

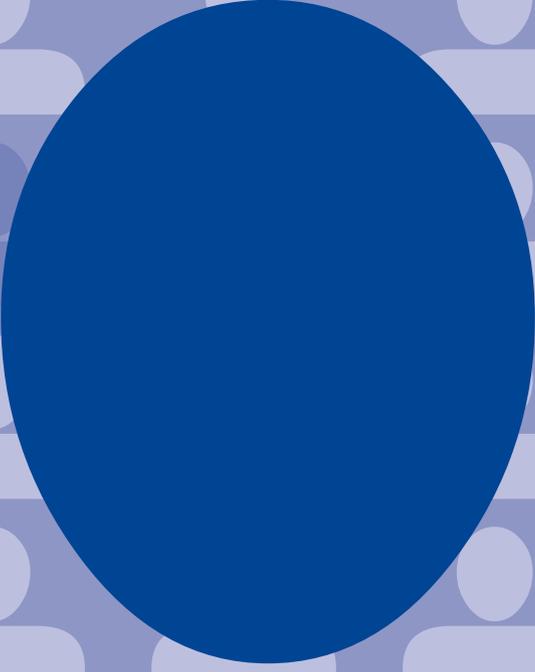


SCHUBTHERAPIE

DER

MULTIPLER SKLEROSE

Schulungsbroschüre



S. Köpke, T. Richter, J. Kasper, C. Heesen

Diese Broschüre ist auf Anfrage auch als Großdruck erhältlich.

MS-Sprechstunde

Telefon: 040 / 428 03 27 94

multiplesklerose@uke.uni-hamburg.de

VORWORT

Liebe Leserin, lieber Leser,

Diese Broschüre soll allgemein verständlich die wissenschaftlichen Belege für die Wirkungen und Nebenwirkungen von Kortison in der Therapie der MS darstellen. Damit kann sie eine Hilfe bei Entscheidungen im Umgang mit akuten Schüben der MS sein. Neben den Belegen aus Studien spielen sowohl eigene Wertvorstellungen als auch Therapieerfahrungen eine große Rolle für eine Therapieentscheidung. Die Erfahrungen behandelnder Ärzte und Therapieerfahrungen anderer Patienten kommen hinzu. Diese werden hier nicht dargestellt.

Hamburg, Juni 2006

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung		
Was habe ich von der Broschüre zu erwarten?	5	EINLEITUNG/ SCHUB
2. Vorweg		
Fragen zu Schüben	6	
3. Geschichte		
Seit wann werden Schübe der MS mit Kortison behandelt?	7	
4. Behandlungserfolg		KORTISON
Hilft Kortison beim akuten Schub der MS?	8	
5. Auswahl		
Welches ist das wirksamste Kortison?	13	
6. Dosis		
Welche ist die beste Dosis?	14	
7. Einnahmeweg		
Wie soll Kortison zugeführt werden?	15	
8. Therapiedauer		
Wie lange soll Kortison genommen werden?	16	
9. Ausschleichen		
Muss Kortison nach einer Hochdosistherapie ausgeschlichen werden?	17	
10. Therapiebeginn		
Ist es wichtig, möglichst schnell mit der Therapie zu beginnen?	18	
11. Nebenwirkungen		
Welche sind häufige unerwünschte Wirkungen?	19	
12. Alternativen		ALTERNATIVEN
Welche Therapiemöglichkeiten gibt es noch?	21	
13. Ungewissheiten		STUDIEN- ERGEBNISSE
Welche Ungewissheiten bestehen bei der Bewertung der Studienergebnisse?	22	
14. Zusammenfassung		ZUSAMMMEN- FASSUNG
.....	23	
15. Anhang 1		ANHANG
Weitere Fragen	24	
16. Anhang 2		
Hintergrund – Was ist Kortison?	26	
17. Anhang 3		
Kleiner Leitfaden zu klinischen Studien	28	
18. Anhang 4		
Literaturverzeichnis	29	

- Diese Broschüre vermittelt den Forschungsstand bezüglich der Schubtherapie.
- Diese Informationen sollen Ihnen ermöglichen, eine aktive Rolle bei einer anstehenden Therapieentscheidung einzunehmen.

1. EINLEITUNG

Was habe ich von der Broschüre zu erwarten?

- Die Broschüre fasst den derzeitigen Forschungsstand zur Behandlung des akuten Schubes der MS zusammen.
- Der Inhalt ist in 14 Kapitel unterteilt. Eine Zusammenfassung des Inhaltes findet sich jeweils am Anfang des Kapitels. Zusätzliche Informationen finden Sie in den 4 Anhängen. Textabschnitte unter dem Zeichen der Lupe  enthalten für einzelne Kapitel ergänzende, etwas detailliertere Informationen.
- Auf die Anhänge wird im Text (*siehe Anhang*) hingewiesen.
- Im Anhang 4 findet sich das Literaturverzeichnis, auf welches mit den hochgestellten Zahlen (zum Beispiel **88**) hingewiesen wird.
- Auswahl und Bewertung der Studien erfolgen nach den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin (*EBM siehe Anhang 3*).
- Die Qualität der jeweiligen Studien wird durch die Anzahl der Sterne symbolisiert (1 Stern ★ = geringe Qualität bis 3 Sterne ★★★ = hohe Qualität). Die Vergabe der Sterne erfolgte nur für Studien, welche die Wirkung einer Therapie untersuchten. Die Beurteilung der Studiengüte bezieht sich auf den Aufbau der Studie (zum Beispiel Gruppenzuteilung und Verblindung) (*siehe Anhang 3*). Die Vergabe von Sternen steht nicht für die Wirksamkeit der Kortisontherapie.
- Der Einfachheit halber wird im Folgenden der Begriff „Kortison“ für alle Kortisonpräparate benutzt.
- Das Lesen dieser Broschüre soll Sie dabei unterstützen, Ihren eigenen persönlichen Weg beim Umgang mit Schüben zu finden.

- Schübe können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.
- Es fällt sowohl Ärzten als auch Betroffenen teilweise schwer, Schübe von so genannten Scheinschüben zu unterscheiden.
- Es gibt keine Faktoren, die sicher Schübe auslösen.
- Die Anzahl von Schüben hat wahrscheinlich geringen Einfluss auf den langfristigen Verlauf der MS.

2. VORWEG

Was sind Schübe?

Das Auftreten von Erkrankungsschüben kennzeichnet die schubförmige MS. Schübe können mit **unterschiedlichen Beschwerden** verbunden sein. Häufige Beschwerden sind zum Beispiel Schwäche, Gefühlsstörungen, Koordinationsstörungen, Blasenstörungen, Abgeschlagenheit. ³⁷

Schübe können sich **unterschiedlich schnell** entwickeln. Teilweise tritt die Symptomatik innerhalb weniger Stunden, teilweise langsam über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis hin zu Wochen auf. ²⁴ Die Beschwerden bilden sich vollständig oder teilweise zurück. Die Rückbildung kann mehrere Monate beanspruchen. ²⁸

Wie kann man Schübe erkennen?

Schwankungen im Krankheitsverlauf oder so genannte **Scheinschübe** (auch **Fluktuationen** genannt) sind oft nur schwer von Schüben zu unterscheiden. Häufig handelt es sich um die Zunahme bereits bestehender Beschwerden, welche durch Temperaturerhöhung oder Fieber hervorgerufen wird. Auch Infekte und andere Krankheiten können zu Beschwerden führen, die denen eines Schubes ähneln. ³⁷ Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ausprägung von Schüben fällt es besonders bei geringen Beschwerden sowohl Betroffenen als auch Ärzten häufig schwer, einen Schub sicher als solchen zu erkennen. Neu aufgetretene Entzündungsherde in bildgebenden Untersuchungen (Magnetresonanztomographie (MRT), im folgenden auch Kernspin-Untersuchung genannt), sind nicht gleich bedeutend mit einem Schub. Dies gilt unabhängig davon, ob mit oder ohne Kontrastmittel untersucht wurde. Ebenso geht nicht jeder Schub mit neuen Entzündungsherden einher.

Wodurch werden Schübe ausgelöst?

Eine Reihe von Faktoren werden mit dem Auftreten von Schüben in Verbindung gebracht. Dieses sind im Besonderen Belastungen wie Stress, virale Infekte, Verletzungen, Operationen und Impfungen. Es gibt hierzu jedoch widersprüchliche Studienergebnisse. Am ehesten gibt es Belege für Stress ³⁴ sowie virale Infekte ⁹ als mögliche Auslöser von Schüben.

Welche Auswirkungen haben Schübe auf den Verlauf der MS?

