

Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter

W. Stark & J. Gärtner

Monatsschrift Kinderheilkunde
Zeitschrift für Kinder- und Jugendmedizin

ISSN 0026-9298
Volume 167
Number 4

Monatsschr Kinderheilkd (2019)
167:282-291
DOI 10.1007/s00112-019-0655-y



Your article is published under the Creative Commons Attribution license which allows users to read, copy, distribute and make derivative works, as long as the author of the original work is cited. You may self-archive this article on your own website, an institutional repository or funder's repository and make it publicly available immediately.



Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die in Deutschland pro Jahr bei gut 50 Patienten vor dem 16. Geburtstag neu diagnostiziert wird. Die Krankheit präsentiert sich in Form von schubhaften neurologischen Ausfällen und kann zu schweren und bleibenden körperlichen sowie geistigen Einschränkungen führen. Um dies zu vermeiden bzw. zeitlich zu verzögern, scheint ein möglichst früher Beginn der Therapie nach Diagnosestellung in den ersten Erkrankungs Jahren erforderlich [17].

Hintergrund

Das neue Stufenmodell zur Therapie beinhaltet die Zuordnung zu einer milden/moderaten und einer (hoch-)aktiven Verlaufsform, wonach sich die Auswahl des Medikaments zur Dauerbehandlung richtet. Schubsymptome bilden sich insbesondere bei Kindern durch eine kurzzeitige Steroidtherapie meist vollständig zurück. Für die Behandlung des schubförmigen Verlaufstyps mit Remissionen („relapsing-remitting multiple sclerosis“, RRMS) steht neben den Interferonen und Glatirameracetat seit einigen Jahren eine Vielzahl humanisierter Antikörper gegen Immuzellen als neuere Wirkstoffe zur Verfügung. Im pädiatrischen Bereich fehlen immer noch große, kontrollierte Verlaufsstudien und fundierte Therapieempfehlungen, sodass die Behandlung weiterhin in Anlehnung an die Empfehlungen für Erwachsene erfolgt.

Grundlagen

Die MS imponiert klinisch durch das meist schubförmige Auftreten neurologischer Defizite in unterschiedlichen Funktionsgebieten des Gehirns und des Rückenmarks (Tab. 1). Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt und ist bei jungen Erwachsenen das häufigste, mit Behinderungen einhergehende Leiden. In Deutschland leben mehr als 200.000 Menschen mit MS.

» Neuropsychologische Beeinträchtigungen im Kindesalter müssen Beachtung finden

Aus der ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland)-Abfrage und vergleichenden Datenquellen in den Jahren 2009–2014 gehen pro Jahr ca. 60 Neudagnosen pädiatrischer MS bei Patienten vor dem 16. Geburtstag in Deutschland hervor. Damit beträgt die Inzidenz in diesem Alter ca. 0,64/100.000 Personennjahre. Der Anteil der unter 10-Jährigen ist konstant mit ca. 5 % der gemeldeten Kinder und Jugendlichen zu verzeichnen [19, 22].

Die häufigsten Schubsymptome sind Sensibilitätsausfälle, visuelle Störungen, motorische Ausfälle und Probleme der Koordination. Vor der Pubertät treten häufiger polysymptomatische Schübe mit Hirnstammeteiligung auf, und Jungen und Mädchen sind etwa gleich häufig betroffen. Als Begleiterscheinungen, nicht aber als alleiniges zur Diagnose führendes Symptom, werden unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Müdigkeit genannt. Neuropsychologische Beeinträchtigungen z. B. der Kognition sollten jedoch bereits im Kindesalter Beachtung finden, führen sie doch im Erwachsenenalter noch häufiger als z. B. eine Spastik zur Berentung.

Pathogenetische Grundlage der MS ist eine inflammatorische Autoimmunerkrankung des ZNS. Autoreaktive T-Zellen passieren die Blut-Hirn-Schranke, werden durch Kontakt zu antigenpräsentierenden Zellen reaktiviert und richten sich in der Folge über verschiedene Mediatorwege, z. B. Zytokine und Komplementfaktoren, Plasmazellrekrutierung und Antikörperproduktion überwiegend gegen Oligodendrozyten. Gleichzeitig kommt es schon in einer frühen Phase der Erkrankung zum Verlust von Axonen, was im Verlauf im Magnetresonanztomogramm (MRT) als Hirnatrophie dargestellt werden kann.

Tab. 1 Definition des Schubs bei multipler Sklerose^a

Neue oder reaktivierte neurologische Defizite
Nicht durch Infektion oder Änderung der Körpertemperatur bedingt
Dauer der Symptome >24 h
Zeitintervall seit Beginn eines vorangegangenen Schubs mindestens 30 Tage

^aAlle Kriterien müssen erfüllt sein

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Diagnosekriterien 2017 für die multiple Sklerose (MS). Nach [23]

Klinische Schübe	Objektive Läsionen	Zusätzliche Bedingungen zur Diagnosestellung
2 oder mehr	2 oder mehr	Keine (sorgfältige Differenzialdiagnose, insbesondere, wenn MRT oder Liquor keine MS-typischen Veränderungen zeigen)
2 oder mehr	1	Räumliche Dissemination (Ergänzungen: Tab. 3) – Nachweis im MRT oder – ein weiterer klinischer Schub in einer anderen Lokalisation/in einem anderen ZNS-Bereich
1	2 oder mehr	Zeitliche Dissemination (Ergänzungen: Tab. 3) – Im MRT oder – zweiter klinischer Schub oder – Vorhandensein spezifischer Liquor-OKB in der IEF (nicht Serum-OKB)
1	1	Räumliche Dissemination im MRT und zeitliche Dissemination – im MRT oder – zweiter klinischer Schub oder – Vorhandensein spezifischer Liquor-OKB in der IEF (nicht Serum-OKB)/intrathekale Immunglobulinsynthese
Primär progrediente MS: langsame Progression, klinisch vereinbar mit MS		Klinische Behinderungsprogression über ein Jahr ohne Schübe und mindestens 2 der folgenden 3 Bedingungen – mindestens 1 T2-Läsion im MRT in mindestens einer der folgenden Regionen: periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell – mindestens 2 spinale T2-Läsionen – Vorhandensein spezifischer Liquor-OKB in der IEF (nicht Serum-OKB)/intrathekale Immunglobulinsynthese

