

Postępowanie w rzutach w przebiegu stwardnienia rozsianego

Pavle Repovic, MD, PhD,^a Fred D. Lublin, MD^b

^a Multiple Sclerosis Center,
Swedish Neuroscience
Institute, Seattle,
Stany Zjednoczone

^b Corinne Goldsmith Dickinson
Center for Multiple Sclerosis,
Department of Neurology,
Mount Sinai Medical Center,
New York, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Fred D. Lublin, MD
Corinne Goldsmith Dickinson
Center for Multiple Sclerosis,
Department of Neurology,
Mount Sinai Medical Center,
5 East 98th Street, Box 1138,
New York, NY 10029, USA

e-mail: fred.lublin@exchange.
mssm.edu

Neurol Clin 29 (2011) 389-400

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (6): 32-39

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, obostrzenie, rzut, kortykosteroidy, leczenie

Dla większości chorych na stwardnienie rozsiane (SM) obostrzenie bądź rzut jest bardzo wyraźnym przypomnieniem o nieprzewidywalności ich choroby. Niezależnie od tego, czy określane są jako obostrzenia, nasilenia, rzuty czy ataki, są one kluczowym objawem u około 85% chorych z SM. Dla tych pacjentów żadna z cech choroby nie jest tak stresująca, jak możliwość nagłego wystąpienia objawów neurologicznych, pojawiających się niespodziewanie i mających różne nasilenie. Pojmowanie, czym jest rzut choroby, zmieniało się wraz z rozwojem wiedzy o istocie stwardnienia rozsianego. Najczęściej obostrzenie określa się jako pojawienie się nowych objawów neurologicznych utrzymujących się co najmniej 24 godziny przy braku gorączki lub innych cech infekcji.¹ Od reguły tej istnieją jednak wyjątki. Obostrzenie może przejawiać się jako napadowe występowanie objawów nawracających w stereotypowy sposób w ciągu dnia, trwających nie dłużej niż kilka sekund lub minut. (Pozostaje jednak dyskusyjne, czy tego typu objawy napadowe spełniają definicję rzutu SM – przyp. red.) Jeżeli nie uda się ustalić innej przyczyny, za obostrzenie można uważać także nasilenie uprzednio istniejących objawów. W większości rzutów objawy narastają w ciągu godzin lub dni, aczkolwiek opisywano także nagły początek. Natomiast narastanie objawów neurologicznych w ciągu miesięcy przemawia raczej za stwardnieniem rozsianym o przebiegu postępującym (pierwotnie lub wtórnie).

Rzut może przebiegać pod postacią różnych objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), od typowego zapalenia nerwu wzrokowego do śpiączki i obrzęku płuc.^{2,3} Może on być przypadkowy (z dowolnym spektrum objawów), często dotyczy jednak już uprzednio zajętych struktur neuroanatomicznych. Na przykład gdy pierwszy rzut choroby przebiega pod postacią zapalenia nerwu wzrokowego lub objawów zajęcia rdzenia kręgowego, prawdopodobieństwo późniejszego rzutu o takiej samej symptomatologii jest sześciokrotnie większe w przypadku pierwotnego zajęcia nerwu wzrokowego i trzykrotnie dla rdzenia kręgowego.⁴

Wiadomo, że wysoka temperatura otoczenia prowadząca do przegrzania organizmu, gorączka i infekcje mogą wywoływać pojawienie się objawów obecnych przy uprzednim obostrzeniu. Taki nawrót objawów określa się mianem rzutu rzekomego i uznaje się, że wynika on z zależnego od temperatury bloku przewodzenia w zajętych przez demielinizację szlakach nerwowych.⁵ Ostatnio do listy czynników mogących wywoływać rzuty rzekome dołączyła memantyna, agonista N-metylo-D-asparagianinu, co sugeruje rolę NMDA w tym procesie.⁶ Uważa się, że objawy rzutu rzekomego ustępują, gdy czynnik go wywołujący zostaje wyeliminowany. Jednak niekiedy także infekcje mogą powodować wystąpienie prawdziwego rzutu choroby.⁷

Po okresie obostrzenia dochodzi do etapu samonaprawy o różnym czasie trwania, objawiającym się klinicznie ustępowaniem objawów (remisją). Objawy kliniczne mogą wycofać się całkowicie (co ma zazwyczaj miejsce we wczesnej fazie trwania choroby), zwykle jednak pozostają resztkowe objawy neurologiczne, co przyczynia się do postępującej niesprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego.⁸⁻¹¹ Zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby jest podstawą współczesnej terapii stwardnienia rozsianego. Niemniej jednak żadna z obecnie dostępnych metod leczenia nie jest w stanie całkowicie wyeliminować ryzyka wystąpienia rzutu. Dlatego odpowiednie postępowanie

w przypadku obostrzenia jest kluczowym zagadnieniem w leczeniu stwardnienia rozlanego. Poniższa praca przeglądowa omawia aktualny stan wiedzy na temat leczenia rzutu SM.

Kortykosteroidy

Kortykosteroidy są stosowane w leczeniu rzutów stwardnienia rozlanego od lat 50. XX wieku. Pierwsze doniesienia na temat ich zastosowania opublikowali Jonsson i wsp.¹² oraz Glaser i Merritt¹³ w 1951 roku. Dopiero jednak w 1970 roku w pierwszym dużym randomizowanym badaniu klinicznym uzyskano dowody na poparcie tezy o skuteczności kortykosteroidów jako metody leczenia rzutu.¹⁴ W tym przełomowym badaniu, dotychczas największym dotyczącym leczenia rzutów stwardnienia rozlanego, Rose i wsp.¹⁴ włączyli 197 pacjentów do podwójnie ślepej próby: jedna grupa (94 chorych) otrzymywała placebo, natomiast drugiej (103 chorych) podawano domięśniowo hormon adrenokortykotropowy (ACTH) według następującego schematu: 40 jednostek dwa razy na dobę przez 7 dni, potem 20 jednostek dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 20 jednostek na dobę przez trzy dni. Do badania włączano jedynie pacjentów z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym, u których w ciągu poprzedzających 8 tygodni doszło do obostrzenia choroby i nie obserwowano samoistnej poprawy lub była ona niewielka. Stan kliniczny chorych oceniano przed włączeniem do badania, a następnie raz w tygodniu przez miesiąc. U pacjentów leczonych ACTH częściej obserwowano poprawę niż w grupie otrzymującej placebo i dochodziło do niej wcześniej. Natomiast nie wykazano, że u chorych leczonych ACTH poprawa była wyraźniejsza niż w grupie, w której stosowano placebo.

