



# **Multiple Sklerose**

## **-Unterschiede- Kinder und Erwachsene**

**Das 14. Interaktive MS-Symposium  
München  
02.03.2018  
Dr. L. Cepek**

# Interessenskonflikte

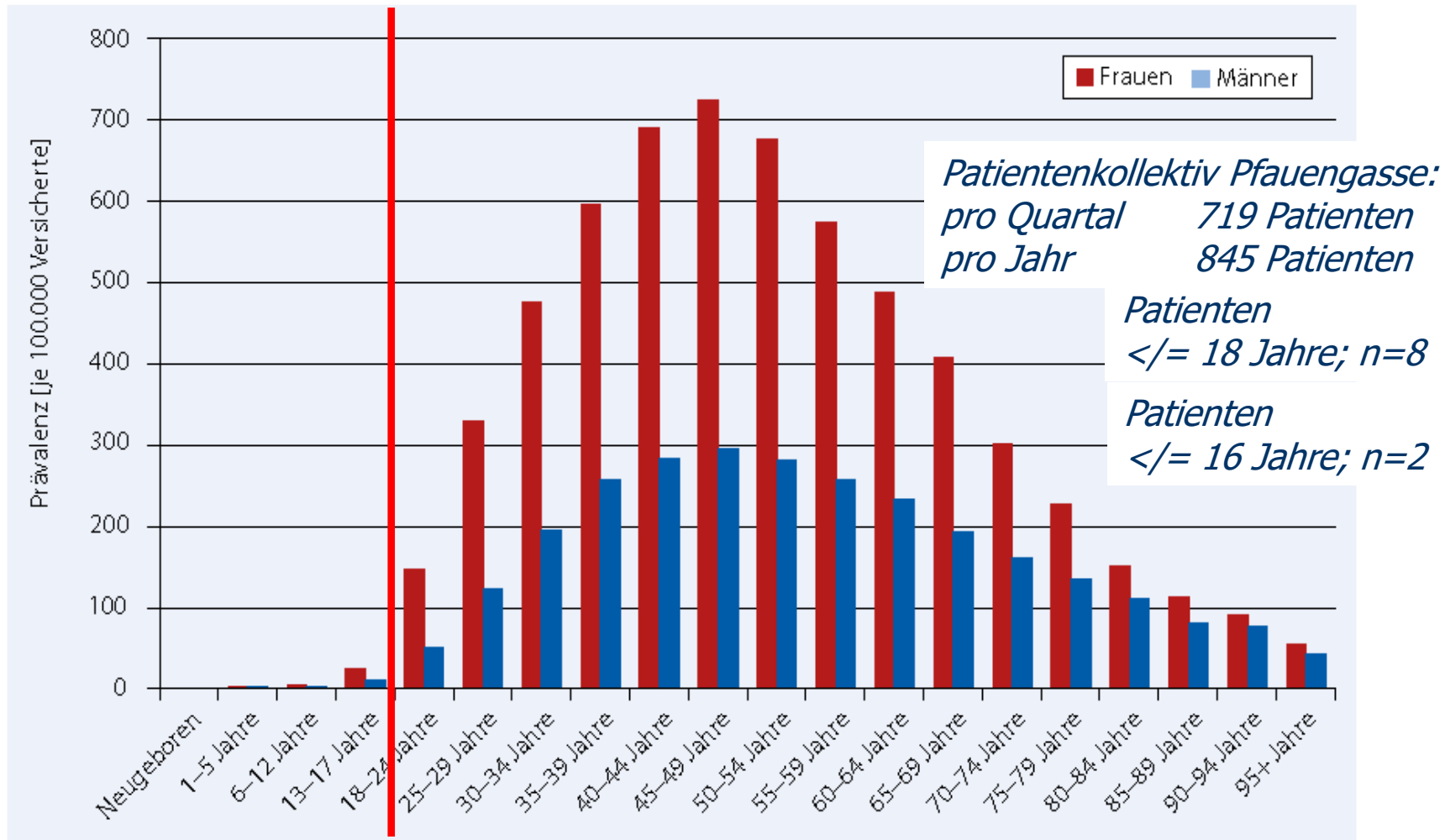


*Dr. L. Cepek erhielt Vortragshonorare, Unterstützung für wissenschaftliche Studien und Reisekostenerstattungen von Teva, Roche, Merck Serono, Genzyme -Sanofi, Novartis, Bayer, Biogen Idec.*

# Prävalenz



## Prävalenz der Multiplen Sklerose nach Alter und Geschlecht:



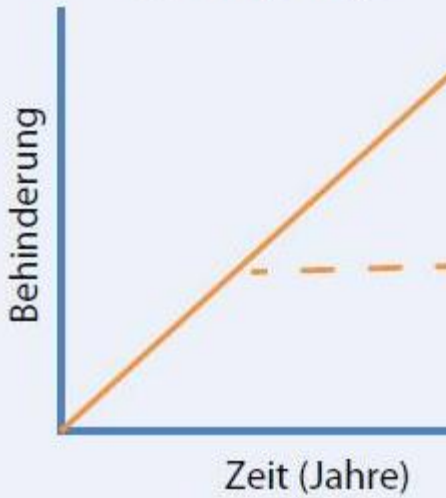


Abmilderung

1995



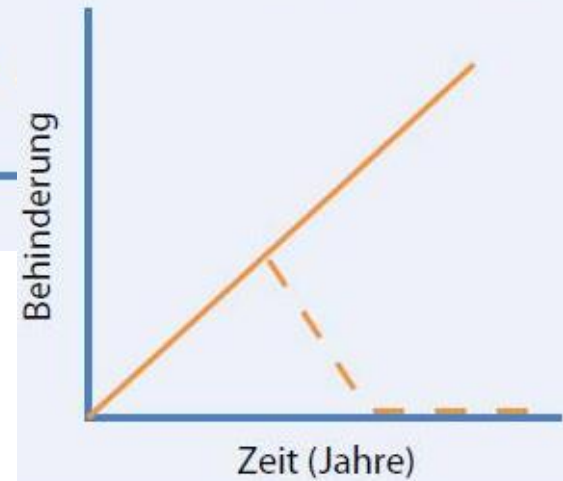
Stabilisierung



Verbesserung



Heilung (bisher nicht möglich)



?????



# Das Stufenschema der MS Therapie



Indi- kation	CIS <sup>1</sup>	RRMS <sup>1</sup>	SPMS <sup>1</sup>			
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform	<b>1. Wahl:</b> - Alemtuzumab - Cladribin- Tabletten - Fingolimod - Natalizumab - Ocrelizumab	<b>2. Wahl:</b> - Mitoxantron (- Cyclophos- phamid) <sup>4</sup>	<b>3. Wahl:</b> - Experi- mentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform <sup>2</sup>	- Glatirameracetat - Interferon β-1a im - Interferon β-1a sc - Interferon β-1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon β-1a im - Interferon β-1a sc - Interferon β-1b sc - PEG-IFN β-1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) <sup>2</sup> (- IVlg) <sup>3</sup>		- Interferon β-1a sc - Interferon β-1b sc - Mitoxantron (- Cyclophos- phamid) <sup>4</sup>	- Mitoxantron (- Cyclophos- phamid) <sup>4</sup>
Schub- therapie	2. Wahl		- Plasmaseparation			
	1. Wahl		- Methylprednisolonpuls			

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt

1 Substanzen in alphabetischer Reihenfolge, die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz ggüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

