



Leben mit MS und Überlegungen zur Therapieplanung

PD Dr. Steffen Pfeuffer

Neurologische Klinik/UKGM Standort Gießen
Klinikstraße 33
35392 Gießen



Interessenkonflikte

PD Dr. Steffen Pfeuffer

hat Honorare für Vorträge und Beratung von folgenden Unternehmen erhalten:

Vortrags- und Beratertätigkeiten:

Sanofi, Merck, Biogen, Mylan/Viatris, Novartis, Roche, Alexion, Hexal

Reiseunterstützung:

Sanofi, Merck, Novartis, Roche

Forschungsförderung:

DIAMED, Deutsche Multiple Sklerose Stiftung, Merck, Novartis, Sanofi, Biogen

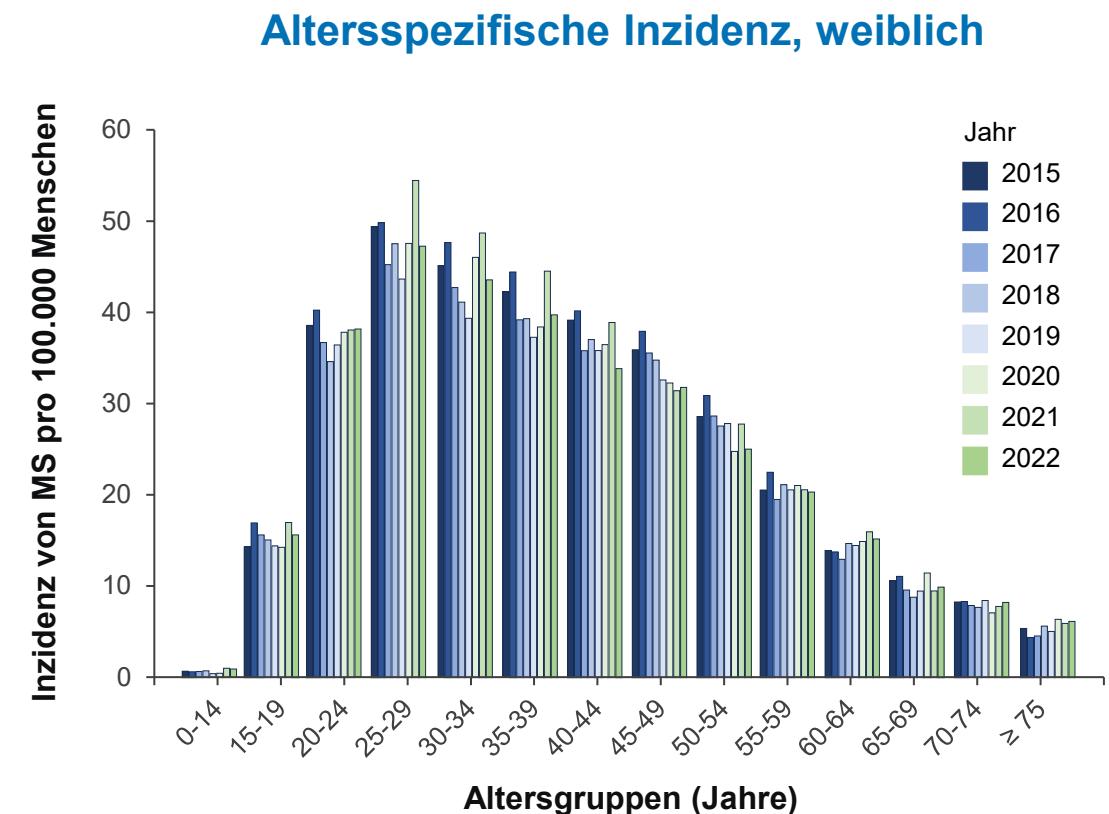
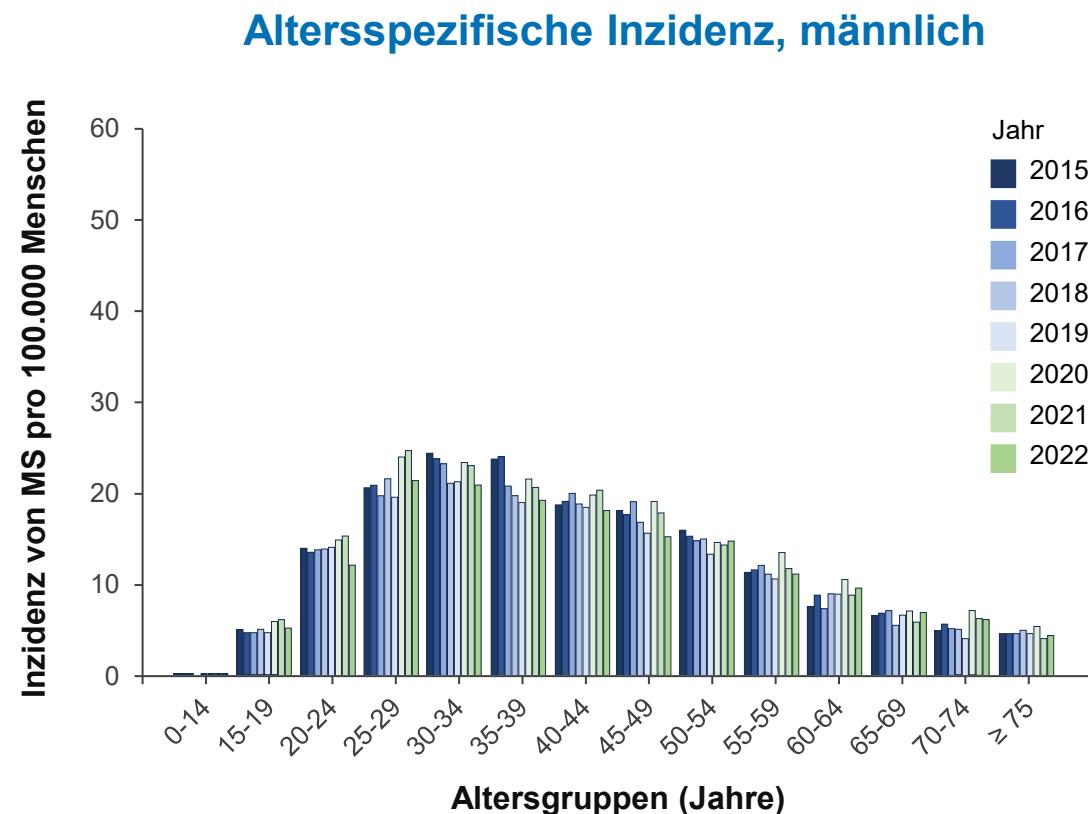


Inhaltsverzeichnis



Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

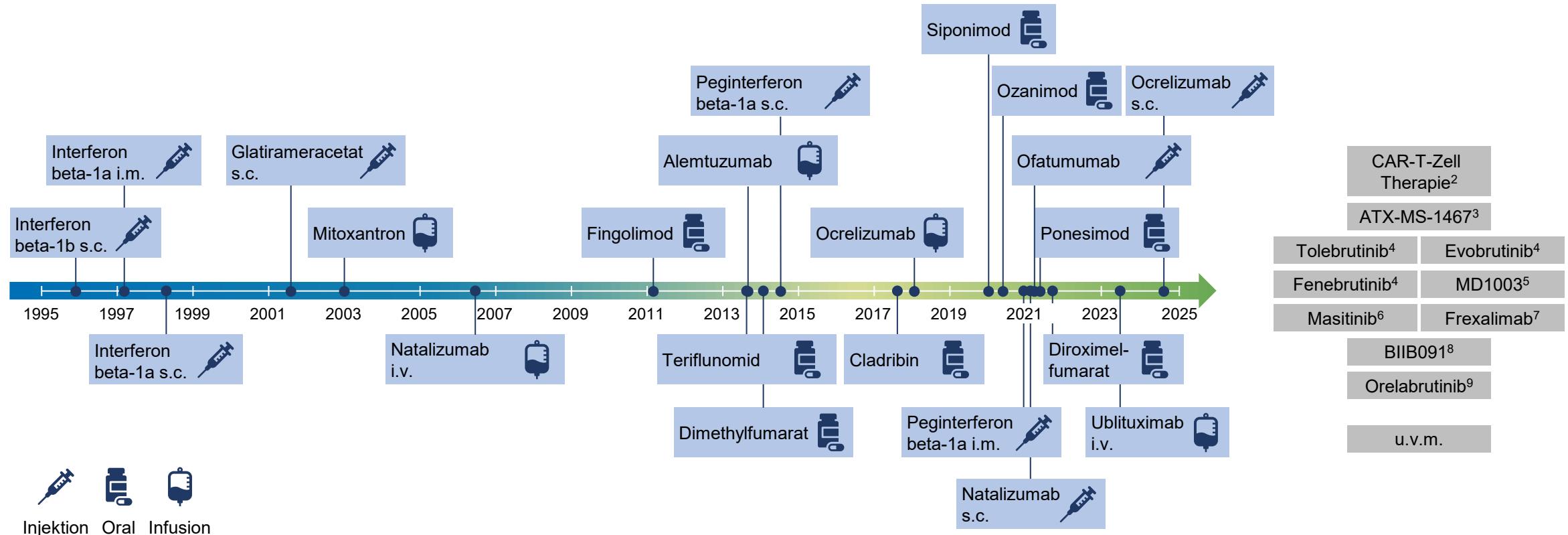
Jährliche kumulative MS-Inzidenz in Deutschland (2015-2022)





Spektrum verlaufsmodifizierender Therapien

Therapien zur Behandlung der (R)RMS¹



Zugelassene verfügbare krankheitsmodifizierende MS-Therapien

Therapien in der Pipeline

1. www.fachinfo.de (Zugriff 09.05.2025); 2. Hagikia A et al. Lancet Neurol 2024; 23: 615–24; 3. ClinicalTrials.gov. NCT01973491 (Zugriff 18.06.2025); 4. Krämer K, Wiendl H. Curr Opin Neurol 2024, 37:237–244; 5. ClinicalTrials.gov. NCT02220933 (Zugriff 18.06.2025); 6. Vermersch P et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Feb 21;9(3):e1148; 7. Vermersch P et al. N Engl J Med. 2024 Feb 15;390(7):589-600; 8. <https://www.biogen.com/science-and-innovation/pipeline.html> (Zugriff 09.05.2025); 9. Geladaris A et al. CNS Drugs. 2022 Oct;36(10):1019-1030.



21 DMTs zur Behandlung der (R)RMS

10 Injektionstherapien¹

- Natalizumab 300 mg s.c. alle 4 Wochen
- Ocrelizumab alle 6 Monate 920 mg s.c.
- Ofatumumab 20 mg s.c. 1x im Monat
- Peginterferon beta-1a s.c./i.m. alle 14 Tage

- Interferon beta-1a i.m. 1x wöchentlich
- Interferon beta-1a s.c. 3x wöchentlich
- Interferon beta-1b s.c. jeden 2. Tag
- Glatirameracetat 40 mg s.c. jeden 2. Tag
- Glatirameracetat 20 mg täglich



7 orale Therapien¹

- Dimethylfumarat 240 mg 2x täglich
- Diroximelfumarat 2x 231 mg 2x täglich
- Teriflunomid 14 mg 1x täglich (Erwachsene)
- Cladribin 3,5 mg/kg KG über 2 Jahre*
- Fingolimod 0,5 mg 1x täglich
- Ozanimod 0,92 mg 1x täglich
- Ponesimod 20 mg 1x täglich



4 Infusionstherapien¹

- Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen
- Ocrelizumab alle 6 Monate 600 mg i.v.*
- Ublitixumab alle 24 Wochen
- Alemtuzumab i.v. (2 Behandlungsphasen, bis zu 2 zusätzliche nach Bedarf)



