

Richtlijn diagnostiek en behandeling van multipale sclerose bij kinderen

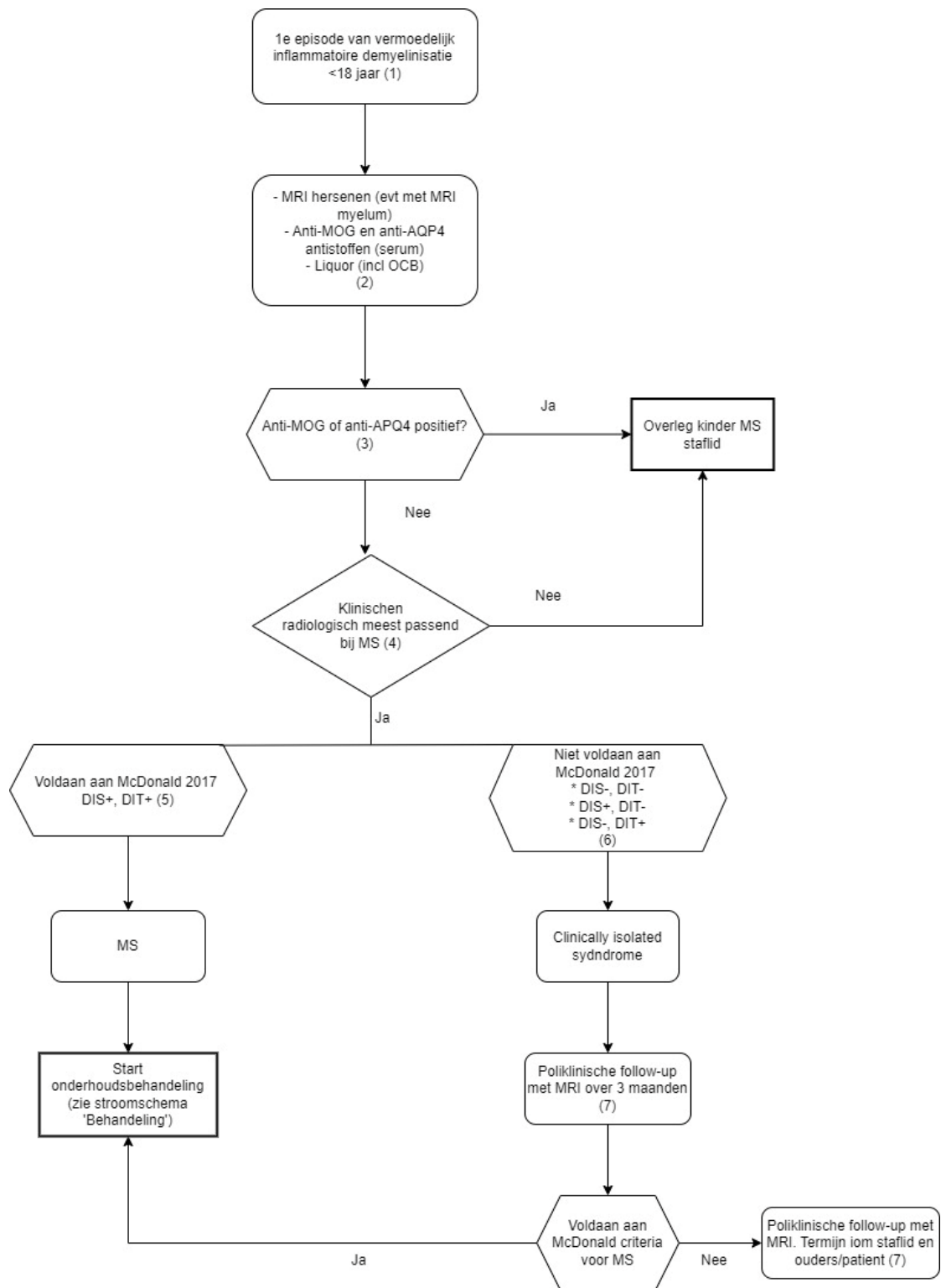
Richtlijn versie april 2023. Revisie 2025

Disclaimer

April 2023

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

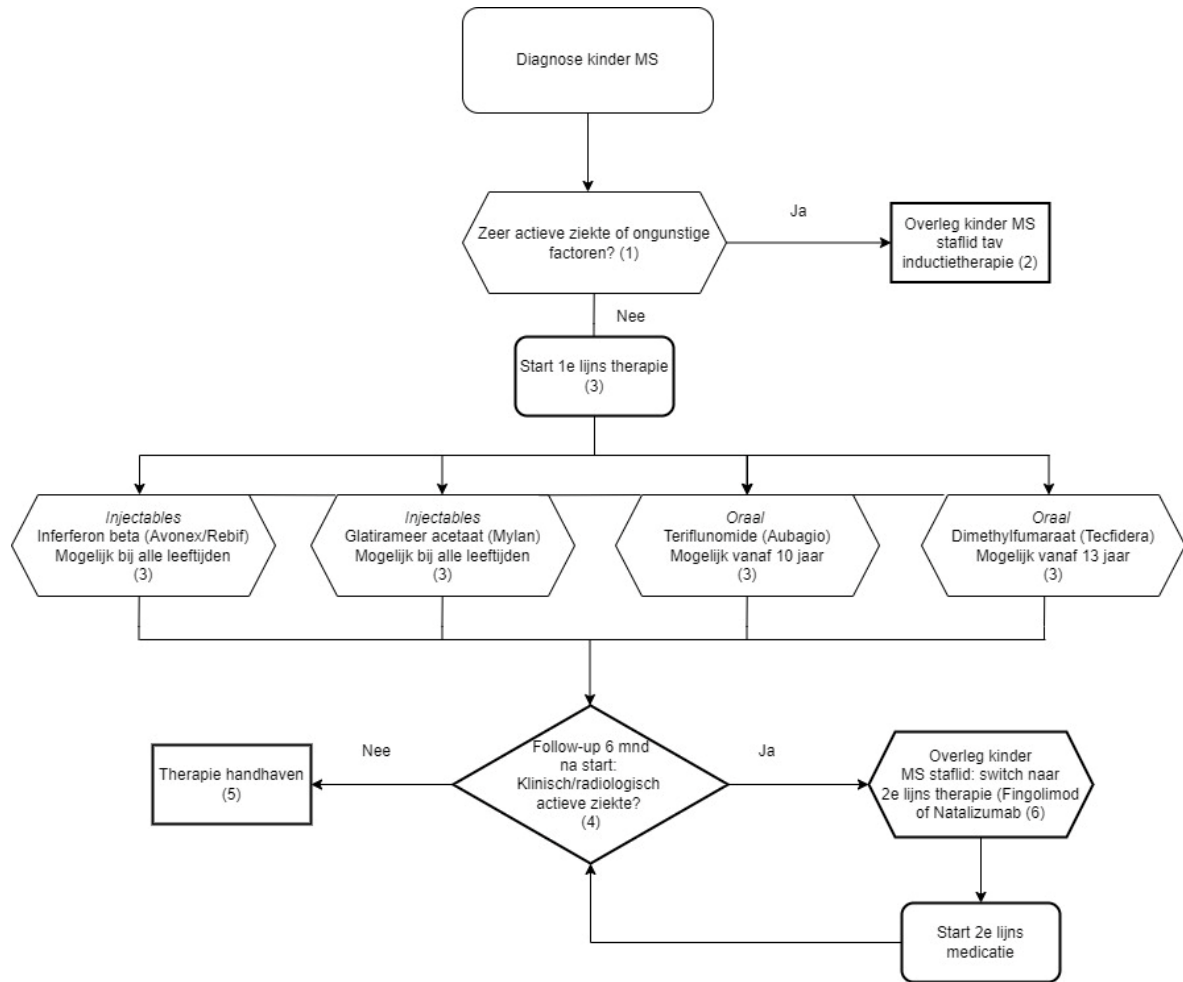
Stroomdiagram 1: diagnose kinderen met MS



Toelichting stroomdiagram Diagnose

- 1) Kinderen die met een vermoeden op een 1^e inflammatoire demyeliniserend event (acquired demyelinating syndrome (ADS)) mogen dit stroomschema doorlopen.
- 2) MRI hersenen (en evt MRI myelum) met gadolinium. Antistofonderzoek is gevalideerd in serum (niet in liquor) en dient daarom in serum te worden ingezet. Liquor: chemie, IgG index en oligoclonale banden (OCB) bij elke patient. Doel is om alternatieve diagnoses, uit te sluiten en ondersteunende argumenten te vinden voor evt diagnose MS (bij aanwezigheid van OCB).
- 3) Bloedonderzoek anti-MOG en anti-AQP4 antistoffen: advies om bij positieve uitslag van antistofonderzoek te overleggen met een kinder MS staf lid.
- 4) Klassieke presentatie van een kind met MS waarbij andere diagnoses onwaarschijnlijk worden geacht: *niet-encefalopathische* patient (d.w.z. geen bewustzijnsverandering of gedragsverandering, zoals bij een acute disseminated encefalomyelitis (ADEM) wordt gezien), met mono- of poly focale uitval. Radiologisch worden er circumscripte, ovoïde afwijkingen gezien op voorkeurslocalisaties (periventriculair, corticaal/juxtacorticaal, infratentorieel, myelum).
- 5) Voldaan aan McDonald 2017 criteria op een niet-encefalopathische patiënt: voldaan aan spreiding in plaats (DIS+) en tijd (DIT+), dan is er sprake van diagnose MS. Dit kan op basis van klinische kenmerken (2 klinische episodes en lokaliserend op 2 verschillende plekken) al dan niet een combinatie van klinische, radiologische als liquor kenmerken (*zie tabel 1*). Bij diagnose MS wordt er gestart met onderhoudstherapie (*zie stroomdiagram 2*).
- 6) Niet voldaan aan de McDonald 2017 criteria voor MS: patiënt zal vervolgd worden poliklinisch als evt radiologisch, *zie tabel 1*.
- 7) Vervolg CIS: patiënt dient poliklinisch als radiologisch vervolgd te worden. De eerste follow-up MRI zal na 3 maanden gebeuren. Afhankelijk of patiënt dan voldoet aan de diagnostische criteria voor MS, wordt er gestart met onderhoudstherapie, of zal patiënt op termijn opnieuw poliklinisch als radiologisch vervolgd worden. Het termijn zal afhangen van het gezamenlijk besluit van behandelaar en ouders/patiënt (6-12 maanden). Zo nodig eerder bijv. bij nieuwe uitvalsverschijnselen.