Ob die **Schubrate** (Anzahl der Schübe pro Jahr) mit der Entwicklung von langfristigen Beeinträchtigungen zusammenhängt, ist fraglich. ¹³

Langjährige Verlaufsbeobachtungen liefern hierzu keine einheitlichen Informationen. ²⁸ Eine Studie gibt Hinweise dafür, dass Betroffene mit mindestens 5 Schüben in den ersten zwei Jahren der Erkrankung darauf folgend häufig einen schwereren Krankheitsverlauf mit schnellerer Zunahme der Beeinträchtigungen haben. ³⁷ Über die Bedeutung der **Schwere von Schüben** (Ausmaß der Beeinträchtigungen im Schub) für den weiteren Verlauf der MS lassen sich aufgrund fehlender Untersuchungen keine Aussagen machen.

- Seit der Entwicklung des Kortisons wird dieses zur Behandlung akuter Schübe der MS eingesetzt.
- Es werden verschiedenste Behandlungskonzepte angewandt.
- Eine Studie zur Behandlung der akuten Sehnerventzündung führte maßgeblich zur heutigen Standardtherapie des akuten Schubes der MS.

3. GESCHICHTE

Seit wann werden Schübe der MS mit Kortison behandelt?

Bereits kurz nach der „Entdeckung“ des Kortisons in den 50er Jahren wurden erste nicht-kontrollierte Studien zur Schubtherapie mit Kortison durchgeführt. Nachdem erste randomisiert- kontrollierte Studien (*siehe Anhang 3*) die Möglichkeit einer schnelleren Rückbildung von Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen (*siehe Anhang 3*) zeigten, **z.B. 31 ***, **38 ***** setzte sich in den 70er Jahren die Kortisonbehandlung bei MS in großem Umfang durch. Dabei zeigte sich bereits, dass diese Therapie keinen deutlichen Effekt auf den längerfristigen Verlauf der Erkrankung hat. Bis Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre wurde vornehmlich mit ACTH (*siehe Anhang 2*) oder niedrigdosiertem Kortison in Tablettenform (oral) therapiert. Studien zur Therapie mit hochdosiertem Kortison als Infusion (intravenös = i.v.) gab es ab 1980. Diese zeigten ebenfalls, dass die Kortisontherapie zu einer schnelleren Rückbildung von Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen führen kann. **33 ****, **14 ****

Eine Studie von Beck und Kollegen **4 ***** führte 1992 zur Einführung der hochdosierten intravenösen Therapie mit Methylprednisolon (z.B. Urbason®, *siehe Seite 13*) als Standardtherapie. Hier wurden allerdings keine Patienten mit MS, sondern Patienten mit akuter Sehnerventzündung (ein mögliches erstes Anzeichen von MS) untersucht. Die Studie zeigte, dass bei Patienten mit akuter Sehnerventzündung die Gabe von hochdosiertem intravenös verabreichtem Methylprednisolon zu einem schnelleren Rückgang der Beschwerden führen kann als die Gabe von niedrigdosiertem oral verabreichtem Prednison (z.B. Decortin®, *siehe Seite 13*) oder die Gabe eines Scheinmedikaments (Placebo).

○ In der von Beck und Kollegen beschriebenen Studie stellten sich folgende Ergebnisse dar: Einen Rückgang der Beschwerden im Bereich der Sehschärfe nach 30 Tagen gab es in der Gruppe mit i.v.-Methylprednisolon für 26 %, in der Gruppe mit oral verabreichtem Prednison für 21%, in der Placebo-Guppe für 17% der Patienten. Einen Rückgang der Beschwerden nach 6 Monaten gab es in der mit i.v.-Methylprednisolon behandelten Gruppe für 62%, in der mit oralem Prednison behandelten Gruppe für 57%, in der Placebo-Guppe für 54% der Patienten. Es profitierten nach 30 Tagen in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 5 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 9 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Nach 6 Monaten profitierten 8 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 5 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Für den Bereich des Kontrastsehens profitierten nach 30 Tagen in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 5 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 9 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe. Nach 6 Monaten profitierten in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 8 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 7 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Für den Bereich der Gesichtsfeldeinschränkung profitierten nach 30 Tagen in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 13 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 30 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe. Nach 6 Monaten profitierten in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 5 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 6 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Weiterhin wurde behauptet, dass die Patienten, die mit Prednison-Tabletten behandelt wurden eher zu neuen Sehnerventzündungen und sogar eher zur Entwicklung einer MS neigen. **5** Diese Behauptungen sind jedoch so nicht haltbar **19** und wurden seither von keiner weiteren Studie bestätigt.

Dennoch führten sie zur weiten Verbreitung der hochdosierten intravenösen Therapie mit Methylprednisolon bei der Behandlung des akuten Schubes der MS, auch wenn die Ergebnisse nur in einer großen Studie und bei einer sehr speziellen Gruppe erzielt wurden.

- Es gibt keine Studien, die ohne Zweifel die Wirksamkeit von Kortison zur Therapie des akuten Schubes der MS beweisen.
- Die Gabe von Kortison bei akuten Schüben der MS bewirkt vermutlich ein schnelleres Abklingen der Beeinträchtigungen.
- Klare Belege, welches die beste Dosis oder die beste Art der Einnahme ist, liegen nicht vor.

4. BEHANDLUNGSERFOLG

Hilft Kortison beim akuten Schub der MS?

Dieses ist der zentrale Abschnitt der Broschüre. Mit Hilfe einer 2002 erschienen Übersichtsarbeit (*Metaanalyse, siehe Anhang 3*) wird versucht, drei wichtige Fragen zur Kortisontherapie bei MS zu beantworten:

- Führt Kortison zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes?
- Kommt es durch die Kortisontherapie zu einem schnelleren Abklingen des Schubes?
- Werden durch die Kortisontherapie weitere Schübe verhindert bzw. hinausgezögert?

Einführung

Seit der Studie von Beck und Kollegen **4***** zur Therapie der akuten Sehnerventzündung gilt die hochdosierte intravenöse Therapie mit Methylprednisolon als Standardtherapie (s.o.). Die Wirksamkeit dieser Therapieform wurde seither praktisch nicht mehr durch weitere aussagekräftige Studien überprüft. Eine mögliche alternative Form dieser Therapie ist die Gabe von **hochdosiertem oral verabreichtem Kortison**. Hierzu liegen zwei Studien **1****, **41**** vor, welche vergleichbare Effekte wie bei der intravenösen Gabe zeigen.

Heute werden Patienten im akuten Schub der MS mit einer Vielzahl unterschiedlicher Kortisontherapien behandelt. Je nach Befinden des Patienten und Vorliebe des behandelnden Arztes werden sowohl **unterschiedliche Medikamente**, **unterschiedliche Einnahmewege**, als auch **unterschiedliche Behandlungszeiträume** gewählt.

Dieses ist zum Teil auch damit zu erklären, dass der genaue Wirkmechanismus von Kortison beim akuten Schub der MS weiterhin nicht vollständig geklärt ist (*siehe Anhang 2*).

Eine 2002 erschienene Übersichtsarbeit **17***** fasst die Ergebnisse von 6 Studien zusammen, welche bestimmte wissenschaftliche Qualitätskriterien erfüllen.

Führt Kortison zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes?

Die Frage, ob die Kortisontherapie zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes führt, kann wegen fehlender Studiendaten nicht beantwortet werden.

Nur eine der Studien **41**** hat die Studienteilnehmer über einen vergleichsweise langen Zeitraum von einem Jahr beobachtet. Das Ergebnis ist jedoch nicht aussagekräftig, da zu diesem Zeitpunkt bereits viele Patienten in beiden Gruppen der Studie neue Schübe erlitten hatten und zum Teil mit Kortison behandelt wurden. Dieses führt zu einer Verfälschung des Ergebnisses.

Bei der Behandlung der akuten Sehnerventzündung (Optikusneuritis) mit Kortison konnte kein Langzeiteffekt der Therapie gezeigt werden. **23*****

Da es sich bei der Sehnerventzündung um eine spezielle Erkrankungsform handelt, können diese Ergebnisse allerdings höchstens Hinweise liefern.

Kommt es durch die Kortisontherapie zu einem schnelleren Abklingen des Schubes?

- Die Kortisontherapie führt bei einem von vier Behandelten zu einem schnelleren Abklingen des Schubes. Die Wirksamkeit innerhalb von 5 Wochen ist dabei möglicherweise später nicht mehr nachweisbar.
- Es gibt Vorbehalte, welche die Aussagekraft der Studienergebnisse einschränken.

5 der 6 Studien der Übersichtsarbeit bedienen sich der **EDSS-Skala** nach Kurtzke **26** (siehe Seite 12) zur Bewertung der Wirksamkeit der Kortisontherapie auf das Ausmaß der Beeinträchtigungen.

