

داروی میتوکسانترون در بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS)

دکتر سعید شاه بیگی - دکتر عباس نوریان - دکتر محمد علی صحرائیان - دکتر وحید شایگان نژاد

دکتر مؤگان طباطبائی - دکتر بهروز احسن

خلاصه

اشکال مختلف بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) از جمله بیماران با فرم شدید عودکننده بهبود یابنده (RRMS)، فرم پیشرونده ثانویه (SPMS) و فرم پیشرونده عودکننده PRMS اشکال بالقوه درمان با میتوکسانترون محسوب می شوند. تشخیص زود هنگام این بیماران و شروع سریع درمان با میتوکسانترون دیده شده که از شدت بیماری و زمین گیر شدن جلوگیری می کند. علیرغم اثرات درمانی میتوکسانترون، عوارض ناخواسته آن مثل مسمومیت قلبی، عامل بازدارنده در درمان زود هنگام محسوب می شود. با انتخاب صحیح بیماران و مراقبت درست از آنها و توجه به رخداد این عوارض، میتوکسانترون داروی مناسبی جهت بیماران محسوب می شود.

مکانیسم اثر میتوکسانترون

پیشرو آمیلوئید*^۲ بعنوان یک مارکر التهابی در آسیب های حاد آکسونی و ماکروفازهای فعال و میکروگلیاها وجود دارد.

از سمی دیده شده آکسونهایی که دمیلیزان شده اند به آسیب های ناشی از مدیاتورهای التهابی ماکروفازها و میکروگلیاها آسیب پذیری بیشتری دارند آسیب آکسونی عاملی برای ناتوانی غیربرگشت محسوب می شود و در MRI بیماران دیده شده که از دست رفتن آکسونها یک یافته زود هنگام MS است که هم در ضایعات موضعی MS وهم در بافت ماده سفید/ ماده خاکستری بنظر سالم (NAWM / NAGM)*^۳ دیده می شود. در مطالعات PET فعالیت گسترده میکروگلیاها در NAWM دیده شده است و در MR اسپکتروسکوپی مشخص شده است که مقادیر پایین NAA که یک مارکر آکسونی است در NAWM با میزان زمین گیر شدن بیماران ارتباط محکم کلینیکی دارد. (۱). میتوکسانترون یک دارو از گروه آنتروندیون*^۴ است که اثرات قوی ضدالتهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی دارد. این دارو در سال ۱۹۸۷ بعنوان یک داروی ضد نئوپلاسم معرفی شد از آنجا که دارو از نظر ملکولی کوچک است براحتی از سد خونی در مغز عبور کرده و سلولهای سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می دهد.

- چهار الگوی مشخص ضایعات MS بوسیله نروپاتولوژیست ها گزارش شده است .
- الف- دمیلیزان بعلت فعالیت سلولهای T و ماکروفازها .
- ب- دمیلیزان بعلت فعالیت سلولهای کمپلمان و تشکیل آنتی بادی.
- ج - الیگودندروپاتی بعلت آپوپتوز الیگودندروسیت ها .
- د - دژنراسیون الیگودندروسیت ها .

- درسالهای اخیر دیده شده ، MS دارای ۲ فاز است : فاز اولیه التهابی که با حملات عود کننده ، بهبود یابنده مشخص می شود و فاز ثانویه نروژنراسیون میلین و آکسون که با علایم زمین گیر شدن غیر قابل برگشت همراه است . فاز اولیه التهابی معادل EDSS*^۱ ۴ و یا کمتر از آن است و فاز نوروژنراتیو که با آکسونوپاتی مزمن مشخص می شود با EDSS بالاتر از ۴/۵ همراه است.(۱)

شواهد محکمی وجود دارد که " التهاب " باعث اثرات مستقیم روی فاز دمیلیزان MS می شود همچنین نقش التهاب در آسیب های آکسونی نیز کاملاً مشخص شده بطوری که معلوم شده یک ارتباط واضح بین پروتئین

