

# Kein Zuckerwasser

Kortisontherapie mit Tabletten wirkt ebenso gut wie als Infusion. Das müsste Auswirkungen haben.



Es lohnt, sich mal von MS-Betroffenen mit Krankheitsdauer über 30 Jahren erzählen zu lassen, wie früher die Kortisontherapie durchgeführt wurde. Es gab keine einheitliche Standarddosis, kein Standardpräparat, erst recht wurde nicht jeder Schub therapiert und die Verordnung in Tablettenform war durchaus üblich. Die heutige, als Goldstandard der Behandlung von Schüben bei MS präsentierte, intravenöse Therapie mit hochdosiertem Methylprednisolon geht auf eine einzige 1992 veröffentlichte Studie zurück, die ausschließlich Patienten mit Sehnerventzündung einschloss. Von den Studienpatienten hatten zu Beginn lediglich 6% eine Multiple Sklerose nach den damals gültigen Diagnosekriterien, im Verlauf einer Nachbeobachtungszeit von fünfzehn Jahren stieg der Anteil der Patienten, die eine klinisch definitive MS entwickelten, auf 50%.<sup>1</sup> Unter den Patienten ohne diagnostizierte MS befanden sich zum Teil Patienten mit Hirnläsionen in der MRT, die auch nach heutigen Diagnosekriterien womöglich eine „McDonald-MS“ gehabt haben könnten, aber nichtsdestotrotz wurden in dieser Studie vor allem Patienten ohne MS-Diagnose behandelt.

Diese heute nach dem Erstautor als „Beck-Studie“ bezeichnete Untersuchung verglich eine niedrig-dosierte Therapie mit Methylprednisolontabletten (1 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich über 11 Tage) als Standardarm mit einer hochdosierten intravenösen Infusionstherapie (250 mg Methylprednisolon

alle 6 Stunden, entspricht 1000 mg pro Tag, über drei Tage, gefolgt von 11 Tagen Tablettentherapie entsprechend dem oralen Behandlungsarm). Als Ergebnis zeigte sich ein schnellerer Symptomrückgang in der Gruppe der mittels hochdosierter Infusionstherapie Behandelten im Vergleich zur Gruppe der niedrig dosiert oral Behandelten.<sup>2</sup> Seitdem wurde die Hochdosis-Infusionstherapie als Standard nicht nur für Patienten mit Sehnerventzündung angesehen, sondern gleich auf alle MS-Patienten im Schub übertragen, ungeachtet der Tatsache, dass in mehreren anderen Studien mit MS-Patienten kein überlegener Effekt der intravenösen Therapie im Vergleich zur oralen Therapie herauskam, wenn man nur beide gleich hoch dosierte.<sup>3</sup> Waren die gerade erwähnten MS-Kortisonstudien noch mit einigen Mängeln behaftet, so zeigt eine neue Studie aus Frankreich nun wissenschaftlich sauber, dass eine orale Therapie mit Methylprednisolon genauso effektiv bei der Rückbildung von Symptomen ist wie eine intravenöse Verabreichung.<sup>4</sup>

Zeit, sich das Ganze einmal näher anzusehen: Die randomisierte Doppelblindstudie fand zwischen 2008 und 2013 in 13 französischen Krankenhäusern mit MS-Zentren statt. Insgesamt konnten 199 Studienteilnehmer gewonnen werden, die zufällig den unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugewiesen wurden. Das Alter der teilnehmenden Patienten lag zwischen 18 und 55 Jahren, zwei Drittel der

Behandelten waren Frauen, knapp 60 % wurden bereits vor 5 Jahren oder früher mit MS diagnostiziert, ebenso viele hatten im vergangenen Jahr keinen Schub, der EDSS-Gesamtwert lag vor dem aktuellen Schub bei 5 oder niedriger.

Um einen „echten“ Schub von einer temporären Verschlechterung abzugrenzen, mussten verschiedene Voraussetzungen erfüllt werden. So mussten neue Schübe oder die Verschlimmerung von bekannten Symptomen, welche über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bestanden und nicht durch eine Erhöhung der Körpertemperatur ausgelöst worden waren, aufgetreten sein. Außerdem musste sich auf einer Dimension des „Kurzke Functional System Scale“ (FSS) eine Verschlechterung von einem Punkt ergeben haben, so dass auf der am heftigsten betroffenen Dimension ein Wert von zwei oder mehr erreicht wurde. Zusätzlich musste auf der Skala „Sensorik“ ein Wert von mindestens 3 erreicht werden. Vor dem aktuellen Schub musste eine Phase der Stabilität, von mindestens einem Monat, vorausgegangen sein.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren die Einnahme von Natalizumab, Mitroxantron und Cyclophosphamid sowie ein vorliegender Diabetes mellitus, akute Infektionen die nicht mit Antibiotika behandelt wurden, psychiatrische Diagnosen oder Schwangerschaft.

