



| | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|
| AWMF-Register Nr. | 022/014 | Klasse: | S1 |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------|

S1 Leitlinie

Pädiatrische Multiple Sklerose

Federführende Autoren:

- Prof. Dr. Peter Huppke, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. Neuropädiatrie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
- Prof. Dr. Jutta Gärtner, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abt. Neuropädiatrie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Beteiligte Experten:

- Dr. Astrid Blaschek, Abt. Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstr. 4, 80337 München
- Prof. Dr. Wolfgang Brück, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
- Prof. Dr. Ralf Gold, Neurologische Universitätsklinik, St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum
- Dr. Michael Karenfort, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Neuropädiatrie/SPZ, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
- Prof. Dr. Thomas Lücke, Abt. Neuropädiatrie mit Sozialpädiatrie, Universitätskinderklinik, St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Alexandrinenstr. 5, 44791 Bochum
- Prof. Dr. Kevin Rostasy, Abt. Neuropädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Dr.-Friedrich-Steiner Str. 5, 45711 Datteln

Beteiligte Fachgesellschaften:

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP, J. Gärtner), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN, R. Gold), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ, R. Trollmann)

Art des Konsensusprozesses:

Das Manuskript wurde per Email mehrfach an alle beteiligten Experten und an die Mandatsträger der GNP, DGN und DGKJ gesandt. Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt.

Präambel

Diagnostik und Behandlung der Multiplen Sklerose im Kindesalter erfordert akut rasche Entscheidungen sowie die Initiierung langfristiger immunmodulatorischer Therapieoptionen. Möglichst klare Regeln und Empfehlungen sind dabei hilfreich. Der jeweilige Empfehlungsgrad für die besprochenen Maßnahmen leitet sich aus der Evidenzstärke „Soll“-Empfehlung (starke Empfehlung), „Sollte“-Empfehlung (Empfehlung), „Kann“-Empfehlung (offen) ab (Bundesärztekammer (BÄK) 2010 [cited 2010 Nov 19] Wong 2001).

Die Leitlinie fokussiert auf die wichtigsten Aspekte der Diagnostik und Therapie der pädiatrischen Multiplen Sklerose. Dabei hat sie den Schwerpunkt im Bereich der Therapieempfehlungen. Für die pädiatrische Multiple Sklerose gibt es keine spezielle nationale Leitlinie.

Die Leitlinie ist orientiert an der Leitlinie zur Multiplen Sklerose im Erwachsenenalter (AWMF LL Multiple Sklerose, Registrierungsnummer: 030-050), behandelt allerdings als Erweiterung der LL der DGN konkrete Handlungsempfehlungen für das Akut-Management sowie die immunmodulatorische Dauertherapie im Kindes- und Jugendalter.

Methoden: *Die Suchstrategie in Pubmed und Cochrane bezog sich auf die Stichworte Multiple sclerosis, pediatric, childhood, diagnostic criteria, definition adolescent, treatment, therapy, immunomodulation. Die Literatursuche in PubMed (2000-2015) wurde weiter durch das Altersspektrum (child 6-12 years; adolescents 13-18 years“) limitiert. Für viele Aspekte der pädiatrischen Multiplen Sklerose liegen ausschließlich Aussagen und Empfehlungen relativ geringer Evidenzstärke wie Konsensusempfehlungen oder Expertenmeinungen vor. Es fehlen sehr häufig kontrollierte Studien.*

