

Patienten mit progredienter MS werden mit hochdosiertem Kortison behandelt.
Aber hilft das überhaupt?



Heilige Kuh

Methylprednisolon, ein Kortisonpräparat, war für lange Zeit die einzige medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für die progredienten MS-Verläufe und für viele Betroffene so etwas wie eine heilige Kuh. Seit den 1990ern wurde es auch in einigen wenigen Studien untersucht, die allerdings keine einfache Antwort auf die Frage nach der Wirksamkeit liefern. Das liegt auch daran, dass es schwer ist, deren Ergebnisse miteinander zu vergleichen, denn es wurden nicht nur unterschiedliche Behandlungsdosierungen und -intervalle, sondern auch verschiedene Krankheitsverläufe (primär vs. sekundär progredient) untersucht. Auch fehlen in diesen Studien patientenorientierte Endpunkte, die beispielsweise Lebensqualität abbilden und somit etwas über den „erlebten Gewinn“ einer Behandlung aussagen könnten. Um uns dennoch dem Thema zu nähern, wollen wir uns im Folgenden die drei hochwertigsten Studien aus diesem Bereich genauer anschauen.

Die Behandlung mit hochdosiertem Kortison ist nur eine Option, keine Notwendigkeit

Im Jahr 1995 veröffentlichten Giuseppe Cazzato et al. eine randomisierte, placebokontrollierte, verblindete „Cross-over“-Studie. Bei diesem Studiendesign wurde das Kortison und ein Placebo zeitlich versetzt den gleichen Probanden verabreicht, d.h. eine Gruppe begann mit Kortison, eine andere mit Placebo; und nach vier Monaten wechselte die Kortisongruppe zu Placebo, die Placebogruppe zu Kortison. Insgesamt nahmen 35 Patienten an der Studie teil. Inhaltlich untersuchte die Studie, ob eine einmalig hochdosierte Gabe von Methylprednisolon sich positiv auf die Symptome von primär progredienten MS-Patienten (nach den Poser Kriterien diagnostiziert) auswirkten. Fünf Tage lang erhielten die Patienten der Medikamentengruppe 1 g Methylprednisolon, weitere vier Tage wurde das Medikament ausgeschlichen. Jeweils vor der Gabe des Kortisons und dann 10, 30 und 90 Tage später wurden mittels des EDSS, einer Skala zur systematischen Erfassung von neurologischen Ausfällen, die Beeinträchtigung der Patienten erfasst. Nach 90 Tagen zeigte sich, dass Patienten, die mit Kortison behandelt worden waren, signifikant besser in den EDSS Unterskalen

„Pyramidenbahn“ (z.B. Lähmungen), „Kleinhirn“ (z.B. Ataxie, Tremor) und „Sensorium“ (z.B. Verminderung des Berührungssinns) abschnitten. In den Unterskalen „Hirnstamm“ (z.B. Sprach/Schluckstörungen), „Blasen- und Mastdarmfunktionen“ (z.B. Urininkontinenz) und „mentale Funktionen“ ergaben sich keine Veränderungen zwischen Behandelten und Unbehandelten. Hier wird erwähnt, dass diese positiven Effekte schon nach vier Monaten wieder abnahmen. Goodkin et al. verglichen in ihrer 1998 veröffentlichten, randomisierten Doppelblindstudie die Wirkung von hochdosiertem Methylprednisolon mit der von niedrigen Dosen bei sekundär progredienten MS-Patienten. Insgesamt wurden 108 Patienten in die Studie eingeschlossen; teilnehmen durften Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen 4,5 und 6 und einem „Ambulation-Index“ von 6,0¹, die eine oder mehrere Phasen mit einer deutlichen und anhaltenden Verschlimmerung der Symptomatik (Exazerbation) in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn erlebt hatten. Außerdem mussten die Patienten zwischen 21 bis 60 Jahren alt sein, und die Erkrankung musste mindestens seit einem Jahr bestehen.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren erhielt die Hochdosisgruppe, n= 54, alle acht Wochen drei Tage lang 500 mg Methylprednisolon gefolgt von 11 Tagen, in denen das Medikament ausgeschlichen wurde. Die Niedrigdosisgruppe, n=54, erhielt alle acht Wochen zwei Tage jeweils 10 mg Methylprednisolon gefolgt von 9 Tagen, an denen ausgeschlichen wurde. Der primäre Endpunkt der Studie² war der Anteil der Studienpatienten mit einem Therapieversagen. Dies wurde definiert als eine Verschlechterung des EDSS, des Ambulation Index oder der Feinmotorik. Außerdem galt es als Therapieversagen, wenn es innerhalb von 11 Monaten zu zwei, oder innerhalb von 12 Monaten zu drei deutlichen Verschlechterungen kam, die mit außerplanmäßigen Dosen Kortison behandelt wurden. Von den 108 Patienten, die mit der Behandlung begonnen hatten, zeigten 29 (53,7%) der Patienten, die mit einer niedrigen Dosis Kortison und 21 (38,9%) der Patienten, die mit hochdosiertem Kortison behandelt wurden, ein Therapieversagen. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigte sich im zeitlichen Verlauf der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (p= 0,04) zu Gunsten der Hochdosisgruppe. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass bei den Patienten der Hochdosisgruppe später ein Therapieversagen auftrat.

