

Multipl Skleroz Tedavisinde Mitoksantron Kullanımı: Bir Kliniğin Deneyimi

Mitoxantrone in the Treatment of Multiple Sclerosis: a Single-Center Experience

Özlem Taşkapılıoğlu, Deniz Kamacı Şener, Aslı Bahar Turan, Şükran Yurtoğulları, Ahmet Tütüncü*,
Sümeyye Güllülü*, Gökhan Ocakoğlu**, Ömer Faruk Turan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) tanısı ile izlenen, tedavilerinde mitoksantron (MIT) tercih edilen olguların incelenerek MIT etkinlik ve yan etkilerinin tartışılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: MIT tedavisi tamamlanan ya da halen devam etmekte olan 48 SPMS hastasının verileri geriye dönük olarak incelendi. Tedavi öncesinde ayrıntılı nörolojik değerlendirmesi yapılan hastaların genişletilmiş özürüllük durumu ölçeği (EDSS) skoru belirlendi. Tam kan sayımı, tam idrar tahlili, akciğer grafisi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile transtoraks kardiyak ekokardiyografileri yapılan ve kontrollerde tekrar edilen hastalara 3 ayda bir 10 mg/m² MIT uygulandı. Elde edilen veriler etkinlik ve yan etkileri belirlemeye yönelik değerlendirildi.

Bulgular: Otuz dördü kadın, 14'i erkek toplam 48 hastanın MIT tedavisine başlandığındaki ortalama yaş değeri 42 (26-55) yıl idi. Tedavinin tamamlanma süresi ortalama 12 (3-30) aydır. Hastaların tedavi öncesi EDSS skorları ortalama 6 (4-8) iken, tedavi sonrası EDSS skorları ortalama 6 (4-9) olarak bulundu. Tedavi süresince EDSS skorunun 30 hastada aynı kaldığı, 6 hastada düzeldiği, 12 hastada kötüleştiği saptandı. Tedavi sırasında 17 hastada herhangi bir yan etki gözlenmezken 31 hastada yan etki gözlemlendi.

Sonuç: MIT tedavisinin etkinlik ve yan etkilerini klinik değerlendirme ile özetleyen çalışmamızda MIT tedavisi ile SPMS hastalarının özürüllüklerinde sınırlama sağlandığı, risk-yarar oranına bakıldığında kullanımının faydalı olduğu görüşüne varılmıştır. (*Türk Nöroloji Dergisi 2012; 18:62-6*)

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, sekonder progresif multipl skleroz, immünsupresif ajanlar, immunomodülatörler, mitoksantron

Summary

Objective: To investigate the secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) patients treated with mitoxantrone (MIT) and to discuss the effectiveness and side effects of MIT.

Material and Method: We retrospectively investigated 48 SPMS patients who completed or were still receiving MIT treatment. Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores of the patients were determined who had detailed examination before the treatment. Complete blood count, urine examination, chest x-ray, kidney and liver function tests, transthoracic echocardiography were performed at initiation and during follow-up and 10 mg/m² MIT was administered every three months. The data were assessed in order to determine the effectiveness and side effects.

Results: A total of 48 patients, 34 women and 14 men, had a mean age of 42 (26-55) years at the initiation of MIT treatment. The mean duration of the treatment was 12 (3-30) months. The median EDSS scores were 6 (4-8) before the treatment and 6 (4-9) after the treatment. EDSS scores improved in 6 patients, deteriorated in 12 patients and 30 patients remained with stable EDSS scores during the treatment. Seventeen patients had no side effects however 31 patients developed side effects.

Discussion: On the basis of this study, which is a clinical assessment of the effectiveness and side effects of MIT, we conclude that MIT can limit disability in SPMS patients and it is useful in treating SPMS patients due to favorable risk-benefit ratio. (*Turkish Journal of Neurology 2012; 18:62-6*)

Key Words: Multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, immunosuppressive agents, immunomodulators, mitoxantrone

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence: Dr. Deniz Kamacı Şener, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 295 17 22 E-posta: drdenizkamaci@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 09.02.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.04.2012

Giriş

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin tekrarlayıcı ve ilerleyici, beyin ve spinal kordda gelişen plaklara bağlı olarak multifokal nörolojik defisitlerin görüldüğü demiyelinizan bir hastalıktır (1,2). Kadınlarda görülme oranı daha yüksek olup kadın/erkek oranı ataklarla seyreden formda 2/1, ilerleyici formda 1/1'dir. Başlangıç yaşı hastaların %90'ında 15-50 yaş aralığında iken %1'den azında ise 10 yaş altı veya 60 yaş üzerindedir (3,4).

Genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik özürüllüğün en sık nedeni olan MS'un en sık görülen formu, ataklarla ve iyileşmelerle seyreden relapsing-remitting MS (RRMS) (%85)'tir. Hastaların %50'sinde 10 yıl içinde, %90'ında ise 25 yıl içerisinde ilerleyici forma dönüşüm söz konusudur (sekonder progresif MS, SPMS) (5,6). Hastaların %10'unda hastalık seyri başlangıçtan itibaren ilerleyicidir (primer progresif MS, PPMS) (7).

Etiyolojisi tam bilinmemesine rağmen patogenezinde immün sistemin önemli bir rolü olduğu bilinen MS'in tedavisinde immünomodülatör ve immünespresif ajanların etkin olduğu gösterilmiştir (7). Hem immünomodülatör hem de immünespresif etkinliği olan mitoksantron (MIT) sentetik antrosenedion türevi bir antineoplastiktir (8,9). İlk kez akut miyeloid lösemi tedavisi için onay almış olan bu ajan kötüleşen RRMS ve SPMS hastalarında, nörolojik progresyonu yavaşlattığı, atak sayısını azalttığı görülmüştür (10-12). Proenflamatuar sitokin salınımını, T ve B lenfositlerinin profilyasyonunu engelleyerek antikor sekresyonunu, ve makrofaj proliferasyonu ile antijen sunumunu azaltarak etki edip miyelin yıkımını engellemektedir (11-16).

Çalışmamızda; MIT tedavisi almış olan SPMS hastalarında tedavinin etkinliği ve yan etkileri geriye dönük olarak incelenmiş, sonuçların literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Açık, kontrolsüz, karşılaştırmaz, randomize olmayan, geriye dönük olan bu çalışmaya 2005-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda takip edilip MIT tedavisi almış (hedeflenen tedavi dozunu tamamlanmış veya tedavisi halen sürmekte olan) 48 SPMS hastası dahil edilmiştir.

Tedavi öncesinde tüm hastalara tedavinin uygulanma düzeni, etkinliği ve yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Hastaların kullanmakta olduğu immünomodülatör tedavi kesilmemiş, MIT tedavisi ile eş zamanlı verilmeye devam edilmiştir.

Tedaviye başlanmadan önce tüm hastaların nörolojik muayene, Genişletilmiş Özürüllük Durumu Ölçeği (EDSS) skoru, tam kan sayımı, tam idrar tahlili, akciğer grafisi, böbrek

ve karaciğer fonksiyon testleri transtorasik kardiyak ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'den düşük olan hastalara tedavi başlanmamıştır. Her MIT kürü öncesinde nörolojik muayene ve EDSS skoru ile değerlendirilen hastaların tam kan sayımı, tam idrar tahlili, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, MIT'a bağlı yan etki varlığı, her kürden 10 gün ve 1 ay sonraki lökosit değerleri kaydedilmiştir. Tüm hastalara tedavi bitiminde yapılan transtorasik kardiyak EKO'da EF'nin %10'luk düşüşü kardiyak toksisite varlığı olarak değerlendirilmiştir (13).

Literatürde MIT tedavi dozları için farklı uygulamalar bulunmaktadır. Çalışmamızda Kraph ve arkadaşlarının uyguladığı 3 ayda bir 24 ay boyunca 12 mg/m² intravenöz (iv) infüzyon dozuna benzer şekilde, 3 ayda bir 10 mg/m² MIT iv infüzyon (toplam doz 120 mg'ı aşmayacak şekilde) uygulanmıştır (17). Hastaların vücut yüzey alanları boy(cm) x kilo (kg) / 3600'ün karekökü alınarak hesaplanmıştır. İnfüzyon öncesinde 1 g metilprednizolon 500 mL %0,9 NaCl solüsyonunda sulandırılarak intravenöz yolla verilmiştir. Tüm hastalara bu infüzyon öncesi bulantıyı önlemek üzere 3-9 mg granisetron iv verilmiş, infüzyon tamamlandıktan sonra da 1000 ml %0,9 NaCl ile hastaların iv hidrasyonu sağlanmıştır.

