

Weitere Themen:

Cyclophosphamid
als letzte
Alternative

Ultrahochfeld-MRT
ermöglicht
MS-Früherkennung

Kinderwunsch bei
MS erfüllbar

MS-Datenbank er-
leichtert die
Forschung

Neuritis nervi optici
als Prädiktor für MS



Neue Strategie bei sekundär progressiver MS

In der Therapie der Multiplen Sklerose hat sich in den vergangenen Jahren vieles nach vorne bewegt. Die meisten neuen Behandlungsstrategien dienen jedoch vor allem der Schubprophylaxe. Die intrathekale Injektion von Triamcinolon kann dagegen in der Langzeittherapie der sekundär progressiven Form der Multiplen Sklerose eine vielversprechende und gut verträgliche Option darstellen.



Sammeln Sie 3 Punkte!

Der Schwerpunkt „Multiple Sklerose“ ist als Fortbildung von der Ärztekammer Nordrhein zertifiziert. Den Fragebogen dazu finden Sie auf Seite 38.

■ Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Komplexe autoimmunologische Mechanismen sind bedeutend für Entstehung und Verlauf, die Ursache der Erkrankung ist jedoch weiterhin ungeklärt. Am häufigsten verläuft die MS anfangs schubförmig remittierend (RRMS) mit multifokalen neurologischen Störungen, histopathologisch gekennzeichnet durch perivaskuläre Entzündungen überwiegend im Marklager, Demyelinisierung und Verlust von Axonen.

Verlaufsformen

Der überwiegende Teil der meist jungen Betroffenen geht jedoch nach unterschiedlich langem Krankheitsverlauf in die sekundär progressive Verlaufsform (SPMS) mit persistierend progredienten, überwiegend motorischen und kognitiven Störungen über, in der, zumindest am Anfang, noch überlagerte Krankheitsschübe vorkommen können. Selten ist die primär chronisch progrediente Verlaufsform (PPMS) mit kontinu-

	Gesamtpopulation	Studienpopulation
Anzahl Patienten	89	24
Frauen	49	
Durchschnittsalter (Jahre)	49	55
Gesamtzahl Injektionen	729	
Behandlungsdauer (Monate)		42
Durchschnittl. Zahl Injektionen/Patient	9	17 (12-32)
Injektionsintervall (Tage)		58
Durchschnittliche Menge TCA (mg)/Injektion	48	54
EDSS (zu Therapiebeginn)		6,5 (4,0 - 9,0)

Tab. 1: Dauerbehandlung mit Triamcinolon-Acetonid über 42 Monate

ierlich zunehmender Behinderung ohne relevante Schubaktivität. In den letzten 15 Jahren hat es durch Einführung neuer krankheitsmodifizierender immunologisch aktiver Medikamente, konsequenter Anwendung und Weiterentwicklung der Magnetresonanztomografie in Studien, aber auch in der Krankenversorgung, besseres Verständnis der speziellen Neuroimmunologie und Neuropathologie sowie genauerer Kenntnisse des Krankheitsverlaufs selbst revolutionäre Behandlungsfortschritte gegeben. Die MS ist nach Jahrzehnten des therapeutischen Nihilismus zu einer effektiv behandelbaren Erkrankung geworden. Die bisher verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapien haben sich jedoch lediglich

bei der schubförmigen Verlaufsform zur Schubprophylaxe durchgesetzt. Bis heute existiert keine Immuntherapie der MS, die den primär oder sekundär progressiven Krankheitsverlauf nachweislich günstig beeinflussen könnte. Umfassende neuropathologische Untersuchungen der letzten Jahre belegen im Verlauf der MS eine zunehmende Kompartimentalisierung der autoimmunen Entzündung im ZNS selbst bei gleichzeitig intakter Blut-Hirn-Schranke (Kutzelnigg et al. 2005). Sowohl

	Efficacy-Index 0,25 - 1,5	Efficacy-Index 1,5 - 4,0
	(nicht oder nur gering wirksam oder nicht verträglich)	(gut bis sehr gut wirksam und gut verträglich)
Anzahl Patienten	5/24	19/24

Tab. 2: Bei den meisten Patienten ist die Triamcinolon-Therapie wirksam und gut verträglich.

