

Wojciech Wicha, Jacek Zaborski

## Zastosowanie cytostatyków w stwardnieniu rozsianym – powrót do przeszłości?

*Immunosuppressive drugs and MS – returning to the past*

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych i najczęstszą przyczyną niepełnosprawności „młodych dorosłych”. Mimo ogromnych nadziei związanych z wprowadzeniem w latach 90. preparatów interferonu beta i octanu glatirameru nie obserwuje się rzeczywistego przełomu w leczeniu choroby, a niektóre wnioski z badań klinicznych są poddawane w wątpliwość. Z tego powodu, celem modyfikacji naturalnego przebiegu choroby, powraca się do stosowania leków immunosupresyjnych, takich jak: azatiopryna, cyklofosfamid, kladrybina, metotreksat i mitoksantron.

### Summary

Due to high prevalence multiple sclerosis is a common neurological disorder and major young adults disability cause. Despite great expectations following interferon beta and glatiramer acetate development, there is no evidence for a significant break-up in MS treatment. Furthermore, some clinical trials results seem to be dubious. For these reasons chemotherapeutic agents such as azathioprine, cyclophosphamide, cladribine, methotrexate and mitoxantrone are currently reviewed as disease modifying drugs.

---

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane – leczenie modyfikujące przebieg choroby – cytostatyki  
**Key words:** multiple sclerosis – disease-modifying drugs – chemotherapeutic agents

---

Okolo 350 tysięcy osób choruje na stwardnienie rozsiane w Europie. Przyjmuje się, że rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego jest związane zarówno z czynnikami środowiskowymi jak i genetycznymi i wynosi dla naszej strefy klimatycznej nawet do 1/1000 (1, 3). Mimo osobniczej zmienności dotyczącej charakteru i nasilenia objawów, stwardnienie rozsiane u większości dotkniętych nim osób prowadzi do niepełnosprawności. Jest to najczęstsza przyczyna niepełnosprawności tzw. młodych dorosłych. Konieczność poprawy skuteczności leczenia związana jest z ogromnymi kosztami choroby – społecznymi i indywidualnymi.

Wprowadzenie tzw. leków modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying drugs*), tj. preparatów interferonu beta (INF beta) i octanu glatirameru w latach 90. rozbudziło ogromne nadzieje zarówno wśród pacjentów, jak i leczących

ich neurologów. Liczne badania kliniczne wykazały umiarkowany, ale istotny statystycznie wpływ tych leków na zmniejszenie liczby nowych rzutów choroby, a także na zmiany stwierdzone w obrazowaniu metodą MRI. Ta ostatnia obserwacja stała się z kolei podstawą do wnioskowania o zmniejszeniu tzw. odległej niepełnosprawności, będącej jakoby kumulacją zarówno deficytów neurologicznych wynikających z pełno objawowych rzutów, jak i z niemych klinicznie ognisk, stwierdzanych jedynie badaniami neuroobrazującymi. W rezultacie tych doniesień, interferon beta i octan glatirameru zostały zarejestrowane do stosowania w stwardnieniu rozsianym przebiegającym rzutami i rekomendowane do stosowania przez opiniotwórcze gremia neurologów (1, 4, 5, 15, 18, 32). Rozpoczęcie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru należy zdaniem AAN rozważyć nie tylko w przypadku zgodnego z kryteriami rozpoznania stwardnienia rozsianego, ale także w przypadku tzw. izolowanych klinicznie (pierwszych, np. po pozagałkowym zapaleniu n. II) objawów, sugerujących możliwość rozwoju sr (15).

Jednakże analiza wybranej populacji chorych (Olmsted County, USA) nie wykazała istotnych różnic w naturalnym przebiegu stwardnienia rozsianego w okresie przed i po wprowadzeniu tych leków, mimo szerokiej dostępności tego rodzaju terapii w USA (27). Pogłębiona analiza wszystkich poprawnych metodologicznie badań z użyciem INF beta nie potwierdziła wpływu tych preparatów na długoterminowe rokowanie ani na liczbę rzutów poza pierwszym rokiem leczenia (10).