Çalışma için Etik Kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kategorik değişkenler frekans ve ilgili yüzde değerleriyle; sürekli ve kesikli değişkenler betimleyici istatistik olarak ortanca (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Sürekli ve kesikli değişkenleri gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher testi kullanılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmış ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

2005-2010 yılları arasında merkezimizde 48 SPMS tanısı ile takip edilen, MIT tedavisi tamamlanan ya da halen devam eden 34 (%70,8) kadın, 14 (%29,2) erkek toplam 48 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların MS tanısı aldıkları yaş 33 (18-46) yıl, progresif faza geçtiğindeki yaş 37 (19-52) yıl, MIT tedavisine başladıklarındaki yaş değeri 42 (26-55) yıl idi. Hastaların MS tanısı almaları ile progresif faza geçişleri arasındaki süre 40 (1-204) ay, progresif faza geçtikten sonra MIT tedavisine başlayana dek geçen süre 23,5 (2-188) ay idi. Tedavinin tamamlanma süresi 12 (3-30) aydır. Hastaların tedavi öncesi EDSS skorları 6 (4-8) iken, tedavi sonrası EDSS skoru 6 (4-9) bulundu. Tedavi süresince EDSS skorunun 30 hastada (%62,5) aynı kaldığı, altı hastada (%12,5) düzeldiği, 12 hastada (%25) kötüleştiği saptandı. Verilen MIT dozu ile EDSS skorunda

düzelme arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,61$). Uygulanan MIT tedavisinin dozu 70 (16-120) mg, tedavi süresi 12 (3-30) aydır.

MIT tedavisi verilmeden önce MS'e yönelik verilen tedaviler gözden geçirilmiştir. Yirmi dört hastanın (%50) immünomodülatör (interferon beta veya glatiramer asetat), 10 hastanın (%20,8) kombine tedavi (immünomodülatör ve MIT dışında immünsupresif ayda bir gün 1 g metilprednizolon iv veya azatioprin), dokuz hastanın (%18,8) MIT dışında immünsupresif tedavi (ayda bir gün 1 g metilprednizolon iv veya azatioprin) aldığı, 5 hastanın (%10,4) ise herhangi bir tedavi almadığı saptanmıştır.

MIT tedavisi verildiği dönemde; 28 hasta (%58,4) immünomodülatör, beş hasta (%9,5) MIT dışında immünsupresif tedavi (ayda bir gün 1 g metilprednizolon), 7 hasta (%14,6) hem immünomodülatör hem de MIT dışında bir immünsupresif tedavi (ayda bir gün 1 g metilprednizolon) almıştı. Sekiz hasta (%16,7) ise MIT tedavisi sırasında başka bir tedavi almıyordu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

On beş hastanın (%31,3) tedavisi tamamlanmış olup 16 hastanın (%33,3) tedavisi halen sürmektedir. On dört hasta (%29,2) tedaviyi kendi istekleri ile bırakmışlar, 3 hastanın (%6,3) tedavisi ise görülen yan etkiler nedeni ile kesilmiştir. Tedaviyi bırakan hastaların beşi 4 kür, ikisi 3 kür, dördü 2 kür, üçü bir kür almıştır.