* Expanded Disability Scoring System

** Normal Appearing White Matter/Gray Matter

* Normal Appearing White Matter/Gray Matter

* Anthracenedione

در مطالعه ای ۱۰ بیمار با فرم پیشرونده MS انتخاب شدند این بیماران در یک سال گذشته حداقل یک واحد افزایش در EDSS داشتند. در این گروه از بیماران، میتوکسانتون با دور 12mg/m² هر سه ماه برای ۱۲ ماه تجویز شد. در انتهای این مطالعه، میانگین EDSS از ۶ به ۵/۱ کاهش یافت و میانگین تعداد حملات از ۱/۷ حمله در سال به ۰/۲ کاهش یافت تعداد ضایعات انهایسینگ^{۳*} MRI از ۱۶۹ ضایعه در ۱۰ بیمار در ابتدای مطالعه، به ۱۰ ضایعه در انتهای مطالعه کاهش یافت یعنی کاهش ضایعات MRI با نرخ ۹۴ درصدی همراه بود. نکته جالب توجه آنکه تاخیر P-100 از متوسط ۱۴۸ میلی ثانیه به ۱۲۰ میلی ثانیه کاهش یافت این دلالت کننده این نکته بود که احتمالاً میتوکسانتون در عملکرد نرولوژی بیماران نیز بهبودی ایجاد می نمود. (۷) در مطالعه دیگری که میتوکسانتون در بیماران RRMS شروع شد دیده شد که این دارو باعث کاهش در تعداد حملات، جلوگیری از پیشرفت بیماری و ناتوانی و همچنین کاهش در ضایعات جدید MRI می شود. (۸) در مطالعه دیگری میتوکسانتون با متیل پردنیزولون در بیماران با SPMS مقایسه شد. در این مطالعه بیماران بمدت ۳ ماه، هر ماه 12mg/m² میتوکسانتون دریافت کردند و سپس هر ۳ ماه تا ۳۲ ماه میتوکسانتون دریافت نمودند. در گروه دوم متیل

این دارو با مهار شبیه سازی DNA ممانعت از ساخت RNA و اختلال در ترمیم DNA باعث ایجاد تغییرات توکسیک در سلولهای تومور و مرگ سلولی می گردد. میتوکسانتون سلولهای لنفوسیت T,B را مهار می کند این دارو اثرات قویتری روی سلولهای T حامی^{۱*} تا سلولهای T مهارکننده^{۲*} دارد، از این رو بعنوان یک کاهنده فعالیت التهابی عمل می کند. (۲)

این دارو موجب کاهش فعالیت لنفوسیت های B نیز می شود و تولید آنتی بادی ها و ترشح اینترفرون، TNF و اینترلوکسین 2 را کاهش می دهد. بعلاوه میتوکسانتون بطور واضحی نقش کاهنده روی فعالیت ماکروفاژها دارد. در مدل آزمایشگاهی انسفالومیلیت آلرژیک (EAE) مشخص شده است که میتوکسانتون از ظهور یافته های جدید در بیماری جلوگیری می کند و تعداد حملات را در اشکال عودکننده EAE کاهش می دهد. (۳) پس در مجموع مکانیسم های احتمالی میتوکسانتون در کاهش پیشرفت بیماری MS عبارتند از:

- ۱- مهار تکثیر سلولهای لنفوسیت T,B و ماکروفاژها
- ۲- اختلال در ایجاد واکنش ایمنی نسبت به آنتی ژنها
- ۳- کاهش ترشح سیتوکاین های التهابی
- ۴- افزایش فعالیت سلولهای T
- ۵- مهار تولید آنتی بادی در سلولهای B
- ۶- مهار تخریب میلین توسط ماکروفاژها.

