



Schriftenreihe Neurologie 32

Herausgeber

H. J. Bauer, Göttingen · G. Baumgartner, Zürich · A. N. Davison, London
H. Gänshirt, Heidelberg

Beirat

H. Caspers, Münster · H. Hager, Gießen · M. Mumenthaler, Bern
A. Pentschew, Baltimore · G. Pilleri, Bern · G. Quadbeck, Heidelberg
F. Seitelberger, Wien · W. Tönnis, Köln

- Band 23 **Schnüffelsucht und Schnüfflerneuropathie**
Von H. Altenkirch
- Band 24 **Chronomorphologie der zerebralen Durchblutungsstörungen**
Von R. Schröder
- Band 25 **Comparative Neuropathology of Chronic Experimental Allergic
Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis**
By H. Lassmann
- Band 26 **Visuelle Halluzinationen im hemianopen Feld bei homonymer
Hemianopsie**
Von H. W. Kölmel
- Band 27 **Die Strahlenmyelopathie. Klinische Analyse des Krankheitsbildes**
Von P. Berlit
- Band 28 **Nebenwirkungen von Antiepileptika bei Langzeitmedikation**
Eine klinisch-statistische Studie
Von K.-H. Krause
- Band 29 **Sakkadische Augenbewegungen in der neurologischen und
ophthalmologischen Diagnostik**
Von O. Meienberg
- Band 30 **Lokale IgG-Produktion im Liquor bei multipler Sklerose**
Von H. Schipper
- Band 31 **Verlaufsformen der experimentell-allergischen Neuritis**
Elektrophysiologische Untersuchungen und Behandlung durch
Plasmaseparation
Von H. Wiethölter
- Band 32 **Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose mit
Cyclosporin A und Azathioprin**
Von L. Kappos

Ludwig Kappos

Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose mit Cyclosporin A und Azathioprin

Langzeiteffekte, Risiken, kernspintomographische
und immunologische Befunde

Mit 20 Abbildungen

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
London Paris Tokyo Hong Kong

Priv.-Doz. Dr. med. LUDWIG KAPPOS
Leiter der Neurologischen Universitätspoliklinik
Kantonsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

ISBN-13: 978-3-642-74877-6
DOI: 10.1007/978-3-642-74876-9

e-ISBN-13: 978-3-642-74876-9

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1990
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1990

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

2125/3130 (3011)-543210 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

"Unkenntnis der Ätiologie, Fehlen von der menschlichen Erkrankung vergleichbaren tierexperimentellen Befunden und nicht zuletzt der individuelle, oft wechselnde und immer unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung sind u.a. als Ursachen für unsere therapeutische Unsicherheit und Hilflosigkeit zu nennen. Die häufigen Spontanremissionen (nach großen Statistiken kommen solche bei 50 bis 30 % der Kranken vor) haben zur "Entdeckung" zahlreicher Behandlungsmethoden geführt, deren günstige Erfolge aber bisher in keinem Fall kritischen Nachprüfungen standhielten."

(Mertens 1955)

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Übersicht zu Thematik und Gliederung	1
1.2	Multiple Sklerose	2
1.2.1	Definition, Häufigkeit, Historisches, pathologische Anatomie	2
1.2.2	Derzeitiges Verständnis der Pathogenese und Ätiologie	4
1.2.2.1	Epidemiologische Befunde	6
1.2.2.2	Genetische Studien	7
1.2.2.3	Virologische Befunde	8
1.2.2.4	Experimentelle Autoimmunenkephalomyelitis und das Verständnis der Immunpathogenese der MS	10
1.2.3	Diagnose	15
1.2.4	Verlauf, Prognose hinsichtlich Behinderung und Arbeitsfähigkeit	16
1.2.5	Mortalität	21
1.2.6	Malignominzidenz	24
1.3	Therapie der multiplen Sklerose	24
1.3.1	Probleme bei der Therapiebeurteilung	25
1.3.2	Symptomatische Therapie	26
1.3.3	Pathogenetisch orientierte Therapieansätze	27
1.3.3.1	Übersicht	28
1.3.3.2	Kortikosteroide	29
1.3.3.3	Azathioprin	30
1.3.3.4	Cyclosporin A	37
2	Methodik	43
2.1	Retrospektive Paarvergleichsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Azathioprin	43
2.1.1	Paarbildungskriterien	43
2.1.2	Datengewinnung	43
2.2	Untersuchung zum Langzeitrisiko einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin	44
2.2.1	Patientenkollektiv	44

