

Pädiatrische MS

Wissenswertes rund um das Thema: Kinder und Jugendliche mit Multipler Sklerose

Wird ein Kind oder Jugendlicher mit Multipler Sklerose (MS) diagnostiziert, wirft das eine Menge Fragen auf, und die Sorgen sind groß. Eltern sind dabei oft in derselben Situation wie erwachsene MS-Betroffene: der Druck zu (be-)handeln ist groß, gute Informationen zu dem Thema sind aber schwer zu finden. Heute geht man davon aus, dass bei 3-5%¹ aller MS-Betroffenen der Krankheitsbeginn vor dem 18. Lebensjahr liegt. Diese Form der MS wird „pädiatrische“ MS genannt. Hinsichtlich der Entstehung gibt es Hinweise dafür, dass Kinder und Jugendliche häufiger nach dem 14. Lebensjahr erkranken, dagegen ist ein Krankheitsbeginn vor dem 10. Lebensjahr eher selten zu finden.² Wie bei den Erwachsenen auch sind deutlich häufiger Frauen (ca. 2/3) als Männer von MS betroffen. Allerdings zeigte sich, dass vor der Pubertät dieses Geschlechtergefälle deutlich weniger stark ausgeprägt ist. Dies bestätigt die Annahme, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entstehung einer MS darstellt. Welche Faktoren aber genau für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich sind, ist bis heute ungeklärt.

Welche Symptome können auftreten?

Die häufigsten Symptome zu Krankheitsbeginn sind Sehnerventzündungen (Optikusneuritis), Doppelsehen (Diplopie) und Gesichtslähmungen. Die zweithäufigsten sind sensorische Symptome wie Empfindungsstörungen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln („Ameisenlaufen“). Bei etwa der Hälfte aller Betroffenen beginnt die Erkrankung mit einem Symptom, es können jedoch im Verlauf eines Schubes auch mehrere auftreten. Diese Symptome verschwinden bei den meisten Betroffenen innerhalb von 12 Monaten. Neuropsychologische Beeinträchtigungen scheinen hingegen bei einem Teil der Patienten auch über einen längeren Zeitraum anzudauern. In einer Studie zeigte sich, dass 31% der Untersuchten von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen waren, zwei Jahre nach Krankheitsausbruch waren 28% hinsichtlich ihrer Schulleistungen und schulische Aktivitäten beeinträchtigt.³ 5 Jahre nach Krankheitsbeginn zeigten die Hälfte der Patienten eine kognitive

Verschlechterung und Defizite beim visuell-räumlichen Lernen, außerdem war bei 38% der Sprachausdruck beeinträchtigt. Unspezifische Beschwerden wie Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit werden ebenfalls häufig genannt.

Mehrere Schübe hintereinander führen nicht zwangsläufig zu einer schweren Behinderung

Wie wird sich die MS entwickeln?

Der Großteil (je nach Studie zwischen 96%- 98%⁴) aller Betroffenen beginnt die Erkrankung mit einem so genannten schubförmigen Verlauf. Chronisch-voranschreitende Verläufe sind bei Kindern nicht nur extrem selten, sondern finden sich auch fast nur bei Betroffenen, die 10 Jahre oder älter sind. Allgemein ist die Schubrate bei Kindern höher als bei Erwachsenen, allerdings bilden sich Symptome auch häufiger und vollständiger wieder zurück. Im ersten Jahr scheint die durchschnittliche Schubrate bei Kindern und Jugendlichen am höchsten zu sein. Eine Studie aus Deutschland³ zeigte, dass Betroffene im Mittel zwei Schübe im ersten Jahr erlebten, allerdings gab es auch Betroffene, die deutlich häufiger unter Schüben litten. Wie auch bei den Erwachsenen, nimmt bei Kindern gewöhnlich die Schubrate mit der Zeit ab. Das Zeitintervall zwischen den ersten zwei neurologischen Episoden scheint kein Indikator für die Entwicklung einer dauerhaften Behinderung zu sein. Wer also in kurzer Folge mehrere Schübe hintereinander erlebt, muss nicht zwangsläufig mit der Entwicklung einer schwereren Behinderung rechnen.