(۷) (۶) (۵)

نتایج اولیه درمان با میتوکسانتون

^{۱*}T.helper cell

^{۲*}T.suppressor cell

^{۳*}Enhancing

مطالعه در ۱۷ مرکز در چهار کشور اروپایی شامل آلمان، بلژیک، مجارستان و لهستان هدایت و با رهبری مشترک پروفسور هارتنگ^{۱*} و پروفسور گنست^{۲*} انجام شد. (۱۰) آژانس هماهنگ کننده آلمانی (BFARM)^{۳*} نیز طراحی و سیر این مطالعه را تایید کرده است. نتایج اولیه این مطالعه در نشست سالیانه ECTRIMS^{۴*} در سال ۱۹۹۸ کراف ۱۹۹۸ هارتنگ ۱۹۹۸ و فرم کاملتر شده آن در نشست سالیانه AAN^{۵*} در سال ۱۹۹۹ و ECTRIM سال ۱۹۹۹ توسط هارتنگ ارائه شد. مطالعه دومی که این هم در چند مرکز همزمان و از نوع کارآزمایی بالینی در فاز II ارائه شد (بصورت Multicenter, Randomize, open-label study) انجام شد همانطور که گفته شد اثر بخشی میتوکسانترون به همراه متیل پردنیزولون وریدی ماهانه با مصرف متیل پردنیزولون به تنهایی در بیماران MS بسیار فعال مقایسه شده است. این مطالعه توسط پروفسور ادان هدایت و در ۵ مرکز طبی اکادمیک فرانسه صورت گرفت. این مطالعه در آوریل ۱۹۹۲ شروع و در مارس ۱۹۹۵ با تمام رسید و نتایج این مطالعه در سال ۱۹۹۷ به چاپ رسیده است (Edan ۱۹۹۷). (۱۱)

در مطالعه اول (Hartung H.P, Gonsette R.R.) اثر بخشی و سلامت دو دوز میتوکسانترون در مقایسه با پلاسبو در ۱۹۴ بیمار دچار MS با ناتوانی پیشرونده مقایسه شده است و مطالعه دوم (Edan) اثر بخشی مصرف متیل پردنیزولون وریدی با دوز ۱ گرم وریدی

پردنیزولون با دوز ۱۰۰۰mg هر ماه برای ۳ ماه و سپس هر ۳ ماه تا ۳۲ ماه دریافت نمودند. ۴ ماه پس از مطالعه، میزان EDSS بیماران مجدداً بررسی شد. در گروه اول بطور معناداری EDSS بهتر شده بود. نسبت بیماران با EDSS بیشتر از ۵/۰ از ۷۰/۸ درصد به ۴۱/۷ درصد تقلیل یافت. (۹)

تعداد حملات بیماری و شیوع ضایعات در MRI همچنین بطور معناداری کاهش یافت. در گزارش اولیه مطالعه فاز II که بمنظور تحمل و اثرات میتوکسانترون روی فعالیت بیماری انجام شد، ۲۰ بیمار با فرم جدید RRMS میتوکسانترون دریافت کردند. رژیم درمانی شامل 14mg/m² هر سه هفته، سه بار و سپس هر سه ماه دارو دریافت نمودند. در انتهای سال دوم، ۸۰٪ بیماران پیشرفتی در علائم بیماری شان دیده نشد و بطور متوسط EDSS آنها کمتر از یک درجه افزایش یافته بود. مشخصات پایه ای بیماران دلالت کننده آن بود که این بیماران در فاز التهابی حاد بیماری بودند. تعداد حملات آنها قبل از ورود به مطالعه ۱/۲ حمله در سال بود که با میتوکسانترون ۸۷٪ کاهش یافته بود. اثر بخشی و سلامت میتوکسانترون در بیماران دچار بیماری MS فعال و تایید آن توسط FDA براساس دو مطالعه بزرگ در اروپا صورت گرفته است. در مطالعه اول (که بطور همزمان در چندین مرکز در اروپا و بصورت Randomized Placebo Double, Blind, Three Arm Controlled در فاز III کارآزمایی بالینی بود در ژوئن ۱۹۹۳ شروع و در جولای ۱۹۹۷ به پایان رسید. این

