nötropenik ateş, 18 hastada amenore izlenmiştir. MRG izlemleri olan bir alt grup hastanın tedavi sonunda lezyon yükü artışında duraklama gözlenmiştir.

Yorum: Çalışmamız mitoksantron tedavisinin etkinliğini, klinik değerlendirme ve izlem MRG bulguları ile özetlemektedir. Tedavi etkinliğinde zamanlama ve doğru hasta seçimi önemli olup, ilk 3 kür sonunda yanıt verebilecek olan hastaların özürüllüklerinde sınırlanmanın olması önemli klinik gözlemlerimizdendir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, immünsüpresif etkenler, mitoksantron.

ABSTRACT

Use of Mitoxantrone in Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Observational Study of 48 Patients with Clinical and MRI Outcomes**Ahmet Kasım Kılıç¹, Aslı Kurne¹, Birgül Baştan¹, İrem Çıkrıkçı¹, Demet Funda Baş¹, Mine Buluş³, Neslihan Eker³, Gülşen Kışlak³, Elif Bulut², Kader Karlı Oğuz², Rana Karabudak¹**

Faculty of Medicine, University of Hacettepe

¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, ³Department of Pharmacy, Subdivision of Chemotherapy, Ankara, Turkey**Objective:** To report the clinical follow-up, side effects, and magnetic resonance imaging (MRI) findings of mitoxantrone treatment in patients in the early phase of secondary progressive and exacerbating relapsing-remitting multiple sclerosis.**Patients and Methods:** Patients that completed and/or were undergoing treatment between 2001 and 2008 were included in the study. All patients were definitive progressive multiple sclerosis patients and met 'non-responder' criteria for immunomodulatory therapy. They did not have active infection, cardiac disease, or any contraindication for immunosuppressive treatment. Baseline complete blood count, liver function tests, and transthoracic echocardiography were performed. Mitoxantrone was given as induction therapy (1 dose per month for 3 months) and then as maintenance therapy (with 3 month periods, 12 mg/m² until to the cumulative dose was reached). Patients were followed-up regularly for the appearance of any side effects.**Results:** The study included 33 female and 15 male patients. Mean age was 36.6 ± 7.8 years, mean disease duration was 9.38 ± 4.8 years, mean expanded disease severity scale (EDSS) score was 5.8, and mean treatment duration was 11.16 ± 7.4 months. Following the end of treatment, 17 patients were stabilized, 10 improved, and 14 progressed. There were no side effects observed during or after treatment in 16 patients. Among the other 32 patients, the observed side effects were as follows: nausea (n= 18), permanent leucopenia (n= 1), transient thrombocytopenia (n= 4), alopecia (n= 13), neutropenic fever (n= 1), and amenorrhea (n= 18). MRI follow-up was performed in a subgroup of patients and showed that the lesion loads were stabilized.**Conclusion:** We reported the efficacy, and clinical and MRI follow-up results of multiple sclerosis patients treated with mitoxantrone. Patient selection and therapy timing was very important for maximum efficacy. Patients that responded to mitoxantrone treatment benefited beginning with the induction phase and their disability was limited or improved.**Key Words:** Multiple sclerosis, immunosuppressive agents, mitoxantrone.**GİRİŞ**

Multipl skleroz (MS), santral sinir sistemini etkileyen, otoimmün bir hastalıktır. İnflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile karakterize olup, geri dönüşümsüz nörolojik özürüllük yapabilir. Hastalığın farklı klinik alt grupları olup, hastaların %80'i başlangıçta relaps ve remisyonlarla seyirlidir ve yaklaşık 10-15 yıl sonrasında hastaların %50'si sekonder progresif faza geçiş göstermektedir. Hastaların yaklaşık %15'i ise başlangıçtan itibaren progresif seyirlidir.