Faktoren für die Therapieentscheidung^{2,3}

Krankheitsaktivität

Wirksamkeit

Nebenwirkungen

Langzeitsicherheit

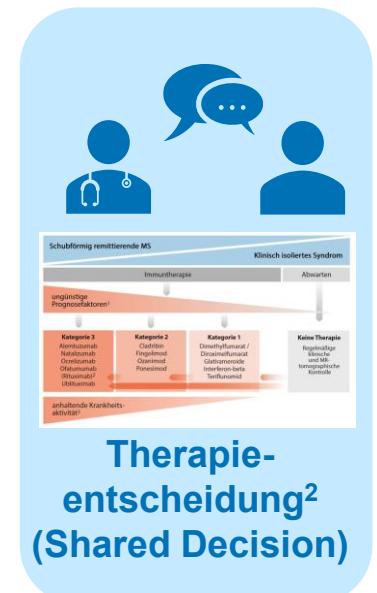
KINETIC STUDY

Patientenpräferenz

Alter, Geschlecht

Applikationswege

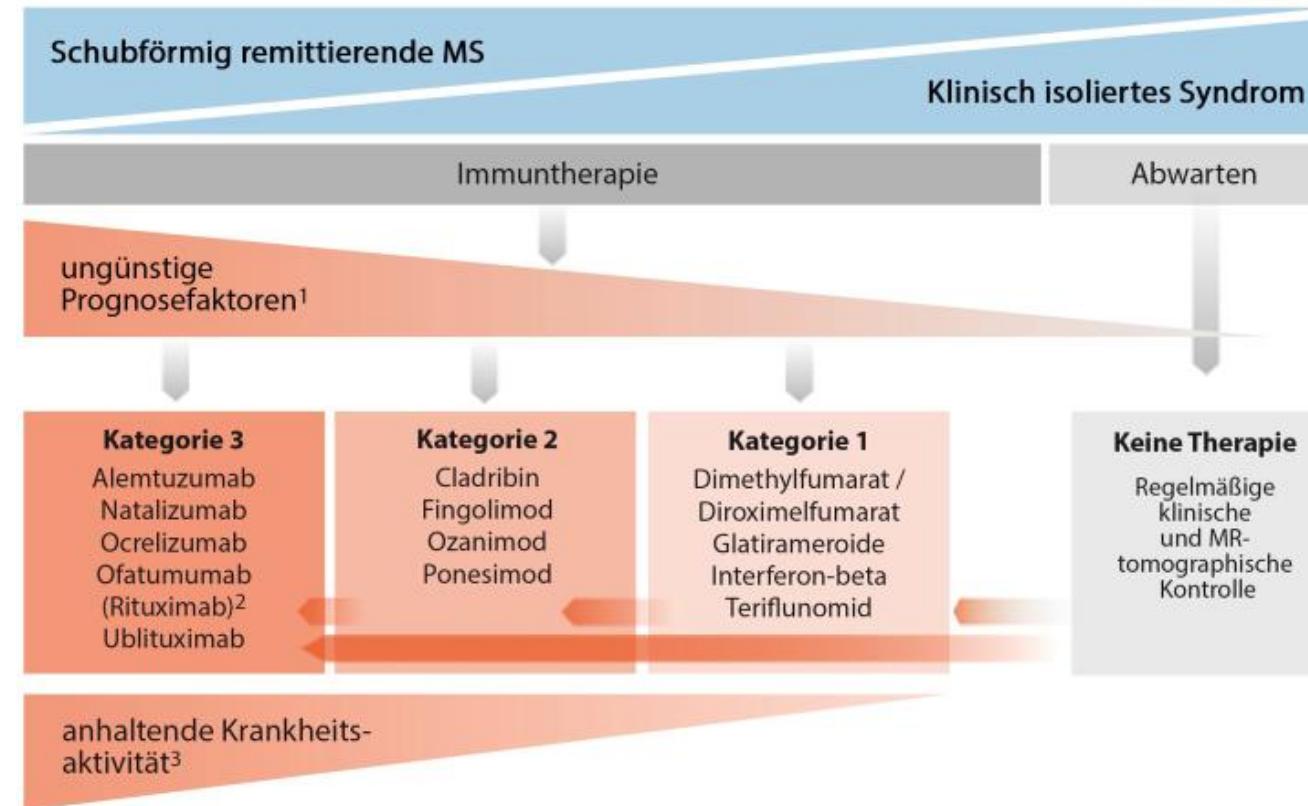
Dosierung



*1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr

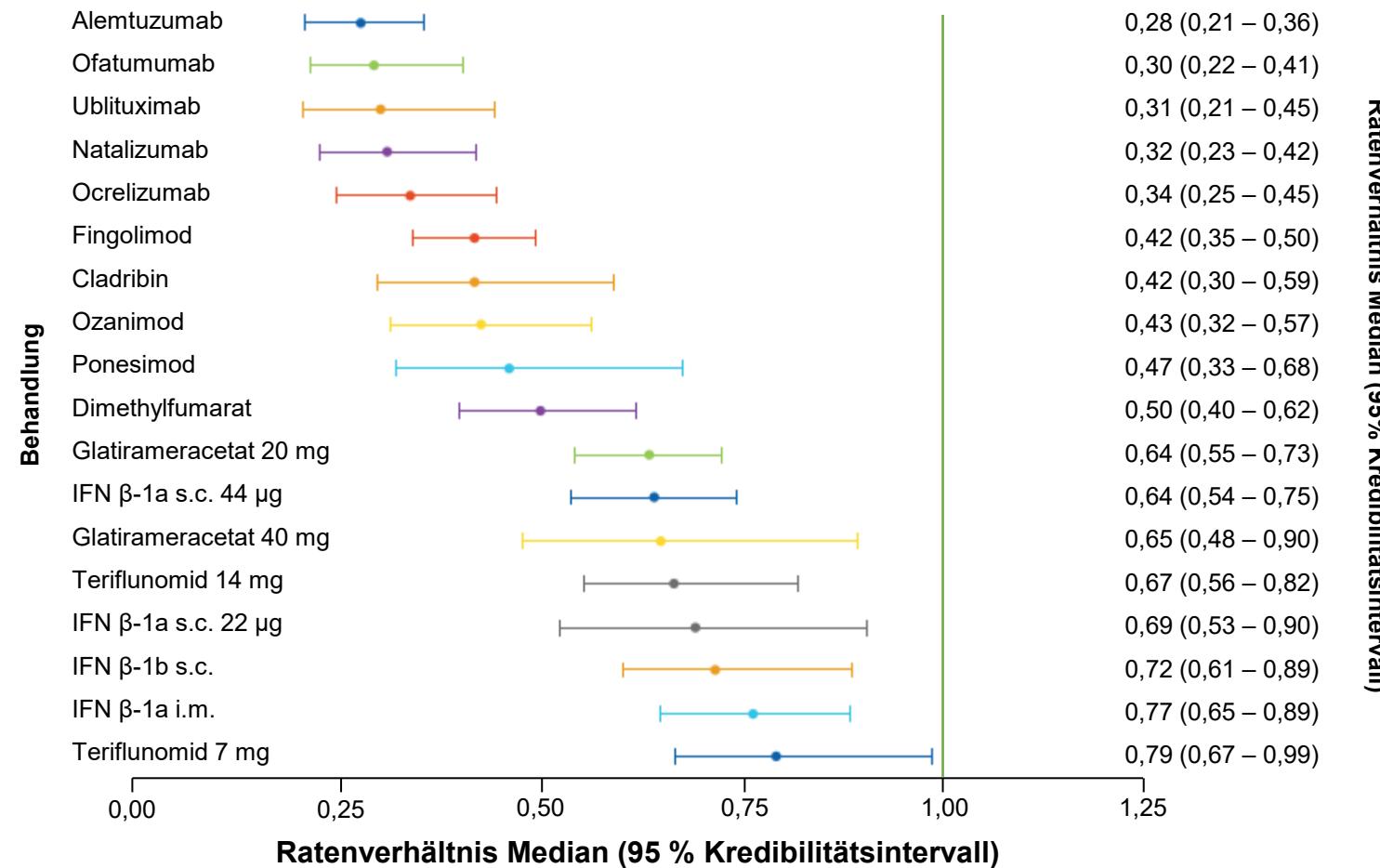
DGN-Leitlinie 2024, Version 8

Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsions-last u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar. Therapie-naive Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen. ² off-label

³ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. *Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.*

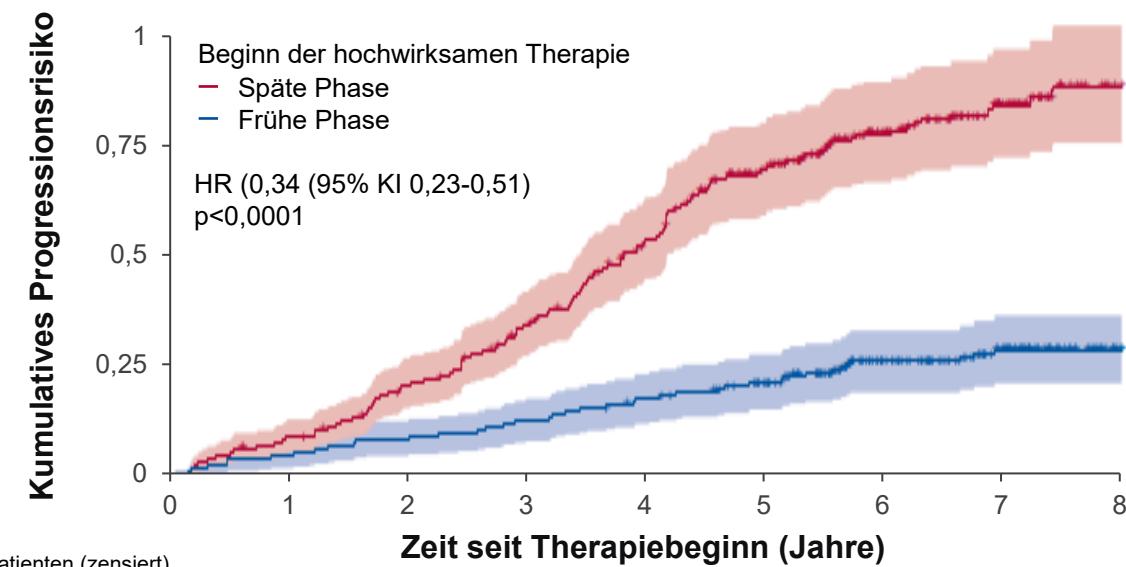




Früher Einsatz hochwirksamer Therapien Dauer der ersten Therapie

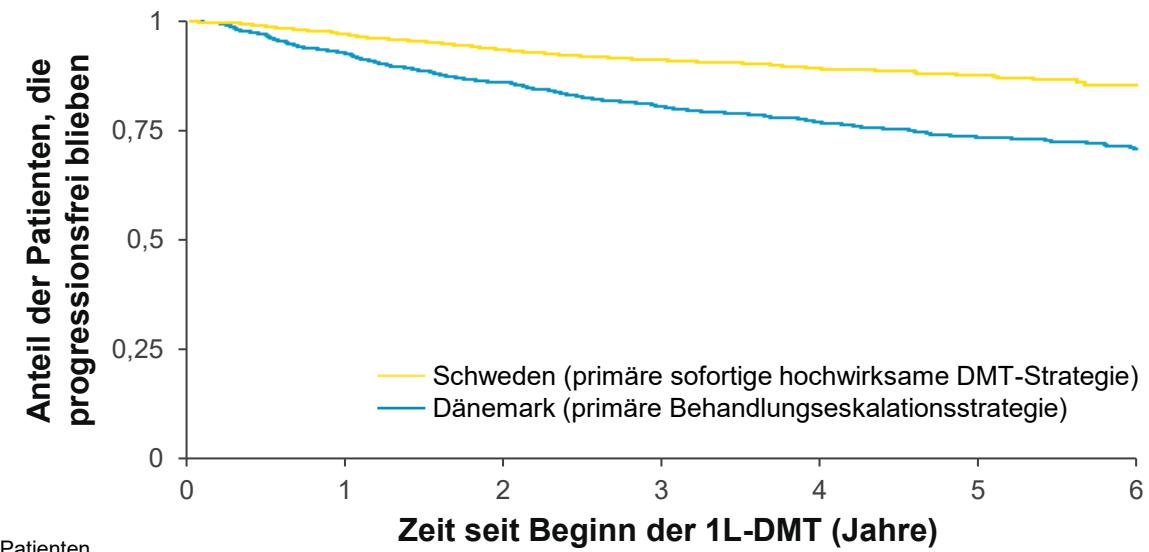
Früher Einsatz einer hochwirksamen Therapie

Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression bei früher versus später HET (MS-Base Register, schwedisches MS-Register)¹



	Patienten (zensiert)									
Frühe Phase	253 (0)	251 (2)	248 (5)	242 (11)	233 (20)	209 (44)	145 (108)	90 (163)	48 (205)	
Späte Phase	213 (0)	213 (0)	213 (0)	213 (0)	211 (2)	198 (15)	141 (72)	101 (112)	48 (165)	

Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (nationales MS-Register in Schweden und Dänemark)²



	Patienten									
Dänemark	2161	1941	1745	1459	1029	587				
Schweden	2700	2378	2047	1435	860	368	57			

Real-World-Evidenz zum Nutzen einer möglichst frühen und möglichst hochaktiven Therapie:
Geringere Behinderungsprogression (und Schubrisiko) mit frühem Einsatz einer hochwirksamen Therapie

Dauer der ersten Therapie vor der Umstellung

Durchschnittliche Dauer (SD) der ersten Therapie bis zum ersten Wechsel in Deutschland^{1*}

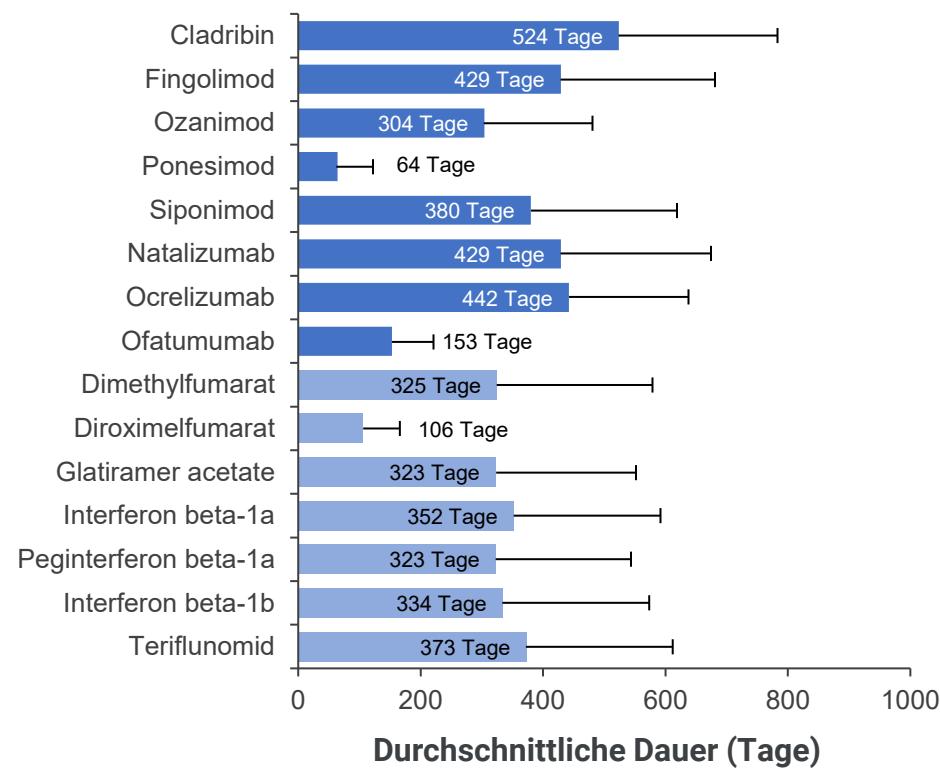
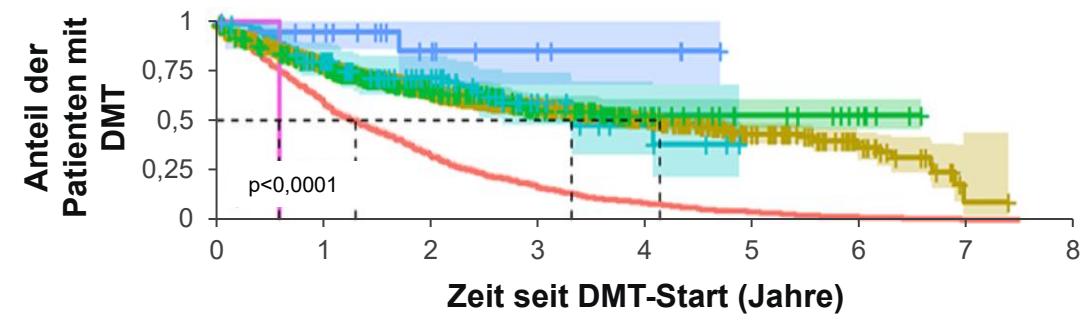


Abbildung modifiziert nach Papukchieva et al. 2024¹

*Daten wurden aus der Permea-Plattform extrahiert, die etwa 44 % aller deutschen Apothekenabgaben abdecken.

1. Papukchieva S et al. Ther Adv Neurol Disord. 2024 Mar 23;17:17562864241237857; 2. Frahm N et al. Ther Adv Neurol Disord. 2024 Mar 29;17:17562864241239740

Behandlungsdauer abhängig von der Anzahl der Therapiewechsel und Dauer der ersten Therapie (dt. MS-Register)²



Patienten

1. DMT	1361	803	438	224	117	56	21	6	0
2. DMT	1099	773	463	258	135	57	21	1	0
3. DMT	338	231	125	58	23	13	7	0	0
4. DMT	89	66	36	12	5	0	0	0	0
5. DMT	21	17	8	4	3	0	0	0	0
6. DMT	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung modifiziert nach Frahm et al. 2024²



Überlegungen bei Therapieeinstieg und -wechsel „Heute schon an morgen denken“



Gründe für die Therapiewahl und einen möglichen Wechsel

Progression | Aktivität | Kinderwunsch | Umzug/Urlaub | Ausbildung/Beruf | IV/SC/PO |
Dosisintervall | Adhärenz | Alter | JCV | Lebensqualität | Sequenz



Wie viele Wechsel im Laufe der chronischen Erkrankung MS?

Therapie 1 Therapie 2 Therapie 3 Therapien ≥ 4



Monitoring



Schwangerschaftskompatible DMTs

„Frauen mit chronischen Erkrankungen sollten mit schwangerschaftskompatiblen Arzneimitteln eingestellt werden, selbst wenn keine Schwangerschaft geplant ist.“^{2,6}

Ungeplante SWS bei Frauen mit MS:

- USA: 32 %³
- Deutschland: 13,6 %⁴
- Dänemark: 10 % (49% entschieden sich für SWS-Abbruch.)⁵

Ungeplante SWS bei Frauen ohne MS:^{1,2}

- Über 40 % der SWS entstehen ungeplant.²
- 30 % der SWS sind ungewollt.^{1*}
- 43 % aller ungewollten SWS traten trotz Verhütung ein.^{1*}

*Umfrage 2015 in Deutschland mit 4.002 Frauen im Alter 20-44 Jahre.