2 Zugelassen werden Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

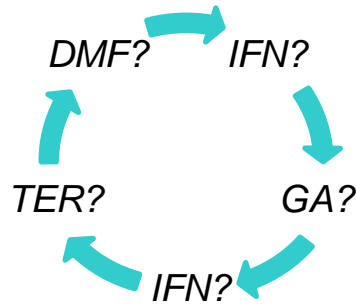
3 Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

4 Zugelassen für bedrohlich verlaufenden Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

# Frühe Therapieoptimierung



**Patient mit aktiver RRMS unter  
Basistherapie / de novo**



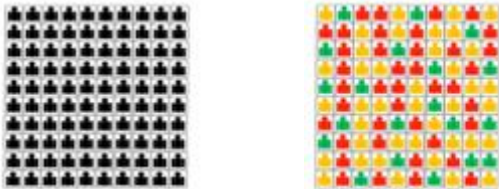
**Wechsel  
innerhalb der Basistherapien**

**Therapie-  
option 1**

**Therapie-  
option 2**

**Frühe effektive  
Therapieoptimierung**

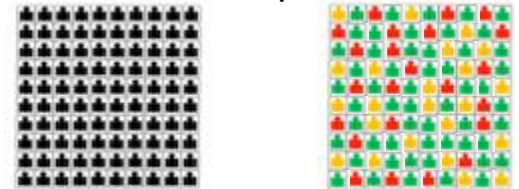
*Geringere Responderrate*



*Verzögerter Wirkeintritt*



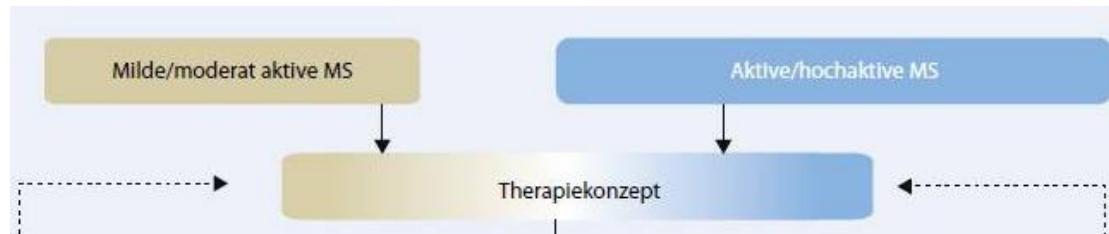
*Höhere Responderrate*



*Früher Wirkeintritt*



# Therapiekonzepte



## Eskalationsschema

### Basistherapeutikum

- hohes Sicherheitsprofil
- gute Verträglichkeit
- vertretbare Nebenwirkungen

1°-line:

- Interferon/Glatirameracetat
  - Teriflunomid/DMF

Eskalation bei Fehlschlagen  
der Therapie:

2°-line:

- Mitoxantron
- Natalizumab
- Fingolimod
- Alemtuzumab

## Induktionsschema

Einsatz eines hochwirksamen Wirkstoffs

Ziel: frühe Kontrolle über die Aktivität der MS

Nach Erreichen der Kontrolle:  
Erhaltungstherapie

# Therapiekonzepte



Multiple Sclerosis and Related Disorders (2015) 4, 329-333



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

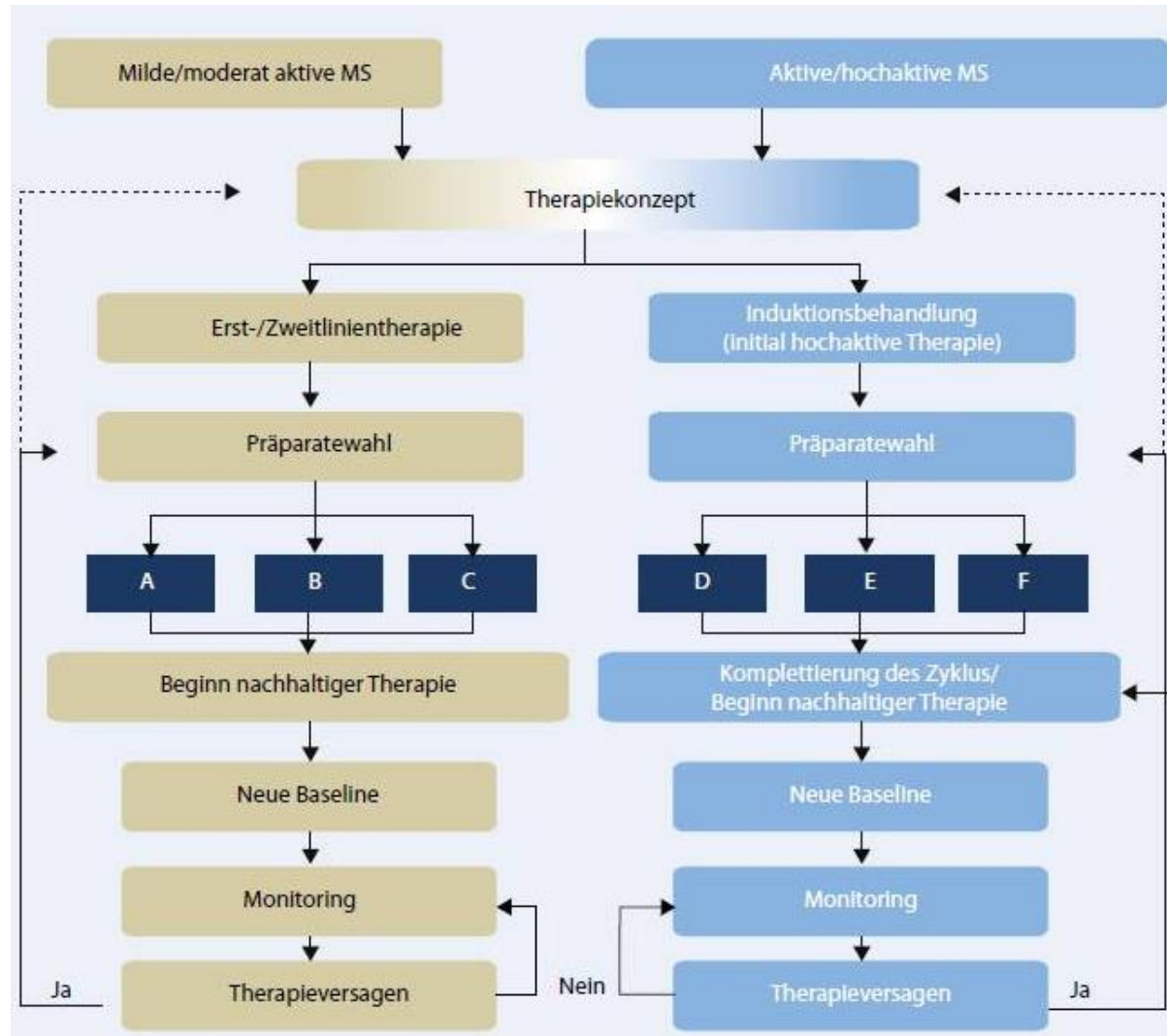
ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/msard](http://www.elsevier.com/locate/msard)