Relaps ve remisyonlarla giden alt grupta erken dönemde inflamasyon paterni hakim iken, hastalık izleminde aksonal ve nöronal kaybın olduğu nörodejenerasyon süreci belirginleşmektedir. Günümüzde nörodejenerasyonu önleyebilecek veya sınırlandırabilecek etkin tedavi modeli bulunmamaktadır. İmmünsüpresif ajanlar ise MS'de otoimmün mekanizmalara dayanılarak gerekli durumlarda kullanılmaktadır.

Mitoksantron, doksorubisin ve daunorubisin gibi ilaçların da içinde bulunduğu, antrasiklinlerle kimyasal olarak benzer olan, antrosenedion türevi antineoplastik bir ajan-

dır. DNA ve RNA sentezinin potent bir inhibitörü olup, ilk defa 1978 yılında kullanılmaya başlanmıştır (1). 1987 yılında akut miyeloid lösemi tedavisi için "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır. Mitoksantronun immün sistem üzerindeki karmaşık etkilerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (2-4). T helper hücre aktivitesini engellemesi, baskılayıcı T hücre aktivitesini artırması, B lenfosit aktivasyonunu ve antikor sentezini inhibe etmesi bilinen etkileri arasındadır (5-7). Ayrıca B lenfosit ve monosit apoptoz ve nekrozunu indüklemektedir. İnterferon (IFN)- γ , tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlökin (IL)-2 düzeylerinin sınırlandırılmasında da etkilidir (5-7). Tüm bu özellikleri nedeniyle Th1 aracılı otoimmüniteyi sınırlayıcı etkinliği bulunmaktadır.

Mitoksantron, 2000 yılında hızlı ilerleyici sekonder progresif MS hastalarında kullanım için FDA onayı alan ilk ve halen tek olan ilaçtır. Nörolojik kötüleşmeyi ve atak sayısını anlamlı olarak azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1,8-11). Burada sunulan çalışma, merkezimizde düzenli izlenen ve mitoksantron tedavisi almış ve halen almakta olan; progresif sürece geçişin erken dönemindeki relaps ve remisyonlarla seyirli MS (RRMS) ve erken dönem

ikincil ilerleyici MS (SPMS) hastalarında seçim kriterlerimizi, tedavi sürecini, erken-geç dönem yan etki profilini değerlendiren retrospektif bir çalışmadır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu değerlendirmede 2001-2008 yılları arasında mitoksantron tedavisini tamamlamış ve tedavisi halen sürmekte olan toplam 48 MS hastası yer almıştır. Bu hastaların ortak özellikleri immünmodülatuar tedaviye yanıtız olmaları ve hastalıklarının ilerleyici süreçte olmasıdır. Mitoksantron tedavisinden yarar göreceğini öngördüğümüz hastalarımıza 1. derece yakınlarının varlığında ilaç hakkında bilgi verilmiş ve eğer kabul ederlerse tarafımızdan hazırlanmış olan onam formunu doldurmaları istenmiştir. İmmünmodülatuar tedavi alan hastalarda ise mitoksantron öncesinde ilaç kesimi yapılmamış, kombine tedavi şeklinde uygulanmıştır.

Toplamda verilecek olan doz ortalamasında belirleyici faktör yan etkilerin sınırlandırılması olmuş ve özellikle kardiyak yan etki göz önünde bulundurularak literatürde yer alan 3 çalışmanın (MIMS, French, German Study) ortalama dozu olan 60.5 mg/m² planlanmıştır (12-14). Tedavi şeması indüksiyon ve idame tedavi dönemleri olarak 2 bölüme ayrılmış olup, ilk 3 kür ayda bir indüksiyon; sonrasında toplam doza erişene kadar 3 ayda bir idame olacak şekilde uygulama yapılmıştır (15). Hastaların vücut yüzey alanları [boy (cm) x kilo (kg)]/3600'ün karekökü alınarak hesaplanmıştır.

Her kür öncesinde hastalar yan etkiler açısından sorgulanmış ve mutlaka tam kan sayımı ve tam idrar incelemeleri görülmüştür. Olası infeksiyonlar için sorgulama yapılmıştır. Her doz öncesinde hastaların fizik ve nörolojik muayeneleri tekrar edilmiş ve "expanded disease severity scale (EDSS)" hesaplanmıştır.