Omawiane badanie odegrało niezwykle istotną rolę w wytyczeniu kierunku dalszych prac poświęconych leczeniu rzutów stwardnienia rozlanego. Zastosowano w nim siedem różnych metod oceny: skalę stopnia niesprawności (Disability Status Scale, DSS), ogólną ocenę kliniczną stanu pacjenta, rutynowe badanie neurologiczne, ocenę układów funkcjonalnych, ocenę zmienności objawów w okresie siedmiu dni, ocenę nasilenia istniejących objawów oraz ilościową ocenę objawów neurologicznych. Porównując różne metody oceny, badacze stwierdzili, że „skala stopnia niesprawności w połączeniu z oceną układów funkcjonalnych stanowi najodpowiedniejszą metodę oceny zmian zachodzących w procesie leczenia stwardnienia rozlanego i spośród wszystkich zastosowanych w tym badaniu metod jest najlepszym wskaźnikiem poprawy bądź pogorszenia”.¹⁴

W 1985 roku Durelli i wsp.¹⁵ opublikowali wyniki pierwszego randomizowanego badania oceniającego dożylne podawanie kortykosteroidów. W badaniu z podwójnie ślepą próbą wzięło udział 23 pacjentów, którym podawano dożylnie metyloprednizolon lub placebo. Łącznie 13 chorych otrzymało metyloprednizolon dożylnie w stopniowo zmniejszanych dawkach (w sumie 100,5 mg/kg w ciągu 15 dni); następnie

pacjentom w obu grupach, leczonej i przyjmującej placebo, włączono doustnie prednizon w dawkach powoli zmniejszanych w ciągu 120 dni. Prawdopodobieństwo poprawy w 5, 10 i 15 dniu leczenia było większe u chorych otrzymujących w początkowym okresie metyloprednizolon, przy czym poprawę określano jako zmniejszenie o co najmniej 1 punkt niesprawności ocenianej w rozszerzonej skali stanu niesprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Badacze stwierdzili, że dożylne podawanie metyloprednizolonu skracał czas trwania rzutu i zwiększał szansę na poprawę w okresie 15 dni. Nie oceniano jednak stopnia poprawy. Ponadto, mimo że dożylne podawanie metyloprednizolonu był na ogół dobrze tolerowany, u większości pacjentów później, w okresie przewlekłego doustnego stosowania prednizonu, obserwowano poważne objawy niepożądane.

W badaniu przeprowadzonym przez Milligana i wsp.,¹⁶ w którym nie podawano kortykosteroidów doustnie, a jedynie parenteralnie, wzięło udział 50 pacjentów: 22 chorych w okresie rzutu i 28 w fazie postępującej. Pacjenci otrzymali metyloprednizolon w dawce 500 mg dożylnie lub placebo (roztwór soli fizjologicznej) przez 5 dni (łączna dawka leku wynosiła 2500 mg). U pacjentów leczonych w czasie rzutu metyloprednizolonem deficyt neurologiczny oceniany w skali DSS po upływie tygodnia, a następnie 4 tygodni terapii były istotnie mniejsze w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Skuteczność kortykosteroidów w leczeniu rzutów w przebiegu stwardnienia rozlanego została następnie potwierdzona w wielu metaanalizach. Uwzględniając omówione powyżej badania, Filippini i wsp.¹⁷ stwierdzili, że podawanie ACTH lub metyloprednizolonu zmniejsza ryzyko pogorszenia lub braku poprawy w ciągu 5 tygodni od wystąpienia rzutu (iloraz szans Peto 0,37). Wynik ten oznacza, że z każdych 1000 chorych leczonych ACTH lub metyloprednizolonem, u 247 dojdzie do poprawy w ciągu 5 tygodni w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Nieco większą skuteczność, lecz nieistotną statystycznie, wykazano dla metyloprednizolonu w porównaniu z ACTH. W metaanalizie przeprowadzonej przez Millera i wsp.¹⁸ wykazano również korzystny wpływ metyloprednizolonu na zmniejszanie punktacji w skali EDSS średnio o 0,76 punktu w porównaniu z placebo w ciągu tygodnia lub 3-4 tygodni.

DROGA PODAWANIA KORTYKOSTEROIDÓW

Parenteralne podawanie kortykosteroidów jest metodą nie tylko kłopotliwą dla pacjentów, lecz także kosztowną i obciążoną ryzykiem związanym z nakłuciem żyły obwodowej. Kortykosteroidy stosowane doustnie, w zależności od rodzaju preparatu, można dawkować tak, aby osiągnąć biodostępność podobną do podawanych pozajelitowo. W niewielkim badaniu Miller i wsp.¹⁹ wykazali, że w ciągu 24 godzin zarówno po podaniu 1250 mg prednizonu doustnie oraz 1000 mg metyloprednizolonu dożylnie lek osiągał tą samą wartość średniego pola powierzchni pod krzywą, czyli głównego parametru oceniającego biodostępność. Dwie

drogi podawania różniły się pod względem czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (godzina dla dożylnie podawanego metyloprednizolonu *vs* 2 godziny dla prednizonu) oraz wartości maksymalnego stężenia we krwi (około 12 mg/ml dla metyloprednizolonu podawanego dożylnie *vs* 4 mg/ml dla prednizonu).

