

Intrathekale Kortisontherapie

Frage

Wie hoch ist die Wirksamkeit und Sicherheit einer wiederholten intrathekalen Gabe des Depot- Kortikosteroids Triamcinolonacetonid (TCA) bei Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf der Multiplen Sklerose?

Einführung:

Bisher konnten keine wirkungsvollen symptomatischen Therapien bei Vorliegen einer chronisch- progredienten Verlaufsform der MS gefunden werden, die bereits eingetretene Beeinträchtigungen wieder rückgängig machen oder sich stabilisierend auswirken.

In Veröffentlichungen werden die Vor- und Nachteile der intrathekalen* Gabe verschiedener Steroide (wie z.B. Methylprednisolon) diskutiert. Erfolge einer solchen Therapie bei MS Patienten, deren Symptome vorwiegend auf das Vorliegen spinaler Herde zurückzuführen sind, konnten bislang nur anhand von Einzelfallberichten, offenen Studien und einer Doppel-Blind-Studie gezeigt werden. Aufgrund von Berichten über die vielfältigen schweren Nebenwirkungen der intrathekalen Cortisontherapien, wie z.B. Meningitis wurden keine weitere Studien zu diesem Ansatz durchgeführt. Nachdem die Therapie in einer Studie zur Behandlung einer anderen Erkrankung (Schmerzen nach einer Herpesinfektion) eingesetzt wurde, kam es auch bei der MS zu einem „Revival“ dieser Therapieform.

Das Ziel der Studie, über die hier berichtet wird, ist, die Überprüfung der kurz- und langzeitigen Wirkung und Sicherheit einer wiederholten intrathekalen Gabe von TCA.

**„Intrathekal“ bedeutet, dass das Medikament, in diesem Fall das Triamcinolonacetonid (TCA), direkt in den Wirbelkanal injiziert wird. Dieser Vorgang gleicht der Lumbalpunktion (der Punktion von Nervenwasser), welche meist bei der Diagnose der MS durchgeführt wird. Diese Art der Applikation von Kortison liegt darin begründet, dass man das Kortison direkt an den Ort des Geschehens, nämlich dem Rückenmark, bringen möchte, wo ja in vielen Fällen Entzündungsherde vorliegen (spinale Entzündungsherde).*

Studienmerkmale:

Einschlusskriterien:

- EDSS maximal 7.5
- Verschlechterung um mind. 1 EDSS-Punkt innerhalb der letzten 2 Jahren
- Keine Veränderungen der immunmodulatorischen Therapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn
- keine Einnahme von Steroiden innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn
- stabiler Zustand innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn

Ausschlusskriterien:

- schweres post- punktionelles Syndrom
- Epilepsie
- Hirnblutung in der Vorgeschichte

Studiendesign:

- offene Beobachtungsstudie
- 36 MS-Patienten => 22 sekundär chronisch-progredient, 14 primär chronisch-progredient
- 24 weiblich 12 männlich

Studienort: Universitätsklinikum Bochum

Intervention:

- insgesamt 6 TCA-Injektionen alle drei Tage (insgesamt 3 Wochen)
- Verwendung einer atraumatischen Spritze-Nadel für die Punktion
- Entnahme von 5-7 ml Nervenwasser zu Analysezwecken
- Injektion von 40 mg (1 ml) TCA in 9 ml steriler Kochsalz-Lösung
- langsame Injektion der Lösung unter sterilen Bedingungen innerhalb von 5 Minuten
- danach flaches Liegen für ca. 2 Stunden

Endpunkt:

- Rückgang der Beeinträchtigungen (EDSS- Verbesserung um mindestens 1 Punkt)
- Deutliche Verlängerung der Gehstrecke nach den ersten 6 TCA- Applikationen

Diagnostische Parameter :

- Ermittlung des EDSS- Wertes und der Gehstrecke vor der 1. und nach der 6. Applikation

Resultat:

- Besserung der Beeinträchtigungen (EDSS nahm im Mittel signifikant ab)
- Signifikante Verlängerung der Gehstrecke
- 16 (von 36) Teilnehmern (10 sekundär-, 6 primär-chronisch-progredient) brachen die Therapie nach 6 Injektionen ab:
 - 6 profitierten nicht von der Therapie und wurden deshalb nicht weiterbehandelt
 - 10 Patienten wollten aus verschiedenen Gründen nicht weitermachen

=> statistische Analysen ergaben dennoch eine signifikante Abnahme des EDSS und eine Zunahme der Gehstrecke bei dieser Patientengruppe.

Nachfolgende Langzeitanalyse

20 Patienten (12 sekundär-chronisch-progredient, 8 primär-chronisch-progredient) wurden weiterbehandelt

Dauer:

- 3-23 Monate
- TCA Injektionen: 2-15

Ergebnisse:

- Posthoc Analysen ergaben, dass die Abnahme des EDSS nach den ersten 6 Injektionen stabil blieb, das gleiche gilt auch für die Zunahme der eingeschätzten Gehstrecke.

