

## S1 Leitlinie

# Pädiatrische Multiple Sklerose

### Federführende Autoren:

- Prof. Dr. Peter Huppke, Klinik für Neuropädiatrie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena
- 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. med. Regina Trollmann, Uniklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Loschgestr. 15, 91054 Erlangen
- 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:

Manuskript wurde im Umlaufverfahren per Email mehrfach mit allen beteiligten Experten diskutiert und konsentiert. Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben der Leitlinie in der vorliegenden Form zugestimmt.

## Präambel

Die Diagnostik und Behandlung der Multiplen Sklerose im Kindes- und Jugendalter erfordert akut rasche Entscheidungen sowie die Initiierung langfristiger immunmodulatorischer Therapien. Möglichst klare Regeln und Empfehlungen sind dabei hilfreich. Der jeweilige Empfehlungsgrad (EG) für die besprochenen Maßnahmen leitet sich aus der Evidenzstärke (ES) ab: A „Soll“-Empfehlung (starke Empfehlung), B „Sollte“-Empfehlung (Empfehlung), O „Kann“-Empfehlung (offen) {Bundesärztekammer (BÄK) 2010 [cited 2010 Nov 19] Wong 2001. Die Einschätzung der Evidenzstärke basiert auf dem System des "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence" (Oxford-Centre for Evidence Based Medicine 2001; (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>)). Zusätzlich werden klinische Konsenspunkte (KKP) - wie in vielen anderen Leitlinien üblich - formuliert. Ein KKP entspricht guter klinischer Praxis („Good Clinical Practice Point“) und wird im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard angesehen (modifiziert nach SIGN; <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>).

**Tab. 1: Verwendete orientierende Zuordnung von Evidenzstärke zu Empfehlungsgrad**

Evidenzstärke		Empfehlungsgrad
Ia	Systematischer Review randomisierter, kontrollierter Studien mit Homogenität	A
Ib	Mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie	
Ic	Alles-oder-Nichts-Effekt	
IIa	Systematischer Review kontrollierter Studien ohne Randomisierung	B
IIb	Mindestens eine Kohortenstudie	
IIc	Studie mit quasi-experimentellem Ansatz, z.B. Vorher-Nachher-Untersuchungen	
III	Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien	O
IV	Fall-Kontroll-Studie	

V	Expertenkomitee/Expertenmeinung	KKP
---	---------------------------------	-----

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) sowie dem Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 der Multiple Sklerose Konsensusgruppe (MSTKG)[1]. Sie behandelt als Erweiterung 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 (2000-2021) 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 (Evidenzstärke V).

Bei der nächsten Überarbeitung der Leitlinie werden die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) oder die Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR) um eine Stellungnahme gebeten.

Interessenerklärungen wurden mithilfe des Portals der AWMF eingeholt and von allen beteiligten Autoren und Experten bewertet. Bei geringer Relevanz (z.B. Vortragstätigkeit) erfolgten keine Konsequenzen. Bei moderater Relevanz, wie z.B. Teilnahme an Advisory Boards oder Industriedrittmittel aus Projekten zu einem Produkt, dass in der Leitlinie behandelt wird, haben sich die Betroffenen in der Diskussion der relevanten Inhalte zurückgehalten. Bei hoch relevantem Interessenkonflikt (Eigentümerinteressen wie Patente / Aktien oder eine überwiegende Tätigkeit für die Industrie) wäre ein Ausschluss aus der Leitliniengruppe erfolgt. Diese Regelung musste nicht angewendet werden.

## Definition und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie manifestiert sich zumeist im 2.– 4. Lebensjahrzehnt, in ca. 3 bis 5% aller Fälle jedoch bereits vor dem 17. Lebensjahr (pädiatrische MS). Man nimmt an, dass jedes Jahr 100 Kinder und Jugendliche in Deutschland neu an MS erkranken. Das Auftreten vor dem 10. Lebensjahr ist mit einer Inzidenz von 0,09/100000 sehr selten, es steigt in der Adoleszenz auf 2,64/100000 [2]. Grundsätzlich scheint es sich bei pädiatrischer MS und der MS des Erwachsenenalters (adulte MS) um die gleiche Erkrankung zu handeln, die jedoch in Bezug auf klinische Symptomatik, Verlauf und Therapie altersabhängige Besonderheiten aufweist. So findet sich z.B. das Überwiegen von weiblichen Betroffenen erst nach der Pubertät, während zuvor beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind.