W 1998 roku Sellebjerg i wsp.²⁰ przedstawili wyniki badania dotyczącego podawania metyloprednizolonu doustnie w leczeniu rzutu stwardnienia rozsianego. Łącznie 25 pacjentów zostało losowo przydzielonych do dwóch grup: jedna otrzymywała placebo, a druga metyloprednizolon doustnie w dawce 500 mg przez 5 dni, a następnie w dawkach stopniowo zmniejszanych przez 10 dni z zachowaniem podwójnie ślepego charakteru próby (łączna dawka steroidów wynosiła 3676 mg). U chorych leczonych metyloprednizolonem w porównaniu z placebo uzyskano istotną statystycznie poprawę o co najmniej 1 punkt w skali EDSS w 1, 3 i 8 tygodniu. W podobnym badaniu wykazano skuteczność doustnie podawanych kortykosteroidów w terapii zapalenia nerwu wzrokowego.²¹

Doniesienia Sellebjerga i wsp.,²⁰ dotyczące skuteczności doustnie podawanych steroidów podważono jednak w znacznie większym badaniu z udziałem chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego (Optic Neuritis Treatment Trial, ONTT), którego wyniki opublikowano w 1992 r.²² Do badania włączono 457 pacjentów z ostrym jednostronnym zapaleniem nerwu wzrokowego. Chorych przydzielono losowo do jednej z 3 grup: otrzymującej doustnie placebo, doustnie prednizon (1 mg/kg/24 h przez 14 dni) lub dożylnie metyloprednizolon (250 mg co 6 godzin przez 3 dni, a następnie prednizon doustnie 1 mg/kg/24 h przez 11 dni). Pacjentom z każdej z grup podawano następnie prednizon doustnie w dawkach stopniowo zmniejszanych w dniu 15 (20 mg), 16 (10 mg) i 18 (10 mg). Próba była zaślepiona jedynie między grupami, które nie otrzymywały leku dożylnie (prednizon i placebo), natomiast nie w odniesieniu do grupy leczonej w ten sposób. Mimo że u większości pacjentów we wszystkich grupach doszło do poprawy w zakresie ostrości widzenia w ciągu 2 tygodni, poprawa była istotnie szybsza u chorych leczonych dożylnie metyloprednizolonem w porównaniu z grupą placebo, przy czym największą różnicę odnotowano między 4 a 15 dniem. Następnie różnica między grupami malała i po roku obserwacji była jedynie nieznaczna. U pacjentów leczonych małą dawką prednizonu doustnie nie odnotowano różnicy pod względem dynamiki ustępowania objawów w porównaniu z grupą placebo. Spośród wielu proponowanych prób wyjaśnień mogących tłumaczyć różnice w wynikach między grupami otrzymującymi prednizon i dożylny metyloprednizolon jedna z nich sugerowała, że podawanie doustne mogło być mniej skuteczne niż dożylnie. W innych podkreślano raczej, że przyczyną odmiennej skuteczności jest różnica w dawce leku, a nie w drodze jego podawania.

W kilku innych badaniach próbowano również ustalić, czy dożylna i doustna droga podawania leku mogą być równoważne. Alam i wsp.²³ przeprowadzili kontrolowane placebo

badanie z podwójnie ślepą próbą u 35 pacjentów, którym podawano metyloprednizolon w dawce 500 mg, dożylnie lub doustnie przez 5 dni. Nie zaobserwowano istotnych różnic w punktacji EDSS między grupami w 5 i 28 dniu po zastosowaniu kortykosteroidów. Badanie to mogło nie mieć jednak odpowiedniej mocy statystycznej (różnica 10% jest możliwa do stwierdzenia przy liczbie 98 pacjentów w każdej z grup).

Barnes i wsp.²⁴ przedstawili wyniki badania z podwójnie ślepą próbą z udziałem 80 pacjentów, których losowo przydzielono do dwóch grup: jedna otrzymywała metyloprednizolon dożylnie (1 g/24 h przez 3 dni), druga doustnie (48 mg/24 h przez 7 dni, potem 24 mg przez 7 dni, a następnie 12 mg przez 7 dni). W żadnym momencie w trakcie tego badania (w okresie 1-24 tygodni) nie zaobserwowano różnic pod względem punktacji w skali EDSS, skali oceny chodzenia Hausera czy skali funkcji ruchowej ramion. Próba ta miała wystarczającą moc statystyczną (ponad 90%), aby wykazać jednopunktową różnicę w skali EDSS w okresie 4 tygodni (pierwszorzędowy punkt końcowy), lecz jej celem nie była ocena równoważności.

Marinelli i wsp.²⁵ w grupie 50 pacjentów przeprowadzili badanie oceniające równoważność metyloprednizolonu podawanego drogą dożylną i doustną (obydwa w dawce 1 g/24 h przez 5 dni). Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu było zmniejszenie liczby zmian w obrazowaniu magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) ulegających wzmocnieniu po podaniu gadoliny, wykonanym po upływie tygodnia. W porównaniu tym doustnie podawany metyloprednizolon okazał się nie mniej skuteczny niż postać dożylna, nawet po uwzględnieniu, że w grupie leczonej doustnie w wyjściowym badaniu MR stwierdzono więcej wzmacniających się zmian. W obu leczonych grupach nie odnotowano także różnic pod względem punktacji w skali EDSS.

W metaanalizie porównującej dożylną i doustną drogę podania metyloprednizolonu w leczeniu rzutów nie wykazano istotnych różnic w skuteczności obu metod podania leku, definiowanej jako poprawa wyniku w skali EDSS po 4 tygodniach terapii.²⁶ Jednak ze względu na małą liczbę pacjentów oraz odmienności metodologiczne analizowanych prób badacze stwierdzili, że nie można obecnie jednoznacznie wykazać równoważności w zakresie skuteczności kortykosteroidów podawanych doustnie i dożylnie, biorąc pod uwagę zarówno ich skuteczność, jak i bezpieczeństwo.