Das heißt, ganz vereinfacht gesagt, im Mittel weisen diese Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt Verschlechterungen im EDSS, BBT und NHPT auf, oder müssen zusätzlich mit Kortison behandelt werden.

Auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen gibt die Studie Auskunft. Insgesamt zeigten drei Patienten medikamentenbedingte schwere Nebenwirkungen. So kam es wegen der hochdosierten Gabe von Kortison zu einer psychotischen Reaktion, einer nicht infektiösen Hirnhautentzündung und einer Wirbelkörperfraktur. Allgemein zeigte die Hochdosisgruppe signifikant mehr Nebenwirkungen als die Niedrigdosisgruppe.

2015 veröffentlichten Ratzert et al. eine Studie, in der sie die Wirkung von hochdosiertem Methylprednisolon auf unterschiedliche Biomarker, das MRT und klinische Merkmale untersuchten. Insgesamt konnten 30 Patienten in die Studie aufgenommen werden, primär und sekundär progrediente. Die Untersuchten waren zwischen 18 und 65 Jahre alt und hatten einen EDSS-Wert von $\leq 6,5$. Außerdem wiesen sie in den letzten zwei Jahren vor der Studie mindestens eine Verschlechterung von einem Punkt im EDSS, bzw. von 0,5 Punkten, wenn der EDSS höher als 5,5 war, oder eine Verschlechterung von zwei Punkten in den Funktionssystemen des EDSS auf. Außerdem verwendete keiner der Patienten zu Anfang der Studie eine immunmodulierende oder immunsuppressive Therapie. Eine Lumbalpunktion fand zu Beginn und erneut nach 60 Wochen statt.

Einem eventuellen Nutzen stehen mögliche Neben- und Wechselwirkungen gegenüber, die auch schwerwiegender ausfallen können.

Damit sollten Biomarker, unter anderem Osteopontin, welches als Korrelat für den Gewebeschaden im Gehirn herangezogen wurde, erfasst werden. EDSS und Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), eine Leistungsskala zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderungen bei MS-Patienten, wurden ebenfalls zu Beginn und nach der 60. Woche erhoben. Außerdem füllten die Patienten den Health Status Questionnaire (SF-36), ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, und die Multiple Sclerosis Impairment Scale (MSIS), einen krankheitsspezifischen, patientenbasierten Fragebogen, aus. 60 Wochen lang erhielten die Patienten alle vier Wochen an drei Tagen 500 mg Methylprednisolon oral. Am Ende der Studie fanden sich keine signifikanten Veränderungen in der Osteopontin-Konzentration im Liquor. Hinsichtlich der klinischen Parameter fanden

sich Verbesserungen beim EDSS, MSIS, MSFC und SF-36, also eine Verbesserung der Gehfähigkeit, der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und der subjektiven Behinderungseinschätzung. Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelte, bei der nicht verblindet wurde, müssen die Daten mit Vorsicht interpretiert werden.

Insgesamt gab es 125 Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, drei davon waren schwerwiegend, standen aber nicht mit der Gabe des Kortisons in Zusammenhang. In den meisten Fällen handelte es sich um bekannte Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Herzklopfen oder –stolpern oder Ödeme.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es zwar Hinweise in Richtung eines moderaten positiven Effektes von hochdosiertem Methylprednisolon bei progredienten Verläufen der MS gibt; wie groß der Effekt ist, in welchen Abständen und welcher Dosis das Medikament gegeben werden sollte, um das bestmögliche Ergebnis zu erzielen und ob es auch über einen längeren Zeitraum wirksam ist, kann mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Einem eventuellen Nutzen stehen zudem mögliche Neben- und Wechselwirkungen gegenüber, die auch schwerwiegender ausfallen können, wie etwa Psychosen und Knochenmasse-Verlust. Auch ist nicht ausreichend erforscht, ob der jahrelange Einsatz von hochdosiertem Kortison unbedenklich ist. Ob sich die Anwendung von hochdosiertem Methylprednisolon für die Betroffenen lohnt, kann anhand der aktuellen Studienlänge nicht eindeutig beantwortet werden. Vielmehr muss jeder für sich selbst abwägen. Zum Beispiel kann man sich selbst fragen, ob Kortison bis jetzt eher gut oder schlecht vertragen wurde und ob es zu einer Verbesserung der Lebensqualität beigetragen hat. Aber auch Risikofaktoren, wie z.B. eine Diabetes oder eine Depression, sollten bei der Entscheidung für oder gegen so eine Behandlung berücksichtigt werden. Die Behandlung mit hochdosiertem Kortison ist eine Option, eine Behandlungsnotwendigkeit leitet sich aus den vorliegenden Daten nicht ab.

Christiane Jung