IEF isoelektrische Fokussierung, MRT Magnetresonanztomogramm, OKB oligoklonale Immunglobulinbanden, ZNS Zentralnervensystem

Tab. 3 Ergänzungen zu den Diagnosekriterien 2017 für die multiple Sklerose

<i>Räumliche Dissemination im MRT</i>
≥ 1 T2-hyperintense Läsion in mindestens 2 der folgenden 4 ZNS-Regionen – Periventrikulär – Kortikal/juxtakortikal – Infratentoriell – Spinal
<i>Zeitliche Dissemination im MRT</i>
Gleichzeitiges Vorhandensein von Kontrastmittel(Gadolinium[Gd])-aufnehmenden („frischen“) und nicht-Gd-aufnehmenden („älteren“) Läsion(en) oder Nachweis einer neuen T2-Läsion und/oder Gd-aufnehmenden Läsion im Follow-up-MRT im Vergleich zur Basisuntersuchung, unabhängig vom zeitlichen Abstand zwischen den MRT-Untersuchungen
MRT Magnetresonanztomogramm, ZNS Zentralnervensystem

Genetische Einflüsse, geografische Faktoren (z. B. höhere Prävalenz im Norden als in Äquatornähe) und Umweltbedingungen, einschließlich Infektionen, sowie Lebensstilfaktoren (Ernährung, Adipositas und Rauchen) spielen eine Rolle in der Pathogenese [4]. Impfungen konnten nicht als Ursache oder Auslöser der MS belegt werden.

Verlaufsformen und Krankheitsaktivität

Zu Krankheitsbeginn und im Verlauf überwiegt die RRMS bei nahezu allen pädiatrischen MS-Patienten [20, 22, 25]. In den ersten Erkrankungsjahren imponiert bei pädiatrischen Patienten eine im Vergleich zu erwachsenen MS-Patienten höhere Schubaktivität. Zehn bis 15 Jahre nach anfänglich schubförmigem Verlauf gehen etwa 30–50 % der Patienten in einen sekundär-chronisch progredienten Verlauf (SPMS) mit oder ohne weitere Schübe über; nach mehr als 20 Jahren beträgt die Häufigkeit dieser Verlaufsform sogar bis zu 90 %. Pädiatrische MS-Patienten weisen mehr Läsionen im MRT und eine höhere Schubrate auf als erwachsene MS-Patienten. Da die Rückbildung der Symptome nach einem Schub aber schneller und vollständiger ist, steigt der Behinderungsgrad langsamer an. Trotzdem erreichen pädiatrische MS-Patienten einen vergleichbaren Behinderungsgrad in einem um etwa 10 Jahre jüngeren Lebensalter als Erwachsene mit MS [20]. Diese Ergebnisse beruhen auf einer historischen pädiatrischen MS-Kohorte, für die die heutigen Therapieoptionen noch nicht verfügbar waren.

» Das neu angepasste MS-Stufenschema ermöglicht den frühen Beginn der verlaufsadaptierten Therapie

Bei ca. 10 % der erwachsenen und kaum einem pädiatrischen Patienten nimmt die MS von Beginn an einen primär-chronisch progredienten Verlauf (PPMS), d. h. von Beginn an eine langsame neu-

rologische Verschlechterung ohne klare Schübe [25].

Es gibt keinen verlässlichen Marker, um den späteren Krankheitsverlauf vorherzusagen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass ein polysymptomatischer Beginn, frühe motorische und zerebelläre Schubsymptome, lang andauernde Schübe mit schlechter Rückbildung, frühe Veränderungen der evozierten Potenziale und insbesondere eine hohe Läsionslast im initialen MRT mit einer eher ungünstigen Prognose einhergehen. Diese Patienten sollten daher möglichst früh eine hochwirksame Behandlung erhalten. Das an die Verlaufsformen einer MS neu angepasste Stufenschema der MS-Therapie ermöglicht bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung eine Zuordnung zu einer *mild/moderaten* oder *aktiven Verlaufsform* und den Beginn einer verlaufsadaptierten Therapie.

Diagnosestellung

Die Diagnose MS wird anhand der McDonald-Kriterien gestellt, mit denen die chronisch-wiederkehrende Entzündung (zeitliche Dissemination) in verschiedenen Lokalisationen bzw. Funktionsgebieten des ZNS (räumliche Dissemination) erfasst wird (■ Tab. 2, 3). Ein einzelner klinischer, radiologischer oder laborchemischer Befund, der die Diagnose MS beweisen könnte, existiert nicht. Ziele der regelmäßigen Revisionen, zuletzt 2017 [23], der von McDonald im Jahr 2001 publizierten Kriterien [16] sind die vereinfachte und rasche Diagnosestellung und damit möglichst frühzeitige Therapie bei gleichbleibender oder sogar verbesserter Sensitivität und Spezifität. In der heutigen Zeit ist die Diagnosestellung oft mit dem ersten klinischen Schub möglich.