Tedavi intravenöz (IV) infüzyonla ve günlük yatış yapılarak uygulanmıştır. Her kür 12 mg/m² olacak şekilde ve her kür için en fazla 20 mg olacak şekilde doz hesaplanması yapılmıştır. İnfüzyon süresi 1 saat olarak belirlenmiştir. Kemoterapinin uygulanma sürecinde hastanemiz günlük yatış kemoterapi ünitesi hemşirelerinden ilacın hazırlanması ve yan etkilerin izleniminde destek alınmıştır. Uygulamalar sırasında ve hemen sonrasında sıkça izlenen bir yan etki olan kusmanın engellenmesi için antiemetik tedavi standart olarak kullanılmıştır. Tedavi bitiminde erken yan etkileri gözlemek için hastaların hospitalizasyonlarına en az 3 saat daha devam edilmiştir.

Tedavi başlangıcında, 3. kür sonrası ve tedavi bitiminde transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır. Bu inceleme ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kalp boşluklarındaki dilatasyon değerlendirilmiştir. Kontrol ejeksiyon fraksiyonunun < %50 olması durumunda tedavinin sonlandırılması planlanmıştır. Literatürde de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu herhangi bir sebeple < %50 olursa tedavinin kesilmesi veya başlangıca göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10'luk bir düşme olması durumunda tedavi planının gözden geçirilmesi önerilmektedir (16).

MRG'nin Değerlendirilmesi

Tedaviyi almakta olan hastalarımızdan bir grubu düzenli olarak tedavi başlangıcındaki ve sonundaki beyin görüntülemeleri biri nöroradyolog olan 2 radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların tümünde 1.5 Tesla manyetik alan gücündeki cihazda yapılmış transvers düzlemde T1 ağırlıklı (A) spin-eko (SE) , T2A turbo SE, FLAIR, sagittal düzlemde FLAIR, IV Gd-içerikli kontrast madde uygulamasını takiben transvers T1A incelemesi mevcuttur. Hastaların lezyon yükü değerlendirilirken, 1= 0-4 lezyon, 2= 5-9 lezyon, 3= > 9 lezyon olarak gruplandırılma yapılmıştır.

Tüm hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası görüntüleme değerlendirmeleri yapılmakla beraber, izlemde görüntülemeleri sadece merkezimizde yapılmış olan 8 hastanın tedavi öncesi ve sonrasındaki MRG lezyon yükü karşılaştırmaları yapılmıştır. Lezyon lokalizasyonu olarak infratentoryal, derin gri cevher, korpus kallozum, periventriküler, juktakortikal bölge ve optik sinirler değerlendirilmiştir. Ayrıca, infratentoryal ve supratentoryal bölge atrofisi de değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11.0 ile yapılmış olup, MRG değerlendirmeleri için Wilcoxon testi uygulanmıştır. Özet, bulgular ve tablo kısmındaki değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

2001-2008 yılları arasında mitoksantron tedavisi almış veya halen almakta olan 48 hasta değerlendirilmiştir. Bu grup, 33 kadın ve 15 erkek hastadan oluşmaktadır. Dört hastamız atak ve remisyonlarla gitmekte olan ancak aldıkları immünmodülatuar tedavi ile atak sayıları ve şiddetleri sınırlandırılmayan hastalardır. Mitoksantron tedavisi sırasında 23 hasta glatiramer asetat, 3 hasta IFN-β1b, 1 hasta IFN-β1a, 2 hasta oral steroid kullanıyordu. On dokuz hasta tedavi başlangıç döneminde herhangi bir ajan kullanılmıyordu. Diğer bölüm ise ikincil ilerleyici fazın erken döneminde olan hastalarımızdan oluşuyordu.

Hastalık başlangıç yaşları ortalama 26.75 ± 7.3 olup, mitoksantron başlama yaş ortalama 36.6 ± 7.8'dir. Ortalama hastalık süreleri 9.38 ± 4.8 yıl olarak hesaplanmıştır. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri ve çalışmanın sonuçları verilmiştir.