## Verlaufsformen pädiatrischer MS

**Klinisch isoliertes Syndrom (KIS):** Als KIS wird ein erster klinischer Schub bezeichnet, bei dem die McDonald-Diagnosekriterien noch nicht erfüllt sind, aber sowohl die klinische Symptomatik als auch das Läsionsmuster im MRT typisch für eine Multiple Sklerose sind. Durch die Einführung der neuen McDonald-Diagnosekriterien 2017 (s.u.) werden nur noch wenige Patient\*innen für kurze Zeit einem KIS zugeordnet [3].

**Schubförmige remittierende MS (RRMS):** Bei einer schubförmigen MS, der die allermeisten pädiatrischen MS Patient\*innen zugeordnet werden, treten Schübe mit mono- oder multifokaler klinischer Symptomatik auf, die sich innerhalb von einigen Wochen vollständig oder unvollständig zurückbildet. 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 [4]. Ob es schon bei Kindern und Jugendlichen, wie bei einigen erwachsenen MS Patient\*innen, zu einer Progression der Behinderung ohne Krankheitsaktivität kommt (progression independent of relapse activity (PIRA)) ist bisher nicht untersucht.

**Sekundär progrediente MS (SPMS):** Die sekundär progrediente MS bezeichnet ein zweites Krankheitsstadium der MS, bei dem es zu einer schleichenden Zunahme der Behinderung kommt, häufig ohne zusätzliche Schübe. Laut Studien, die jedoch vor der Einführung der modernen MS Therapie durchgeführt wurden, kommt es bei Manifestation der MS im Kindes- oder Jugendalter in der Regel nach 10-20 Jahren zum Übergang in die sekundäre Progredienz [5]. Es ist zu erwarten, dass die Prognose der heute diagnostizierten Patient\*innen deutlich besser ist.

**Primär progrediente MS (PPMS):** 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.

**Radiologisch isoliertes Syndrom (RIS):** Ein RIS liegt vor, wenn z.B. bei der Abklärung von Kopfschmerzen inzidentelle MRT-Befunde, die mit einer MS vereinbar sind, gefunden werden, ohne dass klinisch oder anamnestisch MS-typische Symptome vorliegen. Ein RIS ist keine Verlaufsform einer MS und stellt auch keine Therapieindikation dar. Bei einigen Patient\*innen mit RIS wird aber später eine MS diagnostiziert. Insbesondere bei hoher Läsionslast oder kontrastmittelaufnehmenden Läsionen muss eine sorgfältige Anamneseerhebung und Untersuchung erfolgen, um die Diagnose einer MS nicht zu verzögern. Ggf. ist eine kurzfristige Verlaufskontrolle durchzuführen.

## **Klinische Symptomatik**

Die ganz überwiegende Mehrheit der pädiatrischen MS Patient\*innen hat einen schubförmigen remittierenden Verlauf.

Wie bei der adulten MS wird ein Schub definiert als ein neurologisches Symptom, welches mindesten 24 Stunden anhält, einen Abstand von mindestens 30 Tagen zum vorangegangenen Schub hat und nicht anderweitig erklärbar ist (z.B. durch Fieber oder große Hitze).

Bei Kindern ist der erste Schub häufig multifokal. Dabei stehen motorische und sensible Störungen, Ataxie, Sphinkterstörungen aber auch kognitive Probleme im Vordergrund. Bei Jugendlichen dagegen treten meist monosymptomatische Schübe auf, insbesondere Optikusneuritiden, sensible Ausfälle / Parästhesien aber auch Lähmungen [6]. Insgesamt haben pädiatrische MS Patient\*innen im Vergleich mit adulten MS Patient\*innen eine höhere entzündliche Aktivität mit mehr histologischer Entzündungsaktivität und im MRT nachweisbaren Läsionen und einer höheren Schubrate [7, 8]. Auf der anderen Seite findet sich eine bessere Regeneration der Schubsymptome und der Behinderungsgrad nimmt langsamer zu [9]. Aufgrund des frühen Erkrankungsalters erreichen pädiatrische MS Patient\*innen, die nicht effektiv behandelt werden, trotz des günstigeren Erkrankungsverlaufs einen vergleichbaren Behinderungsgrad 10 Jahre früher als Erwachsene mit MS [5].