Definition und Epidemiologie

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Sie manifestiert sich zumeist im 2.– 4. Lebensjahrzehnt, jedoch beginnt die Erkrankung in ca. 3 bis 5% aller Fälle bereits vor dem 17. Lebensjahr und wird dann als pädiatrische MS bezeichnet. Das Auftreten vor dem 10. Lebensjahr ist mit einer Inzidenz von 0,09/100000 sehr selten und steigt in der Adoleszenz auf 2,64/100000 [1]. In Einzelfällen kann MS auch vor dem 5. Geburtstag auftreten. Grundsätzlich scheint es sich bei pädiatrischer MS und MS des Erwachsenenalters um die gleiche Erkrankung zu handeln, die jedoch in Bezug auf klinische Symptomatik, Verlauf und Therapie altersabhängige Besonderheiten aufweist. So haben pädiatrische MS Patienten mehr Läsionen im MRT und eine höhere Schubrate als Erwachsene. Da die Rückbildung der Symptome nach einem Schub aber schneller und vollständiger ist, steigt der Behinderungsgrad langsamer an. Aufgrund des frühen Erkrankungsalters erreichen pädiatrische MS Patienten aber trotz des günstigeren Erkrankungsverlaufs einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als Erwachsene mit MS [2].

Verlaufsformen

Klinisch isoliertes Syndrom (CIS): Als CIS wird ein erster klinischer Schub bezeichnet, bei dem in der zerebralen und/oder spinalen Magnetresonanztomographie (MRT) Läsionen vorliegen, die Kriterien für eine zeitliche oder örtliche Dissemination (s.u.) jedoch nicht erfüllt sind, aber sowohl die klinische Symptomatik als auch das Läsionsmuster im MRT typisch für eine Multiple Sklerose sind.

Schubförmige remittierende MS: Bei einer schubförmigen MS treten klinische Symptome auf, die sich innerhalb von einigen Wochen vollständig oder unvollständig zurückbilden. Zwischen den Krankheitsschüben kommt es zu keiner Progression der klinischen Symptome. Die mittlere Schubrate beträgt bei der pädiatrischen MS 1,9 im ersten Jahr nach Manifestation, 0,7 im zweiten Jahr und 0,4 im dritten Jahr [3].

Sekundär progrediente MS: Die sekundär progrediente MS bezeichnet ein zweites Krankheitsstadium der MS, bei dem es zu einer schleichenden Zunahme der Behinderung kommt, häufig ohne zusätzliche Schübe. Bei Manifestation der MS im Kindes- oder Jugendalter tritt der Übergang in die sekundäre Progredienz in der Regel nach 10-20 Jahren auf.

Primär progrediente MS: Bei dieser Verlaufsform der MS kommt es schon primär zu einer kontinuierlich zunehmenden Behinderung ohne Schübe. Diese Verlaufsform der MS stellt im Kindes- und Jugendalter eine Rarität dar.

Klinische Symptomatik

Bei Kindern ist der erste Schub häufig polyfokal mit motorischen Störungen, Ataxie, Sphinkterstörungen aber auch kognitiven Problemen. Bei Jugendlichen dagegen stehen monosymptomatische Schübe im Vordergrund, insbesondere Optikusneuritiden, sensible Ausfälle / Parästhesien aber auch Lähmungen [4].

Diagnostik

Anamnese: Da für die Diagnose einer MS der Nachweis einer chronischen Entzündung notwendig ist, muss gezielt nach früheren Schüben gefragt werden. Als ein Schub wird ein neurologisches Symptom bezeichnet, welches mindesten 24 Stunden angehalten hat, einen Abstand von mindestens 30 Tagen zum vorangegangenen Schub hat und nicht anderweitig erklärbar ist (z.B. durch Fieber oder große Hitze).

Blutuntersuchungen bei Erstvorstellung:

| |
|--|
| Blutbild mit Differentialblutbild, BSG |
| Blutzucker, Laktat, Elektrolyte (Na, K, Ca), CK, ALT, LDH, Harnsäure, CRP, Vitamin B12, ACE |
| Rheumafaktor, ANA, Anti-Phospholipid-Antikörper, Anti-ds-DNS-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Aquaporin-4 Antikörper (in natürlicher sterischer Konformation), Borrelien-Serologie |

Bei Hinweisen auf eine ADEM und/oder rez. Optikusneuritiden ohne für die MS typische Läsionen im MRT sollten auch die MOG Antikörper untersucht werden, da mit ihnen assoziierte Erkrankungen zunehmend beschrieben werden [5, 6]. Bei einer Vaskulitis, die nur die kleinen Gefäße betrifft, kann eine Bestimmung des Von-Willebrand-Faktor (vWF) wegweisend sein [7]. Die Auswahl von Laboruntersuchungen auf Stoffwechselerkrankungen, die selten auch zu rezidivierenden neurologischen Symptomen und MS ähnlichen MRT-Veränderungen führen können, muss sich am klinischen Phänotyp orientieren.

