



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

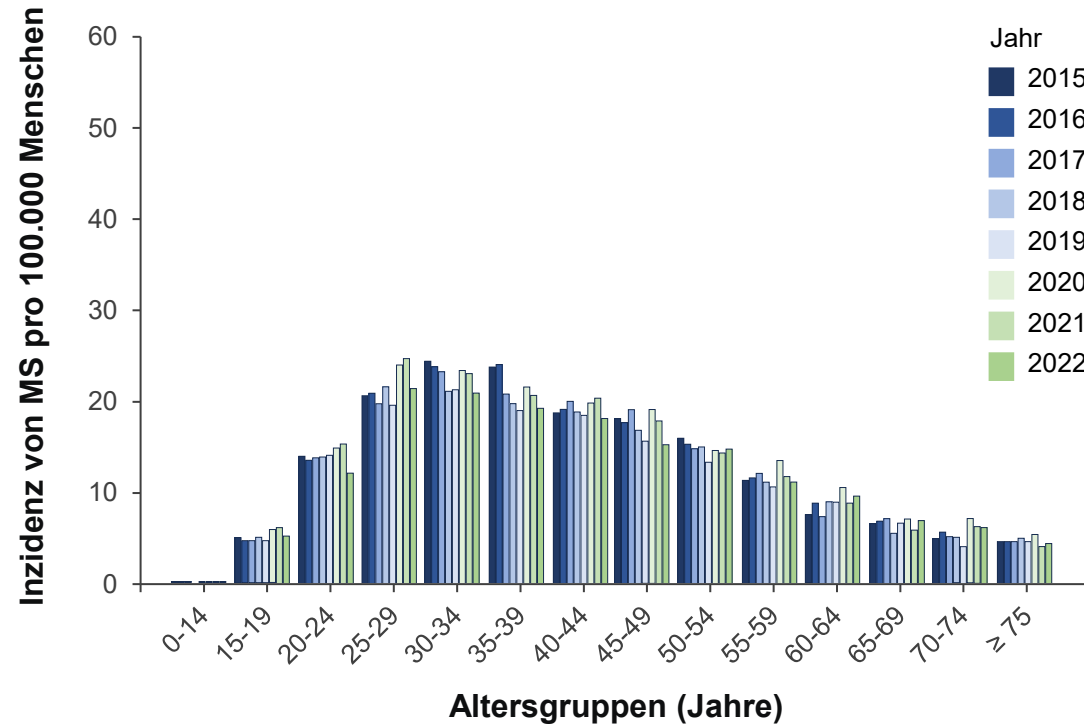


Alter bei Diagnose
Spektrum verlaufsmodifizierender Therapien
Früher Einsatz hochwirksamer Therapien – Dauer der ersten Therapie
Überlegungen bei Therapieeinstieg und Wechsel – „Heute schon an morgen denken“
Reversibilität der pharmakologischen Wirkung bei Therapiewechsel
Überlegungen zu Therapiesequenzen
Zusammenfassung

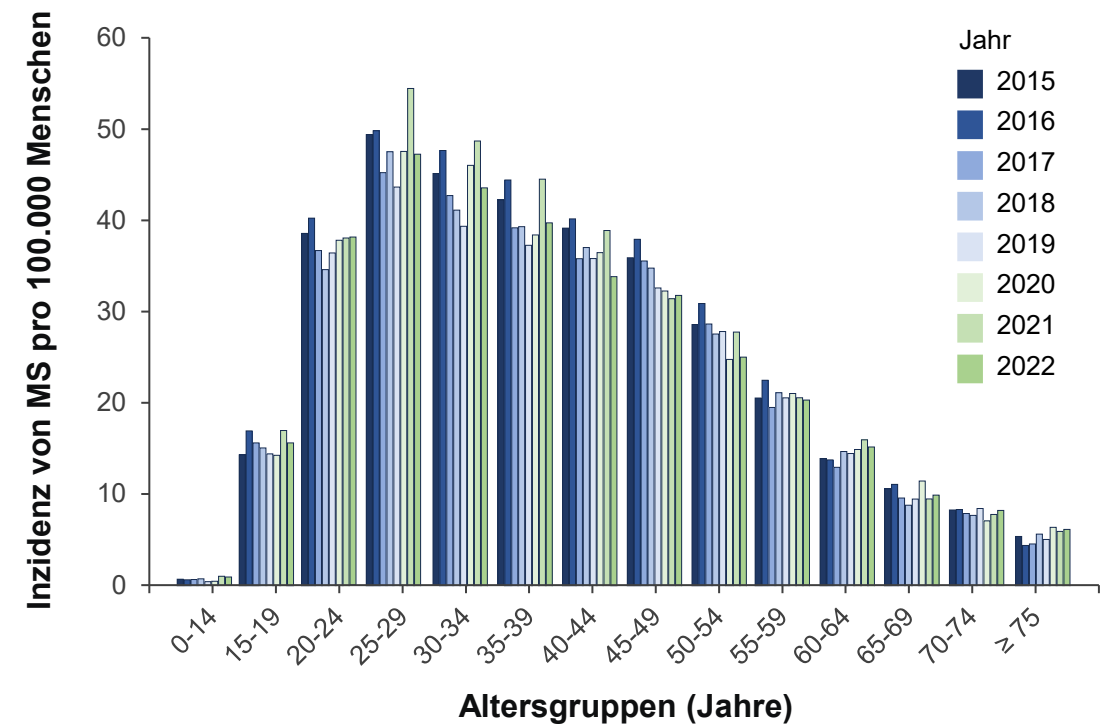
Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform beinhaltet keine Wertung.