» Im Kindesalter kommen differenzialdiagnostisch andere Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz in Betracht

Eine komplexe multifokale Erstsymptomatik mit Enzephalopathie, verdächtig auf eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), darf nicht als Schub ge-

Monatsschr Kinderheilkd 2019 · 167:282–291
© Der/die Autor(en) 2019

<https://doi.org/10.1007/s00112-019-0655-y>

W. Stark · J. Gärtner

Aktuelle Therapieempfehlungen bei multipler Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Zusammenfassung

Die Diagnose einer multiplen Sklerose (MS) wird im Kindes- und Jugendalter anhand der McDonald-Kriterien gestellt. In diese gehen die klinische Präsentation mit schubhaften neurologischen Ausfällen, Anzahl und Verteilung entzündlich-demyelinisierender Läsionen im Zentralnervensystem (ZNS), die mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) dargestellt werden, sowie Liquorparameter ein. Zur Behandlung eines akuten Schubs hat sich hochdosiertes Methylprednisolon etabliert. Mit einer früh beginnenden verlaufsmodifizierenden Therapie kann die Prognose der MS verbessert werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit milder/moderater MS-Verlaufsform wird eine Therapie mit Interferon- β oder Glatirameracetat, für (hoch-)aktive Verlaufsformen eine Therapie mit Fingolimod oder Natalizumab empfohlen.

Durch die in den letzten 10 Jahren rasante Entwicklung neuer hochwirksamer monoklonaler Antikörper und oraler Medikamente für adulte MS-Patienten haben sich die Therapieoptionen auch für die MS im Kindes- und Jugendalter deutlich erweitert. Die Therapieentscheidung sollte auf dem klinischen und radiologischen Phänotyp basieren. Für das Therapieansprechen und -Monitoring sind regelmäßige klinische und MRT-Verlaufskontrollen sowie die Kenntnis der Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung.

Schlüsselwörter

„Relapsing-remitting multiple sclerosis“ · Immunmodulation · Interferone · Antikörper, monoklonal, humanisiert · McDonald-Kriterien

Current treatment recommendations for multiple sclerosis in childhood and adolescence

Abstract

Multiple sclerosis (MS) in children and adolescents is diagnosed by the McDonald criteria. These include the clinical presentation with relapsing-remitting neurological deficits, the number and distribution of inflammatory demyelinating lesions of the central nervous system (CNS) in magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid parameters. An acute relapse is treated with high-dose methylprednisolone. Early diagnosis and treatment with immunomodulatory drugs can improve the prognosis of MS. In children and adolescents with a mild/moderate course of MS, treatment with interferon-beta or glatiramer acetate is recommended. Fingolimod or natalizumab are recommended for treatment in (highly) active forms of MS.

The rapid development of new highly effective monoclonal antibodies and oral drugs in the last 10 years has led to a clear extension of treatment options for adult MS patients and also for MS in childhood and adolescence. The choice of drug for MS treatment should be based on the clinical and radiological phenotype. Furthermore, regular clinical and MRI course controls as well as the knowledge of side effects are essential for monitoring and re-evaluation of the response to treatment.

Keywords

Relapsing-remitting multiple sclerosis · Immunomodulation · Interferons · Antibodies, monoclonal, humanized · McDonald criteria

wertet werden [9]. Gerade im Kindesalter kommen differenzialdiagnostisch zur MS neben einer ADEM noch andere Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz in Betracht. Hierzu zählen beispielsweise zerebrale Vaskulitiden, post- und parainfektiose Enzephalitiden, rheumatologische Erkrankungen, Neoplasien, Leukoenze-

phalopathien und auch toxische Hirnschädigungen [13, 24].

Bei Verdacht auf Vorliegen einer MS sind eine kraniale und spinale MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel (Gadolinium, Gd) durchzuführen. Nahezu alle MS-Patienten, einschließlich der pädiatrischen MS-Patienten, weisen bei Diagnosestellung ZNS-Läsionen auf. Diese

Infobox 1 Empfohlene Blutanalysen bei Erstvorstellung mit Verdacht auf multiple Sklerose

- Großes Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Glucose, Elektrolyte, Lactat, Serumchemie (CK, ALT, LDH, Harnsäure, C-reaktives Protein), Vitamin B₁₂, Angiotensinkonversionsenzym (ACE)
- Immunglobuline, Autoantikörper (insbesondere antinukleäre Antikörper [ANA], Antikörper gegen Doppelstrang-DNS [ds-DNS-Antikörper], Antiphospholipid, Rheumafaktor, Lupus-Antikoagulans), serologische Untersuchung auf Borrelienantikörper, ggf. Aquaporin-4- und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein(MOG)-Antikörper

sind häufig im periventrikulären Marklager, subkortikal und im Corpus callosum zu finden, stellen sich gut in T2-gewichteten Sequenzen dar und nehmen als frische Herde etwa 4 bis 8 Wochen bei gestörter Blut-Hirn-Schranke Gadolinium auf. Nicht jede im MRT identifizierte Läsion muss ein klinisches Korrelat aufweisen; kraniale Läsionen gehen deutlich seltener als spinale mit einem klinischen Korrelat einher. Ein Vorschlag für Laboruntersuchungen zur Diagnosestellung findet sich in der S1-Leitlinie für pädiatrische MS ([9]; **Infobox 1**). Bei 90 % der pädiatrischen MS-Patienten sind oligoklonale Immunglobulinbanden (OKB) im Liquor zu finden. Ein negativer OKB-Befund kann vorliegen, sollte jedoch mögliche Differenzialdiagnosen nochmals in Betracht ziehen lassen [18, 22].

» Die optische Kohärenztomographie etabliert sich zunehmend als neue Untersuchungsmethode

Mithilfe visuell und somatosensibel evozierter Potenziale können klinisch stumme Läsionen aufgedeckt werden. Eine Abdomensonographie dient der Suche nach Restharn. Als neue Untersuchungsmethode etabliert sich zunehmend die optische Kohärenztomographie (OCT), die nichtinvasiv und quantitativ die Re-

tina mithilfe eines Breitbandlichtstrahls auf axonale Destruktion untersucht.

Ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) ist eine erstmalige, entzündlich-demyelinisierend verursachte Symptomatik, vereinbar mit einem MS-Schub, ohne dass die Diagnosekriterien für eine MS vollständig erfüllt sind [13].

Patienten mit MS sollten in Bezug auf die Erkrankungsaktivität und klinische Behinderungsprogression halbjährlich neurologisch-klinisch und neuroradiologisch untersucht werden.