Rozpoczynające się obecnie badania kliniczne z zastosowaniem wyższych od stosowanych (zarejestrowanych) dawek leku lub wyżej oczyszczonych preparatów potwierdzają wątpliwości co do dotychczasowych rezultatów terapii. Podobne wątpliwości dotyczą także stosowania octanu glatirameru (11). Ponadto, ze względu na bardzo wysokie koszty tych leków ocena farmakoekonomiczna jest niejednoznaczna (31).

Być może, dotychczasowe niepowodzenia wynikają ze zróżnicowanej, osobniczej, genetycznie zaprogramowanej odpowiedzi na INF beta (tzw. *responders* oraz *non-responders*). Sugeruje się także, że interferon beta i octan glatirameru wpływają tylko na proces zapalny. Tymczasem, niezależnie od reakcji zapalnej postępuje proces degeneracji aksonów (9), który według obecnych poglądów jest przyczyną narastania trwałej niesprawności ruchowej.

Kontrowersje co do skuteczności leczenia interferonem i octanem glatirameru stała się powodem poszukiwania nowych metod leczenia. Poszukuje się zarówno nowych cząsteczek, jak i próbuje adaptować znane medycynie leki i metody terapeutyczne. Grupą nowych leków, które mogą znaleźć zastosowanie w terapii stwardnienia rozsianego, są humanizowane przeciwciała. Przeciwciała przeciw alfa 4 beta 1 integrynie, natalizumab (Antegren) okazało się skuteczne w badaniach II fazy (21), obecnie kończą się dwa duże badania III fazy, AFFIRM i SENTINEL. Trwa badanie fazy IIb przeciwciała przeciw receptorom CD 52 – Campath 1H (25). Lek ten w badaniach II fazy wykazał trwały wpływ na zmniejszenie ilości zmian aktywnych w MRI i długotrwałą redukcję liczby limfocytów T. Prowadzone są również badania z innymi lekami uzyskanymi drogą inżynierii genetycznej, antagonistami chemokin i przeciwciałami przeciw subpopulacjom limfocytów.

Odmianą strategią jest próba zastosowania w leczeniu stwardnienia rozlanego leków znanych i stosowanych w medycynie z innych wskazań, np. ukazało się doniesienie, sugerujące korzystne działanie statyn w sr (24). Prowadzono także badania dotyczące stosowania witaminy D (22) i estrogenów (30). Próbuje się także wielu innych metod farmakoterapii, a w tzw. nadostrym przebiegu sr – leczenia plazmaferezą (35) lub przeszczepianiem komórek szpiku kostnego (28). Powraca też zainteresowanie lekami, których korzystny mechanizm działania polega na silnej immunosupresji, takimi jak azatiopryna, cyklofosfamid, kladrybina, metotreksat i mitoxantron. Stosowane z powodzeniem w onkologii, transplantologii lub reumatologii, poza azatiopryną należą one do klasycznych cytostatyków. Niektóre z tych leków, stosowane już na przełomie lat 60. i 70., mają bogatą i długotrwałą obserwację kliniczną. Badania kwestionariuszowe, prowadzone wśród neurologów europejskich (na ankietę odpowiedziało 119 neurologów) ujawniły, że powszechnie stosują oni wymienione leki – otrzymywało je przewlekłe aż 10% pacjentów, pozostających pod opieką ankietowanej grupy neurologów (19). Nie bez znaczenia jest, poza doświadczeniem klinicznym, znacznie niższy koszt preparatów najczęściej stosowanych środków. Wątpliwości może budzić mniejsza liczba randomizowanych, wielośrodkowych, kontrolowanych badań i potencjalnie poważniejsze działania niepożądane w porównaniu z interferonem beta i octanem glatirameru. Poniżej prezentujemy w alfabetycznym porządku skrócony przegląd najczęściej stosowanych środków: azatiopryny, cyklofosfamidu, kladrybiny, metotreksatu i mitoksantronu.