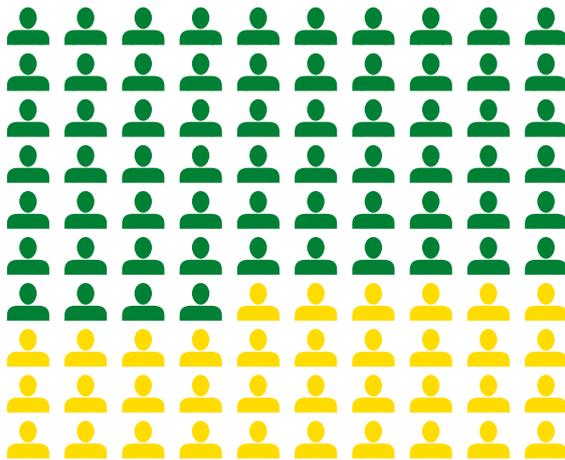
Die Studien haben untersucht, bei wie vielen Patienten sich die Beeinträchtigungen zu einem bestimmten Zeitpunkt um mindestens einen Punkt auf der EDSS zurückgebildet haben.

In 5 ausgewerteten Studien mit insgesamt **175 Patienten**, die mit Kortison oder ACTH behandelt wurden, hatte sich die Beeinträchtigung bei **112 Patienten** (= 64 %) nach bis zu 4 Wochen um mindestens einen Punkt auf der EDSS verringert.

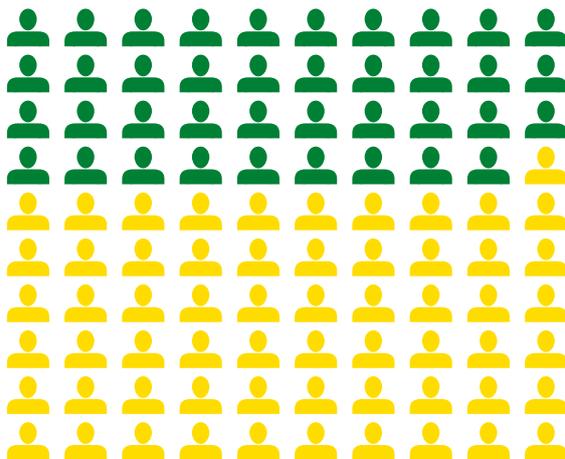
Von den **155 Patienten**, die ein Placebo erhielten, hatte sich die Beeinträchtigung bei **61 Patienten** (= 39 %) um mindestens einen Punkt auf der EDSS verringert.

Überträgt man diese Ergebnisse auf eine Gruppe von **200 Personen**, von denen **100 mit Kortison** und **100 mit Placebo behandelt werden**, so würde sich die Zahl der Patienten, deren Beeinträchtigung sich um mindestens einen Punkt auf der EDSS zurückgebildet hat, wie folgt verteilen:

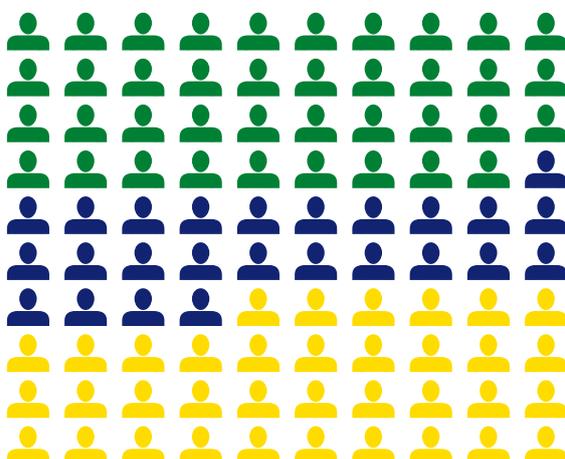
-  Patienten, deren Beeinträchtigung zurückgegangen ist.
-  Patienten, deren Beeinträchtigung gleich geblieben oder verstärkt aufgetreten ist.
-  Patienten, die von einer Kortisontherapie profitiert haben.



Kortison: bei 64 () von 100 Patienten ist die Beeinträchtigung nach bis zu 4 Wochen zurückgegangen



Placebo: bei 39 () von 100 Patienten ist die Beeinträchtigung nach bis zu 4 Wochen zurückgegangen



Therapieeffekt: 25 () von 100 Patienten haben von der Kortisontherapie profitiert. 75 von 100 Patienten ( + ) haben nicht von der Therapie profitiert.

Nach diesen Ergebnissen hat einer von vier Behandelten (25 von 100) einen gewissen Nutzen von der Therapie mit Kortison zu erwarten.

Nur eine kleine Studie **33 **** mit 22 Teilnehmern berichtet darüber, bei wie vielen Patienten die Beeinträchtigung im Verlauf der Studie nicht ab, sondern zugenommen hat, hierüber kann also keine klare Aussage gemacht werden.

Werden durch die Kortisontherapie weitere Schübe verhindert bzw. zeitlich verzögert?

Die Kortisontherapie führt wahrscheinlich nicht zu einer Verhinderung oder einer Verzögerung neuer Schübe.

Diese Feststellung bezieht sich auf kleinere Untersuchungen, deren Ergebnisse nur begrenzt aussagekräftig sind. In einer der eingeschlossenen Studien **41 **** der Metaanalyse wurden Kortison- und Placebogruppe nach einem halben und nach einem Jahr noch einmal untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied (siehe Anhang 3) zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden. Das heißt, die Entscheidung für oder gegen eine Schubtherapie mit Kortison veränderte nicht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer Schübe. Auch andere Studien bei MS (und Sehnerventzündung) haben keinen solchen Effekt gezeigt. **8**

Einige Untersuchungen haben den Nutzen von wiederholten regelmäßigen Kortisongaben auf den weiteren Verlauf der MS untersucht. Ein Effekt in Bezug auf die Verhinderung oder Verzögerung von Schüben konnte nachgewiesen werden, die Studie zeigte aber methodische Schwächen. **49**

Vorbehalte bei der Beurteilung der Ergebnisse der Übersichtsarbeit

Vorbehalte bei der Beurteilung der Ergebnisse der Metaanalyse ergeben sich durch die Tatsache, dass verschiedene Kriterien in den einzelnen einbezogenen Studien unterschiedlich umgesetzt wurden.

Die in der Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien:

- haben zum Großteil wenige Teilnehmer untersucht.

- haben mit verschiedenen Wirkstoffen behandelt.
- haben verschiedene Dosierungen und Einnahmewege benutzt.
- haben den Effekt der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen.
- haben unterschiedliche lange Zeiträume zwischen Schubbeginn und Studienbeginn festgelegt.
- haben zur Beurteilung der Beeinträchtigungen überwiegend eine Skala (EDSS, siehe Seite 12) verwendet, welche einige Beschwerden bei MS wenig berücksichtigt.
- haben Schübe unterschiedlich bzw. gar nicht definiert.

Anzahl der Studienteilnehmer

Die 6 Studien, deren Ergebnisse in die Übersichtsarbeit eingeflossen sind, hatten größtenteils sehr geringe Teilnehmerzahlen (siehe Abb. 1) Bei derart geringen Zahlen ist die Aussagekraft des Studienergebnisses stark eingeschränkt.

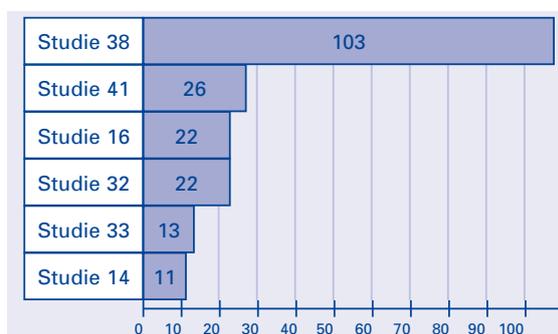


Abbildung 1: Anzahl der mit Kortison behandelten Studienteilnehmer

Unterschiedliche Wirkstoffe

Zwei von 6 Studien **32 **, 38 **** benutzten ACTH (siehe Anhang 2) zur Therapie des akuten Schubes. ACTH wird heute nicht mehr zur Schubtherapie benutzt. Die Patienten in den 4 übrigen Studien wurden mit Methylprednisolon behandelt.

Hieraus ergibt sich die Frage, inwieweit es gerechtfertigt ist, alle Ergebnisse zusammenzufassen und auf die heutige Zeit zu übertragen.

Unterschiedliche Dosierungen und Einnahmewege

Nur bei drei der sechs Studien wurde die gleiche Kortisonmenge benutzt. Bei einer von diesen wurde das Medikament als Tablette, bei den anderen beiden als Infusion gegeben.

Unterschiedliche Beobachtungszeiträume

Die Ergebnisse der Metaanalyse betreffen den Effekt der Therapie innerhalb der ersten 5 Wochen nach Studienbeginn. Dies bedeutete nicht, dass die Wirkung des Kortisons in den einzelnen Studien immer nach 5 Wochen bestimmt wurde. Die tatsächlichen Beobachtungszeitpunkte der einzelnen Studien liegen zwischen 7 und 28 Tagen, also zum Teil deutlich unter 5 Wochen.