In **Abb. 1** ist die MRT-Aufnahme („fluid-attenuated-inversion-recovery“ [FLAIR]-Sequenz, axial) einer 13-jährigen Patientin mit moderater MS-Verlaufsform dargestellt. Bisher waren 2 Schübe zu verzeichnen (im Alter von 10 Jahren linksseitige Optikusneuritis, 16 Monate später Sensibilitätsstörung am linken Fuß). Unter Therapie mit Interferon- β stellte sich ein stabiler Verlauf ein. Im MRT zeigt sich im Verlauf, insbesondere supratentoriell und im periventrikulären Marklager, keine Zunahme MS-typischer Läsionen.

Dagegen stellt **Abb. 2** die MRT-Aufnahmen einer 17-jährigen Jugendliche mit einer hochaktiven MS-Verlaufsform dar. Die MS ist seit 3½ Jahren bekannt und verläuft in rezidivierenden Schüben (Gangstörung, Dysästhesie der Beine und Sehstörung). Es besteht eine dauerhafte Behinderung (Werte in der Expanded Disability Status Scale [EDSS]: 3–4, [15]) durch eine Ataxie, Pallhypästhesie, Müdigkeit und depressive Verstimmung bei tagesformabhängig eingeschränkter Gehstrecke. Nach der Vorstellung in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, erfolgte eine Therapieumstellung bei JCV+ AK (positiver Antikörperstatus für das John Cunningham-Virus) auf Fingolimod. Im MRT (T2 transversal [a], „fluid attenuated inversion recovery“ [FLAIR] sagittal [b]) bestehen supra- und infratentoriell sowie auch spinal (nicht gezeigt) eine hohe Läsionslast, mit z. T. konfluierenden Entmarkungsherden, bis in die kortextnahe Region reichend und „Hahnenkamm“-ähnlich auf den Balken ausgerichtet, sowie zusätzlich eine Hirnatrophie.

Therapie

Die MS ist bis heute nicht heilbar, aber es gibt Behandlungsmöglichkeiten mit dem Ziel:

- die Schubsymptome zu therapieren (Schubtherapie),
- die beschwerdefreie/-arme Zeit zu verlängern und den Progress der Erkrankung aufzuhalten sowie das Auftreten neuer Entmarkungsherde als Zeichen der Krankheitsaktivität im MRT zu reduzieren bzw. zu verhindern (verlaufsmodifizierende Therapie),
- bleibende MS-Symptome zu lindern und möglichen Komplikationen vorzubeugen (symptomatische Therapie).

Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung der MS wurde in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von Medikamenten entwickelt (**Abb. 3**). Der Behandlung der pädiatrischen MS liegt das Stufenschema der Multiple Sklerose Therapie Konsensusgruppe (MSTGK; **Tab. 4**) zugrunde. Durch die individuelle Krankheitsaktivität wird eine Substanzauswahl vorgegeben; im pädiatrischen Bereich unterliegt dies zusätzlich der eingeschränkten, altersabhängigen Zulassung.

Über die *Schubtherapie* informiert **Tab. 5**. Als Standard hat sich die tägliche i.v.-Verabreichung von 20 mg/kgKG Methylprednisolon (Urbason®; maximal 1 g/Tag) über 3 bis 5 Tage durchgesetzt. Glukokortikosteroide supprimieren die Entzündungsreaktion auf humoraler und zellulärer Ebene und restaurieren die Blut-Hirn-Schranke. Orale Behandlungsschemata scheinen in der Wirksamkeit unterlegen und sollten nur in Ausnahmesituationen Anwendung finden. Methylprednisolon ist aufgrund niedriger mineralokortikoider Wirkung zu bevorzugen. Eine Dauerbehandlung mit Steroiden beeinflusst nicht die Langzeitprognose der MS und ist schon aufgrund der Nebenwirkungen abzulehnen.

Die Indikation zu einer verlaufsmodifizierenden Therapie besteht, sobald die Diagnose MS gestellt ist, mit dem Ziel

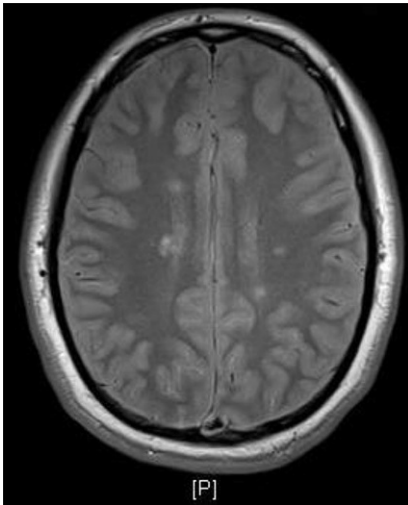


Abb. 1 ▲ Magnetresonanztomographieaufnahme einer Patientin mit moderater Multiple-Sklerose-Verlaufsform („Fluid-attenuated-inversion-recovery“ [FLAIR]-Sequenz, axial)

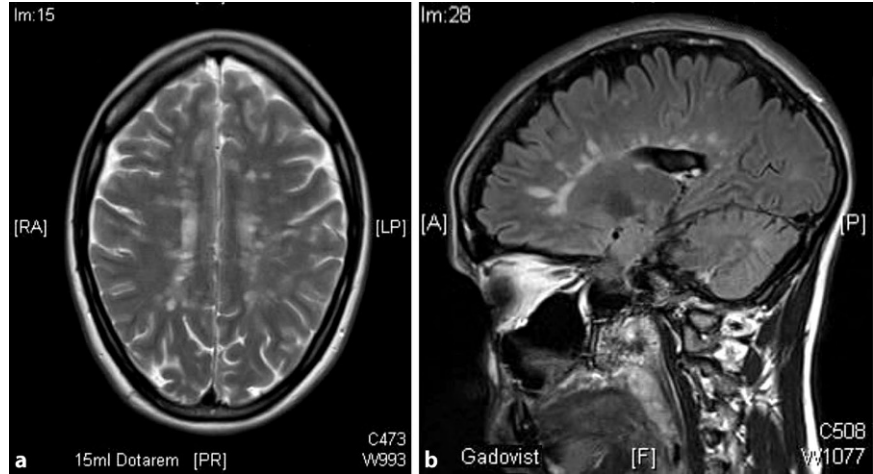


Abb. 2 ▲ Magnetresonanztomographieaufnahmen einer Patientin mit hochaktiver Multiple-Sklerose-Verlaufsform. **a** T2 transversal, **b** FLAIR sagittal