**Azatiopryna (AZT)** jest środkiem immunosupresyjnym stosowanym w transplantologii od 1962 r. i w wielu chorobach z autoagresją jako lek ograniczający konieczność podawania steroidów. Jest to 6-(1-metylo-4-nitroimidanolo-5-yl-thio) puryna, która w organizmie szybko ulega przemianie do cytotoksycznej 6-merkaptopuryny (6-MP). Ze względu na udział metabolitów leku w jego biologicznej aktywności, nie obserwuje się związku pomiędzy poziomem AZA we krwi i efektami klinicznymi. Mimo że jest łatwo wchłaniana z przewodu pokarmowego, oznaczenie azatiopryny w surowicy krwi napotyka na trudności ze względu na szybkie przemiany do aktywnych metabolitów; szczyt stężenia leku występuje 1–2 godziny od przyjęcia dawki, okres półtrwania wynosi ok. 4 godzin. Tylko znikoma część leku dochodzi do mózgu. Eliminacja aktywnych metabolitów AZA jest hamowana przez allopurinol. Dokładny mechanizm działania immunosupresyjnego leku nie jest znany. Przyjmuje się, że AZA powoduje zmniejszenie aktywności limfocytów B, z redukcją syntezy IgM i IgG; zahamowanie komórkowej składowej odpowiedzi zapalnej; osłabienie proliferacji komórkowej w ogóle, dając niespecyficzne osłabienie odpowiedzi immunologicznej (1, 5, 18). Mimo że azatiopryna jest stosowana w stwardnieniu rozsianym od lat 60., dokładne efekty i wskazania do stosowania leku pozostają niepewne. Z rezultatów wymienionego badania kwestionariuszowego wśród neurologów europejskich wynika jednak, że w razie włączenia środków immunosupresyjnych w sr aż 71% stosuje AZA jako lek pierwszego rzutu w postaci przebiegającej rzutami. Jeżeli uwzględnić przypadki, kiedy AZA dodana była do interferonu lub włączona po niepowodzeniu leczenia INF beta, liczba ta wzrasta do 84% (19). W postaci wtórnie postępującej ten procent wynosi 28. Liczby te

wyrażają doświadczenie kliniczne, tzw. *experience based medicine*. Analiza niewielkich badań klinicznych jest niejednoznaczna. I tak: 3 letnie, kontrolowane placebo, niewielkie badanie z zastosowaniem dawki 2,5 mg/kg c.c. po. wykazało niewielki wpływ na niesprawność ocenianą w skali EDSS; natomiast nie obserwowano zmniejszenia liczby rzutów (1988 r.). W 1991 r. badanie 56 pacjentów kontrolowane placebo z dawką 3 mg/kg c.c. wykazało zarówno zmniejszenie liczby rzutów jak i wydłużenie czasu do progresji (pogorszenia) w skali EDSS. Opublikowane w 2002 r. badanie oceniające azatioprynę w terapii dodanej do interferonu beta u chorych z wtórnie postępującą postacią choroby wykazało poprawę obrazu MRI i funkcji poznawczych ocenianych testami neuropsychologicznymi, nie wykazało natomiast spowolnienia niesprawności ocenianej w rozszerzonej skali Kurtzkego (8). Nie można wykluczyć, że istnieje zależność od dawki, jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii wyższymi dawkami zwiększa się (5). Ze względu na niski koszt azatiopryny trudno liczyć na szeroko zakrojone, sponzorowane badania kliniczne. Metaanaliza wcześniejszych badań sugeruje, że lek zmniejsza liczbę rzutów po dwóch latach terapii i zwalnia postęp niesprawności po dwóch do trzech lat, co może sugerować skuteczność zbliżoną do interferonu beta (36). Ponieważ trwają badania nowych preparatów o podobnym punkcie uchwytu i mechanizmie działania (np. teriflunamide), wydaje się, że AZA zachowuje ciągle pewien potencjał terapeutyczny w stwardnieniu rozsianym. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, może wystąpić podwyższenie poziomu transaminaz, leukopenia, zapalenie trzustki. Nieznacznie podwyższa się ryzyko transformacji nowotworowej, szczególnie podczas długotrwałego leczenia.