Liquoruntersuchungen bei Erstvorstellung:

| |
|---|
| Zellzahl, Eiweiß, Zucker, Laktat |
| oligoklonale Banden |
| MRZ Liquor/Serum (Masern, Röteln, VZV Antikörper) |

Der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor ist nicht mehr Bestandteil der Diagnosekriterien nach McDonald, zumal diese Banden nicht spezifisch für eine MS sind, sondern auch im Rahmen anderer entzündlichen Erkrankungen und auch bei Gesunden in geringerer Anzahl (< 3) nachweisbar sein können. Da bei über 90% aller pädiatrischen MS Patienten oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar sind, muss ein negativer Befund aufmerken lassen [8].

Weitere Diagnostik bei Erstvorstellung:

| |
|--|
| MRT kranial und spinal mit Gadolinium |
| Abdomensonographie einschließlich Restharnbestimmung zum Nachweis einer Blasenentleerungsstörung bei entsprechenden Symptomen oder spinalen Herden |
| Visus- und Augenmotilitätsprüfung, Perimetrie, Fundoskopie, Farbsehtest, OCT |
| Evozierte Potenziale (VEP, AEP, SSEP), MEP, EEG |

Diagnosekriterien

Die Diagnose MS wird anhand der zuletzt 2010 revidierten McDonald-Kriterien gestellt [9]. Wichtig ist, dass zunächst andere Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz wie beispielsweise zerebrale Vaskulitiden, eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und Leukenzephalopathien ausgeschlossen wurden. Mit den McDonald-Kriterien wird nachgewiesen, dass eine zeitliche Dissemination vorliegt, der Patient also eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS hat und eine räumliche Dissemination vorliegt, also mehr als nur eine anatomische Struktur von der Entzündung betroffen ist. **Eine Besonderheit für die pädiatrischen MS ist, dass ein erster Schub nicht als solcher gewertet werden kann, wenn eine komplexe multifokale Symptomatik mit Enzephalopathie besteht, da ein solcher Schub nicht sicher von einer ADEM unterschieden werden kann.**

MS kann nach den McDonald-Kriterien diagnostiziert werden wenn:

≥2 Schübe aufgetreten sind und mindestens ein Schub klinisch objektiviert werden konnte und der zweite Schub mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Schubereignis entsprach **oder**

wenn ≥2 Schübe aufgetreten sind, von denen ein Schub objektiviert werden konnte und der Nachweis einer räumlichen Dissemination in der MRT gelingt durch: ≥1 T2-Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (infratentoriell, juxtakortikal, periventrikulär, spinal) **oder**

wenn ein Schub aufgetreten ist, ≥2 klinisch objektivierbare Läsionen bestehen und der Nachweis einer zeitlichen Dissemination in der MRT gelingt durch das gleichzeitige Auftreten von Gadolinium aufnehmenden aber asymptomatischen und nicht aufnehmenden Läsionen oder den Nachweis von neuen Läsionen in einer zweiten MRT **oder**

wenn ein Schub aufgetreten ist mit ≥1 objektivierbaren Läsion und Nachweis einer räumlichen Dissemination in der MRT durch: ≥1 T2-Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen (infratentoriell, juxtakortikal, periventrikulär, spinal) und Nachweis einer zeitlichen Dissemination durch das gleichzeitige Auftreten von Gadolinium aufnehmenden aber asymptomatischen und nicht aufnehmenden Läsionen oder durch den Nachweis von neuen Läsionen in einer zweiten MRT.