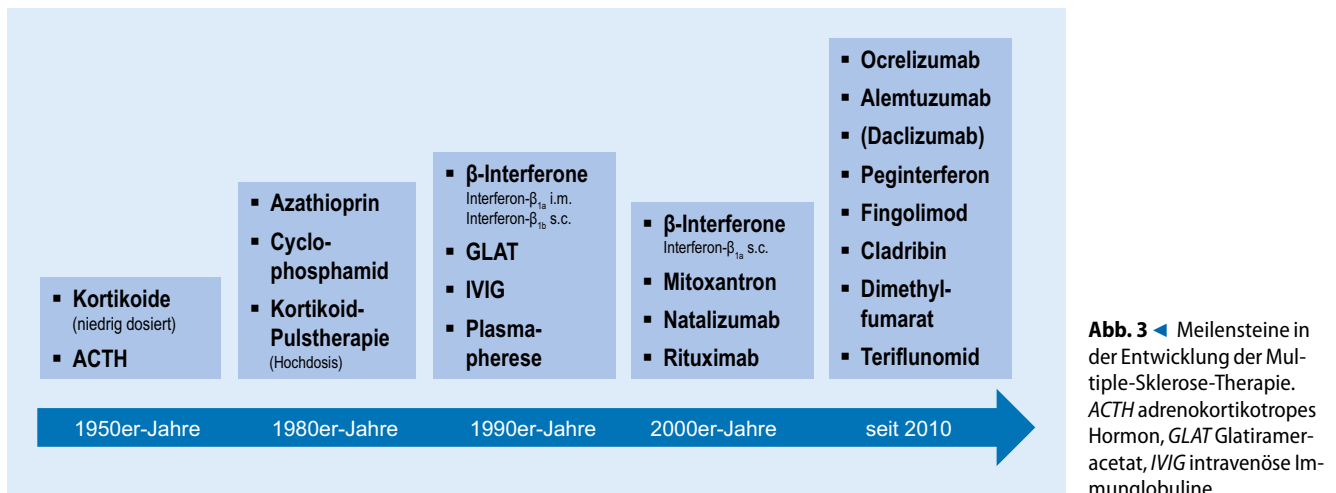


Abb. 3 ◀ Meilensteine in der Entwicklung der Multiple-Sklerose-Therapie. ACTH adrenokortikotropes Hormon, GLAT Glatirameracetat, IVIG intravenöse Immunglobuline

die Langzeitprognose zu verbessern. Anders als bei erwachsenen Patienten mit CIS, bei denen häufig eine Dauertherapie bereits begonnen wird, sollte im Kindes- und Jugendalter aufgrund möglicher Differenzialdiagnosen die Diagnosesicherung nach McDonald abgewartet werden.

Verlaufsmodifizierende Therapie bei milder/moderater multipler Sklerose

Bei Kindern und Jugendlichen mit milder/moderater Verlaufsformen der MS wird zunächst eine Therapie mit einem der rekombinanten Interferon- β -Präparate oder Glatirameracetat empfohlen [8,

9]. Die Therapie in der Altersgruppe unter 12 Jahren sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben, da die „Erwachsenendosis“ häufig nicht vertragen wird. Den Basismedikamenten gemeinsam ist ein Rückgang der Schubrate um ca. 30 %, meist mit einer Verringerung der Schubschwere gegenüber Placebo, jedoch keine signifikante Wirksamkeit auf das Fortschreiten der Erkrankung bzw. des Behinderungsgrades oder residueller Symptome zwischen den Schüben. Bezüglich der Langzeitwirkung, z. B. das Hinauszögern einer SPMS, gibt es keine sicheren Belege [3], da bislang nur wenige Vergleichsstudien zwischen den verlaufsmodifizierenden Medikamenten existieren [6, 12, 14].

Die Auswahl des Medikaments (Tab. 6) richtet sich u. a. nach persönlichen Vorlieben des Patienten und dem für ihn günstigeren Nebenwirkungsprofil. Die Handhabung der „injectables“, also der parenteral zu applizierenden, großmolekularen Wirkstoffe, ist für alle Präparate mithilfe des Pen oder Injektomats komfortabel. Die Herstellerfirmen halten ein umfangreiches Patienten-Begleitprogramm vor. Surrogatmarker für das Therapieansprechen sind nicht bekannt. Ein Umstellen der Therapie innerhalb der Basismedikamente sollte nur bei mildem Verlauf erwogen werden.

