

Jahrgang 10	Nr. 15	14. August 1988
Medikamente bei Multipler Sklerose (J. Kesselring)		57
Symptomatische Behandlung – Spastizität – Paresen – Tremor – Paroxysmale Phänomene – Epileptische Anfälle – Blasenstörungen – Imperativer Harndrang – Harnverhalten – Müdigkeit – Depression – «Kausale» Therapie – Kortikosteroide – ACTH – Methylprednisolon – Immunsuppressiva – Cyclophosphamid – Azathioprin – Immunmodulatoren		
<i>Kommentar</i> (R. Tscholl)		60

Übersicht

Medikamente bei Multipler Sklerose

J. Kesselring

Manuskript durchgesehen von Ch. Balmer, G. Baumgartner, J. Mertin und R. Tscholl

Bei der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) muss grundsätzlich unterschieden werden zwischen Verfahren, welche gegen die Symptome der Krankheit eingesetzt werden, und solchen, die sich gegen die vermutete Pathogenese richten. Während die Symptome der Krankheit seit Jahrzehnten gut bekannt sind und ihre Behandlung relativ wirkungsvoll ist, ergibt sich aus den heutigen Auffassungen der Pathogenese noch kein einheitliches Bild. Dementsprechend sind die «kausalen» Behandlungsmöglichkeiten noch rudimentär und fast ausschliesslich auf den Rahmen kontrollierter experimenteller Studien beschränkt.

Symptomatische Behandlung

Spastizität

Die Spastizität, definiert als ein pathologisch erhöhter Muskeltonus bei rascher passiver Bewegung, ist ein sehr häufiges Symptom der MS, das sowohl bei der schubförmigen als auch – und besonders ausgeprägt – bei der chronisch-progredienten Verlaufsform vorkommt und für die Betroffenen meist am stärksten behindernd ist.

Die Wirksamkeit von *Baclofen* (Lioresal[®], 3mal 10 bis 25 mg/Tag – bei fehlenden Nebenwirkungen sogar noch mehr) und von *Tizanidin* (Sirdalud[®], 3mal 2 bis 6 mg/Tag) ist in kontrollierten Doppelblindstudien bei MS-Patienten gesichert.^{1,2} Diese beiden Medikamente entfalten ihre Wirkung vorwiegend am Rückenmark. Baclofen wirkt als Agonist der inhibitorischen γ -Aminobuttersäure (GABA), während Tizanidin die $\alpha 2$ -noradrenergen Neuronen aktiviert, was zu einer verminderten Ausschüttung von exzitatorischen Transmittern führt.

Direkt an der Muskulatur wirkt ein weiteres Antispastikum, *Dantrolen* (Dantamacrin[®], 3mal 25 mg/Tag), das aus diesem Grund mit einem der vorgenannten kombiniert werden kann. Die Dosierung hat in jedem Fall individuell zu erfolgen nach Massgabe des therapeutischen Effektes und allfälliger Nebenwirkungen (Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Konzentrationsverlust, Magen-Darm-Störungen).

Eine Parese, wie sie unter zu hohen Dosen dieser Medikamente beobachtet werden kann, ist eigentlich keine medikamentöse Nebenwirkung, sondern entspricht vielmehr einer «Entlarvung» eines vorbestehenden, durch die Spastizität verdeckten Zustandes. Dies ist bei der Dosisanpassung zu berücksichtigen.

Paresen

Im Rahmen des «Syndroms des zentralen motorischen Neurons», zu dem auch die Spastizität gehört, kommen Paresen bei der MS vor. Entgegen anderslautender Werbung sind bis heute keine Medikamente bekannt, durch welche die Muskelkraft oder die Feinmotorik verbessert werden könnte. Freilich haben hier physiotherapeutische Massnahmen ihren wichtigen Stellenwert.

Tremor

Koordinationsstörungen, die im Rahmen der MS typischerweise vom zerebellären Typ sind (Intentionstremor, Ataxie, Nystagmus, skandierende Sprache), sind therapeutisch besonders schwierig zu beeinflussen.³ Gelegentlich helfen Anticholinergika wie *Biperiden* (Akineton®, z.B. 3mal 2 mg/Tag) oder *Trihexiphenidyl* (Artane®, z.B. 3mal 2 mg/Tag). Periphere und zentrale parasympholytische Nebenwirkungen limitieren ihren Einsatz.