**Cyklofosamid (CTX)** jest środkiem alkilującym, szeroko stosowanym w chorobach nowotworowych i autoimmunologicznych. Ma działanie antymitotyczne i immunosupresyjne. Hamuje aktywność komórek T-pomocniczych i limfocytów B, normalizuje stosunek komórek T-pomocniczych do T-supresorów i zmniejsza syntezę wewnątrzprzynową IgG. Lek ten, stosowany od lat 60. (Aimard, 1966), był oceniany w szeregu badań klinicznych, w tym III fazy. Uzasadnieniem dla stosowania (CTX) jest założenie, że stwardnienie rozsiane jest wywołane zapalną, komórkową reakcją autoimmunologiczną dotyczącą ośrodkowego układu nerwowego. Poza empiryczną wiedzą o silnym działaniu immunosupresyjnym i przeciwzapalnym (CTX) wykorzystywanym w leczeniu onkologicznym, udowodniono także, że lek ten wpływa hamująco na rozwój zwierzęcego modelu stwardnienia rozsianego, tj. doświadczalne, alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia (1, 5, 18, 33). Mimo że wcześniejsze rezultaty były niejednoznaczne, korzystne wyniki badań innego leku przeciwnowotworowego – mitoksantronu – podtrzymały zainteresowanie (CTX). Krzyżowa analiza dotychczasowych badań, w tym u pacjentów otrzymujących INF beta i CTX, sugeruje potrzebę wyodrębnienia grupy pacjentów, którzy mogą odnieść najwyższe potencjalne korzyści. Wskazania te obejmują: osoby młode (sugeruje się granicę poniżej 41 roku życia), z szybką progresją niesprawności, ogniskami wzmacniającymi się po gadolinie w MRI, rzutami w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia lub przebiegiem postępującym nie dłuższym niż 2 lata. Nie stwierdzono pozytywnego wpływu leczenia u osób

z pierwotnie postępującą postacią sr. Pamiętać jednak należy, że lek nie ma rejestracji do leczenia stwardnienia rozsianego i wdrożenie leczenia każdorazowo wymaga starannego rozważenia wskazań, ponieważ należy się liczyć z możliwością wystąpienia licznych działań niepożądanych. Wśród działań niepożądanych stwierdza się wypadanie włosów, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (ośrodki doświadczone w stosowaniu cyklofosfamidu rekomendują profilaktyczne wykonanie cystoskopii raz do roku, co może ograniczać dostępność leczenia w polskich realiach) (33), leukopenię, zapalenie mięśnia serca, śródmiąższowe zapalenie płuc, nieplodność i możliwość transformacji złośliwej. Wtórny brak miesiączki może wystąpić u 40–80% kobiet.

Stosuje się następujące schematy leczenia (33, 34):

1. indukcja – 600 mg/m<sup>2</sup> CTX iv., podawanego w dniach 1, 2, 4, 6, 8 plus metyloprednizolon podawany przez 8 dni;
2. przez 5 kolejnych dni podaje się metyloprednizolon – 1 g dziennie przez 5 dni, a następnie CTX co 4 do 8 tygodni w dawce 800/m<sup>2</sup>. Dawkę CTX można zmienić w kolejnym podaniu, celem jest uzyskanie spadku leukocytów krwi do 2000/mm<sup>3</sup>. Każdorazowo łącznie z CTX podaje się 1g metyloprednizolonu. Całkowita dawka CTX wynosi 1600 mg/m<sup>2</sup>;
3. pulsy iv w stałej dawce 800–1000 mg/m<sup>2</sup> co 4–8 tygodni przez 12–24 miesięcy, podawane z lub bez metyloprednizolonu;
4. terapia łączona – pulsy cyklofosfamidu podawane równocześnie z interferonem beta lub octanem glatirameru u osób nie odpowiadających na leczenie (*non-responders*) w różnych przedziałach czasowych (20).

