

Wojciech Cendrowski

Postępy leczenia cyklofosfamidem stwardnienia rozsianego: kryteria, schematy, bezpieczeństwo

Advances in cyclophosphamide treatment of multiple sclerosis: criteria, designs, safety

Z Samodzielnego Publicznego ZOZ Lecznicy Centrum w Warszawie

STRESZCZENIE

Cyklofosfamid (CTX) wywiera mieszany wpływ u chorych ze stwardnieniem rozsianym (SR) na stan kliniczny i aktywne zmiany w mózgu obrazowane rezonansem magnetycznym (RM). Kryteria kwalifikacji do leczenia CTX obejmują młodszy wiek (18–40 lat), rzuty w roku poprzedzającym leczenie, utrzymywanie się progresywnej fazy choroby lub złośliwego przebiegu do 2 lat, obecność pokontrastowych uszkodzeń lub nowych T2-zależnych zmian, oporność na roczną immunomodulację lub półroczne stosowanie mitoksantronu. Wśród 7 kohort z agresywnym, nawracająco-zwalniającym SR albo pogarszającym się umiarkowanym lub ciężkim wtórnie postępującym SR w 5 leczenie CTX zmniejszyło stopień niepełnosprawności i w 2 zredukowało wskaźnik rzutów. Poprawa trwała przeciętnie 2 lata. Cztery badania RM wykazały przemijający spadek wzmacniających się po kontraście uszkodzeń, zaś 3 uwiarygodniły stałą liczbę T2-zależnych zmian w ciągu 24 miesięcy. Na 8 schematów leczenia CTX składały się m.in. immunosupresja małymi dawkami, indukcja, pulsy dużymi dawkami, leczenie złożone lub następową terapią podtrzymującą za pomocą IFN beta albo octanem glatirameru (GA). Objawy niepożądane po stosowaniu CTX, przeważnie odwracalne, były liczne i obejmowały: leukopenię (90%), nudności lub wymioty (63%), wyłysienie (54%), zakażenia (36%), zaburzenia miesiączkowania albo bezpłodność (21%), zapalenie i rak pęcherza (8%). Toksyczne skutki podawania CTX powinny podlegać monitorowaniu i prewencji.

Słowa kluczowe: cyklofosfamid, stwardnienie rozsiane, wyniki leczenia, bezpieczeństwo

ABSTRACT

Cyclophosphamide (CTX) has mixed effect in multiple sclerosis (MS) patients on clinical status and on active changes visualized by the brain MRI. Selection criteria for CTX therapy comprise younger age (18–40 years), relapses in the year prior to therapy, less than 2 years in the progressive phase or malignant course, the presence of contrast-enhancing lesions or new T2-related lesions and unresponsiveness to 1 year immunomodulation or to 6 months mitoxantrone treatment. Among 7 cohorts of aggressive relapsing-remitting MS or deteriorating moderate to severe secondary progressive MS CTX treatment decreased disability score in 5 and reduced relapse rate in 2. The improvement lasted on average 2 years. Four MRI investigations showed the transient decrease of contrast-enhancing lesions and 3 studies documented the stable number of T2-related lesions up to 24 months. Eight treatment protocols for CTX therapy in MS include *inter alia* low-dose immunosuppression, induction, high-dose pulse therapy, combination or subsequent maintenance treatment with IFN beta or glatiramer acetate. The adverse but mostly reversible effects of CTX are numerous: leucopenia (90%), nausea or vomiting (63%), alopecia (54%), infections (36%), menstrual disorders and infertility (21%), bladder pathology (8%). Toxic effects should be carefully monitored and prevented.

Key words: cyclophosphamide, multiple sclerosis, effects of treatment, safety

Wstęp

Cyklofosfamid (CTX) jest syntetycznym, cytostatycznym lekiem posiadającym szczególną zdolność tworzenia alkili z grupami aminowymi komórkowych DNA i RNA. Przez wiązanie z cząsteczkami nukleoproteidów część metabolitów CTX wywiera silne działanie hamujące syntezę białek i wzrost komórek. Racjonalną podstawą zastosowania CTX jest hipoteza, że stwardnienie rozsiane (SR) jest zapalno-zwyrodnieniowym procesem autoimmunizacyjnym mediowanym przez pomocnicze limfocyty Th [1, 2]. CTX hamuje aktywność limfocytów Th1 i B, natomiast wzmacnia aktywność limfocytów Th2 [3]. Badania nad stosowaniem CTX u chorych na SR trwają 45 lat i co roku ukazują się 1 lub 2 prace na ten temat. Jest to tym bardziej zastanawiające, że w latach 1969–1991 ukazały się prace dowodzące nieskutecznego i toksycznego działania CTX u chorych na SR [4, 5]. Wydaje się, że czynnikami motywującymi badaczy do prowadzenia dalszych prób z CTX były wyniki innych prac i nikła skuteczność dostępnych wówczas przeciwwzapalnych leków. Wpływ także miała pogłębiająca się wiedza o immunopatogenezie choroby, korekcja zmian neuroimmunologicznych oraz poprawa parametrów na obrazach RM mózgu po zastosowaniu CTX [2, 3, 6, 7, 8].