Hochdosiertes *Isoniazid* (Rimifon®, 800 bis 1200 mg/Tag) vermag gelegentlich den oft invalidisierenden Intentionstremor bei MS günstig zu beeinflussen;⁴ die als Nebenwirkung beobachteten Paresen und andere Nebenwirkungen am Nervensystem wie Schwindel, Parästhesien, Kopfschmerzen verhindern aber meist einen längerdauernden Einsatz.

Paroxysmale Phänomene

Sekunden- bis minutendauernde klinische Manifestationen stehen meist nicht im Vordergrund der MS-Symptomatik, können für die Betroffenen aber sehr lästig sein. Dazu gehören akute Schmerzempfindungen (als Neuralgie, auch im Versorgungsgebiet des N. trigeminus), paroxysmale Ataxien oder Paresen oder «tonische Hirnstammanfälle». Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie recht gut auf die Behandlung mit *Carbamazepin* (Tegretol®, Timonil®) ansprechen;⁵ man kann z.B. 3mal 200 mg/Tag oder auch 2mal täglich eine Retard- oder «Controlled Release»-Tablette geben.

Echte epileptische Anfälle sind bei MS-Kranken etwa zehnmal häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung; *Antiepileptika* werden gleich wie bei anderen Epileptikern eingesetzt. Da auch die paroxysmalen Phänomene, wie alle Symptome der MS, spontan wieder verschwinden können, ist immer wieder zu überprüfen, ob eine Therapie überhaupt noch notwendig ist.⁴

Blasenstörungen

Die Blasenstörungen, die im Rahmen der MS häufig vorkommen und das Leben der Betroffenen oft in ganz erheblichem Masse einschränken, sind oft äusserst komplex und lassen sich meist nicht ohne eine kombinierte elektromyographisch-urodynamische Abklärung genauer klassifizieren. Dennoch kann meistens zunächst ein probatorisches Vorgehen gerechtfertigt werden, wenn die Anamnese zwischen der Unfähigkeit, das Wasser zu halten («failure to store»), und der Unfähigkeit, das Wasser zu lösen («failure to empty»), zu unterscheiden erlaubt.

Bei der «failure to store» und ihrem häufigen Vorstadium, dem *imperativen Harndrang*, kommen zur Hemmung der Detrusoraktivität Anticholinergika wie *Emeproniumbromid* (Cetiprin®, z.B. 3mal 100 bis 200 mg/Tag) oder *Propanthelinbromid* (z.B. Pro-Banthine®, 3- bis 6mal 15 mg/Tag) zum Einsatz.

Recht häufig wirken auch trizyklische Antidepressiva wie Imipramin (Tofranil®) in niedrigen Dosen (z.B. 4mal 10 bis 25 mg/Tag) infolge ihrer Tonisierung des Blasen sphinkters günstig.

Ein *Harnverhalten* geht bei der MS oft auf eine Spastizität der Beckenbodenmuskulatur und damit der Sphinkteren zurück und verlangt eine entsprechende Behandlung, wie im Abschnitt «Spastizität» dargelegt wurde. Daneben kann auch die Detrusoraktivität mittels *Cholinergika* gefördert werden (Beispiel: Bethanecholchlorid = Myocholine®, 3- bis 4mal 10 bis 30 mg/Tag) oder der Ausflusswiderstand durch *α-Rezeptoren-Blocker* reduziert werden (Beispiel: Phenoxybenzamin = Dibenzylin®, 2mal 10 mg/Tag). Werden die Möglichkeiten der Pharmakotherapie ausgeschöpft und ein adäquates physiotherapeutisches Blasentraining instruiert, so lassen sich in den meisten Fällen ein Dauerkatheter oder eingreifendere chirurgische Massnahmen vermeiden.