Oprócz postaci doustnej analizom poddano także dokanałowe stosowanie kortykosteroidów w leczeniu rzutów stwardnienia rozsianego. Dokanałowa droga podawania nie okazała się skuteczniejsza od dożylniej, a z uwagi na inwazyjny charakter tej terapii, przeprowadzono niewiele badań nad tą drogą stosowania kortykosteroidoterapii.²⁷

DAWKA I RODZAJ KORTYKOSTEROIDÓW

Najwcześniejszą próbę porównania różnych rodzajów kortykosteroidów podjęli Abruzzese i wsp.,²⁸ lecz badanie to miało charakter otwarty. Barnes i wsp.²⁹ porównywali

TABELA. BADANIA PORÓWNUJĄCE RÓŻNE PREPARATY I DROGI PODAWANIA KORTYKOSTEROIDÓW W TERAPII RZUTÓW STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Badanie	Grupa 1 (łączna dawka [mg]), n	Grupa 2 (łączna dawka), n	Grupa 3 (łączna dawka [mg]) n	Definicja rzutu	Ocena w skali EDSS
Barnes i wsp. ²⁹ 1985	MP i.v. (7000), 14 1000 mg × 7 dni	ACTH i.m. (1120 U), 11 80 U × 7 dni 60 U × 7 dni 20 U × 7 dni		CDMS, bez poprawy w ciągu 4 tygodni, EDSS 3,9-4,4	0, 3, 7, 30, 90 dni
Thompson i wsp. ³⁰ 1989	MP i.v. (3000), 29 1000 mg × 3 dni + placebo i.m.	ACTH i.m. (750 U), 32 80 U × 7 dni 60 U × 4 dni 20 U × 3 dni + placebo i.v		CDMS w ciągu 4 tygodni, bez poprawy, EDSS <5, EDSS przed rzutem 4,3-4,6	3, 7, 14, 30, 90 dni
La Mantia i wsp. ³² 1994	MP i.v. (390), 10 40 mg × 7 dni 20 mg × 4 dni 10 mg × 3 dni	MP i.v. (5750), 10 1000 mg × 3 dni 500 mg × 3 dni 250 mg × 3 dni 125 mg × 3 dni 62,5 mg × 3 dni	Deksametazon (78), 11 8 mg × 7 dni 4 mg × 4 dni 2 mg × 3 dni	RRMS, EDSS nie mniej niż 1, powyżej 6 dni, poniżej 4 tygodni, EDSS bez poprawy 4,36-4,77	-1, 2, 4, 7, 14, 30, 60, 120, 180, 365 dni
Milanese i wsp. ³¹ 1989	MP i.v. (390), 10 40 mg × 7 dni 20 mg × 4 dni 10 mg × 3 dni	ACTH i.m.(487,5 U), 10 50 U × 7 dni 25 U × 4 dni 12,5 U × 3 dni	Deksametazon (78), 10 8 mg × 7 dni 4 mg × 4 dni 2 mg × 3 dni	Czas powyżej 1 dnia, poniżej 4 tygodni, EDSS 0,75-2,7	-1, 2, 4, 7, 14, 15, 60, 120, 180 dni
Oliveri i wsp. ³³ 1998	MP i.v. (2500), 15 500 mg × 5 dni	MP i.v. (10 000), 14 2000 mg × 5 dni		Poniżej 2 tygodni, co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po gadolinie, bez poprawy	0, 7, 15, 30, 60 dni
Barnes i wsp. ²⁴ 1997	MP i.v. (3000), 38 1000 mg × 3 dni	MP p.o. (588), 42 48 mg × 7 dni 24 mg × 7 dni 12 mg × 7 dni		Poniżej 4 tygodni	

MP – metyloprednizolon, CDMS – klinicznie pewne stwardnienie rozlane, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego.

podawany dożylnie metyloprednizolon i domięśniowo ACTH (tabela) w randomizowanym zaślepionym badaniu i wykazali, że dożylnie podawany metyloprednizolon powoduje szybsze ustępowanie objawów niż ACTH w 7 i 28 dniu terapii, ale już po upływie 3 miesięcy od początku badania nie obserwowano różnic między leczonymi grupami. W kolejnych badaniach nie potwierdzono przewagi metyloprednizolonu nad ACTH. Thompson i wsp.³⁰ przeprowadzili randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą, porównujące dożylnie podawany metyloprednizolon i ACTH u 61 pacjentów. Mimo że dawki leków różniły się od stosowanych przez Barnesa i wsp., badacze nie wykazali różnic w skuteczności ocenianej w skali EDSS w okresie od 3 dni do 3 miesięcy. W innym badaniu, którego autorami byli Milanese i wsp.,³¹ 30 pacjentów włączono z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby do grup otrzymujących dożylnie ACTH, deksametazon (78 mg) oraz małą dawkę metyloprednizolonu (390 mg) (tabela). Po upływie 7 i 30 dnia terapii pacjenci leczeni ACTH i deksametazonem uzyskali lepszy wynik w skali EDSS niż pacjenci

otrzymujący metyloprednizolon. Jednak grupy chorych nie zostały prawidłowo dobrane pod względem czasu trwania choroby (43 miesiące w grupie leczonej ACTH vs 75-85 miesięcy w pozostałych) oraz wyjściowej punktacji w skali EDSS przed wystąpieniem rzutu (2,7 w grupie leczonej metyloprednizolonem vs 0,75-1 w pozostałych). W grupie otrzymującej metyloprednizolon było ponadto więcej chorych z postępującą postacią stwardnienia rozlanego. Podobne badanie, porównujące deksametazon z dwiema dawkami metyloprednizolonu (dużą i małą) podawanym dożylnie, przeprowadzili La Mantia i wsp.³² Deksametazon i większa dawka metyloprednizolonu okazały się podobnie skuteczne pod względem liczby pacjentów, u których uzyskano poprawę po miesiącu (odpowiednio 10 z 11 i 8 z 10), nawet mimo że czas trwania choroby był znacznie dłuższy w grupie leczonej dużymi dawkami metyloprednizolonu w porównaniu do grupy leczonej deksametazonem (117 vs 30 miesięcy). W grupie leczonej małymi dawkami metyloprednizolonu poprawę zaobserwowano u 4 z 10 pacjentów.