Es ist fraglich, ob von diesen Ergebnissen tatsächlich der Stand nach 5 Wochen abgeleitet werden kann. Die einzige Studie mit einem längeren Beobachtungszeitraum wurde nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Unterschiedliche Schubdauer bei Studienbeginn

Innerhalb der 6 eingeschlossenen Studien wurde im Voraus ein Zeitraum von 2 bis 8 Wochen festgelegt, welcher längstens zwischen Schubbeginn und Studieneinschluss, bzw.- Therapiebeginn vergangen sein durfte. Es fand also ein Vergleich von Patienten in unterschiedlich fortgeschrittenen Stadien des Schubes statt (*siehe auch Kapitel 10*). Dies erschwert den Rückschluss von der Symptomentwicklung auf die Wirkung von Kortison.

Qualität der Messung von Beeinträchtigungen

In allen 6 Studien wurde das Ausmaß der Beeinträchtigungen, bzw. deren Zu- und Abnahme gemessen. Hierzu wurde in 5 der 6 Studien eine Skala zur Messung der Beeinträchtigungen (EDSS = Expanded Disability Status Scale **26**) verwendet.

Die Skala ist in Stufen von 0 -10 unterteilt. Diese reichen von „ohne Beeinträchtigung“ (0) bis „Tod durch MS“ (10).

Ein Schwerpunkt in der Einteilung der Stufen liegt in der Beurteilung der Mobilität, andere Aspekte, wie zum Beispiel die Müdigkeit / Fatigue werden nicht berücksichtigt.

Die Skala ist ein relativ ungenaues Maß, welches nur bedingt zum Vergleich individueller Beeinträchtigungen dienen kann.

Schubdefinition

Die Definition eines Schubes ist schwierig, Verwechslungen mit Scheinschüben sind möglich (*siehe Kapitel 2*). Innerhalb der 6 Studien gibt es unterschiedliche Diagnosekriterien, die zum Einschluss in die Studie geführt haben. In einer Studie wurden gar keine genannt. Verzerrungen durch die Behandlung von Scheinschüben und deren Rückgang auch ohne Medikation sind möglich.

- Methylprednisolon ist das derzeit am häufigsten verabreichte Medikament zur Schubtherapie.
- Da es keine vergleichenden Studien gibt, kann die Frage nach dem wirksamsten Kortison nicht beantwortet werden.

5. AUSWAHL

Welches ist das wirksamste Kortison?

Prednison (z.B. Decortin®), Prednisolon (z.B. Decortin H®) und vor allem Methylprednisolon (z.B. Urbason®, *siehe Tabelle unten*) werden derzeit weltweit als Standardpräparate angesehen. Bei der Therapie des akuten Schubes der MS sind diese die einzig untersuchten künstlich hergestellten Kortisonpräparate.

ACTH, das Hormon der Hirnanhangsdrüse, welches die Nebennierenrinde zur Produktion von Kortison (und anderen Stoffen) anregt (*siehe Anhang 2*), wurde in Studien der 60er und 70er Jahre zur Schubtherapie benutzt. Trotz positiver Ergebnisse dieser Studien wird es heute aus verschiedenen Gründen, wie zum Beispiel starker Nebenwirkungen nicht mehr verabreicht.

Kortisonpräparate (Auswahl) 18,22

Wirkstoff	Handelsname/n, Bsp.	Wirkungsgleiche Dosis
Kortison	Cortison CIBA®	25,00 mg
Cortisol (Hydrokortison)	Hydrocortison Hoechst®	20,00 mg
Prednison	Decortin®	5,00 mg
Prednisolon	Decortin H®	5,00 mg
Methylprednisolon	Urbason® / Medrate®	4,00 mg
Dexamethason	Fortecortin®	0,75 mg

- Für die Wirksamkeit der Hochdosistherapie gibt es am ehesten aussagekräftige Studienergebnisse.
- Bei der Niedrig- und Ultrahochdosistherapie sind diese nur eingeschränkt vorhanden.

6. DOSIS

Welche ist die beste Dosis?

Es gibt, vereinfacht gesagt, drei verschiedene Arten der Kortisondosierung. Man spricht hierbei von:

- **Niedrigdosistherapie**
(Dosis < 100 mg Methylprednisolon pro Tag)
- **Hochdosistherapie**
(Dosis 500 – 1000 mg Methylprednisolon pro Tag)
- **Ultrahochdosistherapie**
(Dosis > 1500 mg Methylprednisolon pro Tag)

Die Hochdosistherapie stellt derzeit die übliche angewandte Therapie dar. **45** Alle Dosierungen haben in (meist kleinen) kontrollierten Studien einen positiven Effekt gezeigt. Schon bei der **Hochdosistherapie** schränken, wie oben gezeigt wurde, methodische Schwächen die Studienergebnisse ein.

Für die **Niedrigdosistherapie** **3 ****, **44** und besonders für die **Ultrahochdosistherapie** sind solche Ergebnisse in noch weitaus geringerem Maß vorhanden. **21**, **36 ***

Für eine von der Dosis abhängige Wirksamkeit von Kortison gibt es zum einen tierexperimentelle und Laboruntersuchungen. Deren Ergebnisse deuten auf eine Wirksamkeit hoher und sehr hoher Kortison-Dosierungen vor allem auf die so genannte Apoptose (siehe Anhang 2) hin. **27**, **40**

Zum anderen gibt es Kernspinuntersuchungen, die auf eine vorübergehende stärkere Abnahme von Kontrastmittel-anreichernden Entzündungsherden bei sehr hohen Kortisondosierungen hindeuten.

Diese Hinweise wurden allerdings nicht durch einen spürbaren Nutzen für Patienten bestätigt **31 ***, **36 ***. Weiterhin gibt es in der wissenschaftlichen Literatur auch Untersuchungen zu negativen Effekten von Kortison auf Zellen des Nervensystems **6** und auf die geistigen Fähigkeiten. **29**

 In einer klinischen Studie mit 60 Teilnehmern wurde der Einfluss von Hochdosis- Kortisongaben auf Gedächtnisfunktionen untersucht. In einem Vergleich mit gesunden Probanden wurde für eine Behandlungsgruppe mit 500 mg i.v. Kortison über 5 Tage eine vorübergehende Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses festgestellt. **7 *** In einer weiteren Studie mit 30 Teilnehmern **46 **** wurden die Gedächtnisfunktionen zweier Behandlungsgruppen, mit 500, bzw. 2000 mg i.v. Kortison über 5 Tage verglichen. Es wurde ebenfalls eine vorübergehende Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses unabhängig von der Dosierung des Kortisons festgestellt.

Es gibt keine Belege dafür, dass die intravenöse Gabe von Kortison eine bessere Wirkung hat als die Gabe von Kortison in Tablettenform.

7. EINNAHMEWEG

Wie soll Kortison zugeführt werden?

Kortison kann auf zwei verschiedenen Arten zugeführt werden.

Als Infusion (intravenös / i.v.)

Dies ist weiterhin die übliche Form der hochdosierten (und ultrahochdosierten) Kortisontherapie der MS. ⁴⁵ Die meisten Studien wurden mit intravenös verabreichtem Kortison durchgeführt, teilweise mit einem Ausschleichen des Kortisons in Form von Tabletten. Diese Art der Kortisongabe verlangt das Legen eines venösen Zugangs und ist somit an die Anwesenheit von medizinischem Fachpersonal gebunden. Die Gabe der Infusion dauert ca. 30-60 Minuten und erfolgt in Deutschland entweder stationär oder ambulant im Krankenhaus bzw. der Arztpraxis.

Als Tablette (oral)

Niedrigdosierte Kortisongaben wurden und werden in der Regel mit Tabletten durchgeführt. Zur oralen Hochdosistherapie gibt es derzeit nur zwei hochwertige Studien (*RCTs* siehe Anhang 3). Eine Studie mit 35 Teilnehmern ^{1 **} vergleicht die intravenöse Gabe mit der 5-tägigen oralen Gabe von 500 mg Methylprednisolon. Fünf und 28 Tage nach Therapiebeginn war zwischen beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich der Abnahme von Beeinträchtigungen feststellbar.

Eine weitere Studie mit 51 Teilnehmern ^{41 **} vergleicht die orale Gabe von 500 mg Urbason® (mit 10-tägiger Ausschleichzeit) mit der Gabe eines Placebos. Hier zeigt sich ein positiver Effekt des Kortisons gegenüber dem Placebo nach 1, 3 und 8 Wochen.

Neben der Frage der vergleichbaren Verfügbarkeit bezüglich der Wirkstoffmenge von oral und intravenös verabreichtem Kortison wird die schnellere Verfügbarkeit durch i.v.-Gabe diskutiert.

