

# Mitoxantron bij de behandeling van secundair progressieve Multipele Sclerose

T R E F W O O R D E N

MITOXANTRON; SECUNDAIR PROGRESSIEVE MS; AGRESSIEF ZIEKTEBELOOP; CARDIOTOXICITEIT.

door J.P.A. Samijn en R.Q. Hintzen

## Samenvatting

Hoewel exacerbaties bij Multipele Sclerose in toenemende mate beïnvloedbaar zijn, is er nog geen goede therapie voor secundaire progressie van de ziekte. Interferon  $\beta$  heeft slechts beperkte invloed op progressie van invaliditeit. Mitoxantron, van oorsprong een chemotherapeuticum, lijkt tot een relevante afname van ziekteprogressie bij MS te leiden. Cumulatieve cardiotoxiciteit beperkt de behandelduur tot enkele jaren en alleen patiënten met snel progressieve ziekte komen ervoor in aanmerking. Beoordeling van de indicatie voor behandeling en de toepassing van mitoxantron dient voorlopig beperkt te blijven tot centra met MS-expertise.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;5:392-396)

## Inleiding

Patiënten met Relapsing Remitting Multipele Sclerose kunnen profiteren van een aantal medicamenteuze behandelingen die de laatste jaren op de markt zijn gekomen.<sup>1</sup> De therapeutische mogelijkheden bij secundaire progressie (SP-MS) zijn echter beperkt. De klinische relevantie van bijvoorbeeld interferon  $\beta$  bij SP-MS kan worden betwijfeld.<sup>2</sup> De laatste jaren zijn er een aantal studies verricht waarbij de effectiviteit van mitoxantron bij MS werd onderzocht.<sup>3,4,5,6,7,8</sup> Naar verwachting worden in de loop van dit jaar de gegevens gepubliceerd van een grote multicenter studie met dit middel.<sup>3</sup> Deels op basis van deze nog ongepubliceerde data werd mitoxantron in de Verenigde Staten in januari 2000 geregistreerd voor de indicatie SP-MS.<sup>9</sup>

## Mitoxantron, van oncologie naar immunologie

In de oncologische praktijk bestaat een ruime ervaring met mitoxantron. Het wordt toegepast in combinatie met andere cytostatica bij hematologische maligniteiten, bij borstkanker en bij prostaatkanker.<sup>10</sup> Het middel is verwant aan antracyclines zoals bijvoorbeeld doxorubicine en heeft vergelijkbare bijwerkingen waarvan cardiotoxiciteit de belangrijkste is. Bij experimentele autoimmuun encefalitis, het diermodel voor MS, bleek mitoxantron in staat de immuunrespons te onderdrukken. Het werkingsmechanisme berust vooral op onderdrukking van T-helper en B-cellen. Mitoxantron zorgt ook voor een verminderde myeline-afbraak door macrofagen.<sup>10,11</sup>

## Klinische studies

Millefiorini *et al.* onderzochten een groep patiënten (n=51) met Relapsing Remitting MS waarbij gedurende 1 jaar maandelijks mitoxantron werd toegediend.<sup>4</sup> Na twee jaar werd bij 7% van de patiënten in de behandelde groep EDSS progressie gezien versus bij 37% in de placebogroep (p=0,02, 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil: 8-52). Progressie onder therapie werd alleen gezien in het eerste jaar hetgeen een indicatie kan zijn dat het effect van mitoxantron lang aanhoudt. Er werd 66% reductie van het aantal relapsen gezien. De MRI liet geen significant effect voor T2 parameters zien, maar er was wél een trend naar verbetering. Edan *et al.* onderzochten een groep patiënten (n=42) met zowel RR- als SP-MS die gedurende een half jaar elke maand mitoxantron kregen in combinatie met methylprednisolon (MP).<sup>5</sup> De placebogroep kreeg alleen MP. Gezien de korte duur van de studie werd gekozen voor de MRI als primaire uitkomstmaat. Er werd een sterke reductie van het aantal met gadolinium aankleurende T1 lesies gezien van 90% in de mitoxantrongroep versus 31% in de alleen met MP behandelde groep. Daarnaast was er een effect op EDSS progressie en relapsfrequentie, maar deze evaluatie was niet geblindeerd. De studie 'Mitoxantrone in Multiple Sclerosis' (MIMS, n=188) is de grootste die tot nu toe is verricht.<sup>3,9</sup> Het betreft een gerandomiseerde multicenter studie waarbij twee verschillende doses werden vergeleken met placebo. De onderzochte groep