Dawniejsze badania

W 1966 r. ukazała się praca Aimarda i wsp. [9] opisująca zatrzymanie progresji w przypadku nawracająco-zwalniającego SR (NZSR) leczonym CTX. Trzy kolejne prace obejmowały od 5 do 120 chorych na NZSR i wtórnie postępującego SR (WPSR). Byli oni leczeni przez 7–33 dni wlewami 200–500 mg CTX dz. (całkowita dawka od 1.4 do 16 g), [10, 11, 12]. Dobór chorych do leczenia opierał się na czterech kryteriach: rzuty choroby bez lub z progresją, średni wiek, choroba trwająca od 3 miesięcy do 25 lat, niepełnosprawność (NP) umożliwiającą samodzielne poruszanie się [10, 11, 12]. Przed leczeniem przeprowadzono podstawowe badania laboratoryjne. U leczonych stwierdzono obniżenie rocznego wskaźnika rzutów z 0.86 do 0.23 [12]. NP zmniejszyła się u 56% [10], 50% [11] lub 62% leczonych [12]. Poprawa tylko u części chorych korelowała z obniżeniem liczby białych krwinek do 2000/mm³. Należy podkreślić, że dawniejsze badania miały charakter otwartych, nierandomizowanych i niekontrolowanych placebo prób terapii. Według obecnej klasyfikacji badania te należy ocenić jako należące do niższej III lub IV klasy [13].

Tabela 1. Wyniki leczenia chorych na agresywne lub szybko pogarszające się stwardnienie rozsiane cyklofosfamidem bez lub z dodaniem kortykosteroidów i interferonu beta

Dawka leku, częstość stosowania	Liczba chorych	Przebieg choroby	Całkowita dawka leku w gramach	Okres leczenia	Leki towarzyszące	Okres katamnezy	Wynik leczenia
CTX i.v. 1-1.6 g/m ² raz na mies. [15]	14	NZSR	6-15	6-12 mies.	DX i.v. 20 mg + ondateron i.v. 32 mg na mies.	12-18 mies.	zmniejszenie NP z 6.0-7.5 st. do 4.5-6.0 st. EDSS
CTX i.v. 0.8-1.25 g na 1-2 mies. [16]	25	WPSR	14.4-22.5	24 mies.	MP i.v. 1g na 1-2 mies.	24 mies.	obniżenie wskaźnika rzutów z 2.1 do 0.5, stopień NP bez zmian (2.15 vs. 2.17 st. EDSS)
CTX i.v. 1.65 g raz na mies. [17]	7	NZSR	20	12 mies.	IFN beta co 2-gi dz., MP i.v. 1g raz na mies.	42 mies.	stabilizacja NP: zmiana z 4.4 st. na 4.3 st. EDSS
CTX i.v. 50 mg/kg m.c. dz. [18]	9	NZSR	13	4 dni	Leki objawowe	23 mies.	zmniejszenie NP z 5.1 do 3.0 st. EDSS, znaczne ograniczenie średniej liczby wzmacniających się zmian (Gd+) z 6.5 do 2.1
CTX i.v. 50-200 mg/kg m.c. dz. [19]	11	NZSR	33	4 dni	MP i.v. 1 g dz.	36 mies.	ograniczenie NP z 6.5 do 3.5 st. EDSS u 7/11 leczonych
CTX i.v. 200 mg/kg m.c. dz. [20]	6	NZSR	52	4 dni	Leki objawowe	24-36 mies.	5 chorych bez rzutów, zmniejszenie NP o 1 do 4.5 st. EDSS, bez nowych Gd+ zmian u 4/6 leczonych
CTX i.v. 200 mg/kg m.c. dz. [21]	12	NZSR i WPSR	45-70	4 dni	Leki objawowe	15 mies.	poprawa NP o 1 lub więcej stopni EDSS u 42%, brak poprawy u pozostałych

Badania współczesne

Prospektywna, otwarta, randomizowana i trójramienna próba leczenia CTX 58 chorych z postępującym SR wykazała, że 80% (16/20) leczonych przez rok dużymi dawkami tego leku i ACTH wywołało poprawę NP w porównaniu do 50% (9/18) otrzymujących małe dawki CTX i ACTH oraz z 20% (2/20) przyjmujących wyłącznie ACTH i wymianę osocza [14]. Praca Hausera i wsp. [14] jest ważna z dwu powodów; dowiodła, że duże dawki CTX są skuteczniejsze niż małe oraz, że CTX jest w stanie hamować progresję choroby. Badanie to uitorowało drogę następnym próbom leczenia dużymi dawkami CTX (tab. 1).