1. Frauen leben 3. Familienplanung im Lebenslauf von Frauen. Eine Studie im Auftrag der BZgA 2016. Abrufbar unter: <https://shop.bioeg.de/frauen-leben-3-familienplanung-im-lebenslauf-von-frauen-schwerpunkt-ungewollte-schwangerschafts-englisch/> (Zugriff 30.05.2025)

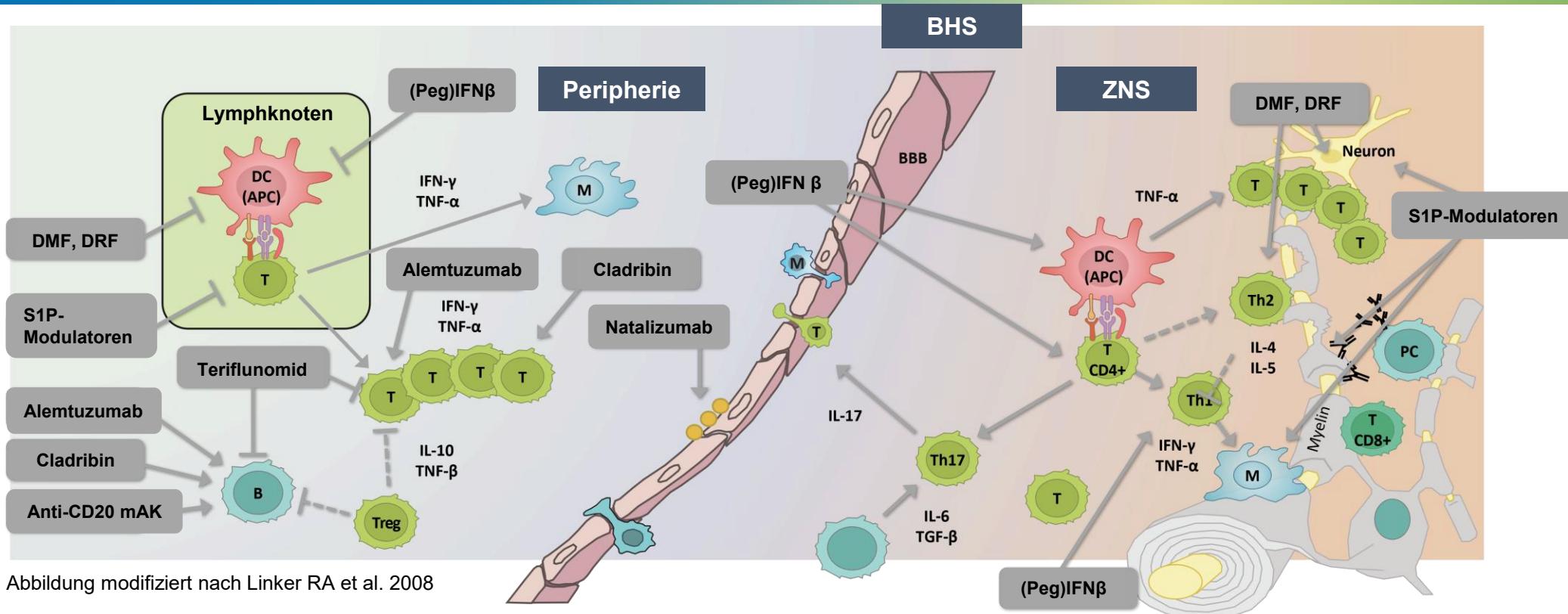
2. Dathe K & Schaefer C. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 783-90

3. Smith AL et al. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2019;5(4):2055217319891744
4. Hellwig K et al. Acta Neurol Scand 2008;118:24-28
5. Rasmussen PV et al. Mult Scler Relat Disord. 2018 Aug;24:129-134.
6. Krysko KM. Mult Scler. 2024 Dec 7:13524585241303481.



Reversibilität der pharmakologischen Wirkung bei Therapiewechsel

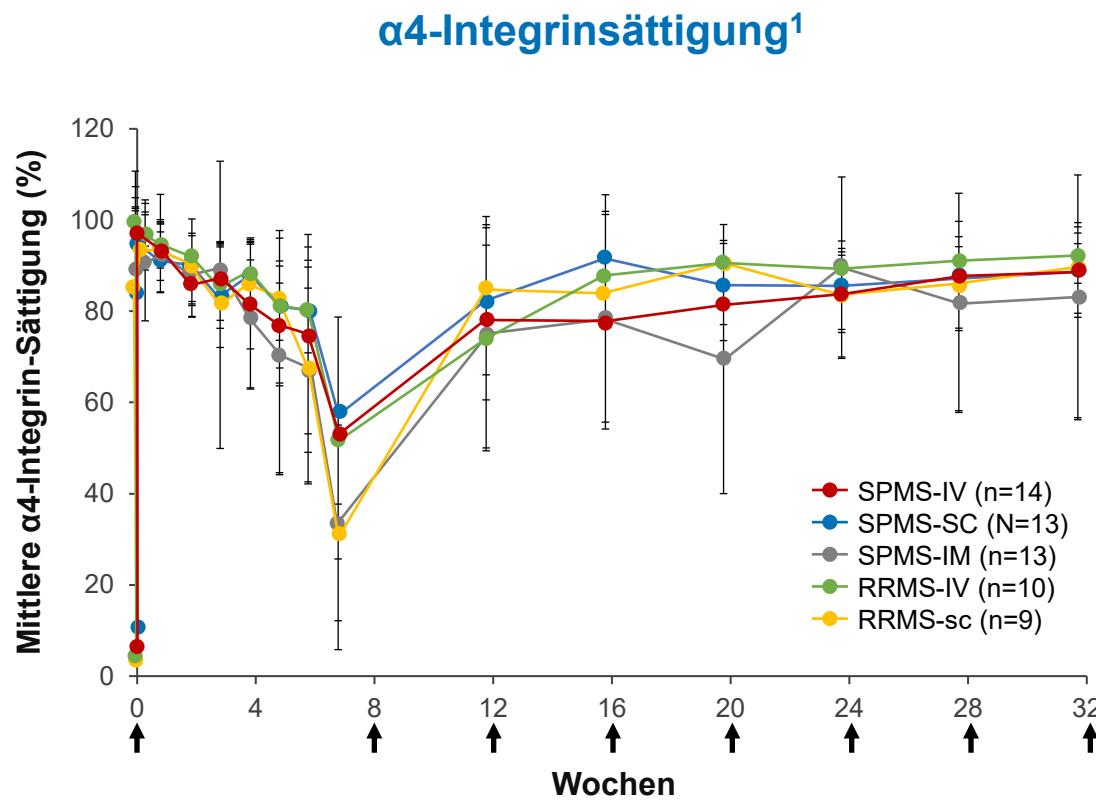
Wirkungsweise verschiedener DMTs



PLEIOTROPE EFFEKTE	REDUZIERTE PROLIFERATION	DEPLETION	ANTIMIGRATORISCH
(Peg)IFNβ ^{1,2,3} Glatirameracetat ⁴ DMF/DRF ^{5,6,7}	Teriflunomid ⁸	Anti-CD20 mAK ^{7,9} Alemtuzumab ^{10,14} Cladribin ^{10,15}	Natalizumab ^{12,13} S1P-Modulatoren ⁶

1. Linker RA et al. Trends Pharmacol Sci. 2008 Nov;29(11):558-65; 2. Abdolvahab MH et al. Int Rev Cell Mol Biol. 2016;326:343-72; 3. Rudick RA et al. Exp Cell Res. 2011; 317(9): 1301-131; 4. Aharoni R. Autoimmun Rev. 2013 Mar;12(5):543-53; 5. Scannevin RH et al. J Pharmacol Exp Ther 2012;341:274–284; 6. Chen H et al. J Clin Invest. 2014 May;124(5):2188-92; 7. Faissner S et al. CNS Drugs. 2022 Aug;36(8):803-817; 8. Warnke C et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:333-40; 9. Delgado SR et al. J Neurol. 2024;271:1515-1535; 10. Baker D et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jun 5;4(e360); 11. Muir VJ et al. CNS Drugs 2011; 25 (3): 239-249; 12. Rudick RA et al. Expert Rev Neurother 2004;4:571–580; 13. Engelhardt B, Kappos L. 2008;5(1):16-22; 14. Syed YY. Drugs. 2021 Jan;81(1):157-168; 15. Giovannoni G, Mathews J. Neurol Ther. 2022 Jun;11(2):571-595.

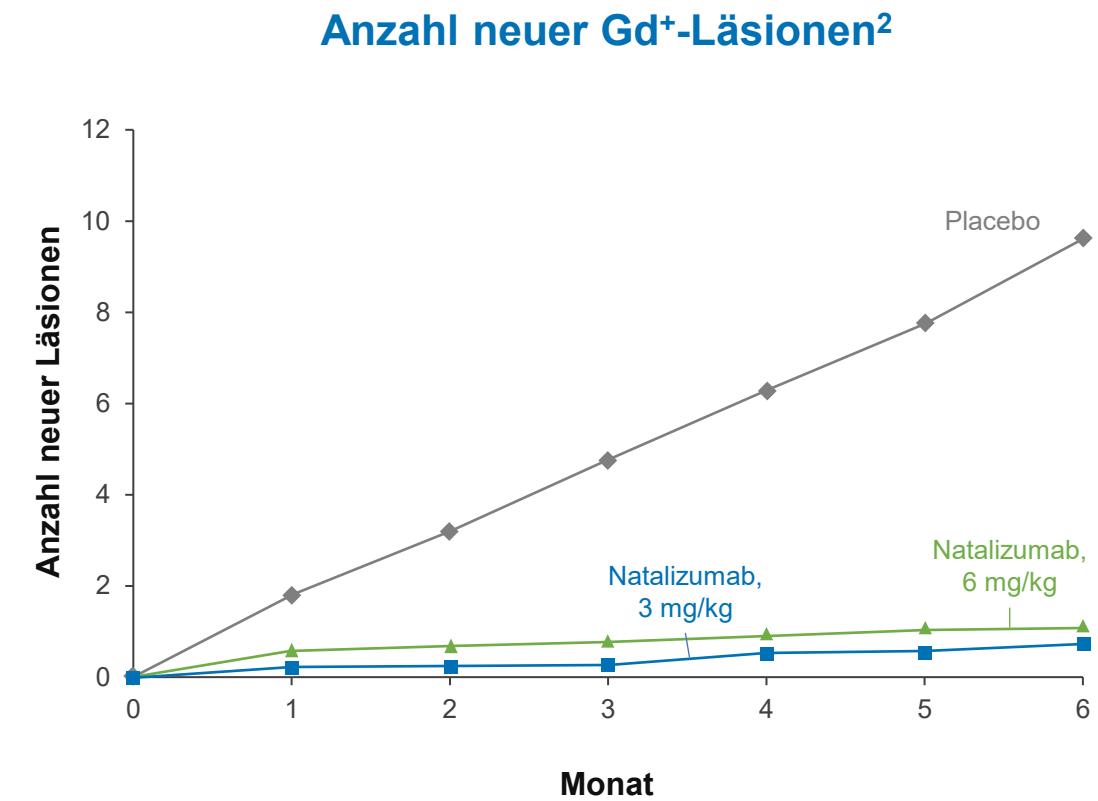
Eintritt der pharmakologischen und klinischen Wirkung bei HET - Natalizumab



- >80 % α4-Sättigung innerhalb von 4 Stunden nach der s.c.-Injektion
- Natalizumab bindet an α4-Integrinrezeptoren auf Lymphozyten

Abbildung modifiziert nach Plavina et al. 2016¹

1. Plavina T et al. J Clin Pharmacol. 2016; 56(10):1254-1262; 2. Miller DH et al. N Engl J Med. 2003 Jan 2;348(1):15-23.



- Die Natalizumab-Anwendung zeigte schnell eine deutliche Verringerung neuer Läsionen
- Dieser Effekt war bereits einen Monat nach der ersten Infusion sichtbar

Abbildung modifiziert nach Miller et al. 2003²

Eintritt der pharmakologischen und klinischen Wirkung bei HET – Anti-CD20-Therapien

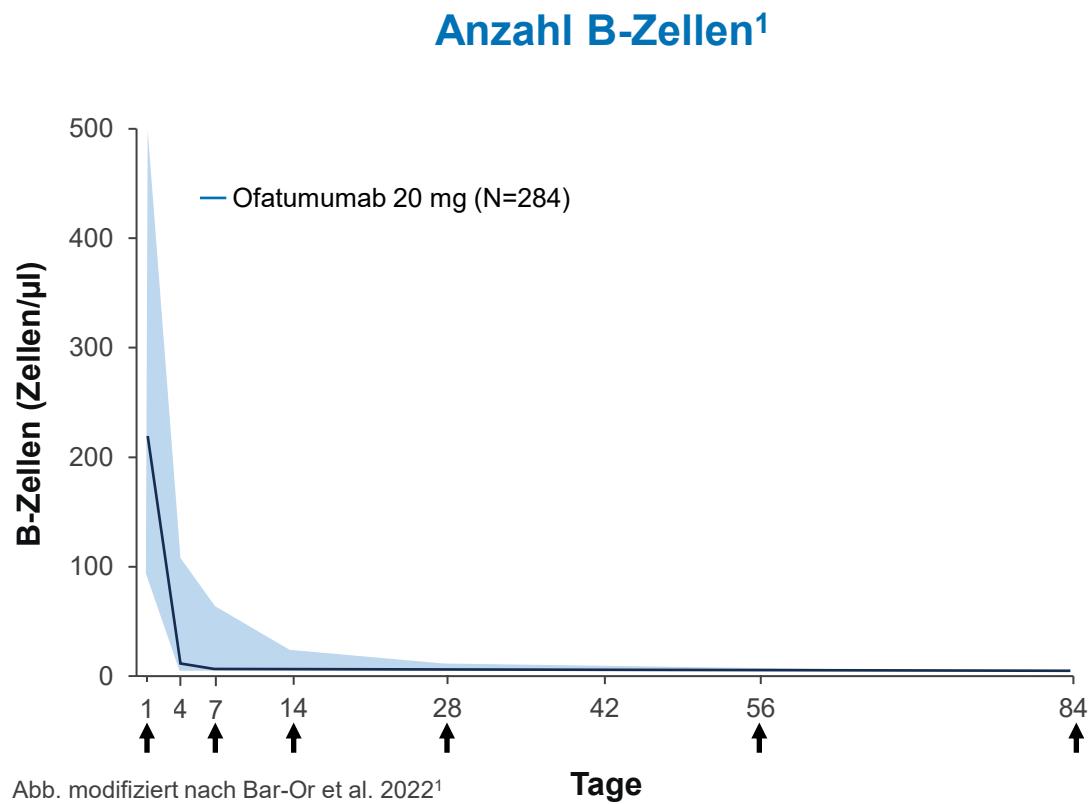
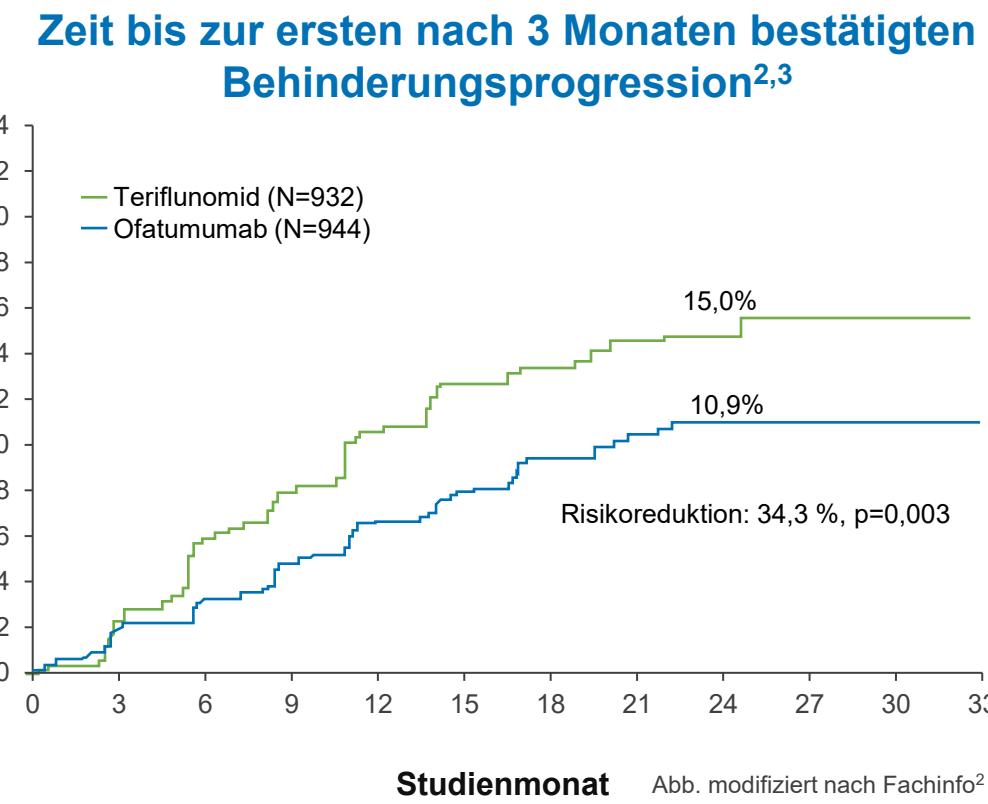


Abb. modifiziert nach Bar-Or et al. 2022¹

- 2 Wochen nach Therapiestart: rasche und anhaltende Abnahme der B-Zellen auf < LLN (40 Zellen/ μ l) nach Initialbehandlung an Tagen 1, 7 und 14²
- Ab Woche 4 94 % der Patienten mit B-Zellspiegel < 10 Zellen/ μ l²
- Bis Woche 12 Anstieg auf 98 % der Patienten

1. Bar-Or A et al. Mult Scler. 2022 May;28(6):910-924 ; 2. www.fachinfo.de 3. Hauser SL et al. N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):546-557.