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

Altersspezifische Inzidenz, männlich



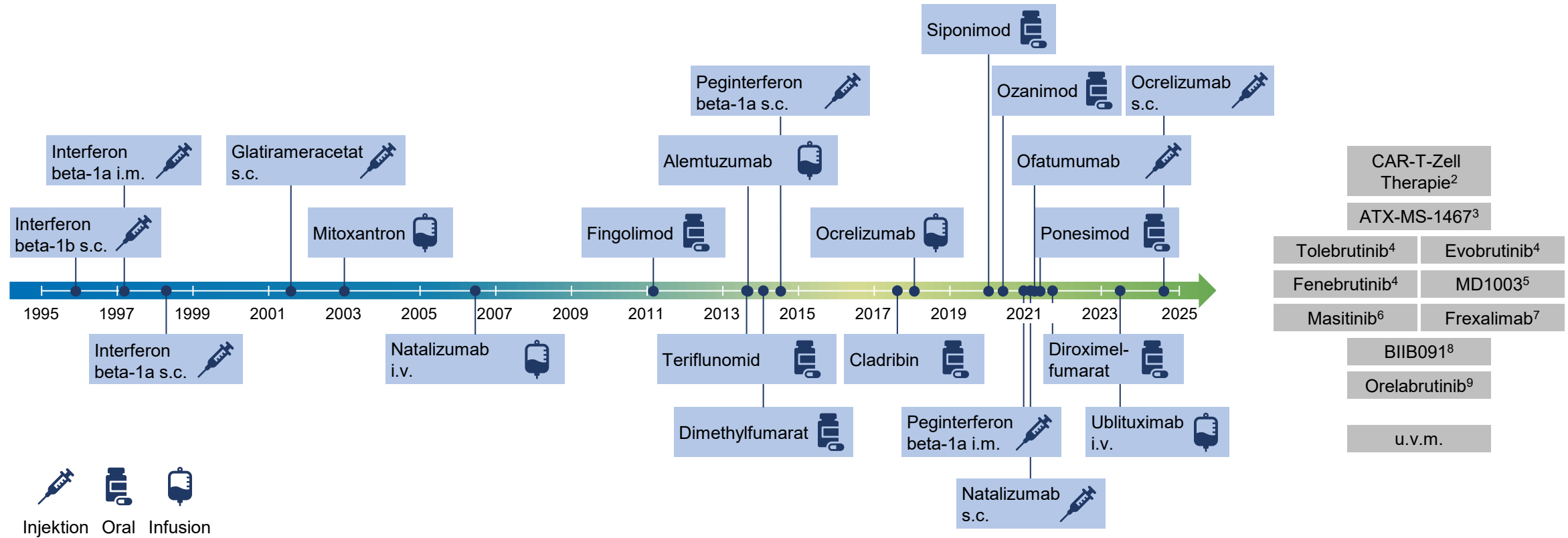
Altersspezifische Inzidenz, weiblich





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

Wirkmechanismus

Nebenwirkungen

Langzeitsicherheit

Monitoring

Kinderwunsch

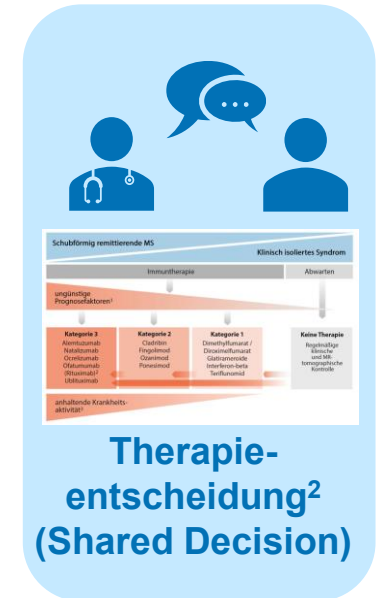
Patientenpräferenz

Prognosefaktoren

Alter, Geschlecht

Applikationswege

Dosierung

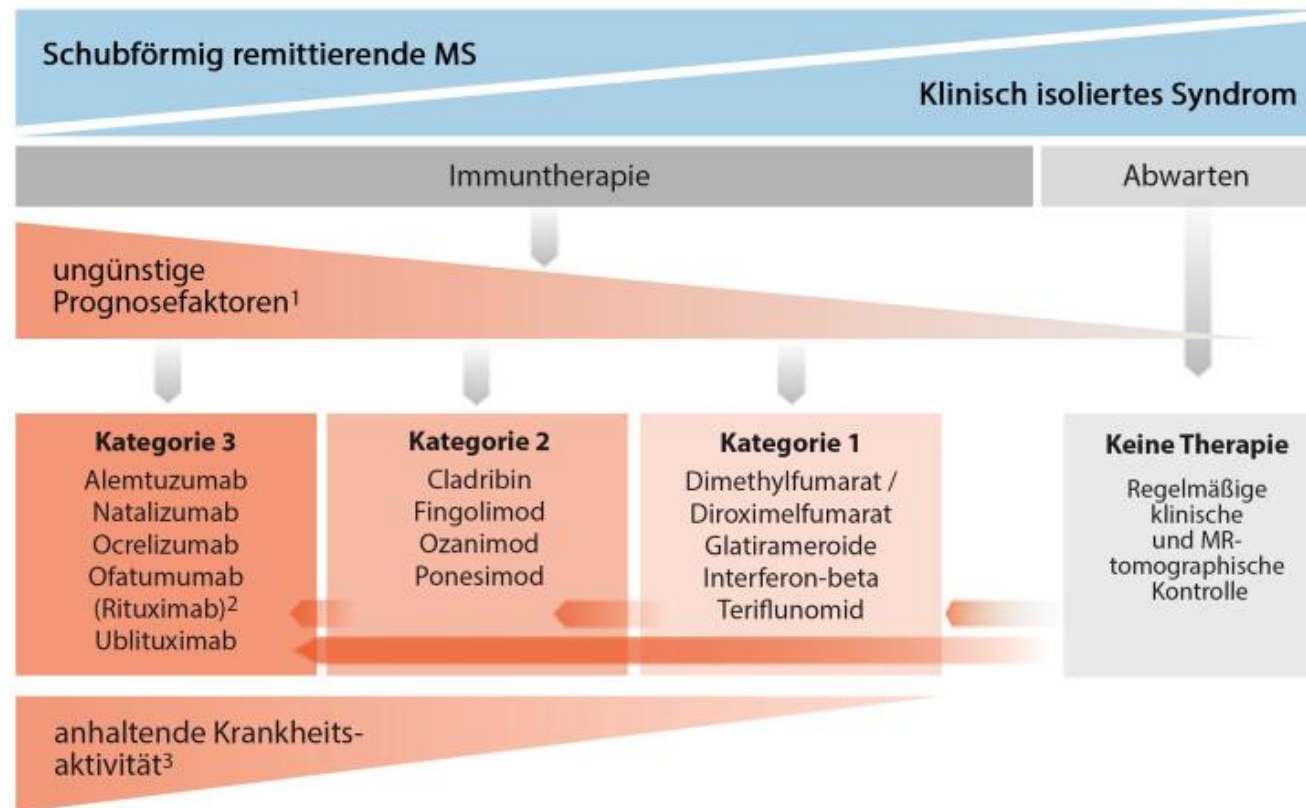


*1 Behandlungsphase von 1,75 mg/kg pro Jahr

*Zulassung zur Behandlung der SPMS

DGN-Leitlinie 2024, Version 8

Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation



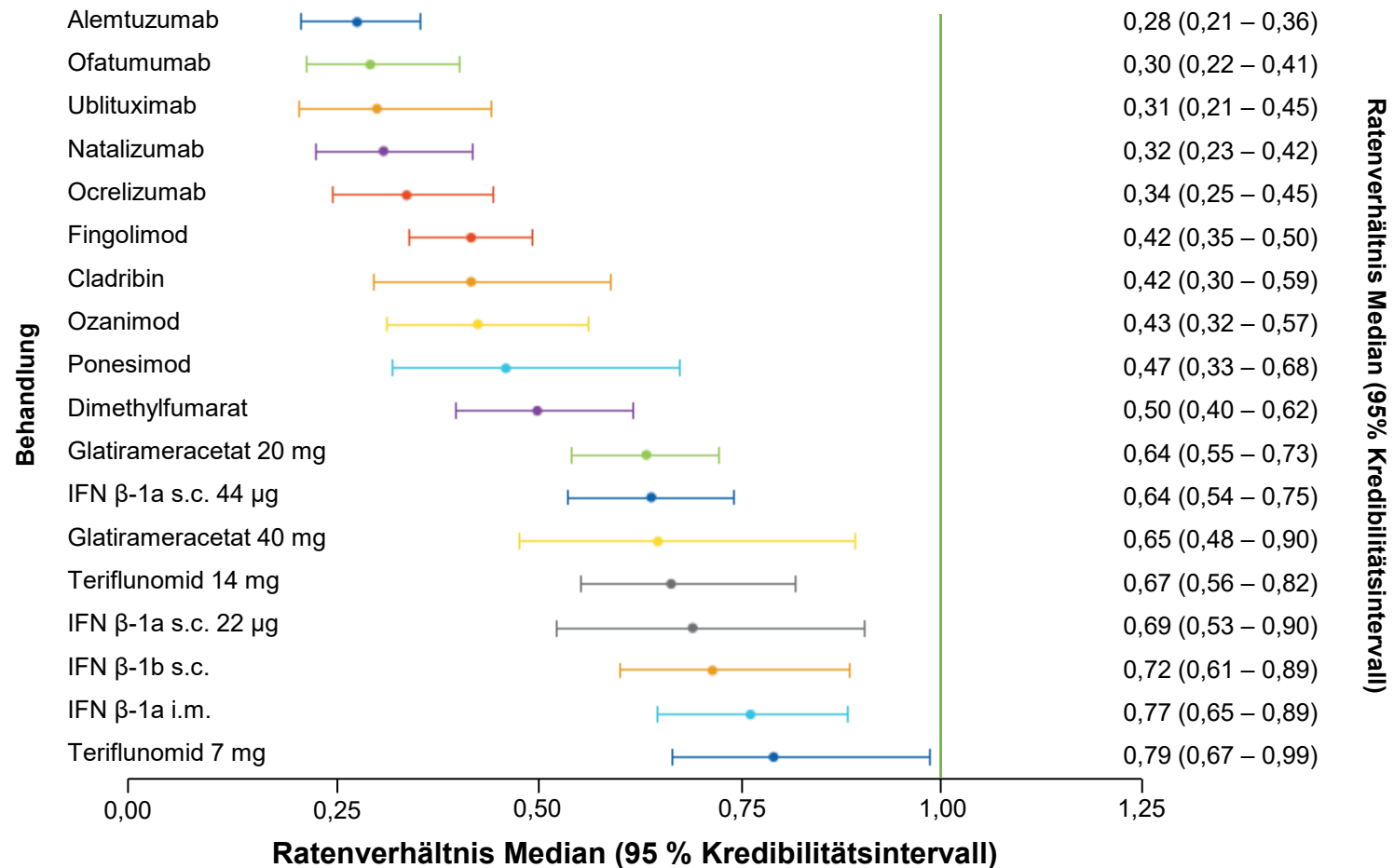
¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsions-last u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulin-synthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar. Therapienaive 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.

Indirekter Vergleich der relativen Wirksamkeit von DMTs bei RMS

Jährliche Schubraten unter MS-Therapien im Vergleich zu Placebo (Forest-Plot-Analyse)



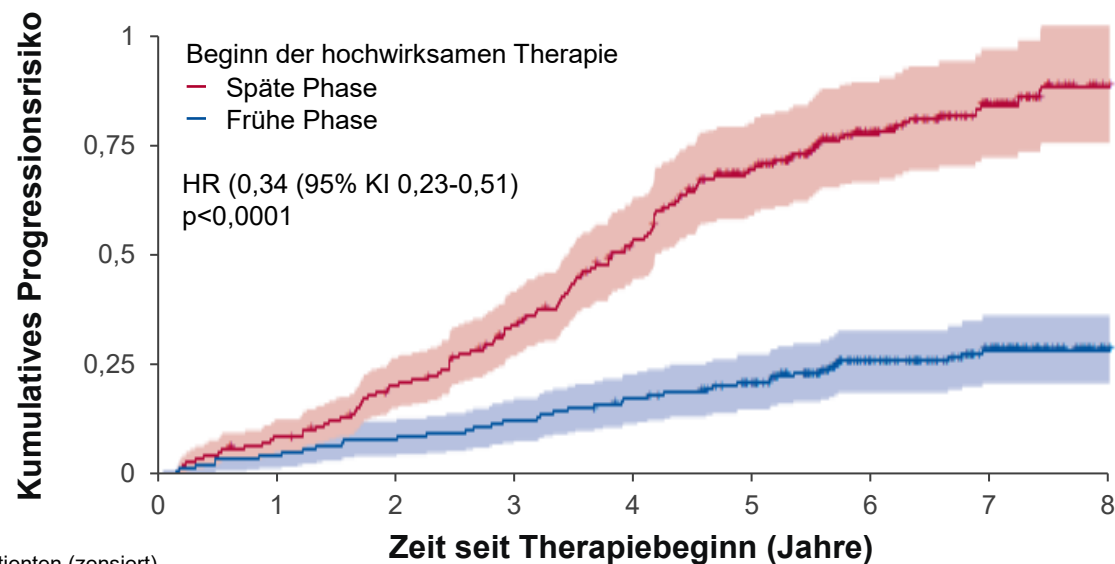


Früher Einsatz hochwirksamer Therapien

Dauer der ersten Therapie

Früher Einsatz einer hochwirksamen Therapie

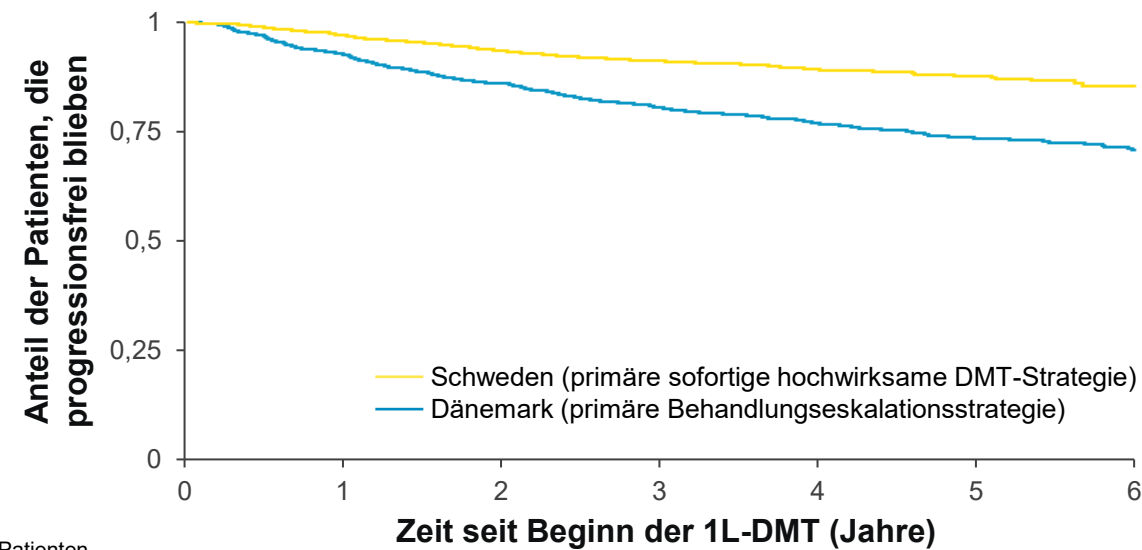
Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression bei früher versus später HET (MS-Base Register, schwedisches MS-Register)¹



Patienten (zensiert)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
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

	0	1	2	3	4	5	6
Dänemark	2161	1941	1745	1459	1029	587	256
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*}

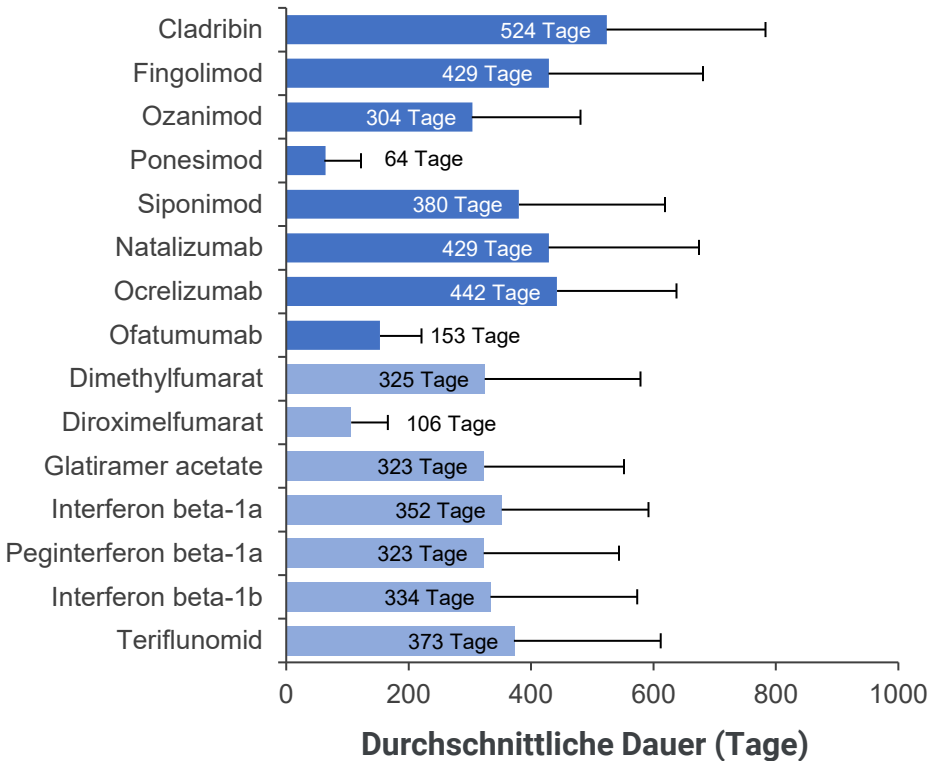


Abbildung modifiziert nach Papukchieva et al. 2024¹

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

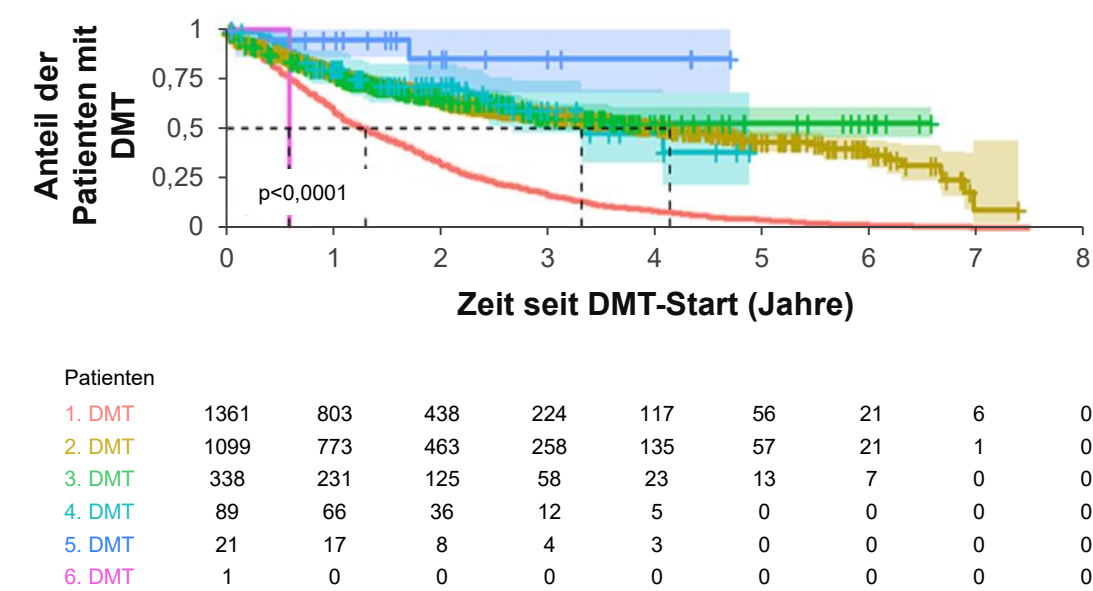


Abbildung modifiziert nach Frahm et al. 2024²

*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



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

Evidenz

Entscheidung

Wie viele Wechsel im Laufe der chronischen Erkrankung MS?

Therapie 1

Therapie 2

Therapie 3

Therapien ≥ 4

Alter 20 bis 30

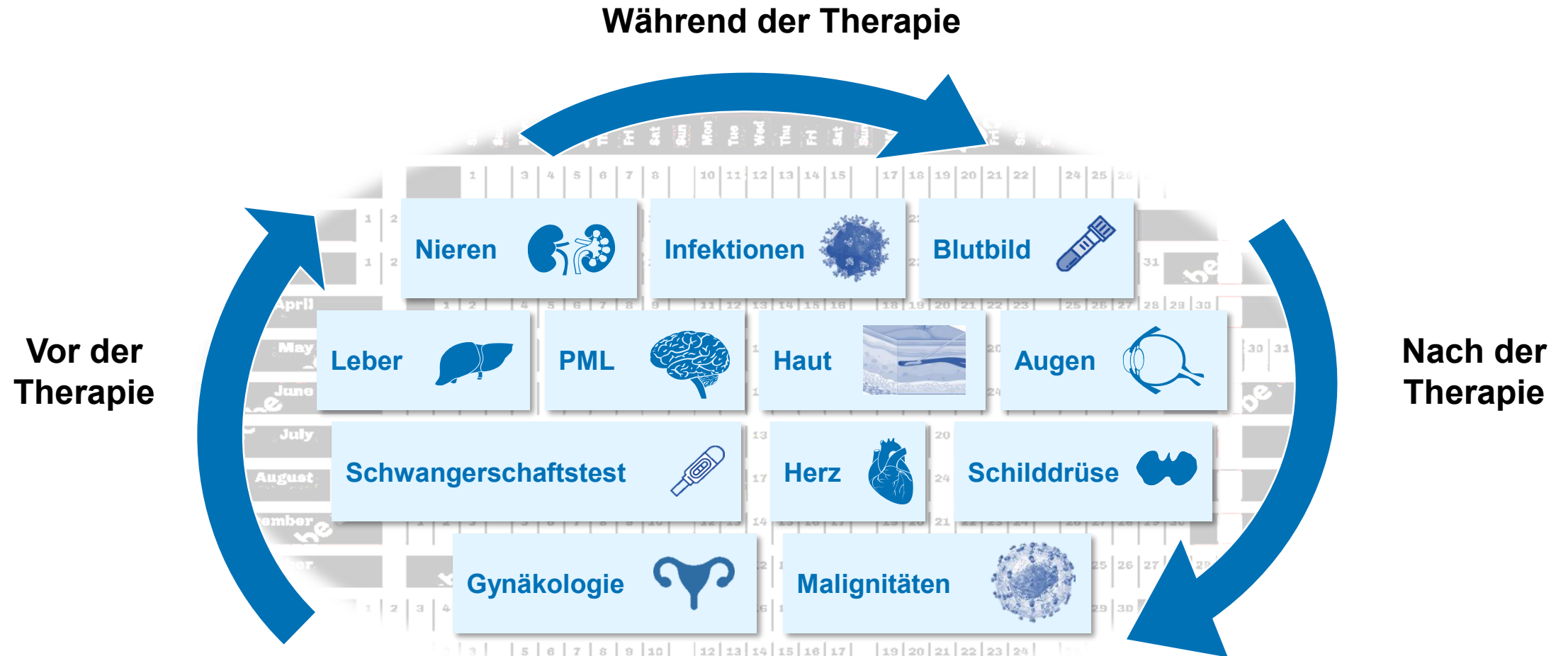
Alter bis 40

Alter bis 50

Alter bis 60

Alter > 60

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.