ⓘ Eine Studie mit 16 Teilnehmern ^{35 *} vergleicht ähnliche hochdosierte orale und i.v. Kortisongaben. Die untersuchten Dosierungen wurden als vergleichbar bezüglich der Verfügbarkeit im Blut nach 24 Stunden bewertet. Nach 4 und 8 Stunden war die Blutkonzentration des i.v. verabreichten Kortisons zunächst viel höher. Ein klinischer Nutzen für die Patienten konnte hieraus jedoch nicht abgeleitet werden. Die sehr kleine Teilnehmerzahl schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

Da es keine vergleichenden Studien gibt, kann die Frage nach der richtigen Dauer der Therapie nicht beantwortet werden.

8. THERAPIEDAUER

Wie lange soll Kortison genommen werden?

Die **Hochdosistherapie** stellt, wie oben beschrieben, derzeit die übliche Schubtherapie dar.⁴⁵ In der Regel wird diese Therapie, ebenso wie die **Ultrahochdosistherapie**, als so genannte Stoßtherapie über einen Zeitraum von 3 oder 5 Tagen durchgeführt, teilweise gefolgt von einem langsamen Ausschleichen des Kortisons.

Die **Niedrigdosistherapie** wird über einen Zeitraum von mehreren Wochen ausschleichend durchgeführt.

Für alle Therapieformen konnte eine Wirksamkeit der Therapien in verschiedenen Studien unabhängig von der Dauer der Behandlung gezeigt werden. Das heißt über die Dauer der Therapie kann keine Aussage gemacht werden.

Es gibt keine Belege dafür, dass ein Ausschleichen von Kortison nach einer Hochdosis-Therapie erforderlich ist.

9. AUSSCHLEICHEN

Muss Kortison nach einer Hochdosis-therapie ausgeschlichen werden?

Das Ausschleichen von Kortison nach einer Hochdosis-Therapie wird derzeit sehr unterschiedlich gehandhabt. Es gibt hierzu keine aussagekräftigen Studienergebnisse. Sowohl die Dauer, als auch die Dosierung variieren in der Praxis stark.

On einer retrospektiven Studie ¹¹ * (siehe Anhang 3) mit 264 Teilnehmern wurden zwei Behandlungsgruppen verglichen: Beide Gruppen erhielten eine Hochdosistherapie mit 1000 mg Kortison über 5 Tage, eine Gruppe mit 152 Patienten erhielt im Anschluss eine ausschleichende Dosis Kortison über 14-21 Tage, die andere Gruppe mit 112 Patienten nicht. Als Endpunkt wurde die Zunahme der Beeinträchtigung nach bis zu einem Jahr auf der EDSS gemessen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht festgestellt werden.

EINLEITUNG/SCHUB

KORTISON

ALTERNATIVEN

STUDIENERGEBNISSE

ZUSAMMENFASSUNG

ANHANG

10. THERAPIEBEGINN

Ist es wichtig, möglichst schnell mit der Therapie zu beginnen?

Therapieempfehlungen zur Kortisontherapie des akuten Schubes befürworten in der Regel, frühzeitig mit der Einnahme des Kortisons zu beginnen. Es wird zum Beispiel der Beginn der Behandlung 3 bis 5 Tage nach Auftreten der Beschwerden empfohlen. **21** Diese Empfehlungen beruhen auf experimentellen Ergebnissen, zum Beispiel von Tierversuchen. **40** Es gibt keine Studien, die Betroffene direkt verglichen haben, welche zu verschiedenen Zeitpunkten nach Schubbeginn mit der Kortisontherapie begonnen haben.

In den einzelnen Studien der Übersichtsarbeit **17** wurde die Kortisontherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten begonnen. Das Kortison wurde bei einer Studie spätestens 2 Wochen nach Beginn der Beschwerden **32** erstmals gegeben. In einer anderen Studie beträgt dieser Zeitraum 4 Wochen **41 ****, in 3 weiteren Studien **14, 33, 38** wurde noch bis zu 8 Wochen nach Beginn des Schubes mit der Therapie begonnen.

Der Anteil der Patienten, bei denen es nach 5 Wochen zu einer Besserung der Beeinträchtigungen kam, war in allen Studien vergleichbar. Es lässt sich demnach aus den Studien der Übersichtsarbeit kein Vorteil eines frühen Therapiebeginns erkennen.

Insbesondere für Studienteilnehmer, deren Schubbeginn bereits mehrere Wochen zurückliegt, ist ein Rückgang der Beeinträchtigungen ohne Therapie möglich.

- Bei der hochdosierten kurzzeitigen Kortisontherapie treten leichte Nebenwirkungen in über 50 % der Fälle auf.
- Schwere Nebenwirkungen treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

11. NEBENWIRKUNGEN

Welche sind häufige unerwünschte Wirkungen?

Leichte Nebenwirkungen treten bei über der Hälfte der mit Kortison behandelten Patienten auf. Diese sind vor allem:

- Magen- Darm- Beschwerden
- sogenannte vegetativ- nervöse Beschwerden, wie z.B. Schlaflosigkeit oder Herzklopfen.

Schwere Nebenwirkungen treten in ca. 1 von 100 Fällen auf.

Die Studien zur Kortisontherapie berichten meistens wenig ausführlich und teilweise auch gar nicht über die Häufigkeit und das Ausmaß von Nebenwirkungen.

Elf Studien zur hochdosierten Behandlung von MS oder akuter Sehnerventzündung **z.B. 2, 20, 41, 42** berichten über die Nebenwirkungen der hochdosierten, kurzzeitigen Kortisontherapie.

Bei mehr als 500 behandelten Patienten wird von **6 schweren Nebenwirkungen** berichtet, dabei handelt es sich um:

- 3 schwere psychische Erkrankungen, sog. Psychosen (unter anderem schwere Depressionen) **30, 20, 4**
- 1 Bauchspeicheldrüsenentzündung **4**
- 1 Schleimhautentzündung des Dünndarms **30**
- 1 Krampfanfall **30**

Weitere schwere Nebenwirkungen werden bei hochdosierter Kortisontherapie anderer Erkrankungen selten beobachtet:

- allergische Reaktionen
- Thrombose (Blutgerinnselbildung)
- als mögliche Folge davon Schädigung des Oberschenkelkopfes. **47**

Es gibt jedoch keine Studien zur Schubtherapie bei MS, die über solche Nebenwirkungen berichten.

Die Studien von Sellebjerg **41, 42** zur oralen hochdosierten Therapie der MS und der Sehnerventzündung berichten ausführlicher als andere Studien auch über weniger schwere Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse werden daher hier exemplarisch angeführt. Bei den insgesamt 56 Patienten in den Kortisongruppen und 55 Patienten in den Placebogruppen traten folgende Nebenwirkungen auf:

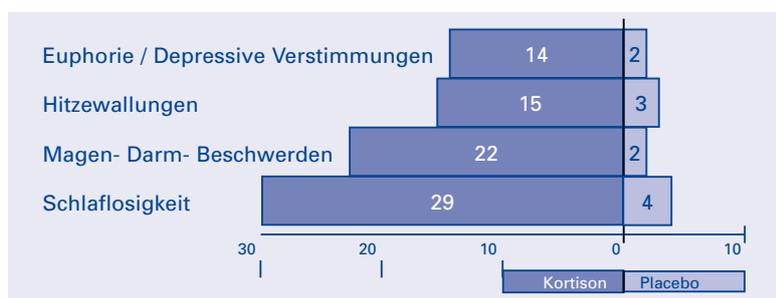


Abbildung 2: Anzahl der Nebenwirkungen in den Studien 41 und 42

Die in Abb. 2 aufgeführten Nebenwirkungen traten deutlich häufiger in den Kortison- als in den Placebogruppen auf. Des Weiteren traten noch Herzklopfen, Wassereinlagerungen, Muskelschmerzen, Gewichtszunahme und ein unangenehmer metallischer Geschmack im Mund auf. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant von denen in den Placebogruppen. Da bei einem Patienten auch mehrere Nebenwirkungen auftreten können, lässt sich nicht errechnen, bei wie vielen Patienten **keine Nebenwirkungen** auftraten.

Neben den erwähnten unerwünschten Wirkungen wird ein negativer Einfluss auf die Gedächtnisfunktion diskutiert. [29](#)

Da bei den oben angeführten Studien nur kurzzeitige Kortisongaben untersucht wurden, kam es nicht zu den klassischen **Nebenwirkungen einer Langzeittherapie** wie Bluthochdruck, Wasser- und Fetteinlagerungen, Diabetes, grünem Star usw. Diese treten auch bei wiederholter Anwendung der kurzzeitigen Therapie kaum auf. [47](#) Die Frage, ob es durch die wiederholten Stoßtherapien und einer damit einhergehenden Immunschwächung zu **Langzeitnebenwirkungen** bzw. zum verstärkten Auftreten anderer Erkrankungen kommt, kann anhand der vorliegenden Studien nicht beantwortet werden.