Ortalama infüzyon dozu 85.94 ± 38 mg olarak saptanmıştır. İnfüzyon sayısı ortalama 5.02 olup, tedavi sü-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve sonuçlar

Hasta özellikleri	Sayı
Cinsiyet	
Kadın	33 (%68)
Erkek	15 (%32)
Yaş (ortalama, yıl)	36.6 ± 7.8*
Hastalık süresi (ortalama, yıl)	9.38 ± 4.8*
Mitoksantron öncesi tedavi	
İnterferon	19
GA	6
İnterferon→ GA	18
Steroid	2
Azatioprin	2
Steroid + Azatioprin	1
Multipl skleroz formu	
SPMS	44
RRMS	4
Tedavi süresi (ortalama, ay)	11.16 ± 7.4*
Kümülatif doz (ortalama, mg)	86.94 ± 38.0*
Tedavi sonu EDSS değerleri	
Düzelme	10
Stabil	17
Düzelme yok	14

* Ortalama ± standart sapma.

EDSS: Expanded disease severity scale, GA: Glatiramer asetat, SPMS: Sekonder ilerleyici multipl skleroz, RRMS: Remisyonlarla seyirli multipl skleroz.

releri ortalama 11.16 ± 7.4 aydır. Tedavi öncesinde 6 hasta glatiramer asetat, 19 hasta IFN-β1, 2 hasta azatioprin, 2 hasta oral steroid, 2 hasta ise oral steroid ve azatioprin kombinasyonunu kullanmışlardır. On sekiz hastada daha önce bir immünmodülatuar ajandan diğerine geçiş yapılmıştır.

Hastaların tedavi başlangıcındaki ortalama EDSS skorları 5.8, tedavi sonunda ise 6.1'dir. Tedavisi tamamlanmış 41 hastadan EDSS skorunda azalma olan 10 hastanın başlangıç EDSS skoru 5.7'den 4.4'e gerilemiştir. EDSS skorunda stabilizasyon görülen 17 hastanın başlangıç ve bitiş EDSS skoru ortalaması 6.0 olarak hesaplanmıştır. EDSS ar-

tışı izlenen 14 hastanın ise skorlarının 6.1'den 7.3'e ilerlediği görülmüştür. Beş hastanın tedavisi devam etmektedir. Bu hastalardan 1 erkek hastanın EDSS skoru 3.0'dan 5.5'e artmıştır. Bir kadın hastamızın EDSS skorunda 1.0 puanlık düzelme görülmüştür. Diğer 3 hastanın ise EDSS skorunda değişiklik olmamıştır. Bir hastanın 1. kür dışındaki kürleri dış merkezde alması, diğer bir hastanın ise 2 kür aldıktan sonra tedaviye devam etmemesi nedeniyle bitiş EDSS skoru hesaplanamamıştır. Tedavi sonrası takip açısından 4 hastaya ulaşılamamıştır. Otuz sekiz hastanın izlem EDSS skoru bilgileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 3'te hastalarımızda görülen yan etkiler verilmiştir. Bir hastada hastanede kalışını uzatacak şekilde üriner sistem infeksiyonu, bir diğer hastada ise hospitalizasyonu gerektirecek şekilde nötropenik ateş gelişmiş olup, dramatik antibiyotik yanıtı olmuştur. On sekiz hasta tedavi döneminde amenore geliştirmiş, bunların 8'inde tedavi sonrasında devam etmiştir. Bu sekiz hastanın 7'si 35 yaşın üstünde, 1 hasta ise 34 yaşındadır. On altı hastada tedavi sırasında veya sonrasında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Kalıcı lökopenisi olan 1 hastada detaylı hematolojik değerlendirmeye rağmen ilaç etkisi dışında herhangi bir neden saptanmamıştır. Bir hastada nötropenik ateş gelişmiştir. Geçici trombositopeni ise 4 hastamızda görülmüştür. MRG sonuçlarında, 2 hastada infratentoryal 3'er, periventriküler 1'er inaktif yeni plak; 1 hastada ise tedavi sonrasında 1 adet aktif plak görülmüştür. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı lezyon artışı görülmemiştir (p= 0.06).