- Ofatumumab reduzierte signifikant versus Teriflunomid das Risiko für eine Behinderungsprogression (nach 3 Monaten bestätigt)
- Der Effekt wird nach 3 Monaten in der Kaplan-Meier-Kurve erkennbar

Bei Therapieumstellung ist die Dauer der immunologischen Wirkungen ein wichtiger Faktor^{1,2}



Abbildung modifiziert nach Pardo et al. 2017¹

	Beispiele	Auswirkungen auf T-Zellen und B-Zellen	Zeit bis zur Repletion
Immun-modulation	IFNβ/PegIFNβ Glatirameracetat Ponesimod Siponimod Fumarate (DMF, DRF) ^b Teriflunomid ^c Fingolimod Ozanimod Natalizumab	IFNβ: ↓ proinflammatorische CD4+- und CD8+-Gedächtnis-T-Zellen, Gedächtnis-B-Zellen ² Glatirameracetat: ↓ Gedächtnis-B- und -T-Zellen ² DMF: ↓ Gedächtniszellen und ↑ naive Zellen; ↓ CD8+- und CD4+-T-Zellen ^{2,3} Teriflunomid: ↓ CD4 ⁺ und CD8 ⁺ T Zellen; Gedächtnis B Zellen ² Fingolimod: hält naive und zentrale Gedächtnis-T-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen in den Lymphknoten ² Natalizumab: ↑ CD4 ⁺ und CD8 ⁺ T-Zellen; ↑ CD19 ⁺ B-Zellen ²	Kurz ² (Tage bis Wochen)
Immun-depletion	Alemtuzumab Cladribin Ocrelizumab Ofatumumab Ublituximab Rituximab*	Alemtuzumab: fast vollständige Depletion zirkulierender Lymphozyten ² Cladribin: depletiert T- und B-Zellen (B-Zellen > T-Zellen) ³ Ocrelizumab: ausgeprägte B-Zell-Lymphopenie ² Ofatumumab: Fast vollständige Depletion der CD19 ⁺ B-Zellen ^{d,3} Ublituximab: Fast vollständige Depletion der CD19 ⁺ B-Zellen ⁷ Rituximab*: Fast vollständige Depletion der CD19 ⁺ B-Zellen ⁴	Mittel ^{2,3,5,8} (Wochen bis Monate)
			Lang ^{1,2,4,6} (Monate bis Jahre)

^aNur für illustrative Zwecke. Die Persistenz des Immuneffekts ist nicht für alle DMTs nachgewiesen; ^bBei Patienten ohne anhaltende Lymphopenie; ^cBei Anwendung eines beschleunigten Ausscheidungsverfahrens mit Aktivkohle oder Cholestyramin; ^dKürzer wirkend als Ocrelizumab. *Rituximab ist nicht für die MS-Therapie zugelassen. IFNβ=Interferon beta.

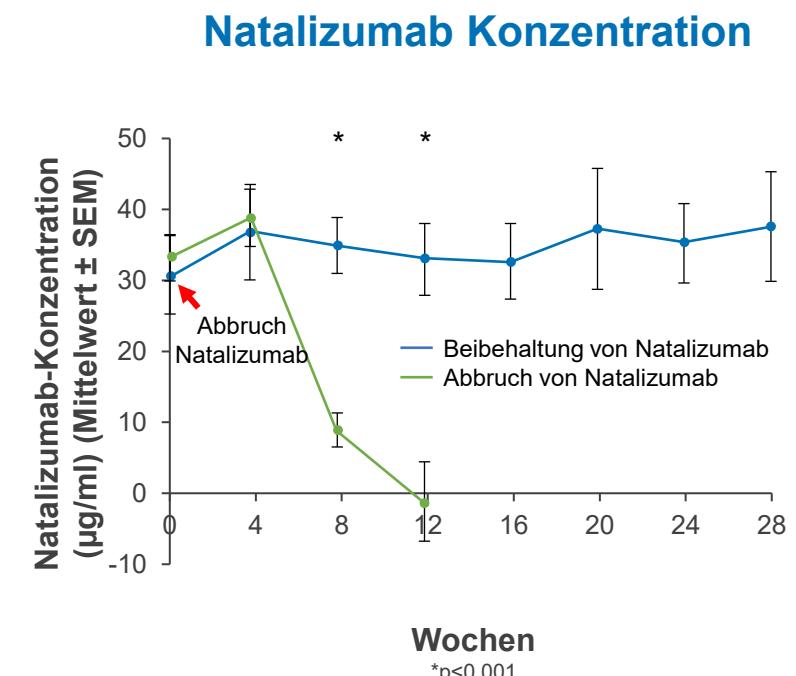
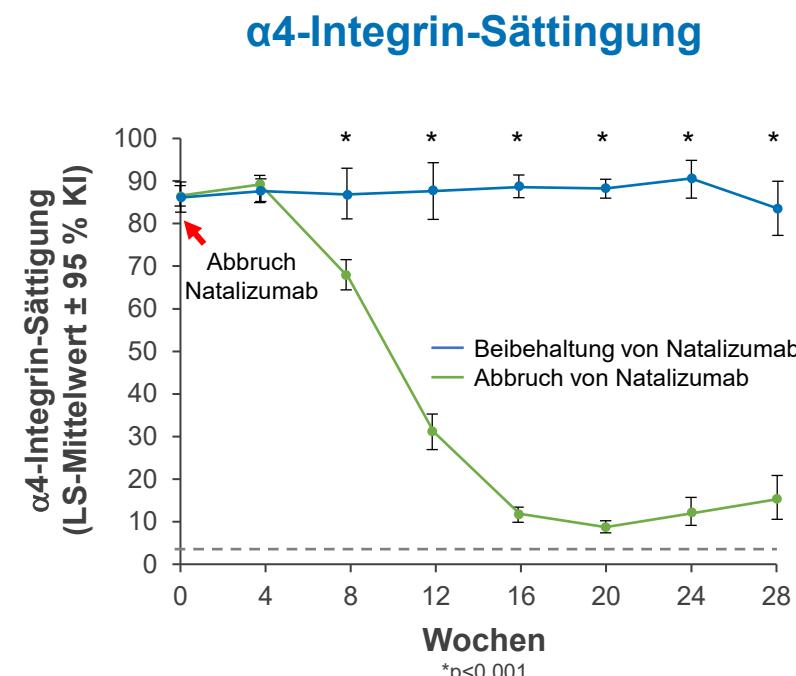
1. Pardo G, Jones DE. J Neurol. 2017;264(12):2351-2374; 2. Fox EJ et al. Neurol Clin Pract. 2019;9:53-63; 3. Rommer P et al. Front Immunol. 2019;10:1564; 4. Schweitzer F et al. J Neurol. 2021;268(7):2379-2389; 5. Chan A et al. Neurol Clin Pract. 2020 Dec;10(6):510-519; 6. Bar-Or A et al. Neurology. 2018;90:e1805-e1814; 7. Fox E et al. Mult Scler. 2021; Vol. 27(3) 420-429; 8. de Sèze J et al. Adv Ther. 2025 Apr;42(4):1760-1782.

HET: Reversibilität der pharmakologischen Wirkung

Beim Therapiewechsel können der MoA und die Dauer der Auswirkungen auf das Immunsystem die Flexibilität beeinflussen¹

Natalizumab³:

- Reversible Abnahme der Natalizumab-Serum-Konzentration, der α 4-Integrin-Sättigung und Lymphozytenzahl nach ca. 8 Wochen
- Zeitliches Auftreten von Gd⁺ - Läsionen stimmte mit Umkehr pharmakodynamischer Marker überein



Anti-CD20-Therapien⁴

- Normalisierung/Lower Limit of Normal der B-Zellen zwischen 25 Wochen - 2,5 Jahre^{2,4}
 - Ofatumumab⁴: 24,6 Wochen bis auf LLN (40 Zellen/ μ l) oder Ausgangswert nach Absetzen
 - Ocrelizumab⁴: bei 90 % aller Patienten innerhalb von ca. 2,5 Jahren auf LLN-Niveau oder Ausgangswert
 - Ublituximab⁴: 70 Wochen bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder LLN

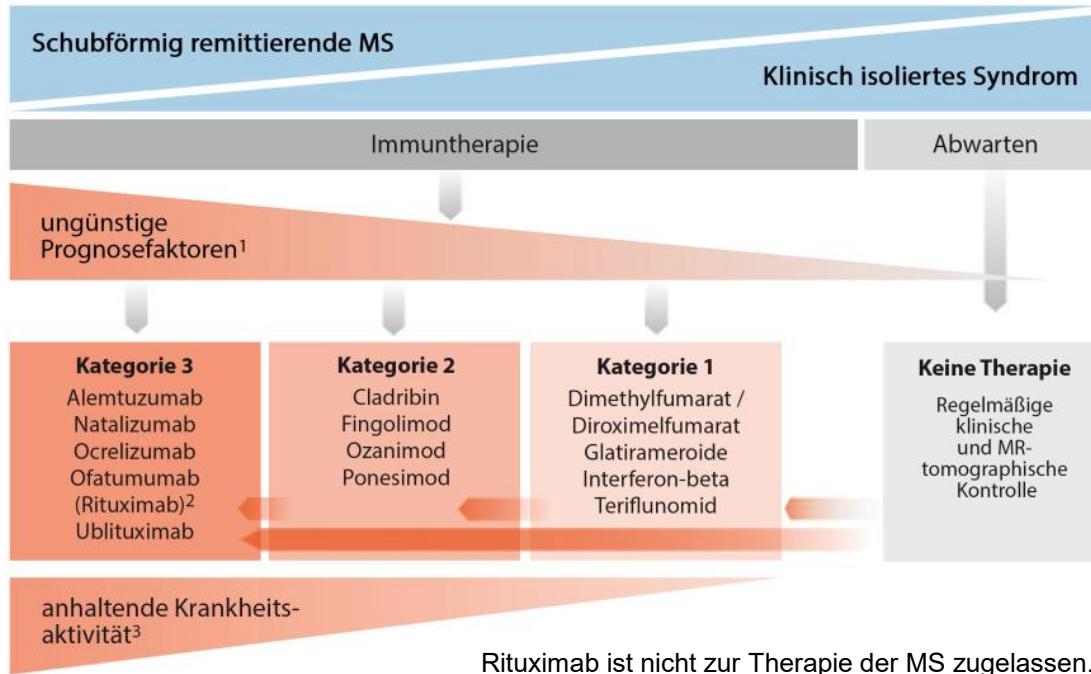
Abbildungen modifiziert nach Plavina et al. 2017³



Überlegungen zu Therapiesequenzen

Lymphozytenrekonstitution nach Dimethylfumarat

Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Therapieanpassung¹



- Real World Daten: Dauer von 2-4 Monaten, um Lymphozytenzahl von $\geq 0,8 \times 10^9/l$ zu erreichen²
- Klinische Studiendaten: 2 Monate im Median, um $\geq 0,91 \times 10^9/l$ Lymphozytenzahl zu erreichen²
- Bei schwerer, anhaltender Lymphopenie über ≥ 3 Jahre 12-18 Monate, um $\geq 0,91 \times 10^9/l$ zu erreichen, versus 2-3 Monaten bei Lymphopenie < 6 Monate²

1. Hemmer B., Gehrung K. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [DGN One | Leitlinie Details](#) (abgerufen am 30.05.2025)

2. Chan A et al. Neurol Clin Pract. 2020 Dec;10(6):510-519.

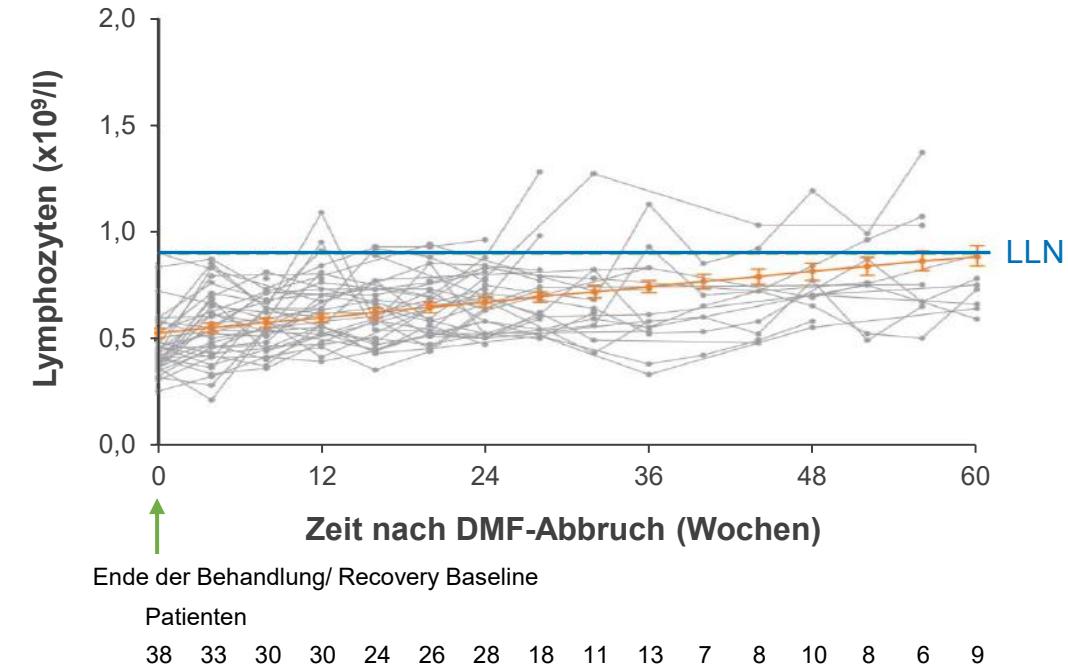
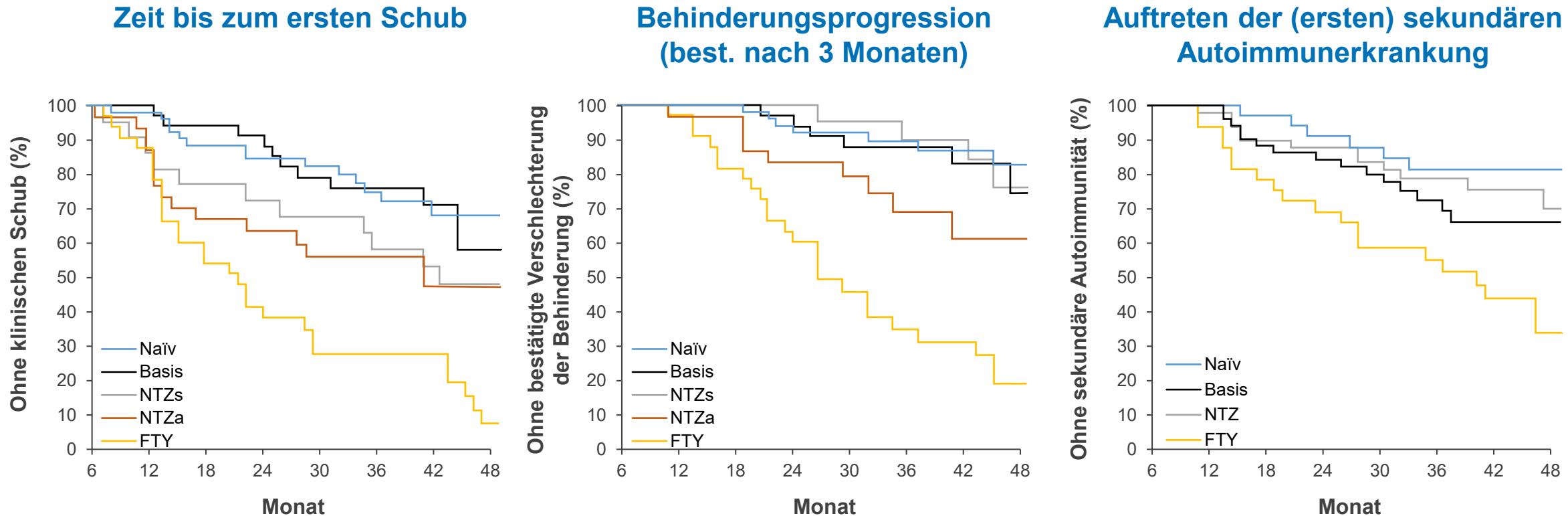