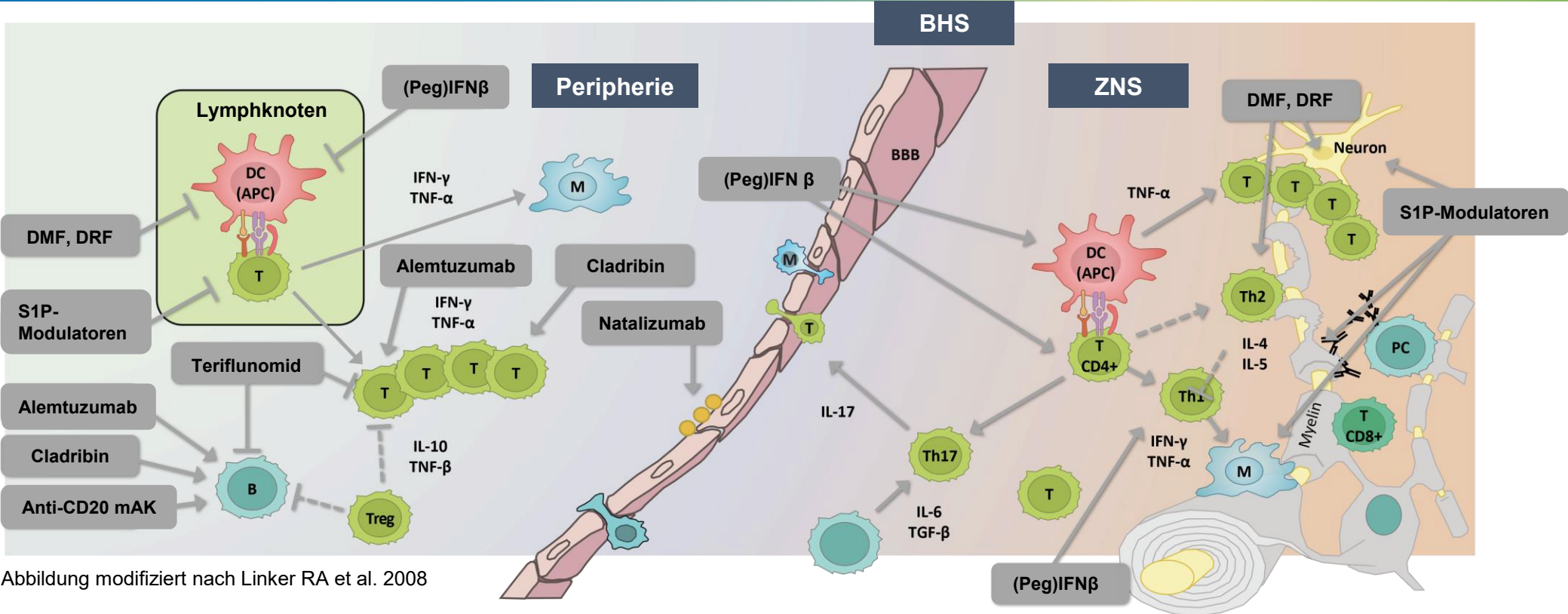
1. frauen leben 3. Familienplanung im Lebenslauf von Frauen. Eine Studie im Auftrag der BZgA 2016. Abrufbar unter: <https://shop.bioeg.de/frauen-leben-3-familienplanung-im-lebenslauf-von-frauen-schwerpunkt-ungewollte-schwangerschaft-englisch/> (Zugriff 30.05.2025)
2. Dathe K & Schaefer C. Dtsch Arztebl 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

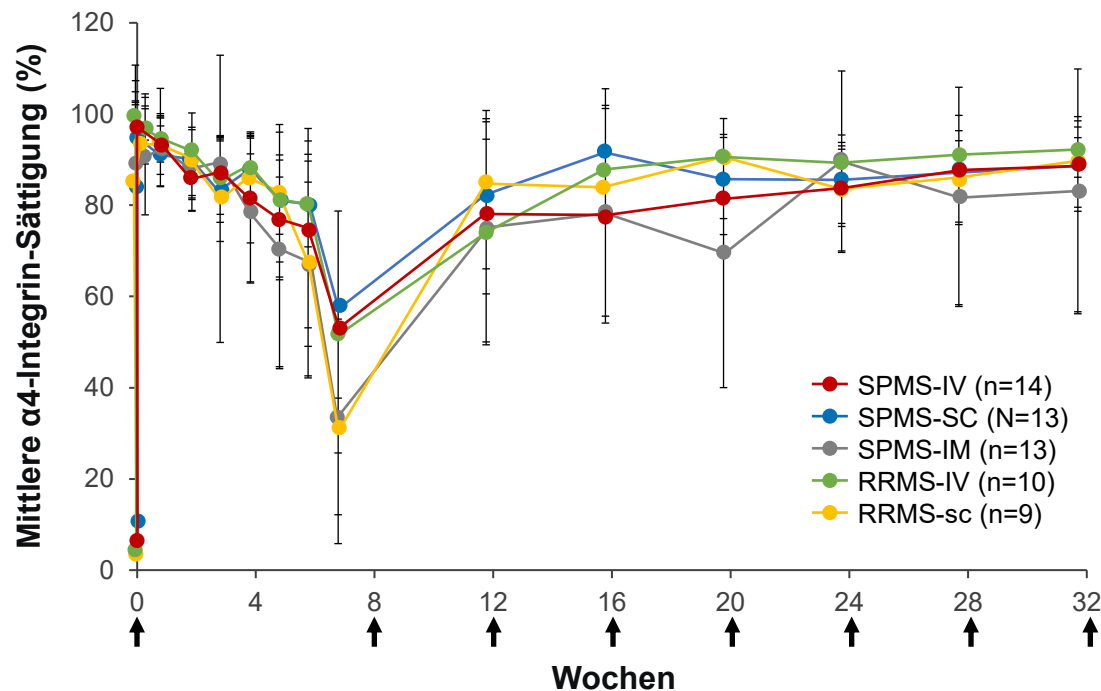


PLEIOTROPE EFFEKTE	REDUZIERT PROLIFERATION	DEPLETION	ANTIMIGRATORISCH
(Peg)IFNβ ^{1,2,3} Glatirameracetat ⁴ DMF/DRF ^{5,6,7}	Teriflunomid ⁸	Anti-CD20 mAK ^{7,9} Alemtuzumab ^{10,14} Cladribin ^{10,15}	Natalizumab ^{12,13} S1P-Modulatoren ⁶

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(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

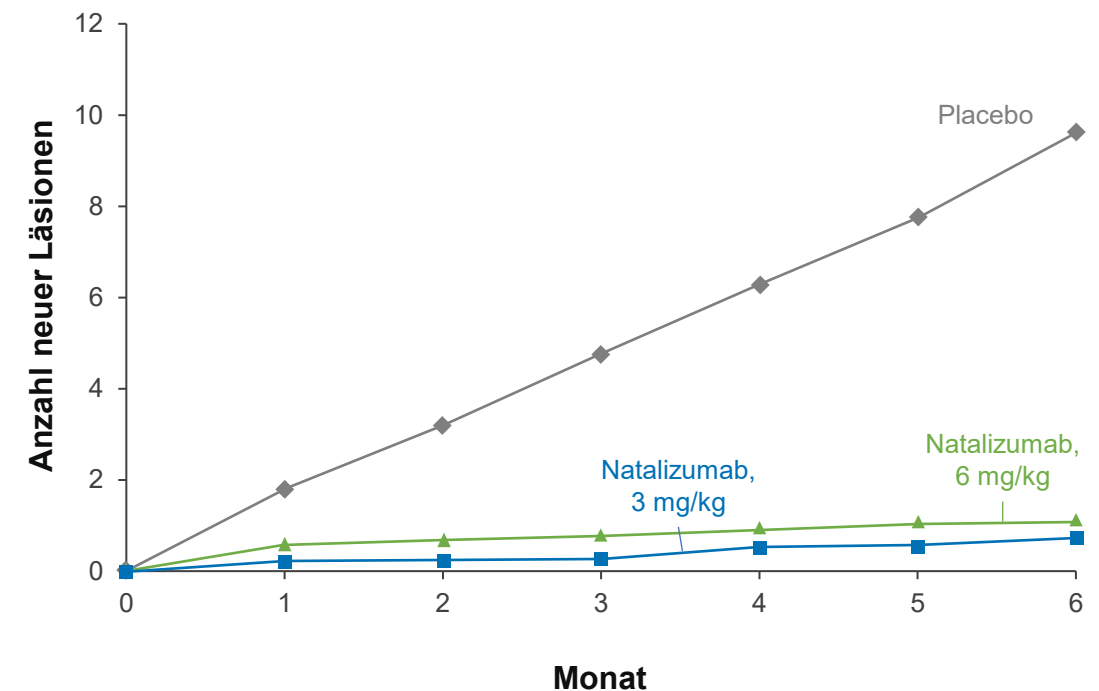
$\alpha 4$ -Integrinsättigung¹



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

Abbildung modifiziert nach Plavina et al. 2016¹

Anzahl neuer Gd⁺-Läsionen²

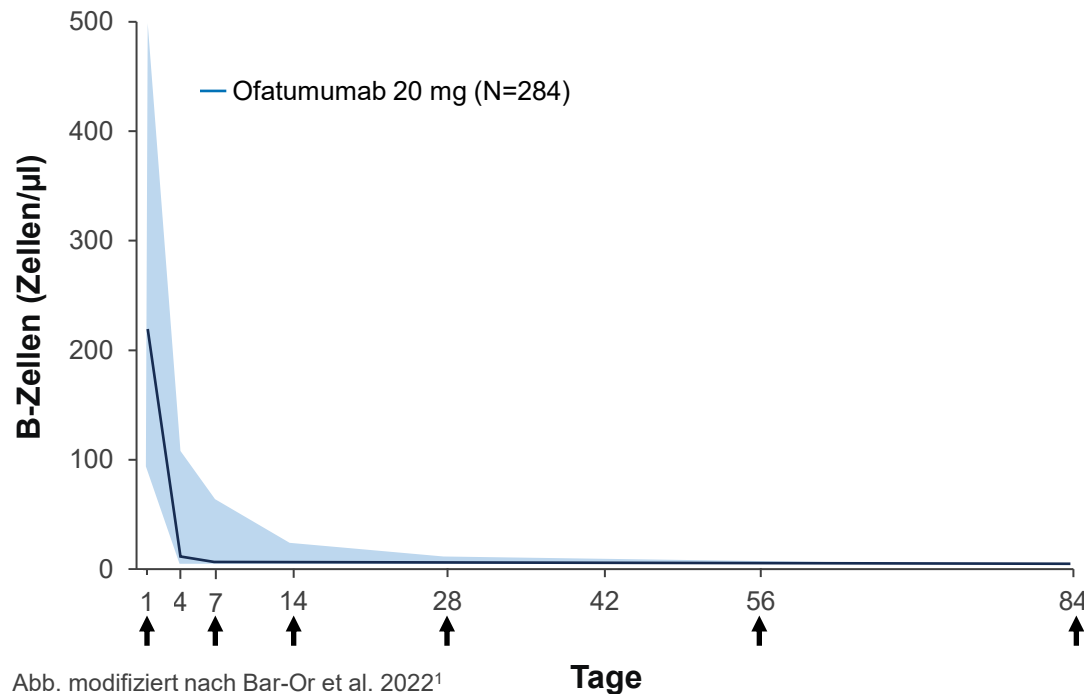


- Die Natalizumab-Anwendung zeigte schnell eine deutliche Verringerung neuer Läsionen
- Dieser Effekt war bereits einen Monat nach der ersten Infusion sichtbar