Im Krankheitsverlauf wechseln viele Betroffene von einer schubförmigen MS zu einer progredienten Form der MS, diese Form ist durch die schleichende Zunahme der Behinderung im Laufe der Zeit gekennzeichnet. Im Mittel scheint es bei pädiatrischen MS-Betroffenen lange zu dauern, bis aus einer schubförmigen MS eine sekundär progrediente MS wird. In einer europäischen Studie², die den Verlauf der pädiatrischen MS bei einer verhältnismäßig großen Anzahl von Betroffenen verfolgte, zeigte sich, dass es im Mittel 28 Jahre dauerte, bis pädiatrische Betroffene in eine sekundär progrediente Form der Erkrankung wechseln, sie waren dann im Mittel 41 Jahre alt, allerdings gab es auch Betroffene, die langfristig im schubförmigen Verlauf blieben. Dieselbe Studie untersuchte außerdem, wieviel Jahre es im Mittel dauert, bis eine irreversible Behinderung entsteht. Dafür wurde der sogenannte EDSS-Wert (siehe Infobox) her-

angezogen. Ein EDSS-Wert von 4 wurde nach durchschnittlich 20 Jahren Krankheitsdauer erreicht, ein EDSS-Wert von 5 nach ca. 29 Jahren und ein EDSS-Wert von 7 nach 37 Jahren. Das durchschnittliche Alter, bei dem ein EDSS-Wert von 4 erreicht wurde, lag bei 34.6 Jahren, ein EDSS-Wert von 6 wurde im Alter von im Mittel 42.2 Jahren und ein EDSS-Wert von 7 im Alter von im Mittel 50.5 Jahren erreicht. Allerdings gab es auch Betroffene, die wesentlich später oder selbst im höheren Lebensalter (70 Jahre) nie einen EDSS von 7 erreichten. Mehr als 30%, also jeder Dritte, erreichte einen EDSS von 6 bis zum 50. Lebensjahr nicht. Wie schnell jemand eine höhere Beeinträchtigung erreicht, kann heute niemand voraussagen, allerdings deutet die oben zitierte Studie darauf hin, dass Personen, die mit einem progredienten Krankheitsverlauf starten, schneller eine stärkere Beeinträchtigung entwickeln.

EDSS:

Dieser Wert setzt sich aus Leistungen verschiedener Funktionsbereiche zusammen, wobei der Gehfähigkeit eine zentrale Bedeutung zukommt. Ein EDSS-Wert von 4 bedeutet, dass der Betroffene ohne Hilfe und Rast mindestens 500 Meter zu Fuß zurücklegen kann. Ein EDSS-Wert von 6 bedeutet, dass der Betroffene die Unterstützung eines Hilfsmittels (Krücke, Stock, Schiene) beim Zurücklegen von etwa 100 Metern benötigt, und ein EDSS-Wert von 7, dass er unfähig ist, selbst mit Hilfe, mehr als 5 Meter zu gehen.



Wie wird die MS bei Kindern und Jugendlichen behandelt? Welche Medikamente stehen zur Auswahl?

Bei ihrer Behandlung orientieren sich Ärzte in Deutschland häufig an der Leitlinie der entsprechenden Erkrankung, in diesem Fall an der sogenannten „S1 Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose“⁵. In der Theorie sind Leitlinien Handlungsempfehlungen, die von Experten auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes erarbeitet wurden, sie sollen Ärzte unterstützen, indem ihnen auf wenigen Seiten gebündelt alles notwendige Wissen vermittelt wird. Das Problem beim Thema „MS im Kindes- und Jugendalter“ ist allerdings, dass viele Studien nur kleine Gruppen von Betroffenen untersucht haben und so wenig aussagekräftig sind. Außerdem gibt es für die Behandlung mit Medikamenten gar keine hochwertigen, also kontrollierten und prospektiven, Studien. Gerade die Wirksamkeit und im gewissen Maße auch die Risiken solcher Therapien sind also leider nicht befriedigend untersucht, beispielsweise gibt es keine weitreichende Untersuchung, die sich der Frage annimmt, ob eine Immuntherapie in Kindheit und Jugend vielleicht langfristige gesundheitliche Folgen hat.

Wer nicht sofort mit einer Medikation beginnt, muss keine nachteiligen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf befürchten

Trotz dieser unbefriedigenden Datenlage neigen die Autoren der aktuellen deutschen Leitlinie zu verallgemeinernden und direktiven Aussagen: „*Diagnostik und Behandlung der Multiple Sklerose im Kindesalter erfordert akut rasche Entscheidungen sowie die Initiierung langfristiger immunmodulatorischer Therapieoptionen*“ oder: „*Ein möglichst früher Beginn und eine konsequente Durchführung der Therapie sind anzustreben, da so die Prognose verbessert werden kann.*“ Bei beiden Aussagen fehlen Literaturangaben, eine inhaltliche Auseinandersetzung ist daher nicht möglich. Eine internationale Konsensempfehlung⁶ für die Behandlung der pädiatrischen MS rechtfertigt die sofortige und dauerhafte Immuntherapie mit Daten aus Studien an Erwachsenen, bzw. einer Studie zu Interferon Beta an Kindern⁷. Diese und andere Studien weisen zwar auf eine Wirksamkeit der Medikamente hinsichtlich der Reduzierung von Schüben hin, allerdings konnte keine dieser Studien beweisen, dass die Einnahme von immunmodulierenden Therapien einen dauerhaften positiven Effekt auf die Entwicklung der Behinderungsprogression hat.

