

Drei Artikel über AFM Veröffentlicht in JAMA Pediatrics

Am 30. November 2018 wurden im *Journal of the American Medical Association (JAMA) Pediatrics* drei Artikel über akute schlaffe Myelitis (AFM) veröffentlicht. Einer der Beiträge, „A Parental Perspective on Strengthening Knowledge After Acute Flaccid Myelitis“ (Aus der Elternperspektive: Kenntnisse sammeln nach einer akuten schlaffen Myelitis) stammt aus der Feder dreier Mütter von Kindern mit AFM, Dr. Riley Bove, Heather Werdal und Erin Olivera.¹ Sie teilen ihre Erfahrungen bei der Fürsorge für ihre Kinder mit und unterstützen andere Eltern, die mit dieser Diagnose konfrontiert wurden, über eine Facebook-Gruppe für Eltern von Kindern mit AFM. Sie berichten darüber, wie sie ihre Kinder wegen Schwächezuständen zum Arzt brachten, doch die Ärzte häufig keine neurologische Untersuchung durchführten, durch welche die Schwäche der Glieder offensichtlich geworden wäre. Häufig wurde die Schwäche als nicht weiter bedeutend abgetan, wodurch Diagnostiktests und Behandlung hinausgezögert wurden. „...Das Hinausschieben der Einschätzung war der erste einer ganzen Reihe von Brüchen zwischen uns und dem Gesundheitssystem, der unser Vertrauen untergrub, dass die Fälle unserer Kinder ernst genommen, korrekt an die Zentren für Seuchenkontrolle und -prävention CDC weitergegeben und angemessen betreut würden.“ Sie berichten auch über ihre Rolle als Betreuer ihrer Kinder und über die Notwendigkeit des Umgangs mit Komplikationen wie Skoliose und Schmerzen. Sie fordern Ärzte dazu auf, sich für höhere Versicherungszahlungen für Rehabilitation einzusetzen und eine größere Bereitschaft zur Zusammenarbeit mit den Schulen und Therapeuten ihrer Kinder zu zeigen.

Die Autorinnen schreiben: „*Wir teilen unsere Perspektive in der Hoffnung, dass ein frühes Erkennen, Eingreifen und Engagement verhindert, dass AFM-Fälle häufiger werden und unseren betroffenen Kindern dabei helfen kann, eine Zukunft zu leben, in der sie nicht auf ihre AFM reduziert werden.*“

Vorher im Herbst 2018 haben einige Ärzte und Gesundheitsinstitutionen die Arbeitsgruppe AFM gegründet. Die Gruppe besteht aus Ärzten und Forschern aus rund 25 Institutionen und wird von Dr. Carlos Pardo vom Johns Hopkins Transverse Myelitis Center geleitet. Die TMA ist ebenfalls Mitglied der Arbeitsgruppe und hat sich zur Förderung der Kenntnisse, Forschung und Ausbildung im Bereich der AFM verpflichtet. Dr. Sarah Hopkins, Dr. Matthew J. Elrick und Dr. Kevin Messacar haben in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe einen Beitrag über Diagnose, Behandlung und zukünftige Perspektiven der AFM verfasst.² Sie behandeln die primären Diagnosehinweise, die durch Lumbalpunktion und MRT des Rückenmarks gewonnen werden. Sie besprechen das Erkennen der Infektionen, die mit AFM in Zusammenhang

stehen, wie Enterovirus D68 und Enterovirus A71. Sie argumentieren, dass die Patienten bei einem AFM-Verdacht hospitalisiert werden sollten, in Hinblick auf das Fortschreiten der Schwächung oder des Verlusts der Atemfähigkeit. Sie diskutieren mögliche Behandlungsoptionen und stellen fest, dass sehr häufig intravenöses Immunglobulin (IVIG) angewendet wurde, während die Meinungen über Steroide und Plasmaaustausch auseinander gehen. Sie stellen fest, dass „in diesem Bereich dringend weitere Forschung unternommen werden muss“ und unterstreichen die Bedeutung einer frühen und fortgesetzten Rehabilitation.

Nach den AFM-Ausbrüchen in 2012 und 2014 haben die Bundesbehörde für Seuchenkontrolle und -prävention (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) und die Organisation der Epidemiologen (Council of State and Territorial Epidemiologists) der Vereinigten Staaten eine standardisierte Falldefinition für diese Erkrankung verfasst, die für die epidemiologische Überwachung verwendet werden kann.³ Diese Definition wird von Ärzten zur Diagnose und Behandlung von Kindern verwendet sowie von Forschern zur Definition von Untersuchungskohorten. Die CDC-Definition wird zur Erkennung von Fällen mit dem Zweck der Kontrolle verwendet. Sie muss möglicherweise präzisiert werden, um andere seltene neuroimmunologische Erkrankungen wie TM, Guillain-Barré-Syndrom, Rückenmarksinfarkt, akute disseminierte Enzephalomyelitis, MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen und andere Myelopathien auszuschließen.