bestond uit ambulante patiënten (EDSS 3 tot 6) met SP-MS van wie ongeveer de helft nog relapsen had. Mitoxantron werd gedurende 2 jaar elke 3 maanden gegeven in twee verschillende doseringen. De belangrijkste uitkomstmaten waren het effect op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) en het aantal relapsen waarvoor methyl-prednisolon werd gegeven. Er werd een voordeel gezien in de behandelde groep waarbij de hoge dosis superieur was. Bij de hoge dosis mitoxantron was er in 8% van de gevallen progressie vergeleken met bij 22% in de placebogroep ( $\geq 1$  EDSS punt, aanhoudend na 3 maanden). De reductie van het totaal aantal relapsen bedroeg 62% ten opzichte van placebo. MRI analyse werd verricht bij een subgroep van 110 patiënten. Hoewel er geen statistisch significant verschil was, werd er wel een trend gezien ten voordele van de behandelde groep voor wat betreft de verandering in T2 'lesion load' en het aantal lesies dat met gadolinium aankleurde (zie *Tabel 1*, op pagina 394).

### Mitoxantron versus andere farmaca bij MS

De drie beschikbare interferon  $\beta$  preparaten hebben een vergelijkbaar effect op relapsen en een bescheiden effect op secundaire progressie in de bestudeerde groepen.<sup>12</sup> Copolymeer I en humaan immunoglobuline (IvIg) zijn eveneens effectief gebleken bij het onderdrukken van relapsen.<sup>13,14</sup> Het enthousiasme dat was ontstaan na de eerste positieve studie met interferon  $\beta$ -1b bij SP-MS<sup>15</sup> is inmiddels weggeëbeld nadat twee andere studies negatief uitpaktten.<sup>16,17</sup> Middelen als azathioprine, methotrexaat, cladribine en cyclofosfamide lijken enig effect te hebben op secundaire progressie.<sup>18,19</sup> Elk van deze middelen kent zijn eigen nuances ten aanzien van de kwaliteit van de studies, de mate van effectiviteit en de ernst van de bijwerkingen. De meeste experts op het gebied van MS zijn sceptisch over het nut van deze cytostatica bij MS. Experimentele therapieën, zoals bijvoorbeeld beenmergtransplantatie en behandeling met neuroprotectiva moeten zich nog bewijzen.<sup>20,21</sup> Mitoxantron blijkt in meerdere studies een effect op het aantal progressievrije patiënten te hebben.<sup>3,4,5,7</sup> De precieze rol van mitoxantron bij de behandeling van SP-MS is moeilijk te beoordelen vanwege kleine patiëntenaantallen bij deze studies en doordat de grootste studie nog niet is gepubliceerd.

### Chemotherapie door de neuroloog?

De resultaten van de diverse mitoxantronstudies zijn voor een aantal neurologen met als aandachtsgebied MS aanleiding geweest te starten met behandeling. Een goede bekendheid met de inhoud van deze studies en inzicht in de risico's van mitoxantron zijn vereist voor een verstandige en veilige toepassing. Samenwerking met een collega die veel ervaring heeft met chemotherapie is hierbij vereist. Dit kan een internist/oncoloog of een hematoloog zijn. Voorlopig dient dan ook de voorkeur te worden gegeven aan behandeling in centra waar deze expertise voorhanden is. In 'Aanwijzingen voor de praktijk' wordt hier verder op ingegaan (zie pagina 395). Het effect en de toxiciteit van combinatietherapie van mitoxantron met andere middelen is behalve voor methylprednisolon niet onderzocht en wordt dan ook niet geadviseerd. Een praktisch probleem bij het geven van mitoxantron is dat het middel in Nederland nog niet wordt vergoed voor de indicatie MS.

### Bijwerkingen en controles

Cumulatieve toxiciteit voor het myocard leidt tot afname van de ejectionfractie. Bij een ejectionfractie van boven de 50% ontstaan meestal geen klinische verschijnselen; lagere waarden kunnen leiden tot decompensatio cordis. Het aantal patiënten met cardiotoxiciteit in de MIMS studie bedroeg 2%. Gonsette beschrijft een hoger percentage van 12% bij 68 patiënten.<sup>22</sup> Een deel van deze patiënten kreeg echter een hoge dosering mitoxantron. Bij de eerder besproken studies van Millefiorini en Edan werd geen cardiotoxiciteit gezien.<sup>4,5</sup> Bij oncologische groepen is er meer toxiciteit door de hogere dosering, het korte interval tussen giften en door de combinatie met andere middelen. Optimale veiligheid kan worden bereikt door patiënten te selecteren zonder cardiale co-morbiditeit en door de totale cumulatieve dosis mitoxantron niet boven de 120 mg/m<sup>2</sup> te laten komen.\* Controle van de hartfunctie dient periodiek te gebeuren via ECG en bepaling van de ejectionfractie door een isotopenscan of door middel van een echo van het hart. Er is geen consensus over welke techniek de voorkeur heeft. De methode voor het bepalen van de ejectionfractie moet een achteruitgang van 10% kunnen constateren