Stroomdiagram 2: onderhoudsbehandeling kinderen met MS



Toelichting stroomdiagram Behandeling

- 1) Er is geen goede definitie voor 'zeer actieve ziekte', maar aanwijzingen daarvoor kunnen zijn: *frequente relapses (2 of meer per jaar), ongunstige klinische lokalisatie van relapse (hersensham, cerebellum, myelum), slecht herstel van relapses, vroege tekenen van cognitieve dysfunctie. *veel T2 (9 of meer) hyperintense lesies, meerdere (3 of meer) aankleurende lesies, aanwezigheid van 3 of meer black-holes, ongunstige lokalisatie van afwijkingen (hersensham, cerebellum en/of myelum), vroeg ontstane atrofie.
- 2) Inductietherapie: bij zeer actieve ziekte of ongunstige factoren zal er gestart worden met Natalizumab i.v. in overleg met kinder MS stafid. Bij kinderen met MS zijn er op dit moment geen geregistreerde vergelijkbaar potente middelen beschikbaar
- 3) 1^e lijns therapie: er zijn 2 injectables en 2 orale middelen op de markt (de dato 2023, Q1), waarbij op basis van patiëntenkarakteristieken en voorkeuren een keus gemaakt kan worden tussen deze middelen (*zie tabel 5 en 6*).
- 4) Follow-up na 6 maanden: na 6 maanden verwachten we bij therapietrouw gebruik van het middel dat deze volledig werkzaam zou moeten zijn. Er wordt een MRI vervaardigd als nieuwe uitgangssituatie en evaluatie van de effectiviteit van het middel (re-baseline scan). Er is indicatie om te overleggen met een kinder MS stafid en evt te switchen van medicament indien: het aantal aanvallen niet afneemt (>2 schubs in 1 jaar), er tekenen zijn van atrofie, 3 of meer aankleurende lesies en/of veel nieuwe lesies op ongunstige locaties (hersensham/cerebellair/myelum).
- 5) Therapie kan gehandhaafd worden indien er niet de indruk is van een actieve ziekte. Patiënt zal vervolgd worden op het spreekuur, met een jaarlijkse klinische follow-up en MRI (zonder gadolinium). Op indicatie kan dit geïntensiveerd worden.
- 6) Bij sprake van actieve ziekte dient er overlegd te worden met een kinder MS stafid. Er kan op basis van patiëntenkarakteristieken gekozen worden voor Fingolimod of Natalizumab. Er zijn geen studies geweest die de twee middelen tegen elkaar afzetten, maar in de klinische praktijk heeft Natalizumab een grotere en snellere effectiviteit. Na start van het tweedelijns middel dient er na een half jaar opnieuw een klinische/radiologische FU plaats te vinden. Bij persisterend een actieve ziektebeloop onder Fingolimod kan er geswitcht worden naar Natalizumab (na overleg met de zorgverzekeraar). Een actief ziektebeloop waarbij onder Natalizumab ziekteactiviteit plaatsvindt, is extreem zeldzaam. Bij blijvende ziekteactiviteit zal er in overleg met een kinder MS stafid gekeken worden naar alternatieve (off label) mogelijkheden.

Multipele sclerose bij kinderen

Y.Y.M. Wong, S. van den Berg, S.M. van Biezen-Hoekstra, B.H. Wokke, R.F. Neuteboom

Inleiding

Multiplesclerose (MS) manifesteert zich meestal tussen het 20^e en 50^e levensjaar en is bij jong volwassene de meest voorkomende chronische neurologische aandoening. Echter, in tot 5% van de patiënten met MS treden de eerste verschijnselen al op voor het 16^e levensjaar. (1, 2) Een eerste inflammatoire demyeliniserende aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS), ook wel ADS genoemd ('acquired demyelinating syndrome'), komt bij 0,8/100.000 kinderen per jaar in Nederland voor. Hiervan is de incidentie van MS 0.26/100.000 kinderen per jaar. (3) Ongeveer 1/3 van de kinderen met ADS krijgt de diagnose relapsing remitting MS (RRMS) tijdens follow-up. (3, 4) Dit is een zeldzame aandoening waarbij de aanpak in bepaalde facetten verschilt van de volwassen MS, met name de mogelijkheden voor behandeling, de prognose en noodzakelijke begeleiding op school en naar adolescentie. Deze richtlijn geeft een update voor de diagnostische criteria, nieuwe opties voor ziektemodulerende therapie (ZMT) die beschikbaar gekomen zijn sinds publicatie van meerdere therapie-trials bij kinderen met MS. Daarnaast is recent meer bekend geworden over de diagnostische waarde van antistoffen tegen aquaporine 4 (anti-AQP4) en myeline oligodendrocyten glycoproteïne (anti-MOG) bij demyeliniserende aandoeningen, zoals anti-AQP4 gerelateerde neuromyelitis optica spectrum ziekten (AQP4+ NMOSD) en anti-MOG gerelateerde ziektespectrum (MOGAD). Deze aandoeningen kunnen overlappen in klinische symptomen. (5) Het is van groot belang voor de behandeling en prognose om deze aandoeningen van elkaar te scheiden. De verschillende kenmerken in klinische symptomen en MRI kenmerken worden extra toegelicht in deze richtlijn.

Relapsing Remitting MS bij kinderen

Diagnose MS bij kinderen

Multiplesclerose betreft een chronische aandoening in het centraal zenuwstelsel. De eerste presentatie wordt clinically isolated syndrome (CIS) genoemd, welke mono- of polyfocaal zijn, maar zonder encefalopathie en meestal zonder koorts. Voorbeelden zijn Neuritis Optica (NO), Myelitis Transversa (MT) en cerebellaire, hersenstam of focale cerebrale symptomen. (6) De piekincidentie voor RRMS op kinderleeftijd is tussen de 12-18 jaar, vanaf de puberale leeftijd; met een geslachtsverdeling ten nadele van meisjes. Prepuberale MS komt voor, maar veel zeldzamer. MS bij kinderen toont vrijwel altijd een relapsing-remitting beloop. (7) Een primair progressieve vorm van MS komt niet (al dan niet zeer zelden) bij kinderen voor. (8, 9) Bij een dergelijk beloop moet in deze gevallen toch een RRMS diagnose worden overwogen waarbij er een opvallend degeneratief ziekteproces gaande is met geleidelijke achteruitgang, maar waarbij het starten van anti-inflammatoire onderhoudstherapie de ziekte kan stabiliseren. (10) Bij een progressief beloop moet een metabole/genetische wittestof ziekte worden overwogen.

Om de diagnose RRMS te stellen, moet er sprake zijn van spreiding in plaats en tijd, naast uitsluiting van een andere aandoening. Dus of een tweede episode met nieuwe neurologische symptomen, of nieuwe witte stof laesies op follow-up MRI. De meeste recente McDonald criteria voor volwassenen zijn gevalideerd in kinderen, met een betrouwbare toepasbaarheid (sensitiviteit 83%, specificiteit 73%, diagnostic accuracy 77%), mits de criteria worden toegepast op een typische clinically isolated syndrome (CIS). (11, 12) Vanwege het (nog zeldzamere) voorkomen van kinderen met MS onder de 12 jaar, worden de criteria in deze leeftijdscategorie met meer voorzichtigheid toegepast en dient er breed gekeken te worden naar alternatieve diagnoses. Belangrijk is dat de deze criteria niet kunnen worden toegepast op kinderen die zich presenteren met diagnose 'acute disseminated encephalomyelitis' (ADEM) (kinderen met encefalopathie), waarbij er anders onterecht diagnose MS wordt gesteld. (11, 12) Voor de diagnostische McDonalds 2017 criteria zie *tabel 1*.