TARTIŞMA

Mitoksantron, immünsüpresan ve immünmodülatuar özellikleri olan bir ajandır. Özellikle -kurtarma tedavisi olarak- immünmodülatuar tedaviye yanıtızsız, ikincil ilerleyici faza geçiş dönemindeki MS hastaları için bir seçenek oluşturmaktadır. Bununla birlikte progresif MS hastalarında sınırlı düzelmelerin yanı sıra stabilizasyonu sağlayabildiği literatürde bildirilmiştir (10,12,15). Gözlemlerimiz ilaçtan yararlanımı belirleyen faktörler arasında özellikle özürülülük gün ilerlememiş olması, diğer bir deyimle, hızlı ilerleyici dönemin başında olunması, MRG'lerinde inflamasyonun devam etmesi, hasta ve ailesinin tedaviye uyumu ve kronik idrar yolu infeksiyonu gibi sürekli ve risk oluşturabilecek bir infeksiyon varlığı olmaması şeklindedir.

Tablo 2. Mitoksantron tedavisi sonrasında EDSS değerlendirmeleri

	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	6. yıl	7. yıl
Hasta sayısı	12	10	5	7	2	1	1
Stabil	9	6	3	2	1	1	1
Kötüleşme	3	4	2	5	1	-	-

EDSS: Expanded disease severity scale.

Tablo 3. İlaç yan etkisi yaşayan hastalar ve yan etki profili.

Yan etki	Hasta sayısı
Yok	16
Bulantı	18
Lökopeni	1
Trombositopeni	4
Alopesi	13
Nötropenik ateş	1
İdrar yolu enfeksiyonu	1
Geçici/persistan amenore	18/8

Literatürde mitoksantron tedavi dozları için farklı uygulamalar bulunmaktadır. Debouverie ve arkadaşları; ayda bir 20 mg IV infüzyonu toplam doz 120 mg olacak şekilde aylık pulse steroid infüzyonu ile kombine ederek; Kraph ve arkadaşları 3 ayda bir 24 ay boyunca 12 mg/m² IV infüzyon; Millefiorini ve arkadaşları ayda bir 8 mg/m² dozundan 1 yıl süreyle; Marroso ve arkadaşları ise 21 günde bir 5 kez 10 mg/m², sonrasında 2 veya 3 ayda bir olmak üzere kümülatif doz 100 mg/m² olacak şekilde uygulamışlardır (1,8,9,17). Bir diğer çalışmada ise Wyngaert ve arkadaşları hematologların kullandığı biçimde ilk 3 doz ayda bir 12 mg/m²'den indüksiyon, sonrasında 3 ayda bir olmak üzere 10 infüzyon şeklinde bir protokol izlemişlerdir (15).

Bizim bu tedavi modaliteleri arasında tercih ettiğimiz uygulama yöntemi son verilen örnekteki gibi olmakla beraber kümülatif doz hesaplaması yan etki profili düşük olduğu gösterilen 3 çalışmanın ortalama dozu olan 60.5 mg/m² şeklindedir (12-14). Önemli bir gözlemimiz ilaçtan yararlanma potansiyeli olan hastaların özellikle tedavinin ilk 3 ayında (indüksiyon döneminde) özürüllüklerinde belirgin sınırlanma olmasıdır.