Nie zostało ustalone, jaką dawkę metyloprednizolonu należy uznać za dużą, lecz niektórzy autorzy sugerują, że za taką można uznać łączną dawkę przekraczającą 500 mg.¹⁸ Według tych kryteriów Oliveri i wsp.³³ porównali bardzo duże (10 000 mg) oraz duże (2500 mg) dawki metyloprednizolonu podawanego dożylnie w ciągu 5 dni u 31 pacjentów z rzutem stwardnienia rozsianego. Jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu ustalono zmianę punktacji w skali EDSS oraz liczbę zmian w MR ulegających wzmocnieniu po podaniu gadoliny. Badacze wykazali, że obie dawki leku były równie skuteczne pod względem poprawy w skali EDSS oraz zmniejszania liczby zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie w pierwszych 2 tygodniach. Jednak w ocenie po 30 i 60 dniach bardzo duża dawka metyloprednizolonu okazała się skuteczniejsza w regresji zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie, natomiast nie zaobserwowano różnicy w punktacji w skali EDSS w porównaniu z dużą dawką.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM KORTYKOSTEROIDÓW

Podatność na występowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia kortykosteroidami jest różna u poszczególnych chorych i zależy nie tylko od chorób współistniejących, lecz również od dawki, czasu trwania terapii oraz być może rodzaju i drogi podawania leku. We wcześniejszych badaniach nie analizowano działań niepożądanych leczenia kortykosteroidami, jednak praktycznie do wszystkich prób starano się nie włączać chorych potencjalnie podatnych na ich wystąpienie.

Kortykosteroidy często dają działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.²⁰ W jednym z badań²⁵ stwierdzono częstsze występowanie metalicznego smaku w ustach podczas leczenia kortykosteroidami doustnie w porównaniu z postacią dożylną, co nie znalazło potwierdzenia w innym badaniu.²³ Zgaga wydaje się występować również często podczas leczenia metyloprednizolonem w postaci doustnej i dożylnej.^{23,25,35} Niestwierdzenie tego objawu niepożądanego w jednym z badań można wyjaśnić jednoczesnym podawaniem profilaktycznie sukralfatu.¹⁵ Wrzód trawienny lub krwawienie z przewodu pokarmowego w trakcie terapii domięśniowo podawanym ACTH odnotowano u 1% pacjentów oraz u 3% osób z grupy kontrolnej.¹⁴

Działania niepożądane ze strony układu nerwowego mogą objawiać się bezsennością,^{14,20,25} podwyższeniem nastroju,¹⁵ ale też lękiem²⁰ lub jawną psychozą.³⁰ U niektórych chorych po zakończeniu terapii może pojawić się dysforia.

Hiperglikemia nie jest rzadkością podczas leczenia steroidami, a pacjenci z utajoną lub jawną cukrzycą mogą wymagać monitorowania w warunkach szpitalnych. Zwiększony apetyt może prowadzić do nadmiernego przyrostu masy ciała – objawu, który może wynikać także z retencji płynów oraz obręzków, spowodowanych działaniem kortykosteroidów na nerki, ponieważ wszystkie syntetyczne kortykosteroidy wykazują aktywność mineralokortykotropową. Retencja sodu może powodować jawne nadciśnienie, natomiast w następstwie

nadmiernego wydalania potasu pojawia się hipokaliemia. Nie wydaje się, aby krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami hamowało oś podwzgórze-przysadka-nadnercza,³⁵ nawet bez stopniowego zmniejszania dawki,³⁶ aczkolwiek niektórzy autorzy uważają, że taki sposób dawkowania pozwala na uniknięcie efektu odbicia po zakończeniu terapii.²⁹ Dłuższe podawanie kortykosteroidów, na przykład ACTH domięśniowo, może wiązać się z występowaniem trądziku, zmiany rysów twarzy (tzw. twarz jak księżyc w pełni) czy nadmiernego owłosienia (odpowiednio u 30, 6,8 i 6,8%).¹⁴ Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy, do której pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą być predestynowani również ze względu na mniejszą aktywność fizyczną. Ostatnio zaproponowano algorytm postępowania w przypadkach osteoporozy w przebiegu stwardnienia rozsianego.³⁷ Do rzadszych działań niepożądanych leczenia kortykosteroidami należą czkawka,²⁵ podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych,³³ zapalenie trzustki³⁸ oraz niezwykle rzadko reakcje anafilaktyczne.³⁹ Przed wdrożeniem leczenia należy informować pacjentów o częstych działaniach niepożądanych. Warto przestrzegać też przydatnej zasady, że pierwsze wlewy dożylnie kortykosteroidów powinny być wykonywane pod nadzorem, zarówno w warunkach ambulatoryjnych, jak i szpitalnych.

Leczenie rzutów SM nieodpowiadających na kortykosteroidy

Od dawna wiadomo, że czasami nawet powtarzana terapia kortykosteroidami w dużych dawkach nie przynosi efektu. W takich przypadkach z alternatywnych metod leczenia najczęściej jest dowodów na skuteczność plazmaferez. W przełomowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepią próbą i grupą kontrolną poddawaną terapii pozorowanej Weinschenker i wsp.⁴⁰ stosowali plazmaferezy u tych pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po steroidach (dożylnym metyloprednizolonem stosowanym w dawce 7 mg/kg/24 h przez przynajmniej 5 dni). Łącznie 22 chorych (12 ze stwardnieniem rozsianym, 10 z innym ostrym zapalnym schorzeniem o etiologii demielinizacyjnej) zostało losowo przydzielonych do dwóch grup: jedna była poddawana plazmaferezie, w drugiej stosowano terapię pozorowaną (7 zabiegów co drugi dzień) przez 14 dni. W 14 dniu pacjenci byli badani przez dwóch zaślepionych badaczy. Chorzy, u których nie stwierdzono przynajmniej niewielkiej poprawy, przechodzili do przeciwnego ramienia badania na kolejne 14 dni. Łącznie przeprowadzono 19 zabiegów wymiany osocza, u 8 chorych zaobserwowano umiarkowaną lub znaczną poprawę określaną przez zmianę w wynikach testu opracowanego specjalnie do tego badania w celu oceny deficytów neurologicznych. Odnotowano także zmiany w punktacji w skali EDSS, lecz