W tab. 1 przedstawiono 7 prób leczenia wybranych, małych grup chorych z agresywnym SR (6–25 leczonych) przyjmujących przez 4 dni do 2 lat z przerwami dużą, całkowitą dawkę CTX od 6 do 70 g. W 4 próbach CTX kojarzono z kortykosteroidami (KS) lub IFN beta. Wyniki leczenia obserwowano przez 12–42 mies. (tab. 1). Wśród 7 przytoczonych prób w 5 stwierdzono zmniejszenie NP zmierzonej w EDSS, zaś w 2 obniżenie wskaźnika rzutów. Rangę tych badań obniżają 3 fakty: miały one charakter otwarty, obejmowały małą liczbę chorych i nie były randomizowane. Ogólnie postęp w tych badaniach polegał na tym, że dawkowanie CTX było wyższe (do 10 razy), lek podawano wyłącznie dożylnie, stosowano go nawet przez 2 lata, łączono z KS lub IFN beta.

Stabilizacja choroby po CTX

U części chorych, którzy odnieśli korzyść z leczenia CTX, czas stabilizacji choroby wyraźnie się różnił. W dawniejszych próbach poprawa utrzymywała się przeciętnie od 3 do 24 mies. [11, 12]. Jednorazowa wysoka dawka 3.8 g i.v. w 1 przypadku NZSR spowodowała remisję i ustąpienie aktywnych zmian na obrazach RM mózgu na 7 lat [22]. Zarówno krótkie intensywne cykle, jak i przedłużone schematy leczenia stabilizowały chorobę na okres ok. 2 lat (tab. 1). Dłuższe okresy zatrzymania progresji do 4,5 lat obserwowano po podtrzymujących, następowych dawkach IFN beta [6, 23].

Wyniki badania RM leczonych CTX

W 8 grupach NZSR lub WPSR leczonych CTX przez średnio 12 mies. przeprowadzono dwu- lub kilkakrotne badania RM. Katamneza w grupach liczących od 5 do 59 chorych wyniosła od 5 do 24 mies. W 6 grupach stosowano wyłącznie CTX od 50 mg do 1 g/m² raz na mies., w 1 zbiorowości CTX + metylprednizolonu (Mp) i.v. oraz w 1 kohorcie CTX, Mp i IFN beta [3, 8, 16, 20, 21, 24, 24]. Cztery badania wykazały zmniejszenie liczby wzmacniających się po gadolinie T1-zależnych uszkodzeń, 3 ujawniło stabilizację liczby T2-zależnych uszkodzeń sięgających niekiedy ponad 15 ognisk, zaś tylko 1 badanie uwidocznilo zmniejszenie objętości T2-zależnych zmian. W jednej z prac u 7/9 leczonych nastąpił spadek liczby T1Gd+ uszkodzeń w pierwszych 6 mies. i trwał do końca 2-letniej katamnezy [18]. Na-

tomiaś u 2/9 leczonych wystąpiło po 5–6 mies. leczenia „odbicie” liczby pokontrastowych zmian [18]. U 1/3 leczonych zaobserwowano pod koniec katamnezy nowe pokontrastowe zmiany [18, 20]. Dane te potwierdzają, że terapia CTX zatrzymuje u części chorych na pewien czas powstawanie nowych T2-zależnych uszkodzeń oraz zmniejsza liczbę pokontrastowych (zapalnych) ognisk o 66–81% na T1-zależnych obrazach.

Badania zaniku mózgu w 2 kohortach 31 i 8 leczonych CTX i następnie IFN beta lub GA przyniosły rozbieżne wyniki. W pierwszej grupie stwierdzono spowolnienie spadku znormalizowanej objętości mózgu (0–1.3%) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących IFN beta, GA i Mp i.v. (–2.7%); $p < 0.001$ [26]. Natomiast krótkotrwałe pulsy CTX bez następowego leczenia nie powstrzymały w innej kohorcie progresji zaniku (miąższowej frakcji mózgu) [18]. Pozostaje otwartą kwestią czy CTX spowalnia zanik mózgu wskutek zmniejszenia zapalnych zmian, czy też hamuje go wskutek przedłużenia życia neuronów.

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia CTX

Wyniki nowszych badań pozwoliły na dokładniejsze ustalenie kryteriów kwalifikowania chorych do leczenia CTX. Kandydatami do immunosupresji są głównie pacjenci z aktywną, postępującą i krótkotrważącą chorobą (tab. 2).