Tabel 1: diagnostische criteria volgens de McDonalds (2017)

Kliniek	1 ^e MRI		Vervolg MRI	Liquor
	≥1 T2 lesie(s) op ≥ 2 van de 4 voor MS typische lokalisaties* (DIS)	≥ Gd+ lesies naast Gd- lesies (DIT)	Nieuwe T2 of Gd+ lesie (DIT)	≥ 2 unieke OCB in liquor (DIT)
1 klinische episode 1 lokalisatie (DIS-, DIT-)	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS
1 klinische episode ≥ 2 lokalisaties (DIS+, DIT-)	Mogelijk MS	MS	MS	MS
≥ 2 klinische episoden 1 lokalisatie (DIS-, DIT+)	MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS	Mogelijk MS
≥ 2 klinische episoden 2 lokalisaties (DIS+, DIT+)	MS	MS	MS	MS
*Typische MS lokalisaties: periventriculair, corticaal, juxtacorticaal, infratentorieel, myelum. Bron: Richtlijn multipele sclerose, Erasmus MC, 2023.				

Prognose bij kinderen met MS

Vergeleken met volwassenen hebben kinderen met MS vaker een hogere aanvalsfrequentie (13, 14), maar herstellen ze vaak beter en is de ziekteprogressie trager dan bij volwassenen. (15, 16) Retrospectieve data (in de tijd voor het gebruik van ziektemodulerende therapie (ZMT)) laat zien dat het gemiddeld 28 jaar duurt tot er een secundair progressieve fase optreedt (vergeleken met 20 jaar bij volwassen patiënten). In absolute leeftijdsjaren krijgt de patiënt die op jonge leeftijd MS heeft gekregen, ook op een jongere leeftijd permanente beperkingen vergeleken met de volwassen patiënt (15, 17)

Deze cijfers baseren zich op data waarbij de ZMT niet regulier werden gebruikt. De langetermijnprognose van deze patiënten dient opnieuw te worden onderzocht gezien de beschikbaarheid van ZMT en de gangbare medische praktijk om deze ook aan patiënten aan te bieden.

Achteruitgang van cognitie kan al vroeg in het ziektebeloop optreden, tot 30% bij debuut. (18-20) De cognitieve beperkingen kunnen wel aanleiding geven tot aanpassing van het schooltype, of in ieder geval aanbieden van extra begeleiding. Ook aandacht voor vermoeidheid en depressie is belangrijk, omdat dit een belangrijke invloed kan hebben op het dagelijks functioneren. Tot 75% van de patiënten heeft klachten van vermoeidheid en tot bijna 50% heeft depressieve klachten. (20, 21)

MS mimics

In recentelijke jaren is er meer kennis vergaard over kinderen met demyelinisatie van het centraal zenuwstelsel en antistofgemedeerde inflammatie. Dit heeft geleid tot het beter onderscheiden van kinderen die uiteindelijk diagnose RRMS krijgen, en kinderen die behoren tot het 'anti-MOG associated disease' (MOGAD) en 'anti-aquaporine 4 geassocieerde neuromyelitis optica spectrum ziekte' (AQP4+ NMOSD). Het leek ons in deze richtlijn daarom zinvol om kort deze MS mimics te bespreken. Radiologically isolated syndrome (RIS) kan een potentiële voorloper zijn van MS, en wordt in deze richtlijn ook kort belicht.

Bij kinderen met diagnose MS en gezonde controles (n=1196) wordt geen AQP4 positiviteit gezien, waarbij in dezelfde groep 6% anti-MOG positief testen in de MS groep (n=493) en werd niet gezien bij controles. Bij review van de klinische gegevens werd bij 83% van deze patiënten diagnose MOGAD gesteld, en bij 17% bleef de

diagnose RRMS. Concluderend zijn beide antistoffen specifiek voor antistofgedieerde aandoeningen, met slechts 1% fout-positiviteit. (22) Vaak betreft het lage titers van anti-MOG antistoffen bij MS patiënten.

Vanwege de zeldzaamheid van de antistofgedieerde aandoeningen, adviseren we kinderen met positieve anti-MOG en anti-AQP4 positieve antistoffen te verwijzen naar het Kinder MS centrum in Rotterdam.

Antistofgedieerde demyeliniserende aandoeningen

AQP4 positieve NMOSD

Anti-AQP4 positieve NMOSD is zeer zeldzaam, met een incidentie van 1 op de miljoen mensen in Nederland per jaar, bij kinderen is het nog zeldzamer. (23) Net als bij volwassenen hebben patiënten hier een hoog risico op een recidiverend (>80%) en ernstig beloop. (24, 25) De klinische presentatie bestaat uit (zeer ernstige en/of bilaterale) neuritis optica al dan niet in combinatie met (langgerekte) myelitis transversa, area postrema syndroom (continue hikken/braken), hersenstamsyndromen, hemisferale syndromen en diencefale klinische syndromen (SIADH, autonome verschijnselen zoals hypotensie/hypothermie, hypersomnie, hormonale symptomen zoals galactorroe en amenorroe). De uitval is doorgaans ernstig en herstel hiervan is slecht. (26) Chronische behandeling met middelen voor RRMS kunnen ziekteactiviteit verergeren, en is derhalve belangrijk de juiste diagnose te stellen en te weten welke middelen te vermijden. (27-29) Vanwege de grote kans op een recidiverend beloop, is het advies bij positieve AQP4+ NMOSD na de eerste episode te starten met chronische immunosuppressiva. (5, 30)

MOGAD

Anti-MOG gerelateerde ziektespectrum (MOGAD) komt bij 1.2-6.5% van de volwassen patiënten voor met demyelinisatie van het centraal zenuwstelsel. (31) Bij kinderen met een eerste demyeliniserende aanval wordt bij 1/3 van de patiënten anti-MOG antistoffen gevonden. (32) De fenotypische verdeling hangt af van de leeftijd en betreft voornamelijk kinderen: acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM) 46%, ON 40%, TM 18%. (32-34) Combinatie van ON en TM is in kleine aantallen gezien. Deze bovengenoemde klinische fenotypen beslaan 90% van de patiënten. Een encefalitis fenotype (met insulsten, hoofdpijn, koorts, uni- of bilaterale lesies op MRI) of een leuko-dystrofisch fenotype (met uitgebreide confluërende witte stof afwijkingen) zijn zeldzaam, maar wel beschreven. Er zijn recent diagnostische criteria voorgesteld voor MOGAD, welke nog gevalideerd dienen te worden. (34)

Ongeveer 70% van de patiënten met initieel anti-MOG antistoffen hebben een monofasisch ziektebeloop. (35, 36) Het is niet betrouwbaar te voorspellen welke patiëntkarakteristieken leiden tot een recidiverend beloop. Het starten van chronische immunosuppressieve behandeling wordt doorgaans gedaan na een tweede aanval, met uitzondering van patiënten die na een eerste event van myelum en/of ON slecht herstellen (bijv. visus <0.3). (37, 38)

Radiologically isolated syndrome (RIS)

Patiënten zonder symptomen van demyelinisatie kunnen een radiologisch beeld van MS tonen, welke we radiologically isolated syndrome (RIS) noemen. In een prevalentiestudie met behulp van de Generation R studie, hebben we gezien dat het uiterst zeldzaam is in de gezonde kinderopulatie (1 op 1000 kinderen). Er zijn criteria opgesteld voor volwassenen en aangepast voor kinderen. (39, 40) In deze kinderstudie werden retrospectief 38 kinderen geanalyseerd met RIS; hiervan ontwikkelde 42% van de patiënten klinische symptomen, en toonde 61% radiologische progressie bij follow-up. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met een van de eerste studies bij volwassenen. Echter is de tijd tot kliniek/MRI progressie sneller bij kinderen dan bij volwassenen (klinisch mediaan 1.1 jaar vs 2.0 jaar, radiologisch 2.7 jaar vs 5.4 jaar). Hoeveel kinderen uiteindelijk de diagnose MS zouden krijgen is nog niet bekend en heeft een langere follow-up tijd nodig.

RIS wordt op dit moment niet actief behandeld in volwassenen en kinderen. Het behandelen van RIS zou bij een groep tot overbehandeling kunnen leiden, met daarbij kans op bijwerkingen. Het huidige advies zou zijn om deze

kinderen klinisch en radiologisch te vervolgen, waarbij kritisch gekeken dient te worden naar het ontstaan van klinische symptomen. (41) Indien een klinisch event uitblijft, kan behandeling toch overwogen worden na overleg met een staflid, met name bij patiënten die voldoen aan spreiding in tijd en plaats op de MRI, positieve OCB hebben in de liquor en waarbij op de MRI (meerdere) lesies te zien zijn op prognostisch ongunstige plekken (infratentorieel, hersenstam en myelum). Deze factoren zijn geassocieerd gebleken met het optreden van een klinisch event in het beloop. (39, 42, 43)

Differentiaal diagnose RRMS

RRMS is een diagnose per exclusionem en de differentiaal diagnose van subacute neurologische uitvalsverschijnselen met verworven witte stof afwijkingen bij kinderen is zeer uitgebreid (voor een beperkt overzicht zie *tabel 2*). Aanvullend onderzoek zal gericht zijn op andere ziektebeelden die zich op eenzelfde manier kunnen presenteren. Gezien de acute therapeutische consequenties zullen allereerst infecties van het centraal zenuwstelsel, zoals meningitis, encefalitis en hersenabcessen, moeten worden uitgesloten. In *tabel 3* worden enkele 'rode vlaggen' genoemd, welke een diagnose MS onwaarschijnlijk maken. In *tabel 4* zijn verschillen tussen MS, MOGAD en AQP4+ NMOSD uiteen gezet.