Die Kortisontherapie ist zur Zeit die einzige Therapie des akuten Schubes, deren relative Wirksamkeit durch größere wissenschaftliche Studien nachgewiesen ist.

12. ALTERNATIVEN

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es noch?

Bei schweren Schüben, welche nicht auf die Behandlung mit Kortison ansprechen, wird die Möglichkeit eines **Plasmaaustauschs** (Plasmapherese) diskutiert.

Bei der Plasmapherese erfolgt die Trennung von Blutplasma (den flüssigen Blutbestandteilen) und Blutkörperchen. Über eine Schlauchverbindung (Katheter) werden die Blutkörperchen vom Plasma getrennt und über den Katheter zurückgegeben. Das Plasma wird durch eine spezielle Eiweißlösung ausgetauscht, so dass die flüssigen Blutbestandteile entfernt werden. Über den Effekt dieser Therapie gibt es bisher nur Ergebnisse aus kleinen Studien. **48, 25 ***, **39 ***

Diese deuten darauf hin, dass nur ein Teil der Behandelten mit einer speziellen Form der Erkrankung auf diese Therapie anspricht. Eine Vorhersage, welche der Patienten zu dieser Gruppe gehören, ist bislang nicht möglich.

Eine kleine Studie, welche die zusätzliche Gabe von **Immunglobulinen** zu Kortison untersucht, konnte diesbezüglich keinen Nutzen zeigen. **43 ****

Sechzehn Teilnehmer wurden zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Beide Gruppen erhielten eine Hochdosistherapie mit 1000 mg Kortison über 3 Tage, eine Gruppe mit 40 Patienten erhielt 24 Stunden vor der Kortisongabe eine Einmaldosis i.v. Immunglobuline, die andere Gruppe mit 36 Patienten erhielt eine Placebolösung. Als Endpunkt wurde eine Verbesserung der Beeinträchtigung nach 12 Wochen gemessen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht festgestellt werden.

Zu alternativen Methoden ("Komplementärtherapien") der Schubtherapie gibt es zur Zeit keine Studien mit aussagefähigen Ergebnissen. **15**

- Es besteht die Möglichkeit, dass Studien mit negativen Ergebnissen nie veröffentlicht wurden.
- Die Verblindung ist durch die häufigen Nebenwirkungen schwer durchzuhalten.
- Die Skala zur Messung der Beschwerden (EDSS) ist relativ ungenau.

13. UNGEWISSHEITEN

Welche Ungewissheiten bestehen bei der Bewertung der Studienergebnisse?

Die Ergebnisse der oben besprochenen wissenschaftlichen Studien deuten darauf hin, dass Patienten durch die Einnahme von Kortison im Schub profitieren könnten. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Ungewissheiten gibt es weitere, welche die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Verzerrung durch Nichtveröffentlichungen („Publication Bias“)

Wenn es, wie im Fall des Kortisons, nur relativ wenige Studien mit geringen Teilnehmerzahlen gibt, besteht die Möglichkeit, dass den positiven Ergebnissen **unveröffentlichte negative Ergebnisse** gegenüberstehen. Der Grund für die Nichtveröffentlichungen liegt in der gängigen wissenschaftlichen Praxis, eher positive Ergebnisse zu veröffentlichen.

Verblindung

Um einen „Placeboeffekt“ auszuschließen, wissen die Behandelnden und die Behandelten nicht, ob sie Kortison oder Placebo geben bzw. erhalten. Sie sind also dem Medikament gegenüber verblindet („Doppel-Verblindung“). Die Einnahme von Kortison bringt regelmäßige Nebenwirkungen mit sich, welche dazu führen könnten, dass ein großer Teil der Teilnehmer weiß, ob er Kortison erhält oder nicht. Eine echte Verblindung scheint bei der Kortisontherapie also nur eingeschränkt möglich. Denkbar ist, dass es hierdurch zu einer Überschätzung positiver Therapieeffekte kommt. Dies gilt sowohl für die Betroffenen, als auch für die behandelnden Ärzte.

EDSS

Die Skala zur Messung der Beeinträchtigungen (EDSS = Expanded Disability Status Scale) ist nur bedingt zum Vergleich individueller Beeinträchtigungen dienlich (*siehe Seite 12*).

- Die Gabe von Kortison bei akuten Schüben der MS bewirkt vermutlich bei einem Teil der Behandelten ein schnelleres Abklingen der Beeinträchtigungen.
- Spezifische Nebenwirkungen treten hierbei sehr häufig auf.
- Eine Beeinflussung des weiteren Verlaufs der MS durch die Kortisontherapie ist fraglich.

14. ZUSAMMENFASSUNG

Es liegen nur wenige aussagekräftige Studien zur Wirksamkeit der Kortisontherapie im Schub vor. Eine Übersichtsarbeit **17 ***** fasst 6 Studien zur Kortisontherapie bei akuten Schüben der MS zusammen.

Die Analyse deutet darauf hin, dass es durch die Gabe von Kortison beim akuten Schub bei einem von vier Behandelten zu einer schnelleren Rückbildung der Beschwerden kommt. Andere Effekte, wie zum Beispiel ein Einfluss auf die langfristigen Einschränkungen, konnten nicht gezeigt werden.

Die in der Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien geben keinen Hinweis darauf, wie das Kortison optimalerweise gegeben werden sollte. Dies gilt sowohl für die Art (i.v., oral) und die Dauer der Gabe, als auch für den Wirkstoff und die Dosierung.

Nebenwirkungen, wie Stimmungsschwankungen oder Magen- Darm- Beschwerden treten bei mehr als der Hälfte der Behandelten auf, können also nach der gängigen Praxis als sehr häufig bezeichnet werden. Bei ca. einem von 100 Behandelten kommt es zu einer schweren Nebenwirkung.

Die derzeit verfügbaren aussagekräftigen Studien zur Schubtherapie mit Kortison, zeigen keinen Einfluss der Therapie auf den weiteren und längerfristigen Verlauf der MS.

ANHANG 1: WEITERE FRAGEN

Profitieren MS- Betroffene von einer vorbeugenden Therapie?

Eine Studie mit 88 Teilnehmern **49 **** untersuchte die regelmäßige Verabreichung von hochdosiertem Kortison bei schubförmiger MS. Teilnehmer, die 2-3 Mal pro Jahr hochdosiertes Kortison einnahmen, hatten nach 5 Jahren geringere Beeinträchtigungen, als Teilnehmer, die keine vorbeugende Therapie erhalten hatten. Allerdings kam es unter dieser Therapie regelmäßig zu leichten, bei 2 von 43 Teilnehmern der Kortisongruppe auch zu schweren Nebenwirkungen. Die Studie weist einige methodische Mängel auf. Weitere Untersuchungen sind unbedingt nötig, um diese Frage beantworten zu können.

Welche Medikamente sollte ich während einer Kortisontherapie nicht einnehmen?

Insbesondere zu nennen sind hierbei:

- Bestimmte **Medikamente zum Schutz der Magenschleimhaut** (sog. Antazida), wie zum Beispiel **Ulcogant®** oder **Maaloxan®**. Diese vermindern eventuell die Aufnahme von Kortison, wenn es als Tablette eingenommen wird.
- Das **Antibiotikum Rifampicin** (zum Beispiel **Eremfat®**) reduziert die Wirkung des Kortisons um ca. 50 %.
- Bestimmte **Schmerzmittel**, wie **Aspirin®**, **Voltaren®** und ähnliche. Diese erhöhen in Verbindung mit Kortison die Gefahr von Magengeschwüren.

Was passiert, wenn ich bei einem Schub kein Kortison nehme?

Möglicherweise bilden sich die Beeinträchtigungen langsamer zurück. Es ist davon auszugehen, dass nach einigen Monaten das Ausmaß der Beeinträchtigungen dasselbe sein wird, wie nach einer Kortisontherapie.

Was kann ich bei einem akuten Schub noch tun?

Es wird allgemein empfohlen, während eines Schubes möglichst körperliche und psychische Anstrengung zu vermeiden. Es gibt allerdings keine aussagekräftigen wissenschaftlichen Untersuchungen hierzu.

Kann ich die Therapie vorzeitig beenden?

Das ist jederzeit möglich. Es könnte sein, dass die Beeinträchtigungen sich langsamer zurückbilden. Es gibt keine Hinweise für eine plötzliche Zunahme der Beeinträchtigungen durch Abbruch der Therapie.

Warum sollte ich während einer Infektion kein Kortison nehmen?