**Kladrybina** (2-chlorodeoxyadenozyna, 2-CdA) jest nukleozydem purynowym stosowanym jako specyficzny lek przeciw limfocytarny od początku lat 80. Lek działa indukując apoptozę zarówno limfocytów w stanie spoczynku, jak i dzielących się. Zarejestrowana do leczenia białaczki włochatokomórkowej, znalazła zastosowanie też w autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej i trombocytopenii. Od początku lat 90. przeprowadzono kilka badań klinicznych kladrybiny stosując dawki 0,07 lub 0,087 mg/kg c.c iv (1, 5, 9, 18). Wstępne wyniki badań, dotyczące chorych z postacią postępującą stwardnienia rozsianego były zachęcające w odniesieniu do ocenianego skalami klinicznymi spowolnienia narastania niesprawności (*Sripps Neurologic Rating Scale*). Niestety, szerzej zakrojone badania dotyczące zarówno pacjentów z rzutową (zwalniająco-nawracającą), jak i postępującą postacią sr nie potwierdziły tych obserwacji (9). Mimo bardzo wyraźnego wpływu leku na aktywność choroby, ocenianą badaniem MRI (zmniejszenie liczby nowych ognisk i ognisk wzmacniających się po podaniu gadolinowych środków kontrastowych), nie udało się zaobserwować korzystnych efektów klinicznych. W dyskusji, po zakończeniu badań, podkreślano względnie krótki czas obserwacji, rozważając, czy korzystny wpływ kladrybiny na obraz rezonansu magnetycznego nie będzie skutkował spowolnieniem przebiegu choroby w odległym czasie.

Mimo że lek był dobrze tolerowany (obserwowano głównie zależną od dawki leukopenię i trombocytopenię o przemijającym charakterze), nie wydaje się, by miał znaleźć szersze zastosowanie, lub żeby dalsze badania kliniczne mogły tą

ocenę radykalnie zmienić. Badania nad 2-CdA przyczyniły się natomiast do poprawy zrozumienia patomechanizmów stwardnienia rozsianego, m.in. tego, że zahamowanie reakcji zapalnej obserwowane w badaniu MRI, nie musi się wiązać z poprawą kliniczną, ze względu na współistnienie procesów zwyrodnieniowych (1, 5, 9, 18). Niezależnie od niepewnych wyników leczenia 2-CdA (9), była ona stosowana dość szeroko przez szereg ośrodków w Polsce.

**Metotreksat (MTX)** jest kompetytywnym inhibitorem reduktazy dihydrofolanowej, wpływającym na wytwarzanie kofaktorów potrzebnych dla syntezy DNA i RNA. Lek jest powszechnie stosowany i uwzględniony w standardach leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Dokładny mechanizm działania nie jest znany (1, 5, 18), w niskich dawkach wykazano aktywność immunosupresyjną, przeciwzapalną i immunoregulującą. W stwardnieniu rozsianym był podawany w dawce od 7,5 mg do 20 mg raz w tygodniu, doustnie (5). Jakkolwiek wśród chorych ze stwardnieniem rozsianym nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, doświadczenia reumatologów dotyczą dolegliwości ze strony układu pokarmowego (zapalenie jamy ustnej, nudności, biegunka); rzadko, podczas przewlekłego leczenia zdarza się zwłóknienie płuc lub marskość wątroby. Ciekawostką jest fakt, że nie było w stwardnieniu rozsianym przeprowadzonych badań III fazy z MTX. Badania II fazy sugerują pozytywny wpływ zarówno na postać postępującą, jak i zwalniająco-nawracającą stwardnienia rozsianego (5). Wykazują korzystny wpływ na odroczenie narastania niesprawności w testach klinicznych (tym w ocenie neuropsychologicznej) oraz liczbę nowych rzutów i obraz MRI. W 2002 r. opublikowano wyniki badania, w którym metotreksat stosowano jako terapię dodatkową do interferonu beta-1a u pacjentów z dużą aktywnością choroby w obrazie MRI; dołączenie MTX spowodowało zmniejszenie o 44% liczby aktywnych ognisk w MRI stwierdzanych w chwili rozpoczęcia badania (2). Przed przeprowadzeniem badań III fazy rzeczywista pozycja i przydatność MTX jest trudna do określenia, może on nie spełnić pokładanych nadziei, podobnie jak wcześniej kładrybina.