Nebenwirkungen:

Es wurden insgesamt 340 Punktionen durchgeführt

- 17 mal fand sich eine erhöhte Zahl von Blutzellen im Nervenwasser; 14 mal fand sich ein erhöhter Eiweißwert im Nervenwasser, jeweils ohne klinische Symptome
- 13 mal kam es zu postpunktionellen Kopfschmerzen (bei insgesamt 5 Patienten)
- 1 Patient entwickelte einen Tinnitus mit zeitweiligen Schmerzen in den Beinen

Kommentar der Autoren:

- Intrathekale TCA-Therapie kann sich positiv auf die Beeinträchtigungen und die Gehstrecke bei Patienten mit vorwiegend aktiven spinalen Herden auswirken
- Die Analysen ergaben außerdem, dass Patienten mit chronisch- progredientem Verlauf, auch noch in einem sehr fortgeschrittenen Stadium von der TCA-Therapie profitieren können
- Allerdings lassen Studiendesign und Vorgehen in dieser Untersuchung noch keine Rückschlüsse auf die Langzeitwirkung dieser Therapie zu. Hierzu sind weitere Studien erforderlich
- Die Autoren der Studie schätzen die Nebenwirkungen dieser Therapie, verglichen mit denen der herkömmlichen intravenösen Kortisontherapie als vernachlässigbar ein, wenn zur intrathekalen Injektion eine atraumatische Spritze-Nadel verwendet wird
- Die Autoren weisen darauf hin, dass die TCA-Therapie nur von MS-Spezialisten mit Erfahrung in der intrathekalen Gabe von TCA nach sorgfältiger Risikoabwägung durchgeführt werden sollte

Einschätzung des MS-Journal-Clubs:

Bisher liegen zu dieser Therapieform keine Studien vor, die eine abschließende Bewertung der Wirksamkeit zulassen. Die nachfolgende Bewertung beruht auf der oben beschriebenen Anwendungsbeobachtung mit 36 Teilnehmern, sowie dem persönlichen Bericht einer Betroffenen.

Die intrathekale Gabe des Depot- Kortikosteroids Triamcinolonacetonid (TCA) stellt eine Therapieoption zur Behandlung einer vorwiegende spinalen Symptomatik bei Patienten mit chronisch- progredientem Verlauf der Multiplen Sklerose dar. So können bereits bestehende Symptome und Beeinträchtigungen, die auf das Vorliegen von Entzündungsherden im Rückenmark (spinale Symptomatik) zurückzuführen sind, mit dieser Methode behandelt werden. Allerdings lässt sich ein Erfolg der Therapie im Einzelfall nicht vorhersagen. Sodass erst nach erfolgter Basistherapie (6 Applikationen innerhalb von 3 Wochen) die individuelle Wirksamkeit der Therapie abgeschätzt werden kann. Das häufige Punktieren des Wirbelkanals stellt bei dieser Therapie für die Betroffenen eine Belastung dar. Nach erfolgreicher Basistherapie, bedarf es alle 6-8 Wochen einer intrathekalen TCA-Injektion zur Auffrischung des Depots, um die Wirkung aufrechtzuerhalten.

Ebenso wie bei der Lumbalpunktion kann es auch bei der intrathekalen Kortisongabe zu heftigen postpunktionellen Kopfschmerzen kommen. Diese können in der Regel mit herkömmlichen Schmerzmitteln bei gleichzeitig erhöhter Flüssigkeitszufuhr behandelt werden. Sollte der häufige Toilettengang aufgrund der bestehenden MS-Symptome schwierig sein, kann für diese begrenzte Zeit das Legen eines Blasenverweilkatheters hilfreich sein. Das in der oben genannten Untersuchung gewählte Studiendesign lässt eine Beurteilung der Wirksamkeit nicht zu. So ist durch das Fehlen einer Kontrollgruppe z.B. nicht klar, ob es auch ohne Therapie zu einer Besserung gekommen wäre. In einer weiteren Studie der Autoren mit 120 Teilnehmern zur gleichen Therapieform (Hellwig et al. 2004) erhielten die Teilnehmer die TCA-Therapie während einer Rehabilitationsbehandlung im Krankenhaus mit intensiver Krankengymnastik. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind mit den oben Beschriebenen vergleichbar. Es ist unklar, welche weiteren Maßnahmen die 36 Teilnehmer dieser Studie erhalten haben. Zur besseren Beurteilung der Wirksamkeit der intrathekalen TCA-Gabe bedarf es randomisiert-kontrollierter Studien, die aus ethischer Sicht jedoch gut durchdacht sein müssen.

Sollte nach gründlicher Beratung die intrathekale Kortisontherapie eine sinnvolle Therapieoption darstellen, so empfehlen wir diese in einer darin erfahrenen Einrichtung vornehmen zu lassen. Eine Liste von Kliniken, die die TCA-Therapie durchführen sowie weitere Informationen können dem Informationsblatt **“PinC” – Patienteninitiative intrathekale Cortisontherapie**“ entnommen werden (zu beziehen über: PinC, Postfach 1212, 21709 Himmelpforten oder im Internet unter <http://www.emed-ms.de/index.php?id=891>).

Die Mitglieder des MS-Journal-Clubs.

Literatur:

Hoffmann V, Schimrigk S, Islamova S, Hellwig K, Lukas C, Brune N, Pöhlau D, Przuntek H, Müller T, Efficacy and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetone application in progressive multiple sclerosis patients, Journal of the Neurological Sciences 211 (2003) 81-84.

Hellwig K, Stein FJ, Przuntek H, Müller T, Efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetone application in progressive multiple sclerosis patients with spinal symptoms. BMC Neurology 4 (2004) 18.