Kortison vermindert die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen Viren und Bakterien. Es besteht die Gefahr, dass diese sich stark vermehren und es zu einer schweren Infektion, bis hin zur Blutvergiftung (Sepsis) kommt. Daher müssen auch eventuell unerkannte Infektionen wie zum Beispiel leichte Blasenentzündungen vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden. Vor Beginn der Kortisontherapie müssen Infektionen erkannt und behandelt werden.

Warum darf ich während einer Schwangerschaft kein Kortison nehmen?

Kortison kann zu Fehlgeburten oder Missbildungen führen. In Anbetracht der begrenzten Wirksamkeit bei der Schubtherapie sollte hier auf eine Kortisoneinnahme insbesondere während der Früh-Schwangerschaft verzichtet werden.

Kann ich etwas gegen mögliche Nebenwirkungen tun?

Zu diesem Thema gibt es keine spezifischen Studien, sondern nur Empfehlungen. Gegen die häufigsten Nebenwirkungen der kurzzeitigen Kortisontherapie, die Schlaflosigkeit und Magenbeschwerden, wird von einigen Autoren die Einnahme entsprechender Medikamente empfohlen. **10** Je nach individuellem Empfinden können leichte Schlaf- und Beruhigungsmittel und Medikamente zur Senkung des Magensäuregehaltes genommen werden. Basierend auf ihren eigenen Erfahrungen gibt es manche Ärzte, die eine Thromboseprophylaxe mit Heparin- oder „Thrombosespritzen“ durchführen. Ob damit Thrombosen verhindert werden, ist unklar.

Hilft die Therapie nur beim schubförmigen Verlauf der MS?

In 2 Studien wurden gewisse positive Effekte bei der Therapie der primär-chronischen **12** ****** und der sekundär-chronischen Form der MS **20** ****** berichtet. Diese Effekte waren, speziell bei der primär-chronischen Form allerdings sehr gering und nur von kurzer Dauer. Für eine Wirksamkeit von Kortison bei anderen Verlaufsformen der MS gibt es bislang keine Belege.

ANHANG 2: HINTERGRUND – WAS IST KORTISON?

Kortison ist der üblicherweise benutzte Begriff für eine Gruppe von körpereigenen Hormonen. Dieser Begriff wird auch für die Gruppe der **künstlich hergestellten (synthetischen) Kortisonpräparate** benutzt, die zur Therapie verschiedener Krankheiten eingesetzt werden. Die wichtigsten Wirkstoffe sind Prednison (z.B. Decortin®), Prednisolon (zum Beispiel Decortin H®), Methylprednisolon (z.B. Urbason®), Dexamethason (z.B. Fortecortin®), sowie Cortisol (z.B. Hydrocortison®) (siehe Tabelle auf Seite 13).

Normale Kortisonwirkung

Kortison ist im Organismus unabdingbar und hat 2 wesentliche Aufgaben:

Hormon für das Leben

Kortison ist dauernd erforderlich für eine normale Funktion aller Zellen.

Hormon für den Stress

Kortison sorgt dafür, dass der Körper auf Verletzungen, Infektionen und Ähnliches angemessen reagieren kann. **22**

Vereinfachter Verlauf der Kortisonausschüttung

Die **Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)** produziert ständig und bei besonderem Bedarf (zum Beispiel Stress) ein Hormon, das ACTH. Dieses regt die **Nebennierenrinde** an, Kortison und andere Hormone auszuschütten. Das ACTH und damit auch das Kortison werden in einem bestimmten Tagesrhythmus ausgeschüttet, den man als zirkadianen Rhythmus bezeichnet. Der Höhepunkt der Kortisonkonzentration im Blut ist normalerweise zwischen 8 und 10 Uhr vormittags.

Wirkung von Kortisontherapien

Die Kortisontherapie macht sich die Wirkung des Kortisons als „Hormon für den Stress“ zunutze. Es werden also stets Dosierungen verabreicht, welche die normale Tagesproduktion übersteigen.

Dies ist der Grund dafür, dass es bei diesem körpereigenen Stoff überhaupt zu typischen Nebenwirkungen kommen kann. Bereits nach den ersten Therapien mit ACTH und Kortison war bekannt, dass es bei längerer Gabe regelmäßig zu diesen unerwünschten Wirkungen kommt.

Dies sind vor allem eine Wasseransammlung im Körper und der Verlust von Mineralstoffen. Seit 1955 gelang die Entwicklung von Wirkstoffen wie Prednison, Prednisolon sowie Methylprednisolon, bei denen diese Nebenwirkungen in deutlich geringerem Ausmaß auftreten.

Wirkungsweise von Kortison bei akuten Schüben der MS

Der genaue Wirkmechanismus von Kortison beim akuten Schub der MS ist nicht vollständig geklärt. Kortisonpräparate sind die am stärksten entzündungshemmend und antiallergisch wirkenden Medikamente.

Die Vielzahl der Wirkmechanismen gibt immer noch Rätsel auf. Im Folgenden werden vier wahrscheinlich wichtige Wirkmechanismen genannt.

Wirkmechanismen von Kortison bei MS (stark vereinfacht)

- **Bildung entzündungshemmender Stoffe**
- **Hemmung von Botenstoffen und Blutzellen**
Daraus folgt eine Veränderung der Aktivität des Immunsystems im Sinne einer Hemmung spezieller entzündlicher Immunreaktionen. Allgemeine Entzündungsreaktionen werden eher unterstützt, allergische Reaktionen gehemmt.
- **Verhinderung des Eindringens von Zellen und Blutbestandteilen in das Gehirn**
Daraus folgt unter anderem eine Verminderung der Zerstörung von Nervenhiillen.
- **Vermehrter Untergang von Abwehrzellen, auch Apoptose genannt**

ⓘ Apoptose: Eine Schlüsselrolle in der Zerstörung der Nervenhiillen bestimmter Nervenzellen spielen die so genannten T-Zellen (Abwehrzellen). Der Einfluss von Kortison auf diese Zellen wurde bisher lediglich in tierexperimentellen bzw. labortechnischen Studien untersucht. Deren Ergebnisse deuten auf einen vermehrten Untergang von T-Zellen nach der Gabe von hohen bzw. ultrahohen Dosen von Kortison hin. **40 ***

ANHANG 3: KLEINER LEITFADEN ZU KLINISCHEN STUDIEN

Was ist „Evidenz-basierte Medizin (EBM)“?

Die Methoden der **Evidenz- basierten Medizin (EBM)** ermöglichen eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien.

Bei dem Begriff **Evidenz** handelt es sich um das eingedeutschte englische Wort „evidence“ = Beweis. Zur Überprüfung von Therapien benötigt man Studien, welche diese Evidenz, also Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien erbringen.

Was bedeutet „statistisch signifikant“?

Die statistische Auswertung der Studienergebnisse hat ergeben, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Zufall beruhen.

Was ist ein „RCT“?

Diese Abkürzung steht für „randomized controlled trial“, also „**randomisiert kontrollierte Studie**“. Kontrolliert bedeutet hier, dass zusätzlich zu der Gruppe, die das Medikament erhält, eine vergleichbare „Kontrollgruppe“ kein Medikament oder ein anderes erhält. Hierbei handelt es sich oft um ein Scheinmedikament (Placebo). Man spricht dann von einer **Placebo- kontrollierten Studie**. Bei einer **randomisierten Studie** werden die Teilnehmer den Studiengruppen (zum Beispiel Medikamenten- und Placebogruppe) per Zufallsverfahren zugeordnet.

Was ist eine „Metaanalyse“?

Eine Metaanalyse fasst die **Ergebnisse mehrerer Studien** mit mathematisch- statistischen Methoden zusammen. Hierbei sollte es sich idealerweise um vergleichbare Studien handeln.

Was ist ein „Endpunkt“?

Der Endpunkt ist das Ereignis, mit welchem in einer Studie zum Beispiel die Wirksamkeit eines Medikaments beurteilt wird. Oft gibt es mehrere Endpunkte. Man spricht dann beim Hauptendpunkt vom „**primären Endpunkt**“, bei allen weiteren von „**sekundären Endpunkten**“.

Was bedeutet „retrospektiv“

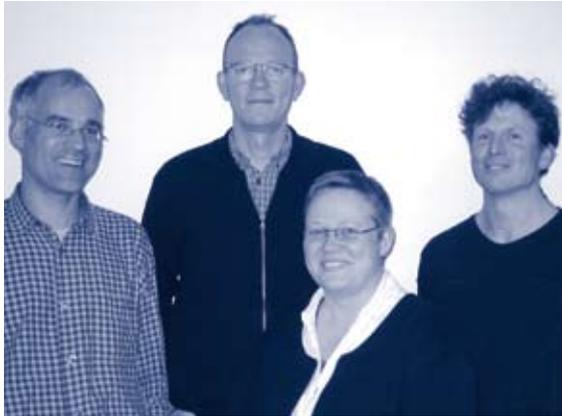
Retrospektiv bedeutet zurückblickend. In einer retrospektiven Erhebung sind die Daten schon vor Aufstellung des Versuchsplans erfasst worden, dadurch kann es zu Verzerrungen in den Ergebnissen kommen.