Abbildung modifiziert nach Miller et al. 2003²

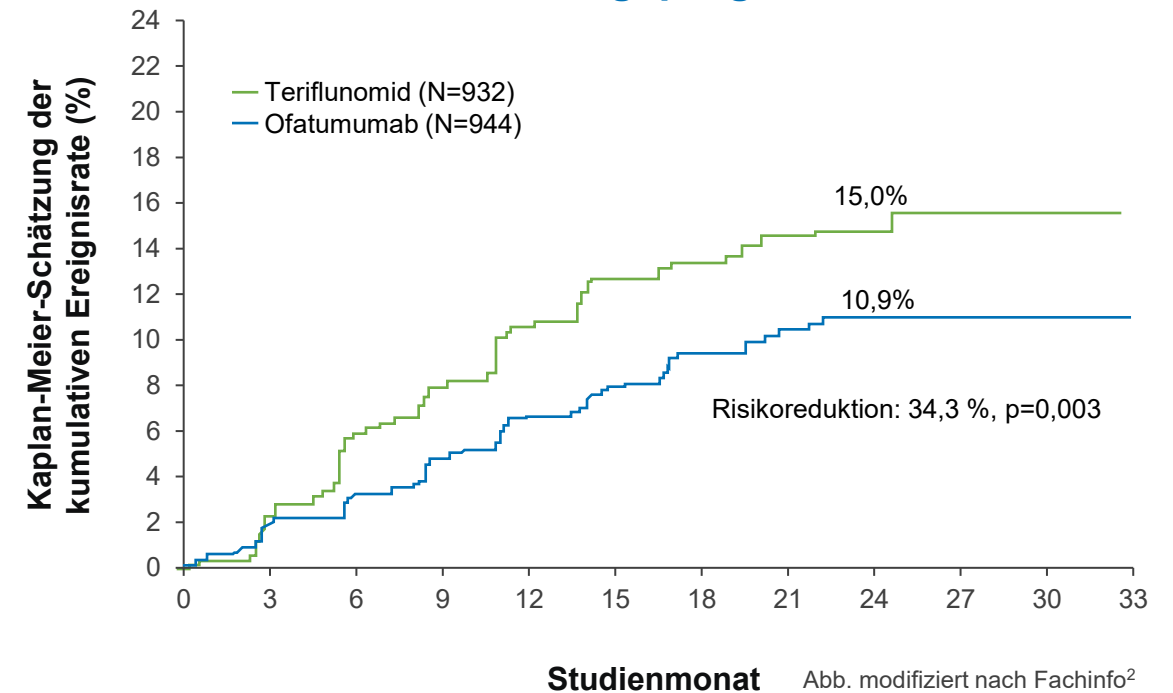
Eintritt der pharmakologischen und klinischen Wirkung bei HET – Anti-CD20-Therapien

Anzahl B-Zellen¹



- 2 Wochen nach Therapiestart: rasche und anhaltende Abnahme der B-Zellen auf < LLN (40 Zellen/μl) nach Initialbehandlung an Tagen 1, 7 und 14²
- Ab Woche 4 94 % der Patienten mit B-Zellspiegel < 10 Zellen/μl²
- Bis Woche 12 Anstieg auf 98 % der Patienten

Zeit bis zur ersten nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression^{2,3}



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

^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.

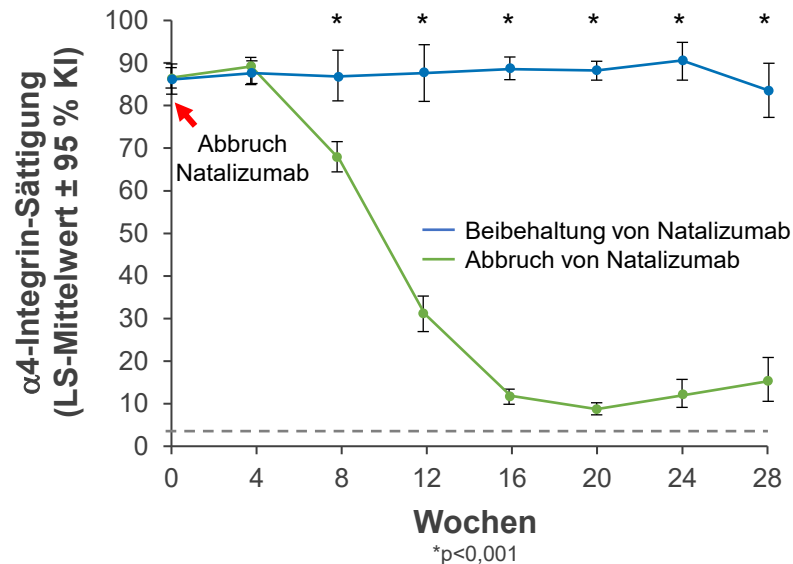
HET: Reversibilität der pharmakologischen Wirkung

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

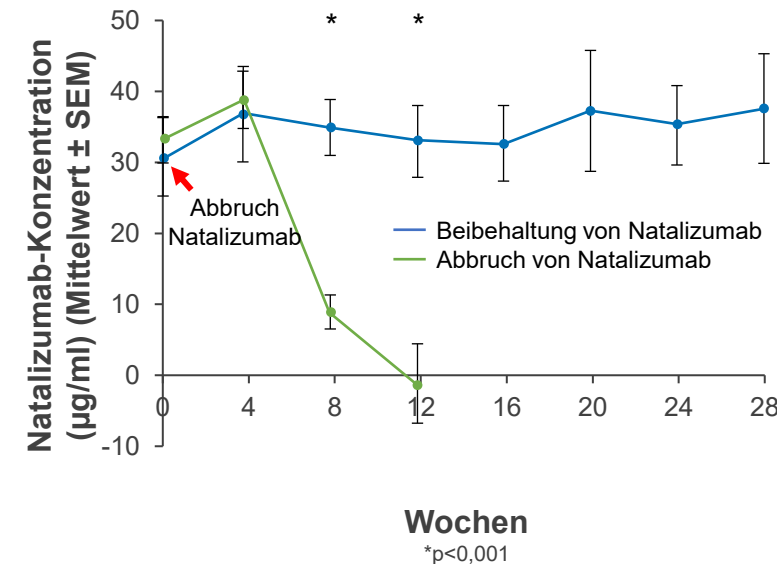
Natalizumab³:

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

$\alpha 4$ -Integrin-Sättigung



Natalizumab Konzentration



Abbildungen modifiziert nach Plavina et al. 2017³

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/µl) 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



Überlegungen zu Therapiesequenzen

Lymphozytenrekonstitution nach Dimethylfumarat

Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Therapieanpassung¹

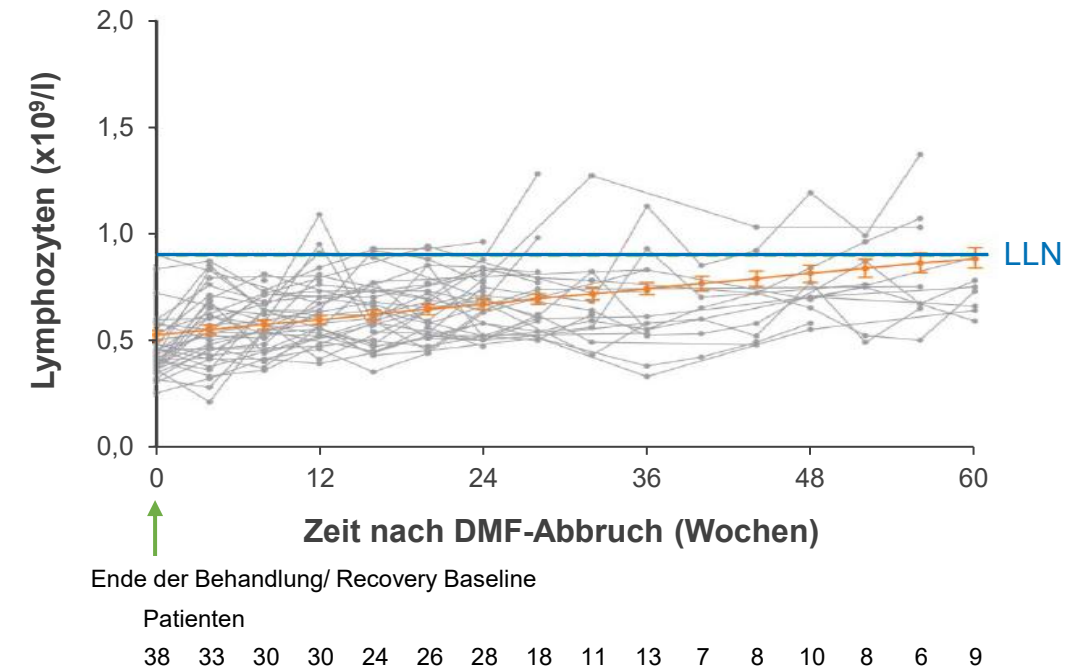
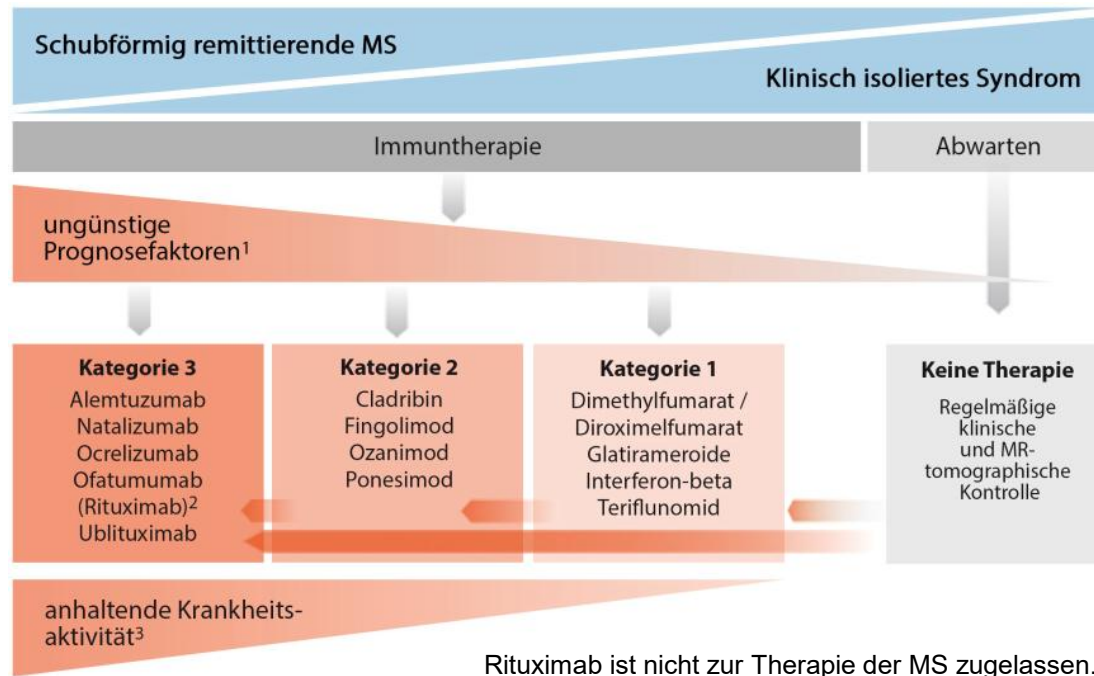


Abbildung modifiziert nach Chan et al. 2020²

- 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

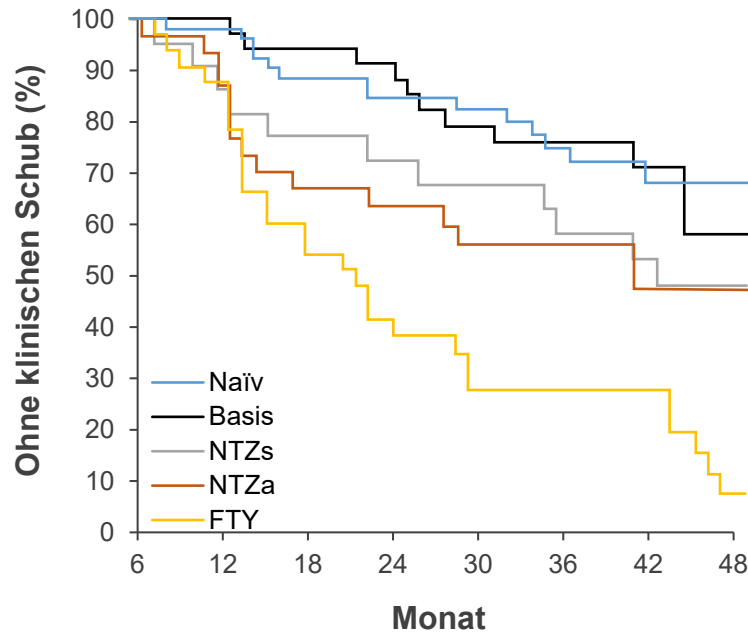
1. Hemmer B., Gehring K. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [DGN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

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

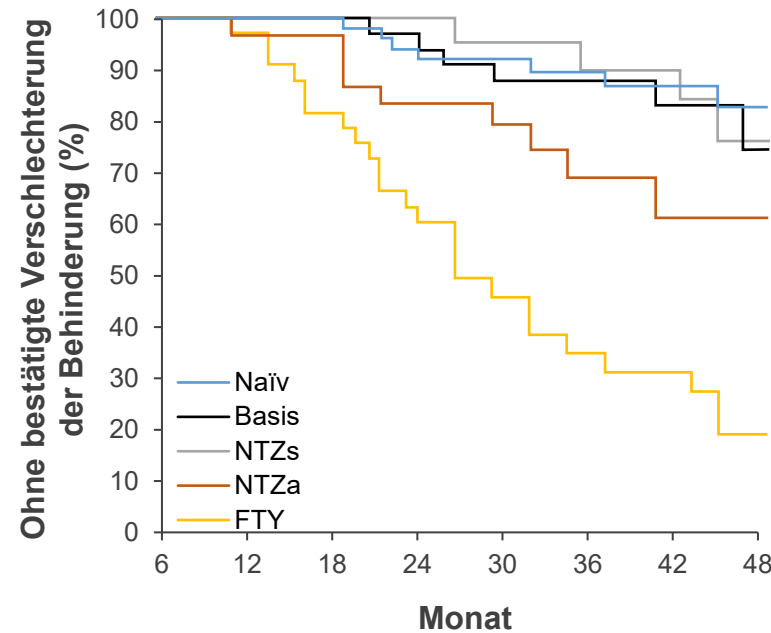
Alemtuzumab nach S1P-Modulatoren: Effektivität und Sicherheit abhängig von Vormedikation*