Abbildung modifiziert nach Chan et al. 2020²

Alemtuzumab nach S1P-Modulatoren: Effektivität und Sicherheit abhängig von Vormedikation*



Im RWE-Setting zeigten die zuvor mit Fingolimod behandelten Patienten unter Alemtuzumab

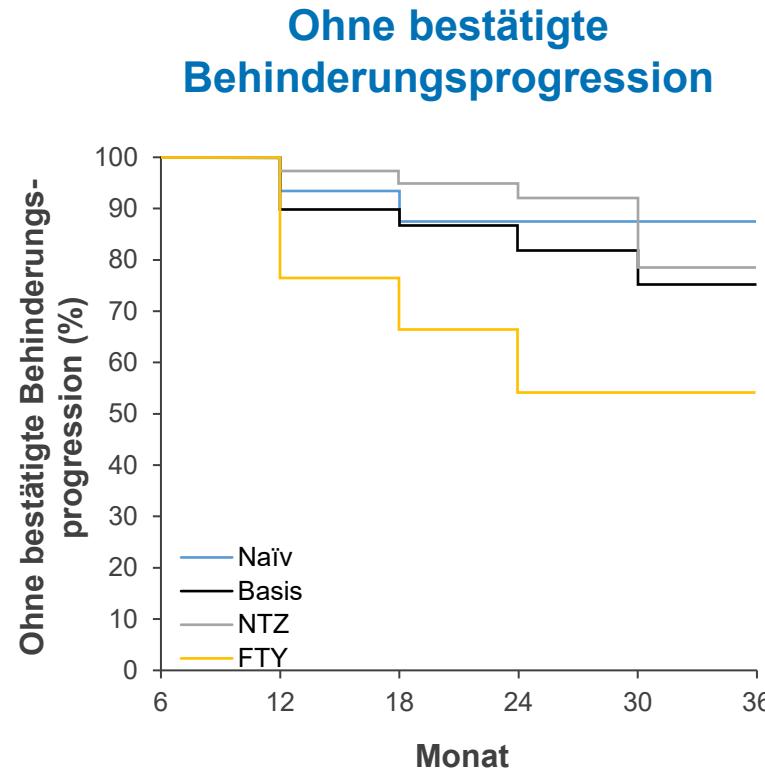
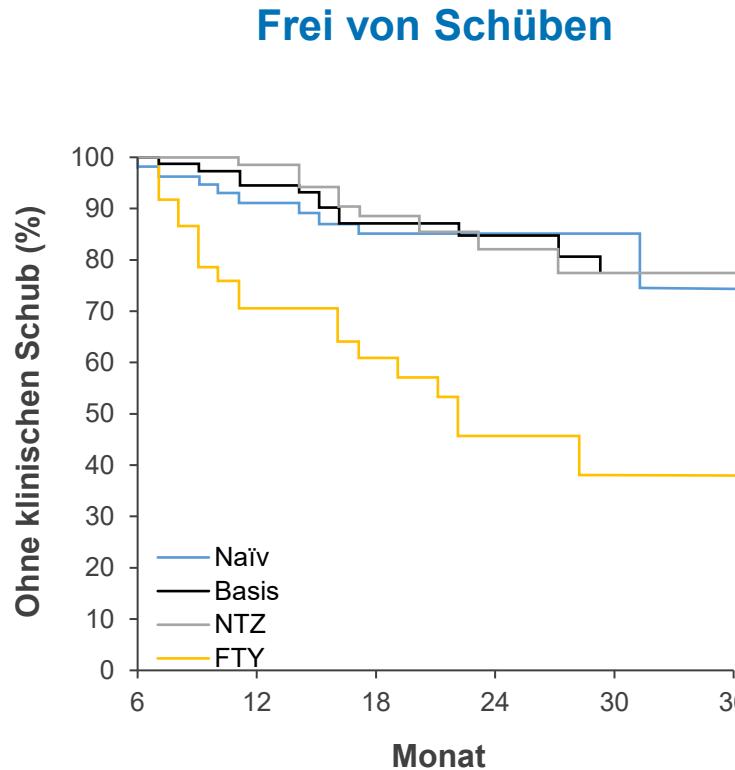
- eine suboptimale Krankheitskontrolle und
- ein erhöhtes Risiko für sekundäre Autoimmunerkrankungen.

Abbildungen modifiziert nach Pfeuffer et al. 2021

*Analyse der Wirksamkeit in der PROGRAMMS Kohorte.

Pfeuffer S et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Sep;92(9):1007-1013.

Ocrelizumab: Effektivität abhängig von Vormedikation



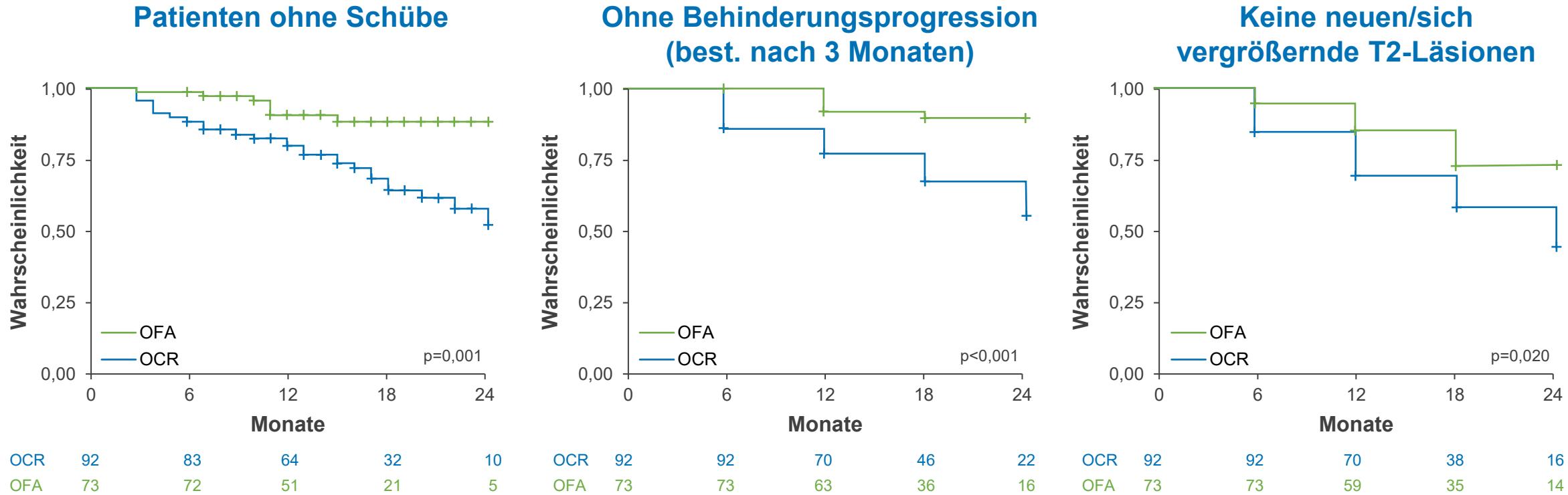
Abbildungen modifiziert nach Pfeuffer et al. 2023

Erkenntnisse lassen auf eine ungenügende Wirksamkeit depletierender Therapien nach einer FTY-Behandlung schließen.

Vortherapie mit Fingolimod relevanter Risikofaktor für:

- Anhaltende Schubaktivität
- Verschlechterung der Behinderung
- Auftreten neuer/sich vergrößernder T2-Läsionen

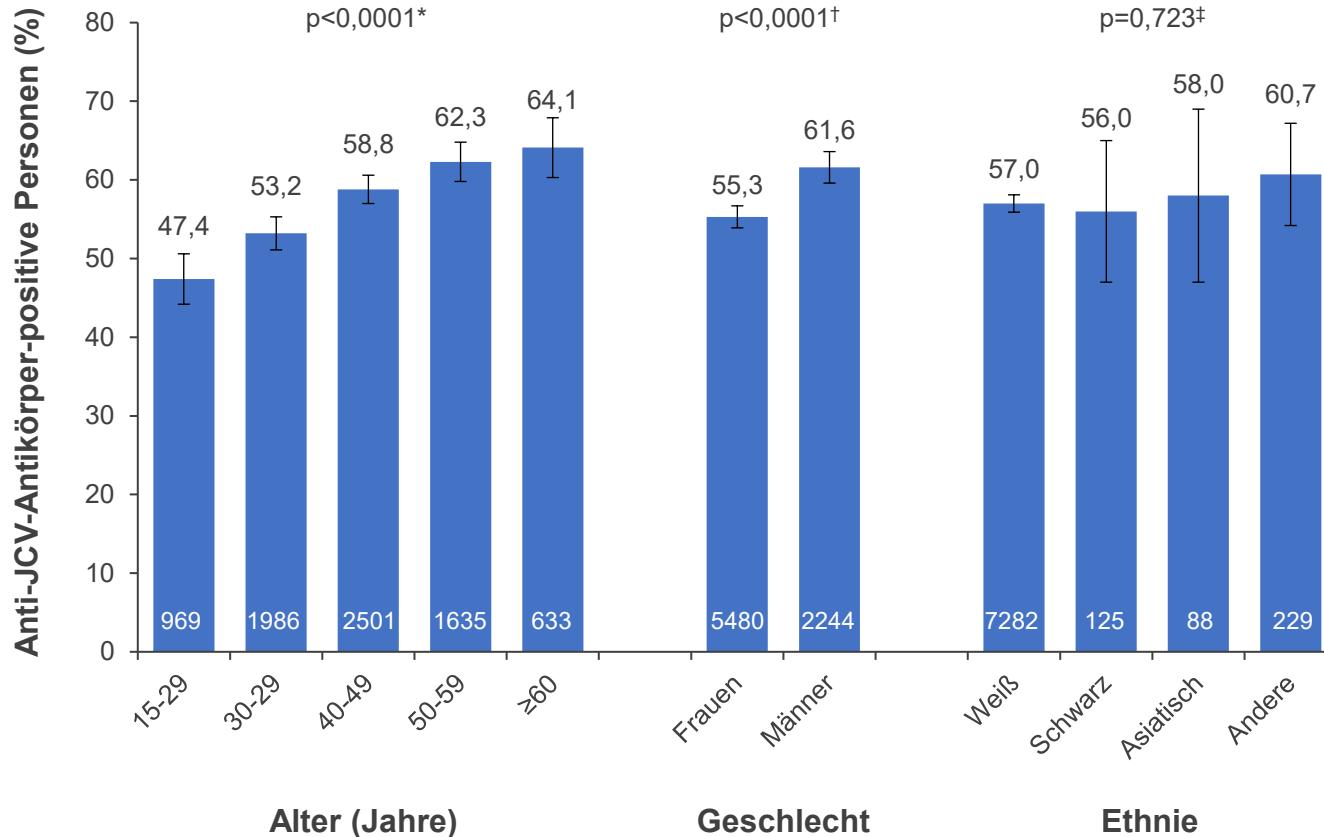
Anti-CD20-Therapien nach Fingolimod: Effektivität abhängig von Vormedikation



Die **Umstellung auf Ofatumumab** nach **Vortherapie mit Fingolimod** scheint günstiger zu sein als auf Ocrelizumab:

- Häufigeres Auftreten von Schüben unter Ocrelizumab im Vergleich zu Ofatumumab (32,6 % versus 9,6 %)
- Vergleichbare Beobachtungen bei der Behinderungsprogression und der Entwicklung neuer/sich vergrößernder T2-Läsionen

Seroprävalenz für JCV-Antikörper abhängig von individuellen Charakteristika



- 57,1 % Anti-JCV-Antikörper Gesamtprävalenz (95%-Konfidenzintervall 56,0 %–58,2 %).¹
- Anstieg der JCV-Seroprävalenz bei MS-Patienten mit zunehmendem Alter.¹⁻⁴
- JCV-Seroprävalenz bei Frauen niedriger als bei Männern.^{1,2}
- Ergebnisse konsistent mit Daten bei gesunden Erwachsenen.²
- Keine signifikanten Unterschiede in Anti-JCV-Antikörperprävalenz im Zusammenhang mit MS-Krankheitsmerkmalen, einschließlich Dauer und Art der MS sowie Anzahl und Dauer der MS-Therapien.¹

Abbildung modifiziert nach Bozic et al. 2014¹

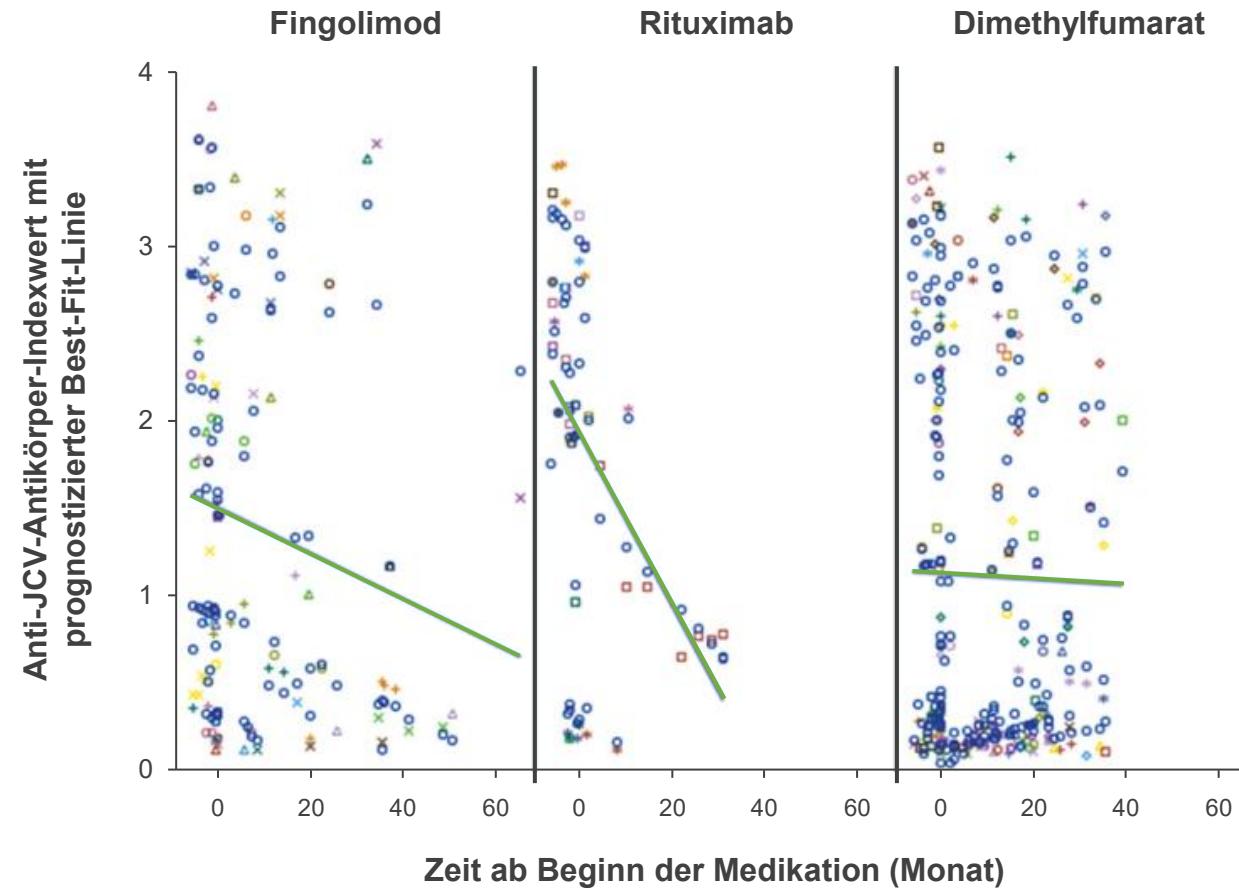
Seroprävalenz-Studie zu Anti-JCV-Antikörpern (Messung mit STRATIFY JCV™) mit 7724 Patienten in 10 Ländern. *Der p-Wert für den Vergleich der Seroprävalenz über alle Alterskategorien hinweg wurde mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. [†]Der P-Wert für den Vergleich der Seroprävalenz zwischen weiblichen und männlichen Patienten wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt, das für das Alter angepasst wurde. [‡]Der P-Wert für den Vergleich der Seroprävalenz nach Ethnien wurde mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe ist in der Spalte aufgeführt, und die vertikalen Balken stellen 95%-Konfidenzintervalle dar.

