

Die Schubtherapie der multiplen Sklerose

Für die Diagnostik und Krankheitsbeurteilung von MS-Schüben ist es wichtig, diese richtig zu erkennen und einzuordnen. Eine Eskalationstherapie kann bereits nach der ersten Stosstherapie sinnvoll sein, wenn die Therapie nicht wirkt. Grundsätzlich sollten kompliziert verlaufende Schübe mit einem MS-Zentrum besprochen werden.



Michael Linnebank

U. Kallweit, Michael Linnebank

Die multiple Sklerose (MS) ist eine immunvermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die in unterschiedlicher Ausprägung zu Demyelinisierung und axonalem Schaden führt. Man unterscheidet verschiedene Stadien und Verläufe der Erkrankung: klinisch-isoliertes Syndrom (KIS, oder engl. CIS), schubförmig, sekundär chronisch-progredient und primär chronisch-progredient. Die Diagnose MS stützt sich heute im Wesentlichen auf die Klinik (Schübe, Progression) und die Bildgebung (MRI), ergänzt durch Labor- und Liquordiagnostik sowie gegebenenfalls elektrophysiologische Untersuchungen (Kasten 1) (1).

Initial besteht zumeist ein schubförmiger Krankheitsverlauf. Bei einem Schub kommt es durch eine akute Entzündung zu neuen Läsionen oder zu einer Grössenzunahme eines alten Entzündungsherds im zentralen Nervensystem (ZNS). Sie zeigt sich anhand einer neurologischen Ausfallserscheinung und meist im MRI. Je nach Lage des Entzündungsherds im Gehirn oder im Rückenmark können verschiedene Symptome auftreten. Zu den typischen Störungen zählen Kraftminderung, Par- beziehungsweise Dysästhesien, Störungen des Sehens (z.B. bei Retrobulbärneuritis), der Koordination, des Sprechens oder der Blasenentleerung. Üblicherweise entwickeln sich die Symptome innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen. Schübe können akut zu schweren Behinderungen führen, manchmal sind sie jedoch mild und werden vom Patienten kaum wahrgenommen oder sind erst in der klinisch-neurologischen Untersuchung auffällig.

Bei manchen MS-Betroffenen führen Hitze, Infektionen oder sonstige Belastungssituationen zu einer Symptomverschlechterung. Besonders in den Sommermonaten, bei Reisen in warme Länder oder auch nur bei einem Saunabesuch tritt dieses sogenannte «Uhthoff-Phänomen» (Wilhelm Uhthoff, 1853–1927, deutscher Augenarzt) oft auf. Die Verschlechterung ist vorübergehend und bildet sich mit Abkühlung des Körpers mehr oder weniger schnell zurück. Trotzdem stellt das Uhthoff-Phänomen immer wieder ein Problem in der Abgrenzung zu einem Schub dar. Harnwegsinfekte oder eine Erkältung mit darauf folgender Immunreaktion können ebenfalls alte Symptome vorübergehend verschlechtern, ohne dass eine echte MS-Krankheitsaktivität vorliegt. Allerdings können Infektionen anschei-

nend auch das Auftreten von echten Schüben triggern. Ein Schub sollte rasch diagnostiziert und behandelt werden, üblicherweise innerhalb von drei bis fünf Tagen nach Auftreten der ersten Schubsymptome.

Schubtherapie

Die Standardbehandlung des Schubes erfolgt heute überwiegend mit künstlich hergestellten Kortisonpräparaten, sogenannten Kortikosteroiden oder Kortikoiden. Eine derartige Therapie kann die Schübe verkürzen und die Beschwerden mildern. Wie stark die konsequente Schubbehandlung den Verlauf der Erkrankung beeinflusst, ist mangels randomisierter Studien ungeklärt. Eine grundsätzliche Behandlungsempfehlung ist unabhängig von der Schwere («leicht» oder «schwer») des Schubes gegeben. Besonders bei leichten oder fraglichen Schüben wird man sich an der individuellen Verträglichkeit und den sonstigen Umständen orientieren, um gemeinsam mit den Betroffenen über eine Behandlung zu entscheiden.

Vor der Schubbehandlung sollte zunächst eine neurologische Untersuchung erfolgen, idealerweise inklusive standardisierter Untersuchungen, wie dem *Expanded Disability Status Score* (EDSS) und dem *Multiple Sclerosis Functional Composite Measure* (MSFC) (3,4). Klinische und laborchemische Untersuchungen dienen dazu, einen akuten Infekt und andere relevante pathologische Befunde auszuschliessen. Zumindest relative Kontraindikationen gegen eine Kortikoidstosstherapie sind ein akut bestehendes *Ulcus ventriculi*, eine in der Vorgeschichte aufgetretene Kortikoid-induzierte Psychose oder eine frühere allergische Reaktion auf das gleiche Präparat.