*Hartung

*European committee for treatment and research in multiple sclerosis

*Gonsette

*American Academy of Neurology

*Budesinstitut für Arzneimittel undn medizin produkte(BFARM)

میتوکسانتون در این بیماران قویاً توصیه می شود .
(۱۲)

اگرچه قبلاً تصور می شده در حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران MS فرم خوش خیم بیماری را دارند ولی مطالعات جدید موید این نکته است که اغلب این بیماران در نهایت دچار ناتوانی می شوند. در یک مطالعه طولانی مدت که روی ۹۶ بیمار انجام شده است دیده شده که درصد بیمارانی که دچار ناتوانی خفیفی در آغاز بیماری بوده اند بطور مشخصی از تعداد آنها کاسته می شود و تنها ۱۴٪ از بیماران در پیگیری ۲۵ ساله ناتوانی مختصری داشته اند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، ۵ دارو را جهت درمان اشکال عود کننده بهبود یابند (RRMS) و عود کننده پیشرونده MS مورد تایید قرار داد. سه داروی اینترفرون های گروه بتا (IFN)، داروی گلاتیرامراستات (GA) و داروی میتوکسانتون. میتوکسانتون جهت درمان سه فرم کلینکی MS مورد تایید قرار گرفته است. درمان فرم پیشرونده عودکننده بهبود یابنده (RRMS) فرم پیشرونده ثانویه (SPMS) و فرم عودکننده پیشرونده (PRMS) (۱۳) و (۱۴)

داروی میتوکسانتون

داروی میتوکسانتون (نوانترون)*^۱ دارای آمپول 20mg/m² است که در درمان کانسرو MS مفید است. شواهد حاکی است که میتوکسانتون می تواند خط اول درمان اشکال بدخیم MS باشد و همچنین خط دوم در درمان MS عودکننده بهبود یابنده پیشرونده (RRMS) و یا SPMS باشد زمانی که این اشکال بیماری به درمان با اینترفرون ها نوع B و گلاتیرامراستات پاسخ نداده اند.

ماهانه با مصرف متیل پردنیزولون به همراه 20mg میتوکسانتون وریدی ماهانه بمدت شش ماه مقایسه شده است. براساس نتایج دو مطالعه فوق میتوکسانتون در سال ۲۰۰۰ میلادی توسط FDA تایید و اجازه مصرف در MS گرفت. (۵)

نحوه انتخاب بیماران

انجمن MS آمریکا و آکادمی علوم اعصاب آمریکا درمان زودهنگام تمام بیماران RRMS را توصیه می کند. همانطور که گفته شد آتروفی بطور زودهنگامی در MS دیده می شود و آسیب سریع آکسونی در سال اول بعد از شروع MS دیده می شود از این رو درمان سریع بیماری می تواند از آسیب های آکسونی ممانعت بعمل آورد. در RRMS و همچنین SPMS، در T₂ MRI، MRI افزایش تعداد ضایعات از ۵ درصد به ۱۰ درصد مشخص شده است. این افزایش ضایعات در مراحل اولیه بیماری شروع می شود و حتی در زمانی که بیمار در فاز بهبودی است ادامه می یابد. MR اسپکتروسکوپی آتروفی و دژنراسیون را از ابتدای بیماری نشان می دهد. همه این شواهد دلالت کننده درمان زودهنگام MS به محض تشخیص بیماری است. همانطور که بحث شد تقریباً نیمی از بیماران که تحت عنوان RRMS عنوان شدند تبدیل به SPMS شدند SPMS با پیشرفت بیماری با و یا بدون ظهور حملات بعدی مشخص شود. میتوکسانتون تنها درمان تایید شده توسط FDA جهت درمان این بیماری است. دسته کوچکی از بیماران MS، از همان آغاز بیماری سیر سریع و پیشرونده پیدا می کنند این بیماران سریعاً دچار ناتوانی می شوند و حملات متعدد پیدا می کنند و ضایعات پیشرونده فعال در MRI پیدا می کنند.