VIII

2.2.2	Auswertungskriterien, Einteilung der Patienten	44
2.2.3	Überlebenszeitanalyse	44
2.2.4	Malignominzidenz, Vergleich mit der Normalbevölkerung	45
2.3	Doppelblind geführte, kontrollierte Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Cyclosporin A und Azathioprin in der Langzeitbehandlung der multiplen Sklerose	45
2.3.1	Fragestellung	45
2.3.2	Ein- und Ausschlußkriterien	46
2.3.3	Randomisierung	47
2.3.4	Behandlungsmodalitäten	47
2.3.5	Sicherung des Doppelblind-Charakters der Studie	48
2.3.6	Beurteilung der Therapieeffekte	49
2.3.6.1	Klinisch-neurologische Untersuchung	49
2.3.6.2	Schubhäufigkeit	49
2.3.6.3	Selbstbeurteilung der Patienten	50
2.3.6.4	Evozierte Potentiale	50
2.3.6.5	Neuropsychologische Untersuchungen	51
2.3.6.6	Erfassung der Compliance, Erkennung von Nebenwirkungen	51
2.3.6.7	Magnetische Resonanztomographie	52
2.3.6.8	Immunologische Verlaufsparemeter	53
2.4	Statistische Auswertung	56
2.4.1	Retrospektive Paarvergleichsstudie zur Wirksamkeit von Azathioprin	56
2.4.2	Retrospektive Studie zur Erfassung der Langzeitnebenwirkungen von Azathioprin	57
2.4.3	Kontrollierte Studie zum Vergleich von Cyclosporin A und Azathioprin	57
2.4.3.1	Auswertung der klinischen Parameter	57
2.4.3.2	Vorausschätzung des Stichprobenumfangs	58
2.4.3.3	Auswertung der immunologischen Befunde	59
3	Ergebnisse und Diskussion	60
3.1	Retrospektive Paarvergleichsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Azathioprin	60
3.1.1	Erfasste Patienten	60
3.1.2	Vergleichbarkeit der Gruppen	60

3.1.3	Vergleich des Behinderungsgrades nach über 10jährigem Verlauf	63
3.1.4	Todesursachen	64
3.1.5	Dauer der Einnahme/Compliance	64
3.1.6	Diskussion	65
3.2	Untersuchung zum Langzeitrisiko einer immun- suppressiven Therapie mit Azathioprin	68
3.2.1	Erfasste Patienten, Nachbeobachtungszeitraum	68
3.2.2	Vorkommen von Nebenwirkungen	69
3.2.3	Mortalität	71
3.2.4	Inzidenz maligner Neoplasien	73
3.2.5	Vergleich der gefundenen Malignominzidenz mit der Normalbevölkerung	76
3.2.6	Diskussion	76
3.2.6.1	Erfasste Nebenwirkungen	76
3.2.6.2	Mortalität	77
3.2.6.3	Todesursachen	79
3.2.6.4	Malignominzidenz	79
3.3	Doppelblind geführte, kontrollierte Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Cyclosporin A und Azathioprin in der Langzeitbehandlung der multiplen Sklerose	81
3.3.1	Beteiligte Patienten; Vergleichbarkeit der Therapiegruppen	81
3.3.2	Vorzeitige Ausfälle, Therapieabbrüche	81
3.3.3	Mitarbeit der Patienten	84
3.3.4	Effekte der Behandlung	85
3.3.5	Einfluß von Verlaufsform sowie Dauer der Erkrankung auf die Therapieeffekte	92
3.3.6	Einfluß der Compliance bzw. des Medikamentenspiegels	95
3.3.7	Gewährleistung des Doppelblind-Charakters der Studie	95
3.3.8	Korrelation der klinischen Parameter untereinander	95
3.3.9	Die magnetische Resonanztomographie als Verlaufskriterium	96
3.3.9.1	Untersuchte Patienten, Vergleichbarkeit der Gruppen	96
3.3.9.2	Beurteilung der Therapieeffekte	97
3.3.9.3	Vergleichende Betrachtung klinischer und kernspintomographischer Kriterien	99
3.3.10	Immunologische Befunde	105

3.3.10.1	Immunglobulinspiegel im Serum	105
3.3.10.2	Phänotypische Charakterisierung der Lymphozyten	106
3.3.10.3	T-Lymphozyten-Kulturen nach PHA- und PPD-Stimulation	108
3.3.10.4	T-Lymphozyten-Kulturen nach PHA-Stimulation und Zugabe von Cyclosporin in unterschiedlichen Konzentrationen	108
3.3.10.5	Korrelation zum klinischen Verlauf	108
3.3.11	Nebenwirkungen der Behandlung	112
3.3.11.1	Klinische Nebenwirkungen	112
3.3.11.2	Pathologische Laborwerte und Hypertonie	115
3.3.12	Diskussion	120
3.3.12.1	Klinische Befunde	120
3.3.12.2	Kernspintomographie	124
3.3.12.3	Immunologische Befunde	126
4	Zusammenfassung	130
5	Danksagung	134
6	Anhang	135
	A 1: Vergleich der 12 Patientenpaare mit identischer Verlaufsform	135
	A 2: Verstorbene Patienten in der Paarvergleichsstudie	135
	A 3: Neurostatus	136
	A 4: Erweiterte Kurtzke - Skala (EDSS)	141
	A 5: Selbstbeurteilungsskala (SBÄMS)	145
	Literaturverzeichnis	148
	Stichwortverzeichnis	197