Müdigkeit

Ein pathophysiologisch ungeklärtes, von MS-Betroffenen aber sehr häufig geklagtes Symptom ist eine fast invalidisierende Müdigkeit und «Abgeschlagenheit», die nicht nur im Rahmen einer Depression vorkommen kann. Zur Behandlung empfehlen sich allgemein roborierende Massnahmen bis hin zu einem detaillierten Tagesplan, der den spontanen Fluktuationen des Symptoms Rechnung trägt. *Amantadin* (Symmetrel®, PK-Merz®, 2mal 100 mg/Tag) soll die Müdigkeit von MS-Patienten besser als ein Placebo beeinflussen; diese Wirkung ist in einer Doppelblindstudie dokumentiert.⁶

Psychische Symptome

Eine Depression ist als psychisches Symptom bei MS-Betroffenen sehr viel häufiger als die oft beschriebene pathologische Euphorie, welche nur nach langer Krankheitsdauer als Ausdruck eines organischen Psychosyndroms vorkommt. Sie kann – neben der unabdingbaren, geduldigen menschlichen Begleitung – gelegentlich eine Behandlung mit *Antidepressiva* notwendig machen.⁶

«Kausale» Therapien

Da zur Zeit die Virusursache und die Autoimmuntheorie im Vordergrund moderner Konzepte der MS-Pathogenese stehen, werden zahlreiche Therapiestudien mit Medikamenten durchgeführt, welche virustatisch oder immunmodulatorisch wirken. Ausser der Behandlung des akuten Schubes mit Kortikosteroiden, welche gut begründet ist, stehen alle diese Behandlungsformen noch im experimentellen Stadium und eignen sich (noch) nicht für eine breitere Anwendung. Der Wirksamkeitsnachweis solcher Therapien ist im Falle der MS mit ihren spontanen Schwankungen der Krankheitsmanifestationen besonders schwierig und verlangt ein sorgfältiges Studienprotokoll, grosse Fallzahlen, jahrelange Behandlungsdauer und den

Vergleich mit einer ähnlichen Patientengruppe im kontrollierten Doppelblindverfahren.⁷

Kortikosteroide

Da in der akuten MS-Plaques entzündliche Elemente und Ödeme das histologische Bild beherrschen, rechtfertigt sich der therapeutische Versuch mit Kortikosteroiden im akuten Krankheitsschub. Über Jahrzehnte wurde zu diesem Zweck ACTH verabreicht, dessen überlegene Wirkung im Vergleich mit Placebo in kontrollierten Studien belegt werden konnte.⁸

Zur Dosierung werden nicht immer einheitliche Empfehlungen gegeben. Brauchbar ist zum Beispiel das in Tabelle 1 wiedergegebene Schema.

Tabelle 1: ACTH zur Behandlung akuter MS-Schübe

1. Behandlungswoche: Täglich 1 mg ACTH (bzw. das synthetische Analogon Tetracosactid = Synacthen®) in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung intravenös
2. Behandlungswoche: Täglich 1 mg Tetracosactid intramuskulär
3. Behandlungswoche: Jeden 2. Tag 1 mg Tetracosactid intramuskulär
4. Behandlungswoche: Noch zweimal 1 mg Tetracosactid intramuskulär.

Aufgrund eines neueren, gegenüber Placebo kontrollierten Behandlungsversuches⁹ kann wegen der kürzeren Behandlungsdauer, ambulanten Durchführbarkeit und guten Wirksamkeit *Methylprednisolon* zur Behandlung des akuten MS-Schubes empfohlen werden. Ein geeignetes Behandlungsschema findet sich in Tabelle 2. Intravenöses Methylprednisolon verbessert das klinische Bild im akuten Schub signifikant rascher als ACTH.¹⁰

Tabelle 2: Methylprednisolon zur Behandlung akuter MS-Schübe

Während 5 Tagen werden täglich 500 mg Methylprednisolon (z.B. Solu-Medrol®, Urbason® solubile), aufgelöst im mitgelieferten Lösungsmittel, in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung während einer Stunde intravenös infundiert.

Immunsuppression

Das Argument, Immunsuppression in der Behandlung der MS zu verwenden, gründet auf der Analogie ihrer erwiesenen Wirkung in der Behandlung der experimentellen

allergischen Enzephalomyelitis und auf der Hypothese, dass immunologische Mechanismen in der Pathogenese der MS eine entscheidende Rolle spielen.^{11,12}