کاهش داد. ریزش موی شدید بصورت Alopecia در بیماران سرطانی که با دوزبالا و متوالی درمان می گردند دیده می شود با دوزی که برای درمان بیماران MS بکار میرود ریزش خفیف بصورت موقتی است که با بستن یک گارو به دور سر در موقع تزریق این عارضه نیز بسیار خفیف و گذرا خواهد بود. و برای جلوگیری از عفونت ادراری پس از تزریق، بایستی قبل از هر تزریق آزمایش کامل ادرار و کشت انتی بیوگرام انجام گردد تا در صورت وجود عفونت قبل از هر تزریق ابتدا عفونت ادراری بیمار کاملاً درمان گردد. تغییر رنگ ادرار نیز حداکثر تا ۲۴ ساعت دیده می شود. عوارض جانبی نسبتاً شدید داروی میتوکسانترون شامل: آمنوره، عفونت شدید، عوارض قلبی و لوسمی می باشد بجز آمنوره سایر عوارض شدید شایع نمی باشند ریسک ایجاد آمنوره در بعضی از مطالعات ۵۰٪ - ۶۳٪ گزارش شده، عوارض قلبی بصورت نارسایی احتقانی قلب در نزد بیماران سرطانی که با دوز بیشتر از ۱۴۰mg/2m درمان شده اند به میزان ۲/۶٪ گزارش شده است ولی در نزد بیماران MS با دوز تایید شده FDA تاکنون دیده گزارش نشده است و به همین علت است که FDA حداکثر دوز مجاز مصرفی در نزد بیماران MS را کمتر از ۱۴۰mg/2m مجاز دانسته است. البته امروزه در نزد بیماران سرطانی تحت درمان با میتوکسانترون استفاده همزمان از داروهای Dexarixane که محافظ قلبی است استفاده می گردد و هم اکنون در حال بررسی استفاده توأم این دارو با میتوکسانترون در نزد بیماران MS می باشد تا شاید

میتوکسانترون پس از تزریق بسرعت و بطور گسترده در بافت های بدن توزیع می شود و به آهستگی از طریق ادرار و صفرا بصورت داروی دست نخورده و متابولیسم های آن دفع می شود. نیمه عمر میتوکسانترون ۵ تا ۱۸ روز گزارش شده است. دوز تایید شده دارو توسط FDA 12mg/m² با فاصله هر سه ماه است. برای تهیه محلول قابل تزریق به این دارو، محلول را دست کم با 50cc نرمال سالین یا محلول قندی ۵٪ مخلوط می کنیم سپس این محلول را در عرض ۵ تا ۱۵ دقیقه از طریق داخل وریدی تزریق می کنیم. تزریق آهسته دارو در طی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه گفته می شود از نظر قلبی ارجحیت دارد اگر از محلول استفاده شده قسمتی باقی ماند آنرا دور بریزید. (۱۵) و (۱۶)

عوارض جانبی داروی میتوکسانترون

درمان بیماران MS با داروی مستوکسانترون نیاز به بررسی دقیق عوارض احتمالی دارو نزد بیمار دارد. میتوکسانترون بعضی عوارض شایع ولی خفیف دارد که براحتی قابل درمان است مانند کاهش گلبولهای سفید موقتی، بالا رفتن آنزیمهای کبدی، تهوع، ریزش مو، تغییر رنگ ادرار و عفونت ادراری کاهش گلبولهای سفید در سه هفته اول دیده می شود ولی تا تزریق بعدی در سه ماه بعد اکثراً به حالت اولیه برگشت می نماید. در صورت بالا رفتن آنزیمهای کبدی با تعویق انداختن دوز بعدی به مدت حداکثر ۲-۶ ماه در اکثر موارد آنزیمهای کبدی نرمال می گردند و تزریق بعد قابل انجام است. در مورد حالت تهوع بعد از تزریق، می توان با استفاده از آپول Kytryl قبل از هر تزریق به صورت وریدی حالت تهوع را به میزان قابل توجهی

^۱*Novantrone

نبایستی زیر جلدی یا عضلانی یا بصورت تزریق داخل شریان یا اینتراتکال مصرف گردد.