## **Häufigste Differentialdiagnosen**

**MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen:** MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen sind im Kindes- und Jugendalter die wichtigste Differentialdiagnose der pädiatrischen MS, da sie klinisch sehr ähnlich sein können und insbesondere bei Kindern häufiger sind. Die Erkrankung verläuft schubhaft, monophasisch oder rekurrend. Typisch sind Optikusneuritiden, Myelitiden oder eine akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM). Wie bei der MS können aber alle Systeme betroffen sein. Hinweisend auf eine MOG-Antikörper assoziierte Erkrankung ist der fehlende Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor und große, schlecht begrenzte Läsionen in der T2-Wichtung im MRT. Für den Nachweis der MOG-Antikörper, der für die Diagnose notwendig ist, sollte ein zellbasierter Assay durchgeführt werden.

**Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD):** Die NMOSD mit Nachweis von Aquaporin-4 Antikörpern ist im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Typisch sind häufig getrennt voneinander auftretende langstreckige Myelitiden und Optikusneuritiden, es werden aber auch Enzephalopathien mit Bewusstseinsstörungen, rezidivierendem Erbrechen oder Schluckauf beschrieben. Die rekurrend verlaufende Erkrankung führt unbehandelt rasch zu schweren Residuen.

**Zerebrale Kleingefäß-Vaskulitis:** Bei einer Vaskulitis der kleinen zerebralen Gefäße können multifokale Symptome und im MRT nachweisbare Läsionen auftreten, die nur mittels Hirnbiopsie von einer MS unterschieden werden können. Diagnostisch kann eine Bestimmung des Von-Willebrand-Faktor (vWF), der bei der Erkrankung erhöht sein kann, wegweisend sein [10].

## Diagnostik

Da es keine Befunde im Labor oder der Bildgebung gibt, die das Vorliegen einer Multiplen Sklerose beweisen, müssen andere Erkrankungen, die zu einem ähnlichen klinischen Bild führen, differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

### Blutuntersuchungen bei Erstvorstellung:

Blutbild mit Differentialblutbild, BSG
Blutzucker, Laktat, Elektrolyte (Na, K, Ca), CK, ALT, LDH, Harnsäure, CRP, Vitamin B12
ANA, Anti-Phospholipid-Antikörper, Anti-ds-DNS-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Aquaporin-4 Antikörper, MOG- Antikörper (Zell-Assay)

Borrelien-Serologie, EBV Serologie
------------------------------------

### **Liquoruntersuchungen bei Erstvorstellung:**

Zellzahl, Eiweiß, Zucker, Laktat
----------------------------------

Liquorspezifische oligoklonale Banden (OKB), Ig-Quotienten nach Reiber, MRZ Liquor/Serum (Masern, Röteln, VZV Antikörper), Borrelien Antikörper
---

Oligoklonale Banden (3 oder mehr) ausschließlich im Liquor sind nicht spezifisch für eine MS, sondern werden auch im Rahmen anderer entzündlichen Erkrankungen und auch bei Gesunden in geringerer Anzahl (<3%) nachgewiesen. Da bei über 90% aller pädiatrischen MS Patient\*innen oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar sind, muss ein negativer Befund aufmerken lassen [11].

### **Weitere Diagnostik bei Erstvorstellung:**

MRT kranial und spinal mit Gadolinium (zyklische Gadolinium-Kontrastmittel verwenden, außer bei Erstdiagnose oder anstehenden Entscheidungen zu einer Therapieumstellung zurückhaltender Einsatz)
---

Abdomensonographie einschließlich Restharnbestimmung zum Nachweis einer Blasenentleerungsstörung bei entsprechenden Symptomen oder spinalen Herden
--

Visus- und Augenmotilitätsprüfung, Perimetrie, Fundoskopie, Farbsehtest, OCT Messungen
--