REVIEW

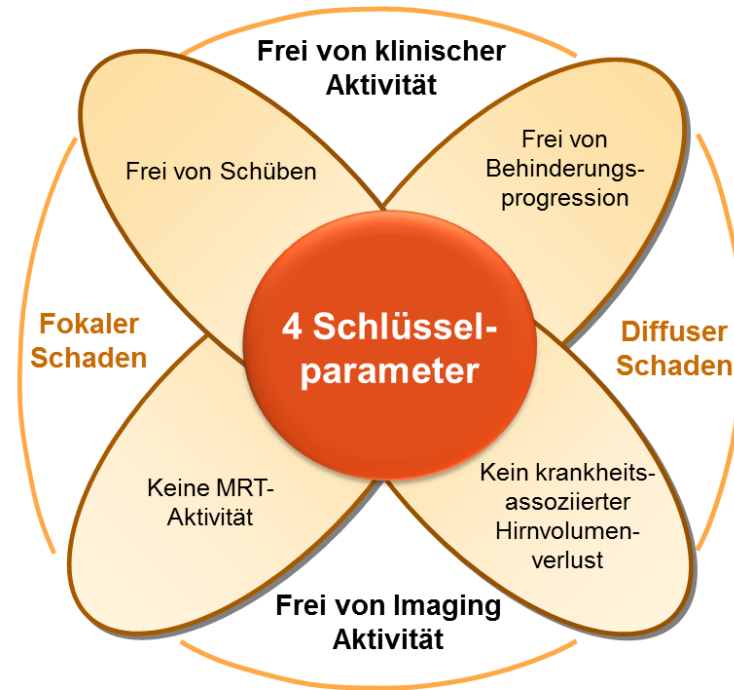
## Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?

Gavin Giovannoni<sup>a,b,\*</sup>, Benjamin Turner<sup>a,b</sup>,  
Sharmilee Gnanapavan<sup>a,b</sup>, Curtis Offiah<sup>c</sup>, Klaus Schmierer<sup>a,b</sup>,  
Monica Marta<sup>a,b</sup>





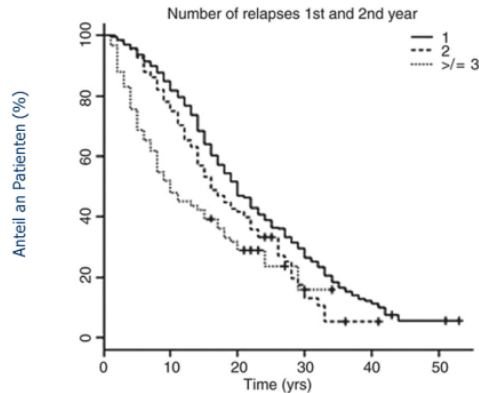
# Aspekte der Therapieoptimierung



# Aspekte der Therapieoptimierung



## Initiale Schubrate korreliert mit späterer Behinderung<sup>1</sup>



Kaplan-Meier Überlebenskurven der Zeit vom Beginn der MS bis DSS 6 in Abhängigkeit der Gesamtzahl an Schüben im ersten Jahr (1 Schub, 2 Schübe, ≥ 3 Schübe), modifiziert nach [1]

## Initiale MRT-Last korreliert mit späterer Behinderung<sup>2</sup>

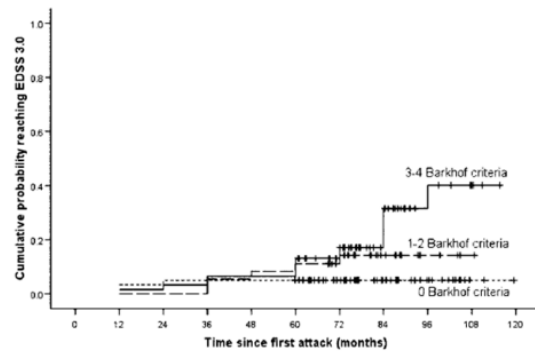


Abbildung: Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 3 in Abhängigkeit des Baseline-MRT (Barkhof Kriterien), entnommen aus [2]

## Verhinderung der Krankheitsprogression über eine kritische Schwelle (EDSS = 3)<sup>3</sup>

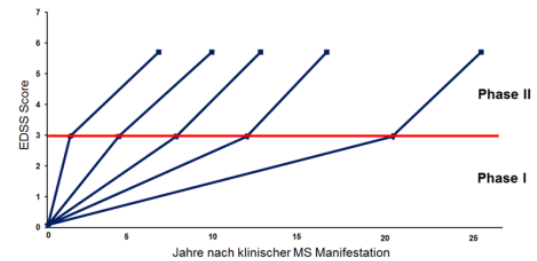


Abbildung: Verlauf der EDSS-Progression nach klinischer MS Manifestation<sup>3</sup>

## 4 Schlüsselparameter



## Hirnatrophie im Frühstadium der MS korreliert mit künftiger Behinderung<sup>4</sup>

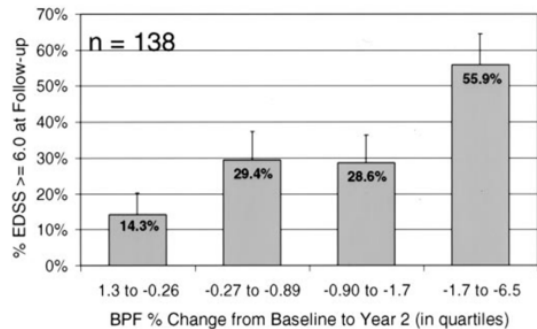
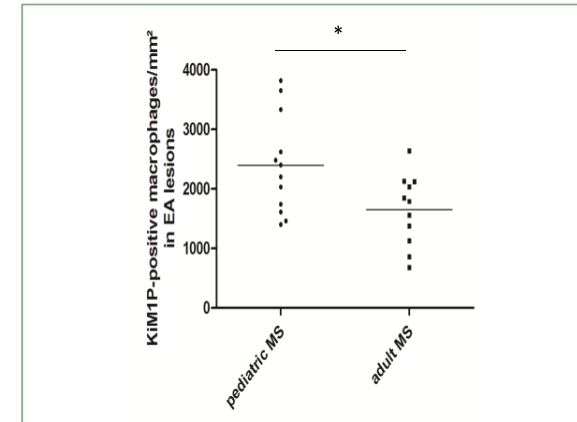
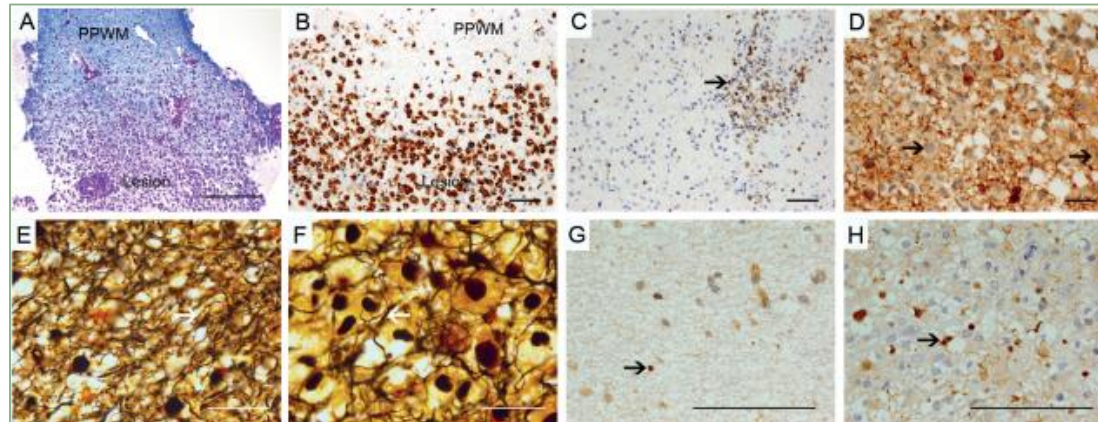
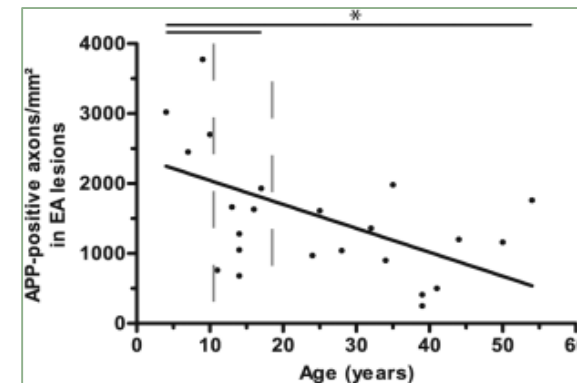