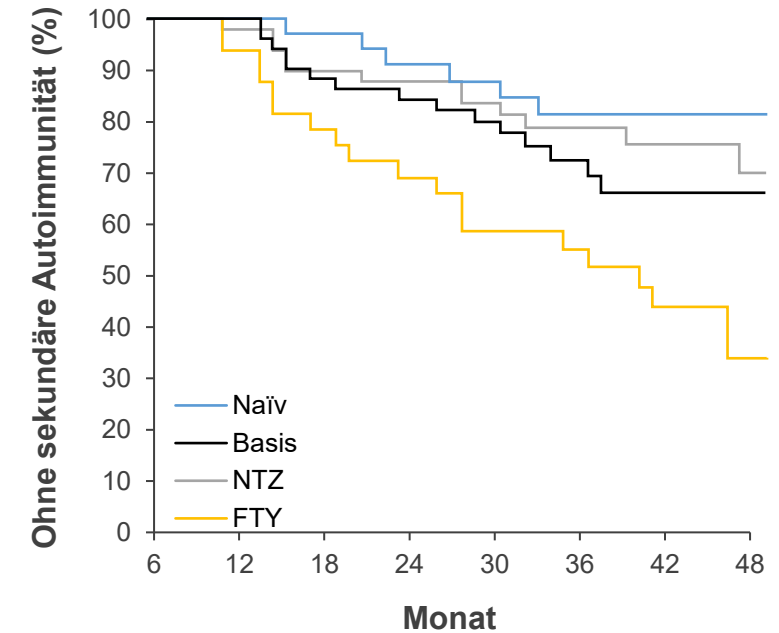
Zeit bis zum ersten Schub



Behinderungsprogression
(best. nach 3 Monaten)



Auftreten der (ersten) sekundären Autoimmunerkrankung

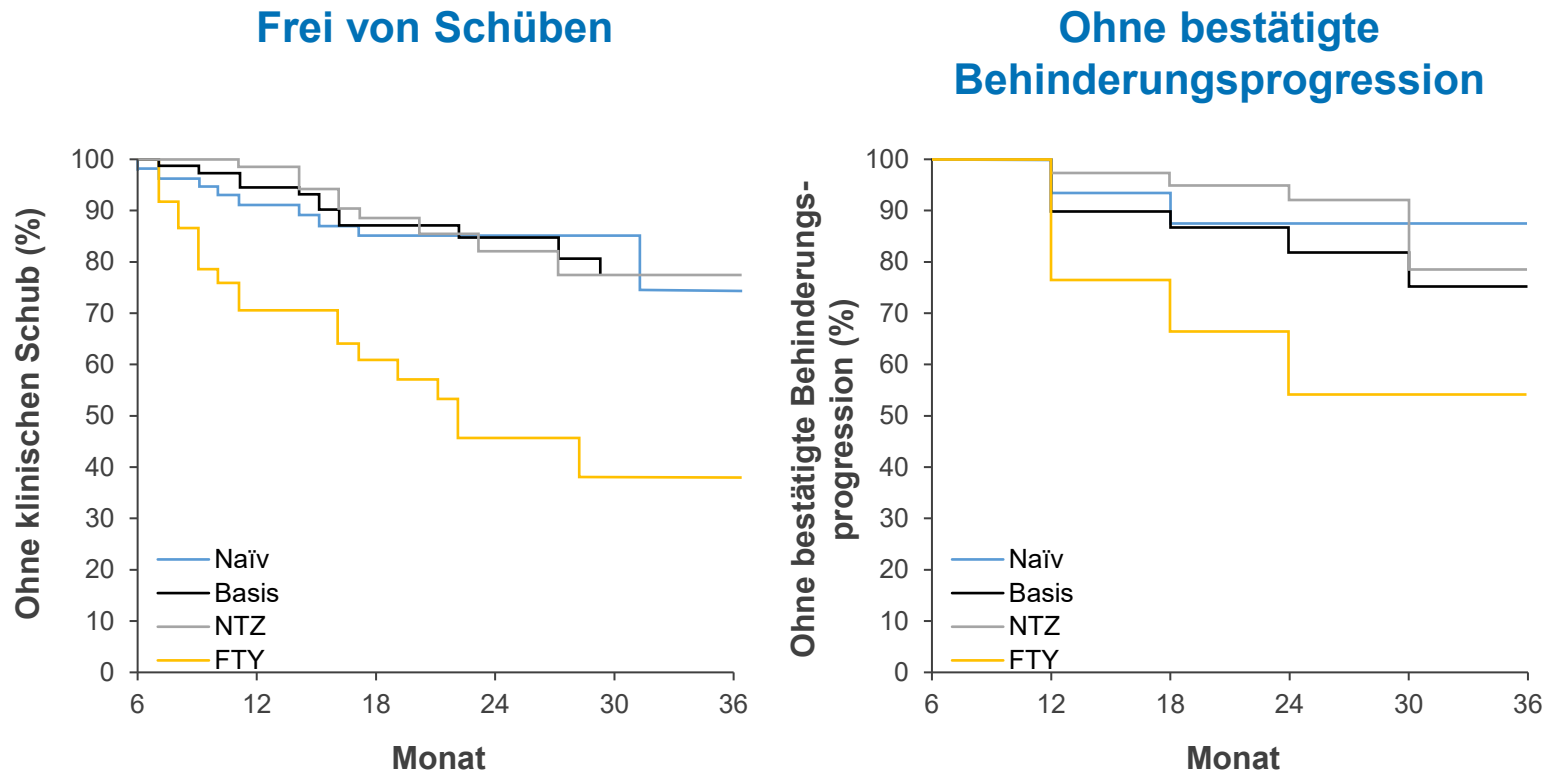


Im RWE-Setting zeigten die zuvor mit Fingolimod behandelten Patienten unter Alemtuzumab

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

Abbildungen modifiziert nach Pfeuffer et al. 2021

Ocrelizumab: Effektivität abhängig von Vormedikation



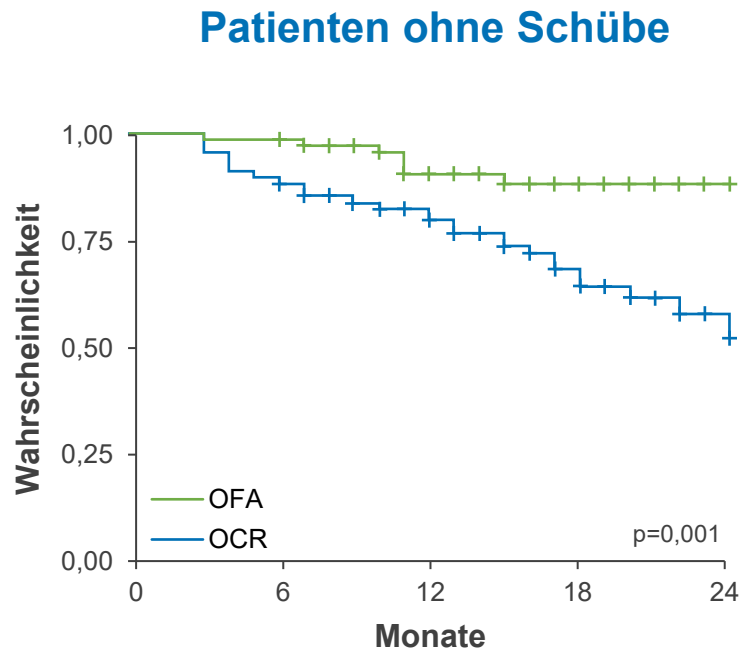
Abbildungen modifiziert nach Pfeuffer et al. 2023

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

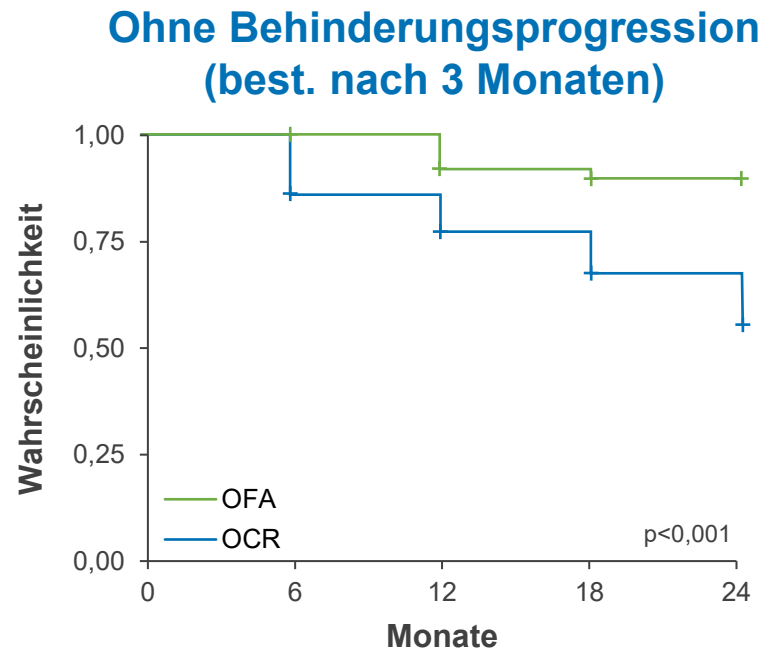
Vorthherapie mit Fingolimod relevanter Risikofaktor für:

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

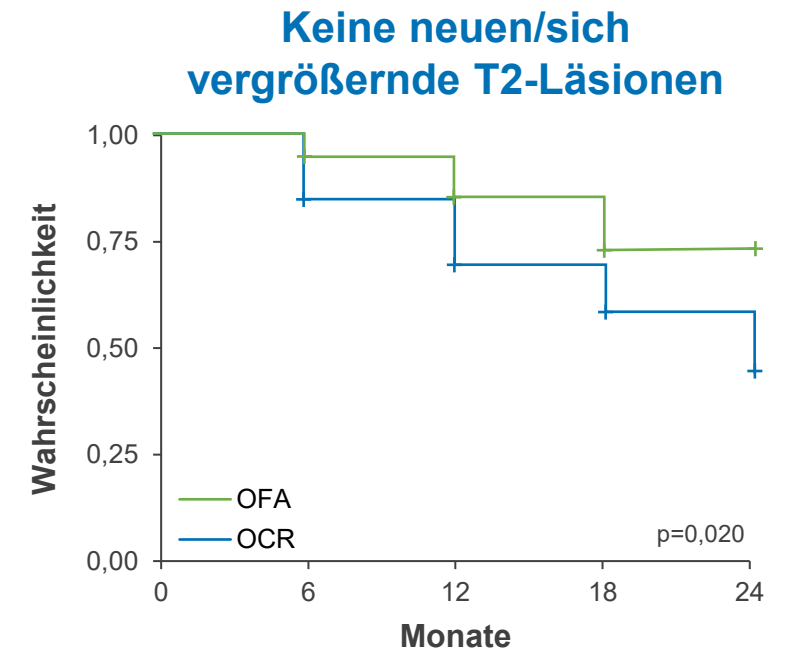
Anti-CD20-Therapien nach Fingolimod: Effektivität abhängig von Vormedikation



OCR	92	83	64	32	10
OFA	73	72	51	21	5



OCR	92	92	70	46	22
OFA	73	73	63	36	16

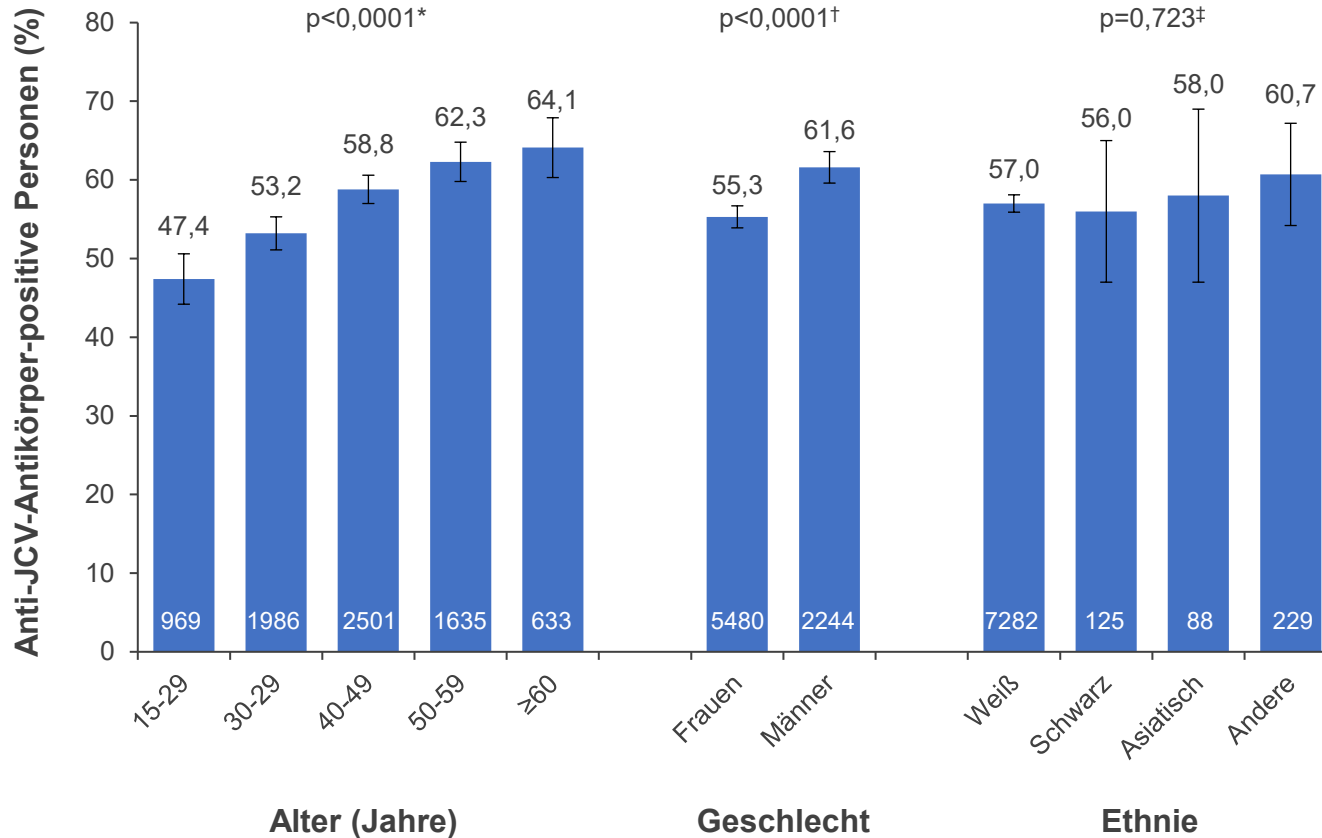


OCR	92	92	70	38	16
OFA	73	73	59	35	14

Die **Umstellung auf Ofatumumab** nach **Vorthherapie 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