Mitoksantron ile ilişkili olarak yan etki profiline baktığımızda, kardiyotoksisite riski dozla beraber değişmekle birlikte 60.5 mg/m² verildiğinde 29 aylık izlemde %0.2 iken, doz 100 mg/m²'ye çıktığında risk %5 olarak bildirilmiştir (16). Kardiyak yönden tedavi sonrasında 5 yıl süreyle yıllık transtorasik ekokardiyografi ile takip önerilmektedir. Ayrıca kümülatif doz 96 mg/m²'den düşük tutulduğunda kardiyak yönden güvenilir olduğu bildirilmiştir (18). Mitoksantron tedavisi verilen 8 MS hastasında ekokardiyografi ile kontrollerin yanı sıra beyin natriüretik peptid (BNP) bakılmış ve başlangıç sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük olan bir hastada 3 ay sonraki takipte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme olmazken; BNP düzeylerinin artış gösterdiği, 1 ay sonraki kontrolünde ise BNP'deki artışın devam ettiği ve ilaveten sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'tan %30'a düştüğü tespit edilmiştir (19). İz-

lemimizde olan hastalarımızda ciddi bir kardiyak yan etki izlenmemekle birlikte tedavi sonu transtorasik ekokardiyografi değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %48 olan bir hastamız olmuştur.

Tedavi ile ilişkili lösemi riski %0.07-0.25 arasında değişmektedir (16). Amenore riski ise yaşla birlikte artış göstermektedir. Geçici amenore %11.8, kalıcı amenore %10.7 olup 35 yaş üstü kadınlarda %14 iken, 35 yaş altı kadınlarda %6.5 olarak bildirilmiştir (5). Gözlemimiz amenore gelişiminde yaş faktörünün önem taşıdığı yönündedir. Hastalarımızın çoğunluğunda aylar içinde geriye dönüş olurken, ancak 8 hastada kalıcı amenore olmuştur; bu hastaların 7'si de 35 yaşın üzerindedir.

Bulantı veya kusma en az %40 hastada görülmektedir (5). Bizim hastalarımızda ise %30 oranında bulantı görülmüştür. Bu durum tedavi sonrası 4-5 güne kadar uzamaktadır. Standart olarak verilen antiemetikler ile hastalar bu dönemi zorlanmadan geçirebilmektedir.

Kemik iliği depresyonu ana doz sınırlayıcı yan etkilerdendir. Ağırıklı olarak granülositopeni görülmektedir. Tek doz sonrası 10-14 gün sonra görülür ve 4-7 gün devam eder (5). Bir çalışmada 12 mg/m² dozundan alan hastalarda %19.5 oranında lökopeni rapor edilmiştir (12). Merkezimizde bir hastamızda dirençli lökopeni gelişmiş olup, ayrıntılı hematolojik değerlendirmelere rağmen malignite lehine bulgu saptanmamıştır.

İdrar yolu enfeksiyon sıklığı %19, üst solunum yolu enfeksiyonu %38 olarak bildirilmektedir (11). Özellikle nörojenik mesane tanısı olup, aralıklı kateterizasyon yapan hastalarımızda semptomatik ve ısrarcı idrar yolu enfeksiyonları önemli bir problem oluşturmaktadır.

Hastaların önemli yakınmalarından olan alopesi %24 oranında iken, karaciğer enzim fonksiyonlarında bozukluk %15 olarak bildirilmiştir (12,20). Grubumuzda 13 hasta saç dökülmesi yakınması tanımlanmış, bu durum özellikle ilk 3 ay içindeki indüksiyon döneminde izlenmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu saptanan hastamız olmamıştır. Doza bağımlı olarak ortaya çıkan ciddi yan etkiler sebebiyle merkezimizde etkin olan en düşük doz seçilmiştir ve yan etkiler açısından da hastalar yakın takibe alınmıştır.

İzlemimizde mitoksantron tedavisi başlangıcında hastalarımızın daha önce almakta olduğu immünmodülatuar tedaviye devam edilmiştir. Bu hastaların mevcut immünmodülatuar tedavi altında en az 2 yıllık izlemleri olduğu için mitoksantron tedavisi süresince düzelme gösteren veya stabil seyreden hastalarımızda etkinin immünmodülatuar tedaviden çok mitoksantron etkisi olduğunu düşünüyoruz. Literatürde ise mitoksantron uygulaması sonrasında immünmodülatuar tedavi ile izlenen hastalara ait klinik ve radyolojik izlemler bulunmaktadır (21,22).