Abbildung: Anteil an Patienten in jedem Quartil, die EDSS ≥ 6 in der Follow-Up Untersuchung erreicht haben, entnommen aus [4]\*

# Axonaler Schaden in Läsionen bei pädiatrischer MS



- Ausmaß der axonalen Schädigung in aktiven MS-Läsionen ist altersabhängig
- Ausmaß der axonalen Schädigung korreliert mit Grad der Inflammation



# Juvenile MS vs adulte MS?



- **Höhere Schubrate** (2–3x) bei Kindern als bei Erwachsenen<sup>1,2</sup>
  - vor allem in der ersten Krankheitsphase<sup>1</sup>
  - **Bessere Erholung** nach den Schüben<sup>3,4</sup>
- Mehr T2-Läsionen in der ersten Phase der Erkrankung<sup>5</sup>

EDSS: Expanded Disability Status Scale; SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

1. Gorman MP, *et al.*, Arch Neurol 2009; 66:54–59; 2. Benson LA, *et al.*, Mult Scler Relat Disord 2014; 3:186–193;

3. Malik MT, *et al.*, Neurology 2014; 82:2173–2179; 4. Fay AJ, *et al.*, Mult Scler 2012; 18:1008–1012; 5. Yeh EA *et al.*, Brain 2009; 132: 3392–400

# Juvenile MS vs adulte MS?



- **Langsameres Fortschreiten der Behinderung des Bewegungsapparates** (EDSS 3 oder EDSS 6) bei Kindern als bei Erwachsenen<sup>1,2</sup>
  - Längere Zeit bis Erreichen von EDSS 4, 6 und 7 bei Kindern *vs.* Erwachsenen<sup>2,3</sup>
  - Trotzdem **erreichen Kinder entsprechende EDSS-Werte in jüngerem Alter** als Erwachsene<sup>2,3</sup>
- **Signifikante kognitive Defizite** bei circa 35% der Patienten mit pädiatrischer MS; moderate kognitive Defizite bei circa 50%<sup>4,5</sup>
  - Geringerer SDMT bei Erwachsenen mit Krankheitsbeginn im Kindesalter gegenüber Erwachsenen mit Beginn im Erwachsenenalter<sup>6</sup>

EDSS: Expanded Disability Status Scale; SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

1. Boiko A, *et al.*, Neurology 2002; 59:1006–1010; 2. Renoux C, *et al.*, N Engl J Med 2007; 356:2603–2613; 3. Simone IL, *et al.*, Neurology 2002; 59:1922–1927; 4. Amato MP, *et al.*, Neurology 2008; 70:1891–1897; 5. Charvet LE, *et al.*, Mult Scler 2014; 20:1502–1510; 6. Baruch NF, *et al.*, Mult Scler 2016; 22:354–361.

# Unterschied zwischen pädiatrischer und adulter MS



- **Langzeitprognose:**
  - früher Krankheitsbeginn
  - längere Krankheitsdauer bis zur Behinderung
  - aber deutlich jünger als Erwachsene

(Renoux *et al.* N Engl J Med 2007)
- **Unterschiede der pädiatrischen MS abhängig prä-/postpubertal**
  - klinische Präsentation  
(e.g. symptomatic, encephalopathische Komponente)
  - CSF: erhöhte Zellzahl
  - cMRI: weniger, aber größere Läsionen
- **Therapieaspekte:**
  - das Immunsystem entwickelt sich
  - Änderung von Größe, Gewicht und KOF
  - Komplexes soziales Umfeld

# MRT-Atrophie



## Hirnatrophie im Frühstadium der MS korreliert mit künftiger Behinderung<sup>4</sup>

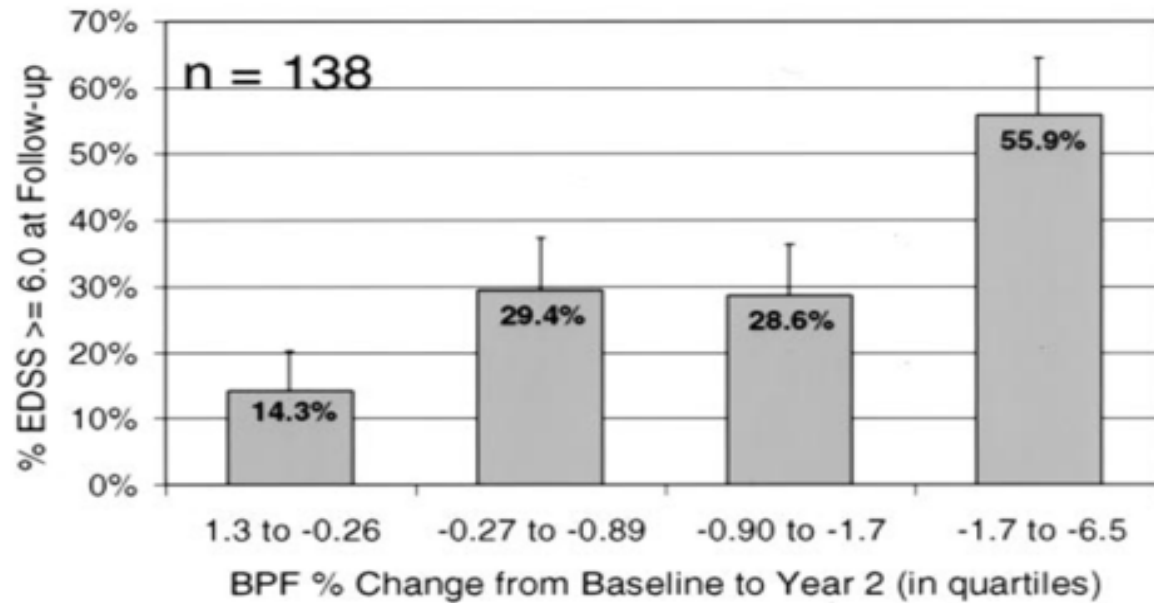
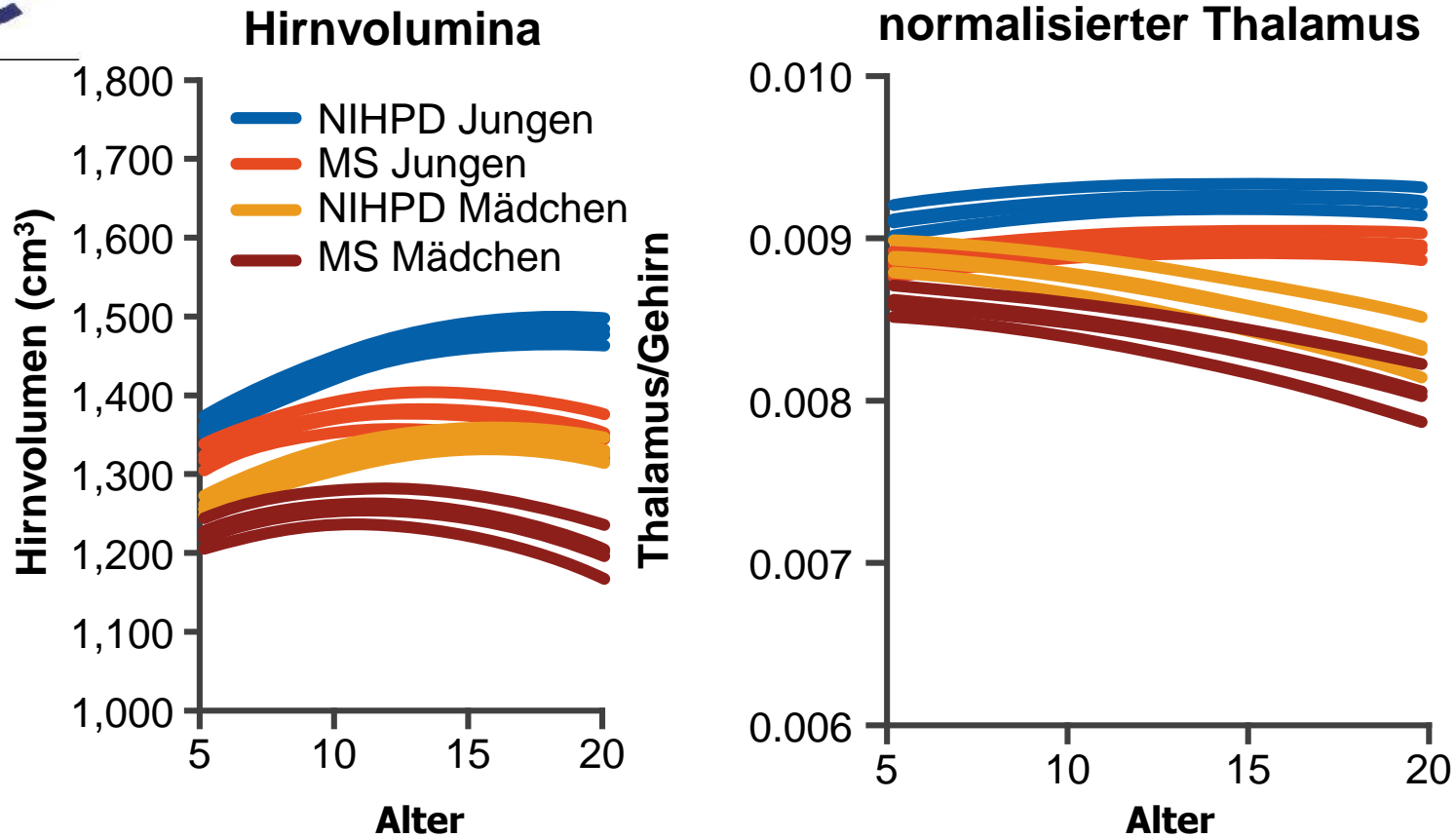


