

Akuttherapien für MS und andere neuroimmunologischen Erkrankungen

Brian Weinshenker, MD, FRCP

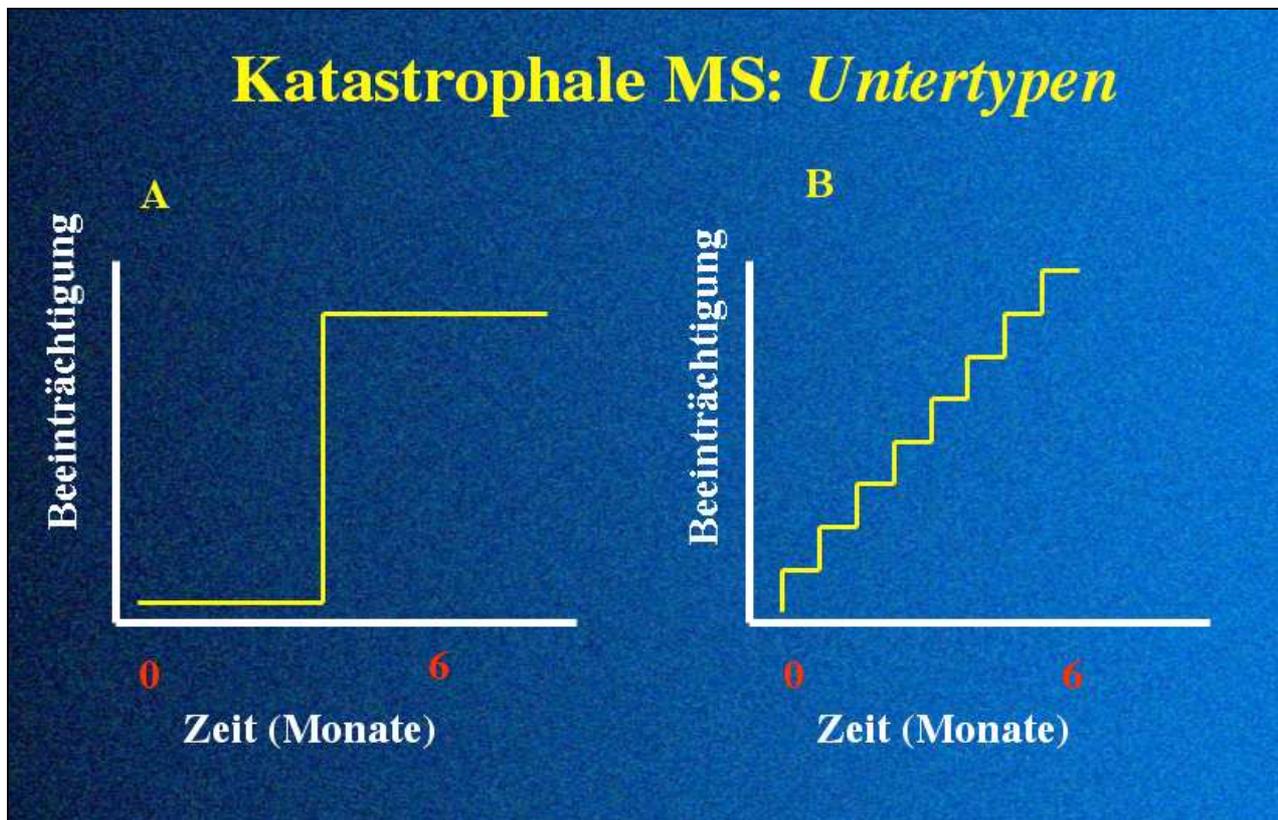
Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA

*Überarbeitete Fassung einer auf dem Rare Neuroimmunologic Symposium 2004 („Seltene neuroimmunologische Erkrankungen“) gehaltenen Präsentation **

Dieser Beitrag befasst sich mit Akuttherapien für MS und andere neuroimmunologische Erkrankungen. Zunächst, was ist eine Akuttherapie? Damit sind nicht die Behandlungen gemeint, die darauf abzielen, weitere Anfälle zu verhindern oder Funktionen wieder herzustellen, die durch chronische Schädigungen verloren gegangen sind. Akuttherapien werden in dem Moment durchgeführt, in dem der MS-Anfall stattfindet und stellen somit mit großer Wahrscheinlichkeit die beste Möglichkeit dar, wirksam einzugreifen und Schädigungen von vorne herein zu vermeiden. Die Bedeutung anderer Arten der Behandlung steht außer Frage, doch was wir in dem Augenblick tun, in dem der Patient den akuten demyelinisierenden Anfall erleidet, ist – besonders bei transverser Myelitis, die meist nicht zu einer vollen spontanen Erholung führt – von besonderer Bedeutung.

Es war bisher noch nicht möglich, die Umstände zu definieren, unter denen Behandlungen bei einem akuten Anfall wirksam sind. Wir sind, ausgehend von den Besonderheiten und Eigenschaften der Patienten, gegenwärtig nicht in der Lage sagen zu können, welche Patienten auf eine Akuttherapie ansprechen werden. Unabhängig davon, wie gut die Therapien sind, sie funktionieren nicht bei allen Patienten. Wir würden gern wissen, welche Patienten auf welche Therapie ansprechen, denn das würde uns einiges über ihre Funktionsweise erklären. Wenn wir verstehen, wie eine Behandlung funktioniert, können wir sie gezielt bei den Patienten anzuwenden, die davon profitieren, können die Behandlung verbessern und nach weiteren Behandlungen forschen, die nach ähnlichen Prinzipien funktionieren.

Wir müssen festlegen, ob diese Behandlungen direkt auf Axone (Nervenzellen) wirken, um sie vor Schädigungen zu schützen oder ihre Funktionalität wieder herzustellen, oder ob sie einen entzündungshemmenden Mechanismus anwenden, um die vorliegende Entzündung zu stoppen oder zu hemmen.



In dieser Abbildung sehen wir zwei unterschiedliche Situationen. Im ersten Fall (Abb. A) verschlechtert sich der Zustand des Patienten akut. Patienten in diesem Szenario sind in der Regel vollkommen stabil, entwickeln aber dann im Verlauf einer Woche sehr ernsthafte neurologische Defizite. Das ist bei vielen TM-Patienten der Fall. Sie können mit Steroiden behandelt werden und viele von ihnen leiden langfristig an schweren Schädigungen. In Abbildung B erfährt der Patient wiederholte kleine Anfälle im Verlauf eines Jahres. Das ist die Situation, die wir häufig bei MS-Patienten sehen. Ob die Verschlechterung des Zustands über einen sehr kurzen Zeitraum erfolgt, wie bei der transversen Myelitis, oder ob es eine stufenweise Verschlechterung ist wie bei MS, beide Szenarien können zu einem schlechten Ergebnis führen.