**Mitoksantron** jest na tej liście jedynym względnie nowym lekiem (7, 12) i jedynym, posiadającym rejestrację (poza Polską) ze wskazań do leczenia stwardnienia rozsianego. Jest to pochodna antracenodionu, stosowana do leczenia ostrej białaczki nie limfoblastycznej i niektórych innych nowotworów (wymienia się pierwotnego raka wątroby, raka sutka i nie Hodgkinowskiego chłoniaka). Jest lekiem z wyboru do leczenia bólu związanego z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, opornym na leczenie hormonalne. Jego mechanizm działania nie został w pełni poznany (23), wiadomo, że przyłącza się do DNA powodując jego przerwanie. Z tego wynika cytotoksyczne działanie na dzielące się i pozostające w spoczynku komórki ludzkie w hodowli; wykazano także wpływ immunosupresyjny na limfocyty T i B (29). Wyniki badań MIMS (*Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis*) z 1999 r. zostały powszechnie uznane za przekonujące w odniesieniu do korzystnych wyników leczenia mitoksantronem na postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (23). Wyniki te zostały następnie potwierdzone w dalszej obserwacji (16, 17). Aktualne stanowisko AAN, dotyczące leczenia mitoksantronem, jest następujące (14, 15):

1. Na podstawie badania klasy I i kilku badań klasy II i III, można uznać, że mitoksantron może mieć korzystny wpływ na postęp choroby u pacjentów ze sr, u których następuje kliniczne pogorszenie (typ zaleceń B). Jednakże lek ten ma ograniczone zastosowanie i jest potencjalnie bardzo toksyczny. Dlatego powinien być zarezerwowany tylko dla pacjentów z szybko postępującą chorobą doprowadzającą do dużego deficytu, jeżeli próby innych terapii się nie powiodły.
2. Na podstawie kilku zgodnych badań klasy II i klasy III mitoksantron prawdopodobnie zmniejsza liczbę klinicznie udokumentowanych rzutów choroby i częstość pojawiania się ognisk w obrazie MRI, które mogą być odpowiedzialne za powstanie rzutu. Potencjalna toksyczność leku znacznie ogranicza jego użycie u chorych w fazie zwalniającej choroby.
3. Ze względu na potencjalną toksyczność lek powinien być podawany pod nadzorem lekarza, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii (zalecenie typu A). Dodatkowo, pacjent leczony mitoksantronem musi być poddany rutynowemu monitorowaniu czynności serca, wątroby i nerek (zalecenie typu A).