Tabela 2. Kryteria kwalifikacji chorych na stwardnienie rozsiane do leczenia CTX

I. Kryteria demograficzne

- wiek w granicach 18-40 lat [15, 16]

II. Kryteria kliniczne

- umiarkowana lub cięższa niesprawność (1.5-6.5 stopni EDSS) [11, 18, 21]
- krótszy przebieg choroby od 0.5 do 2 lat [15, 19, 21]
- chorzy z NZSR (≥ 2 rzuty w ciągu roku poprzedzającego leczenie) [12, 19]
- chorzy z WPSR (progresja trwająca 1–2 lata) [3, 27]
- agresywne lub złośliwe SR (3 lub więcej rzutów przez rok, pogorszenie więcej niż 2 stopnie NP na rok) [28]

III. Kryteria MRI

- 2 lub więcej wzmacniających się po kontraście nowych T1-zależnych zmian [19]
- 3 lub więcej nowych albo poszerzających się T2-zależnych uszkodzeń [24]

IV. Historia leczenia

- brak pozytywnej reakcji po 12 mies. leczenia środkami immunomodulacyjnymi z lub bez MP [18, 20]
- brak korzystnej odpowiedzi na leczenie 6 mies. mitoksantronem [18]
- nietolerancja IFN beta, GA, MTX i innych leków [18]

Tabela 3. Schematy leczenia cyklofosamidem chorych na stwardnienie rozsiane

Schemat leczenia	Dzienna dawka w mg, czas leczenia, droga podawania	Całkowita dawka w gramach	
A) Łagodna immunosupresja (małe dawki)	200-500 i.v. dz. przez 7-33 dni	5-9	chorzy z rzutami, bez lub z progresją [10, 11, 12]
B) Indukcja u chorych ambulatoryjnych	1 g MP i.v. dz. przez 5 dni, 5. dnia jednorazowo 1.3 g CTX i.v.	1.3	chorzy z umiarkowanym rzutem [3]
C) Indukcja u chorych szpitalnych	600/m ² + 1 g MP i.v. w dniach 1., 2., 4., 6., 8.	5-6	chorzy z rzutami i przyspieszoną progresją [3]
D) Terapia uderzeniowa (immunoablacja)	50-200/kg m.c. z lub bez 1 g MP i.v. dz. przez 4 dni	13-70	chorzy z częstymi rzutami, agresywną progresją, znaczną niepełnosprawnością, nowymi uszkodzeniami na obrazach RM mózgu i niereagujący na IFN beta, GA lub mitoksantron [18, 20, 21]
E) Leczenie złożone	500-1500/m ² i.v. raz na mies. + IFN beta s.c. co drugi dz. przez 18-24 mies.	ok. 30	chorzy z rzutami i progresją niereagujący na sam IFN beta [17, 24]
F) Leczenie podtrzymujące	IFN beta s.c. co 2 dni przez 12 mies., następnie IFN beta + CTX 500-1500/m ² i.v., co mies. przez 12-18 mies., wreszcie sam IFN beta przez pół roku		u chorych z zagrażającym nawrotem progresji celem podtrzymania wcześniejszej poprawy [23, 31]
G) Pulsy ustaloną dawką leku	800-1000/m ² i.v. co 1-2 mies. przez 1-2 lata	32	chorzy z rzutami i progresją niereagujący na IFN beta [8]
H) Pulsy coraz większą dawką leku (eskalacja)	od 800/m ² wzwyż co 4 tyg. do uzyskania leukopenii 2000/mm ³ przez 1. rok, co 6 tyg. przez 2. rok i co 8 tyg. przez 3. + 1 g MP i.v. do każdego wlewu CTX	do 110	chorzy z uporczywą, oporną na leki I linii progresją [3]

Na podstawie danych z tab. 2 można wnioskować, że CTX jest lekiem pierwszej linii w aktywnych i ciężkich lub złośliwych przypadkach NZSR. Środek ten ma jednak charakter leku drugiej linii we WPSR oraz u chorych ze słabą tolerancją lub niereagujących na leki immunomodulujące.

Większość autorów uważa, że z próby leczenia CTX powinni być wyłączeni starsi chorzy. Ponadto nie kwalifikują się chorzy ze stabilnym przez kilka lat SR, łagodnym przebiegiem lub z bardzo dużą NP (>7.0 stopni), ponadto chorzy z progresją bez rzutów oraz bez T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie (Gd) zmian lub ze znacznym zanikiem szyjnego rdzenia kręgowego [2, 6, 27]. Ogólne przeciwwskazania stanowią wiek poniżej 18 lat, ciąża, oligospermia, choroby krwi, zakażenia, nowotwory.