nie były one istotne statystycznie, ponieważ skala EDSS nie odzwierciedlała poprawy w zakresie funkcji kończyny górnej u niektórych chorych. Zaobserwowano poprawę u jednej osoby spośród 17 poddanych zabiegowi terapii pozorowanej. Metoda leczenia (terapia pozorowana *vs* wymiana osocza jako pierwsze), wiek, płeć oraz rozpoznanie (stwardnienie rozsiane lub inne schorzenie) nie były istotnie związane z odpowiedzią na plazmaferezę, aczkolwiek odnotowano taką tendencję w odniesieniu do mężczyzn i młodszych chorych.

W kolejnym retrospektywnym omówieniu 59 przypadków pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi opornymi na kortykosteroidy i leczonych plazmaferezami Keegan i wsp.⁴¹ stwierdzili, że umiarkowana lub znaczna poprawa występowała u mężczyzn, pacjentów z zachowanymi lub żywymi odruchami oraz przy wczesnym wdrożeniu leczenia (<60 dni). Odwrotnie, wiek chorego, liczba krwinek białych, stężenie białka oraz obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wpływały na wyniki leczenia. Nie wykazano takiego powiązania również dla takich czynników, jak rodzaj roztworu zastępczego stosowanego w trakcie plazmaferez oraz całkowita objętość wymienionego osocza. Dane te zostały częściowo potwierdzone w innym retrospektywnym omówieniu 41 przypadków, którego autorami są Lłufriu i wsp.⁴² Autorzy wykazali związek między korzystną odpowiedzią na plazmaferezę a wczesnym początkiem ich wdrożenia (<60 dni), nie znaleźli natomiast związku między korzystnym efektem wymiany osocza a wiekiem i płcią chorych. Ponadto u 43% pacjentów leczonych po upływie 60 dni również zaobserwowano poprawę, co sugeruje, że należy brać pod uwagę tę metodę terapii u pacjentów z objawami nieodpowiadającymi na kortykosteroidy także po upływie tego czasu. Wyniki odległe potwierdzono w niedawno opublikowanej pracy, w której oceniano rezultaty leczenia po upływie 90 dni od początku rzutów.⁴³

Ostatnio Keegan i wsp.⁴⁴ porównali neuropatologiczny obraz demielinizacji z odpowiedzią na leczenie plazmaferezami. W ich badaniu u wszystkich chorych ze stwardnieniem rozlanym, u których zaobserwowano poprawę po podaniu plazmaferezy (10 z 19), stwierdzono określony charakter demielinizacji z obecnością przeciwciał i dopełniacza (typ II).⁴⁵ Natomiast u osób, które nie odpowiedziały na terapię, obserwowano demielinizację związaną z obecnością komórek T/makrofagów (typ I) lub dystalną oligodendropatię (typ III).

Początkowo wydawało się, że reakcja na wymianę osocza następuje szybko lub nie występuje w ogóle.⁴⁰ Jednak Lłufriu i wsp.⁴² wykazali, że możliwa jest także opóźniona odpowiedź na plazmaferezę. W chwili wypisu u 39% pacjentów obserwowano poprawę (w porównaniu z 41% w pracy Weinszenkera), a po 6 miesiącach odsetek ten wzrósł do 63%. Odroczonej w czasie poprawę po podaniu plazmaferezy zaobserwowali także Trebst i wsp.,⁴⁶ którzy przedstawili 12 przypadków zapalenia nerwu wzrokowego leczonych wymianą osocza. Chociaż u większości pacjentów (80%) stwierdzono częściowe ustępowanie objawów pod koniec

terapii, poprawę u wszystkich 12 uzyskano po 90 dniach. Mimo że w naturalnym przebiegu zapalenia nerwu wzrokowego do poprawy dochodzi zazwyczaj w ciągu 2-4 tygodni, w omawianym badaniu pacjentów poddawano leczeniu między 19 a 180 dniem (mediana 44), a ostrość wzroku wynosiła w większości poniżej 25/50, co zazwyczaj oznacza niepomyślne rokowanie.⁴⁷ Zatem w tych przypadkach mało prawdopodobna wydaje się poprawa związana z naturalnym przebiegiem choroby lub działaniem kortykosteroidów, a raczej wynika ona z zastosowania plazmaferez.

W omawianych badaniach wymiana osocza była dobrze tolerowana. W celu zminimalizowania ryzyka hipotensji zabiegi prowadzono co drugi dzień. Mimo to takie powikłanie obserwowano podczas 6 do 24% plazmaferez.^{42,46} Większość zabiegów prowadzono przez dostęp obwodowy, jednak w niektórych przypadkach konieczne było założenie dostępu centralnego. Rzadziej obserwowano takie działania niepożądane, jak niedokrwistość,⁴⁰⁻⁴¹ małopłytkowość poheparynowa⁴¹ oraz parestezje.^{40,46} Tylko w jednym doniesieniu w 5% przypadków doszło do zakażenia bakteryjnego związanego z dostępem żylnym.⁴²