Soll die Behandlung in beiden Fällen die gleiche sein? Intuitiv würde ich sagen, dass bei Patienten mit fortgesetzter Entzündungsaktivität (Abb. B – MS) Behandlungen mit entzündungshemmender Wirkung am wirksamsten sind. Bei Patienten, die eine rapide Verschlechterung erleiden (Abb. A – TM) legt die Intuition nahe, dass die Behandlung effektiver ist, wenn sie sich auf den unmittelbaren Schutz der angegriffenen Nervenfasern konzentriert und damit eine weitere Schädigung verhindert. Die Antwort ist nicht notwendigerweise einfach. Es scheint, dass bei TM-Fällen mit rapider Zustandsverschlechterung, bei denen Steroide nicht angeschlagen haben, der Plasmaaustausch die beste Strategie darstellt. Wir denken, dass der Plasmaaustausch die

Englische Originalfassung

Weinshenker, Brian: *Acute Therapies for MS and other Neuroimmunologic Disorders*,

TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

<http://www.myelitis.de>

vorhandene Entzündung durch Entfernung der pathogenen Antikörper unterdrückt.

Eine zusätzliche Schwierigkeit bei der Bewertung der Wirksamkeit von Akuttherapien ist dadurch gegeben, dass akute Anfälle nicht selten von selbst heilen. Selbst nach sehr schweren Anfällen mit akuter Demyelinisierung verbessert sich der Zustand eines signifikanten Anteils der Patienten auch wenn gar keine Therapie angewendet wird. Das ist natürlich eine gute Nachricht, macht es für uns Ärzte aber schwieriger sicher zu sein, ob es an der Behandlung lag, wenn wir sehen, dass es dem Patienten besser geht. In der progressiven Art von MS gibt es eine ziemlich vorhersehbare Progression der Schädigungen. In der Regel werden die Beine zuerst befallen, dann die Arme, und eventuell die kognitiven Funktionen. Wir verwenden einen übergreifenden Bewertungsmaßstab namens EDSS (Expanded Disability Status Score) um die Behinderungen/Beeinträchtigungen festzustellen und die Verbesserungen zu messen. Im Fall akuter demyelinisierender Anfälle gibt es neurologische Defizite von unterschiedlicher Art. Es ist schwieriger, diese zu quantifizieren und unter einen einzelnen Maßstab wie EDSS zusammenzufassen.

Wenn ein Patient sagt "Ich habe Myelitis" so ist es vom Standpunkt des Neurologen aus wichtig zu verstehen, in welchem Zusammenhang diese "Myelitis" auftritt. Eine Myelitis (Entzündung im Rückenmark), die im Zusammenhang mit einer MS auftritt ist oft deutlich weniger schwerwiegend und die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Heilung ist höher. Tritt die Myelitis im Zusammenhang mit einer Neuromyelitis optica oder einer idiopathischen transversen Myelitis auf, so ist die Prognose zurückhaltender. Für uns ist es nicht nur wichtig festzustellen, dass jemand transverse Myelitis hat, sondern auch den Zusammenhang der Gesamterkrankung zu verstehen.

Die Art der Krankheit zu kennen gibt uns gewisse Grundlagen für eine prognostische Aussage. Wir sind dabei zu lernen, dass die Pathologie und auch die Immunologie sehr wohl unterschiedlich sein können, besonders in Bezug auf die Behandlung mit Plasmaaustausch.

Ich stelle hier vier Akuttherapien vor. Es handelt sich um vier Therapien, die stellvertretend für die Behandlungen stehen, die wir in Akutsituationen anwenden. Die erste hier dargestellte Therapie besteht aus der Verabreichung von Kortikosteroiden. Wir verwenden Kortikosteroide seit einiger Zeit. Ihre Wirksamkeit ist gut und in der Regel stellen sie unsere erste Wahl dar. Wenn Kortikosteroide nicht anschlagen, gehen wir über zu Plasmaaustausch, IVIG (intravenöse Immunglobuline/Antikörpergabe) oder Immunsuppressiva, wie Cyclophosphamid (historisch der am häufigsten verwendete Wirkstoff bei demyelinisierenden Erkrankungen).

Kortikosteroide sind etabliert und ihre Wirksamkeit ist anerkannt. Die Ergebnisse multipler klinischer Tests ergeben, dass nach drei bis sechs Monaten bei den meisten Patienten eine Besserung eintritt, ob nun Kortikosteroide verabreicht wurden oder nicht. Daher ist es schwierig nachzuweisen, dass der Anteil der Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden, von dem abweicht, der nicht mit Steroiden behandelt wurde – wenn man alle Patienten berücksichtigt, die einen demyelinisierenden Anfall hatten. Es gibt keinen Zweifel, dass sie die Dauer der Anfälle reduzieren, aber es ist schwierig, sicher zu sein, ob sie einen wirklichen Unterschied im Endergebnis bewirken. Und das ist ein wichtiger Punkt. Als wir die Untersuchung über Plasmaaustausch durchführten, waren nicht alle Patienten mit einbezogen. Wir berücksichtigten nur Patienten mit schweren Anfällen, bei denen die Behandlung mit Steroiden keinen Erfolg gezeigt hatte.