Evozierte Potenziale VEP, AEP, SSEP
-------------------------------------

EEG
-----

## **Diagnosekriterien**

Die Diagnose MS wird anhand der zuletzt 2017 revidierten McDonald-Kriterien gestellt [3]. Mit den McDonald-Kriterien wird nachgewiesen, dass eine zeitliche Dissemination vorliegt, der/die Patient\*in 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 von 2017 diagnostiziert werden, wenn:**

1. $\geq 2$ Schübe aufgetreten sind und mindestens ein Schub klinisch objektiviert werden konnte und die zweite Symptomatik mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Schubereignis entsprach
2. Wenn $\geq 2$ Schübe aufgetreten sind, von denen ein Schub objektiviert werden konnte und der Nachweis einer räumlichen Dissemination in der MRT gelingt durch: $\geq 1$ T2-Läsion in mindestens 2 von 4 MS-typischen Regionen des ZNS (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell, spinal). Ein schubauslösender Herd (zB spinal) darf mitgezählt werden.
3. Wenn ein Schub aufgetreten ist, $\geq 2$ klinisch objektivierbare Läsionen bestehen und der Nachweis einer zeitlichen Dissemination in der MRT gelingt durch das gleichzeitige Auftreten von Gadolinium aufnehmenden und nicht aufnehmenden Läsionen oder den Nachweis von neuen Läsionen in einer zweiten MRT. Alternativ kann der Nachweis der zeitlichen Dissemination durch den Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor ersetzt werden.
4. Wenn ein Schub aufgetreten ist mit $\geq 1$ objektivierbaren Läsion und Nachweis einer räumlichen Dissemination in der MRT durch: $\geq 1$ 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 und nicht aufnehmenden Läsionen oder durch den Nachweis von neuen Läsionen in einer zweiten MRT nach mehr als 30 Tagen. Alternativ kann der Nachweis der zeitlichen Dissemination durch den Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor ersetzt werden.

## Therapie

Es gibt derzeit nur wenige kontrollierte prospektive klinische Studien für die Behandlung der pädiatrischen MS. Die Therapie erfolgt daher weitgehend in Anlehnung an die Leitlinien der 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) für 3–5 Tage unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers (z.B. Omeprazol) 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 in gleicher Weise 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.

## **Immuntherapie**

Es hat sich gezeigt, dass die Prognose der MS durch eine effektive Therapie in den ersten Jahren der Erkrankung entscheidend verbessert werden kann. Gerade dann ist die Entzündung am stärksten und kann durch moderne Immuntherapeutika deutlich reduziert werden.

**Die Indikation zu einer Immuntherapie besteht daher, sobald die Diagnose MS gestellt wurde.**

**Ziel der Immuntherapie ist eine möglichst komplette Unterdrückung der klinisch und radiologisch nachweisbaren Krankheitsaktivität.**

## **Immuntherapeutika**

Entsprechend der Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“ werden die Immuntherapien in 3 Wirksamkeitskategorien eingeteilt (bei den neueren Immuntherapeutika werden die Studien, die zur Zulassung im Kindes- und Jugendalter geführt haben, kurz erwähnt). Bei für die

Altersgruppe nicht zugelassenen Medikamenten sollte u.U. eine Genehmigung der Krankenkasse eingeholt werden, um Regressforderungen zu vermeiden:

- **Kategorie 1:** Relative Reduktion der Schubrate in Vergleich zu Placebo von 30–50%
  - Beta-Interferone:
    - IFN- $\beta$ 1b z.B. Betaferon®/Bayer-Schering bioidentisch zu Extavia®/Novartis: Zugelassen ab 12 Jahren
    - IFN- $\beta$ 1a Avonex®/Biogen Idec: Zugelassen ab 10 Jahren
    - IFN- $\beta$ 1a Rebif®/Merck Serono: Zugelassen ab 2 Jahren
  - Dimethylfumarat (Tecfidera®): Zugelassen ab 13 Jahren
    - FOCUS Studie: Open label Studie mit 20 Patient\*innen im Alter von 10 bis 17 Jahren über 24 Wochen. Ergebnis: Signifikante Reduktion neu entstehender T2 Läsionen im MRT. Häufigste Nebenwirkungen: Gastrointestinale Probleme, Flushing[12].
    - CONNECTED Studie: Extension der FOCUS Studie. Ergebnis: Signifikante Reduktion der Schubrate verglichen mit vor Beginn der Therapie[13].
    - CONNECT Studie: Open-label Studie über 96 Wochen, in der die Wirkung von Dimethylfumarat und IFN- $\beta$ 1a (Avonex®) verglichen wurden. Ergebnis: Schubrate und Anzahl neuer T2 Läsionen bei den mit Dimethylfumarat behandelten Patient\*innen signifikant geringer[14]
  - Diroximelfumarat (Vumerity®) – Keine Erfahrungen bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre.
  - Glatirameracetat (Copaxone®, CLIFT®): Zugelassen ab 12 Jahren.
  - Teriflunomid (Aubagio®): Zugelassen ab 10 Jahren
    - TERICIDS Studie: Doppelblindstudie, randomisiert, placebokontrolliert mit 166 Patient\*innen im Alter von 10-17 Jahren über 96 Wochen. Ergebnis: Keine signifikante Reduktion der Zeit bis zum nächsten Schub, aber signifikant weniger neue T2 Läsionen und Gadolinium aufnehmende Läsionen im MRT in der Gruppe der mit Teriflunomid behandelten Patient\*innen [15].

- **Kategorie 2:** Relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60%:
  - Fingolimod (Gilenya®): Zugelassen ab 12 Jahren
    - PARADIGMS Studie: Randomisierte doppelblinde Studie, in der die Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon-β1a untersucht wurde. Die Patient\*innen, die Fingolimod erhielten, hatten eine signifikant niedrigere Schubrate und weniger neue T2 Läsionen in MRT Kontrollen [16].
  - Cladribin (Mavenclad®) – Keine Erfahrungen bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre
  - Ozanimod (Zeposia®) – Keine Erfahrungen bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre
  
- **Kategorie 3:** (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1:
  - Natalizumab (Tysabri®) – Zahlreiche retrospektive Studien haben bei pädiatrischen MS Patient\*innen eine ähnlich gute Wirkung gezeigt wie bei der adulten MS. Das Medikament wird regelmäßig bei pädiatrischer MS eingesetzt, es gibt aber keine Zulassung < 18 Jahre.
  - Ocrelizumab (Ocrevus®) – wenig Erfahrung bei pädiatrische MS und keine Zulassung < 18 Jahre. Pädiatrische klinische Studie (OPERETTA 2) wird derzeit durchgeführt.
  - Ofatumumab (Kesimpta®) - wenig Erfahrung bei pädiatrische MS und keine Zulassung < 18 Jahre. Pädiatrische klinische Studie (NEOS) wird derzeit durchgeführt.
  - Alemtuzumab (Lemtrada®) - wenig Erfahrung bei pädiatrischer MS und keine Zulassung < 18 Jahre. Pädiatrische klinische Studie (LEMKIDS) ist abgeschlossen. Die Ergebnisse stehen noch aus.

Bezüglich der Nebenwirkungen und der notwendigen Untersuchungen vor, während und nach Immuntherapien verweisen wir auf die Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline“ Registernummer 030 - 050LG sowie die Qualitätshandbüchern des KKNMS ([https://www.kompetenznetzmultiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKN\\_2004\\_WEB\\_medikamentenhandbuch.pdf](https://www.kompetenznetzmultiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKN_2004_WEB_medikamentenhandbuch.pdf)).

Auch pädiatrische MS Patient\*innen, die jünger als 12 Jahre sind, sollten zeitnah nach Diagnosestellung behandelt werden. Problematisch ist dabei, dass nur IFN- $\beta$ 1a (Rebif®) eine Zulassung ab 2 Jahren hat. Da die Erwachsenenendosis der Immuntherapeutika zu schweren Nebenwirkungen führen kann, muss für jeden Patient\*innen die individuell verträgliche Dosis gefunden werden. Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit MS sollte daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

## **Wahl des Immuntherapeutikums**

- Die Patient\*innen werden bei Diagnosestellung einer milden / moderaten Verlaufsform oder einer (hoch-) aktiven Verlaufsform zugeordnet und entsprechend behandelt.
- Patient\*innen, die der milden / moderaten Verlaufsform zugeordnet wurden, die aber in den Verlaufskontrollen einen klinischen oder radiologischen Progress zeigen, werden sekundär der (hoch-) aktiven Verlaufsform zugeordnet und entsprechend behandelt.
- Patient\*innen, bei denen eine Immuntherapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden muss, werden mit einem anderen Medikament derselben Wirksamkeitskategorie behandelt.