Tabel 2: Differentiaal diagnose witte stof afwijkingen op de kinderleeftijd

Inflammatoir/ auto-immuun	Systeemziekten: geïsoleerde angitis van het CZS, systemische lupus erythematoses, neurosarcoidose, antifosfolipide-antilichaam-syndroom, ziekte van Sjögren, ziekte van Behçet, paraneoplastisch syndroom, Centraal zenuwstelsel: radiologically isolated syndrome (RIS), acute disseminated encefalomyelitis (ADEM), MOGAD, AQP4+ NMOSD*
Infectieus	meningoencefalitis door acute bacteriële, virale of parasitaire infecties, neuroborreliose, herpes simplex encefalitis, HIV-geassocieerde vormen van encefalitis, abcessen, neurosyfilis, neurocystercose
Leukodystrofie	vanishing white matter disease, metachromatische leukodystrofie, adrenoleukodystrofie, ziekte van Fabry, juveniele vorm van de ziekte van Krabbe, ziekte van Pelizaeus-Merzbacher
Mitochondrieel	MELAS, MERRF, LHON, ziekte van Fabry, ziekte van Leigh
Neoplastisch	lymfoom, hooggradig glioom, methotrexaat encefalopathie, postradiatie leukodystrofie
Vasculair	CADASIL, Moyamoya ziekte, PRES
Gastro-intestinaal/ vitamine deficientie	coeliakie, vitamine B12-, vitamin E-, foliumzuur- of koper deficientie
Histiocytair	macrofaag activatie syndroom, langerhans-celhistiocytose

MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MERRF: myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers, LHON: leber hereditary optic neuropathy, CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome. *zie tabel 4 voor differentiërende kenmerken tussen MOGAD/AQP4+ NMOSD en MS.

Tabel 3: Symptomen die MS op kinderleeftijd onwaarschijnlijk maken ('rode vlaggen')

Symptoom	Waarschijnlijker diagnose, o.a.
Geen MRI afwijkingen	
Zeer ernstige uitval en/of slecht herstel	AQP4+ NMOSD.
Progressief beloop	Leukodystrofieën (vooral wanneer er ontwikkelingsachterstand is). Mitochondriële ziekten, andere metabole ziekten. Lymfoom of andere maligniteit.
Systeemklachten (zoals hoofdpijn, gewrichtspijn, huiduitslag, long- nier of andere systemische betrokkenheid)	Systemische auto-immuunziekten zoals SLE, sarcoïdose, ziekte van Wegener, ziekte van Behçet, vasculitis. Coeliakie. Vitamine B12 of koper deficiëntie.
Atypische symptomen: - epilepsie op voorgrond - extrapiramidale verschijnselen - gehoorsverlies - uitsluitend progressieve ataxie - uitsluitend piramidebaan verschijnselen - betrokkenheid van het perifere zenuwstelsel - area postrema syndroom (langdurig hikken/braken) - encefalopathie (veranderd bewustzijn/gedrag) - bilaterale neuritis optica	- vasculitis, NP-SLE, ziekte van Wilson, ruimte-innemend proces, NMDA receptor encefalitis - NMDA receptor encefalitis, ziekte van Wilson - Syndroom van Susac, vertebrobasilair infarct - SCA, paraneoplastische syndromen - HSP - vitamine B12 deficiëntie, neuroborreliose of metabole ziekten - AQP4+ NMOSD - Acute disseminated encefalomyelitis (ADEM), MOGAD encefalitis. - AQP4+ NMOSD, MOGAD.
Voorafgaand trauma of infectie	Mitochondriële ziekte of vanishing white matter disease
Atypische MRI laesies : - symmetrische verdeling- alleen unilateraal - dorsaal in ruggenmerg - gadolinium aankleuring van alle laesies, en blijvende aankleuring	- leukodystrofieën of andere metabole aandoeningen - infarct, lymfoom of glioom - vitamine B12 of koper deficiëntie - lymfoom, vasculitis, sarcoïdose
Sterk positieve familieanamnese	Genetische aandoeningen, zoals bijv. leukodystrofieën, mitochondriële ziekten etc.

NB. Deze lijst is een selectie van 'red flags' en dient als voorbeeld. (44, 45) Het is geen volledige lijst.

Tabel 4: Verschillen MS, MOGAD en AQP4+ NMOSD. (bewerkt vanuit bron: Brenda Banwell*, Jeffrey L Bennett*, Romain Marignier*, Ho Jin Kim* et al, Lancet Neurology 2023) (34)

Kenmerken		MS	MOGAD	AQP4-IgG NMOSD
Onset kinderleeftijd		Niet vaak	Vaak	Zeldzaam
Geslacht		Meisjes > jongens (vanaf puberteit)	Meisjes = jongens	Meisjes = jongens
Ziektebeloop		Recidiverend	Monofasisch of recidiverend	Meestal recidiverend
Prodromale fase		Infrequent	Vaak	Infrequent
Neuritis optica	Visusverlies in acute fase	Mild-matig	(Zeer) Ernstig	(Zeer) Ernstig
	Herstel visus	Goed	Goed	Slecht
	MRI karakteristieken	Unilateraal, anterieure gedeelte, geen betrokkenheid zenuwschede	Vaak bilateraal, anterieure gedeelte bij onset, longitudinaal over n. opticus, zenuwschede is betrokken	Unilateraal of bilateraal, posterieure gedeelte bij onset, longitudinaal over n. opticus met betrokkenheid van chiasma en tractus opticus.
	Papil	Licht papiloedeem. Bloedinkjes niet aanwezig	Matig tot ernstig papiloedeem, bloedinkjes komen frequent voor.	Oedeem en bloedinkjes komen niet frequent voor
Myelitis transversa	Symptomen in acute fase	Mild-matig	Ernstig	Ernstig
	Motore symptomen	Vaak goed met verergering in secundair progressieve fase	Goed herstel na acute behandeling	Kans op slecht herstel en/of achteruitgang bij recidief
	Blaas/darmfunctie	Kans op blaasdysfunctie	Vaak blijvende blaas/darmdysfunctie ondanks goed motorisch herstel	Wisselend blijvende blaas/darmdysfunctie.
	MRI karakteristieken	Vaak multipele lesies van korte segmenten, dorsale gedeelte van het myelum. Conus vaak gespaard.	Monosegmentaal of langgerekte lesies, met betrokkenheid van grijze stof (H-sign) en vaak betrokkenheid conus.	Vaak langgerekte lesie met betrokkenheid gehele myelum in transversale doorsnee. Conus vaak gespaard.
Hersenen	Klinische symptomen	Monofocale of polyfocale uitval; encefalopathie en insulten zijn zeldzaam	Encefalopathie, insulten, focale uitval, corticale encefalitis	Area postrema syndroom, hypersomnolentie, focale uitval
	MRI hersenen	Multifocale hyperintense witte stofafwijkingen	Mogelijk normaal bij NO en TM presentaties	Mogelijk normaal bij NO en TM presentaties
	Kwalitatieve kenmerken	Ovaal/rond, scherp gedemarceerde afwijkingen, Dawson's fingers, U-vezels, 'central vessel sign'.	Fluffy en slecht gedemarceerde lesies, leukodystrofie-achtige patronen	Multifocale T2 lesies in AQP4-rijke gebieden. Lineair en parallel aan tractus corticospinalis en medulla.

	Typische locaties	Periventriculair, juxtacorticaal/corticaal, infratentorieel, witte stof	Wittestof, diepe grijze stof, cerebellaire peduncle, grote hersenstamlesie, confluërend corticaal	Periventriculair rondom 3 ^e en 4 ^e ventrikel, splenium van corpus callosum, capsula interna.
	Aankleuring na gadolinium	Ovaal, open-ring aankleuringspatroon	Niet-specifieke leptomeningeale aankleuring rondom hersenstam, uni- of bilaterale corticale leptomeningeale aankleuring (bij corticale encefalitis)	Vlekkerig, 'cloud like' aankleuring.
	Herstel MRI lesies	Complete resorbering van afwijkingen komen weinig voor	Gedeeltelijk of volledig resorbering van afwijkingen	Mogelijk
	Asymptomatische toename van lesies	Vaak	Soms	Soms
	Blijvende T1 lesies	Vaak	Zeër zeldzaam	Soms
	Oligoclonale banden (in liquor, niet in serum)	Zeër frequent >80%	Soms ≈10%	Soms ≈10%

Aanvullend Onderzoek

MRI hersenen/myelum

Eerste presentatie

Bij eerste presentatie van demyelinisatie MRI hersenen en gehele wervelkolom met én zonder gadolinium. De toegevoegde waarde van een MRI gehele wervelkolom is het detecteren van myelumlesies, wat kan bijdragen aan het stellen van de diagnose MS en risico-inschatting voor het hebben van MS. (12, 46, 47)
 Voorkeurslocaties voor MS zijn periventriculair, juxtacorticaal/corticaal, infratentorieel en myelum. (46) Het vinden van T1 hypointense lesies op de MRI hersenen ("black holes", duidend op weefselverlies) hebben een positief voorspellende waarde op diagnose multipel sclerose bij kinderen. (11, 48)

De volgende sequenties zijn afgesproken met de afdeling radiologie van het Sophia kindziekenhuis, wanneer een aanvraag wordt gedaan ikv MS of demyelinisatie, welke in grote lijnen overeenkomt met de consensus adviezen voor het gebruik van MRI bij MS patienten (47):

- MRI hersenen: transversale T2, transversale en sagittale Fluid-Attenuated Inversion Recovery sequence (FLAIR), transversale T1 met en zonder gadolinium.
- MRI myelum: sagittale T2, sagittale T1 met en zonder gadolinium. Als er afwijkingen zijn gezien op de sagittale T2 sequentie, dan volgt er op het betreffende niveau een transversale opname.