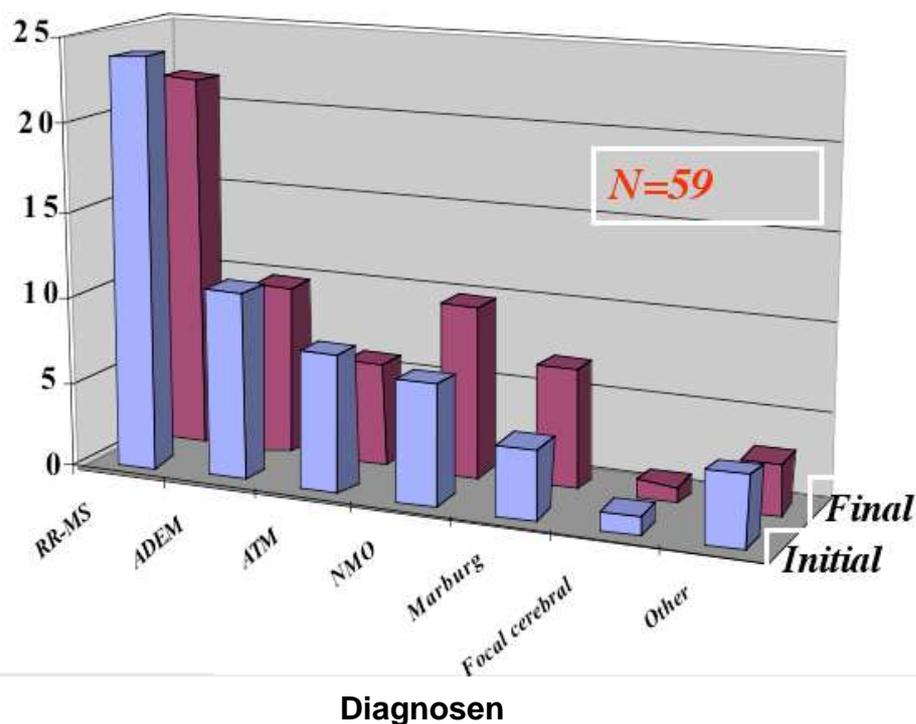
Über Plasmaaustausch (PLEX) bei MS-Patienten wurde erstmals in den frühen 80er Jahren von Dr. Peter Dau in Chicago berichtet. PLEX wurde vorrangig bei Patienten mit progressiver MS eingesetzt. Es wurde auch bei einer kleinen Anzahl von Patienten angewandt, die schwere Anfälle hatten und nicht auf Steroide ansprachen, und die Wirksamkeit war umstritten. Einige veröffentlichte Ergebnisse waren positiv, andere negativ.

Eine große, multizentrische kontrollierte klinische Feldstudie wurde 1989 durchgeführt (Weiner et al., Neurology 1989). Alle teilnehmenden Patienten hatten akute MS-Anfälle, allen wurde ACTH (eine Form von Steroiden) und Cyclophosphamid (Chemotherapeutikum) verabreicht. Wir verwenden in der Regel nicht beide auf diese Weise bei akuten Anfällen von MS. Zusätzlich wurde zwei zufällig ausgewählte Gruppen gebildet, von denen die eine mit tatsächlichem, die andere mit vorgetäushtem Plasmaaustausch behandelt wurde. Im Endergebnis konnte kein überzeugender Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt werden, die einer Behandlung mit echtem und einer mit vorgetäushtem Plasmaaustausch unterzogen worden waren, obwohl es den Anschein hatte, als ob sich bei den Patienten mit wiederkehrender MS und den schwersten Anfällen eine Verbesserung eingestellt habe.

Wir waren der Ansicht, dass diese Studie die Frage der Wirksamkeit von Plasmaaustausch nicht beantwortet habe. Die Mayo-Klinik unternahm daher eine randomisierte, doppelblinde, scheinkontrollierte Feldstudie mit Crossover-Methode unter den Patienten, die nicht auf Steroide angesprochen hatten. PLEX wurde als Monotherapie untersucht; es wurde nicht mit anderen Therapien kombiniert. Es handelte sich um eine sehr selektive klinische Studie an 22 Patienten, die alle eine akute und sehr schwere demyelinisierende Erkrankung hatten. In die Studie wurde eine Reihe von Demyelinisierungssyndromen aufgenommen. Manche Patienten litten unter MS, andere unter transverser Myelitis, andere unter Marburgs MS-Variante; das ist eine Art von MS, bei der im Gehirn eine große, tumorähnliche Schädigung erkennbar ist. Bei allen teilnehmenden Patienten hatte die Behandlung mit Steroiden nicht angeschlagen. Nach wenigstens drei Wochen hatten sie sich nicht erholt. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip für tatsächlichen oder vorgetäuschten Plasmaaustausch für eine Dauer von zwei Wochen eingeteilt. Am Ende der zwei Wochen entschieden wir, ob sich eine Verbesserung eingestellt hatte oder nicht. Falls nicht, wurden sie in die andere Gruppe übernommen und erhielten die entsprechende Behandlung. Den Patienten wurde über die gesamte Dauer der klinischen Feldstudie nicht mitgeteilt, welche Behandlung ihnen verabreicht wurde.

Am Ende der Studie stellten wir fest, dass bei 42% der Patienten, bei denen ein aktiver Plasmaaustausch durchgeführt worden war, eine Besserung eingetreten war, während dies nur bei 6% der Patienten der Fall war, die einen vorgetäuschten Plasmaaustausch erhalten hatten. Ein deutliches Maß an Fortschritt war erforderlich, um als „Besserung“ zu zählen. Wir waren hier nicht an kleinen Fortschritten interessiert, sondern ließen nur eine moderate bis eindeutige Besserung in dem Beschwerdebereich gelten, auf den wir abgezielt hatten. Bei fünf der Patienten, die eine vorgetäuschte Behandlung bekamen, stellte sich keine feststellbare Wirkung ein. Nach zwei Wochen wurden sie in die andere Gruppe überstellt und begannen mit der aktiven Behandlung. Zum damaligen Zeitpunkt wussten wir, aufgrund der Art, wie die Studie konzipiert war, noch nicht, welche Behandlung sie bekamen. Bei dreien dieser fünf Patienten stellte sich nach zwei Wochen aktiver Behandlung eine Besserung ein. Das war ein sehr überzeugender Beleg für die Wirksamkeit des Plasmaaustauschs. Bei allen Patienten, deren Zustand sich im Verlauf der Studie besserte, blieb die Besserung dauerhaft.