## **Kriterien für eine (hoch-) aktive Verlaufsform bei Diagnosestellung:**

Hinweisend auf eine (hoch-) aktive MS, bei der schon bei Diagnosestellung die Indikation zu einer Therapie mit Medikamenten der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 besteht, ist:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben\* und/oder
- bei hoher Schubfrequenz:  $\geq 3$  in den ersten ca. zwei Jahren\* oder  $\geq 2$  im ca. ersten Jahr nach Krankheitsbeginn\* und/oder
- bei EDSS  $\geq 3,0$  im ca. ersten Jahr und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ca. ersten Krankheitsjahr und/oder

- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt:  $\geq 2$  Gd+ Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen

\*Bei retrospektiver Beurteilung zum Entscheidungszeitpunkt, keine prospektive Beobachtung bzw. kein Abwarten.“

### **Kriterien für eine (hoch-) aktive Verlaufsform unter Therapie:**

Bei der Beurteilung der Effektivität einer Immuntherapie muss bedacht werden, dass die Wirkung der meisten Präparate erst nach 3 Monaten vollständig ausgebildet ist.

Der Verlauf der RMS ist als (hoch-) aktive Verlaufsform einzustufen, wenn bei behandelten Patient\*innen zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder
- ein klinischer Schub\* und  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion<sup>1</sup> in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion<sup>1</sup> in der MRT in einem Zeitraum von bis zu ca. zwei Jahren oder
- zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.

<sup>1</sup>juxtakortikal/kortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal, mind. 3 mm Durchmesser.

\*der sich klinisch oder zusatzdiagnostisch nicht objektivieren lässt“

**Da sich die pädiatrische MS im Vergleich zur adulten MS schon zu Beginn oft durch eine höhere Entzündungsaktivität auszeichnet, wird die Mehrzahl der pädiatrischen MS Patient\*innen der (hoch-) aktiven Verlaufsform zugeordnet.**

### **Immuntherapie milde/ moderate Verlaufsform**

Patient\*innen mit leichter oder moderater Verlaufsform werden mit Medikamenten der Kategorie 1 behandelt. Für die pädiatrischen MS sind zugelassen:

- Rekombinante Interferon-beta-Präparate
  - o Kommen in Deutschland regelmäßig zum Einsatz
- Glatirameracetat
  - o Kommt in Deutschland regelmäßig zum Einsatz
- Teriflunomid
  - o Erst seit 2021 in Deutschland ab 10 Jahren zugelassen, daher bestehen wenig Erfahrungen.
- Dimethylfumarat
  - o Erst seit 2022 in Deutschland ab 13 Jahren zugelassen, daher bestehen wenig Erfahrungen.

## **Immuntherapie bei (hoch-) aktiver Verlaufsform**

In Deutschland ist nur Fingolimod (Gilenya®) bei Patient\*innen < 18 Jahren für die Behandlung der (hoch-) aktiven Verlaufsform zugelassen. Fingolimod ist der Wirksamkeitskategorie 2 zugeordnet und ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen. Kommt es unter der Therapie mit Fingolimod zu einer objektivierbaren Krankheitsaktivität (s.o.) sollte die Therapie in Absprache mit erfahrenen Zentren auf ein Medikament der Wirksamkeitskategorie 3 umgestellt werden. Auch bei Fingolimod ist aber zu beachten, dass die volle Wirksamkeit erst 3 Monate nach Therapiebeginn anzunehmen ist.