Zalecenia te podkreślają, poza uznaniem potencjalnych korzyści z terapii mitoksantronem, konieczność wyselekcjonowania grup chorych, u których takie leczenie może być prowadzone i ustalają środki ostrożności. Podczas prowadzonych badań klinicznych, ze zgłaszanych działań niepożądanych, najczęstsza była utrata włosów, zaburzenia miesiączkowania, zatrzymanie miesiączki, infekcje dróg moczowych, leukopenia i podwyższone poziomy GGTP. Wśród działań niepożądanych jest również doniesienie o indukowanej lekiem białaczce szpikowej (20) (mniej niż 1% pacjentów). Kardiotoksyczność jest znanym powikłaniem leczenia antracyklinami, zaleca się kontrolowanie obrazu echokardiograficznego, szczególnie powyżej dawki kumulacyjnej ponad 100 mg/m<sup>2</sup> lub u osób z objawami niewydolności krążenia (29). Nie poleca się włączania terapii u pacjentów z LVEF (frakcja wyrzutowa lewej komory) poniżej 50%, Pamiętać przy tym należy, że jak na razie mitoksantron nie ma rejestracji w Polsce ze wskazań do leczenia stwardnienia rozsianego.

Próba selekcji pacjentów powinna się zacząć od zdefiniowania, co rozumiemy pod pojęciem szybko postępującej choroby. Propozycja definicji stanowi (6), że jest to stwardnienie rozsiane prowadzące do szybkiego narastania niesprawności w rezultacie powtarzających się rzutów (co najmniej 2 w ciągu ostatnich 12 miesięcy) lub postępującego przebiegu choroby. Narastanie niesprawności ocenianej w skali EDSS ma wynieść co najmniej 2 punkty w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Schematy podawania mitoksantronu są różne w zależności od ośrodka i w różnych badaniach klinicznych; wahają się od 5 mg/m<sup>2</sup> do (najczęściej) 12 mg/m<sup>2</sup> podawane we wlewach dożylnych co 3 miesiące do dawki kumulacyjnej 140 mg/m<sup>2</sup> (12, 29). Powyżej dawki 160 mg ryzyko kardiotoksyczności istotnie wzrasta (dawka kumulacyjna z obserwacji onkologicznych, dokładna dawka powodująca ryzyko kardiotoksyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie została ustalona). Obowiązują środki ostrożności dotyczące monitorowania leczenia wspomniane wyżej. Koszt

leczenia mitoksantronem nie jest wysoki. Według analizy danych farmakoekonomicznych z USA (32, 32), w połowie zwraca się dzięki obniżeniu bezpośrednich i pośrednich kosztów choroby, co w sposób istotny odróżnia terapię mitoksantronem od leczenia preparatami INF beta lub octanem glatirameru.

Reasumując należy podkreślić, że korzystne jest poszerzenie oferty terapeutycznej o leki o działaniu cytotoksycznym, szczególnie w okresie pewnego kryzysu interferonu beta i octanu glatirameru. Leki starszej generacji o działaniu cytostaticznym, ciągle (*de novo?*) mogą stanowić alternatywę dotychczas aprobowanego leczenia. Mimo że większość tych leków według obecnie przyjętych kryteriów nie ma dostatecznego oparcia w wynikach badań klinicznych (4), niektóre wcześniejsze obserwacje sugerują korzystny wpływ na przebieg choroby u wyselekcjonowanych pacjentów. Niski koszt leczenia może być korzystny zarówno dla pacjenta, jak i w skali globalnej – budżetu służby zdrowia i kosztów refundacji leku (32). Dalsze badania nad zastosowaniem leków z grupy cytostatyków prawdopodobnie będą dotyczyć także nowszych środków o łagodniejszym profilu toksyczności, takich jak wspomniany teriflunamid.