Abbildung: Anteil an Patienten in jedem Quartil, die EDSS  $\geq 6$  in der Follow-Up Untersuchung erreicht haben, entnommen aus [4]\*

# Abweichungen im Hirnwachstum



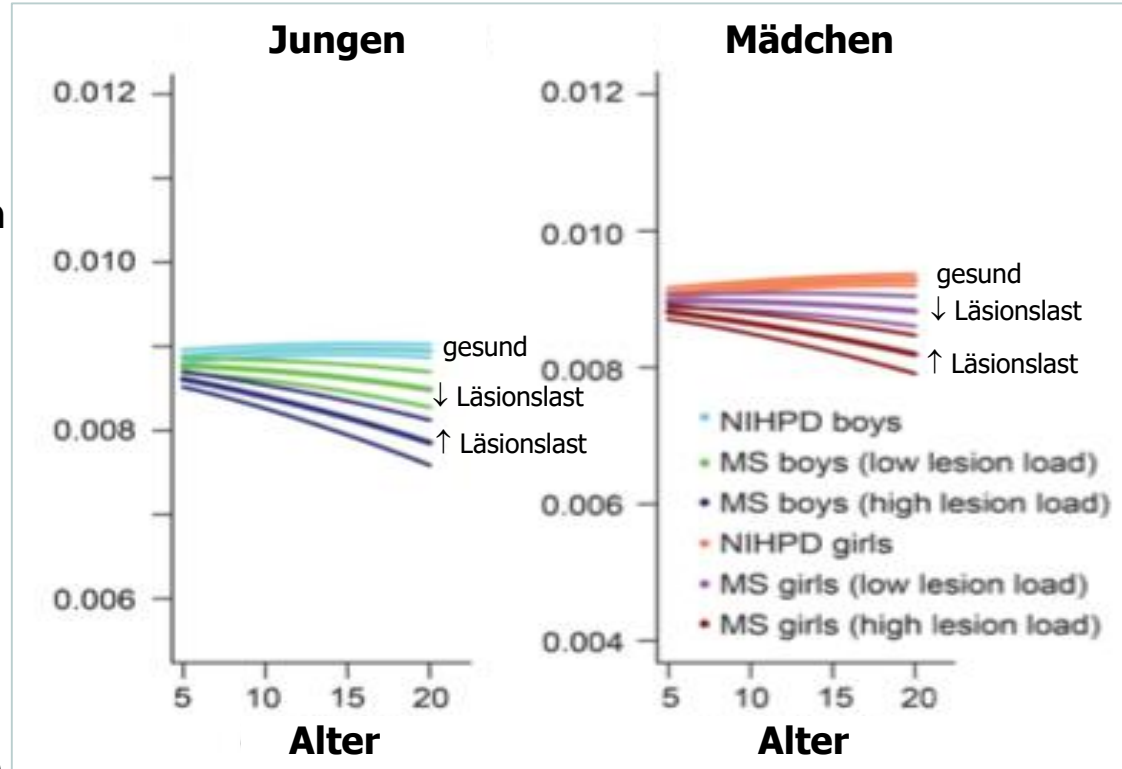
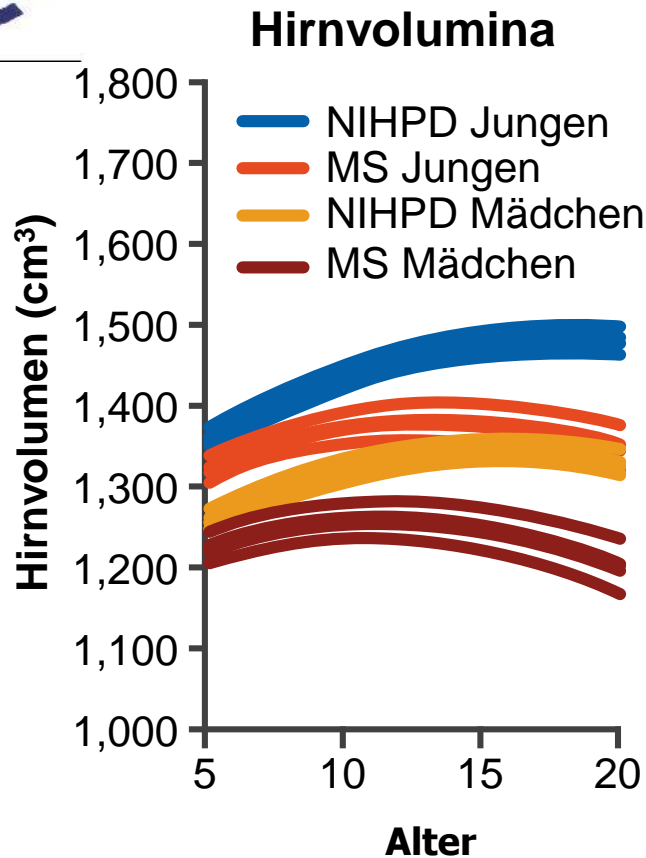
**Methods:** Whole brain and regional volumes of 36 patients with relapsing-remitting MS onset prior to 18 years of age were segmented in 185 longitudinal MRI scans (2–11 scans per participant, 3-month to 2-year scan intervals). MRI scans of 25 age- and sex-matched healthy normal controls (NC) were also acquired at baseline and 2 years later on the same scanner as the MS group. A total of 874 scans from

NIHPD: National Institutes of Health MRI Study of Normal Brain Development

Aubert-Broche B, *et al.*, Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth *Neurology* 2014; 83:2140–2146.