در صورت احتمال تراوش دارو در نسج محل تزریق بایستی بلافاصله تزریق متوقف و از کیسه یخ استفاده نمود و اندام را بالا نگه داشت و در صورت بروز علائم نكروز نسجی مشورت جراحی انجام گردد.

در صورت تماس دارو با پوست بایستی محل تماس با آب ولرم شستشو گردد و در صورت تماس دارو با مخاط چشم بایستی بلافاصله شستشوی استاندارد چشمی انجام گردد به همین علت شایسته است اولاً دارو توسط پزشکی انجام گردد که در مورد استفاده از داروهای شیمی درمانی و عوارض آن اطلاع کافی داشته باشد و ثانیاً فرد تزریق کننده از عینک ایمنی - دستکش و گان در موقع تزریق استفاده نماید. (۲۰)

بطور خلاصه قبل از هر تزریق بایستی موارد زیر انجام گردد:

۱. CBC و شمارش پلاکت

۲. تستهای کبدی

۳. کامل ادرار کشت و انتی بیوگرام *

۴. EKG

۵. اکوی قلب یا MUGA

۶. تست حاملگی در زنان چون دارو ترا توژن قوی است و همچنین چون از شیر مادر ترشح می گردد شایسته است مادران شیرده تحت درمان از شیر خود جهت تغذیه فرزند خویش استفاده نمایند.

میزان مجموع دوز درمانی در نزد بیماران MS را از $140\text{mg}/\text{m}^2$ افزایش داد که این مطالعه در فاز چهارم در حال انجام است. (۱۷)

کاهش LVEF در نزد بیماران سرطانی ۱۳٪ گزارش شده است و چون در هر زمانی از دوره درمان می تواند بروز کند به همین علت است که امروزه بررسی وضعیت قلب را قبل از هر تزریق توسط اکوی قلب یا روش ^{18}F -MUGA* توصیه می کنند و در صورت کاهش بیشتر از ۱۵٪ LVEF نسبت به میزان قبل شروع درمان و یا کاهش LVEF کمتر از ۵۰٪ نبایستی تزریق بعدی انجام گردد و جالب توجه اینکه در صورت بروز این عارضه با به تعویق انداختن دوز بعدی بمدت ۲-۶ ماه میزان LVEF در اکثر موارد به وضعیت نرمال باز می گردد و می توان تزریق بعدی را انجام داد. (۱۸)

در صورتیکه بیمار قبل از شروع درمان LVEF زیر ۵۰ داشته باشد بایستی از درمان با میتوکسانتون خودداری نمود.

ریسک بروز کاردیومیوپاتی مزمن چون بیشتر وابسته به مجموع دوز تزریقی است به همین علت حداکثر مجموع دوز مورد استفاده در نزد بیمار MS $140\text{mg}/\text{m}^2$ می باشد.