1. Bozic C et al. Eur J Neurol. 2014;21:299-304; 2. Arzt-Information & Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die Natalizumab (i.v. & s.c.) erhalten. Version 22; Genehmigt vom PEI: März 2024; 3. Kolasa M et al. Acta Neurol Scand. 2016;133:391-397; 4. Bonek R et al. J Clin Med. 2021;10:1998.

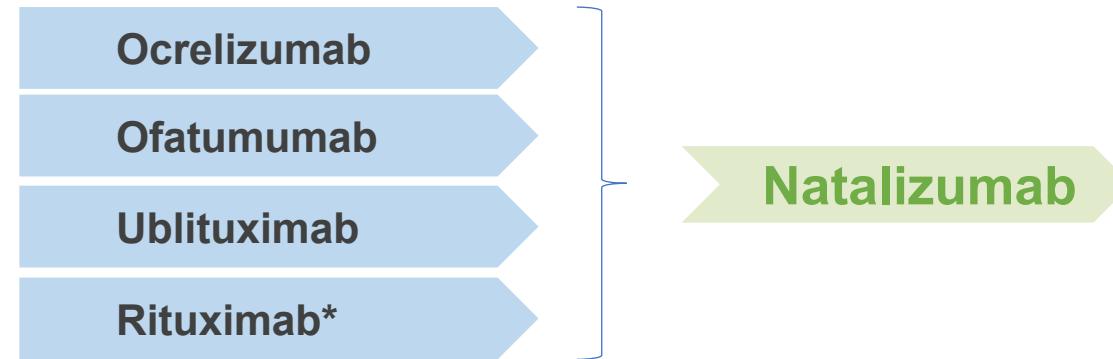
Anti-JCV AK-Index-Spiegel in MS-Patienten unter Rituximab, Fingolimod und DMF



Veränderungen im anti-JCV Index-Wert mit der Zeit



Natalizumab nach Anti-CD20-Therapien: Sicherheit abhängig von Vormedikation



Reduktion der Serum IgG-Konzentration
kann bei Patienten unter Anti-CD20-
Therapien zu **falsch negativen**
Ergebnissen bei JCV-Index-Tests führen.^{1,2}



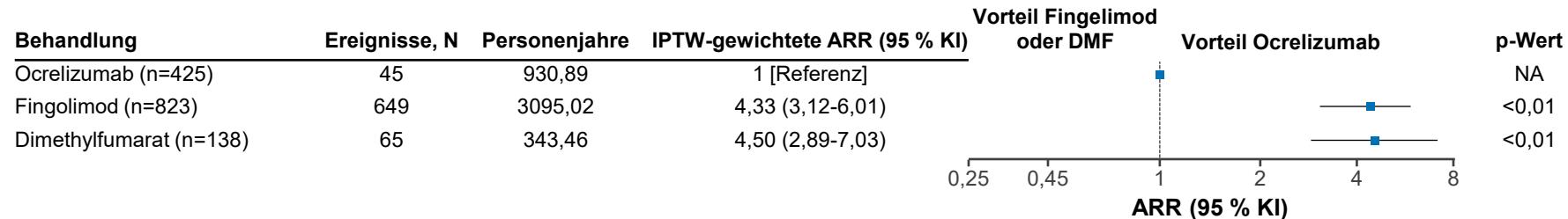
Der JCV-Test sollte bei der **Beurteilung des**
PML-Risikos mit Vorsicht interpretiert werden,
z.B. wenn eine Umstellung von Anti-CD20-
Therapien auf Natalizumab geplant ist.

*Keine Zulassung zur Therapie der RRMS.

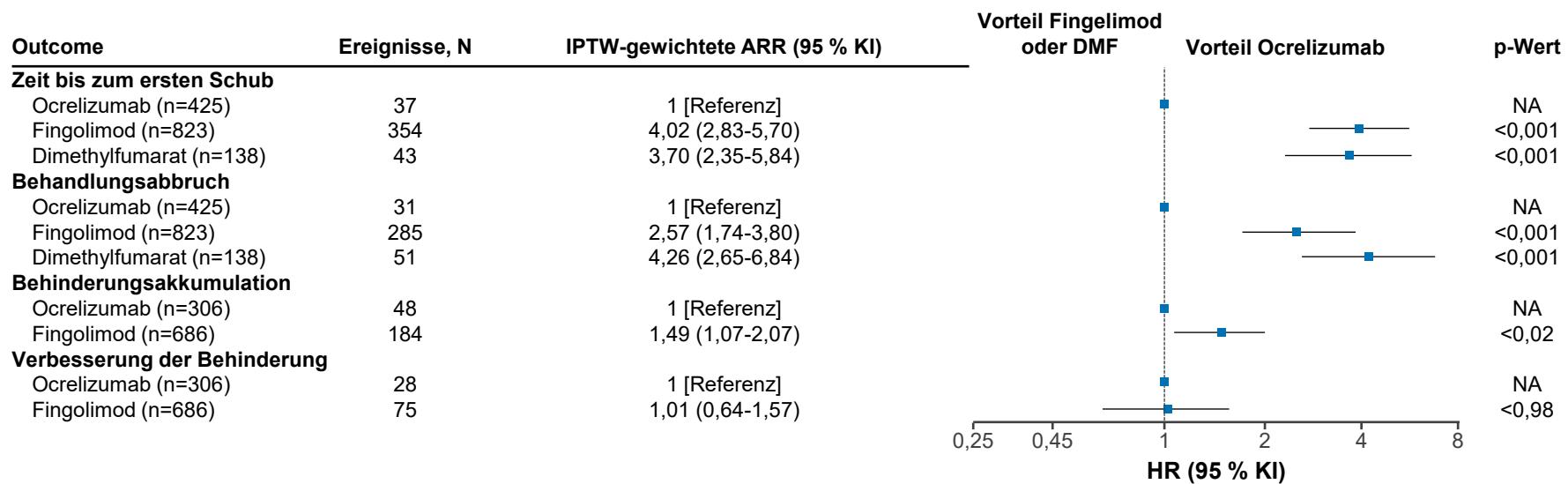
1. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419878340; 2. Baber U et al. J Neurol. 2018 Oct;265(10):2342-2345.

Folgetherapien nach Beendigung von Natalizumab: Vergleich Fumarat, Fingolimod und Ocrelizumab

ARR-Ratio



HR

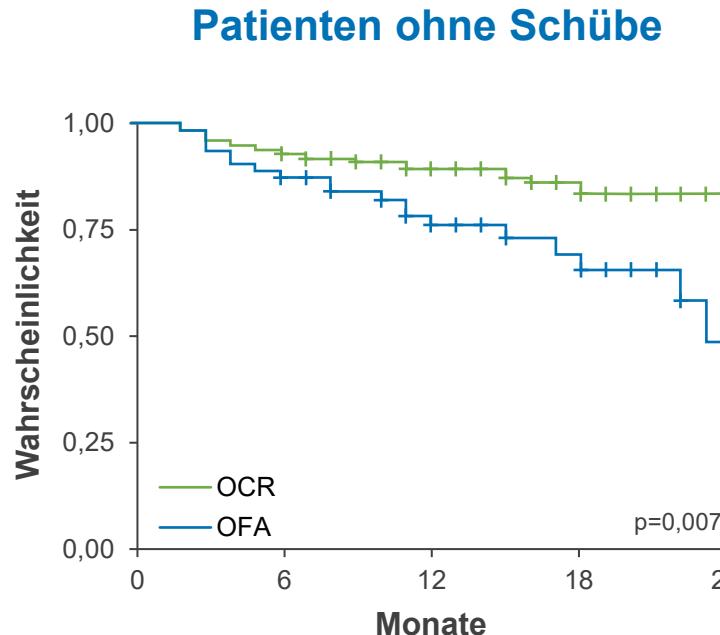


Jährliche Schubrate (ARR) und Risiken für die Outcomes gewichtet mittels Gewichtung mit inverser Behandlungswahrscheinlichkeit (IPTW)

Abbildung modifiziert nach Zhu et al. 2023

Zhu C et al. JAMA Neurol. 2023 Jul 1;80(7):739-748.

Anti-CD20-Therapien nach Natalizumab: Effektivität abhängig von Vormedikation

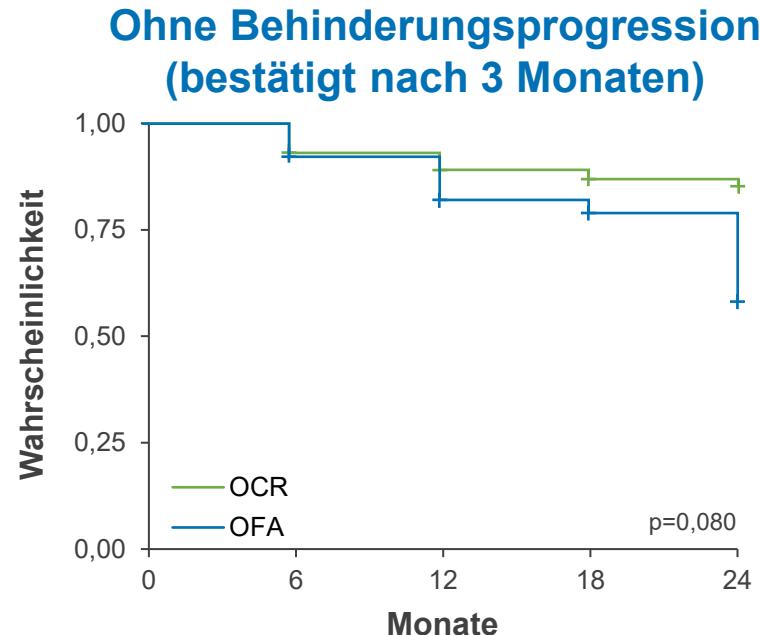


	0	6	12	18	24
OCR	133	125	98	66	20
OFA	63	56	36	19	5

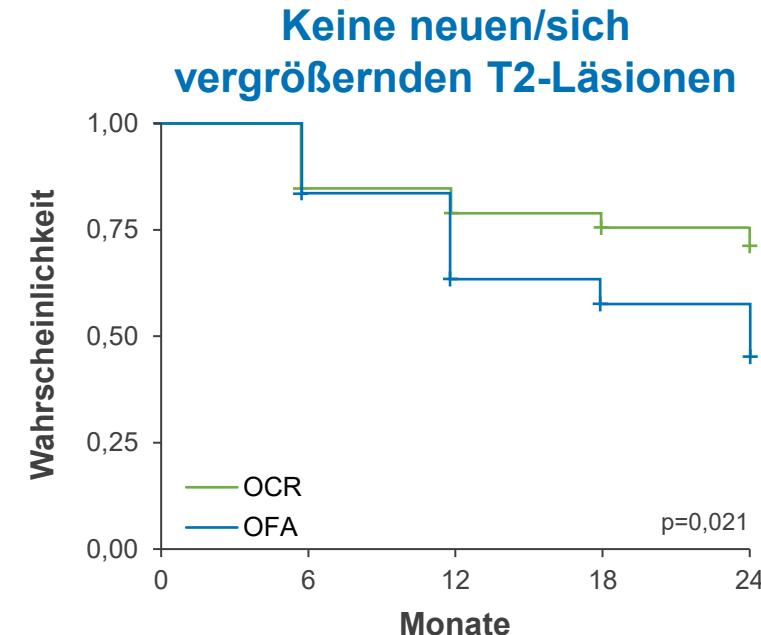
Abbildungen modifiziert nach Meuth et al. 2025

Nach **Vortherapie mit Natalizumab** scheint die **Umstellung auf Ocrelizumab** günstiger zu sein als auf Ofatumumab:

- Geringeres Auftreten von Schüben unter Ocrelizumab im Vergleich zu Ofatumumab (14,3 % versus 30,2 %)
- Vergleichbare Beobachtungen bei der Behinderungsprogression
- Erheblicher Patientenanteil entwickelte innerhalb der ersten 6 Monate nach Umstellung von Natalizumab neue MRT-Läsionen. Nach *Re-Baselining* Vorteile von Ocrelizumab im Vergleich zu Ofatumumab



	0	6	12	18	24
OCR	133	133	110	85	43
OFA	63	63	47	27	11



	0	6	12	18	24
OCR	132	132	98	71	32
OFA	62	62	42	21	9

Sicherheitsaspekte bei Anti-CD20-Therapien¹

Erhöhtes Infektionsrisiko

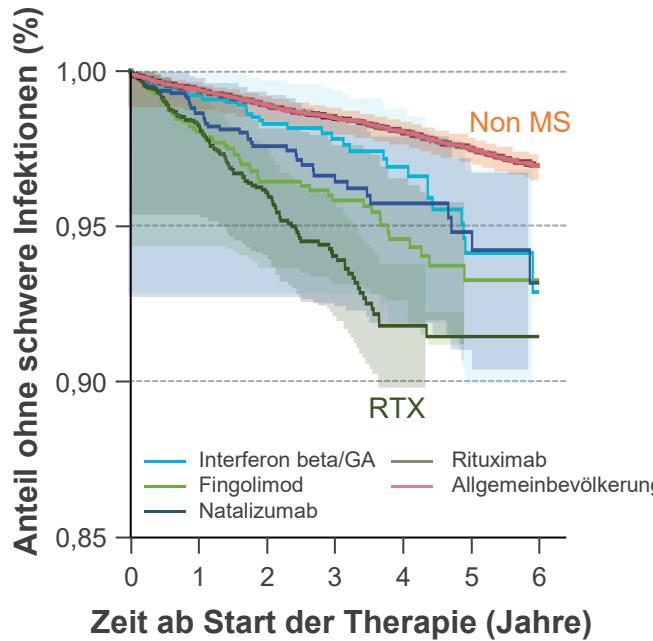
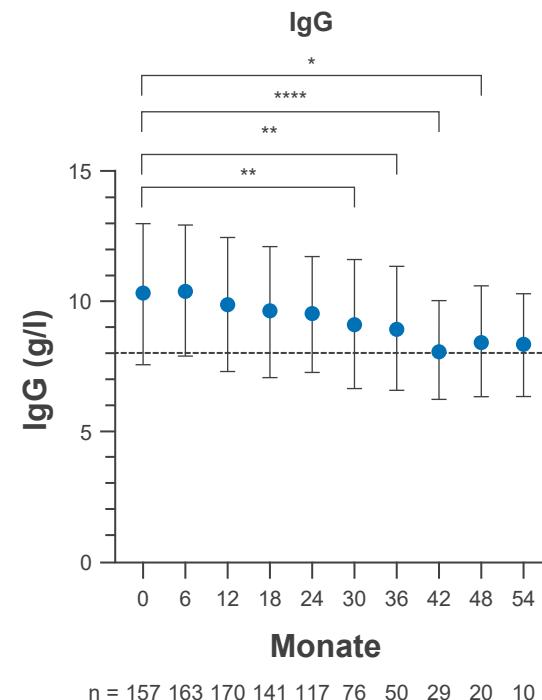