Diagnosen der Patienten die zwischen 1984 und 2000 mit Plasmaaustausch behandelt wurden



Dieses Diagramm stellt die Erfahrungen in Anwendung von Plasmaaustausch an der Mayo-Klinik dar: 59 Patienten, die wir zwischen 1984 und 2000 überprüften. Das Diagramm stellt die Diagnosen der Patienten dar, die wir in der Mayo-Klinik mit Plasmaaustausch behandelt haben, die häufigste davon ist wiederkehrende MS (=RR-MS). Die nächsthäufigste Diagnose war akute disseminierte Enzephalomyelitis (=ADEM), gefolgt von akuter transverser Myelitis (=ATM) und Neuromyelitis optica (=NMO). Die

Englische Originalfassung

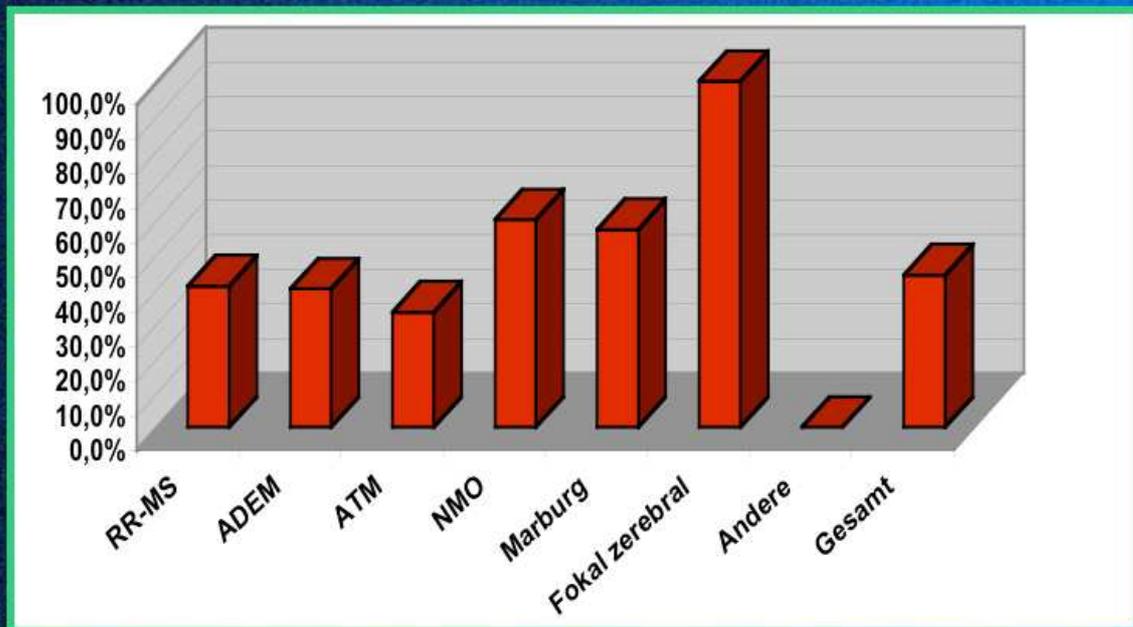
Weinshenker, Brian: *Acute Therapies for MS and other Neuroimmunologic Disorders*,

TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

<http://www.myelitis.de>

verbleibenden Kategorien demyelinisierender Erkrankungen umfassen sehr viel kleinere Zahlen von Patienten.

Anteil der Patienten mit moderater bis eindeutiger Besserung (n=59)

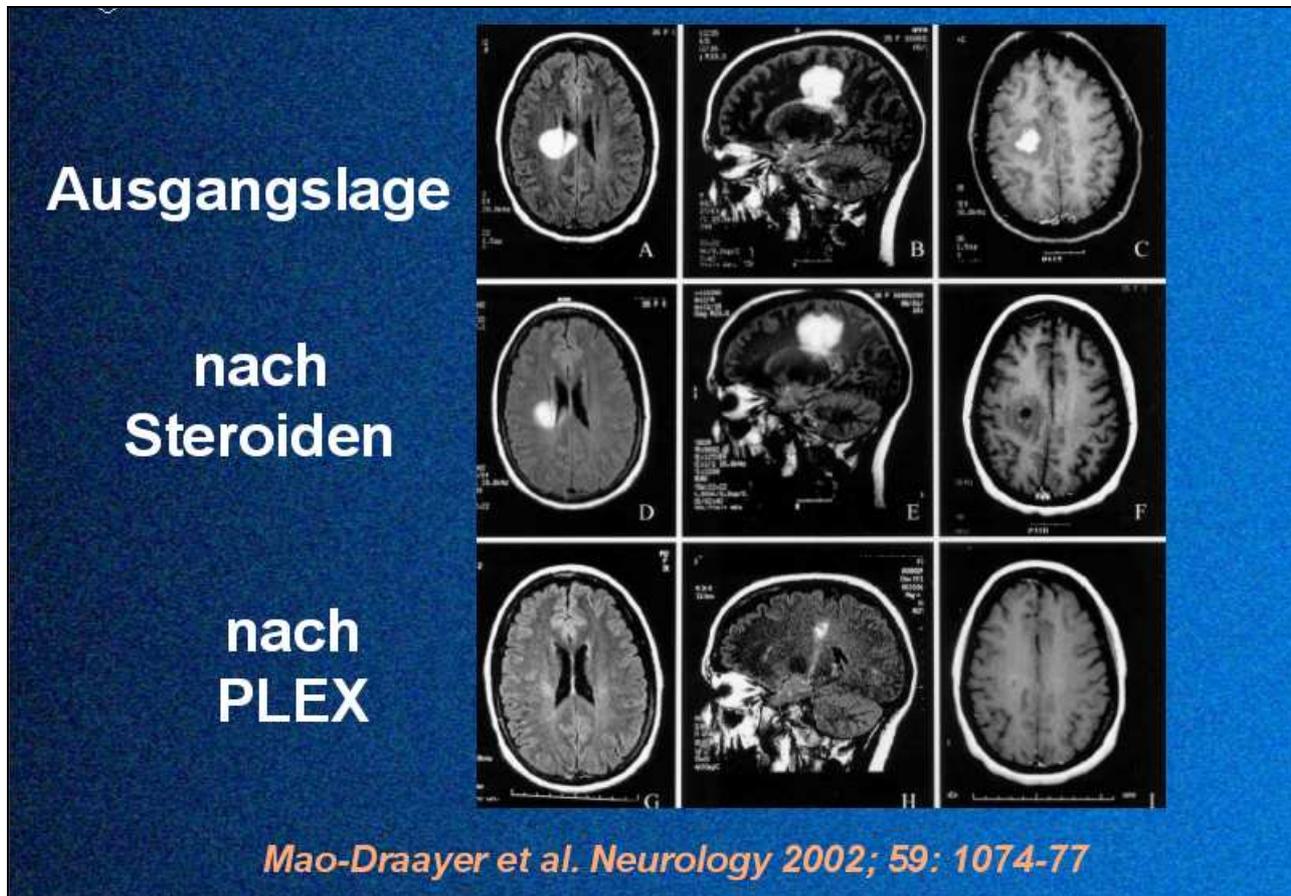


Von den vier häufigsten Diagnosen, die wir hier in der Mayo-Klinik behandelt haben, reagierten die Patienten mit Neuromyelitis optica am besten auf PLEX. bei 60% von ihnen (6 von 10) trat eine moderate bis ausgeprägte Besserung ein.