Besteht bei Diagnosestellung der V.a. eine hochaktive MS kann schon primär mit einem Präparat aus der Wirksamkeitskategorie 3 therapiert werden. Derzeit werden in Deutschland vor allem Natalizumab (Tysabri®) und Ocrelizumab (Ocrevus®) eingesetzt. Für das Kindes- und Jugendalter besteht derzeit die meiste Erfahrung mit Natalizumab; hierzu liegen Ergebnisse aus kleineren Fallserien vor [17, 18]. Die Therapie mit Natalizumab führt in der Regel zu einem weitgehenden Stillstand der Krankheitsaktivität. Patient\*innen, die mit Natalizumab behandelt werden, müssen engmaschig betreut werden, da unter der Therapie eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten kann. Es gibt Hinweise aus Studien an Erwachsenen, dass eine Verlängerung des Injektionsintervalls auf 6 Wochen bei ähnlicher Wirkung das Risiko einer PML reduziert.[19] Auch bei pädiatrischen Patient\*innen

wird daher häufig das Injektionsintervall auf 6 Wochen verlängert. Diese Therapie ist dann aber off label 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 Patient\*innen mit pädiatrischer MS der Fall [20]. Bei Patient\*innen, denen Antikörper gegen den JC Virus nachgewiesen werden können, wird in der Regel keine Therapie mit Natalizumab initiiert. Patient\*innen mit hochaktiver pädiatrischer MS, bei denen JCV Antikörper nachgewiesen wurden, erhalten in der Regel eine Therapie mit Ocrelizumab oder Rituximab. Beide Immuntherapien sind ähnlich gut wirksam wie Natalizumab.

## **Verlaufskontrollen unter Immuntherapie**

Die Verlaufskontrollen unter Immuntherapie sollen Nebenwirkungen aufdecken und die Wirksamkeit überprüfen. Bezüglich der Kontrolle von möglichen Nebenwirkungen wird auf die Qualitätshandbücher des KKNMS ([https://www.kompetenznetzmultiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKN\\_2004\\_WEB\\_medikamentenhandbuch.pdf](https://www.kompetenznetzmultiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKN_2004_WEB_medikamentenhandbuch.pdf)) verwiesen. Für die Beurteilung der Wirksamkeit der Immuntherapie sollten zunächst 6 monatlich klinische Kontrollen mit MRT erfolgen.

## **Psychosoziale Betreuung:**

Trotz deutlicher Verbesserung der Prognose durch den Einsatz neuer Immuntherapeutika können Patient\*innen mit pädiatrischer MS kognitive Beeinträchtigungen und Probleme mit der Krankheitsverarbeitung haben. Zudem können unter oder unabhängig von einer effektiven Therapie eine Fatigue und Depressionen auftreten, die zu Schulausfällen und psychosozialen Problemen führen können. Die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit MS erfordert daher ein multidisziplinäres Team aus Ärzt\*innen, Psycholog\*innen, Physio- und Ergotherapeut\*innen und Sozialpädagog\*innen, welches den Patient\*innen kontinuierlich betreut.

Erstellungsdatum:

10/2022

Letzte Überarbeitung:

01/2023

Nächste Überprüfung geplant nach Ablauf von fünf Jahren

1. Wiendl, H., et al., *Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper)*. Der Nervenarzt, 2021. **92**(8): p. 773-801.
2. 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.
3. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
4. 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.
5. Renoux, C., et al., *Natural history of multiple sclerosis with childhood onset*. N Engl J Med, 2007. **356**(25): p. 2603-13.
6. 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.
7. Gorman, M.P., et al., *Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2009. **66**(1): p. 54-9.
8. Pfeifenbring, S., et al., *Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol, 2015. **77**(4): p. 655-67.
9. Mowry, E.M., et al., *Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery*. Neurology, 2009. **72**(7): p. 602-8.
10. 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.
11. Pohl, D., et al., *CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis*. Neurology, 2004. **63**(10): p. 1966-7.
12. Alroughani, R., et al., *Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS)*. Pediatr Neurol, 2018. **83**: p. 19-24.
13. Alroughani, R., et al., *Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 606418.
14. Vermersch, P., et al., *Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon beta-1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(9): p. e2230439.
15. Chitnis, T., et al., *Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2021. **20**(12): p. 1001-1011.
16. Chitnis, T., et al., *Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. **379**(11): p. 1017-1027.
17. Huppke, P., et al., *Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2008. **65**(12): p. 1655-8.

18. Margoni, M., et al., *No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab*. J Neurol, 2020. **267**(1): p. 100-105.
19. Foley, J.F., et al., *Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial*. Lancet Neurol, 2022. **21**(7): p. 608-619.
20. 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.

<b>Versionsnummer:</b>	<b>5.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	03-1999
<b>Überarbeitung von:</b>	01-2023
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	01-2028

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!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**