\* Het aantal mg/m<sup>2</sup> kan worden bepaald als lengte en gewicht bekend zijn. Gebruik hiervoor een schuiftabel waarop het aantal m<sup>2</sup> kan worden afgelezen. Voor volwassenen ligt dit meestal tussen de 1,5 en 2,0 zodat bij een cumulatieve dosis van 120 mg/m<sup>2</sup> in totaal bijvoorbeeld  $1,5 \times 120 = 180$  mg mitoxantron zal zijn gegeven in meerdere giften.

Tabel 1. MIMS studie - Hartung/Gonsette.<sup>3,9</sup>

Uitkomst	placebo (n=64)	mitoxantron (n=60)	p-waarde
Δ EDSS	+ 0,23	- 0,13	0,019
patiënten met EDSS progressie ≥ 1 punt (aanhoudend na 3 maanden)	22%	8%	0,036
Δ Ambulation Index	+ 0,77	+ 0,30	0,031
tijd tot 1 <sup>e</sup> behandelde relaps (maanden)	14,2	> 24	0,0004
gemiddeld aantal relapsen (per jaar)	1,0	0,4	0,0002
Δ totale T2 lesion load (in cm <sup>3</sup> )	+ 4,28	+ 0,64	0,12
Δ aantal gadolinium aankleurende laesies	- 0,19	- 2,03	0,1

- EDSS = Expanded Disability Status Scale. Klinische betekenis van gemiddelde waarde is beperkt. Aantal patiënten met of zonder progressie is een belangrijkere parameter (2e rij)
- Ambulation Index: Schaal van 1 t/m 9 die gevoelig is voor kleine veranderingen in de loopfunctie
- T2 lesion load. Gebruikt als maat voor ziekte-activiteit. Niet specifiek voor actieve demyelinisatie en niet goed gecorreleerd aan progressie op langere termijn

omdat dit meestal zal betekenen dat de therapie gestaakt wordt. Patiënten met een stabiele hartfunctie zouden in de toekomst misschien langer kunnen worden behandeld. Andere bijwerkingen zijn passagère en relatief mild. Gastro-intestinale klachten worden behandeld door preventief een selectieve 5-HT<sub>3</sub> antagonist toe te dienen (ondansetron of granisetron). Pre-menopauzale vrouwen moeten worden gewezen op het belang van een goede anti-conceptie en de kans op menstruatiestoornissen. Minder frequente bijwerkingen zijn obstipatie of diarree en blaasinfecties. Er kan sprake zijn van tijdelijke haaruitval, maar ernstige alopecia is niet beschreven. Na elke gift is gedurende enkele weken controle van het bloedbeeld en van de leverfuncties aangewezen. Mocht er beenmergdepressie optreden, dan wordt een dosisreductie voor de volgende kuur geadviseerd.

### Patiëntselectie

Bij de afweging of een patiënt met SP-MS gebaat kan zijn bij mitoxantron, is vooral de ziekte-activiteit

van belang. Trage en reeds lang bestaande secundaire progressie is geen reden om voor een therapie te kiezen met sterke immunosuppressie, een beperkte behandelduur en kans op significante bijwerkingen. Goede kandidaten zijn patiënten die al na enkele jaren van secundaire progressie een slechte loopfunctie hebben. De EDSS kan gebruikt worden om de achteruitgang in het laatste jaar te kwantificeren. Het persisteren van relapsen en progressie op de MRI kan een rol spelen bij de beslissing met mitoxantron te starten, hoewel de betekenis van deze parameters voor het uiteindelijke beloop van de progressie niet vaststaat. Voor een optimale veiligheid is ook de resterende loopfunctie van belang. Bij volledig rolstoelgebonden patiënten en zeker in geval van bedlegerigheid wordt mitoxantron afgeraden in verband met het grotere risico op infecties en slechtere genezing bij decubitus.