Abbildung modifiziert nach Luna G et al. 2020¹

Hypogammaglobulinämie



* für $p < 0,05$, ** für $p < 0,01$ und **** für $p < 0,0001$

Abbildung modifiziert nach Freeman SA et al. 2023²

Eingeschränktes Ansprechen auf Impfung

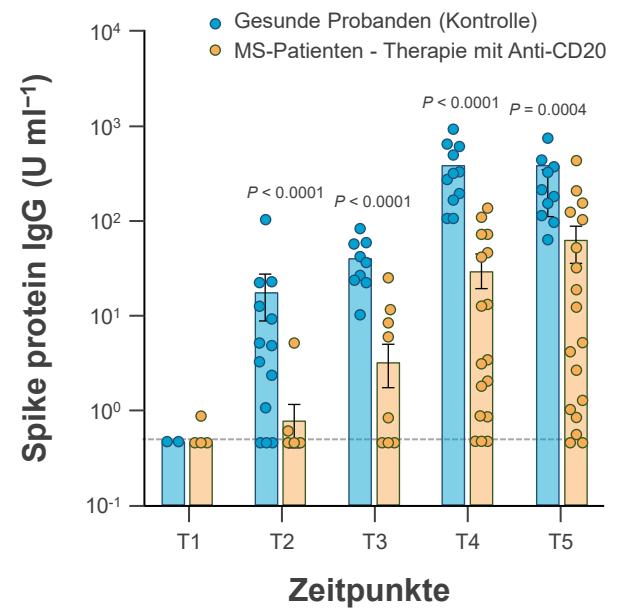


Abbildung modifiziert nach Apostolidis SA et al. 2021³

Real-World-Studie zu Immunglobulin-Spiegeln unter Ocrelizumab und Ofatumumab im Vergleich



Baseline-Charakteristika

Anangepasste („gematchte“) Kohorte	OCR (544)	OFA (417)	SMD
Alter bei Baseline (in Jahren)	35,2 ± 9,1	35,6 ± 9,4	0,0325
Weiblich (%)	365 (67,1)	290 (69,5)	0,0034
Dauer der MS (Monate)	44,8 ± 31,1	44,9 ± 35,0	0,0396
EDSS bei Baseline	2,1 ± 1,0	2,1 ± 1,0	0,0188
Anzahl vorherige DMT	1,3 ± 1,2	1,1 ± 1,1	0,0236
Behandlungs-naïve Patienten (%)	168 (30,9)	147 (35,3)	0,0050
Vortherapie mit Basistherapien (%)	151 (27,8)	134 (32,1)	0,0346
Vortherapie mit S1P-RM (%)	92 (16,9)	73 (17,5)	0,0184
Vortherapie mit Natalizumab (%)	133 (24,4)	63 (15,1)	0,0169
Serum-IgG bei Baseline (g/l)	11,4 ± 1,9	11,4 ± 1,8	0,0246

IgG (g/l)

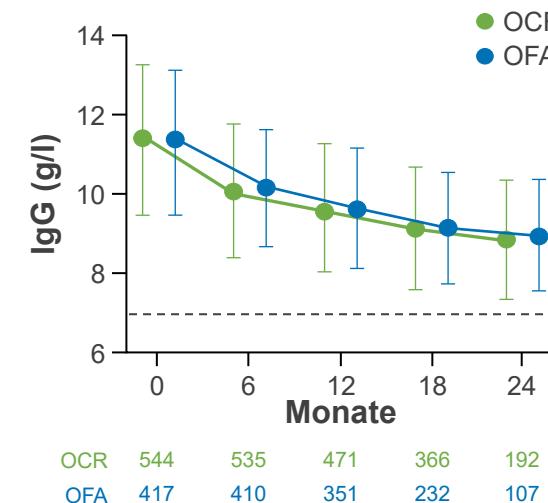


Abbildung modifiziert nach Baumgart et al. 2024

CD19 B-Zellen / μ l

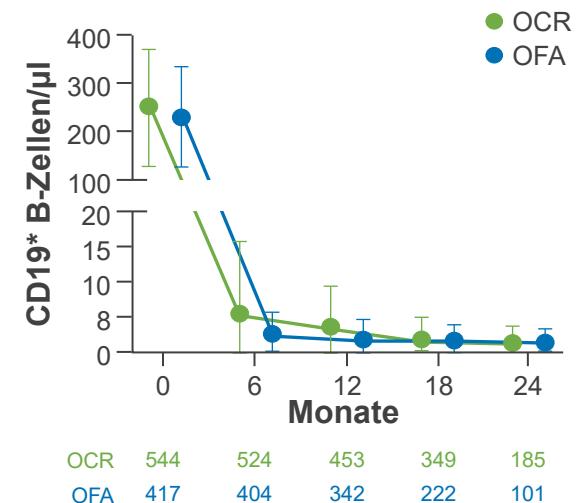
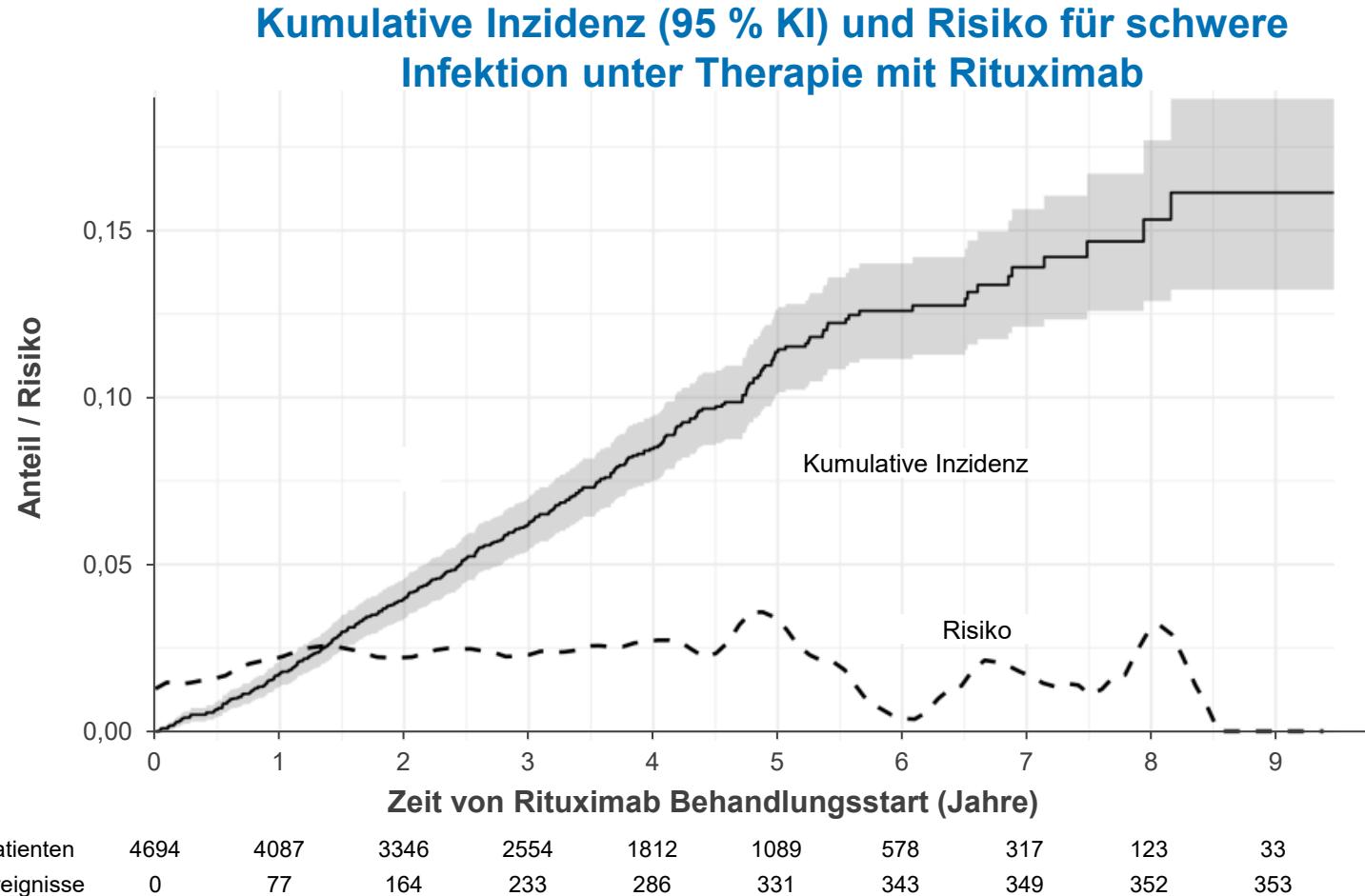


Abbildung modifiziert nach Meuth et al. 2025

Rascher und vergleichbarer Abfall der IgG-Spiegel unter Ocrelizumab und Ofatumumab in dieser prospektiven Studie

Infektionen: Anti-CD20-Therapien und längere Expositionszeit

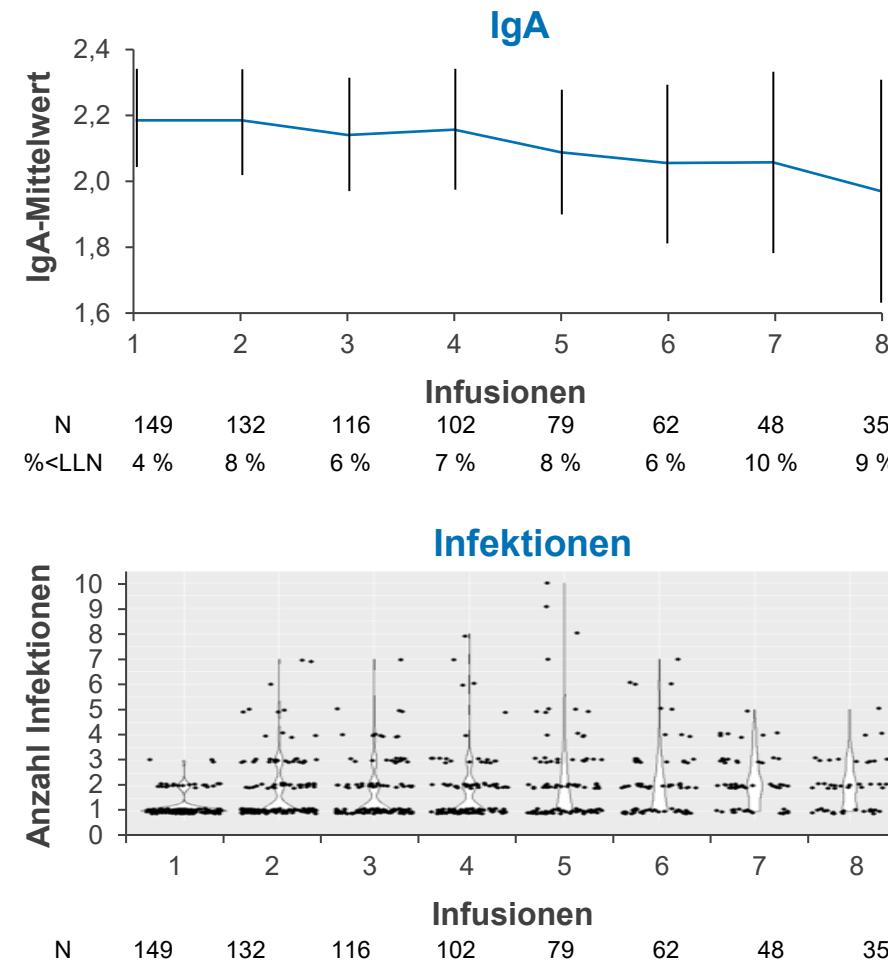
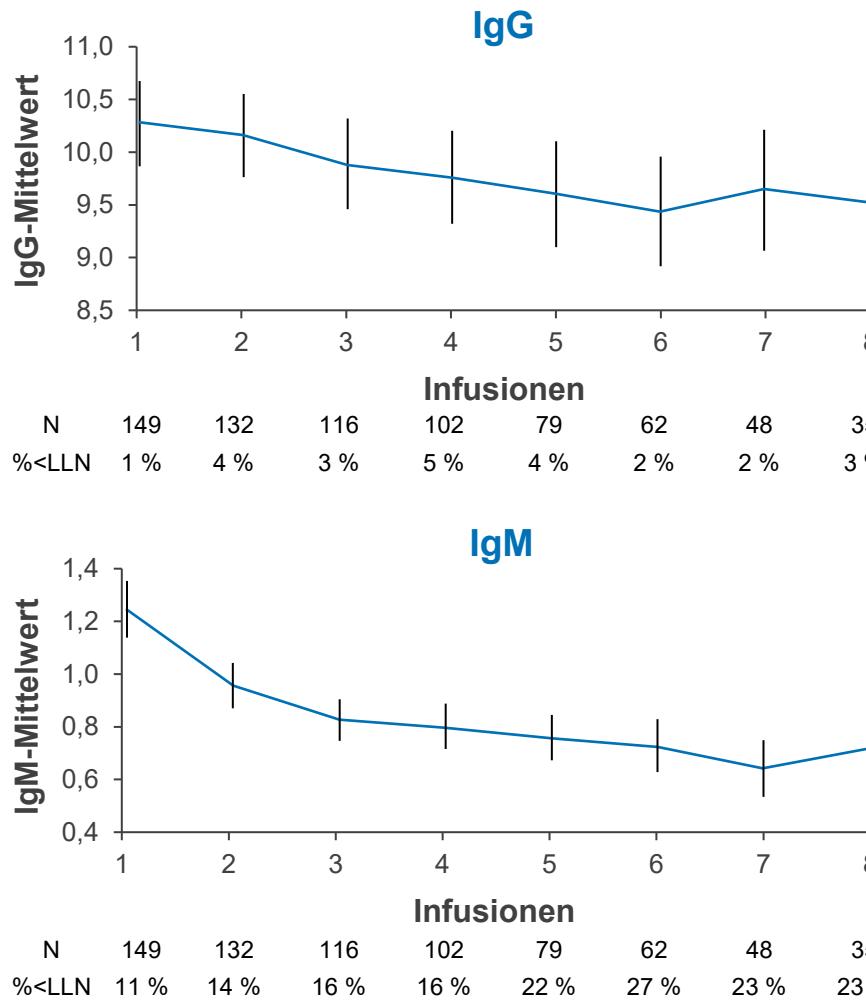


- Die HR für die Zeit bis zur ersten im Krankenhaus behandelten Infektion steigt im Laufe der Zeit nicht an.
- Jedoch weicht die kumulative Inzidenz im Laufe der Zeit stärker von anderen DMTs ab.