bei der SPMS als auch der PPMS bestimmt dabei eine diffuse kortikale Neuroinflammation, unter anderem mit Persistenz von B-Zellen, begleitender axonaler Schädigung und kortikaler Demyelinisierung das neuropathologische Bild. Dabei korreliert das Ausmaß der Neuroinflammation mit dem der zunehmenden Neurodegeneration. Diese Erkenntnisse erfordern letztendlich auch ein Umdenken in den therapeutischen, kausal orientierten Behandlungsverfahren bei SPMS und PPMS. Intrathekal anwendbare antiinflammatorische und immunsuppressive Strategien bieten die Möglichkeit, die Neuroinflammation hinter der intakten Blut-Hirn- bzw-Liquorschranke direkter und möglicherweise effizienter zu vermindern und damit den Krankheitsverlauf günstiger als bisher zu beeinflussen. Die negativen Erfahrungen mit der aggressiven Immunsuppression mit Knochenmarkstransplantation bei maligner MS sind ein weiteres Argument für eine intrathekale antiinflammatorische Behandlungsstrategie bei SPMS und PPMS. Triamcinolon-Acetonid (TCA) ist als langwirksame Kristallsuspension seit langem gut bekannt zur entzündungshemmenden und immunsuppressiven Therapie bei verschiedensten Indikationen. Bei MS wird die intrathekale Applikation von Triamcinolon (ITT) vor allem in Deutschland seit mehr als 30 Jahren in Einzelfällen angewendet. Sie gilt



Stefan Bölich, Emmendingen



Dr. Jürgen Kohler, Emmendingen

bei schwerster Spastik in der symptomatischen Behandlung als palliative Maßnahme. Systematische Untersuchungen zur ITT bei MS sind selten bzw. fehlen für die Langzeittherapie gänzlich. Von Februar 2006 bis August 2009 haben wir in unserem Zentrum 89 durchschnittlich 49 Jahre alte Patienten (49 Frauen) mit sekundär progressiver MS mit TCA behandelt. Insgesamt haben wir dabei 729 Injektionen, im Median neun Injektionen pro Patient mit durchschnittlich 48 mg TCA pro Patient und Injektion durchgeführt. Die Injektion wurde unter aseptischen Bedingungen mit einer atraumatischen 27-G-Whitacre-Nadel nach lokaler Anästhesie in der oberen Lumbalregion unter ambulanten Bedingungen durch einen Facharzt für Anästhesiologie durchgeführt. In einer Subgruppe von 24 Patienten (Ø 55 Jahre alt) mit einem durchschnittlichen Expanded Disability Status Score (EDSS) von 6,5 wurde TCA in regelmäßigen Intervallen über insgesamt 42 Monate intrathekal als Dauerbehandlung gegeben. Hier wurden durchschnittlich 17 Injektionen pro Patient mit einem durchschnittlichen Injektionsintervall von 58 Tagen und einer durchschnittlichen TCA-Dosis von 54 mg pro Injektion gegeben (Tab. 1). Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre zeigen die besonderen Schwierigkeiten in der Evaluation von Behandlungsergebnissen bei der SPMS. Die gebräuchliche EDS-Skala ist offenbar alleine kein geeignetes Instrument. Die Evaluation unserer Behandlung erfolgte durch die behandelnden Ärzte im Zentrum sowie die Patienten selbst und teilweise auch deren Betreuungspersonen auf Basis der Clinical Global Impression (CGI) mit Einbezug affektiv-kognitiver (Fatigue), motorischer und autonomer (Blase) Funktionen mit dem Efficacy Index (EI). Der EI beschreibt das Verhältnis zwischen der Wirksamkeit und der Verträglichkeit zwischen 0,25 (unwirksam, schlecht verträglich) und 4,0 (gut wirksam und verträglich). In der Subgruppe mit 24 Patienten (Studienpopulation) unter Langzeittherapie mit TCA lag der EI bei 19 Patienten zwischen 1,5 und 4,0. Dies entspricht einer moderaten bis sehr guten globalen Wirksamkeit ohne oder nur mit geringen unerwünschten Wirkungen. Lediglich bei fünf Patienten fanden sich im Langzeitverlauf keine oder nur sehr geringe Verbesserungen mit einem EI von kleiner 1,5 (Tab. 2). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind im Behandlungszeitraum von 42 Monaten bei keinem Patienten aufgetreten.