Cyclophosphamid: Hochdosiertes Cyclophosphamid (Cyclostin®, Endoxan®) wird in gewissen Zentren zur Behandlung chronisch-progredienter Formen der MS verwendet. Dabei wird das Medikament in Dosen bis zu 500 mg/Tag intravenös verabreicht; diese Therapie muss beim Sinken der Leukozytenzahl unter 4000 unbedingt abgebrochen werden. In zwei Dritteln bis drei Vierteln der Fälle soll eine *Stabilisierung* des Zustandes erreicht werden, die 12 bis 18 Monate anhält.¹³ Dann setzt die Progression wieder ein, kann aber durch erneute Behandlung nach dem gleichen Schema vielleicht noch einmal für ein Jahr aufgehalten werden. Während der akuten Behandlungsphase erleiden fast alle Patienten erhebliche *Nebenwirkungen* (Alopecie, Übelkeit, Erbrechen); auch schmerzhaft-hämorrhagische Zystitiden werden bei mehr als einem Viertel der behandelten Personen beobachtet (reichliche Flüssigkeitszufuhr unbedingt notwendig). Toxische Langzeiteffekte auf die Blutbildung oder die Ausbildung von malignen Neoplasien sind von MS-Studien wenig, von anderen Anwendungen her aber gut bekannt.¹⁴

Die angeblich positiven Wirkungen dieser Behandlung sind in anderen, ebenso sorgfältigen Studien nicht immer bestätigt worden,¹⁵ so dass sie nach wie vor als umstritten zu gelten hat und *keinesfalls für den Einsatz in der Praxis geeignet* ist.

Azathioprin: Wegen der geringeren Toxizität im Vergleich mit Cyclophosphamid wird Azathioprin (Imurek®, z.B. 2,5 bis 3 mg/kg/Tag) seit den ersten therapeutischen Versuchen vor mehr als 20 Jahren häufig zur Behandlung der MS verwendet. In einer Studie entwickelten allerdings 10 von 131 behandelten MS-Patienten später eine maligne Neoplasie.¹⁶

Im Gegensatz zu immer wieder beschriebenen Therapieerfolgen in unkontrollierten Studien und in Einzelfällen konnte in den grossen Doppelblindstudien^{17,18} nie ein überzeugender Wirkungsnachweis erbracht werden, sei es im Vergleich mit Placebo oder im Vergleich mit anderen Immunmodulatoren wie Ciclosporin.¹⁹ Aus diesem Grund kann *auch dieses Verfahren nicht* zur Behandlung der MS in der Praxis *empfohlen* werden.

Immunmodulation

COP 1: COP 1, ein synthetisches Polymer von vier Aminosäuren, welche im basischen Myelinprotein häufig vorkommen, vermochte in einem sehr sorgfältig durchgeführten doppelblinden Pilotversuch (20 mg COP 1 in 1 ml Kochsalzlösung bzw. Kochsalzlösung allein, täglich von den Patienten selbst subkutan injiziert) an 50 Patienten mit schubförmigen Verlauf und geringer Krankheitsausprägung im Vergleich mit Placebo die Schubhäufigkeit über 2 Jahre signifikant zu vermindern.²⁰

Die Bestätigung dieses ermutigenden Resultates kann nur von einer grösseren Multizenterstudie erwartet werden,

wie sie schon seit Jahren geplant ist, aber dadurch verzögert wird, dass COP 1 zur Zeit vom Hersteller nicht wieder zur Verfügung gestellt wird.

Interferone: Wegen ihrer antiviralen und immunmodulatorischen Wirkung werden Interferone zur Behandlung der MS eingesetzt. Nachdem Alpha- und Beta-Interferone in Studien mit kleinen Patientenzahlen eine gewisse günstige Wirkung auf die Schubfrequenz zeigen konnten, sind grössere Studien gerechtfertigt, in denen «reiner» rekombinierte Interferone verwendet werden. Die intrathekale Applikation ist allerdings umstritten. Gamma-Interferon dagegen verschlechtert den Zustand²¹ und muss deshalb als kontraindiziert gelten.

Eine ganze Reihe von weiteren – zum Teil sehr aufwendigen – Behandlungsverfahren sollen ebenfalls auf das Immunsystem einwirken, wobei der Wirkungsmechanismus in den meisten Fällen nicht bekannt ist. Dazu gehören das Anti-Lymphozyten-Globulin, die Plasmapherese, Laevamisol, die Sauerstoff-Überdrucktherapie und weitere Verfahren, die auf Grund von Fallberichten oder offenen Therapiestudien angepriesen werden. *Keines* davon hat sich aber bisher in rigorosen Prüfungen so weit bewährt, dass es für die Verwendung ausserhalb von kontrollierten Studien empfohlen werden könnte.