Schematy stosowania CTX

Dostosowanie schematu terapii do przebiegu choroby i do zróżnicowanej reaktywności chorych na lek jest jednym z pilnych zadań. Wybrany schemat powinien uwzględniać optymalne dawki, długość leczenia, możliwość monitorowania niepożądanych objawów oraz koszt leczenia.

W piśmiennictwie znanych jest 8 schematów stosowania CTX (tab. 3).

W tab. 3 wyróżnić można 3 schematy (A–C) krótkookresowej terapii trwającej 5–33 dni i 1 (D) zaplanowany zaledwie na 4 dni z podaniem bardzo dużej całkowitej dawki CTX sięgającej 70 g [18, 20, 21]. Ten schemat, jak również leczenie pulsami CTX, należy stosować w bardzo aktywnej chorobie z licznymi rzutami i mnogimi wzmacniającymi się po kontraście T1-zależnymi uszkodzeniami (Gd+). Stosowane są 4 inne schematy (E–H) krótkookresowej lub przewlekłej terapii kontynuowanej z przerwami nawet przez 3 lata. Terapia złożona znana jest od 5 dekad. Pierwszym doniesieniem był artykuł Cendrowskiego [11] o złożonym leczeniu 5 chorych na NZSR 200 mg CTX i.v. dz. i 6–8 mg dz. chlorambucylu doustnie przez 19–31 dni. CTX najpierw kojarzono z KS [15, 16, 19, 29], następnie z IFN beta [17]. To ostatecznie leczenie stosowano u pacjentów, którzy nie reagowali na sam IFN beta. Uzyskano średniookresowe zmniejszenie częstości rzutów, stopnia NP i liczby nowych T1-zależnych pokontrastowych uszkodzeń [16, 30]. Oprócz łączenia CTX z lekami I lub nawet II linii zwraca uwagę wzorzec leczenia podtrzymującego (schemat F). W dwu

Tabela 4. Częstość występowania objawów niepożądanych u leczonych CTX

Objawy niepożądane	Częstość występowania (%)	Uwagi
Leukopenia, limfopenia	90% [19, 29]	badania morfologii krwi na 2 dni przed i 14 dni po wlewie CTX, modyfikacja dawki leku w zależności od morfologicznego obrazu krwinek białych
Neutropenia z gorączką	do 83% [20, 21]	od 6-10 dnia po zakończeniu leczenia CTX codzienne ostrożne wlewy 5 µg czynnika stymulującego kolonie granulocytów (filgastrin) aż do uzyskania prawidłowej morfologii granulocytów; filgastrin może zaostrzyć przebieg SR
Anemia, trombocytopenia	66% [20]	przetoczenia krwi lub preparatów krwiopochodnych
Nudności, wymioty	55–71% [3]	występują kilka godzin po wlewie i trwają do 2 dni; zalecany ondasteron
Biegunka	50% [20]	unikanie doustnego stosowania CTX; leki objawowe
Wyłysienie	54% [19]	zakładanie przed wlewie na ok. 1 godz. chłodnych czepków; witaminy, sole cynku; odwracalne u ok. połowy pacjentów
Bezpłodność u kobiet	12–50% [36]	pobranie przed leczeniem i przechowanie komórek jajowych; próba równoczesnego stosowania środków antykoncepcyjnych
Brak miesiączki	12–33% [21, 34, 36]	niższe dawki CTX u kobiet po 35 r.ż.; stosowanie leków hormonalnych (Lupron)
Krwotoczne zapalenie pęcherza	2–15% [6, 21]	zapobiegawczo przed, w czasie i po wlewie intensywne nawodnienie chorego (2–3 l); unikanie doustnego podawania CTX
Zakażenia	36% [19]	leki przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe (np. walacyklovir i przeciwgrzybicze)
Ryzyko raka pęcherza, piersi i szyjki macicy	1.2%* [37]	okresowe badanie moczu, USG pęcherza, cystoskopia; mamografia co roku do 3–5 lat po leczeniu; cytologia rozmazu pochwowego okresowo przez kilka lat po CTX

* Ryzyko u chorych leczonych immunosupresantami

próbach po 10 chorych z pogarszającymi się NZSR zastosowano najpierw przez rok wyłącznie IFN beta lub w 1 próbie IFN beta oraz CTX i.v. w dawce 0.5–1.5 g/m² co mies., następnie w obu próbach podano przez 18 mies. oba leki. Z kolei w ciągu 6–36 mies. podano jako podtrzymujący lek sam IFN beta [23, 31]. W obu pracach stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika rzutów i stopnia NP ($p < 0.001$). Podtrzymujące leczenie umożliwiło przedłużenie poprawy do 4,5 lat, którą uzyskano w pierwszym etapie stosowania CTX. W innej próbie podjęto po intensywnej terapii CTX podawanie GA. Wyniki tego interesującego badania oczekiwane są w 2011 r.