Exemplarischer Fall

C. J., weiblich, 50 Jahre:

Mai 2002 akute spastische Paraparese, EDSS 4,5, Diagnose: 1. Schub einer MS, Liquor typisch. Gutes Ansprechen auf eine intravenöse Steroidtherapie mit Methylprednisolon (IVMP), aber ohne komplette Remission. Im MRT des Schädels fanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits eine ausgedehnte T2- und T1-Läsionslast im Marklager beider Hemisphären ohne Gadolinium-aufnehmende Herde. Bereits zum damaligen Zeitpunkt eher ungünstige prognostische Bewertung des zukünftigen Verlaufs. Eine immunmodulierende Therapie wurde auf Wunsch der Patientin nicht durchgeführt. Nach

einem neuerlichen leichten Schub im 9/03 mit Zunahme der spastischen Paraparese und neuerlicher Stabilisierung nach IVMP kam es ab Ende 2005 zu einer langsamen Progression, anfangs mit überlagerter Schubaktivität, letztendlich jedoch mit kontinuierlicher Zunahme der motorischen Behinderung und zunehmend eingeschränkter Gehstrecke. Im MRT fand sich Mitte 2006 im Vergleich zu 2002 eine Zunahme der T2- und T1-Läsionsfläche. Eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron lehnte die Patientin ab. Wegen der überlagerten Schubaktivität erfolgte ein Heilversuch mit Tysabri, der aber nach sechs Monaten wegen unzureichender Wirksamkeit abgebrochen wurde. Die Patientin war dann im Verlauf von 2007 nur noch begrenzt gehfähig mit einer EDSS zwischen 4,5 und 6.

Ab August 2007 erfolgte dann in circa monatlichem Abstand eine ITT mit jeweils 40 mg TCA. Bei der letzten Evaluation im Oktober 2009 war die Patientin in einem nachhaltig deutlich gebesserten Zustand mit einem EDSS von 3,0. Auch im Bereich der kognitiven und affektiven Funktionen fanden sich keine klinisch relevanten Einschränkungen. Die Blasenfunktion war ungestört. Keine regelmäßige orale Medikation. Zuletzt ging es der Patientin allgemein deutlich besser als sieben Jahre zuvor.

Neue neuroimmunologische Strategien

Wenn man das Konzept der Kompartimentalisierung der autoimmunen Entzündung im ZNS bei SPMS akzeptiert, sind neue antiinflammatorische neuroimmunologische Strategien notwendig, die zuverlässig hinter der intakten Blut-Hirnschranke wirken. Die regelmäßige, im Abstand von vier bis zwölf Wochen durchgeführte intrathekale Applikation von Triamcinolon-Acetonid kann nach unseren Erfahrungen als solche Behandlungsoption gelten (off-label). Die Ergebnisse unserer Beobachtungsstudie zeigen, dass die regelmäßige Applikation von TCA bei SPMS über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren wirksam und gut verträglich ist. Ihre Wirksamkeit geht dabei weit über einen rein symptomatischen antispastischen Effekt hinaus. Sie ist in der Langzeittherapie auch effektiv hinsichtlich der Verminderung der Progression. In der Hand eines erfahrenen Arztes ist die ITT auch ambulant durchführbar. Die Akzeptanz der Patienten ist trotz der relativen Invasivität hoch. Dabei hängt die Akzeptanz vor allem von der Professionalität der Durchführung und den technischen Voraussetzungen, hier vor allem von der Art und Dicke der Punktionsnadel, ab. Unsere Erfahrungen zeigen, dass derjenige, der im Rahmen seiner neurologischen Tätigkeit ab und an eine Lumbalpunktion durchführt, nicht auch zwangsläufig geeignet ist, eine ITT sicher und zur vollen Patientenzufriedenheit durchzuführen. Eine weitere Evaluation der ITT bei SPMS im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen Studie ist unbedingt erforderlich (Literatur bei den Verfassern)

*Stefan Bölch, Dr. Jürgen Kohler,
Emmendingen
boelch@t-online.de*