Follow-up

Indien er nog niet voldaan is aan spreiding in tijd en/of plaats op de eerste MRI, dan volgt na 3 maanden een nieuwe MRI hersenen (op indicatie herhaling MRI myelum), om te kijken of er voldaan wordt aan de diagnostische criteria (zie stroomdiagram 1 diagnose). Na het stellen van de diagnose kan gestart worden met onderhoudstherapie (zie stroomdiagram 2 behandeling). Als patiënten niet voldoen aan de criteria na poliklinische beoordeling en MRI bij 3 maanden, zal er in overleg met ouders/patiënt worden besloten op welk termijn er weer een herevaluatie plaatsvindt (6 of 12 maanden).

Na start van onderhoudsmedicatie wordt er na 6 maanden een nieuwe MRI hersenen verricht met gadolinium (re-baseline MRI) om te kijken of het middel voldoende effectief is (zie kopje 'Indicatie wijziging onderhoudstherapie'). Bij nadien volgende follow-up MRI's wordt alleen in overleg gadolinium toegediend.

Liquor

In de diagnostische McDonald criteria heeft liquoronderzoek een prominente rol voor het aantonen van spreiding in tijd bij aanwezigheid van unieke oligoclonale banden (OCB) in de liquor (niet in serum). Oligoclonale banden zijn aanwezig bij >90% van de patiënten. (49) Een negatieve uitslag voor OCB hoeft daarom niet te

betekenen dat patiënt geen diagnose MS heeft. Een verhoogd IgG index kan ondersteunend zijn voor intrathecale inflammatie. Liquoronderzoek wordt aangeraden wanneer er alternatieve diagnoses in de DD staan of als de patiënt niet voldoet in spreiding in tijd en plaats op basis van kliniek en MRI. Desondanks is de aanwezigheid van OCB niet bewijzend voor MS; het kan ook voorkomen bij andere inflammatoire aandoeningen zoals MOGAD, sarcoïdose of SLE, of bij infecties zoals neuroborreliose.

Bloedonderzoek

Bij een nieuwe patiënt met ADS en/of verdenking MS wordt standaard bloedonderzoek verricht: bloedbeeld, BSE, vitamine D, anti-MOG antistoffen (serum) en anti-AQP4 antistoffen (serum).

Vanwege de hogere a priori kans op niet-MS gerelateerde demyelinisatie in de populatie <18 jaar, bepalen we zowel anti-MOG als anti-AQP4 antistoffen bij elke patiënt die wordt gezien met een eerste aanval van demyelinisatie. De rationale hierachter is toegelicht onder het kopje “antistofgemedeerde demyeliniserende aandoeningen”.

Op indicatie (op basis van anamnese of voorgeschiedenis) wordt hieraan toegevoegd: ANA, Borrelia, TSH, lues, vitamine B6 en B12. Als het waarschijnlijk is dat een patiënt op korte termijn zal worden opgestart op therapie dan kan (alvast) een volledig bloedbeeld, inclusief leukocyten differentiatie, TSH screening, GFR, ureum, ALAT en gGT worden meebepaald en op indicatie virologie (VZV IgM en IgG antistoffen) en JC virus stratify.

Therapie

Acute behandeling

In geval van een aanval bij een bekende MS patiënt dient eerst te worden uitgesloten dat er sprake is van een pseudo-aanval door infectie, koorts, stress of metabole verstoringen. Indien dit uitgesloten is, kan acute behandeling worden overwogen:

Methylprednisolonkuur

Intraveneuze methylprednisolon (MP) is effectief om de ernst en duur van een aanval te verminderen, indien het toegediend wordt binnen 4 weken na het begin van de aanval. Op de langetermijnprognose heeft prednison geen gunstig effect. (50, 51)

Indicatie voor een i.v. MP kuur is afhankelijk van de ernst van de uitval en mate van beperking in dagelijks functioneren door de uitval. Bij een visus lager dan 0.5 of bij uitvalsverschijnselen waardoor een (toename van) functionele beperking in het dagelijks leven ontstaat (zoals scotoom of beperkte visus andere oog) kan een kuur overwogen worden. Met patiënten dient het doel van de kuur (bespoedigen snelheid van herstel) tegenover de potentiële bijwerkingen van een MP kuur te worden besproken (onder andere gejaagdheid, slapeloosheid, oedeem, flushing van het gelaat, misselijkheid, zuurbranden, gewichtstoename, metaalsmaak in de mond, hypertensie, gestoorde glucose intolerantie, euforie of depressie). Ernstige bijwerkingen zoals anafylactische reactie, ritmestoornis, maagbloedingen, psychose of pancreatitis komen zelden voor.

Acute behandeling wordt doorgaans intraveneus gegeven in een dosering van 20 mg/kg/dag (met een maximum van 1 gram/dag), gedurende 3-5 dagen. Het advies is voor een eerste kuur een patiënt op te nemen. Eventuele opvolgende kuren kunnen in dagbehandeling worden gegeven, mits de eerste gift goed is verdragen.

Orale methylprednisolonkuur

Bij volwassen patiënten zijn er goede aanwijzingen dat orale MP niet inferieur is ten opzichte van intraveneuze therapie in de behandeling van relapsen van MS patiënten, waarbij er geen verschil in mate van herstel en snelheid van herstel. Ten opzichte van de intraveneuze toediening kunnen patiënten meer last hebben van insomnie, het overige bijwerkingsprofiel is vergelijkbaar. (52, 53)

Orale kuren kunnen overwogen als de patient eerder een i.v. MP kuur goed heeft verdragen en de uitval geen klinische opname behoeft. De dosering bij een gewicht >50 kg kan 1000 mg 1dd oraal gedurende 3 dagen

gegeven worden Bij een gewicht <50 kg is dosering aanpassing nodig naar 20 mg/kg/dag oraal, gedurende 3 dagen.

Chronische behandeling (ziektomodulerende therapie)

MS met debuut op de kinderleeftijd kenmerkt zich in het algemeen met een relapsing-remitting beloop, met frequente aanvallen, wat pleit voor een hoge inflammatoire activiteit. In de IPMSSG (International Pediatric MS Study Group) is er consensus om bij kinderen met diagnose MS vlot te starten met ZMT. In tegenstelling tot volwassen MS patiënten zijn er weinig gerandomiseerde trial-onderzoeken zijn geweest in de kinderopopulatie. (54) Er zijn middelen beschikbaar voor het behandelen van kinderen met MS, maar doorgaans zijn deze goedgekeurd door de EMA vanaf 12 jaar oud; gebaseerd op observationele, open label studies. Voor patiënten jonger dan deze leeftijdsgrens bestaan off-label behandelingsmogelijkheden, met zo mogelijk doseringsaanpassingen voor het gewicht en waarbij de hoofdbehandelaar schriftelijk contact dient te leggen met de verzekeraar.

Er is onvoldoende ondersteuning voor de behandeling van zogenoemde hoog-risico CIS patiënten.

Rationale behandelingsstrategie.

Gezien kinderen doorgaans een hogere *annualized relapse rate* en hogere *lesion-load* op beeldvorming hebben dan volwassen en in een vroege fase tekenen laten zien van neurodegeneratie/weefselverlies (in vorm van black holes en kleiner breinvolume in vergelijking met gezonde controles) is er urgentie om te starten met ZMT. (11, 13, 48, 55)

Afhankelijk van beloop wordt gekozen voor een 'top down approach' of een 'bottom up approach'. Bij de 'top down approach', wordt na ziektepresentatie inductietherapie ingezet om de zeer actieve ziekte zo snel mogelijk de kop in te drukken, maar loop je kans op ernstigere bijwerkingen dan eerstelijnsmiddelen, met name bij langdurige behandeling. Deze behandeloptie wordt ingezet bij zeer actieve ziekte. Er ontbreekt een goede definitie van zeer actieve ziekte, waarbij we hierbij een aantal klinische/radiologische kenmerken weergeven die daarbij zouden kunnen passen. Patiënten waarover getwijfeld of ze een zeer actief ziektebeloop hebben, worden besproken met een kinder MS staf lid.