Forscher, darunter einige Mitglieder der AFM-Arbeitsgruppe, haben eine retrospektive Analyse durchgeführt, unter anderem der Fälle von 45 Kindern unter 18 Jahren, für die in den USA und Kanada zwischen 2012 und 2016 eine Diagnose der AFM gestellt wurde. Die Patientendaten kamen von Patienten, die sich selbst überwiesen, von ihren Ärzten für eine Studie über die genetische Disposition zur AFM überwiesen wurden oder von Patienten, die zwischen 2014 und 2017 mit Verdacht auf AFM an das Johns Hopkins Transverse Myelitis Center überwiesen wurden. Die Untersuchung hatte 2 Ziele: erstens, zu erkennen, ob die CDC-Falldefinition von AFM Patienten mit anderen Diagnosen miteinschließt und zweitens, das Erkennen der klinischen Eigenschaften, die AFM von anderen Diagnosen unterscheiden. Neurologen überprüften die medizinischen Aufzeichnungen und MRTs (wo verfügbar) aller Patienten und teilten sie in 2 Gruppen ein: den Patienten mit „AFM und einer möglichen alternativen Diagnose“ (AFM-ad) und den Patienten, auf die nur die CDC-Falldefinition von AFM und keine Alternative zutrifft, die sie Patienten mit „restriktiv definierter AFM“ (rAFM) nannten. Daraufhin verglichen die Forscher die einzelnen klinischen Variablen in den Patientendaten und fassten jene Eigenschaften, die bei allen Patienten der rAFM-Gruppe vorlagen, zu einer Beschreibung der rAFM zusammen. Keine dieser Eigenschaften lag auch bei den Patienten der AFM-ad-Gruppe vor. Um die rAFM-Fallbeschreibung weiter

zu präzisieren, wurde ein in Unkenntnis gelassener unabhängiger Neurologe gebeten, zufällig ausgewählte Fälle zu bewerten und die Fallbeschreibung wurde auf Grundlage seiner Bewertung aktualisiert.

34 Patienten hatten eine mit rAFM konsistente Diagnose, 11 Patienten eine Diagnose, die als AFM-ad klassifiziert wurde. Die häufigste alternative Diagnose für die AFM-ad-Patienten waren transverse Myelitis und Rückenmarksischämie (Rückenmarksinfarkt). Die Forscher identifizierten vier Haupteigenschaften, die allen rAFM-Patienten eigen waren. Sie identifizierten auch etliche grundlegende Unterschiede zwischen rAFM und AFM-ad. Dazu gehören Unterschiede in den Mustern der Beteiligung der Gliedmaßen: die rAFM-Fälle neigen zu einem asymmetrischen Ausbruch und seltener zu einer Beteiligung beider Beine; ein verminderter Muskeltonus ist weniger wahrscheinlich, ebenso Blasen- und Darmbeschwerden oder sensorische Störungen. Bei den AFM-ad-Fällen ist ein Ausbruch wahrscheinlicher, der seinen Höhepunkt in weniger als einer Stunde erreicht. Bei rAFM-Fällen ist dem Ausbruch der Symptome häufiger eine Infektion vorangegangen. Die Forscher identifizierten unterschiedliche Eigenschaften bei Diagnose und Bildgebungsverfahren zwischen den Gruppen. So hatten beispielsweise rAFM-Fälle mit größerer Häufigkeit Schädigungen, die vorrangig die graue Substanz des Rückenmarks betrafen, als die AFM-ad-Fälle.

Die Forscher regen an, ihre Ergebnisse im Interesse einer besser definierten Falldefinition von AFM einfließen zu lassen, die als Ausgangspunkt für Ein- und Ausschlusskriterien in der Forschung verwendet werden kann. Ihre Ergebnisse können außerdem im klinischen Umfeld zu einer schnelleren und genaueren AFM-Diagnose führen, eine schnellere Behandlung ermöglichen und Patienten frühzeitig auf Atemprobleme zu überwachen. Eine frühe AFM-Diagnose ergibt auch bessere Möglichkeiten der Identifikation des Pathogens in biologischen Proben und kann auch prognostische Informationen hinsichtlich der langfristigen Behandlung und Rehabilitation liefern. Wenn die hier vorgelegte Falldefinition von AFM auch im klinischen Zusammenhang nützlich sein kann, so kann sie doch für eine kleine Anzahl der Fälle problematisch bleiben und sollte nicht dazu verwendet werden, automatisch alle Fälle auszuschließen, die diese Kriterien nicht erfüllen.

Die Autoren der Studie weisen darauf hin, dass eine große Schwäche dieser Studie die Unmöglichkeit einer unabhängigen Validierung der Verwendung der vorgeschlagenen rAFM-Fallbeschreibung ist. Eine derartige Validierung würde eine separate und im Vorfeld definierte Kohorte von Kindern voraussetzen, die mit akuten Schwächungen einschließlich anderer Pathologien wie ischämischen Myelopathien vorstellig werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die dargelegten Kriterien vorläufigen Charakter haben und ein wiederholter Verfeinerungsprozess den Forschungsanforderungen der AFM-Gemeinde besser

gerecht würde.

[1] Bove R, Werdal H, Olivera E. A Parental Perspective on Strengthening Knowledge After Acute Flaccid Myelitis. *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 30.

[2] Hopkins SE, Elrick MJ, Messacar K. Acute Flaccid Myelitis- Keys to Diagnosis, Questions About Treatment, and Future Directions. *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 30.

[3] Elrick MJ, Gordon-Lipkin E, Crawford TO et al. Clinical Subpopulations in a Sample of North American Children Diagnosed With Acute Flaccid Myelitis, 2012-2016. *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 30.