Tedavi sırasında 17 hastada (%35,4) herhangi bir yan etki gözlenmezken 31 hastada (%64,6) yan etki gözlenmiştir. Yan etki görülen 27 hasta (%79,4) kadın, 4 hasta erkektir (%28,6). Kadınlarda yan etki görülme sıklığının erkeklere göre daha fazla olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve sonuçlar

	Sayı
Cinsiyet	
Kadın	34 (%70,8)
Erkek	14 (%29,2)
Yaş, yıl (ortalama)	33 (18-46)
Tanı-progresyon zamanı, ay (ortalama)	40 (1-204)
Tedavi süresi, ay (ortalama)	12 (3-30)
Tedavi dozu, mg (ortalama)	70 (16-120)
EDSS değişimi	
Stabil	30 (%62,5)
Düzelme	6 (%12,5)
Kötüleşme	12 (%25)
Mitoksantron öncesi tedavi	
İmmünomodülatör	24 (%50)
Kombine tedavi	10 (%20,8)
İmmünsupresif	9 (%18,8)
Tedavi almayan	5 (%10,4)
*ortalama ± standart sapma	
Veriler ortanca (minimum-maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.	
EDSS: Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği	

İlaç yan etkisi yaşayan hastalar ve yan etki profili Tablo 2'de sunulmuştur. Yan etki görülme sıklığı ile hastanın yaşı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,326$). Tedavi dozu ile yan etki arasında bir ilişki yoktur ($p=0,597$). Üriner sistem enfeksiyonu gelişen tüm hastalarda oral antibiyoterapiye yanıt alınmıştır. Bu enfeksiyonların tedavileri, bazı hastalarda MIT kürleri arasındaki sürenin uzamasına sebep olmuştur. Üç (%6,3) hastanın tedavisi görülen yan etkiler (ikisinde transaminaz yüksekliği, birinde ise pansitopeni) nedeni ile kesilmiştir. Hastaların 14'ü (%29,2) tedaviyi kendi istekleri ile bırakmışlardır. Hastalara tedaviyi bırakma nedenleri sorulduğunda, tedaviden fayda görmedikleri düşüncesi ve ilacın temini sırasında yaşanan maddi problemlerin olduğu öğrenilmiştir.

Tedavisi tamamlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki EKO bulguları arasında ve tedavi dozu ile EF arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. MIT tedavisi sonrasında EF'de tedavi öncesindeki düzeyin %10'undan fazla düşüş veya EF'nin %50'nin altına düşme olmamıştır.

Tartışma

Bu çalışma, MIT tedavisi alan 48 SPMS hastasının demografik özellikleri, tedavinin etkinliği ve yan etkilerinin incelendiği gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmamızda hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın/erkek oranı 2,4/1 olup RRMS hastaları için literatürde bildirilen oran ile uyumludur (4). Hastaların MS tanısını aldıkları andaki yaş değeri 33 (18-46) yıldır ve bu ortalama yaş, literatürde bildirilen 30 yıl ile uyumludur (18). Koch ve arkadaşlarının 5207 RRMS hastasını dahil ettiği çalışmada, SPMS'e dönüşümün ortalama 21,4 yılda geliştiği ve hastaların SPMS tanısı anındaki ortalama yaşının 53,7 yıl olduğu saptanmıştır (19). Çalışmamızda MS tanısı ile SPMS'e dönüşüm arasında geçen süre 40 (1-204) ay bulunmuştur.

Hastaların tedavi öncesi ortalama EDSS skorları 6 (4-8) iken, tedavi sonrası EDSS skorunun 6 (4-9) olduğu bulunmuştur. Uyguladığımız MIT dozu ile EDSS skorundaki düzelme varlığının ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. EDSS skoru, 30 hastada (%62,5) stabil

Tablo 2. Yan etki profili

Yan etki	Hasta sayısı
Yok	17
Üriner sistem enfeksiyonu	12
Bulantı ve halsizlik	10
Alopesi	3
Geçici amenore	3
Transaminaz yüksekliği	3
Nötropeni	3
Pansitopeni	1

seyrederken 6 hastada (%12,5) düzelmiş, 12 hastada (%25) ise kötüleşmiştir. Bu bulgular MIT'in SPMS hastalarında stabil seyir sağladığı, ilerlemeyi engellediğini belirten literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir (8,17,20). İndüksiyonu takiben uygulanan 3 ayda bir iv MIT infüzyonu ile EDSS'de daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür (17). Tedavi şeması indüksiyon ve idame tedavi dönemleri olarak ayrılan çalışmada Kurne ve arkadaşları, 48 hastanın 27'sinde (%56,25) stabil seyir veya düzelme bildirmiştir. İndüksiyon kullanılmayan tedavi şemasına rağmen 48 hasta içeren çalışmamızda EDSS skoru 36 (%75) hastada stabil kalmış veya düzelmiştir.