Etkinliğin izlenmesinde MRG bulguları da oldukça önemlidir. Özellikle bu verileri EDSS skoru ile ilişkilendir-

mek klinisyen için daha da önem taşımaktadır. RRMS'li hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi ile yıllık atak sayısında, tedavi sonu ve izlem EDSS puanında anlamlı değişme olduğu izlenmiştir (9). MRG değerlendirmesinde kontrast tutan lezyonlarda %61 oranında azalma bulunurken, %73 hastada lezyon artışı görülmediği ve takip MRG'lerinde %92 hastada lezyonlarda değişme olmadığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise RRMS'li hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik ve MRG değerlendirmesinde, 1. yılda mitoksantron grubunda EDSS skorunda anlamlı azalma, yıllık atak sayısında 1. ve 2. yılda anlamlı fark bulunduğu, MRG lezyonlarında ise 24. ayda mitoksantron grubunda %31 oranında azalma olduğu bildirilmiştir (8).

Agresif seyirli 100 RRMS hastasının 5 yıllık gözlem çalışmasında 1 yıllık takipte yıllık anlamlı derecede, atak sayısında azalma, EDSS puanında iyileşme, gadolinyum tutulumunda azalma bulunmuştur (23). Takipte ise atak sıklığındaki anlamlı düşme 5. yıla kadar sürmüştür. Ataksız hasta oranı 2., 3., 4. ve 5. yıllarda sırasıyla %62, %42, %39 ve %32 iken, EDSS'de kötüleşme göstermeyen hasta oranı ise 2., 3., 4. ve 5. yıllarda sırasıyla %86, %71, %64 ve %60 olarak bulunmuştur. Mitoksantron tedavisi verilen 25 RRMS ve 25 SPMS hastasının 5 yıllık klinik ve MRG takibinin yapıldığı bir diğer çalışmada ise 2 yıllık tedavi sonunda 34 hasta klinik olarak stabil iken, 15 hastada progresyon görülmüştür (10). Kontrast tutulumu başlangıçta 49 hastanın 17'sinde görülmüşken, tedavi sonunda bu sayı giderek sınırlanmıştır.

Progresif MS (RRMS ve SPMS) hastalarında yapılan bir çalışmada mitoksantron tedavisinin gadolinyum tutan lezyon sayısı ve T2 lezyon yükündeki artışa 24. ayda pozitif etkisi olduğu saptanmıştır (17). Yüz doksan dört kötüleşen RRMS ve SPMS hastasında plasebo ile karşılaştırılmalı çalışmada yıllık atak oranı, ataksızlık süresi, tedavi edilen ilk atağa kadar geçen süre ve EDSS puanında anlamlı değişme saptanmıştır (12).

Metilprednizolon ile karşılaştırmalı olarak çift-kör yapılan bir diğer çalışmada SPMS'li hastalarda 3 yıl süreyle tedavi ve takipte mitoksantron grubunda atak sayısı ile gadolinyum tutan lezyon sayısında anlamlı azalma olduğu görülmüştür (15). Atak sayısı ve 1. yıl EDSS puanında anlamlı sınırlanma olduğu, takipte ise EDSS puanının metilprednizolon grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

İzlemimizde olan hastaların görüntülemeleri hastalarımızın farklı bölgelerden gelmeleri ve MRG ünitesinin yoğunluğu nedeniyle hepsi aynı merkezde yapılamamıştır. Bu nedenle MRG takibi olan 8 hastamız değerlendirildiğinde, 2 hastada infratentoryal 3'er, periventriküler 1'er inaktif yeni plak; 1 hastada ise tedavi sonrasında 1 adet aktif plak görülmüştür. Diğer hastalarda lezyon sayısında değişim izlenmemiştir. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı lezyon artışı görülmemiştir.