Porównanie skuteczności CTX i mitoksantronu (MTX)

Porównanie terapeutycznej wartości CTX i MTX budziło od kilku lat sprzeczne opinie. Te kontrowersje rozstrzygnęły wyniki dwóch badań. W pierwszej pracy jedna z grup ($n=25$) chorych na pogarszające się WPSR otrzymała co miesiąc przeciętną dawkę CTX i.v. przez rok, zaś druga ($n=25$) średnią dawkę MTX co miesiąc przez 2 lata [32]. W obu zbiorowościach stwierdzono identyczne zmniejszenie częstości rzutów, stopnia NP mierzonej w EDSS i liczby zmian T1Gd+ [33]. W drugiej

pracy jedna kohorta ($n=78$) chorych z NZSR i WPSR przyjmowała typową dawkę CTX i.v. co miesiąc przez 2 lata, zaś inna ($n=75$) z takim samym przebiegiem otrzymała ogólnie stosowaną dawkę MTX i.v. co miesiąc przez rok [34]. W obu grupach czas do pierwszego rzutu oraz do wystąpienia potwierdzonej progresji nie różnił się istotnie [34]. Większy odsetek chorych (22% vs. 5%) przerwał leczenie CTX z powodu niepożądanych objawów aniżeli przy leczeniu MTX; $p < 0.01$. Wśród leczonych CTX w porównaniu do przyjmujących MTX mniej chorych miało jednak zatrzymanie miesiączki (12% vs. 37%). U leczonych CTX nie obserwowano też objawów kardiotoksycznych (0% vs. 6%), [6]. Z tego powodu przed leczeniem CTX nie ma wskazań do bramkowanej scyntygrafii serca [6]. Warto dodać, że terapia CTX jest przeszło 2 razy tańsza niż leczenie MTX oraz kilka razy tańsza niż terapia natalizumabem.

Cyklofosfamid w 3 miesiące po zakończeniu leczenia MTX

Wśród kryteriów doboru chorych do leczenia CTX wymienia się brak korzystnej odpowiedzi na leczenie KS, IFN beta lub GA (tab. 2). Szczególną uwagę budzi jednak następową terapię CTX po zakończeniu stosowania pełnej dawki MTX (80–120 mg). CTX w takich przypadkach

stosowano jako lek podtrzymujący pozytywny wynik leczenia MTX [35], albo też jako lek korzystnie zmieniający przebieg choroby u niereagujących na MTX pacjentów [21]. W pierwszym badaniu 36 chorych z agresywnym NZSR lub WPSR otrzymało co 1 miesiąc wlew MTX przez pół roku z pozytywnym wynikiem, następnie zaś po kwartale przyjmowało co 3 mies. iniekcje 200 mg CTX i.v. przez rok [35]. Ogółem 12 (33%) chorych przerwało leczenie CTX (8 z powodu braku skuteczności, 4 z powodu objawów niepożądanych). U 78% leczonych utrzymała się poprawa NP przez 18 mies. W drugim badaniu 12 chorych z NZSR lub WPSR niereagujących na leki I lub II linii (w tym 7 na MTX) otrzymało po pewnym czasie uderzeniową terapię CTX po 200 mg/kg m.c. dz. przez 4 dni [21]. Poprawę trwającą przez 15 mies. uzyskano u 5/12 chorych (42%). CTX tylko częściowo okazał się skuteczny u tych trudnych do leczenia z agresywną chorobą i niereagujących na inne leki chorych.

Bezpieczeństwo stosowania CTX

Toksyczny wpływ CTX na obraz krwi i układ rozrodczy oraz jego słabe kancerogenne działanie (rak pęcherza, szyjki macicy, sutka) ogranicza szersze stosowanie leku. Wystąpienie objawów niepożądanych i powikłań zależy m.in. od osobniczej wrażliwości na lek i od wielkości dawki. Portaccio i wsp. [36] stwierdzili, że całkowita dawka 12.5 µg/m² w ciągu 2 lat była dobrze tolerowana przez 53% leczonych, miernie przez 29% i nietolerowana przez 18%. Częstość występowania niepożądanych objawów i próby objawowego leczenia przedstawia tab. 4.

Należy stwierdzić, że duża całkowita dawka leku przekraczająca 13 g w tzw. uderzeniowej terapii jest znacznie ryzykowniejsza i może zagrozić powikłaniami [18, 21]. W jednym z badań wszyscy chorzy otrzymujący bardzo duże dawki CTX (ok. 70 g w ciągu 4 dni) mieli przykre, aczkolwiek odwracalne objawy niepożądane [20].