Therapie

Es gibt derzeit keine Ergebnisse aus kontrollierten prospektiven klinischen Studien über die Behandlung der pädiatrischen MS. Die Therapie erfolgt daher weitgehend in Anlehnung an die MS im Erwachsenenalter wobei bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Besonderheiten zu beachten sind.

Therapie des akuten Schubes:

Ein Schub sollte möglichst bald, d.h. innerhalb von 2-5 Tagen nach Beginn der klinischen Symptomatik behandelt werden. Es werden intravenös einmal täglich 20 mg/kg KG Methylprednisolon (Maximaldosis 1 g/Tag) unter Magenschutz für 3–5 Tage gegeben. 7–14 Tage nach Beendigung des Steroidpulses sollte eine Re-evaluation erfolgen. Bei nur geringer Besserung oder Zunahme der klinischen Symptomatik wird die Steroidtherapie wiederholt. Sind die klinischen Symptome gravierend, z. B. Hemiparese, Tetraparese oder Blindheit und bessern sich diese nicht deutlich durch die Steroidpulsbehandlungen, werden

möglichst zeitnah 5 Zyklen einer Plasmapherese (PE) oder Immunadsorption (IA) durchgeführt.

Immunmodulatorische Therapie

Ziel der immunmodulatorischen Therapie ist zum einen die Verringerung der Schubrate und Schubschwere, zum anderen das Hinauszögern oder Verhindern des Auftretens bleibender Behinderungen bzw. einer sekundär progredienten MS. Ein möglichst früher Beginn und eine konsequente Durchführung der Therapie sind anzustreben, da so die Prognose verbessert werden kann. Die Indikation zu einer immunmodulatorischen Therapie besteht daher, sobald die Diagnose MS gestellt wurde. Meist ist dies aufgrund der neuen Diagnosekriterien schon beim ersten Schub möglich. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte eine zweite MRT Untersuchung nach 3 Monaten erfolgen, um möglicherweise die Diagnose zu sichern und die Therapie einzuleiten.

Verlaufmodifizierende Therapie milde/ moderate Verlaufsform

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Verlaufsformen der MS wird zunächst eine Therapie mit einem der rekombinanten Interferon-beta-Präparate (IFN- β 1b Betaferon®/Bayer-Schering bioidentisch zu Extavia®/Novartis; IFN- β 1a Avonex®/Biogen Idec; Rebif®/Merck-Serono) oder Glatirameracetat (Copaxone®/Teva Pharma) eingeleitet. In Deutschland sind alle Präparate ab 12 Jahren zugelassen, Rebif® hat kürzlich die Zulassung ab 2 Jahren erhalten.

Auch Patienten, die jünger als 12 Jahre sind, sollten zeitnah nach Diagnosestellung behandelt werden. Hierzu können alle aufgeführten immunmodulatorischen Präparate eingesetzt werden. Da die Erwachsenenendosis zu schweren Nebenwirkungen führen kann, muss für jeden Patienten die individuell verträgliche Dosis gefunden werden. Die Therapie dieser Patienten sollte daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Für die Therapie mit Dimethylfumarat, pegyliertem Interferon beta-1a, Teriflunomid und Alemtuzumab, die in Deutschland bei Erwachsenen mit MS auch für die Therapie der milden/moderaten Verlaufsform der MS zugelassen sind, gibt es bisher für die pädiatrische MS keine Erfahrungen.

Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform

Die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform wird bei Patienten eingesetzt, die kein ausreichendes Ansprechen auf die o.g. Medikamente zeigen sowie bei Patienten mit hochaktiver MS. Da alle für die Therapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform verfügbaren Medikamente in Deutschland unter 18 Jahren nicht zugelassen sind, handelt es sich immer

um eine sog. off-label Anwendung. Die Entscheidung zu einer solchen Therapie sollte in einem spezialisierten Zentrum bzw. in Kooperation mit diesem erfolgen.