Klinische kenmerken:

- frequente relapses (2 of meer per jaar)
- Ongunstige lokalisatie van relapsen (hersenstam, cerebellum, myelum)
- slecht herstel van relapses.
- Vroege tekenen van cognitieve dysfunctie

Radiologische kenmerken:

- Veel T2 hyperintense lesies (9 of meer) op eerste MRI.
- Meerdere aankleurende lesies bij eerste MRI scan (3 of meer).
- Aanwezigheid van 3 of meer black holes.
- Ongunstige lokalisatie van afwijkingen (hersenstam, cerebellum en/of myelum).
- Vroeg ontstaan van atrofie.

Bij andere kinderen wordt gekozen voor een zogenoemde 'bottom up approach', waarbij wordt gestart met eerstelijnsmiddelen in combinatie met frequente controles en op te schalen wanneer aan criteria voor ziekteprogressie wordt voldaan.

Hieronder geven we een korte weergave van de beschikbare middelen voor kinderen onder de 18 jaar (*tabel 5*, met vaakst voorkomende bijwerkingen en de bijbehorende veiligheidscontroles (op baseline en follow-up) (*tabel 6*).

1^e lijnsmiddelen

Net zoals bij volwassenen zijn *injectables* (interferon beta en glatirameer acetaat) en orale medicatie (teriflunomide en dimethylfumaraat) beschikbaar.

Interferon-β (Avonex 30 mcg i.m. 1x per week, Rebif 44 mcg 3x per week). Belangrijkste bijwerkingen zijn griepachtige verschijnselen, huidreacties op de plaats van injectie, hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en

misselijkheid. Verder kan deze medicatie een verhoging van de leverenzymen, verlaging van witte bloedcellen en schildklierdisfunctie geven. Bij kinderen wordt er vanwege de kans op bijwerkingen gestart met 25-50% van de gebruikelijke dosis en dit in enkele maanden op te bouwen.

Bij kinderen <10 jaar wordt gekozen voor Rebif vanwege de titreerbaarheid (3x per week 22 mcg s.c. ipv 44 mcg s.c.). Plegridy met injectiefrequentie van 1x per 2 weken i.m. wordt niet gebruikt bij kinderen vanwege de hogere dosering en daarbij vaker optredende bijwerkingen.

Glatirameer acetaat (Mylan 40 mcg s.c. 3x per week) lijkt vergelijkbare relapse-reductie als interferonen (open label, observationele studies). Bijwerkingen die kunnen optreden zijn huidirritatie, dyspnoe, pijn op de borst, systemische reacties en vermoeidheid. In de klinische praktijk hebben we patiënten gezien die leverfunctiestoornissen ontwikkelen zelfs na langer gebruik van glatirameer, waarvoor reguliere bloedcontrole.

Teriflunomide (Aubagio 14 mg oraal 1dd (als lichaamsgewicht <40 kg, dan 7 mg oraal 1dd)) kan sinds 2020 voorgeschreven worden aan kinderen vanaf 10 jaar. In een RCT werd aangetoond dat er een relapse reductie wordt gezien, maar niet significant verschillend van placebo. Op MRI werd ook een aanzienlijke reductie gezien van nieuwe T2 lesies en aankleurende lesies. (56, 57) Bijwerkingen betreffen gastrointestinale bijwerkingen, (tijdelijk) dunner wordend haar en infecties.

Dimethylfumaraat (Tecfidera) kan vanaf 13 jaar worden voorgeschreven (begindosering 120 mg 2dd oraal, na 7 dagen ophogen naar 240 mg 2dd). Vergeleken met interferon beta hadden patiënten lagere relapse rate en minder nieuwe MRI afwijkingen. (58) Bijwerkingen betreft met name flushing-klachten/opvliegers, gastrointestinale bijwerkingen en lymfopenie.

2^e lijnsmiddelen

Fingolimod (Gilenya) is onderzocht bij kinderen en kan worden voorgeschreven aan kinderen vanaf 10 jaar (lichaamsgewicht ≤40 kg: 0.25 mg 1dd oraal, >40 kg: 0.5 mg 1dd oraal). Fingolimod werd vergeleken met interferon beta injecties en toonde een hogere klinische relapse reductie (85%), minder toename van MRI lesies en minder toename van atrofie aan het einde van de studie. (59, 60) Langetermijnveiligheid van fingolimod in kinderen wordt onderzocht. Bij de eerste gift dient gelet te worden op cardiale geleidingsvertraging, en wordt daarom klinisch gemonitord. Bij langer gebruik kan er macula-oedeem ontstaan en huidafwijkingen/maligniteiten. Bij staken moet men bedacht zijn op een rebound-effect. (61)

Natalizumab (Tysabri) is als effectief tweedelijnsmiddel het meest onderzocht (300 mg i.v., 1x per 4 weken), met een evidente afname van aanvallen en afname van invaliditeit, met vergelijkbaar risicoprofiel als bij volwassenen. (62-64) De laatste jaren wordt in het Sophia kinderziekenhuis Natalizumab met name subcutaan (in dagbehandeling) worden toegediend (2 injecties van ieder 150 mg, met maximale interval van 30 minuten), waarbij de belasting voor de patiënt een stuk af is genomen. In volwassen studies is de effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar gebleken. (65) Bij volwassenen kan worden overwogen om na 6 maanden de toedieningsfrequentie te verlagen naar 1x per 6 weken. (66) Bij gebruik aan onderzoeken bij kinderen en de hogere mate van inflammatie bij kinderen adviseren we dit niet en dient dit onderzocht te worden. Bij het overwegen van Natalizumab dient er voorafgaand een John-Cunningham virus (JC virus) titer te worden bepaald (met behulp van een Stratify test) en deze elk half jaar te herhalen, voor het inschatten van het risico op progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). Deze complicatie is zeldzaam, maar wel ernstig. Er is een hogere kans op het krijgen van PML bij: aanwezigheid van antistoffen tegen het JC virus waarbij antistoftiter een rol speelt, behandelduur (met name >2 jaar), gebruik van immunosuppressie voorafgaand aan Natalizumab. Andere bijwerkingen zoals infusiereacties kunnen voorkomen. Bij staken van de behandeling kan er een rebound-effect ontstaan. In een retrospectief kindercohort werd in 60% van de kinderen een rebound effect gezien, waarvan 10% een klinische rebound. In onze eigen praktijk komt dit zelden voor. (62)

Indicatie wijziging ziektemodulerende therapie

Hieronder worden handvaten genoemd die helpen om te beoordelen of medicatie moet worden gewijzigd, in acht nemende dat de medicatie minimaal 6 maanden gegeven moet zijn en er sprake is van therapietrouw:

- *Klinische parameters:*

- indien er ernstige bijwerkingen optreden

- het aantal aanvallen is gedurende tenminste 1 jaar behandeling niet afgenomen en zelfs toegenomen (>2 schubs in 1 jaar), daarbij in overweging nemende of het een ongunstige lokalisatie betreft (hersenstam, cerebellum, myelum)

- *Radiologische parameters:*

- Toename atrofie
- ≥ 3 nieuwe/toegenomen/aankleurende lesies bij radiologische follow-up (bij rebaseline na 6 maanden gebruik worden nieuwe/toegenomen lesies doorgaans geaccepteerd).
- Ongunstige locaties zoals achterste schedelgroeve (hersenstam, cerebellair) of myelum.

Het nastreven van 'no evidente of disease activity' (NEDA, zowel klinisch als op MRI) als doel op zich, wordt niet ingezet bij kinderen met MS bij ontbreken van goede afkappunten. Met de beperkte beschikbare middelen en het ontbreken van kennis over gevolgen op lange termijn van de nieuwe middelen, is het nastreven van NEDA en het daarbij opschalen van medicatie, arbitrair.

Tabel 5: beschikbare middelen voor kinderen met MS

Lijn	Middel	Toediening/frequentie	Werking	Leeftijd
1	Interferon bèta (Avonex, Rebif)	Avonex: 1x/wk 1 injectie 30mcg i.m. (met opbouwschema) Rebif: 3x/week 1 injectie 44mcg s.c. (met opbouwschema). Als <10 jaar en <40 kg: Rebif 3x per week 22 mcg (met opbouwschema)	Moduleren immuunrespons	Alle leeftijden.
1	Glatirameer acetaat (Mylan)	3x/w 1 injectie 40mg s.c.	Moduleren immuunrespons	Alle leeftijden
1	Teriflunomide (Aubagio)	Lichaamsgewicht >40 kg: 1dd1 tablet 14mg. Lichaamsgewicht ≤40 kg: 1dd tablet 7 mg.	Remmen clonale expansie	Mogelijk vanaf 10 jaar
1	Dimethyl fumaraat (Tecfidera)	2dd tablet 240 mg (opbouw 2dd 120 mg 4 weken, nadien 2dd 240 mg. Evt tussenstap met 240-120 mg per dag gedurende 1 week)	Remmen celactivatie	Mogelijk vanaf 13 jaar
2	Fingolimod (Gilenya)	Lichaamsgewicht ≤40 kg: 0.25 mg 1dd oraal, Lichaamsgewicht >40 kg: 0.5 mg 1dd oraal	Remmen migratie uit lymfeklier	Mogelijk vanaf 10 jaar
2	Natalizumab (Tysabri)	Opstart: 1x/mnd 300 mg i.v of s.c.	Remmen migratie naar hersenen	<i>Voorschrift na toestemming van zorgverzekeraar.</i>