Bei den anderen Kategorien von Patienten, und hier handelt es sich vorrangig um Patienten, die nicht an unserer klinischen Feldstudie teilnahmen, waren die positiven Reaktionen auf PLEX so häufig (42%) wie in unserer Studie. Manche Menschen sind der Ansicht, dass die Patienten in klinischen Studien in der Regel besser abschneiden als jene in einer normalen Behandlungssituation außerhalb einer klinischen Studie. Unsere Erfahrung außerhalb der klinischen Studie widerspiegelt aber unsere Erfahrungen innerhalb der Studie.

Die Ergebnisse unserer klinischen Studie wurden intensiv begutachtet und es wurden einige Einwände erhoben. Einer der erhobenen Einwände besagt, dass die Behandlung eines akuten Anfalls mit PLEX keine Auswirkungen auf wiederkehrende Anfälle hat. Meine Antwort auf diesen Einwand lautet, dass wir, bei aller Sorge um die Zukunft einer Person, die einen schweren Anfall erfahren hat, unsere unmittelbare Aufmerksamkeit auf die aktuelle akute Episode richten müssen, um die Schädigungen, die daraus resultieren können, auf ein Minimum zu reduzieren.

Außerhalb der Mayo-Klinik hat bisher niemand eine randomisierte und kontrolliert Feldstudie unternommen um die Ergebnisse unserer Studie über Plasmaaustausch zu bestätigen oder zu widerlegen. Es hat jedoch Instanzen gegeben, in denen das Behandlungsparadigma der Anwendung von Plasmaaustausch für akute schwere Anfälle in denen Steroide nicht angeschlagen haben, übernommen wurde. Eine Gruppe von der University of Vermont hat einen Beitrag über ihre Erfahrungen mit einem Patienten veröffentlicht (Mao-Draayer et al. Neurology 2002; 59: 1074-77).



Englische Originalfassung

Weinshenker, Brian: *Acute Therapies for MS and other Neuroimmunologic Disorders*,

TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

<http://www.myelitis.de>

Sie sahen sich die Bilder an: der Patient litt unter einem akuten zerebralen demyelinisierenden Anfall. Es wurden ihm Steroide verabreicht, der Verstärkungseffekt oder der Farbverlust wurden besser, doch der Patient hatte klinisch keine Besserung erfahren und die Läsion war immer noch riesig. Der Patient wurde anschließend zwei Wochen lang Plasmaaustausch unterzogen und es trat, wie aus den Abbildungen ersichtlich, eine deutliche Besserung ein.

Plasmaaustausch - Weitere internationale Erfahrungen

Autor	N	Anzahl	Diagnose	Syndrome	Reaktion	EDSS	
						Ausgangslage	Besserung
Bennetto (Großbrit.); J Neurol 2004	6	5 (3-5)	MS 4; ATM1; NMO 1	Quadriplegie 2; Paraplegie 3; Kleinhirn 1	6 of 6	7,5 (6,5-9,5)	1,5 (0,5-4,5)
Meca-Lallana (Spanien); Rev Neurol 2003	11	6	MS 9; ADEM 1; TM 1	Paraplegie 8; Ataxie 4; Dysphagie 3	7 of 11 Besserung in erstem Monat	6 (5-8)	1,5 (0-8)
Ruprecht (Deutschland); Neurology 2004	10	5 (3-5)	RRMS 4; CIS 6	ON 10	7 of 10		logmar 0,2; 2 VA-Linien

Diese Tabelle fasst eine Reihe von Beiträgen zusammen, die über Erfahrungen mit PLEX berichten. Die ersten Ergebnisse wurden im Journal of Neurology von einer von Dr. Neil Scolding geführten Gruppe (*J Neurol* 2004 251: 1515) aus Bristol, Großbritannien, publiziert. Sie berichten über sechs aufeinanderfolgenden Patienten, was die Gesamtheit der Patienten darstellt, die sie mit Plasmaaustausch behandelt haben. Ein Patient hatte transverse Myelitis, einer Neuromyelitis optica und vier MS. Sechs von sechs erfuhren in der Einschätzung der Autoren eine deutliche Besserung. Das Maß der Fortschritte nach EDSS variierte zwischen 0,5 und 4,5.