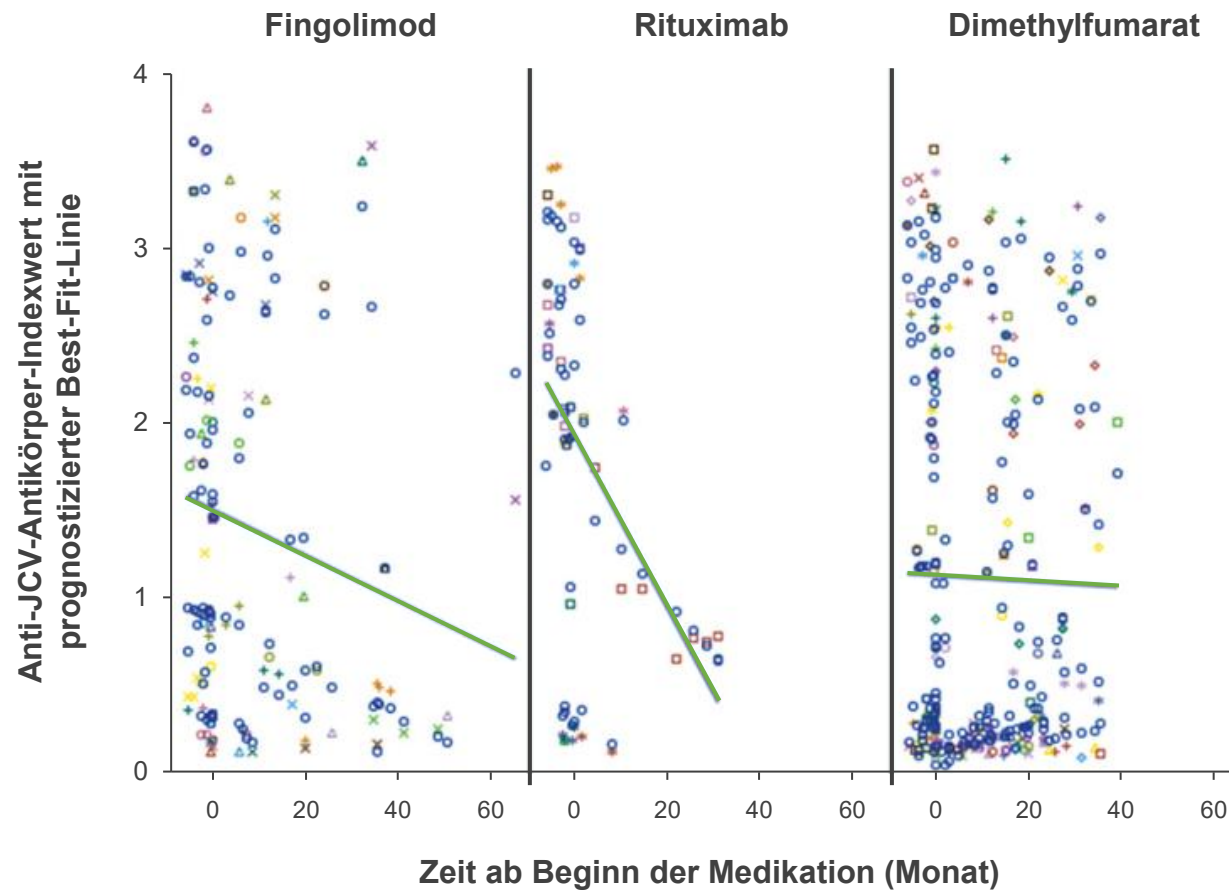
Abbildung modifiziert nach Bozic et al. 2014¹

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.

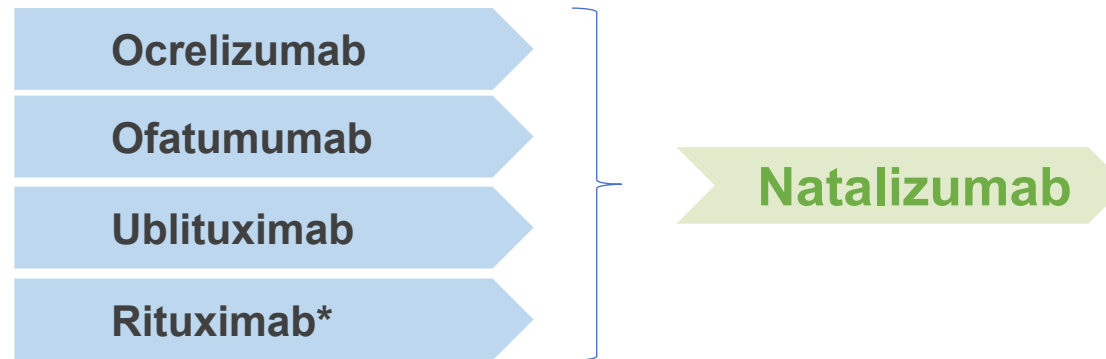
1. Bozic C et al. Eur J Neurol. 2014;21:299-304; 2. Arzt-Information & Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die Natalizumab (i.v. & s.c.) erhalten. Version 22; Genehmigt vom PEI: März 2024; 3. Kolasa M et al. Acta Neurol Scand. 2016;133:391-397; 4. Bonek R et al. J Clin Med. 2021;10:1998.

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}



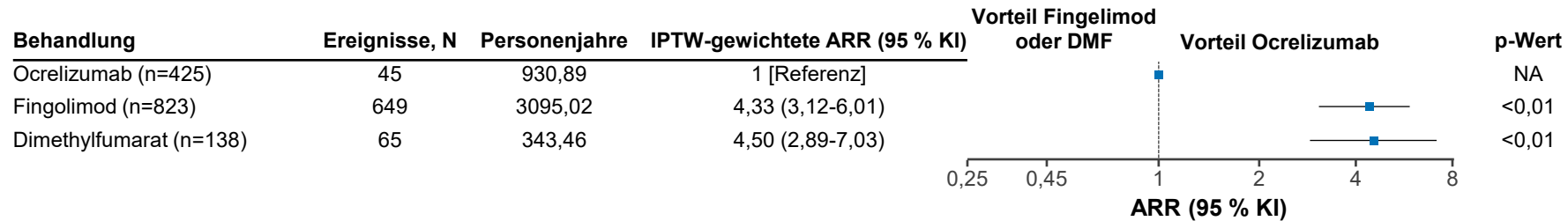
Der JCV-Test sollte bei der **Beurteilung des PML-Risikos mit Vorsicht** interpretiert werden,
**z.B. wenn eine Umstellung von Anti-CD20-
Therapien auf Natalizumab geplant ist.**

*Keine Zulassung zur Therapie der RRMS.

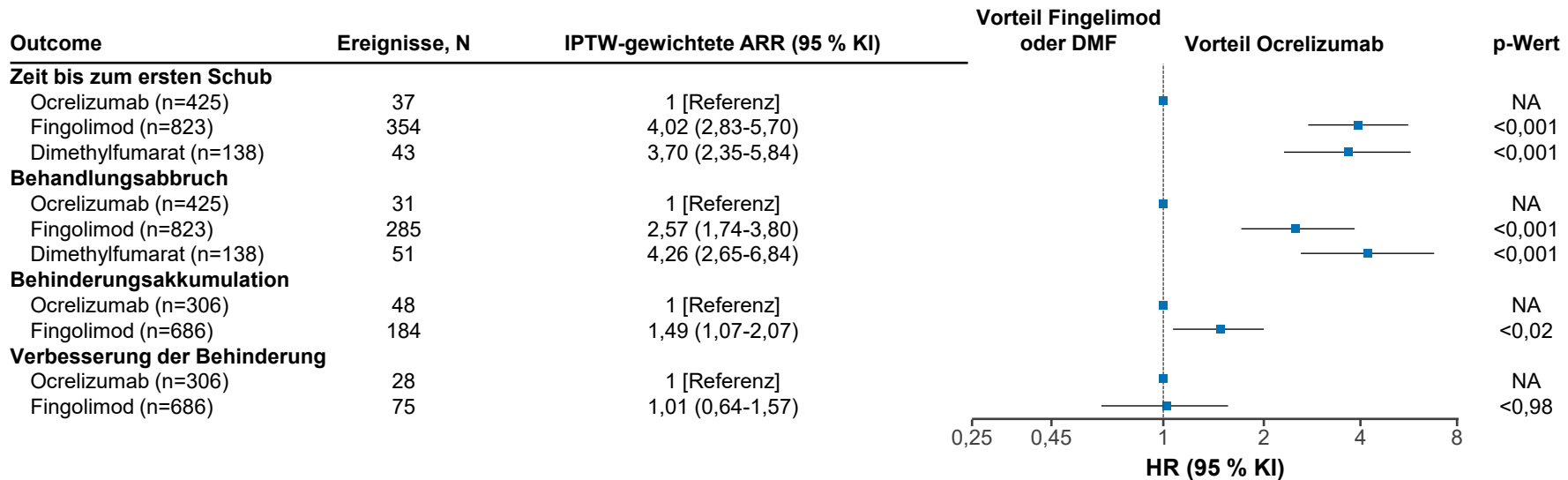
1. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419878340; 2. Baber U et al. J Neurol. 2018 Oct;265(10):2342-2345.

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

ARR-Ratio

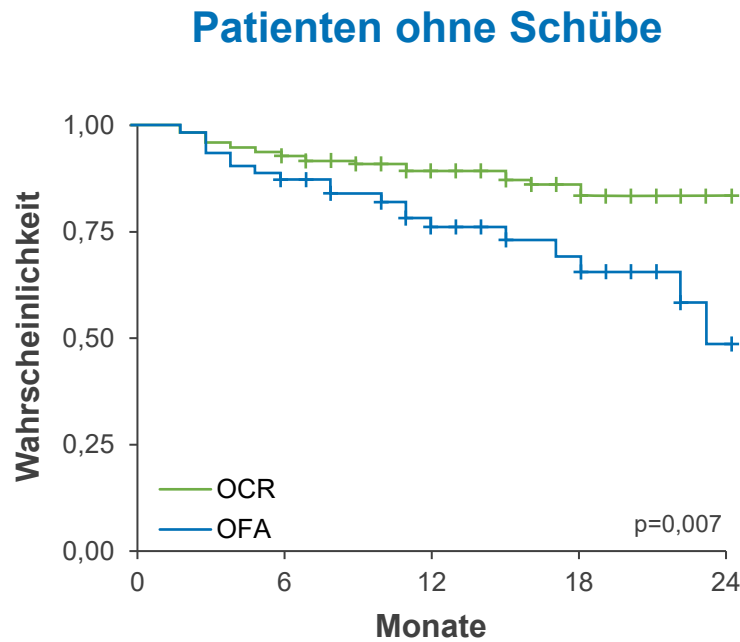


HR

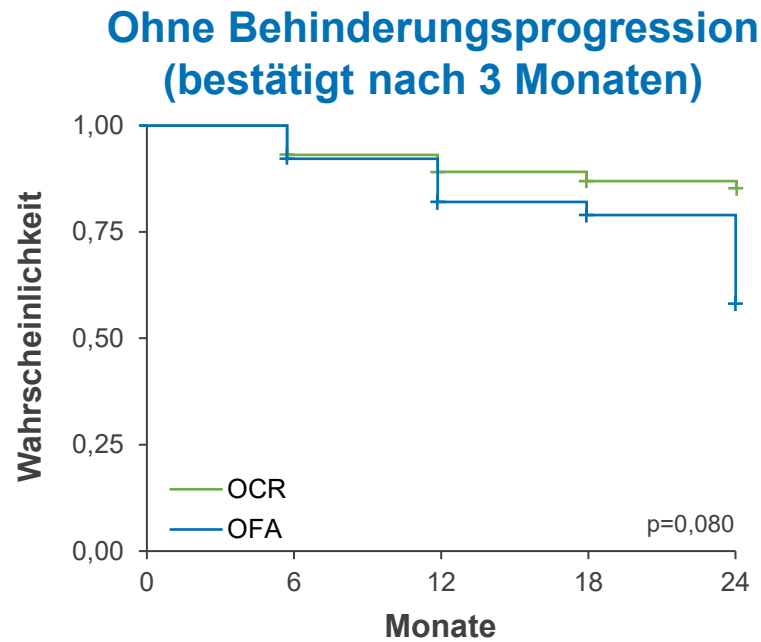


Jährliche Schubrate (ARR) und Risiken für die Outcomes gewichtet mittels Gewichtung mit inverser Behandlungswahrscheinlichkeit (IPTW)

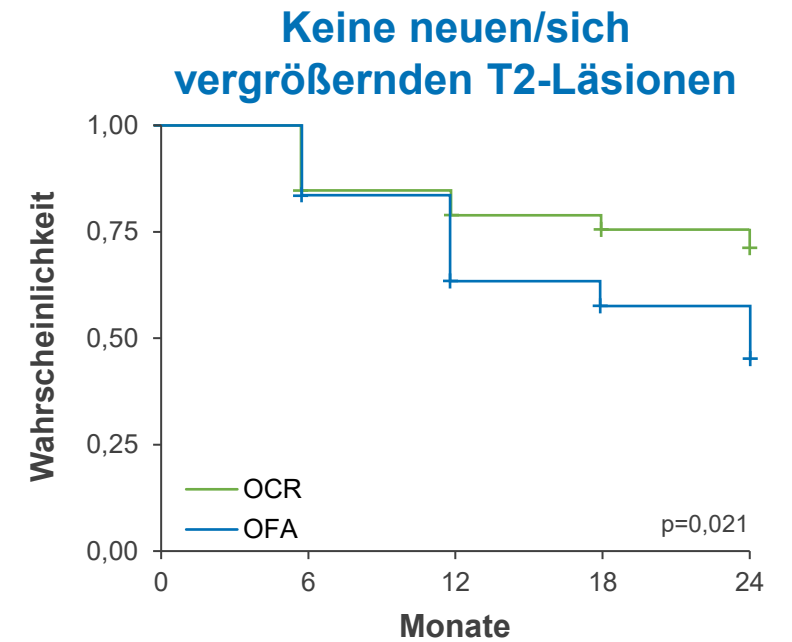
Anti-CD20-Therapien nach Natalizumab: Effektivität abhängig von Vormedikation