Tabel 6: veiligheidsmonitoring bij baseline en follow-up

Middel	Baseline controle	Controle 1 ^e jaar	Controle na 1 ^e jaar	Aandachtspunten
Interferon bèta	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT, TSH screening.	Lab VBB, ALT, gGT na 1, 3 en 6 mnd. RR na 6 mnd. MRI +GAD na 6 mnd	Lab elke 6 maanden (VBB, LF, NF, TSH) RR elke 6 mnd.	*Stemmingsklachten *Flushing/opvliegers *Spuitplekken *Schildklierafwijkingen *Trombotische microangiopathie *Nefrotisch syndroom Contraindicatie: *Depressie in de VG
Glatirameer acetaat * Evt Copaxone (bij bijwerkingen generiek GA ovv medische noodzaak)	VBB, kreat, ALT, gGT	Lab VBB, ALT, gGT na 1, 3 en 6 mnd. MRI +GAD na 6 mnd	Lab VBB, ALT, gGT elke 6 mnd	*Post-injectie reacties *Spuitplekken *Leverenzymstoornissen
Teriflunomide	VBB, kreat, ALT, gGT	Lab VBB (incl leuko diff), NF, ALAT, gGT elke mnd, daarna elke 2 mnd. RR na 3 en 6 mnd MRI +GAD na 6 mnd	Lab: VBB (incl leuko diff), NF, ALAT, gGT elke 6 mnd. RR jaarlijks	*Interacties medicatie *Gastro-intestinale# *Stijging ALAT. *Hypertensie *Milde infecties * Verminderde haardichtheid
Dimethylfumaraat	VBB, kreat, ureum, ALT, gGT	Lab: VBB, kreat, ureum, ALT, gGT elke 3 mnd MRI +GAD na 6 mnd	Lab: : VBB, kreat, ureum, ALT, gGT elke 3 mnd	*interacties medicatie *Gastro-intestinal * Lymfopenie *Infecties *Jeuk/huiduitslag

				*Flushing/opvliegers
Fingolimod	VBB (incl absolute lymfocyten), kreat, ureum, Na, K, ALT, gGT, bili HSV/CMV/EBV/VZV# RR+ECG Bespreken belang anticonceptie bij seksueel actieve patiënten. Accentueren belang HPV vaccinaties. Vaccinatie VZV indien anti-VZV negatief.	Lab: VBB incl absolute lymfocyten), NF, LF na 1, 3,6 mnd MRI +GAD na 6 mnd Oogarts na 3 mnd (OCT macula oedeem) Dermatoloog na 12 mnd	Lab: VBB incl absolute lymfocyten), NF, LF elke 6 mnd Vervolg bij oogarts en dermatoloog op besluit betreffend specialist.	*Cardiale geleidingsvertraging *Interacties medicatie *Macula oedeem *Respiratoire effecten *Huidafwijkingen *Infecties *Visus *Rebound bij staken
Natalizumab	VBB, kreat, ureum, Na, K, ALAT, gGT, JCV-index. HIV en TBC op indicatie#	Lab: VBB, NF, LF, JCV-index (Stratify) elke 6 mnd MRI +GAD na 6 mnd	Lab: VBB, NF, LF, JCV-index (Stratify) elke 6 mnd MRI elke 6 mnd Bij JC positiviteit maximaal 2 jaar behandeling met NTZ.	*Infecties *Gastro-intestinale# *Infusiereacties *PML *Rebound bij staken
VBB: volledig bloedbeeld + leukocyten differentiatie TBC: tuberculose screening (quantiferon), JCV: JC virus stratify test (via unilabs). #Alleen voor eerste gift				

Overige middelen

Een gerandomiseerde studie naar Ocrelizumab (Ocrevus) bij kinderen met MS is gaande. (67) Alemtuzumab (Lemtrada) werd onderzocht, maar is voortijdig gestaakt vanwege veiligheidsissues en problemen met inclusie van patiënten. Rituximab wordt off label gebruikt in andere landen, met name in Scandinavië, maar is niet in grote aantallen kinderen onderzocht en er blijven vragen onbeantwoord tav optimale dosering, duur van behandeling, evaluatie van behandeling en (langetermijns)effecten op immuunsysteem en ziektebeloop. (68)

Het gebruik van cyclofosfamide en mitoxantrone zijn verlaten vanwege het bijwerkingsprofiel en het beschikbaar zijn van alternatieven.

Starten met tweedelijsmedicatie dient altijd in overleg met één van de stafleden van het kinder MS team te gebeuren (RN, BW)

Overwegingen bij beperkte therapie-mogelijkheden

Er zijn patiënten waarbij er door individuele factoren het liefst gewisseld zou worden naar een ander middel, bijv. door een hoge JCV titer bij Natalizumab, of het bereiken van een vruchtbare leeftijd waarbij patiënt niet openstaat voor anticonceptie bij Fingolimod. Door het gebrek aan alternatieven wordt er zo mogelijk risico's worden afgewogen, en keuzes gemaakt in overleg met ouders en patient.

Bij Natalizumab en Fingolimod is er een kans op rebound activiteit. De switch van Natalizumab naar Fingolimod heeft bij ons in de praktijk (nog) niet tot veel rebound problemen geleid. Bij gebrek aan andere alternatieven op kinderleeftijd, wordt er individueel afgewogen om bijv. de hoge JCV titer tijdelijk te accepteren (bijv. als de 18^e verjaardag binnenkort gaat plaatsvinden), zodat geswitcht kan worden naar een alternatief middel wat voor volwassen patiënten wel geregistreerd is. Medicatietrials blijven daarom belangrijk om meerdere middelen op de markt te krijgen voor kinderen met MS.

Overige behandeling

Indien er sprake is van vitamine D deficiëntie wordt suppletie aanbevolen. Gebleken is dat een lagere concentratie 25-OH vitamine D in het bloed bij een eerste episode van demyelinisatie is geassocieerd met een hogere kans op MS en een hogere aanvalsfrequentie bij kinderen met MS. (69, 70) Er wordt gekozen voor 2 keer per dag 400IE.

De overige therapie is vooral symptomatisch, bijv. in het geval van spasticiteit, vermoeidheid of blaas-darmstoornissen. Urologische problematiek komt tot 80% bij de patiënten voor die langer de diagnose hebben; 20% heeft bij debuut al urologische klachten. Een verwijzing naar de kinderuroloog voor onderzoek en begeleiding is gewenst. (71)

Van belang is ook aandacht te schenken aan de psychosociale consequenties van de ziekte, aangezien dit van invloed kan zijn op school/opleiding, maatschappelijke ontwikkeling, contact met leeftijdsgenoten en therapietrouw. (72) Het verrichten van een neuropsychologisch onderzoek is onderdeel van de begeleiding om meer inzicht te krijgen in het bestaan, de aard en de ernst van cognitieve stoornissen (zoals trage verwerkingsnelheid, moeite met uitvoerende taken, taal-, aandacht- en geheugenstoornissen). (73) Zo kunnen gerichte adviezen worden gegeven aan kind en ouders, maar bijv. ook aan leerkrachten. Medebehandeling door een kinderrevalidatiearts is gewenst en in ieder geval geïndiceerd bij cognitieve en/of motorische functionele beperkingen. Elke nieuwe patient met diagnose MS wordt verwezen ter kennismaking.

Follow-up

Follow-up na presentatie in de kliniek of SEH vindt plaats op het kinder MS spreekuur van het Sophia kinderziekenhuis. De arts-onderzoeker kinder MS (PROUD-kids onderzoek) draagt samen met verpleegkundig specialist en staf lid kinder MS voor de reguliere zorg van deze patiënten. Een poliklinisch consult zal in het 1^e jaar wat frequenter plaatsvinden (evt gecombineerd met research-visits), nadien (wanneer stabiel) 1 keer per jaar. MRI scans en evt bloedonderzoek bij medicatiegebruik zijn onmisbare onderdelen in de follow-up van MS patiënten voor safety monitoring en therapie-evaluatie (zie tabel 6).

Transitiezorg

Rondom het 18^e levensjaar vinden er voor kinderen belangrijke transitie's plaats, zowel bij gezonde als zieke kinderen. De NICE-richtlijn beschrijft de transitie in zorg als *“het volledige proces van de jongere die van de kinder- naar de volwassenenzorg overgaat: van initiële planning, de feitelijke overdracht tussen zorgaanbieders en de ondersteuning gedurende de hele periode inclusief de periode na de overdracht”*. (74)

Zowel de jongere als de ouders/verzorgers dienen betrokken te worden in de transitiefase. Deze paragraaf dient als handvat om de nodige onderwerpen tijdig te bespreken.

Transitie in zorg omvat:

- a. de periode van voorbereiding van jongere en ouders/verzorgers op het verlaten van de kindzorg;
- b. de feitelijke overdracht van kindzorg naar zorg voor volwassenen;
- c. de periode van integratie in de volwassenenzorg.