İlerleyici MS sürecinde kullanılmakta olan diğer immünesüpresif ajanlar ile de mitoksantron karşılaştırması yapılmıştır. SPMS hastalarında 8 mg/m² dozunda, 2 ayda bir, 2 yıl boyunca, kümülatif doz 96 mg/m² ile sınırlı mitoksantron ve siklofosfamid (1. yılda ayda bir, 2. yılda 2 ayda bir olmak üzere 600 mg/m² dozundan başlanarak aylık 200 mg/m² artırılarak ve her iki ilaç tedavisinde de öncesinde 1 g metilprednizolon verilerek) tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır (20). İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasına karşın mitoksantron alan grupta atak oranında ve gadolinyum tutan lezyon sayısında daha belirgin azalma bildirilmiştir.

Bu çalışma merkezimizde takip edilen ve mitoksantron tedavisi alan 48 hastada tedavi etkinliğini, yan etkilerini ve MRG bulgularını özetleyen gözlemsel bir çalışmadır. Tedavi uygulama yönünden pratiktir ve uzun dönem hospitalizasyon gerektirmemektedir. Ayrıca, kontrol edilemez yan etkiler görülmemiştir. Tedavi etkinliğinde zamanlama ve doğru hasta seçimi çok önemlidir. Klinik gözlemlerimiz yanıt verme potansiyeli olan hastaların 3. kür sonunda (indüksiyon süreci) yanıt verdiği yönündedir.

* Bu çalışma 44. Ulusal Nöroloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

(This study was presented at the 44. National Neurology Congress.)

KAYNAKLAR

1. Debouveri M, Taillander L, Piton-Vouyovitch S, Louis S, Vespignani H. Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. *Mult Scler* 2007;13:626-31.
2. Bielecki B, Mazurek A, Wolinski P, Glabinski A. Treatment of multiple sclerosis with methylprednisolone and mitoxantrone modulates the expression of CXC chemokine receptors in PBMC. *J Clin Immunol* 2008;28:122-30.
3. Pelfrey PM, Cotleur AC, Zamor N, Lee JC, Fox RJ. Immunological studies of mitoxantrone in primary progressive MS. *J Neuroimmunol* 2006;175:192-9.
4. Jalosinski M, Karolczak K, Mazurek A, Glabinski A. The effects of methylprednisolone and mitoxantrone on CCL5-induced migration of lymphocytes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.00998.x ?
5. Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J* 2005;12:74-87.
6. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63(Suppl 6):15-8.
7. Edan G, Morrissey S, Le Page E. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;223:35-9.
8. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'andrea F, Bastianello S, Trojano M. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244:153-9.

9. Cocco E, Marchi P, Sardu C, Russo P, Paolillo A, Mascia MG. Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing-remitting multiple-sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:975-80.
10. Buttinelli C, Clemenzi A, Borriello G, Denaro F, Pozzilli C, Fieschi C. Mitoxantrone treatment in multiple sclerosis : A 5-year clinical and MRI follow-up. *Eur J Neurol* 2007;14:1281-7.
11. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:663-70.
12. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP and the MIMS group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:218-25.
13. Edan G, Brochet B, Clanet M. Safety profile of mitoxantrone in a cohort of 800 multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2001;7 (Suppl 1):14.
14. Mauch E, Kornhuber HH, Krapf H. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;242:96-102.
15. Van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe M-B, Dooms G, Lissoir F, Carton H. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgium* 2001;101:210-6.
16. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: A review. *Clin Ther* 2006;28:461-74.
17. Kraph H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: Results of the MIMS trial. *Neurology* 2005;65:690-5.
18. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the AAN. *Neurology* 2003;61:1332-8.
19. Bertora P, Torzillo D, Baldi G, Vago T, Mariani T. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac toxicity in patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *J Neurol* 2008;255:140-1.
20. Perini P, Calabrese M, Tiberio M, Ranzato F, Battistin L, Gallo P. Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis: A comparative study. *J Neurol* 2006;253:1034-40.
21. Arnold DL, Campagnolo D, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. *J Neurol* 2008;255:1473-8.
22. Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(Suppl 1):51-60.
23. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis: Treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:52-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ahmet Kasım Kılıç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

E-posta: kasimkiloc@yahoo.com

geliş tarihi/received 22/04/2009

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 30/04/2009