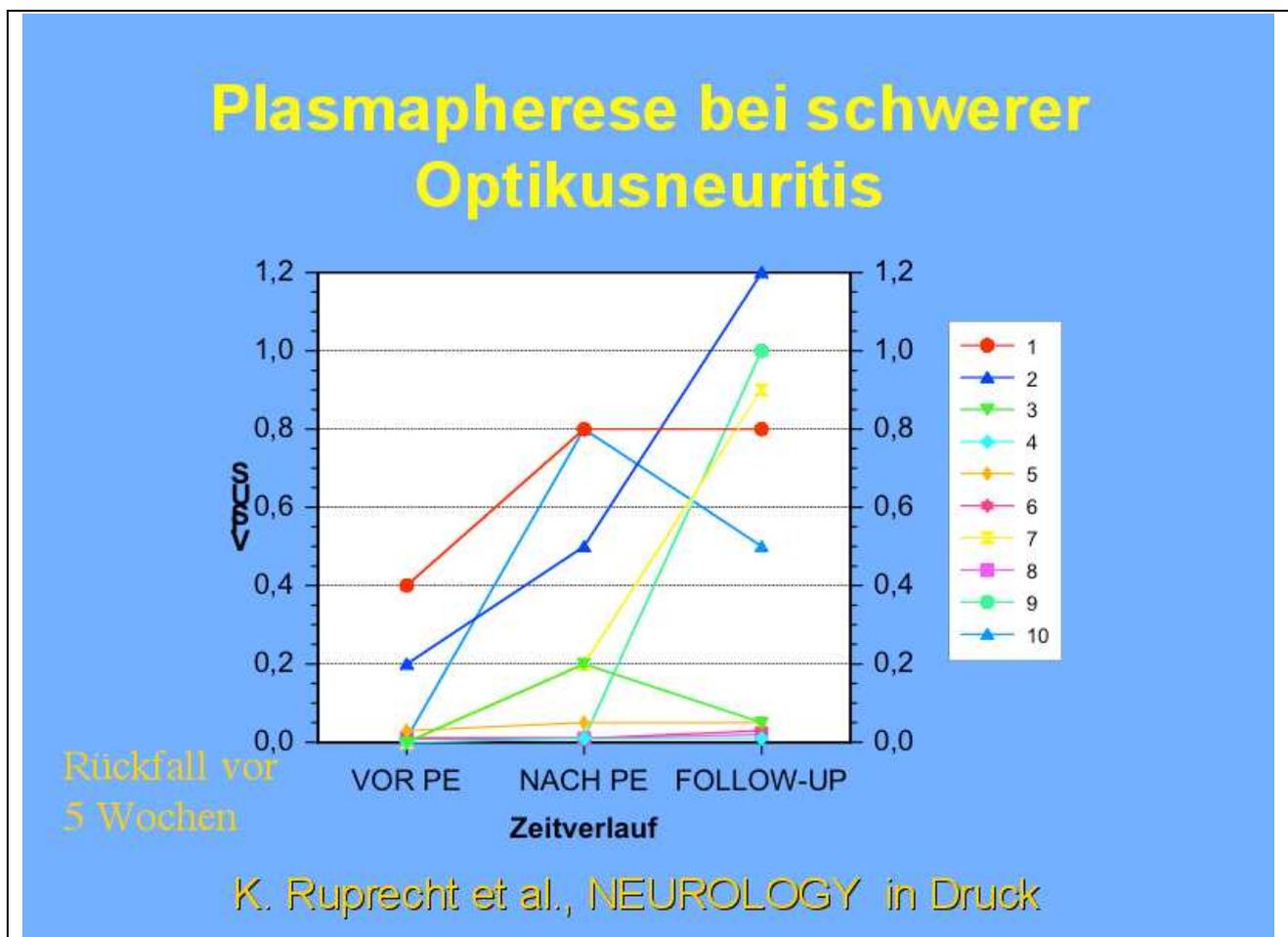
Die Ergebnisse aus Spanien, veröffentlicht in der *Revista de Neurologia* 2003; 37: 917 von Dr. Meca-Lallana et al. betrafen elf Patienten. Neun von ihnen litten unter MS, einer hatte transverse Myelitis, einer ADEM. Was ihre Syndrome angeht, so hatten sie Paraplegie, Ataxie oder Dysphagie. Von den 11 Patienten erfuhren 7 eine deutliche Besserung nach einem Monat.

Englische Originalfassung

Weinshenker, Brian: *Acute Therapies for MS and other Neuroimmunologic Disorders*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

<http://www.myelitis.de>

Ein Studie über die Behandlung von zehn Patienten mit schwerer Optikusneuritis in Deutschland (*Neurology* 2004; 63: 1081) berichtete über eine ähnlich hohe Erfolgsquote.



Dabei handelte es sich nicht um Patienten mit milden Fällen von Optikusneuritis; die betroffenen Patienten waren in der Regel auf einem Auge blind. Sie bekamen Steroide, ohne dass diese Behandlung angeschlagen hätte. Wie in der Abbildung zu sehen, verbesserte sich die Sehfähigkeit eines großen Anteils der Patienten nach der Behandlung mit Plasmaaustausch und diese Besserung blieb auch nach der Behandlung bestehen. Bei einigen mit den schlimmsten Sehstörungen trat keine Besserung ein. Natürlich gab es, wie schon berichtet, auch in unserer Mayo-Feldstudie eine Anzahl von Patienten, bei denen sich ebenfalls kein Fortschritt einstellte.

Was haben diese Forscher über ihre Erfahrungen mit dem Plasmaaustausch berichtet? Meca-Lallana sagt dazu: „Diese Anwendung sollte als erste Wahl bei schweren Rückfällen und schnell fortschreitenden Formen [von MS], die nicht auf intravenöses Methylprednisolon ansprechen, in Betracht gezogen werden.“ (*Revista de Neurologia* 2003; 37: 917-926).

Die Bristol-Gruppe fasst zusammen: „Unsere Feldstudie unterstützt die Anwendung von Plasmaaustausch bei Fällen schwerer Demyelinisierung des ZNS.“ (*J. Neurology* 2004).

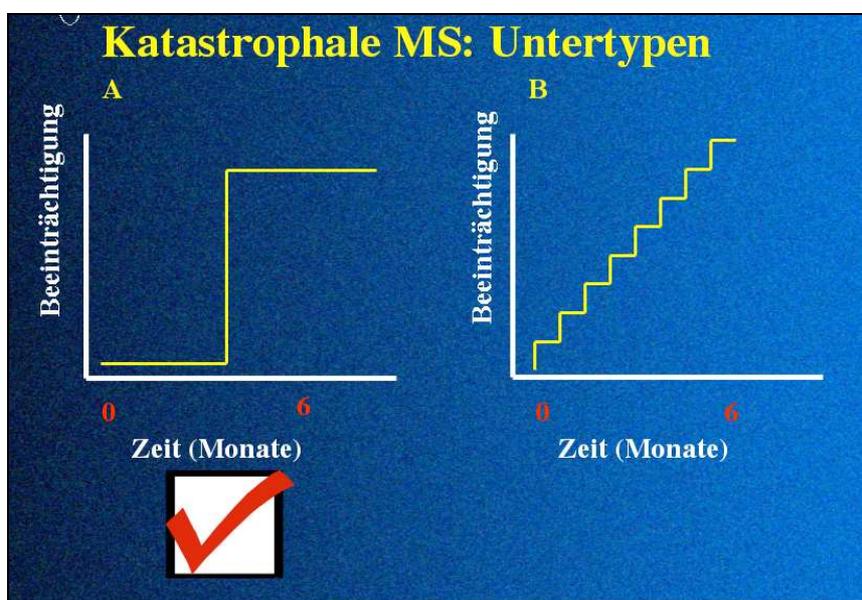
Englische Originalfassung

Weinshenker, Brian: *Acute Therapies for MS and other Neuroimmunologic Disorders*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

<http://www.myelitis.de>

Dr. Panitchs Gruppe in Vermont: „Die schnelle klinische und MRT-Reaktion dieses Patienten legt nahe, dass Plasmaaustausch bei dieser Erkrankung eine Besserung bewirkt und vielleicht als diagnostisches Hilfsmittel dienen kann, um die Notwendigkeit einer Hirnbiopsie zu vermeiden.“ (Neurology 2002; 59: 1074-77). Seine Schlussfolgerungen gehen weiter als ich ihm folgen würde, was die Möglichkeit der Vermeidung einer Hirnbiopsie betrifft. Er geht davon aus, dass wenn der Patient auf den Plasmaaustausch reagiert, dies einen Beweis für die (entzündliche) Demyelinisierung darstellt.