Uwagi końcowe

Próby z CTX u chorych na SR nie osiągnęły granicy badań najwyższej I klasy wymaganej do pełnej oceny skuteczności leczenia [6, 13]. Wyniki terapii są mieszane, ponieważ nietrwałą poprawę obserwowano tylko u części chorych (tab. 1). Rezultaty zależą przypuszczalnie od stosunku intensywności i rozległości procesu zapalnego do stopnia neurodegeneracji. CTX zwiększa poziom przeciwzapalnych interleukin IL-4, IL-5 i IL-10 oraz obniża poziom prozapalnych cytokin IFN-gamma i IL-12 [38]. Jednocześnie CTX powiększa odsetek limfocytów T z receptorami dla prozapalnych chemokin CCR4+, CCR5+ i CXCR3+ [3]. Może to zmniejszać odczyn zapalny w tkance nerwowej mózgu. Wpływ CTX na proces neurodegeneracji nie jest udowodniony. Wprawdzie lek ten przez obniżenie poziomu IFN-gamma hamuje stymulację makrofagów i mikrogleju uwalniających toksyczny tlenek azotu i reaktywne formy tlenu, lecz nie ma danych o hamowaniu przez CTX apoptozy neuronów. Ogólnie, im bardziej przeważa aktywny proces zapalny, tym skuteczniejsze może okazać się podawanie CTX. Jeśli natomiast dominują zmiany zwyrodnieniowe neuronów wyłączne stosowanie CTX zawodzi. W tych przypadkach wydaje się uzasadnione leczenie podtrzymujące GA, fingolimodem lub innymi neuroprotektorynymi środkami, które mogą przedłużyć stabilizację stanu neurologicznego uzyskaną po wcześniejszej terapii CTX.

Skróty: CTX – cyklofosfamid, EDSS (Expanded Disability Status Scale) – Rozszerzona skala niewydolności ruchowej, Dx – deksametazon, GA (glatiramer acetate) – octan glatirameru, IFN beta – interferon beta, KS – kortykosteroidy, Mp – metylprednizolon, MTX – mitoksantron, NP – niepełnosprawność, NZSR – nawracająco-zwalniające SR, RM – rezonans magnetyczny, SR – stwardnienie rozsiane, WPSR – wtórnie postępujące SR.

Piśmiennictwo / References

- Olsen T. *Immunology of multiple sclerosis*. Cur. Opin. Neurol. Neurosurg. 1992;5:195–202.
- Cendrowski W. *Immunopatologiczne i kliniczne podstawy immunosupresji stwardnienia rozsianego*. Immunologia Pol. 1985;10:227–237.
- Gauthier S, Weiner H. *Cyclophosphamide therapy for MS*. Int. MS J. 2005;12:53–58.
- The Canadian Cooperative MS Study Group. *The Canadian Cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis*. Lancet 1991;337:441–446.
- Noseworthy J. *Immunosuppressive therapy in multiple sclerosis: pros and cons*. Int. MS J. 1994;1:78–89.
- Boster A, Edan G, Frohman E. i wsp. *Intensive immunosuppression in patients with rapidly progressing MS: therapeutic outlines for the clinician*. The Lancet Neurol. 2008;7:173–183.
- Arnason S, Bauer H, Brown J. (eds.). *Therapeutic Claims in Multiple Sclerosis*. Wydanie polskie. PZWL. Warszawa 1987:76–80.
- Gobbini M, Smith M, Richert N. i wsp. *Effect of open label pulse cyclophosphamide therapy on MRI measures of disease activity in five patients with refractory RRMS*. J. Neuroimmunol. 1999;99:142–149.
- Aimard G, Girard P, Raveau R. *Sclerose en plaques et processus d'autoimmunisation: traitement par les antimitotiques*. Lyon Medicale 1966;215:345–353.
- Girard P, Aimard G, Pellet H. *Therapeutique immunodepressive en neurologie*. Presse Med. 1967;75:967–969.
- Cendrowski W. *Multiple sclerosis: pilot therapeutic trial of immunosuppressants*. Arch. Suis. Neurol. Neurochir. Psychiat. 1969;105:241–246.
- Gonsette R, Demonty L, Delmotte P. *Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis*.