ANHANG 4: LITERATURVERZEICHNIS

1. **Alam S, Kyriakides T, Lawden M, et al:** Methylprednisolon in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 56: 1219-1220.
2. **Anderson P, Goodkin E:** Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 160: 16-25.
3. **Barnes D, Hughes R, Morris R, et al:** Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-906.
4. **Beck R, Cleary P, Anderson M, et al:** A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 581-588.
5. **Beck R, Cleary P, Trobe J, et al:** The effect of corticosteroids or acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1764-1769.
6. **Behl C, Lezoualc'h F, Trapp T, et al:** Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology* 1997; 138: 101-106.
7. **Brunner R, Schaefer D, Hess K, et al:** Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005; 64: 335-337.
8. **Brusaferrri F, Candelise L:** Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Neurology* 2000; 247: 435-442.
9. **Buljevac D, Flach H, Hop W, et al:** Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125: 952-960.
10. **Calabresi P:** Considerations in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58: 10-22.
11. **Caon C, Ching W, Tselis A, et al:** Oral Prednison taper has no effect on neurologic recovery following intravenous Methylprednisolone for the treatment of an MS relapse. *Neurology* 2003; 60: 477-478.
12. **Cazzato G, Mesiano T, Antonello R, et al:** Double-blind, placebocontrolled, randomized, crossover trial of high-dose methylprednisolone in patients with chronic progressive form of multiple sclerosis. *European Neurology* 1995; 35: 193-198.
13. **Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al:** Relapses and Progression of disability in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343:1430-38.
14. **Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al:** High-dose iv methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1986; 36: 238-243.
15. **Ernst E (ed.):** The Desktop Guide to Complementary and alternative Medicine. *Edinburgh* 2001.
16. **Filipovic S, Drulovic J, Stojisavljevic N, et al:** The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1997; 152:147-153.
17. **Filippini G, Brusaferrri F, Sibley W, et al:** Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane review). *The Cochrane Library, Issue2, 2002. Oxford: Update Software.*
18. **Gomella L et al:** Clinician's Pocket Reference. *Appleton & Lange, 6. Auflage* 1989.
19. **Goodin D:** Perils and pitfalls in the interpretation of clinical trials: a reflection on the recent experience in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 53-63.
20. **Goodkin D, Kinkel R, Weinstock-Guttman B, et al:** A phase II study of iv methylprednisolone in secondary-progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 239-245.
21. **Grauer O, Offenhäuser M, Schmidt J, et al:** Glukokortikosteroid-Therapie bei Optikusneuritis und Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2001; 72: 577-589.
22. **Kaiser H, Klay H:** Cortisontherapie. *Thieme: Stuttgart, New York, 11. Auflage* 2002.
23. **Kaufman D, Trobe J, Eggenberger E, et al:** Practice parameter: The role of corticosteroids in the management of acute onsymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 54: 2039-2044.
24. **Keegan BM, Noseworthy JH:** Multiple Sclerosis. *Annual Reviews of Medicine* 2002; 53:285-302.
25. **Keegan M, König F, McClelland, et al:** Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579-582.
26. **Kurtzke J:** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
27. **Leussink V, Jung S, Merschorf U, et al:** High-dose Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces Apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Archives of Neurology* 2001; 58: 91-97.

28. Liu C, Blumhardt L: Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better? *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 22-28.
29. Lupien S, Fiocco A, Wan N, et al: Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 225-242.
30. Lyons P, Newman P, Saunders M: Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988; 51: 285-287.
31. Miller D, Thompson A, Morrissey S, et al: High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992; 55: 450-453.
32. Miller H, Newell D, Ridley A: Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (ACTH). *Lancet* 1961; 2: 1120-1122.
33. Milligan N, Newcombe R, Compston D: A doubleblind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1987; 50: 511-516.
34. Mohr D, Hart S, Cox D, et al: Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *British Medical Journal* 2004; 328: 731-733.
35. Morrow S, Stoian C, Dmitrovic J, et al: The bioavailability of iv methylprednisolone and oral prednisone in multiple Sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1079-1080.
36. Oliveri A, Valentino P, Russo C, et al: Randomized trial of comparing two different high doses of methylprednisolone in MS. *Neurology* 1998; 50: 1833-1836.
37. Richards R, Sampson F, Beard S, et al: A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technology Assessment* 2002; 6: 1-73.
38. Rose A, Kuzma J, Kurtzke J, et al: Co-operative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs placebo. *Neurology* 1970; 20: 1-59.
39. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al: Plasma exchange for severe optic neuritis: Treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081-1083.
40. Schmidt J, Gold R, Schönrock L, et al: T-cell apoptosis in situ in experimental autoimmune encephalomyelitis following methylprednisolone pulse therapy. *Brain* 2000; 123:1431-1441.
41. Sellebjerg F, Frederiksen J, Nielsen P, et al: Doubleblind, randomized, placebo- controlled study of oral, highdose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-534.
42. Sellebjerg F, Nielsen H, Frederiksen J, et al: A randomized, controlled trial of oral highdose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52: 1479- 1484.
43. Soelberg Sorensen P, Haas J, Sellebjerg F, et al: IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004; 63: 2028-2033.
44. Tourtellotte W, Haerer A, Arbor A: Use of an oral corticosteroid in the treatment of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1965; 12: 536- 545.
45. Tremlett H, Luscombe D, Wiles C: Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 65: 362-365.
46. Uttner I, Muller S, Zinser C, et al: Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology* 2005; 64: 1971-1973.
47. Voltz R, Hohlfeld R: Aktuelle Therapie der multiplen Sklerose – Hochdosierte intravenöse Therapie mit Kortikosteroiden. *Nervenarzt* 1992; 63: 773-775.
48. Weinschenker B, O'Brien P, Petterson T: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology* 1999; 46: 878-886.
49. Zivadinov R, Rudick R, De Masi R, et al: Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001; 57: 1239-1247.

DIE AUTOREN



PD Dr. med. C. Heesen, Facharzt für Neurologie

Seit 1995 Aufbau der MS-Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Arbeitsschwerpunkt: Die Verbindung klinisch-wissenschaftlicher Forschung mit der Patientenversorgung. Auf diesem Hintergrund Untersuchungen zur Psychoneuroimmunologie, Lebensqualität, Aufklärung, Leiter des Projektes „Informed shared decision making bei MS“.

Dr. phil. Jürgen Kasper, Diplom-Psychologe und Psychologischer Psychotherapeut

Seit 2002 wissenschaftliche Mitarbeiter und Dozent in der in der MIN-Fakultät der Universität Hamburg - Fachrichtung Gesundheit. Arbeitsschwerpunkte als methodischer Berater, Testentwicklung und Theorie geleitete Evaluation, Kommunikationsanalysen sowie Design von Maßnahmen zur verbesserten Arzt Patient Kommunikation, unter anderem auch im Projekt "Informed shared decision making in der Therapie der Multiplen Sklerose".

Sascha Köpke, Krankenpfleger / Pflegewissenschaftler

Seit 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Dozent in der MIN-Fakultät der Universität Hamburg - Fachrichtung Gesundheit. Doktorand, Absolvent des Studienganges Lehramt Oberstufe - Berufliche Schulen, Gesundheit und Anglistik, Entwicklung des Schulungsprogramms zur Kortisontherapie bei MS im Rahmen des Projekts „Informed shared decision making bei MS“.

Tanja Richter, Ärztin / Gesundheitswissenschaftlerin

Seit 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin und Dozentin in der MIN-Fakultät der Universität Hamburg - Fachrichtung Gesundheit. Doktorandin, Absolventin des Studienganges Lehramt Oberstufe - Berufliche Schulen, Gesundheit und Informatik, Implementierung des Schulungsprogramms zur Kortisontherapie bei MS im Rahmen des Projekts „Informed shared decision making bei MS“.

Voreingenommenheit der Autoren:

J. Kasper, S. Köpke und T. Richter werden ausschließlich über Mittel des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung finanziert.

PD Dr. med. C. Heesen wird in seiner Tätigkeit als Leiter der MS- Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durch verschiedene Drittmittel aus der Industrie unterstützt. Dabei beteiligt sind die Firmen Aventis Pharma, Biogen, Schering, Serono und Teva.



Neurologische Klinik
und Poliklinik



Fachrichtung Gesundheit



Hamburger Digitaldruck

Diese Broschüre wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung im Rahmen der Projektförderung: „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess: Informed shared decision making bei Multipler Sklerose“ erstellt.

Gestaltung: unimak, Hamburg

Verfallsdatum dieser Broschüre: 1. Juni 2011