## Piśmiennictwo

1. Blumhart L.D. (red.): *Dictionary of Multiple Sclerosis*. London and New York: Martin Dunitz 2004.
2. Calabresi P.A., Wilterdink J.L., Rogg J.M. i wsp.: An open label trial of combination therapy with INF beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology* 2002; 58: 314–317.
3. Cendrowski W.: *Neuroepidemiologia kliniczna*. Volumed, Wrocław 1997.
4. Członkowska A., Członkowski A.: *Leczenie w neurologii*. Kompendium. PZWL, Warszawa, 2004.
5. Cohen J.A., Rudick R.A. (red.): *Multiple Sclerosis Therapeutics*. London and New York: Martin Dunitz 2003.
6. Edan G.: Sclerose en plaques aggressive. Definition et indication therapeutique particuliere. *La Presse Medicale* 2004; 33: 187–91.
7. Edan G., Miller D., Clanet M. i wsp.: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112–118.
8. Fernandez O., Guerrero M., Mayorga C. i wsp.: Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J Neurol* 2002; 249: 1058–1062.
9. Filippi M., Rovaris M., Iannucci G. i wsp.: Whole brain volume changes in patients with progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2256–2263.
10. Filippini G., Munari L., Incorvaia B. i wsp.: Interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545–552.
11. Glatiramer. No place in multiple sclerosis (editorial). *Rev Prescrire* 2003; 23: 725–728.
12. Gonsette R.E.: Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996; 1: 329–32.
13. Gonsette R.E.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: when and how to treat? *J Neurol Sci* 2003; 206: 203–8.
14. Goodkin D.S., Arnason B.S., Coyle P.K., i wsp.: The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 332–338.



15. Goodkin D.S., Frohmann E.M., Garmany G.P. i wsp: Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169–178.
16. Hartung H.P., Gonsette R., the MIMS Study Group: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized, observer-blinded phase III trial: clinical results and three-year follow-up. *Neurology* 1999, 52 (suppl 2): A290.
17. Hartung H.P., Gonsette R., Koning N., i wsp: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
18. Hawkins C.P., Wolinsky J.S. (red.): *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis*. Oxford, Auckland, Boston, Johannesburg, Melbourne, and New Delhi: Butterworth, Heinemann, 2000.
19. Hommes O.R., Weiner H.L.: Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second international questionnaire. *J Neurol Sci* 2004; 223: 65–67.
20. Jeffery D.R.: The argument against the use of cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223: 41–46.
21. Miller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. I wsp: A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM* 2003; 348: 15–23.
22. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E. i wsp: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.
23. Neuhaus O., Kieseier B.C., Hartung H.P.: Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis – what is known? *J Neurol Sci* 2004; 223: 25–27.
24. Neuhaus O., Strasser-Fuchs S., Fazekas F. i wsp: Statins as immunomodulators: comparison with interferon beta 1b in MS. *Neurology*: 2004; 59: 990–997.
25. Paolillo A., Coles A.J., Molyneux P.D. i wsp: Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology* 1999; 53: 751–7.
26. Patti F., Amato M.P., Filippi M. I wsp: A double blind, placebo controlled, phase II, add – on study of cyclophosphamide (CTX) for 24 months in patients affected on a background therapy with interferon-beta study denomination: CYCLIN. *J Neurol Sci* 2004; 223: 69–71.
27. Pittock C.H., Mayr W.T., McClelland R.I. i wsp: Disability profile of MS did not change over 10 years in population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004; 62: 601–606.
28. Saiz A., Blanco Y., Carreras E. i wsp: Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2004; 62: 282–284.
29. Scott L.J., Figgitt D.P.: Mitoxantrone. A Review of its Use in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18: 379–396.
30. Sicotte N.L., Liva S.M., Klutch R. i wsp: Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 421–428.
31. Tochette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A. i wsp: A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2003; 25: 611–34.
32. Van Oosten B.W., Truyen L., Barkhof F. i wsp: Choosing Drug Therapy for Multiple Sclerosis. *An Update. Drugs* 1998; 56: 555–569.
33. Weiner H.L.: Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. 8<sup>th</sup> European Charcot Foundation Lecture. *J Neurol Sci* 2004; 223: 1–11.
34. Weiner H.L., Mackin G.A., Orav E.J. i wsp: Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: Final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43: 910–918.
35. Weinshenker B.G., O'Brien P.C., Petterson T.M. i wsp: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–886.
36. Yudkin P.L., Ellison G.W., Ghezzi A. i wsp: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051–1055.