- W: Delmotte P, Hommes O, Gossette R. (eds.). *Immuno-suppressive treatment in multiple sclerosis*. European Press. Ghent 1977;117–130.
13. Goodin D, Frohman E, Garmany G.Jr. i wsp. *Disease modifying therapies in multiple sclerosis*. Neurology 2002; 58:169–178.
 14. Hauser S, Dawson D, Leirich J. i wsp. *Intensive immunosuppression in progressive MS – a randomized, three-arm study of high dose intravenous cyclo-phosphamide, plasma exchange, and ACTH*. N. Engl. J. Med. 1983;308:173–180.
 15. Khan O, Zvartau-Hind M, Caon Ch. i wsp. *Effect of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating MS patients resistant to conventional therapy*. Multiple Sclerosis 2001;7:185–189.
 16. Perini P, Marangoni S, Tzintzeva E. i wsp. *Two year therapy of SPMS with pulse cyclophosphamide/methylprednisolone. Clinical and MRI data*. Multiple Sclerosis 2001;7:suppl. 1, S62.
 17. Totaro R, Russo T, Marini C. i wsp. *Association of interferon beta and cyclophosphamide in patients with MS*. Multiple Sclerosis 2003;9: suppl. 1, S78.
 18. Krishnan Ch, Kaplin A, Brodsky R. i wsp. *Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis*. Arch. Neurol. 2008;65:1044–1051.
 19. Callegaro D, Apostolos-Periera S, Scaff M. i wsp. *An open-label study of high dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory MS*. Multiple Sclerosis 2008;14: suppl. 1, S35.
 20. Tillwali S, Balabanov R, Stefoski D. i wsp. *Immunoablation with high-dose cyclophosphamide for refractory MS*. Multiple Sclerosis 2008;14: suppl. 1, S181–S182.
 21. Gladstone D, Zamkoff K, Krupp L. i wsp. *High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis*. Arch. Neurol. 2006;63: (8) 1388–1393.
 22. deBittencourt P, Gomes-da-Silva M. *Multiple sclerosis: long-term remission after a high dose of cyclophosphamide*. Acta Neurol. Scand. 2005;111:195–198.
 23. Adwan Z. *Evaluation of high-dose of interferon- β -1b in RRMS non-responder patients: the OPTIMS Trial safety data*. Multiple Sclerosis 2004; 10: suppl. 2, S265.
 24. Patti F, Cataldi M, Nicoletti F. i wsp. *Combination of cyclophosphamide and interferon-beta halts progression in patients with rapidly transitional MS*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2001;71:404–407.
 25. Smith D, Wienstock-Guttman B, Cohen J. i wsp. *Blinded, randomized trial of pulse cyclophosphamide in IFN β resistant active MS*. Neurology 2003;60:suppl. 1, A84–A85.
 26. Perini P, Gallao P. *Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis*. J. Neurol. 2003;250:834–838.
 27. *Conference de consensus sur la sclerose en plaques*. Rev. Neurol. 2001;157:1184–1192.
 28. Weinstock-Guttman B. *Treatment of fulminant multiple sclerosis wit intravenous cyclophosphamide*. The Neurologist 1997;3:178–185.
 29. Cendrowski W. *Combined therapeutic trial in multiple sclerosis: hydrocortisone hemisuccinate with cyclophosphamide or cytosine arabinoside*. Acta Neurol. Belg. 1973;73:209–219.
 30. Reggio E, Nicoletti A, Fiorilla T. i wsp. *Twenty-four months follow-up in a group of MS patients treated with the combination of cyclophosphamide and interferon β* . Multiple Sclerosis 2004;10:suppl. 2, S264–S265.
 31. Patti F, Reggio E, Palermo F. i wsp. *Stabilization of rapidly worsening MS for 36 months in patients treated with interferon beta plus cyclophosphamide followed by interferon beta*. J. Neurol. 2004;251:1502–1506.
 32. Perumal J, Bao F, Latif Z. i wsp. *Short-term exposure to cyclophosphamide is effective in reducing long-term brain atrophy in refractory RRMS*. Multiple Sclerosis 2007;13: suppl. 2, S246.
 33. Perini P, Calabrese M, Tiberio M. i wsp. *Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary progressive MS*. Multiple Sclerosis 2005;11:suppl. 1, S171.
 34. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B. i wsp. *Intravenous cyclophosphamide and mitoxantrone therapy in MS: a comparative study of efficacy and safety*. Multiple Sclerosis 2006;12: suppl. 1, S214–S215.
 35. Decoo D, Meire V. i wsp. *Cyclophosphamide following mitoxantrone: an open-label trial*. Multiple Sclerosis 2005; 11: suppl. 1, S171.
 36. Portaccio E, Zipoli V, Siracuso G. i wsp. *Safety and tolerability of cyclophosphamide „pulse” in MS: a prospective study in a clinical cohort*. Multiple Sclerosis 2003;9:446–450.
 37. Handouk Y, De Riso S, Perticalori E. i wsp. *Cancer risk in a MS population treated with immunosuppressants*. Multiple Sclerosis 2009;15: suppl. 2, S250.
 38. Comabella M, Balashov K, Issazadeh S. i wsp. *Elevated interleukin -12 in progressive MS is correlated with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy*. J. Clin. Invest. 1998; 102: 671–678.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Wojciech Cendrowski,
02-533 Warszawa
Balladyny 1d/6
tel. 22 645 28 61