Über ihre Studie zur Optikusneuritis stellen Ruprecht et al. fest: „Wir favorisieren daher die Hypothese, dass ein Plasmaaustausch in unserer Studienreihe eine therapeutische Wirkung entfaltet hat und schlagen zur Prüfung dieser Hypothese eine größere prospektive kontrollierte Feldstudie vor.“ (Neurology 2004; 63: 1081).



Auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse würde ich den Plasmaaustausch bei einem akuten schweren Anfall (A) anwenden, im Gegensatz zu einem Patienten, der unter wiederholten kleineren Anfällen entzündlicher Aktivität (B) leidet, bei dem das Ziel die Unterdrückung der andauernden Entzündung wäre.

Warum reagieren einige Patienten auf Plasmaaustausch und andere nicht? Anscheinend ist die Reaktion entweder ganz oder gar nicht. Entweder gibt es eine hervorragende Reaktion oder es gibt keine Reaktion. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die zugrunde liegende Erklärung einfach ist. Wir konnten keine partiellen Reaktionen oder einen gesamten Gradienten von Reaktionen feststellen; dies wiederum weist auf eine komplexere oder aus mehreren Faktoren bestehende Erklärung hin. Bisher sind die klinischen Hinweise auf die Reaktion schwach. Wir haben eine Reihe von klinischen Hinweisen untersucht und festgestellt, dass die Reaktion bei Patienten, die alle ihre Reflexe verloren hatten, schwach war. Wir haben auch festgestellt, dass Frauen nicht so gut wie Männer reagieren. Ob sich diese Erkenntnisse aufrecht erhalten lassen können, weiß ich nicht. Die Zeit bis zur Behandlung hatte auch keinen starken Einfluss auf die Reaktion. Die Dauer zwischen dem Anfall und dem Zeitpunkt der Behandlung mit Plasmaaustausch schien keinen Einfluss auf die Behandlungsreaktion zu haben. Wir gingen davon aus, dass eine sehr prompte Behandlung sich positiver auswirken würde,

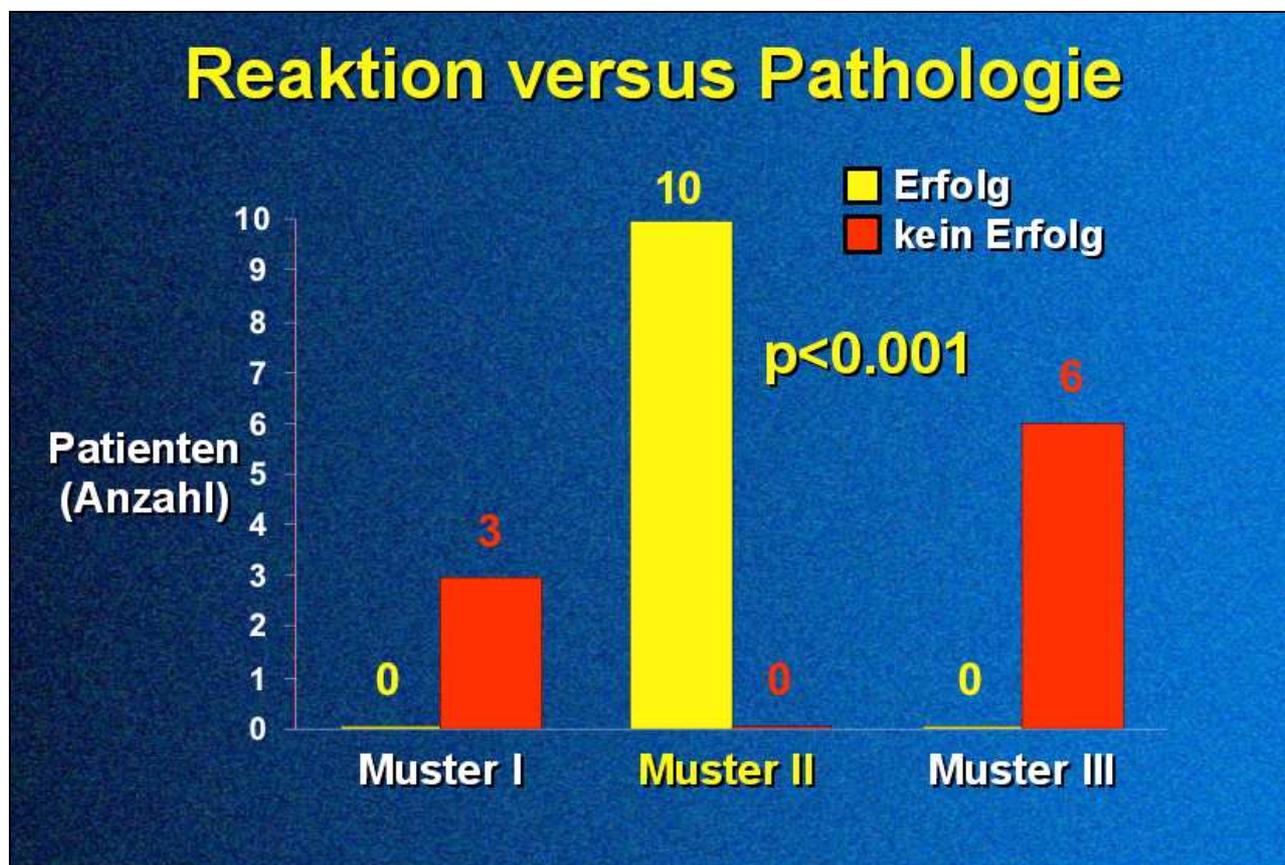
Englische Originalfassung

Weinshenker, Brian: *Acute Therapies for MS and other Neuroimmunologic Disorders*,

TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

<http://www.myelitis.de>

als wenn die Behandlung mit einer Verspätung von Tagen oder Wochen stattfände. Das mag einen gewissen Einfluss haben, aber wir haben auch Patienten gesehen, die sehr gut reagiert haben, obwohl die Behandlung erst drei Monate nach dem Anfall stattfand.