# Abweichungen im Hirnwachstum



**Methods:** Whole brain and regional volumes of 36 patients with relapsing-remitting MS onset prior to 18 years of age were segmented in 185 longitudinal MRI scans (2–11 scans per participant, 3-month to 2-year scan intervals). MRI scans of 25 age- and sex-matched healthy normal controls (NC) were also acquired at baseline and 2 years later on the same scanner as the MS group. A total of 874 scans from

NIHPD: National Institutes of Health MRI Study of Normal Brain Development

Aubert-Broche B, *et al.*, Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth *Neurology* 2014; 83:2140–2146.

# Zulassung



- Interferon- $\beta$  1b, s.c. (Betaferon)
  - Zugelassen für Erwachsene und gute Sicherheitsdaten für Kinder 12-18 Jahren
- Interferon- $\beta$  1a, i.m. (Avonex)
  - Zugelassen für Erwachsene und gute Sicherheitsdaten für Kinder 12-18 Jahren
- Interferon- $\beta$  1a, s.c. (Rebif)
  - Zugelassen für Erwachsene und für Kinder ab 2 Jahren
- Glatirameracetat
  - Zugelassen für Erwachsene und gute Sicherheitsdaten für Kinder 12-18 Jahren



- Dimethylfumarat
  - Zugelassen nur für Erwachsene
- Teriflunomid
  - Zugelassen nur für Erwachsene
- Alemtuzumab
  - Zugelassen nur für Erwachsene
- Cladribin-Tabletten
  - Zugelassen nur für Erwachsene
- Fingolimod
  - Zugelassen nur für Erwachsene
- Natalizumab
  - Zugelassen nur für Erwachsene
- Ocrelizumab
  - Zugelassen nur für Erwachsene

# Das Stufenschema MS Therapie <12 Jahre



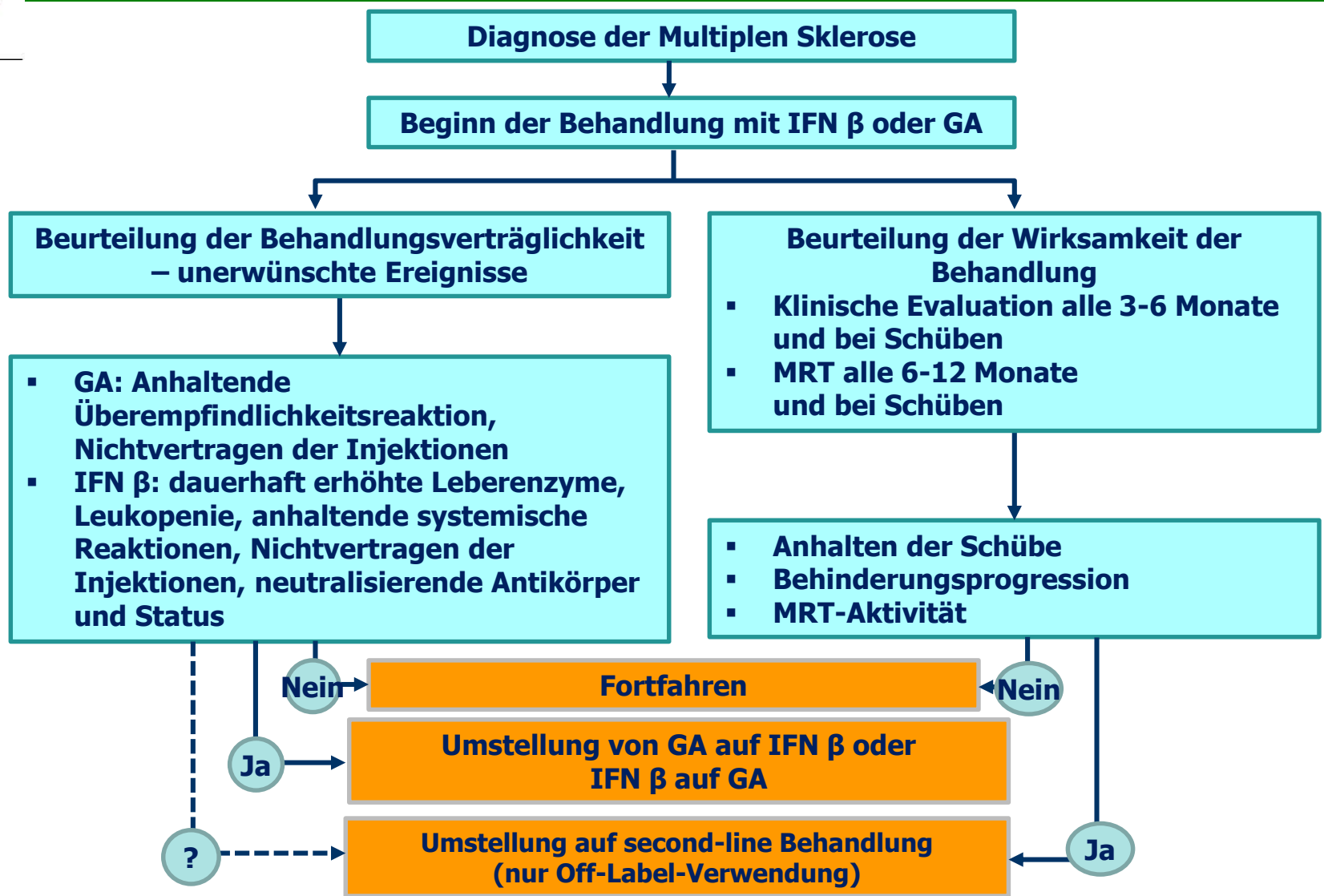
Indi- kation	CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>		SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform			- Experimentelle Verfahren	<i>mit aufgesetzten Schüben</i>	<i>ohne aufgesetzte Schübe</i>
	Milde/moderate Verlaufsform <sup>2</sup>	- Interferon $\beta$ -1a sc	- Interferon $\beta$ -1a sc		- Interferon $\beta$ -1a sc	
Schub- therapie	2. Wahl		- Plasmaseparation			
	1. Wahl		- Methylprednisolonpuls			