### Conclusie

Na verbetering van de therapie bij Relapsing Remitting Multipel Sclerose komen er ook be-

## Toepassing Mitoxantron

### Patiëntenprofiel:

- Bij secundair progressieve Multipele Sclerose in geval van snelle ziekteprogressie (bijvoorbeeld 1 EDSS punt achteruitgang in het laatste jaar)
- Patiënten met resterende loopfunctie (EDSS  $\leq$  7)
- Co-morbiditeit van belang voor de veiligheid

### Richtlijnen en controles:

- Toepassing in centrum met MS-expertise
- Behandelrichtlijnen en controle in overleg met oncoloog/internist
- Elektrocardiogram en ejectiefractie van het hart vervolgen
- Goede anticonceptie
- Mitoxantron tot maximaal 120 mg/m<sup>2</sup>
- Controle leverfuncties en bloedbeeld

handel mogelijkheden voor secundaire progressie. Mitoxantron is hiervoor een kandidaat hoewel er de nodige kanttekeningen bij het middel zijn te plaatsen. De grootste studie met mitoxantron is nog niet gepubliceerd en er is kans op hartpompfalen waardoor de behandelduur wordt beperkt tot enkele jaren. Alleen bij patiënten met een snel progressief ziektebeloop en een goede algemene gezondheid valt behandeling op dit moment te overwegen. Deze behandeling dient plaats te vinden in een centrum met MS-expertise en onder goede bewaking van de veiligheid. De precieze plaats van mitoxantron bij de behandeling van SP-MS zal de komende jaren duidelijk moeten worden.

*Deze bijdrage is geheel onafhankelijk van de producent van mitoxantron tot stand gekomen en geeft uitsluitend de mening van de betrokken auteurs weer.*

### Referenties

1. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1999;42:121-7.
2. de Haan RJ, Vermeulen M. Interferon beta-1b bij secundair progressieve multipele sclerose? *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;3;143(4):709-11.
3. Hartung HP, Consette R. Mitoxantrone in secondary progressive multiple sclerosis: Clinical results and three year follow-up of a placebo controlled, randomised, observer blind phase III trial. *Abstract ENS '99. J of Neurology* 1999; 246 suppl 1:1-37/148.
4. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M et al. Randomised placebo controlled trial of mitoxantrone in relapsing remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244:153-9.
5. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki, C et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:112-8.
6. Noseworthy JH, Hopkins MB, Vandervoort MK, Karlik SJ, Lee DH, Penman M et al. An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology* 1993;43:1401-6.
7. Cursiefen S, Flachenecker P, Rieckmann, Toyka KV. Mitoxantron zur therapie der schwer verlaufenden multiplen sklerose. *Nervenarzt* 1999;70:723-31.
8. Mauch E, Eisenmann S, Hahn A et al. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis: a large single center experience. *Poster ECTRIMS/ACTRIMS Basel september 1999.*
9. Mitoxantrone registration/ Food en Drug administration <http://www.fda.gov/ohrms/dochets/ac/oo/backgrd/3582b1g.pdf>.
10. Jain KK. Evaluation of mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Opin. Invest Drugs* 2000;9(5):1139-49.
11. Mauch E, Kornhuber HH. Die immunsuppressive therapie der multiplen sklerose mit mitoxantron. *Fortschr Neurol Psychiat* 1993;61:410-7.
12. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodrigues M and Weinsbenker B. Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2000;343(13):938-52.
13. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak, RP et al. and the Copolymer I Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer I reduces relapse rate and improves disability

in relapsing remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-76.

14. Fazekas F, Deisserhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G and Mamoli B. Randomized placebo controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet* 1997;349:589-93.

15. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Kappos L, Miller D, Polman C, Pozzilli C, Thompson A. Placebo controlled randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.

16 Goodkin DE, North American Study Group on Interferon beta-1b in SP MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: clinical and MRI results of a 3-year randomised controlled trial. *Neurology* 2000;54:Suppl:2352.

17. Paty D. Results of the 3-year, double blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a (Rebif) in secondary-progressive MS. Presented at the Ninth Annual Meeting of the European Neurological Society, Milan, Italy, June 5-9- '99.

18. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RAC, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *The Lancet* 1991;338:1051-5.

19. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R and Zyffoff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:1716-20.

20. Miller A. Current and investigational therapies used to alter the course of disease in multiple sclerosis. *Southern Medical Journal* 1997;90:367-5.

21. Samijn JPA, Schipperus MR, van Doorn PA, Moll JWB, Hintzen RQ, van der Meché FGA. Autologe beenmergtransplantatie bij MS: een potentieel curatieve therapie? *Ned Tijdschr Neurol* 1999;6:423-7.

22. Gonsette RE. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1996;1:329-32.

#### Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. J.P.A. Samijn,**  
**arts-assistent neurologie-in-opleiding**  
**Dr. R.Q. Hintzen,**  
**neuroloog/immunoloog**

Academisch Ziekenhuis Rotterdam  
Dijkzigt  
Dr. Molewaterplein 40  
3015 GD Rotterdam  
E-mail: Samijn@neur.azr.nl

*Correspondentie gaarne richten aan eerste auteur*