Eine klare Antwort schien von meiner Kollegin Dr. Lucchinetti zu kommen. In Zusammenarbeit mit Dr. Keegan, ebenfalls von der Mayo-Klinik, untersuchte sie MS-Patienten, die Plasmaaustausch und Hirnbiopsien unterzogen wurden. Dr. Lucchinetti klassifizierte diese Patienten in drei unterschiedliche pathologische Gruppen.

Muster II ist eine Form, die mit der Ablagerung von Antikörpern im Gehirn zusammenhängt. Alle Patienten mit Muster II, der durch Antikörper vermittelten Form von MS, reagierten auf den Plasmaaustausch, während anscheinend keiner der Patienten mit anderen MS-Arten reagierte. Glücklicherweise sind diese anderen Formen von MS weniger häufig. Die Pathologie des Typs II scheint eine Voraussagbarkeit des Ergebnisses der Behandlung mit Plasmaaustausch zu ermöglichen. Es weist uns erneut auf die Wichtigkeit hin, die Patienten zu identifizieren, bei denen die Erkrankung durch Antikörper vermittelt ist. Bei Patienten, die diese akuten schweren Formen der Erkrankung aufweisen, scheint dies häufig der Fall zu sein.

Die nächste Behandlung, die ich besprechen will, ist IVIG oder intravenös verabreichtes Immunglobulin. IVIG wirkt auf mehrere Arten, dazu zählen die Ankopplung an andere Antikörper, die schädlich sein können, sowie die Ankopplung an Makrophagen und Störung deren Funktion. Die Makrophagen gehören zu den häufigsten Zellen in entzündlichen Infiltraten. Es ist bekannt, dass es Komplementkomponenten bindet. Es bindet auch B-Zellen und möglicherweise führt deren Kreuzkopplung zum Zelltod dieser B-Zellen. Wir wissen aus einer kontrollierten Feldstudie, dass IVIG genau wie Interferon, Anfälle und die Anzahl von MRT-Schädigungen bei wiederkehrender MS reduziert. Es hat bisher noch keine klinischen Studien über die Behandlung mit IVIG bei MS gegeben. Es gibt eine ganze Reihe von anekdotischen Berichten von ADEM-Patienten, die nicht auf Steroidbehandlung ansprachen und anscheinend auf IVIG reagieren. Bei manchen dieser Patienten wurde eine limitierte Form von ADEM diagnostiziert, die ich transverse Myelitis genannt hätte. Es wäre interessant, IVIG als Alternative zum Plasmaaustausch zu untersuchen, aber dazu muss es zunächst getestet werden um zugelassen zu werden. Bis zum Vorliegen einer ordentlichen vergleichenden Studie empfehle ich IVIG als Behandlung erster Wahl nicht. Die Ergebnisse, die die Wirksamkeit des Plasmaaustauschs dokumentieren, liegen vor.

Cyclophosphamid wurde, wie schon angesprochen, als Standardbehandlung gegen Anfälle bei allen Patienten verwendet, die an der kontrollierten Studie über Plasmaaustausch von Weiner et al. in 1999 teilnahmen. Es gibt wenige Nachweise, die für eine Verwendung von Cyclophosphamid bei akuten MS-Anfällen sprechen; diese Behandlung ist bei akuten Anfällen entsprechend weniger verbreitet.

Cyclophosphamid Feldstudien über rapide fortschreitende "transitionale" MS

Autor	Jahr	N	Dosis	Kombiniert mit	Ergebnisse
Weinstock-Guttman	1997	17	500 mg/m ² X5 Tage	IVMP, MTX/MP/IFN	13/9 stabil oder verbessert nach 12/24 Monaten
Khan	2001	14	1000 mg/m ² monatl.	Dexamethason	14 stabil nach 6/18 Monaten
Patti	2001	10	500-1500 mg/m ² q Monate X18	IFNB	10 besser und praktisch ohne Anfälle

Die Anwendung von Cyclophosphamid bei progressiver MS hat eine kontroverse Geschichte. Ein Teil dieser Kontroverse mag dadurch bedingt sein, dass progressive MS heterogen ist. Bei manchen Patienten verschlechtert sich der Zustand durch graduellen Verlust der Nervenfasern bei progressiver oder sekundär progressiver MS, bei anderen scheint eine rapide schlimmer werdende entzündliche Form der Erkrankung vorzuliegen, die manchmal transitionale MS genannt wird. Eine Anzahl von relativ kleinen Studien über die spezifische Gruppe von Patienten mit rapide fortschreitender, transitionaler MS, die eine große Anzahl von Schädigungen aufweisen, die durch Gadolinium im MRT sichtbar werden, hat beeindruckende Ergebnisse für die Anwendung von Cyclophosphamid belegt:

Ein hoher Prozentsatz von Patienten ist stabil oder weist Verbesserungen auf. Bei diesen Studien handelt es sich jedoch um nicht-kontrollierte Studien (keine Kontrollgruppe); sie sind aber trotzdem glaubhaft und stimmen mit meinen Erfahrungen überein.

In diesem Beitrag habe ich vier verschiedene Behandlungen für akute entzündliche Anfälle bei MS und anderen neuroimmunologischen Erkrankungen besprochen und mich dabei auf den Plasmaaustausch konzentriert. Zum Abschluss brauchen wir eine bessere Definition dessen, was wir mit akuter MS meinen, und ein besseres Verständnis der Mechanismen, die bei einer akuten MS auftreten. Dieses Verständnis würde uns helfen zu verstehen, wie unsere Behandlungen wirklich funktionieren. Wirken sie, indem sie die aktive Erkrankung und Entzündung unterdrücken, indem sie die Nervenfunktionalität verbessern, oder indem sie das Absterben von Nervenzellen verhindern (also neuroprotektiv)? Kortikosteroide sind die üblicherweise angewendete Behandlung erster Wahl für entzündliche Anfälle. Im Falle eines Anfalls, bei dem der Patient nicht auf Steroide anspricht, schlagen wir die Anwendung von Plasmaaustausch vor. Bei Fällen von rapide fortschreitender, fulminanter MS (die schrittweise Verschlimmerung, die in den vorigen Abbildungen als Patient „B“ bezeichnet wurde), stellt die Immunsuppression durch Wirkstoffe wie Cyclophosphamid oder Mitoxantron gegenwärtig wahrscheinlich die beste Strategie dar.