لوسمی توکسیک در نزد ۸۰۰ بیمار MS درمان شده میتوکسانتون دو مورد گزارش شده است. (۱۹) از عوارض دیگر دارو نكروز شدید موضعی در محل تزریق در صورت نفوذ دارو به داخل نسج محل تزریق است به همین علت در موقع تزریق بایستی یک Iv Line خوب که نزدیک مفاصل یا انتهای اندامها نباشد استفاده نمود، این دارو به علت این عارضه شدید

*Multi-gated radionuclide angiography

- | | |
|---|--|
| ۵. LVEF > ۵۰٪ از | در صورت بروز هر یک از عوارض زیر دوز بعدی تزریق نمی‌گردد: |
| ۶. کاهش LVEF < ۱۵٪ نسبت به قبل از شروع درمان. | ۱. کاهش نوتروفیل‌های خون به کمتر از ۱۵۰۰ cells/ml |
| ۷. مجموع دوز تزریقی < ۱۴۰ mg/m ² باشد. | ۲. در صورت نبود Iv-line خوب و قابل اعتماد. |
| ۸. رادیاسیون قبلی به ناحیه قلب یا مדיاستن. | ۳. بانوانی که قصد حاملگی دارند یا حامله می‌باشند. |
| ۹. نارسایی کبدی | ۴. وجود هر نوع عفونت در نزد بیمار تا درمان کامل. |

فهرست مقالات

- 1- Jeffery. D, Douglas R, Robert M. Review of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *J. Neurology*. 2004; 63(12)(supple 6) : s19-24
- 2- Fidler JM, Dejoy SQ, et al . Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J immunol* 1989;137:727-732 (context link)
- 3- Ridge SC, Sloboda AE, et al . Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone . *Clin Immunol immunopathol* 1985;35: 35-42 Full text [context]
- 4- Wiseman LR, Spencer CM. Mitoxantrone a review of its pharmacology and clinical effect in the management of human resistant advanced prostate cancer. *Drugs Aging* 1997;10: A 73-85
- 5- Edward JF. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63, 56:15-18
- 6- Scott LJ , Fiigit DP. Mitoxantrone A review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18:379-396.
- 7- Mauch E, Kornhuber HH, et al. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Eur Arch psychiatry Clin Neurosci* 1992; 242: 96-102 Full text.
- 8- Millefiorini E, Gasperini C. et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing - remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:153-159 full text.
- 9- Koudriavtseva T, Thopson AJ . et al . Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing – remitting multiple sclerosis – *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1997;62:285-287. Full text.
- 10- Hartang HP, Gonsette R, Konig N, et al . Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled. Double-blind, randomized. Multicentre trial. *Lancet* 2002; 360:2018-2025. Full text.
- 11- Edan G, Brochet B, Clanet M. et al. safety profile of mitoxantrone in a cohort of 802 multiple sclerosis patient: a 4 year mean follow up study. *Neurology* 2004;62(suppl 5) A 493 . Full text.
- 12- Syed A. Rizvi, Howard Z, Edward J. Mitoxantrone for multiple sclerosis in clinical practice. *J Neurology* 2004;63(supple 6) : s 25-27
- 13- Jeffery DR. Early intervention with immunomodulatory agents in the treatment of multiple sclerosis. *J. Neurosci* 2002;197:1-8
- 14- Gingni E, pozzill: G, er al . MRI measures and their relations with clinical disability in relapsing-remitting and secondary progressive. Multiple sclerosis . *Mult scler* 1997;3:221-225
- 15- Bruce. C, Daniel. D, Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis *Neurology* 2004;63 (suppl 6) : s28-s32.
- 16- Corboy JR, Goodin DS, Frogmon EM. Disease- modifying therapies for multiple sclerosis. *Curr treat options. J. Neurology* 2003 Jan;5(1): 35- 54

Mitoxantrone for multiple sclerosis (MS) in clinical practice

Abstract

Patients with worsening relapsing remitting MS, secondary progressive MS, and progressive relapsing MS are potential candidates for treatment with mitoxantrone. Early identification of these patients is essential because there is emerging evidence that early and aggressive treatment might delay or limit long-term disability. Treatment with mitoxantrone is associated with certain adverse events, such as carditoxicity. However, the possible benefit of treatment outweighs the risks for patients with aggressive or worsening disease. With the selection of appropriate patients and careful monitoring for adverse events, mitoxantrone can be safely administered.