Mitoksantron, oral emilimi iyi olmadığından iv yolla parenteral uygulanır. Merkezimizde 10 mg/m² MIT, toplam doz 120 mg'ı aşmayacak şekilde her 3 ayda bir uygulanmaktadır. Ancak farklı merkezlerde farklı uygulama protokolleri söz konusudur. Toplam 120 mg'ı geçmeyecek şekilde ayda bir defa 20 mg, 12 mg/m² dozunda 6 ay süre ile ayda bir ya da 2 yıl süre ile 3 ayda bir ya da ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında toplam 4 kez olacak şekilde 3 ayda bir uygulanabilmektedir (12,19,21).

Hastaların %6,3'ünde MIT tedavisi yan etkiler nedeni ile kesilmiştir. Literatürde yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılma oranı çalışmamızdakine benzer şekilde %8 olarak bildirilmiştir (10). MIT tedavisi ile bulantı, kusma, alopesi, üriner ve solunum sistemi enfeksiyonları, flebit, geçici lökopeni, anemi, amenore, infertilite, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gibi hafif ve orta şiddetteki yan etkiler sıklıkla (13,22,23). Çalışmamızda yan etki oranı literatürle uyumlu şekilde %64,6 bulunmuştur (23). Çalışmamızda kadın hastalarda yan etki görülme oranı, erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde bunu destekler nitelikte bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların %29'u tedaviyi kendi istekleri ile bırakmışlardır.

Kemoterapötik ajanlar ince barsak mukozasından serotonin salınımına sebep olup serotonin kemoreseptörlerini uyarak şiddetli bulantı-kusmaya neden olabilir. MIT tedavisi ile bildirilen en sık yan etki bulantı olup hastaların %15-85'inde görülmektedir (23). Çalışmamızda hastaların yalnızca %20,8'inde bulantı görülüp hiç birinde kusma görülmemiştir. Bu düşük yan etki oranının MIT infüzyonu öncesinde uygulanan antiemetiklere bağlı olduğu düşünülmüştür.

MS tedavisinde MIT kullanımı ile kemik iliği supresyonu gelişimi %27, lökopeni gelişimi %10-19 olarak bildirilmiştir (23,24). Çalışmamızdaki hastalardan yalnızca birinde pansitopeni gelişmiş olup 3 hastamızda geçici nötropeni görülmüştür. Bu rakamlar literatür ile kıyaslandığında oldukça düşüktür (24). Literatürde kadın hastalarda aneminin daha fazla görüldüğünden bahsedilmektedir. Çalışmamızda izole anemi gelişen hasta yoktur. Pansitopeni gelişen tek hastamız da kadındır.

Çalışmamızda karaciğer toksisitesi, alopesi, üriner sistem enfeksiyonları gibi diğer hafif ve orta yan etkiler değerlendirildiğinde yine literatürdekinden daha düşük oranlar

olduğu görülmüştür. Karaciğer toksisitesi %15, alopesi %33-61, üriner sistem enfeksiyonu %6-32 oranlarında bildirilirken çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %6,3, %6,3 ve %25'tir (23,24).