Standardtherapie mit Methylprednisolon

Die Standardtherapie (Kasten 2) erfolgt mit intravenös verabreichtem Methylprednisolon in einer Dosierung von in der Regel 1 bis 2 g an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen und unter Magenschutz (z.B. Protonenpumpeninhibitoren) und einer Thromboseprophylaxe (5–7). Ähnlich wirksam scheint nach mehreren Studien auch die orale Therapie mit 500 bis 1000 mg Methylprednisolon über 5 Tage zu sein (8,9). Die morgendliche Gabe entspricht dem physiologischen Verlauf von Kortisol am ehesten und führt seltener zu Schlafstörungen. Während der Therapie sind der Blutdruck, der Blutzucker und die Elektrolyte, insbesondere Kalium, engmaschig zu kontrollieren. Der medizinische Nutzen des

oralen Ausschleichens von Kortikosteroiden nach einer Stosstherapie ist nicht belegt. Wenn ausgeschlichen wird, zum Beispiel bei schweren oder sich verzögert zurückbildenden Schüben (obwohl auch hier ein Nutzen des Ausschleichens nicht belegt ist), wird meist mit 100 mg oder mindestens 1 mg/kg Körpergewicht begonnen und dann über bis zu 14 Tage ausgeschlichen. Bei unzureichender Verbesserung der Schubsymptome sollte 2 Wochen nach Ende des ersten Stosses (Ausschleichen nicht gerechnet) eine zweite Stosstherapie versucht werden, präferenziell intravenös 1 bis 2 g über 5 Tage. Evidenz für die beste Dosis bei einer Stosstherapie, oder ob 1 oder 2 g oder die Verteilung auf eine morgendliche oder auf mehrere Tagesdosen notwendig sind, gibt es nicht.

Durch die Kortisoltherapie kommt es zu einer Suppression der endogenen Kortisolausschüttung. Üblicherweise korrigiert der Körper dies nach Beendigung der Therapie wieder selbstständig (10). Häufig kann es nach einer hoch dosierten und längeren Therapie über mehrere Wochen, selten aber auch nach einer typischen Stosstherapie, zu einer verlängerten Suppression kommen, die sich durch Müdigkeit äussern, im schlimmsten Fall aber zu einer letalen Addison-Krise führen kann. Die Gabe des adrenocorticotropen Hormons (ACTH, 1 mg i.m. über 1–3 Tage) im Bedarfsfall hilft, die endogene Kortisolausschüttung wieder zu stimulieren. In schweren Fällen ist eine niedrig dosierte Kortisolsubstitution mit langsamem Ausschleichen nötig. Dosierung (üblicherweise Beginn mit 10–40 mg) und Dauer sind individuell festzulegen.

Falls es 2 Wochen nach Beendigung der zweiten Kortisoltherapie zu keiner ausreichenden klinischen Verbesserung einer schweren Schubsymptomatik gekommen ist, kann nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum eine Plasmapherese (Apharese oder Immunadsorption) durchgeführt, oder, aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen eher als zweite Wahl, frühzeitig eine immunsuppressive Therapie, zum Beispiel mit Mitoxantron, begonnen werden (11–14). Eine Eskalationstherapie, insbesondere die Plasmapherese, kann auch bereits nach der ersten Stosstherapie und ohne das Abwarten voller 2 Wochen sinnvoll sein, wenn ein schwerer Schub ohne Ansprechen auf die Stosstherapie vorliegt. Grundsätzlich sollten kompliziert verlaufende Schübe mit einem MS-Zentrum besprochen werden.

Bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmiger MS ist heute die Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) zugelassen (15). Für die Behandlung akuter Schübe ist Natalizumab hingegen nicht sinnvoll.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Michael Linnebank

Leitender Arzt

UniversitätsSpital Zürich

Klinik für Neurologie

Frauenklinikstrasse 26

E-Mail: michael.linnebank@usz.ch

Kasten 1:

Definition eines MS-Schubs

Ein Schub liegt per Definition dann vor, wenn neue Symptome oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die klinisch-neurologische Untersuchung objektiviert werden können, vorhanden sind und wenn:

- die neuen Krankheitszeichen mindestens einen Tag (d.h. > 24 Stunden) andauern
- ein Abstand von mindestens einem Monat zum letzten Schub vorliegt
- dies unabhängig von Fieber, einer Entzündung oder einer Änderung der Körpertemperatur passiert (2).

Kasten 2:

Checkliste Kortisoltherapie bei einem Schub

Vor therapeutischem Beginn:

1. Anamnese: Schub nach Definition
2. Neurologischer Status
3. Klinischer und laborchemischer Infektausschluss
4. Beachtung Kontraindikationen

Akuttherapie:

1. 1000 mg Methylprednisolon i.v. (500 mg p.o. 5 Tage) über 3 bis 5 Tage, Gabe morgens
2. Magenschutz und Thromboseprophylaxe
3. Blutdruck, Blutzucker und Elektrolytkontrollen (täglich)
4. Bedarfsmedikation bei Insomnie

Literatur:

1. Polman CH, Reingold CH, Edan G, et al.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald criteria». *Ann Neurol* 2005; 58: 840–6.
2. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
3. Kurtzke JF.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
4. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; 5: 244–250.
5. Beck RW, Cleary PA, Anderson MMJ, et al.: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581–588.
6. Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R.: Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis: evidence from clinical studies and practical recommendations. *Nervenarzt* 2001; 72: 577–589.
7. Kaufman DL, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN.: Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2039–2044.
8. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen P.: Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529–534.
9. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, et al.: A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009; 73: 1842–1848.
10. Wenning GK, Wiethölter H, Schnauder G, Müller PH, Kanduth S, Renn W.: Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis from suppression by short-term, high-dose prednisolone therapy in patients with MS. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 270–273.
11. Keegan M, König F, McClelland R, et al.: Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579–582.
12. Schilling S, Linker R, König F, et al.: Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses. Clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* 2006; 77: 430.
13. De Andrés C, Anaya F, Gimenez-Roldán S.: Plasma immunoadsorption treatment of malignant multiple sclerosis with severe and prolonged relapses. *Rev Neurol* 2000; 30: 601–605.
14. Scott LJ, Figgitt DP.: Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18: 379–396.
15. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899–910.