β -Interferone. Die natürlich im Körper vorkommenden Botenstoffe greifen auf

Tab. 4 Stufentherapie der multiplen Sklerose (nach AWMF-Leitlinien [1, 9], modifiziert)

Indikation	CIS		RRMS			SPMS	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform	–	1. Wahl Alemtuzumab (Lemtrada®) Cladribin (Mavenclad®) Fingolimod (Gilenya®) Natalizumab (Tysabri®) Ocrelizumab (Ocrevus®)	2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid)	3. Wahl Experimentelle Verfahren	Mit aufgesetzten Schüben	Ohne aufgesetzte Schübe
	Mild/moderate Verlaufsform	Glatirameracetat Interferon-β _{1a} i.m. Interferon-β _{1a} s.c. Interferon-β _{1b} s.c.	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β _{1a} i.m. Interferon-β _{1a} s.c. Interferon-β _{1b} s.c. PEG-IFN-β _{1a} s.c. Teriflunomid	–	–	Interferon-β _{1a} s.c. Interferon-β _{1b} s.c. Mitoxantron (Cyclophosphamid)	Mitoxantron (Cyclophosphamid)
Schubtherapie	2. Wahl: Plasmapherese/Immunadsorption						
	1. Wahl: Methylprednisolon-Pulstherapie						

Patienten mit milder/moderater MS-Verlaufsform, aber Versagen der verlaufsmodifizierenden Therapie werden wie Patienten mit (hoch-)aktiver MS behandelt. Innerhalb einer Indikationsgruppe bzw. eines Zelle sind die Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge genannt; eine Bewertung der Wirksamkeit impliziert die Reihenfolge der Darstellung nicht

CIS klinisch isoliertes Syndrom, RRMS schubförmige MS, SPMS sekundär-chronisch progrediente MS

Tab. 5 Schubtherapie bei multipler Sklerose

Methylprednisolon (Urbason®): 20 mg/kgKG und Tag (max. 1 g/Tag)
Zeitnah (innerhalb 2–4 Tage) nach Beginn der Symptome, je nach Schwere-/Beeinträchtigungsgrad
Morgendliche i.v.-Infusion unter „Magenschutz“, ggf. Thromboseprophylaxe, Monitoring von Elektrolyt- und Glucosespiegel
Für 3 Tage, ggf. 5 Tage
„Ausschleichen“ nicht generell empfohlen
Der Nachweis Kontrastmittel(Gadolinium)-anreichernder neuer Läsionen im MRT <i>ohne</i> klinisches Korrelat stellt <i>keine</i> Indikation zur Schubtherapie dar
Reevaluation nach 14 Tagen. Bei unvollständiger Rückbildung
– Wiederholung des Methylprednisolonstoßes, ggf. Dosis auf max. 2 g/Tag bei Jugendlichen erhöhen
– Ggf. Immunadsorption oder Plasmapherese bei schwerster Schubsymptomatik (Hemiparese, Visusverlust)

verschiedene Weise modulierend ins Immunsystem ein. Sie werden seit über 20 Jahren in der Behandlung der MS eingesetzt und weisen ein geringes und sicheres Nebenwirkungsprofil auf. Es werden ein regulierender Effekt auf proinflammatorische Ereignisse (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle), eine Verminderung der T-Helferzellen(TH)-Typ-17-medierten Entzündungsreaktionen und eine Regulation phagozytischer Zellen in den Entzündungsherden angenommen, außerdem eine Induktion von Proteinen mit antioxidativem und neurotrophem Potenzial. Häufige

Nebenwirkungen sind Lokalreaktionen am Injektionsort, grippeartige Symptome mit subfebriler Temperatur, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen sowie in wenigen Fällen Transaminasenkonzentrationserhöhungen und Blutbildveränderungen; ganz selten treten Nephropathien auf.

Glatirameracetat. Der Wirkmechanismus dieses Polypeptids (Handelsname Copaxone®) mit struktureller Ähnlichkeit zum Myelin ist unklar. Relevante systemische Nebenwirkungen treten kaum auf. Zu erwähnen sind eine Lipatrophie

an der Einstichstelle und gelegentlich eine zügig selbstlimitierende „Postinjektionsreaktion“ mit Flush.

Dimethylfumarat. Der Wirkstoff (Handelsname Tecfidera®) wird oral eingenommen, entgiftet freie Radikale und regt protektive Stoffwechselwege an. Aufgrund der Lymphozytopenie sind alle 6 bis 8 Wochen Blutbildkontrollen notwendig. Das Risiko für eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML; s. Abschn. „Natalizumab“) ist gegeben. Flush und gastrointestinale Nebenwirkungen sind recht häufig.

Teriflunomid. Durch die Einnahme von Teriflunomid (Aubagio®) werden Aktivierung und Zellteilung von T- und B-Zellen unterdrückt sowie damit deren Zahl im ZNS reduziert. Nachteilig sind die lange enterohepatische Rezirkulation, Infektionen, reversible Haarausdünnung und eine potenzielle Teratogenität. Der Einsatz im Kindes- und Jugendalter ist deshalb fragwürdig und wurde auch in größeren Kohorten nur in Einzelfällen publiziert.

Zur Anwendung von Dimethylfumarat, pegyliertem Interferon-β_{1a} und Teriflunomid im Kindes- und Jugendalter

Tab. 6 Verlaufsmodifizierende Therapie bei milder/moderater Verlaufsform der multiplen Sklerose

Substanz	β-Interferone (β-IFN)				Glatirameracetat (GLAT)		Dimethylfumarat
	IFN-β _{1a}	IFN-β _{1a}	IFN-β _{1b}	Polyethylen-glykol(PEG)-IFN-β _{1a}	Glatirameracetat		Dimethylfumarat
Handelsname	Avonex	Rebif	Betaferon/ Extavia	Plegridy	Copaxone		Tecfidera
Hersteller	Biogen Idec	Merck Serono	Bayer/Novartis	Biogen	Teva Pharma		Biogen
Applikation	Intramuskulär	Subkutan	Subkutan	Subkutan	Subkutan		Oral
Zugelassenes Patientenalter	>12 J	>2 J	>12 J	Erwachsene	>12 J	Erwachsene	Erwachsene
Dosierung	30 µg (6 Mio. IE) einmal/Woche	22 µg, 44 µg 3-mal/Woche	250 µg (8 Mio. IE) jeden 2. Tag	125 µg alle 2 Wochen	20 mg einmal/Tag	40 mg 3-mal/ Woche	240 mg 2-mal/Tag

gibt es kaum Erfahrungen; diese sind erst seit 4 bzw. 5 Jahren für Erwachsene zugelassen [14].