Wenn die aktuelle Datenlage keine Beweise dafür liefert, dass der Krankheitsverlauf mittels Medikamenten deutlich beeinflusst werden kann, warum kommt es dann zu so solchen Empfehlungen? An dieser Stelle können wir nur spekulieren.

Vielleicht liegt es daran, dass gegenwärtig MS-Experten häufig von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Schubhäufigkeit und Behinderung ausgehen. Wer das annimmt, muss sich zwangsläufig dafür einsetzen, dass Betroffene Präparate erhalten, welche die Häufigkeit der Schübe vermindern. Dass schlichtweg die nötigen klinischen Studien fehlen, oder dass mögliche Therapieschäden nur unzureichend erforscht sind, scheint nicht genug Beachtung zu finden. Ob die Tatsache, dass alle an der Leitlinie beteiligten Autoren Interessenskonflikte⁸ aufweisen, weil sie beispielsweise finanzielle Zuwendungen für ihre Forschung oder Honorare für Vorträge und Schulungstätigkeiten von der Pharmaindustrie erhalten haben, einen Einfluss auf die Erstellung der Leitlinie gehabt hat, ist vollkommen unklar.

Therapie eines akuten Schubes

In Deutschland wird ein Schub in der Regel mit einer 3-5 tägigen Gabe von intravenös verabreichten Hochdosis-Methylprednisolon (Kortison) behandelt. Wirkt Kortison nicht, kann die Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA) zum Einsatz kommen.

Immunmodulatorische Therapie

Man unterscheidet zwischen Therapien für den leichten/moderaten Verlauf der MS und Therapien für den (hoch)aktiven Verlauf. Aktuell sind folgende Medikamente für die Behandlung von MS bei Kindern und Jugendlichen mit einem leichten oder mittelschweren Verlauf zugelassen: Interferon-beta-Präparate und Glatirameracetat für Kinder ab 12 Jahren. Rebif® dürfen Kinder bereits ab dem zweiten Lebensjahr erhalten. Hinsichtlich der Wirkung zeigte sich, dass alle oben genannten Präparate in der Lage sind, die Häufigkeit von Schüben zu reduzieren oder Schübe ganz zu verhindern. Allerdings gibt es aktuell leider keine Untersuchungen die zeigen, um wieviel die durchschnittliche Schubrate bei Kindern genau vermindert wird und wie viele Personen durchschnittlich einen Nutzen von dem Medikament haben. Die Entscheidung für oder gegen ein Medikament sollte daher immer auf Grundlage des Einzelfalles getroffen werden. Wichtig sind dabei z.B. wie häufig der Betroffene Schübe erlebt, ob und wie stark sich Symptome wieder zurück bilden, wie sehr das betroffene Kind unter den Schüben bzw. deren Einschränkungen leidet, aber auch wie gut das Medikament vertragen wird, ob die Handhabung gut gelingt, man mit der Wirksamkeit zufrieden ist. Solche Überlegungen sind wesentlich zentraler als Befunde in der MRT, die nach dem aktuellen Forschungsstand keine oder nur eine sehr geringe Aussagekraft für die Entwicklung der Behinderungsprogression haben. Bezüglich der Nebenwirkungen deuten Studien darauf hin, dass bei den genannten Präparaten Erwachsene und Kinder eine ähnlich hohe Auftretenswahrscheinlichkeit und Intensität von Nebenwirkungen aufweisen⁹. Daher bieten folgende Informationsbroschüren für Erwachsene eine gute Möglichkeit um sich intensiver mit dem Thema zu beschäftigen: <http://tims-trier.de/broschueren-des-universitaetsklinikum-hamburg-eppendorf/>