Voor kinderen met MS is er een transitietraject opgezet, welke kan starten vanaf 17 jaar. In principe wordt dit traject gestart in een periode waarin er geen sprake is van medische/psychische of andere crisissituaties. Dit traject bestaat uit 2 consulten, met een half jaar interval:

- 1) Consult 1: locatie polikliniek kinderneurologie Sophia kindziekenhuis. Verpleegkundig specialist Sarita van den Berg zal na het verpleegkundig consult met de patiënt (en verzorger(s)) meelopen naar de polikliniek van de volwassen neurologie, om het artsconsult met de promovendus kinder MS voort te zetten.
- 2) Consult 2: locatie polikliniek neurologie in het Erasmus MC: een warme overdracht op de polikliniek neurologie. Het consult zal gecombineerd plaatsvinden met de promovendus kinder MS, volwassen MS neuroloog en verpleegkundig specialist volwassen MS. Na deze afspraak is de transitie naar de volwassen neurologie afgerond.

Te bespreken onderwerpen

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft een richtlijn opgesteld voor de transitiezorg. Een aantal onderwerpen worden aangeraden aan bod te laten komen tijdens de transitieconsulten:

- Verschil tussen kinderzorg en volwassenzorg; wat moeten ze verwachten?
- Vergroten van autonomie en zelfstandigheid: eigen regie/verantwoordelijkheid in maken van afspraken, verwoorden van wensen/zorgen, hoe ziet de jongere de betrokkenheid van ouders/verzorgers in het transitieproces en nadat hij/zij overgestapt is naar de volwassen zorg?
- Aandacht voor psychosociaal welbevinden van ouders. Belang van accentueren dat regie bij de jongere ligt; en zo vertrouwen, kennis en vaardigheden gaat ontwikkelen voor zelfmanagement.

Dimensies die aandacht behoeven tijdens consulten in de transitiefase:

- Gezondheid en welbevinden, vooral van mentaal welbevinden
- Plannen van (vervolg)opleiding, werk en dagbesteding
- Opleiding, ontwikkeling van zelfmanagement en eigen regie
- Leefstijl, culturele/religieuze achtergrond en vrijetijdsbesteding (maatschappelijke participatie)
- Ontwikkelen en onderhouden van sociale netwerken
- Seksualiteit en relatievorming
- Zelfstandig wonen
- Veranderingen in wet- en regelgeving in de overgang van 18- naar 18+, zoals zorgverzekering, zorgtoeslag, inschrijving bij huisarts, studiefinanciering etc.
- Juridische vertegenwoordiging in geval van wilsonbekwaamheid.

Bij het afronden van de transitiezorg worden de huisarts en andere betrokken zorgverleners geïnformeerd over de nieuwe hoofdbehandelaar.

Voor aanvullende informatie verwijzen we graag naar website Op Eigen Benen (opeigenbenen.nu), met informatie voor de jongere, ouders/verzorgers en artsen.

Referenties

1. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler.* 2009;15(5):627-31.
2. Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist.* 2010;16(2):92-105.
3. de Mol CL, Wong YYM, van Pelt ED, Ketelslegers IA, Bakker DP, Boon M, et al. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study. *J Neurol.* 2018;265(6):1310-9.
4. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology.* 2009;72(3):232-9.
5. Fadda G, Armangue T, Hacoen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021;20(2):136-49.
6. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. 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.* 2013;19(10):1261-7.
7. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):887-902.
8. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):936-48.
9. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture- new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol.* 2014;21(4):654-9.
10. Bruijstems AL, Blok KM, Smolders J, Wokke BH, Neuteboom RF. Pediatric MS patients with a primary progressive-like disease may still have relevant inflammatory activity and may benefit from regular MS treatment. *Mult Scler.* 2020;26(14):1962-4.
11. Fadda G, Brown RA, Longoni G, Castro DA, O'Mahony J, Verhey LH, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(3):191-204.
12. Wong YYM, de Mol CL, van der Vuurst de Vries RM, van Pelt ED, Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(2):e528.
13. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(1):54-9.
14. van der Vuurst de Vries RM, van Pelt ED, Mescheriakova JY, Wong YY, Ketelslegers IA, Siepmann TA, et al. Disease course after clinically isolated syndrome in children versus adults: a prospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2017;24(2):315-21.
15. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
16. Rocca MA, Absinta M, Ghezzi A, Moiola L, Comi G, Filippi M. Is a preserved functional reserve a mechanism limiting clinical impairment in pediatric MS patients? *Hum Brain Mapp.* 2009;30(9):2844-51.
17. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MSCN. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002;59(7):1006-10.
18. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Hakiki B, Niccolai C, Lori S, et al. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology.* 2014;83(16):1432-8.
19. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moiola L, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology.* 2010;75(13):1134-40.
20. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008;70(20):1891-7.
21. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Boon M, Eikelenboom MJ, Stroink H, Neuteboom RF, et al. Fatigue and depression in children with multiple sclerosis and monophasic variants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(4):320-5.
22. Gaudio CM, Mar S, Casper TC, Codden R, Nguyen A, Aaen G, et al. MOG and AQP4 Antibodies among Children with Multiple Sclerosis and Controls. *Ann Neurol.* 2023;93(2):271-84.

23. Danielle van Pelt E, Wong YYM, Ketelslegers IA, Siepman DA, Hamann D, Hintzen RQ. Incidence of AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders in the Netherlands: About one in a million. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2016;2:2055217315625652.
24. Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology.* 2016;86(3):245-52.
25. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, Jacob A, Kitley J, Leite MI, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(4):470-2.
26. Tenenbaum S, Yeh EA, Guthy-Jackson Foundation International Clinical C. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr.* 2020;8:339.
27. Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2012;18(1):113-5.
28. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Fingolimod-induced leukoencephalopathy in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;7:53-7.
29. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kumpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2012;69(2):239-45.
30. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-14.
31. Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, Mills JR, Flanagan EP, Pittock SJ. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):257-9.
32. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1- Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:2-13.
33. Hacoheh Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol.* 2018;75(4):478-87.
34. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22(3):268-82.
35. Waters P, Fadda G, Woodhall M, O'Mahony J, Brown RA, Castro DA, et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):82-93.
36. Armangue T, Olive-Cirera G, Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Ruiz-Garcia R, Munoz-Batista M, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):234-46.
37. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5- Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:41-53.
38. Marignier R, Hacoheh Y, Cobo-Calvo A, Probstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):762-72.
39. Makhani N, Lebrun C, Siva A, Brassat D, Carra Dalliere C, de Seze J, et al. Radiologically isolated syndrome in children: Clinical and radiologic outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(6):e395.
40. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009;72(9):800-5.
41. Wilbur C, Yeh EA. Radiologically isolated syndrome in children: Current knowledge and future directions. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:79-84.
42. Lebrun-Frenay C, Rollot F, Mondot L, Zephir H, Louapre C, Le Page E, et al. Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis Among Patients With Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128271.
43. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol.* 2020;88(2):407-17.
44. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao S, International Pediatric MSSG. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S13-22.
45. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012;27(11):1378-83.
46. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.

47. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-70.
48. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1065-73.
49. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;63(10):1966-7.
50. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr., Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(9):581-8.
51. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stuve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics.* 2007;4(4):618-26.
52. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9997):974-81.
53. Lattanzi S, Cagnetti C, Danni M, Provinciali L, Silvestrini M. Oral and intravenous steroids for multiple sclerosis relapse: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(8):1697-704.
54. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs.* 2022;36(1):45-59.
55. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology.* 2014;83(23):2140-6.
56. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gucuyener K, Deiva K, 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):1001-11.
57. Sormani MP, Waubant E. Paediatric multiple sclerosis: a lesson from TERIKIDS. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):971-3.
58. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, 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):e2230439.
59. Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, Ghezzi A, Greenberg BM, Waubant E, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(5):483-92.
60. Deiva K, Huppke P, Banwell B, Chitnis T, Gartner J, Krupp L, et al. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN beta-1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIGMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(1):58-66.
61. Piscolla E, Hakiki B, Pasto L, Razzolini L, Portaccio E, Amato MP. Rebound after Fingolimod suspension in a pediatric-onset multiple sclerosis patient. *J Neurol.* 2013;260(6):1675-7.
62. Baroncini D, Ghezzi A, Guaschino C, Moiola L, Filippi M, Ianniello A, et al. Long-term follow-up (up to 11 years) of an Italian pediatric MS cohort treated with Natalizumab: a multicenter, observational study. *Neurol Sci.* 2022;43(11):6415-23.
63. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol.* 2015;15:174.
64. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol.* 2020;267(1):100-5.
65. Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi LM, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(14):2240-53.
66. Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, 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):608-19.
67. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05123703>
68. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, Chitnis T, Dale RC, Gorman M, et al. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: Practical considerations. *Mult Scler.* 2021;27(12):1814-22.
69. Mowry EM, James JA, Krupp LB, Waubant E. Vitamin D status and antibody levels to common viruses in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(6):666-71.

70. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):436-45.
71. Scheepe JR, Wong YY, van Pelt ED, Ketelslegers IA, Catsman-Berrevvoets CE, van den Hoek J, et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in the early disease phase of paediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(11):1490-4.
72. MacAllister WS, Boyd JR, Holland NJ, Milazzo MC, Krupp LB, International Pediatric MSSG. The psychosocial consequences of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S66-9.
73. Ruano L, Branco M, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Patti F, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Mult Scler.* 2018;24(9):1234-42.
74. NICE guideline 2016, "Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services"