Intravenöse Immunglobuline spielen heute bei fehlender Zulassung und Evidenz, eingeschränkter Verfügbarkeit, hohen Kosten und dem Restrisiko übertragbarer Infektionen keine Rolle mehr.

Therapie der (hoch-)aktiven MS

Eine stärker wirksame Therapie („Eskalationstherapie“) benötigen 30–44% der Kinder und Jugendlichen mit MS [3, 5, 9, 11]. Kriterium ist kein ausreichendes Ansprechen auf die oben genannten verlaufsmodifizierenden Basismedikamente mit fortbestehender Krankheitsaktivität [5] oder der Hinweis auf eine hochaktive Verlaufsform der MS, möglicherwei-

se schon bei Diagnosestellung. Aufgrund der Sicherheitsrisiken, fehlender Langzeitbeobachtungen und Dosierrichtlinien ist bei der Anwendung der zumeist im Kindes- und Jugendalter bisher nicht-zugelassenen Mittel besondere Vorsicht geboten. Die Entscheidung für eine Behandlung in dieser Altersgruppe sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein bzw. in Kooperation mit diesen erfolgen.

Hier steht eine Anzeige.

Für Natalizumab und Fingolimod liegen bereits umfangreiche Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen vor [6, 7, 11, 14].

» Kinder/Jugendliche mit (hoch-)aktiver MS sind in Kooperation mit spezialisierten Zentren zu therapieren

Natalizumab. Der humanisierte Anti- α 4-Integrin-Antikörper (Handelsname Tysabri®) soll gezielt an der Blut-Hirn-Schranke die Migration mononukleärer Leukozyten ins Gehirn verhindern. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zum weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität (Schubrate, Behinderungsprogression innerhalb von 3 Jahren, Gd+/neue Läsionen im MRT) und dies auch bei Patienten, die zuvor einen rasch fortschreitenden Verlauf zeigten oder unter Interferon- β , Glatirameracetat oder Fingolimod noch Krankheitsaktivität aufwiesen [2, 7, 12]. Die Natalizumabbehandlung, alle 4 Wochen in einer Dosis von 300 mg über 1 h i.v., wird allgemein gut vertragen. Jedoch besteht ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer PML, einer potenziell tödlich verlaufenden oder zu Behinderungen führenden, kaum behandelbaren opportunistischen ZNS-Infektion. Die PML-Inzidenz wurde vom Tysabri-Hersteller 2016 mit 4,22:1000 Patienten beziffert. Hierbei spielen der John-Cunningham-Virus-Antikörper-Index (JCV, humanes Papillomavirus 2), die Anzahl der bisherigen Tysabri-Infusionen und eine evtl. immunsuppressive Vorbehandlung eine Rolle. In Deutschland sind ca. 50% der Patienten mit pädiatrischer MS JCV-positiv [10]. Bis heute ist eine PML in der pädiatrischen MS-Patienten-Gruppe nicht beschrieben worden.

Fingolimod. Als Kapsel mit 0,5 mg wird Fingolimod (Gilenya®) einmal täglich oral eingenommen. Es bindet an Sphingosin-1-phosphat-Rezeptoren auf Lymphozyten, die dadurch am Verlassen der Lymphknoten und Einwandern in die Blutbahn bzw. ins ZNS gehindert werden. Fingolimod hat sich besonders bei Pati-

enten bewährt, bei denen Natalizumab nicht bzw. nicht mehr infrage kommt, z. B. in der Behandlung von JCV+-Patienten. Außerdem ist es gut geeignet für Patienten, deren MS intermediär zwischen moderat und aktiv verläuft und bei denen mit β -Interferonen oder Glatirameracetat keine zufriedenstellende Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht wurde [6]. Zu beachten sind eine abgeschlossene Windpockenimmunität, das Vorliegen eines aktuellen kontrastmittelunterstützten Schädel-MRT, eine 6-stündige kardiologische Überwachung nach Ersteinnahme sowie das Auftreten eines Makulaödems oder einer Präkanzerose der Haut. Eine absolute Lymphozytenzahl $<200/\mu\text{l}$ im Blut sollte nicht unterschritten werden. Mit Gilenya wurde die erste randomisierte, kontrollierte klinische Studie, speziell für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 Jahren mit schubförmiger MS, erfolgreich durchgeführt und veröffentlicht [6]. Fingolimod ist seit Mai 2018 in den USA und seit Dezember 2018 in der EU für Kinder ab 10 Jahren zugelassen.

Alemtuzumab. Der Wirkstoff (Handelsname Lemtrada®, EU-Zulassung 09/2013) führt zu einer Lyse von B- und T-Lymphozyten. Durch den nachhaltigen Eingriff in das Immunsystem ist der nachfolgende Einsatz anderer MS-Medikamente potenziell erschwert. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, möglicherweise auch maligne Erkrankungen, treten in der Folge regelmäßig auf. Die Wirksamkeit scheint der von Natalizumab nicht überlegen zu sein, ist aber gegenüber den Basismedikamenten deutlich gesteigert [12].

Cladribin. Als Purinanalogen mit Langzeitwirkungstört Cladribin (Mavenclad®, EU-Zulassung 08/2017) u. a. die Zellteilung von T- und B-Lymphozyten und wird im Rahmen einer oralen Kurzzeittherapie verabreicht.

Ocrelizumab. Der aus Rituximab weiterentwickelte CD20-Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®, EU-Zulassung 01/2018) wirkt über eine transiente B-Zell-Depletion unter Erhalt der Plasma- und Stammzellen.

Die *unselektiven Immunsuppressiva* Mitoxantron und Azathioprin sind unter besonderen Voraussetzungen Mittel der 2. Wahl. Azathioprin und Rituximab finden in der Intervalltherapie bei vorliegender Neuromyelitis optica (NMO) Anwendung. Cyclophosphamid und Methotrexat sind für die MS-Therapie auch im Erwachsenenalter nicht zugelassen.