Für (hoch)aktive Verlaufsformen (siehe Infobox) wurden für Personen unter 18 Jahren bis jetzt keine Medikamente in Deutschland zugelassen. Die Leitlinie empfiehlt daher, den Einsatz von Medikamenten, die für den (hoch)aktiven Verlauf bei Erwachsenen zugelassen sind. Allerdings sollte der Einsatz solcher Substanzen nur in Kooperation oder direkt in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, empfiehlt die Leitlinie. Aktuell werden in Deutschland am häufigsten Natalizumab (Tysabri®/Biogen), Fingolimod (Gilenya®/Novartis) und Alemtuzumab (Lemtrada®) als Eskalationstherapien bei Kindern eingesetzt. Bezüglich der Wirksamkeit liegen für Natalizumab aktuell die meisten Erfahrungen vor, so weiß man, dass die durchschnittliche Schubhäufigkeit durch das Medikament vermindert werden kann, auch wenn andere Substanzen (z.B. Interferone) vorher keine oder keine ausreichende Wirkung zeigten. Außerdem führt das Präparat in vielen Fällen zu einer Reduzierung

der Aktivität in der MRT, was häufig als Begründung für eine Medikamentenumstellung herangezogen wird, aber wie oben schon ausgeführt, aus wissenschaftlicher Sicht nicht das zentrale Entscheidungskriterium sein sollte. Als Nebenwirkungen treten bei pädiatrischen Patienten am häufigsten Kopfschmerzen, eine Erhöhung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, Erkrankungen der oberen Atemwege, Schwindel und Magen-Darmbeschwerden auf. Weiterhin kann in sehr seltenen Fällen unter Natalizumab eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) (siehe Infobox) auftreten. Für den Einsatz von Alemtuzumab liegen laut Leitlinie bisher keine Erfahrungen vor. Für Fingolimod liegen nur wenige Erfahrungen vor. Diese weisen darauf hin, dass Wirkung und Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich sind wie die bei erwachsenen MS-Betroffenen. Weitere Informationen finden sie hier: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/g/gilenyaR-05-mg-hartkapseln/>

Was sind hochaktive

Verläufe?

Die Leitlinie definiert einen Verlauf als „hochaktiv“, wenn trotz eines Medikamentes im letzten Jahr ein Schub aufgetreten ist und mindestens 9 Läsionen im MRT nachgewiesen wurden, oder es eine Läsion gibt, die Kontrastmittel aufgenommen hat. Und sie geht noch einen Schritt weiter: sollten zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression im letzten Jahr aufgetreten sein und gibt es Veränderungen in der MRT, mindestens eine Kontrastmittel anreichernde Läsion bzw. es wurden mehr Läsionen gefunden, sei der Einsatz von Eskalationstherapien gerechtfertigt. Ursprünglich stammt der Begriff „hochaktiv“ aus den Zulassungsaufgaben der MS-Medikamente Tysabri® und Gilenya®. Zwar findet man den Begriff „aktive MS“ auch in der aktuellen Einteilung der klinischen Verlaufsformen, allerdings wurde dort nirgendwo angegeben, dass Beweise dafür vorliegen, dass die Krankheitsaktivität den Verlauf der Krankheit genau vorhersagen kann oder daraus ein Therapieziel abgeleitet werden soll. Im Gegenteil, es wird angegeben, dass so ein Vorgehen auf Grundlage der aktuellen Daten unwissenschaftlich sei. Die Autoren der MS-Leitlinie haben den Begriff also aus dem Zusammenhang gerissen und ohne Datengrundlage einfach in eine Therapieempfehlung überführt. Das damit aus dem Nichts erschaffene Schreckensszenario bietet für Behandler eine Argumentationsgrundlage, um frühestmöglich mit einer intensiven Therapie, auch ohne schwere klinische Symptome, beginnen zu können.

PML:

Diese Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), die durch das JC-Virus verursacht wird, kann ohne rechtzeitige Behandlung zum Tod oder schwerer Behinderung führen. Die Zahl der Kinder, die das JC-Virus in sich tragen, liegt je nach Studie zwischen 30% und 51,6%¹¹. Wird das Immunsystem zu stark geschwächt, beispielsweise durch ein Medikament, kann es sich vermehren und Schaden im zentralen Nervensystem anrichten. Risikofaktoren, die zu einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit für eine PML führen, sind der Nachweis von Anti-JVC-Antikörpern im Blut, wenn bereits ein immunsuppressives Medikament eingesetzt wurde oder wenn Patienten länger als zwei Jahre mit Natalizumab behandelt werden. Um das Risiko einer möglichen PML zu minimieren, sollte auf mögliche Symptome geachtet und regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Arzt wahrgenommen werden.¹²

Wofür entscheidet man sich, und was, wenn man sich gegen die Behandlung des Kindes oder Jugendlichen entscheidet?