Alle Studienteilnehmer wurden an drei aufeinanderfolgenden Behandlungstagen mit Kortison oral oder intravenös behandelt. Um zu gewährleisten, dass die Kortisontherapie die bestmögliche Wirkung zeigte, erfolgte die Gabe des Medikamentes in den ersten 15 Tagen nach Auftreten des Schubes. Um etwaige Effekte durch die unterschiedlichen Applikationsarten vorzubeugen, erhielten alle Patienten an allen drei Behandlungstagen eine Infusion und 10 Tabletten. Gruppe A erhielt eine Infusion mit 1000 mg Kortison und Placebo-Tabletten und Gruppe B erhielt eine Kochsalzlösung und 1000 mg Kortison in Tablettenform. Die Patienten selbst, die behandelnden Neurologen und Krankenschwestern sowie das Personal, welches die Daten analysierte, wussten nicht, wer welcher Versuchsgruppe zugeordnet war. Während ihrer gesamten Behandlungszeit wurden die Studienteilnehmer von ein und demselben Neurologen betreut. Dieser erhob auch die FSS- und EDSS-Werte am ersten Tag vor der Behandlung sowie am 3., 8., 28. und 180. Tag und bei allen ungeplanten Visiten, wenn es eine erneute Verschlechterung innerhalb der ersten 28 Tage gab.

Um die Behandlungssicherheit zu gewährleisten, wurden Fragebögen ausgegeben, in denen Patienten die erlebten Nebenwirkungen angeben konnten, dies geschah nach 24, 48 und 72 Stunden sowie erneut nach 8 Tagen und 28 Tagen. Außerdem wurden durch die behandelnden Neurologen unerwartete Nebenwirkungen dokumentiert.

Am Ende der Studie lagen von 90 Patienten, die das Kortison intravenös und von 83, die das Kortison oral erhalten hatten, komplette Datensätze vor. Beide Gruppen hatten sich nach 28 Tagen um 81 % (oral) bzw. 80% (intravenös) in der primär betroffenen Skala des FSS um mindestens einen Punkt verbes-

sert. Auch hinsichtlich des EDSS-Gesamtwertes verbesserten sich 77% (oral) bzw. 76% (intravenös) um mindestens einen Punkt. 39% (oral) und 44% (intravenös) der Patienten hatten sich nach 28 Tagen komplett von ihrem Schub erholt. Der Unterschied von 5% könnte der ungleichen Gruppengröße geschuldet sein, dafür sprechen auch die Daten, wenn man den Beobachtungszeitraum auf 180 Tage ausdehnt. Nach 180 Tagen hatten sich bei 83 kompletten Datensätzen der oral Behandelten 66% vollständig erholt, im Vergleich: bei 87 vollständigen Datensätzen der intravenös Behandelten, hatten sich 67% komplett von ihrem Schub erholt. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es zwischen den Gruppen nur einen signifikanten Unterschied: so berichtete die Gruppe der oral Behandelten signifikant häufiger von Schlafstörungen. Die Ergebnisse zeigen also deutlich, dass die orale Gabe von Kortison genauso wirksam ist wie eine intravenöse.

Muss das nicht Auswirkung auf den Versorgungsalltag haben? Trotz dieser eindeutigen Datenlage wird gegenwärtig MS-Betroffenen im Schub meist immer noch nur die intravenöse Anwendungsart der Therapie mit dem Kortisonpräparat Methylprednisolon angeboten. Es ist erstaunlich, wie inkonsequent dieses wichtige Studienergebnis im Alltag umgesetzt wird. Und immer noch harren andere offene Fragestellungen ihrer Beantwortung. Weder ist gut genug untersucht, ob nicht ein anderes Kortisonpräparat, etwa Dexamethason, sich in Effektivität oder Verträglichkeit überlegen zeigen würde, noch, ob man nicht die gebräuchliche exorbitant hohe Dosis absenken könnte, ohne an Effektivität zu verlieren. Ob eine Kortisongabe bei schwachen Schüben überhaupt einen Nutzen hat, bleibt mangels Studien völlig der persönlichen Einschätzung von Arzt und Patient überlassen. Auch die weit verbreitete Vorgehensweise, bei ungenügendem Ansprechen nach zwei Wochen eine zweite Infusionsserie, diesmal mit 2 g Methylprednisolon pro Tag, anzuschließen, entbehrt jeder wissenschaftlichen Grundlage, ist reine Gewohnheitsmedizin. Das ist ja kein Zuckerwasser, das man da gibt. Sehr viele Unverträglichkeiten sind an der Tagesordnung. Und trotzdem fühlen sich bisher die renommierten MS-Forscher weltweit nicht dazu berufen, systematisch die zahlreichen unbeantworteten, patientenrelevanten Fragestellungen bezüglich Präparat, Dosisfindung und generell Einsatz von Kortisontherapien bei MS anzugehen. Um es deutlich zu sagen: Es ist wissenschaftlich nicht haltbar, Studienergebnisse, die an einem sehr speziellen Patientenkollektiv ermittelt wurden - Patienten mit Sehnerventzündung, die nur zum Teil auch MS hatten - ohne weitere Studien auf die Schubbehandlung aller MS-Patienten zu übertragen. Man darf seinen Patienten auch nicht einfach den aktuellen medizinischen Stand vorenthalten. Denn diese eine Frage ist jetzt endlich geklärt:

Oral ist genau so gut wie intravenös, es ist eine gleichwertige Therapialternative und meist einfacher anzuwenden. Betroffene hinterfragen sehr wohl, ob eine Therapie wirklich in einer bestimmten Form notwendig ist. Warum stellen sich die Behandler quer?

*Jutta Scheiderbauer*