Mitoksantrona bağlı kardiyotoksisite ilk kez kanser hastalarında rapor edilmiştir. EKG değişiklikleri, EF'de semptomatik ya da asemptomatik azalma, konjestif kalp yetersizliği, kardiyomiyopati gelişebileceği bildirilmiştir (10). Doz ile ilişkili bu yan etkiler tedavinin sonlandırılması ile geri dönen hafif yan etkiler olabileceği gibi, tedavi kesilse de geri dönüşün olmadığı ve ilerlemenin devam ettiği ciddi yan etkiler de olabilir. MS hastalarında MIT'e bağlı kardiyotoksisite gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir. Bir yıl süre ile MIT tedavisi alan hastalar kardiyotoksisite açısından plasebo ile karşılaştırıldığında EF'de %50'nin altına düşüş veya başlangıca göre EF'nin tedavi sonrasında %10 ve daha fazla düşüşü plasebo grubunda %0 iken MIT alan grupta %3,4 bulunmuştur (10). MIT tedavisi alan 1378 MS hastasının dahil edildiği bir çalışmada, EF'deki bu düşüşler, hastaların %2,18'inde hem de asemptomatik iken saptanmıştır (25). MIT tedavisi alan 270 MS hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada kardiyotoksisite gelişimi saptanmamış ama ortalama takip süresinin kısa olması nedeniyle uzun dönem takibe ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (9). Çalışmamızda EF'de %50'nin altına düşen veya başlangıca göre EF'nin tedavi sonrasında %10 ve daha fazla düşen semptomatik ya da asemptomatik hasta olmamış ve ciddi kardiyak yan etki gözlenmemiştir. En uzun takip süresinin 52 ay olduğu çalışmamızda, bir önceki çalışmada bahsedildiği gibi, kardiyotoksisite gelişimini tespit etmede yetersiz kalınmış olabilir. Çalışmamızda hastaların 1/3'ünün tedavisi halen sürmektedir. Ayrıca MIT tedavisi alan MS hastalarında tedavi bitiminden sonra 5 yıl süre ile yıllık EKO ile takip önerilmektedir (25,26). Bizim olgularımızda da bu takipler yapılmaktadır.

Mitoksantron tedavisinin etkinlik ve yan etkilerini klinik ile değerlendiren çalışmamızda, MIT tedavisi ile SPMS hastalarının özürüllüklerinde sınırlama sağlandığı görülmüştür. Gelişen yan etkilerin çoğunlukla kontrol altına alınabilir olması ve tedavi kesimini gerektiren yan etkilerin seyrek olması sebebiyle MIT tedavisinin risk-yarar oranı yüksek bir tedavi olduğu, SPMS hastalarının tedavisinde kullanımının faydalı olduğu görüşüne varılmıştır.

Kaynaklar

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Eng J Med 2000;343:938-52.
2. Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010;9:299-308.
3. Tunali G. [Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis.] Türkiye Klinikleri J Neur 2004;2:205-9.
4. Poppe AY, Wolfson C, Zhu B. Prevalence of multiple sclerosis in Canada: a systematic review. Can J Neurol Sci 2008;35:593-601.
5. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. J Rehabil Res Dev 2002;39:187-99.

6. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914-29.
7. Brandes DW. The role of glatiramer acetate in the early treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;24:329-36.
8. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
9. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD002127.
10. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004;18:379-96.
11. Watson CM, Davison AN, Baker D, O'Neill JK, Turk JL. Suppression of demyelination by mitoxantrone. *Int J Immunopharmacol* 1991;13:923-30.
12. 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.
13. Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J* 2005;12:74-87.
14. Wang BS, Lumanglas AL, Silva J, Ruzsala-Mallon VM, Durr FE. Inhibition of the induction of alloreactivity with mitoxantrone. *Int J Immunopharmacol* 1986;8:967-73.
15. Fidler JM, DeJoy SQ, Gibbons JJ Jr. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone, I: suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986;137:727-32.
16. Neuhaus O, Wiendl H, Kieseier BC, Archelos JJ, Hemmer B, Stüve O, et al. Multiple sclerosis: mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro. *J Neuroimmunol* 2005;168:128-37.
17. van de Vyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Dooms G, Lissioir F, Carton H, et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2001;101:210-6.
18. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2001;8:141-8.
19. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP; MIMS Study Group. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: Results of the MIMS trial. *Neurology* 2005;65:690-5.
20. 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.
21. 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.
22. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2009;30 Suppl 2:S167-70.
23. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: A review. *Clin Ther* 2006;28:461-74.
24. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, et al. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology* 2010;74:1822-6.
25. Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP, et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:909-13.
26. Goffette S, van Pesch V, Vanoverschelde JL, Morandini E, Sindic CJ. Severe delayed heart failure in three multiple sclerosis patients previously treated with mitoxantrone. *J Neurol* 2005;252:1217-22.