Nie znaleziono alternatywy dla plazmaferez jako leczenia drugiego rzutu w nieodpowiadających na kortykosteroidy rzutach stwardnienia rozlanego. Immunoabsorpcja, w której zamiast wymiany wszystkich białek osocza usuwa się jedynie immunoglobuliny, kompleksy immunologiczne oraz dopełniacz, nie okazała się bardziej skuteczna niż plazmaferezy.^{48,49} Kerr i wsp.⁵⁰ retrospektywnie analizowali dane 122 pacjentów z idiopatycznym zapaleniem poprzecznym rdzenia kręgowego, w niektórych przypadkach związanym z obecnością układowej choroby autoimmunologicznej, lecz w żadnym przypadku w trakcie terapii nie ustalono pewnego rozpoznania stwardnienia rozlanego. Autorzy stwierdzili, że u pacjentów z objawami całkowitego uszkodzenia rdzenia kręgowego (stopień A według klasyfikacji ASIA [American Spinal Injury Association], czyli klinicznie z całkowitą utratą funkcji ruchowych i czuciowych), leczonych przez 3 do 5 dni wlewami metyloprednizolonu korzystne działanie ma cyklofosfamid podawany dożylnie (1000 mg/m²), natomiast nie zaobserwowano poprawy po zastosowaniu plazmaferezy. U chorych z mniejszymi objawami zajęcia rdzenia kręgowego (innego stopnia niż stopień A według ASIA) podanie kortykosteroidów, a następnie przeprowadzenie plazmaferez przynosiło jednak korzyść, czego nie stwierdzano po podaniu dożylnie cyklofosfamidu. Ponieważ większość chorych, u których zaobserwowano poprawę po podaniu cyklofosfamidu, stanowili pacjenci z układowymi chorobami autoimmunologicznymi, czyli zazwyczaj dobrze odpowiadającymi na takie leczenie,⁵¹ próba zastosowania tego leku w terapii ciężkich stwardnienia rozlanego analogicznie wydaje się uzasadniona.

Próby stosowania przeciwciał monoklonalnych w terapii rzutów stwardnienia rozlanego, takich jak natalizumab⁵² czy przeciwciała przeciwko CD11/CD18,⁵³ nie wykazały

korzyści w porównaniu z placebo. W pojedynczych przypadkach opisywano poprawę po zastosowaniu dożylnych immunoglobulin (IVIG) w leczeniu rzutu stwardnienia rozlanego, lecz w większości badań nie potwierdzono korzyści z takiej terapii, zarówno gdy immunoglobuliny były stosowane równolegle, jak i po krótkotrwałym podawaniu dożylnie metyloprednizolonu.^{54,55} Jednak w otwartym badaniu Tselis i wsp.⁵⁶ zasugerowali, że niektórzy pacjenci z zapaleniem nerwu wzrokowego nieodpowiadającym na steroidy mogą odnosić korzyści z podania IVIG. Łącznie 23 chorych, u których po 3 miesiącach po przebytych rzucie mimo leczenia dożylnym metyloprednizolonem utrzymywało się znaczne pogorszenie ostrości wzroku poniżej 20/400, zostało poddanych leczeniu immunoglobulinami (0,4 mg/kg/24 h przez 5 dni, a następnie 400 mg/kg co miesiąc przez kolejne 5 miesięcy). W porównaniu z 24-osobową grupą kontrolną leczoną jedynie dożylnym metyloprednizolonem u chorych otrzymujących IVIG zaobserwowano znaczącą poprawę (78 vs 12,5%) ostrości wzroku do 20/30 lub powyżej w ciągu roku. Wyniki te stoją w sprzeczności z badaniem oceniającym stosowanie jedynie IVIG u chorych z ostrym zapaleniem nerwu wzrokowego,⁵⁷ oraz wynikami dużego kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą, jakie przeprowadzili Noseworthy i wsp.⁵⁸ Ci ostatni autorzy wykazali, że odroczone w czasie podanie IVIG nie wpływa na ustępowanie objawów zapalenia nerwu wzrokowego. Do tego ostatniego badania jednak włączano pacjentów, którzy przebyli zapalenie nerwu wzrokowego w okresie nie krótszym niż ostatnie 6 miesięcy (średnio 4,3 roku), ponieważ celem pracy była ocena skuteczności IVIG w terapii nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego.

Podsumowanie i perspektywy

Zrozumienie mechanizmów prowadzących do wystąpienia rzutów w przebiegu stwardnienia rozlanego przyczynia się do powstawania nowych metod leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią tej choroby. Nawet użycie najsilniejszych środków nie pozwala uniknąć rzutów choroby, co zawsze jest źródłem niepokoju dla pacjenta i lekarza. Dlatego postępowanie w czasie rzutu stanowi niezwykle istotną składową opieki nad pacjentami ze stwardnieniem rozlanym. Badania omówione w niniejszym przeglądzie podkreślają kluczową rolę kortykosteroidów w przyspieszaniu ustępowania objawów rzutu. Warto podkreślić, że nie wszystkie rzuty wymagają terapii kortykosteroidami. Obstrzenia o niewielkim nasileniu mogą być pozostawione bez leczenia, ponieważ w większości tych przypadków objawy ustępują samoistnie. Autorzy uważają, że kortykosteroidy powinny być zarezerwowane do leczenia rzutów z objawami powodującymi wyraźną niesprawność.

W przypadku każdego badania metodologia stosowania kortykosteroidów w stwardnieniu rozlanym w poszczególnych próbach zmieniała się z upływem czasu, co powoduje,

że niejednokrotnie trudno jest porównywać w metaanalizach poszczególne prace. Doskonałą ilustracją tego problemu jest zagadnienie optymalnego czasu podawania kortykosteroidów. We wczesnych badaniach włączano chorych do 8 tygodni od wystąpienia rzutu,¹⁴⁻¹⁶ natomiast w późniejszych okres ten skracano do 4^{20,24,30} lub nawet 2 tygodni.³³ Istnieją powody, by sądzić, że wcześniejsze podawanie steroidów powinno wiązać się z szybszym ustępowaniem objawów, lecz brakuje na to przekonujących dowodów. Trwające obecnie badanie OMEGA (Oral Megadose Corticosteroid Therapy of Acute Exacerbations of Multiple Sclerosis), oceniające skuteczność kortykosteroidów podawanych doustnie, może przynieść odpowiedź na pytania dotyczące optymalnego czasu i drogi podawania tych leków. W badaniu 140 pacjentów w wieku 18-50 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, u których występują zaostrzenia choroby, włączanych jest w sposób losowy w ciągu 7 dni od początku rzutu do jednej z dwóch grup – otrzymujących 1000 mg metyloprednizolonu dożylnie lub 1400 mg doustnie przez 5 dni. Głównym celem tego badania jest określenie, czy metyloprednizolon podawany doustnie i dożylnie jest tak samo skuteczny w łagodzeniu objawów ocenianych w skali EDSS od chwili wystąpienia do 28 dnia. Drugorzędowymi punktami końcowymi są zmiany w skali funkcjonalnej stwardnienia rozlanego, poprawa pod względem określonych deficytów neurologicznych oraz częstość rzutów w ciągu roku od leczenia.