Abbildung modifiziert nach Virtanen et al. 2024

Virtanen S et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024 Nov 18;95(12):1150-1157

Real World Studie zum Auftreten von Infektionen bei MS-Patienten unter Ocrelizumab



Jährliche Abnahme der Immunglobulin:

- IgM -0,22 g/L/Jahr
- IgG -0,38 g/L/Jahr
- IgA -0,03 g/L/Jahr

Die Rate der selbst-berichteten Infektionen stieg während der ersten vier Jahre der Behandlung signifikant an ($p<0,01$)

Die Infektionsraten waren nicht nur mit dem Gesamt-IG-Spiegel assoziiert, sondern auch unabhängig davon mit Alter, Komorbidität und weiblichem Geschlecht.

Real World Studie: Art der Infektionen im Zeitverlauf bei MS-Patienten unter Ocrelizumab

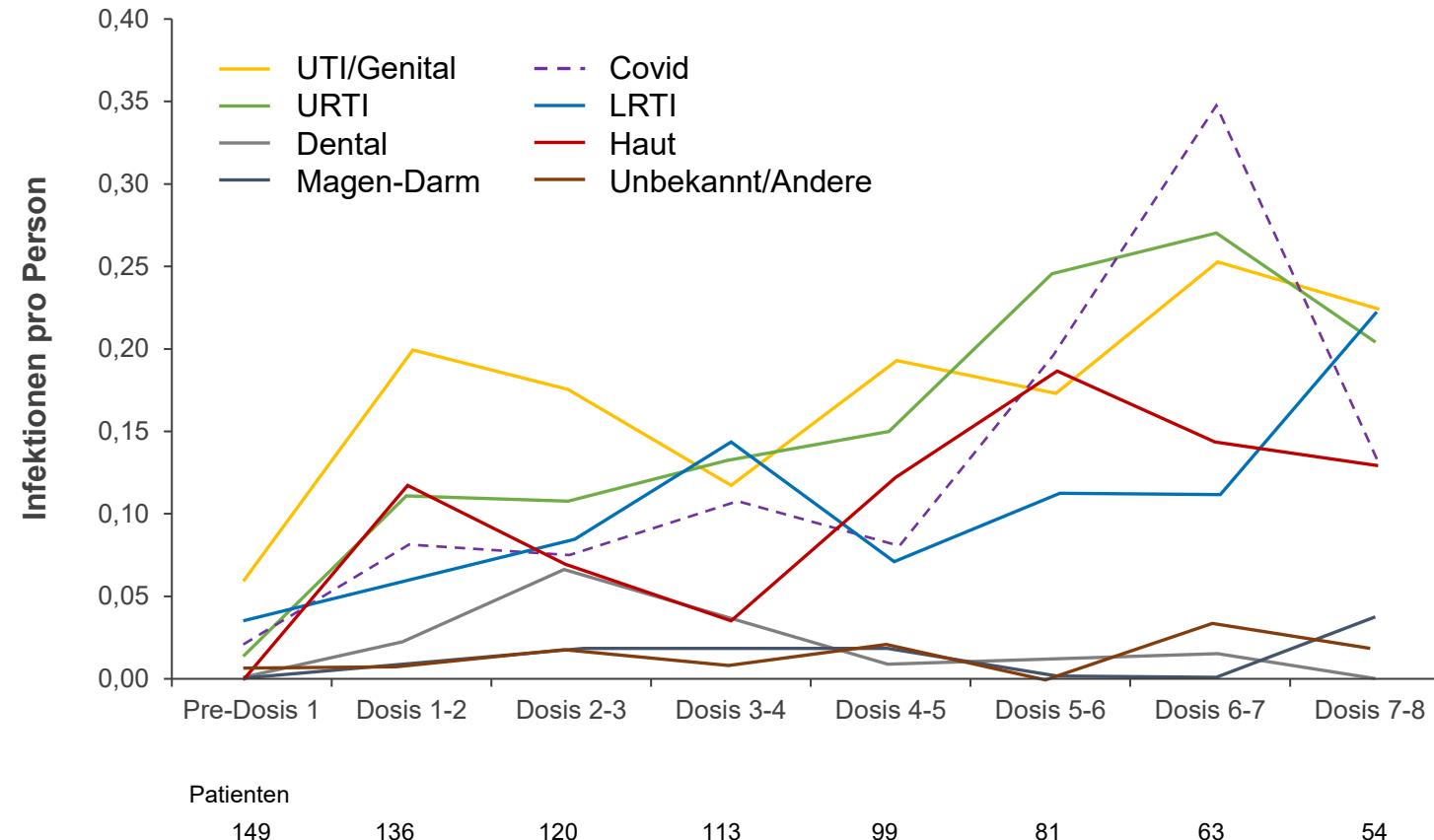
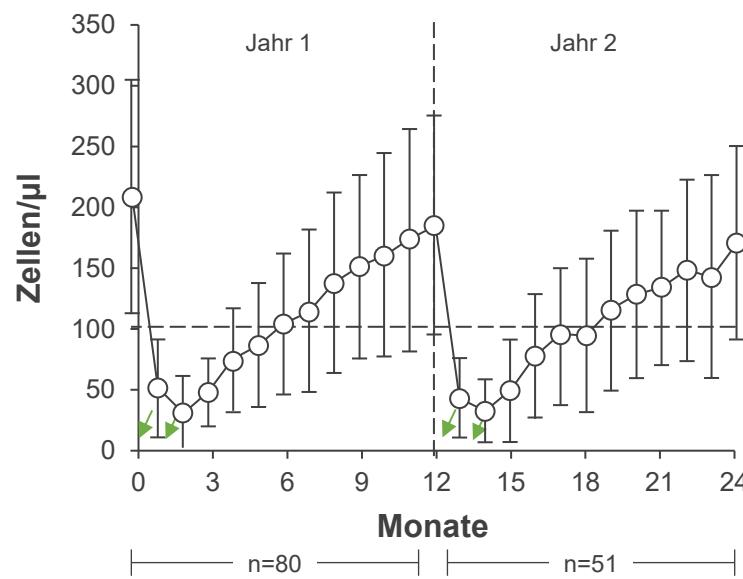
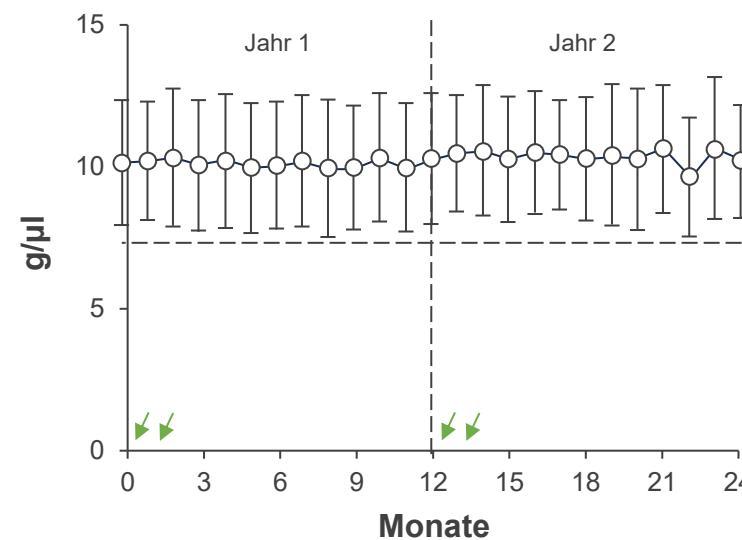
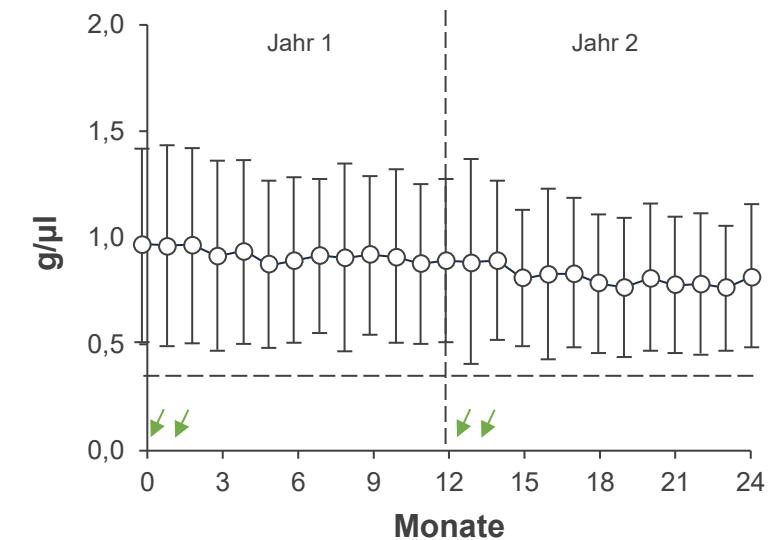


Abbildung modifiziert nach Davies L et al. 2025

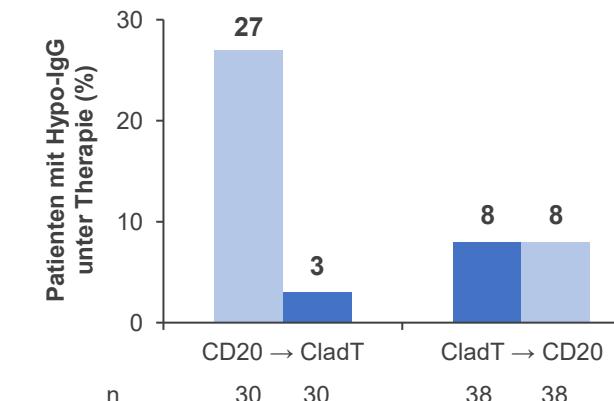
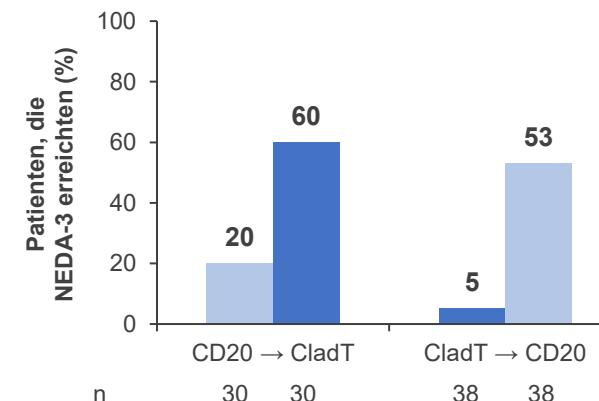
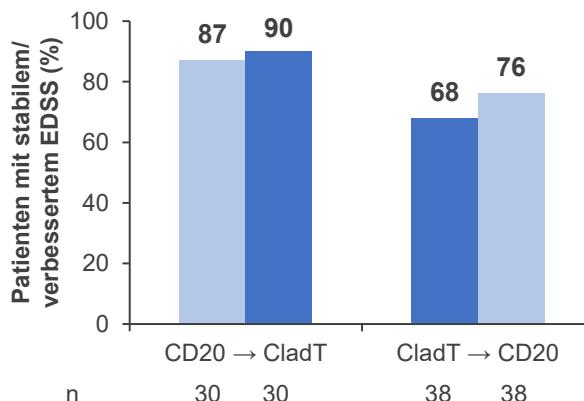
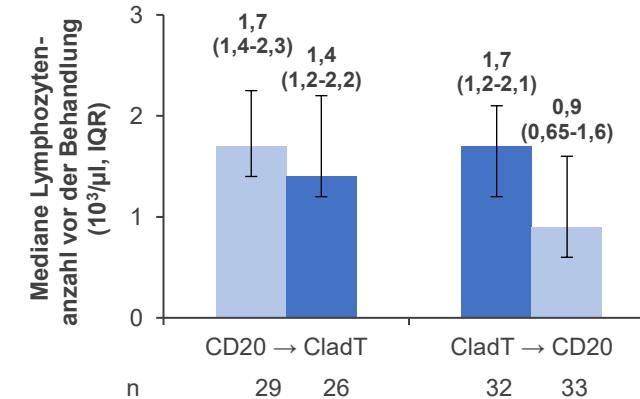
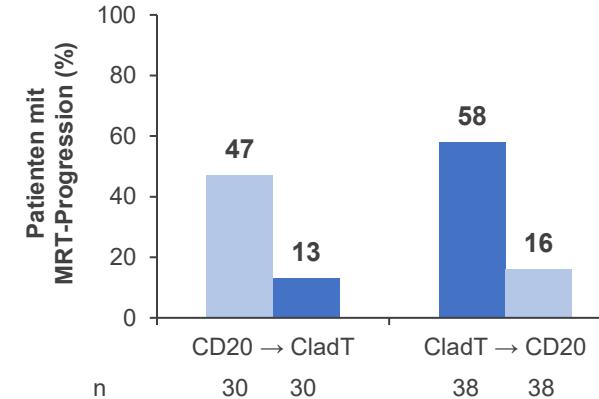
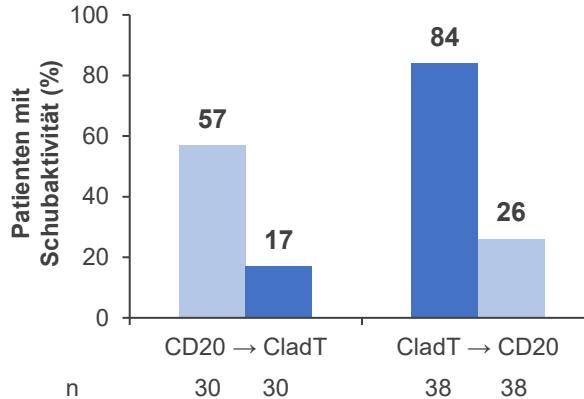
LRTI: Infektion der unteren Atemwege, URTI: Infektion der oberen Atemwege, UTI: Harnwegsinfektion

Hämatologische Parameter unter Cladribin

B-Zellen**IgG****IgM**

Abbildungen modifiziert nach Rolfes L et al. Mult Scler Relat Disord. 2022

Retrospektive Datenanalyse von aktiven RRMS-Patienten mit Umstellung von Anti-CD20-Therapien auf Cladribin oder umgekehrt



- Umstellung von Anti-CD20-Therapien auf Cladribin oder umgekehrt reduzierte Schübe und verbesserte das klinische Ergebnis.

- Ausreichende Erholung der Lymphozyten vor Behandlung

- Geringere Prävalenz von Hypo-IgG unter Cladribin nach der Umstellung von anti-CD20



Zusammenfassung

Zusammenfassung

- Die höchste kumulative MS-Inzidenz wurde im deutschen MS-Register bei Patienten im Alter von 25 bis 34 Jahren beobachtet.
- In der klinischen Praxis stehen im Laufe der MS-Behandlung aus unterschiedlichen Gründen Therapiewechsel an.
- Die mittlere Zeitspanne vom Beginn bis zum Absetzen bzw. Wechsel der ersten DMT betrug $3,0 \pm 2,1$ Jahre in Deutschland.
- Bei jeder Einstellung sollte die nächste Umstellung bedacht sein („wenn-dann-Denken“).
- Schnelle pharmakologische Wirkung und klinische Wirksamkeit unter Natalizumab, mit Reversibilität nach ca. 8 Wochen
- Die JCV-Seroprävalenz ist bei jungen MS-Patienten am niedrigsten, steigt mit zunehmendem Alter an, und ist bei Frauen niedriger als bei Männern.
- Die Reduktion der Serum IgG-Konzentration kann unter Anti-CD20-Therapien zu falsch negativen Ergebnissen bei JCV-Index-Tests führen – bei Umstellung von Anti-CD20-Therapien auf Natalizumab sollte der JCV-Test bei der Beurteilung des PML-Risikos mit Vorsicht interpretiert werden.
- Eine konstante Depletion kann mit einer abgeschwächten Impfantwort, einer Hypogammaglobulinämie im Langzeitverlauf und einem erhöhten Infektionsrisiko im Zusammenhang stehen.
- Von den zahlreichen Wechselmöglichkeiten gibt es „günstige“ und „ungünstige“ Konstellationen.
- Die Sequenz ist von den Faktoren, die eine Therapieentscheidung definieren, das Einzige, was wir selbst in der Hand haben.