Kriterien für eine (hoch-) aktive Verlaufsform

Eine (hoch-)aktive Verlaufsform muss angenommen werden, wenn unter einer verlaufsmodifizierenden Therapie im vorhergehenden Jahr mindestens ein Schub aufgetreten ist und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion im kraniellen MRT-Scan nachzuweisen sind.

Hinweisend auf eine hochaktive MS, bei der möglicherweise schon bei Diagnosestellung die Indikation zu einer Eskalationstherapie besteht, ist das Auftreten von 2 oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression im Jahr zuvor und der Nachweis von ≥ 1 Gadolinium anreichernden Läsionen im kraniellen MRT oder eine signifikante Zunahme der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten (6–12 Monate alten) MRT-Aufnahme.

Präparate für die (hoch-) aktive Verlaufsform

Derzeit werden in Deutschland Natalizumab (Tysabri®/Biogen Idec), Fingolimod (Gilenya®/Novartis) und Alemtuzumab (Lemtrada) eingesetzt. Für das Kindes- und Jugendalter besteht derzeit die meiste Erfahrung mit Natalizumab; hierzu liegen Ergebnisse aus kleinen Fallserien vor [10]. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität. Patienten mit Natalizumab müssen engmaschig beobachtet werden, da unter der Therapie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten kann. Für das Risiko an einer PML zu erkranken ist entscheidend, ob im Blut Antikörper gegen das JC Virus nachweisbar sind. Dies ist in Deutschland in ca. 50% der Patienten mit pädiatrischer MS der Fall [11]. Bei diesen JCV+ Patienten kann dennoch eine Therapie mit Natalizumab begonnen werden, sie sollte aber in der Regel nach 2 Jahren wieder beendet bzw. neu evaluiert werden, weil dann das Risiko an einer PML zu erkranken ansteigt. Im Einzelfall kann eine Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit hochaktiver MS über diesen Zeitraum hinaus erwogen werden, bedarf dann aber einer besonderen Risikobeurteilung mit erneuter Aufklärung und schriftlichem Einverständnis. Für die zweite Substanz, Fingolimod, die zur Eskalationstherapie der pädiatrischen MS eingesetzt werden kann, gibt es bisher nur wenig Erfahrungen. Diese deuten jedoch darauf hin, dass das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischer MS ähnlich dem bei adulter MS ist. Bei adulten Patienten hat Fingolimod sich auch für die Nachbehandlung von JCV+ Patienten nach Natalizumab als wirksam erwiesen. Für den Einsatz von Alemtuzumab liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Für Informationen bezüglich der Nebenwirkungen und Kontraindikationen der immunmodulatorischen Medikamente sei auf die AWMF Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen.

1. Reinhardt, K., et al., *Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011)*. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2014. **21**(4): p. 654-9.
2. Renoux, C., et al., *Natural history of multiple sclerosis with childhood onset*. N Engl J Med, 2007. **356**(25): p. 2603-13.
3. Stark, W., P. Huppke, and J. Gartner, *Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence*. J Neurol, 2008. **255 Suppl 6**: p. 119-22.
4. Huppke, B., et al., *Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty*. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2014. **21**(3): p. 441-6.
5. Huppke, P., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients*. Multiple sclerosis, 2013. **19**(7): p. 941-6.
6. Reindl, M., et al., *The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases*. Nature reviews. Neurology, 2013. **9**(8): p. 455-61.
7. Cellucci, T., et al., *von Willebrand factor antigen--a possible biomarker of disease activity in childhood central nervous system vasculitis?* Rheumatology, 2012. **51**(10): p. 1838-45.
8. Pohl, D., et al., *CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis*. Neurology, 2004. **63**(10): p. 1966-7.
9. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
10. Huppke, P., et al., *Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2008. **65**(12): p. 1655-8.
11. Huppke, P., et al., *JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: Prevalence, conversion rate and influence on disease severity*. Multiple sclerosis, 2014.

Erstellungsdatum: 03/1999

Überarbeitung von: 01/2016

Nächste Überprüfung geplant: 01/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Neuropädiatrie

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online