OCR	133	125	98	66	20
OFA	63	56	36	19	5



OCR	133	133	110	85	43
OFA	63	63	47	27	11



OCR	132	132	98	71	32
OFA	62	62	42	21	9

Abbildungen modifiziert nach Meuth et al. 2025

Nach **Vorthherapie 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

Sicherheitsaspekte bei Anti-CD20-Therapien¹

Erhöhtes Infektionsrisiko

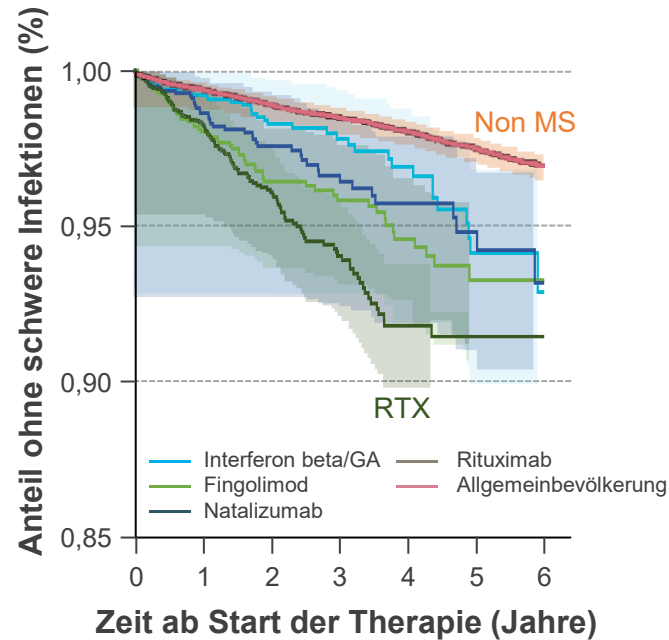
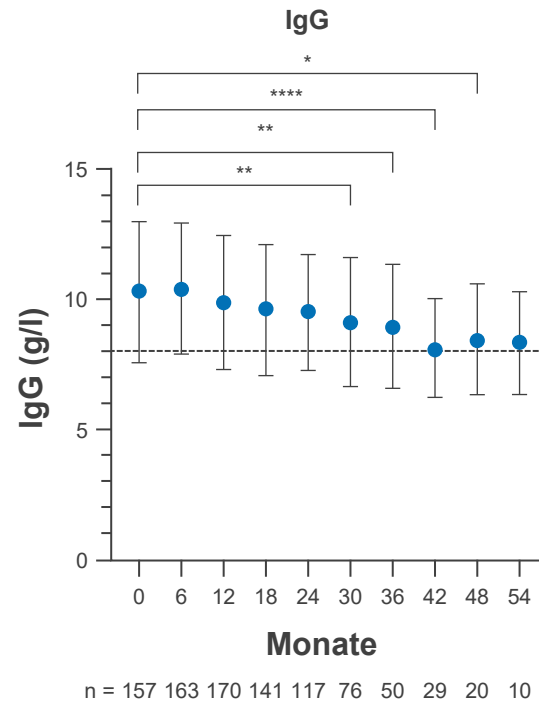


Abbildung modifiziert nach Luna G et al. 2020¹

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

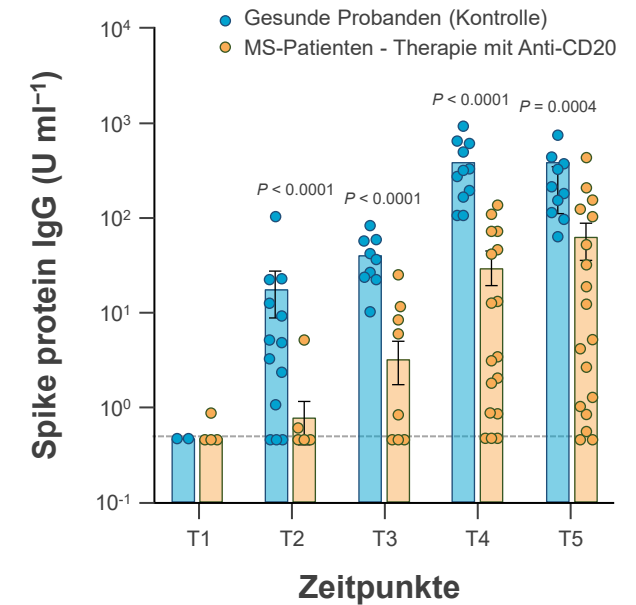


Abbildung modifiziert nach Apostolidis SA et al. 2021³

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

Baseline-Charakteristika

Angepasste („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
Vorthherapie mit Basistherapien (%)	151 (27,8)	134 (32,1)	0,0346
Vorthherapie mit S1P-RM (%)	92 (16,9)	73 (17,5)	0,0184
Vorthherapie 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)

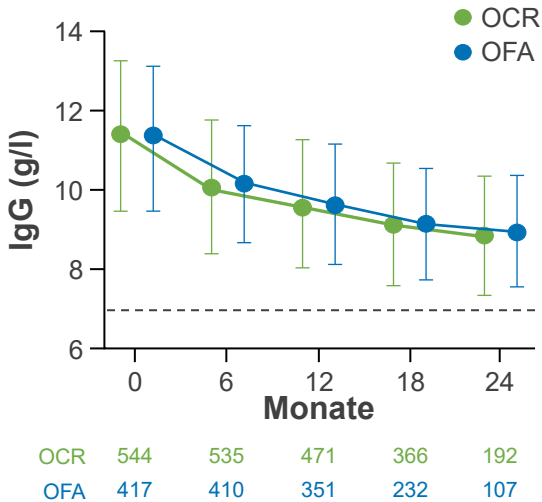


Abbildung modifiziert nach Baumgart et al. 2024

CD19 B-Zellen /μl

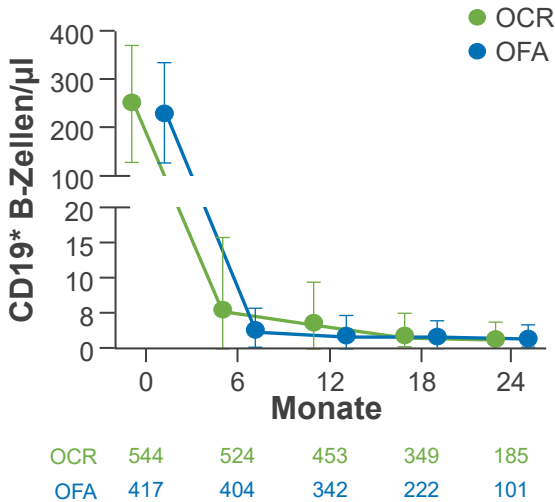
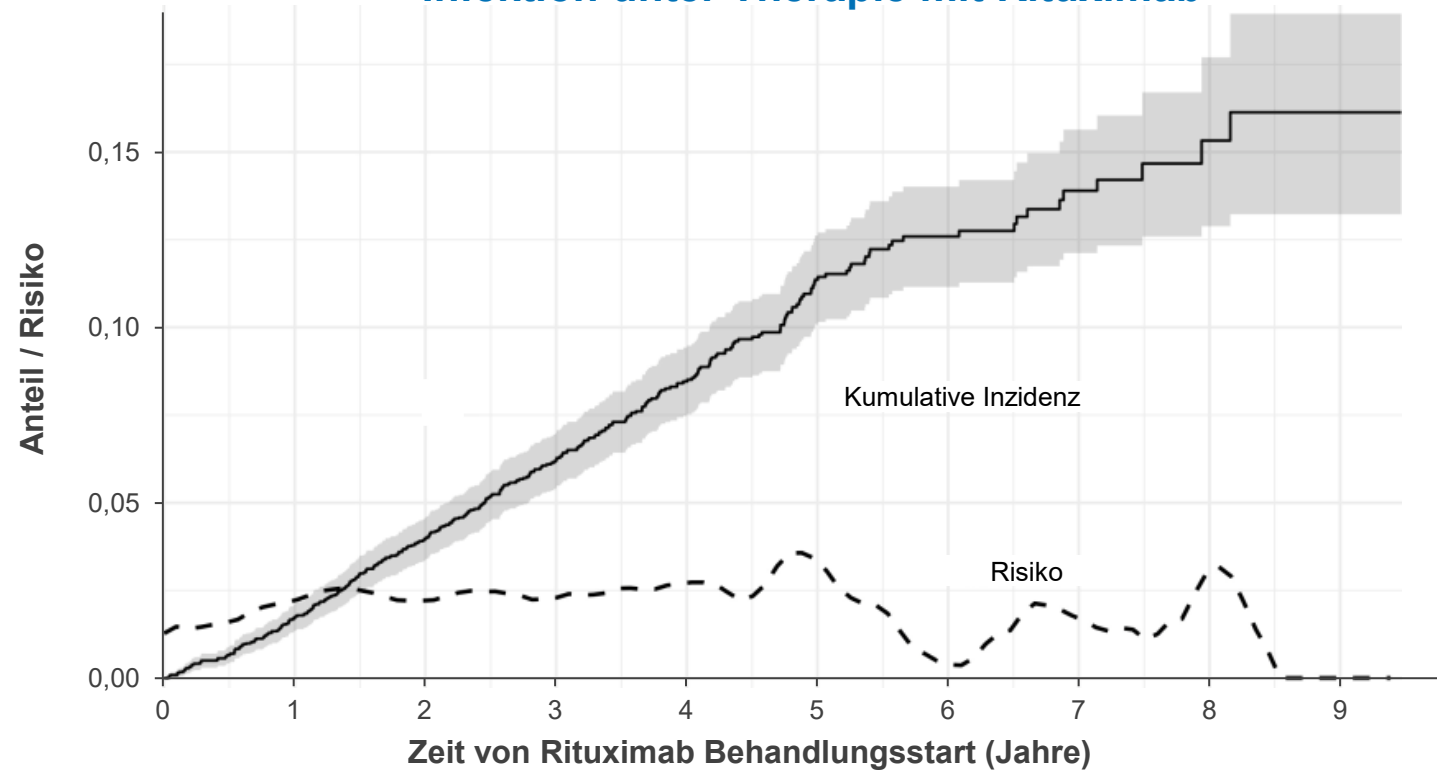


Abbildung modifiziert nach Meuth et al. 2025

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

Infektionen: Anti-CD20-Therapien und längere Expositionszeit

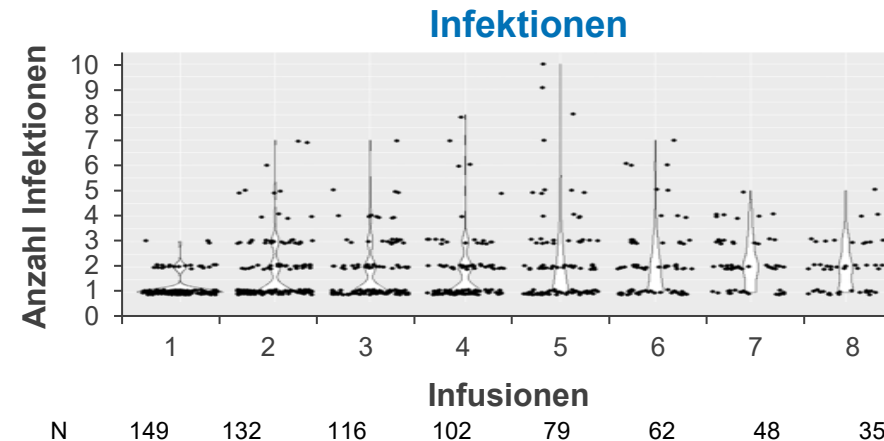
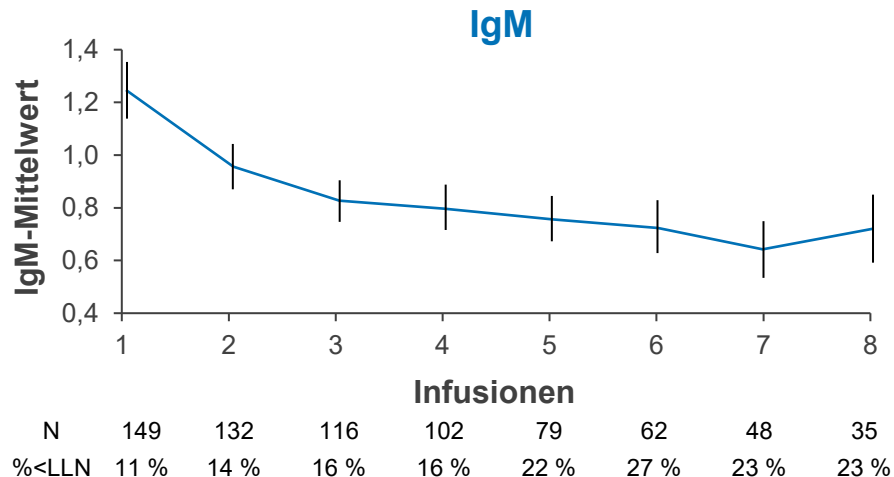
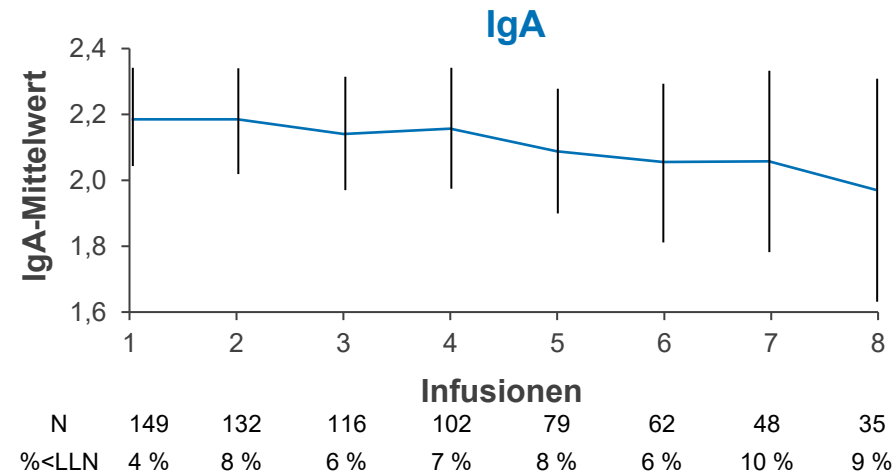
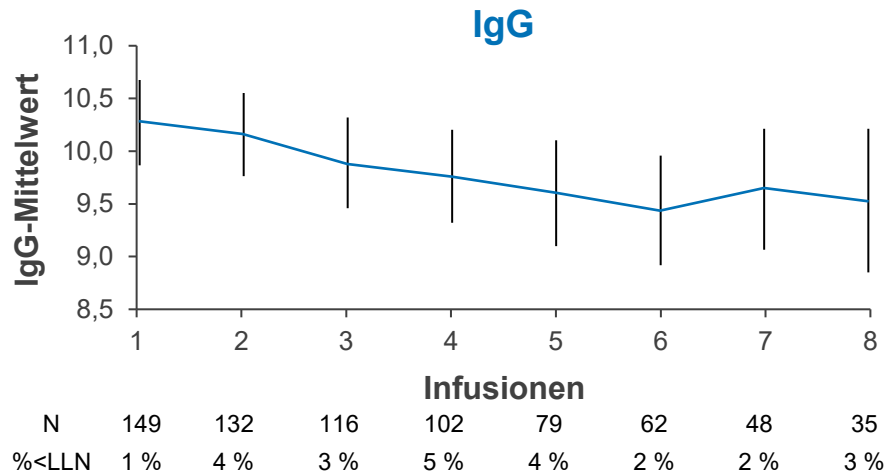
Kumulative Inzidenz (95 % KI) und Risiko für schwere Infektion unter Therapie mit Rituximab