Seltene Nebenwirkungen sowie Risiken alter und neu entwickelter Wirkstoffe zeigen sich häufig erst in der breiten Anwendung und nach einer längeren Verlaufsbeobachtungszeit. Ein Beispiel hierfür ist der CD25-Antikörper Daclizumab (Zinbryta®), der zwischenzeitlich vom Markt genommen wurde.

Zur bestmöglichen Behandlung betroffener Kinder und Jugendlicher, einschließlich der Vermeidung langfristiger Behinderungen, ist eine speziell auf die pädiatrische MS ausgerichtete klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung notwendig. Dies schließt prospektive klinische Studien zu Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Sicherheit der derzeit verfügbaren und zukünftig zu entwickelnden verlaufsmodifizierenden Therapieoptionen ein.

Symptomatische und nicht-medikamentöse Therapien

Die wenigsten Kinder- und Jugendlichen mit MS haben alltagsbeeinträchtigende Einschränkungen. Eine psychosoziale Beratung bezüglich Ausbildung, Partnerschaft und drohenden bzw. realen Behinderungen sollte in die Betreuung einbezogen werden. Physiotherapie und Ergotherapie können die Rückbildung schwerer Schubsymptome unterstützen; in seltenen Fällen kommen tonusregulierende Medikamente zum Einsatz. Kinder und Jugendliche mit MS sollten gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) geimpft werden, es sei denn, dass aufgrund der Medikation z. B. Kontraindikationen vorliegen. Der Nutzen einer Vitamin-D-Substitution ist nicht erwiesen [21]. Ein Großteil der MS-Patienten erhält jedoch 1000–2000 I.E./Tag Vitamin D.

Fazit für die Praxis

- Die MS ist eine chronisch-entzündliche, meist schubförmig-remittierend verlaufende Erkrankung des ZNS mit autoimmuner Pathogenese. Die pädiatrische MS gehört zu den seltenen, aber behandelbaren Erkrankungen.
- Die Diagnosestellung erfolgt nach den McDonald-Kriterien, in die Anzahl und Symptome der Schübe, die mithilfe des MRT nachgewiesenen MS-typischen Veränderungen in den verschiedenen ZNS-Bereichen und der Nachweis von OKB im Liquor eingehen.
- Schon in den ersten Erkrankungsjahren kann zwischen einer milden/moderaten und einer (hoch-)aktiven Verlaufsform unterschieden werden. Hiernach sollte sich die Auswahl des verlaufsmodifizierenden Medikaments richten.
- Standardtherapeutika für die milden/moderaten MS-Verlaufsformen sind Interferon- β oder Glatirameracetat.
- Eine aktive Erkrankung ist definiert über das Vorhandensein von Schüben und/oder eine Zunahme der Läsionslast im MRT.
- Neuere den MS-Verlauf modulierende Medikamente, insbesondere Natalizumab und Fingolimod, erfahren zunehmend Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit MS. Langzeitbeobachtungen zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Sicherheit dieser Medikamente für das Kindes- und Jugendalter werden dringend benötigt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Gärtner

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen,
Deutschland
kinderklinik@med.uni-goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Gärtner hat in den letzten 3 Jahren Honorare für Vorträge und Beratung der Firmen Bayer, Biogen, Teva Pharma und Novartis sowie

eine Forschungsförderung der Fa. Novartis erhalten. W. Stark gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. AWMF-Leitlinien Multiple Sklerose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050.html>
2. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO et al (2016) Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler* 22(10):1315–1326.
3. Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L et al (2018) Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: A multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Mult Scler*. <https://doi.org/10.1177/1352458518754364>
4. Cappa R, Theroux L, Brenton JN (2017) Pediatric multiple sclerosis: genes, environment, and a comprehensive therapeutic approach. *Pediatr Neurol* 75:17–28. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.005>
5. Chitnis T, Tenembaum S, Banwell B et al (2012) Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 18(1):116–127. <https://doi.org/10.1177/1352458511430704>
6. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B et al (2018) Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med* 379(11):1017–1027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>
7. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C et al (2015) Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol* 15:174. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0433-y>
8. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N et al (2016) Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Baillieres Clin Neurol* 87(9 Suppl 2):S97–S102. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002823>
9. Huppke P, Gärtner J (2016) S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische multiple Sklerose. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-014l_S1_Multiple-Sklerose_Kinderalter_2016-02.pdf
10. Huppke P, Hummel H, Ellenberger D et al (2015) JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: prevalence, conversion rate and influence on disease severity. *Mult Scler* 21(4):382–387. <https://doi.org/10.1177/1352458514543340>
11. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al (2017) Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. <https://doi.org/10.1177/1352458517732843>
12. Kalincik T, Brown JW, Robertson N et al (2017) Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 16(4):271–281. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30007-8)
13. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP et al (2013) International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 19(10):1261–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>
14. Krysko KM, Graves J, Rensel M et al (2018) Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Baillieres Clin Neurol* 91(19):e1778–e1787. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006471>
15. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444–1452
16. McDonald WI, Compston A, Edan G et al (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50(1):121–127
17. Merkell B, Butzkueven H, Traboulsee AL et al (2017) Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev* 16(6):658–665. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.010>
18. Pohl D, Rostasy K, Reiber H et al (2004) CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol* 63(10):1966–1967
19. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J et al (2014) Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur J Neurol* 21(4):654–659. <https://doi.org/10.1111/ene.12371>
20. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al (2007) Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 356(25):2603–2613. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067597>
21. Shoemaker TJ, Mowry EM (2018) A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler* 24(1):6–11. <https://doi.org/10.1177/1352458517738131>
22. Stark W, Huppke P, Gärtner J (2008) Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 255(Suppl 6):119–122. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-6022-x>
23. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
24. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A et al (2014) Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* 13(9):936–948. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70093-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70093-6)
25. Waldman A, Ness J, Pohl D et al (2016) Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Baillieres Clin Neurol* 87(9 Suppl 2):S74–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003028>