W przypadku braku odpowiedzi na kortykosteroidy poprawę można niekiedy uzyskać przez zastosowanie wymiany osocza. Fizjoterapia i terapia zajęciowa, aczkolwiek nie będące przedmiotem tak szczegółowych badań jak kortykosteroidoterapia czy plazmaferezy, również mogą przyczynić się do ustępowania objawów rzutu⁵⁹ i powinny wchodzić w skład kompleksowego programu rehabilitacji. Poza tym niewiele można zaoferować pacjentom z rzutem choroby, co podkreśla rolę alternatywnych metod leczenia. Znaczenie dożylnych immunoglobulin oraz podawanego dożylnie cyklofosfamidu pozostaje nieustalone i wymaga dodatkowo potwierdzenia. Z drugiej strony, jeżeli pominąć leki o działaniu przeciwpalnym, rzuty stwardnienia rozlanego stanowią wyjątkową szansę na badanie i wprowadzanie nowych metod leczenia o działaniu neuroprotektynym i przyspieszającym regenerację.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Number 2, May 2011, Pavle Repovic, MD, PhD, Fred D. Lublin, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

- Schumacher GA. Critique of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 1974;24(11):1010-4.
- Yetimlar Y, Secil Y, Inceoglu AK, et al. Unusual primary manifestations of multiple sclerosis. *N Z Med J* 2008;121(1277):47-59.
- Crawley F, Saddeh I, Barker S, et al. Acute pulmonary oedema: presenting symptom of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001;7(1):71-2.

4. Mowry EM, Deen S, Malikova I, et al. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):400–3.
5. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354(1390):1649–73.
6. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, et al. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology* 2009;72(19):1630–3.
7. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985;1(8441):1313–5.
8. Bosca I, Coret F, Valero C, et al. Effect of relapses over early progression of disability in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon. *Mult Scler* 2008;14(5):636–9.
9. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61(11):1528–32.
10. Vercellino M, Romagnolo A, Mattioda A, et al. Multiple sclerosis relapses: a multivariable analysis of residual disability determinants. *Acta Neurol Scand* 2009; 119(2):126–30.
11. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(Pt 7):1900–13.
12. Jonsson B, von Reis G, Sahlgren E. Treatment of sclerosis disseminata with ACTH. *Nord Med* 1950;43(9):380–1 [in Undetermined Language].
13. Glaser GH, Merritt HH. Effects of ACTH and cortisone in multiple sclerosis. *Trans Am Neurol Assoc* 1951;56:130–3.
14. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, et al. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH vs. placebo—final report. *Neurology* 1970; 20(5):1–59.
15. Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36(2):238–43.
16. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(5):511–6.
17. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4: CD001331.
18. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6(4): 267–73.
19. Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(6):1079–80.
20. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51(2):529–34.
21. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, et al. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52(7):1479–84.
22. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;326(9):581–8.
23. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, et al. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(11):1219–20.
24. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349(9056):902–6.
25. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology* 2009;73(22): 1842–8.
26. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD006921.
27. Heun R, Sliwka U, Ruttinger H, et al. Intrathecal versus systemic corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol* 1992;239(1): 31–5.
28. Abbruzzese G, Gandolfo C, Loeb C. “Bolus” methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1983;4(2): 169–72.
29. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(2): 157–9.
30. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989;39(7):969–71.
31. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, et al. Double-blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. Clinical, cerebrospinal fluid and neurophysiological results. *Eur Neurol* 1989;29(1):10–4.
32. La Mantia L, Eoli M, Milanese C, et al. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol* 1994;34(4): 199–203.
33. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50(6):1833–6.
34. Metz LM, Sabuda D, Hilsden RJ, et al. Gastric tolerance of high-dose pulse oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53(9):2093–6.
35. Levic Z, Micic D, Nikolic J, et al. Short-term high dose steroid therapy does not affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in relapsing multiple sclerosis patients. Clinical assessment by the insulin tolerance test. *J Endocrinol Invest* 1996;19(1):30–4.
36. Perumal JS, Caon C, Hreha S, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008;15(7):677–80.
37. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(9): 1031–43.
38. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS Task Force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12(12):939–46.
39. van den Berg JS, van Eikema Hommes OR, Wuis EW, et al. Anaphylactoid reaction to intravenous methylprednisolone in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(6):813–4.
40. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46(6):878–86.
41. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58(1):143–6.
42. Llifuri S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73(12): 949–53.
43. Magana S, Weigand S, Thomsen K, et al. Duration following severe attacks of CNS demyelinating disease to plasma exchange initiation: how long is too long? In: Annual Meeting Program. Toronto: American Academy of Neurology; 2010. p. A370.
44. Keegan M, Konig F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366(9485):579–82.
45. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6): 707–17.
46. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, et al. Plasma exchange therapy in steroidunresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009; 28(2):108–15.
47. Kupersmith MJ, Gal RL, Beck RW, et al. Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis: predictors of visual outcome. *Neurology* 2007;69(6):508–14.
48. Palm M, Behm E, Schmitt E, et al. Immunosorption and plasma exchange in multiple sclerosis: complement and plasma protein behaviour. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19(1):283–96.
49. Schmitt E, Behm E, Buddenhagen F, et al. Immunosorption (IA) versus plasma exchange (PE) in multiple sclerosis—first results of a double blind controlled trial. *Prog Clin Biol Res* 1990;337:289–92.
50. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, et al. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology* 2007; 68(19):1614–7.
51. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(4):620–5.