# Das Stufenschema MS Therapie >12 Jahre



Indi- kation	CIS <sup>1</sup>		RRMS <sup>1</sup>		SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-)aktive Verlaufsform			- Experimentelle Verfahren	<i>mit aufgesetzten Schüben</i>	<i>ohne aufgesetzte Schübe</i>
	Milde/moderate Verlaufsform <sup>2</sup>	- Glatirameracetat - Interferon $\beta$ -1a im - Interferon $\beta$ -1a sc - Interferon $\beta$ -1b sc	- Glatirameracetat - Interferon $\beta$ -1a im - Interferon $\beta$ -1a sc - Interferon $\beta$ -1b sc		- Interferon $\beta$ -1a sc - Interferon $\beta$ -1b sc	
Schub- therapie	2. Wahl		- Plasmaseparation			
	1. Wahl		- Methylprednisolonpuls			

# Aktueller Ansatz zur Behandlung von Kindern mit MS<sup>a</sup>

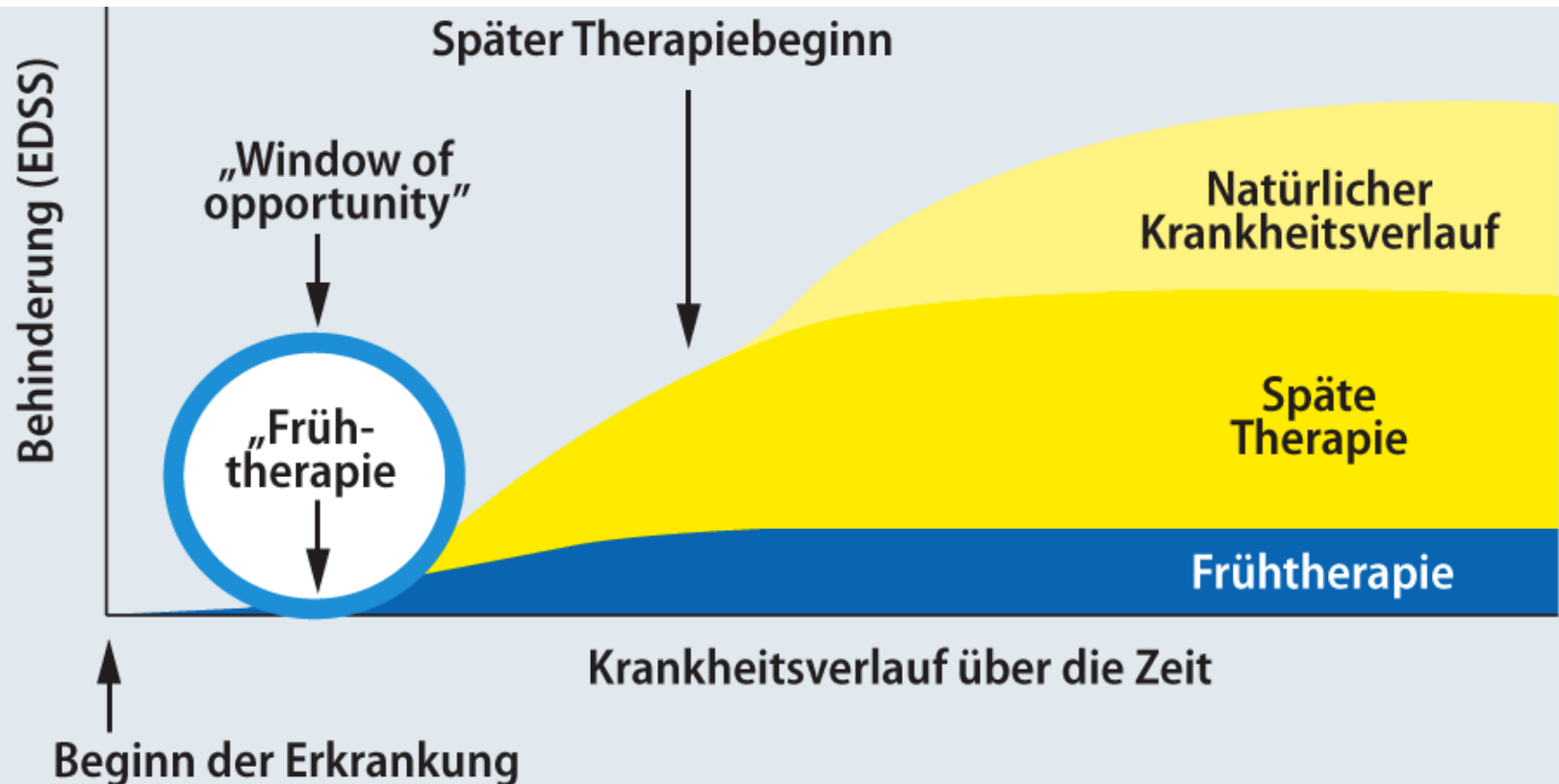


<sup>a</sup> Es gibt aktuell keine auf randomisierten, kontrollierten Studien basierenden Therapien, die für die Behandlung von pädiatrischer MS zugelassen sind. Informationen bezüglich der Off-Label-Verwendung von Arzneimitteln dürfen nicht als Verordnungsempfehlungen verstanden werden. IFN β: Interferon beta; GA: Glatirameracetat; MRT: Magnetresonanztomographie; Ghezzi A, *et al.*, Neurology 2016; 87:S97–S102.

# Früh Therapieren !

**Start low and escalate if needed  
versus  
Early high-efficacies strategies**

(Banwell, Nat Rev Neurol, 2011)



# Hoch aktive MS

MULTIPLE  
SCLEROSIS  
JOURNAL | MSJ

*Original Research Paper*

## Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis

Peter Huppke, Brenda Huppke, David Ellenberger, Kevin Rostasy, Hannah Hummel, Wiebke Stark, Wolfgang Brück and Jutta Gärtner

*Multiple Sclerosis Journal*

1-9

DOI: 10.1177/  
1352458517732843

© The Author(s), 2017.  
Reprints and permissions:  
<http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

- 40% der pädiatrischen MS sind als hoch aktiv einzustufen
  - Risikofaktor für hoch aktive pädiatrische MS
  - zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhöhte Anzahl an T2- oder KM-aufnehmenden Läsionen
- Gutes Ansprechen auf NTZ/FTY mit signifikanter Verbesserung

### German Guideline

- $\geq 1$  Schub im letzten Jahr und  $\geq 9$  T2 Läsionen oder  $\geq 1$  Gd-aufnehmende Läsion unter IMT (e.g. IFN  $\beta$ /GA).
- 2 oder mehr Schübe mit Verschlechterung im EDSS in den letzten 12 Monaten,  $\geq 1$  Gd-aufnehmende Läsion oder Zunahme der T2 Läsionslast in den letzten 6-12 Monaten



# Hoch aktive MS

Original Research Paper

## Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis

Peter Huppke, Brenda Huppke, David Ellenberger, Kevin Rostasy, Hannah Hummel, Wiebke Stark, Wolfgang Brück and Jutta Gärtner

Multiple Sclerosis Journal

1-9

DOI: 10.1177/  
1352458517732843

© The Author(s), 2017.  
Reprints and permissions:  
<http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>