Echte medikamentöse Fortschritte in der medikamentösen Behandlung der MS beschränken sich also auf die symptomatische Therapie. Dort allerdings sind sie von grossem Nutzen für die Patienten.

Kommentar

Das Prinzip «Primum nihil nocere» soll mahnend den Praktiker bei der Wahl seiner Therapie dieser bisher unheilbaren Krankheit begleiten. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf das meist jugendliche Erkrankungsalter, die kaum verkürzte Lebenserwartung und die zunehmenden Risiken einer Langzeit-Chemotherapie, deren verlaufsverbessernde Wirkung bisher trotz zahlreicher klinischer Studien noch nicht allgemein bewiesen werden konnte.

Kortikosteroide in der Behandlung akuter Schübe haben inzwischen ihren Stellenwert gefunden. Eine zusätzliche Indikation scheint sich auch in den chronisch-progressiven MS-Formen mit im Vordergrund stehender Spastizität aufzuzeigen. Unter individuell dosierten Stosstherapien zeigten sich in meinem Krankengut bei therapierefraktären Paraspastikern bisher günstige Verläufe. Ob durch die im Text erwähnte intravenöse Methylprednisolon-Therapie bessere Effekte mit noch weniger Nebenwirkungen erhalten werden kann, muss sich in Ergebnissen weiterer Studien erweisen. Compston berichtet über seine günstigen Erfahrungen dieser Therapieform sowohl bezüglich schubartiger als auch progressiver Verlaufsformen; bei letzteren soll sich Methylprednisolon besonders durch eine Reduktion der Spastizität auszeichnen.²² Die Vermutung einer direkten Wirkung auf den Skelettmuskel wird geäussert, ähnlich wie zum Beispiel bei Dantrolen (Dantamacrin®).

R. Tscholl

Literatur

- 1 C.H. Smolenski in: B. Conrad et al. (Herausgeber): Die klinische Wertung der Spastizität, p.101, Schattauer Stuttgart, 1984
- 2 Y. Lapierre et al.: Can. J. Neurol. Sci.14: 513, 1987
- 3 J. Kesselring: Ther. Umschau45: 31, 1988
- 4 A.F. Sabra et al.: Neurology32: 912, 1982
- 5 J. Kesselring: Schweiz. Med. Wschr.115: 1054, 1985
- 6 T.J. Murray: Can. J. Neurol. Sci.12: 251, 1985
- 7 J.H. Noseworthy: Neurology38 (Suppl. 2): 73, 1988
- 8 A.S. Rose et al.: Neurology20 (Suppl.): 1, 1970
- 9 N.M. Milligan et al.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry50: 511, 1987
- 10 M.P. Barnes et al.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry48: 157, 1985
- 11 R.P. Lisak: Neurology38 (Suppl. 2): 5, 1988
- 12 H.L. Weiner und D.A. Hafler: Ann. Neurol.23: 211, 1988
- 13 J.L. Carter et al.: Neurology38 (Suppl. 2): 9, 1988
- 14 H.C. Purl und R.A. Campbell: Lancet1: 1306, 1977
- 15 W.H. Likosky: Neurology38 (Suppl. 2): 5, 1988
- 16 F. Lhermitte et al.: Lancet1: 276, 1984
- 17 J. Mertin et al.: Lancet2: 351, 1982
- 18 British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group: Lancet 2: 180, 1988
- 19 L. Kappos et al.: Ann. Neurol.23: 56, 1988
- 20 M.B. Bornstein et al.: N. Engl. J. Med.317: 408, 1987
- 21 H.S. Panitch et al.: Neurology37: 1097, 1987
- 22 A. Compston: Arch. Neurol.45: 669, 1988

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. J. Kesselring, Klinik Valens, Rheuma- und Rehabilitationszentrum, CH-7311 Valens
Dr. Ch. Balmer, Kurzentrum Rheinfelden, CH-4310 Rheinfelden
Prof. Dr. G. Baumgartner, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Dr. J. Mertin, St.Gallische Höhenklinik Walenstadtberg, CH-8881 Knoblisbühl
Dr. R. Tscholl, Oberer Graben 4, CH-8400 Winterthur

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg (Wil)
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.