Die Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie des eigenen Kindes ist schwierig. Der mögliche Nutzen der Behandlung muss mit eventuellen Risiken und Nebenwirkungen abgewogen werden, und das, obwohl viele Informationen einfach nicht verfügbar sind, weil die entsprechende Studien noch nicht oder gerade erst durchgeführt werden. Außerdem kann einem niemand im Vorfeld sagen, ob das eigene Kind Nebenwirkungen haben wird und wie stark diese ausfallen werden, oder ob es profitieren wird. Erst ein Medikationsversuch kann diesbezüglich wirklich Klarheit schaffen.

Einen Königsweg gibt es somit leider nicht, wichtig ist für Eltern aber zu wissen, dass sie nichts „verpassen“ können. Wer nicht sofort mit einer Medikation beginnt, muss keine nachteiligen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf befürchten, denn die Behinderungsprogression kann auf lange Sicht durch Medikamente nicht nachweisbar beeinflusst werden. Ebenso kritisch darf man gegenüber der Wichtigkeit und Aussagekraft von MRT-Befunden sein: eine Medikation zu beginnen oder zu ändern, nur aufgrund von Läsionen und ohne klinische Symptome, hat nach aktuellem Forschungsstand keine Auswirkung auf die langfristige Entwicklung einer Behinderung¹¹. Verlassen sie sich auf ihr Bauchgefühl, holen sie Rat ein, informieren sie sich und am wichtigsten: hören sie ihrem Kind genau zu, denn es ist schließlich Experte für das eigene Befinden und seinen Körper.

Es kommt vor, dass Eltern mit Drohungen seitens der behandelnden Ärzte konfrontiert werden, wenn man sich kritisch in Sachen Medikamente äußert oder diese ablehnt. Man sei unverantwortlich und müsse damit rechnen, dass das Jugendamt eingeschaltet wird, das Kindeswohl sei gefährdet. Sollte man wirklich einmal mit so einer oder ähnlichen Situationen konfrontiert sein, sollte man wissen, dass die Ärzteseite gar keinen solchen Handlungsspielraum hat. Von der Möglichkeit eines (Teil-)Entzugs des Sorgerechts wegen Kindeswohlgefährdung wird nur in ganz gravierenden Fällen Gebrauch gemacht. Da die Behandlungsleitlinie, wie oben beschrieben, nicht mehr als eine bloße Empfehlung ist, und durchaus vernünftige Argumente (etwa die starken Nebenwirkungen und der unbelegte Langzeitnutzen) gegen die vorgeschlagenen Medikamente sprechen, entbehren solche Einschüchterungen jeglicher Grundlage.

*Dipl. Psych. Christiane Jung
www.tims-trier.de*

Quellenangaben

1. Chitnis T., Glanz B., Jaffin S. and Healy B.: Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Multi Scler (Houndmills)* 2009; 15: 627-631
2. Renoux et al.: Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 2603-13
3. Chou et al. Paediatric Multiple Sclerosis: Update on Diagnostic Criteria, Imaging, Histopathology and Treatment Choices. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:88
4. Stark W., Huppke P., Gärtner J.: Paediatric multiple sclerosis: The experience of the German Center for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* (2008) 255 (Suppl 6): 119-122
5. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf (eingesehen 22.02.2017)
6. Chitnis et al.: Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18 (1) 116-127
7. Tenenbaum et al.: Subcutaneous Interferon Beta-1 a in Pediatric Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *Journal of Child Neurology* 28 (7) 849-856
8. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/022_Ges_fuer_Neuropaediatric/022-014i_S1_Multiple-Sklerose-Kindesalter_2016.pdf (eingesehen 22.02.2017)
9. Tenenbaum et al.: Subcutaneous Interferon Beta-1 a in Pediatric Multiple Sclerosis: A Retrospective Study
10. Ghezzi et al.: Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Multiple Sclerosis Journal* 19 (8) 1106-1112 (2013)
11. Huppke et al.: JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: Prevalence, conversion rate and influence on disease severity. *Multiple Sclerosis Journal* 21 (4) 382-387 (2015)
12. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20160311.pdf> (eingesehen am 02.03.2017)
13. Lublin et al.: Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology*® 2014;83:278–286
14. Cree BA et al.: Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era, *ANN NEUROL* 2016;80:499–510
15. Weiterführendes zum Thema findet sich bei Gleixner-Eberle, Elisabeth: Die Einwilligung in die medizinische Behandlung Minderjähriger: Eine arztrechtliche Untersuchung im Rechtsvergleich mit Österreich und der Schweiz sowie mit Blick auf das Internationale Privat- und Strafrecht, Springer-Verlag, 2014 oder bei: https://www.haufe.de/recht/familien-erbrecht/sorgerecht-gerichtliche-weisungen-bei-gefaehrung-des-kindeswohls_220_392356.html [28.02.2017]