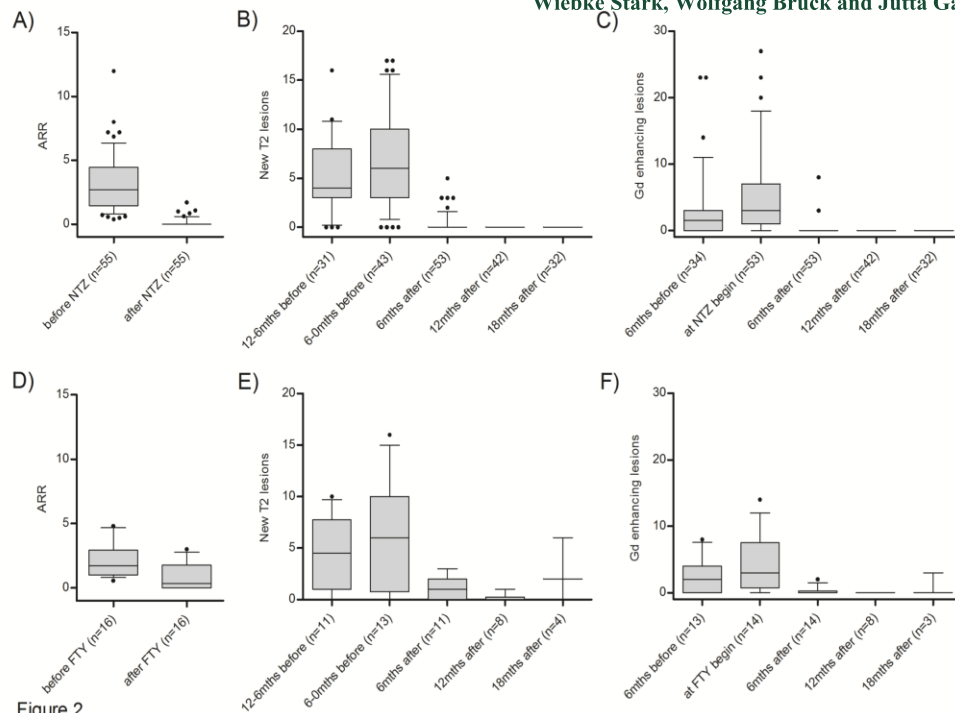


Figure 2

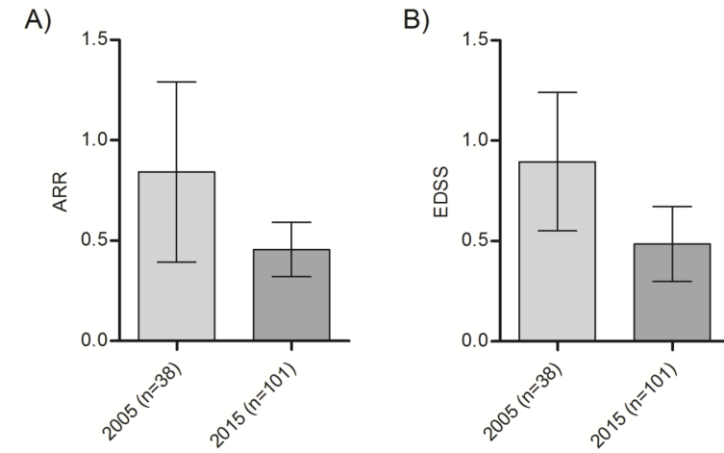


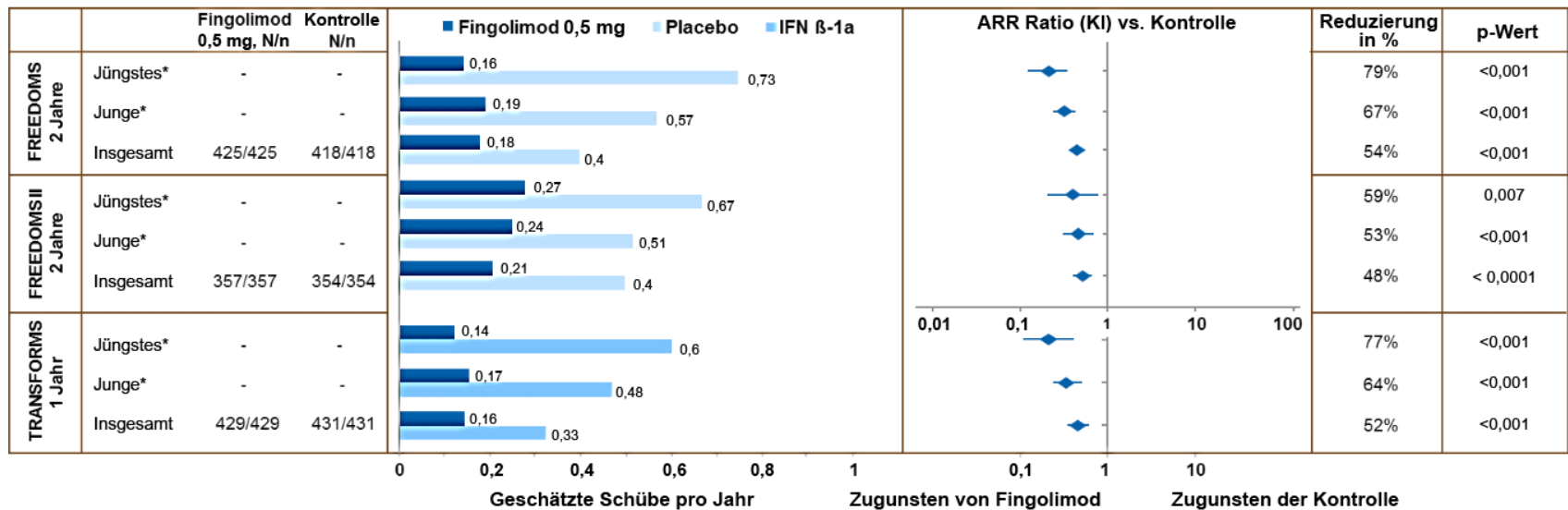
Figure 3

# Fingolimod



- Bei den jüngsten (20 *jährigen*) und jungen (30 *jährigen*) mit Fingolimod behandelten Patienten waren die ARR gering und vergleichbar mit denen der gesamten Fingolimod-Gruppen in allen drei Studien ausgewerteten Studien
- Die jüngsten und jungen mit Fingolimod behandelten Patienten zeigten *im* Vergleich mit den Gesamtpopulationen in allen drei Studien höhere relative Reduktionen der ARR gegenüber den Kontrollgruppen

## Geschätzte ARR bei den jüngsten und jungen MS-Patienten



\* Werte für Patienten im Alter von 20 oder 30 Jahren basieren auf einem statistischen Modell unter Verwendung aller Daten in der ITT-Population.

ARR, annualised relapse rate; KI, Konfidenzintervall

Chitnis T, *et al.*, poster presentation at ACTRIMS-ECTRIMS 2014; P317.



**Dr. med. Michael Lang**  
**Prof. Dr. med. H. Schreiber**  
**Dr. med. Martin Krauß**  
**Dr. med. Anselm Kornhuber**  
**Dr. med. Lukas Cepek**  
**Dr. med. Daniela Rau**



---

Neurologie, Psychiatrie,  
Umweltmedizin, Geriatrie, Verkehrsmedizin  
Intensivmedizin, Schmerztherapie,  
Rehabilitation, Flugmedizin

---

Pfauengasse 8  
89073 Ulm/Donau

---

Telefon 0731-65665  
Telefax 0731-65420  
e-mail [info@neurologie-ulm.de](mailto:info@neurologie-ulm.de)  
internet [www.neurologie-ulm.de](http://www.neurologie-ulm.de)

---



**NeuroPoint**

---

Patientenakademie  
Gedächtnis – und  
Schlafdiagnostik  
Ernährungsberatung  
Studienzentrum

---

Münsterplatz 32  
89073 Ulm/Donau

---

Telefon 0731-60280440  
Telefax 0731-60280441  
e-mail [info@neuropoint.de](mailto:info@neuropoint.de)  
internet [www.neuropoint.de](http://www.neuropoint.de)

---