Patienten	4694	4087	3346	2554	1812	1089	578	317	123	33
Ereignisse	0	77	164	233	286	331	343	349	352	353

- 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.

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



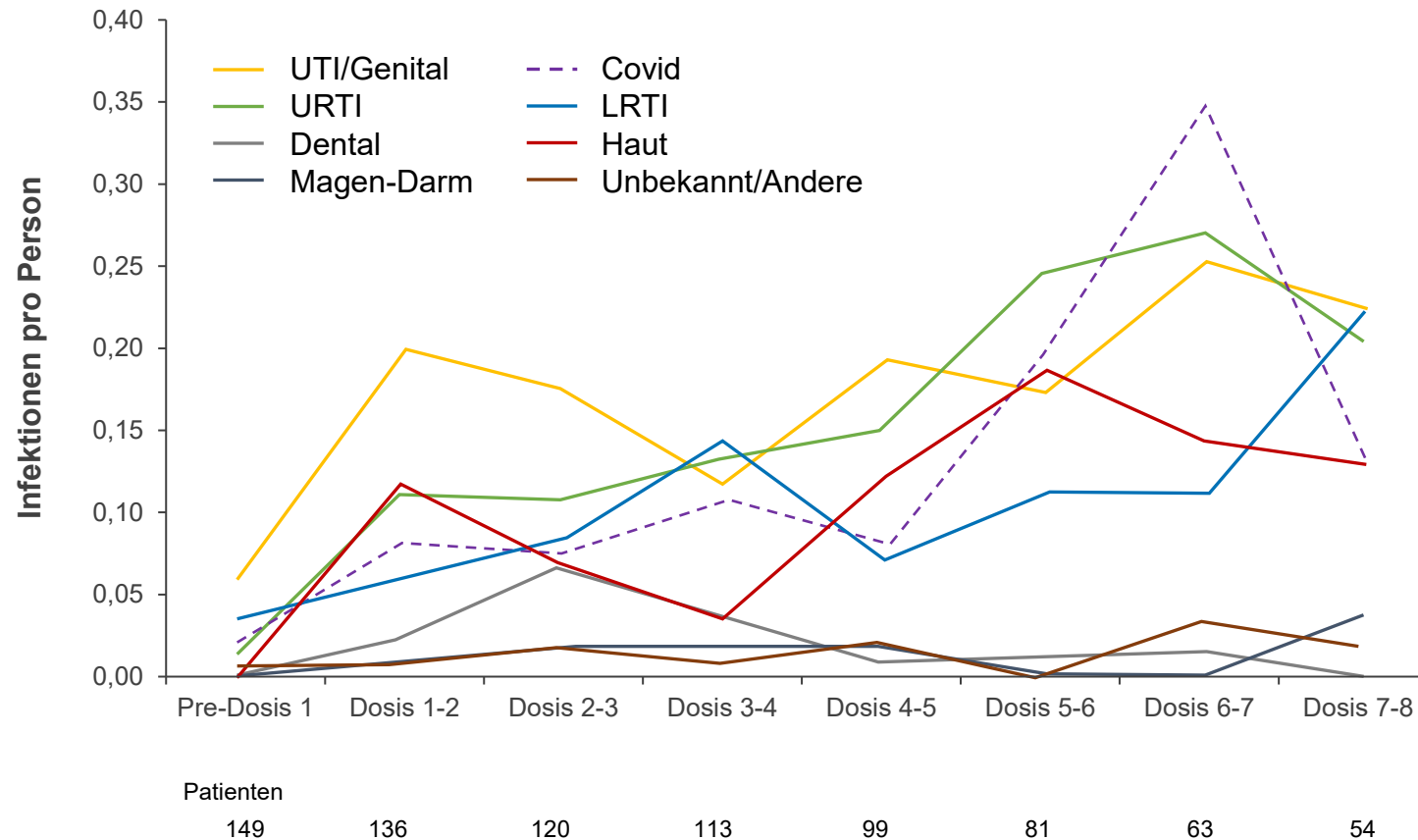
Jährliche Abnahme der Immunglobulin:

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

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

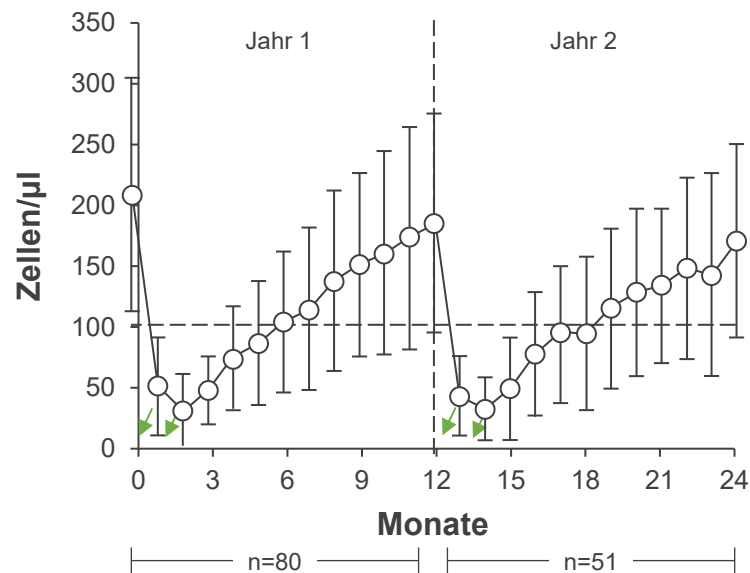
Die Infektionsraten waren nicht nur mit dem Gesamt-Ig-Spiegel assoziiert, sondern auch unabhängig davon mit Alter, Komorbidität und weiblichem Geschlecht.

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

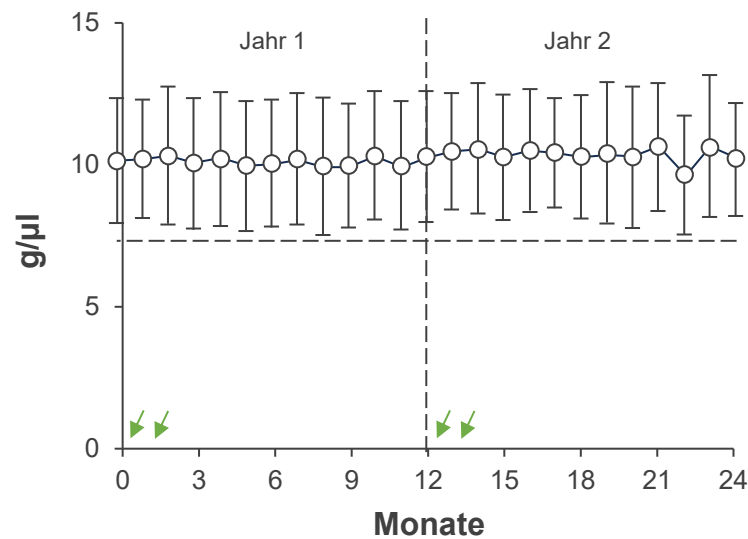


Hämatologische Parameter unter Cladribin

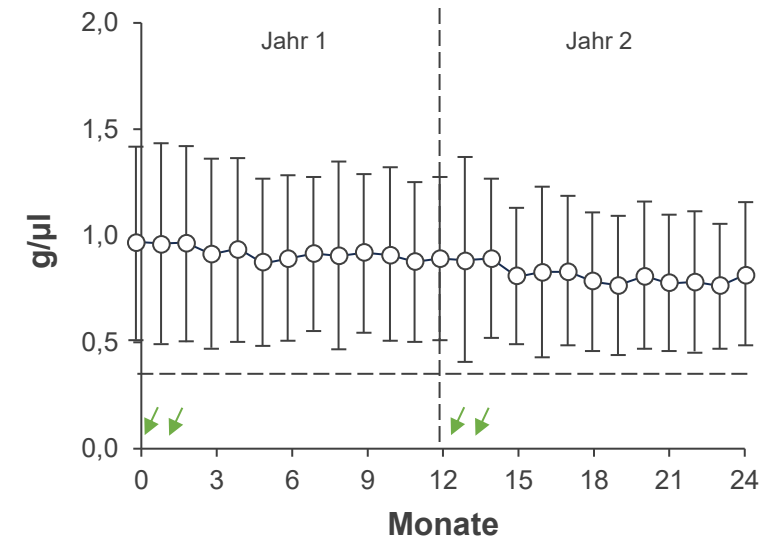
B-Zellen



IgG

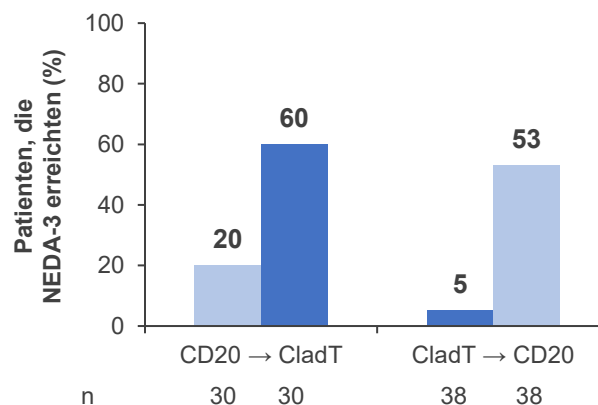
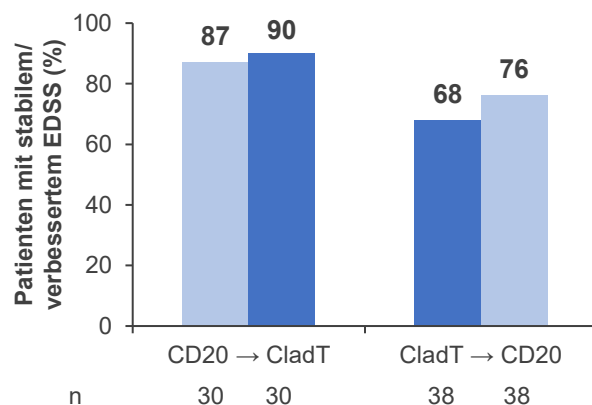
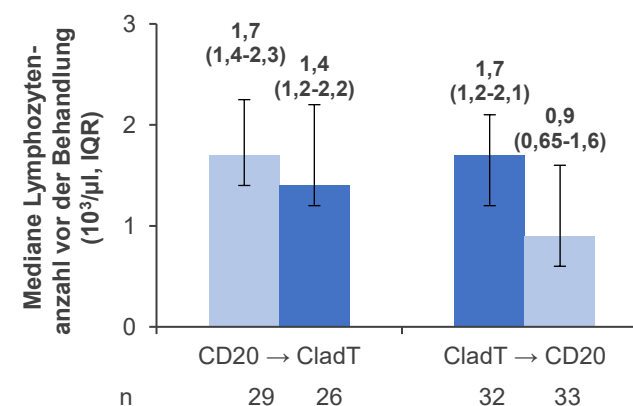
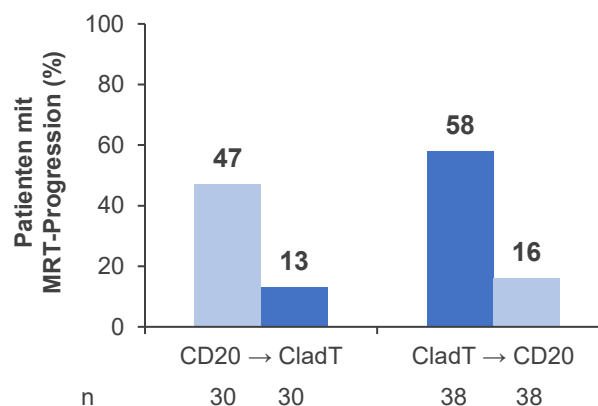
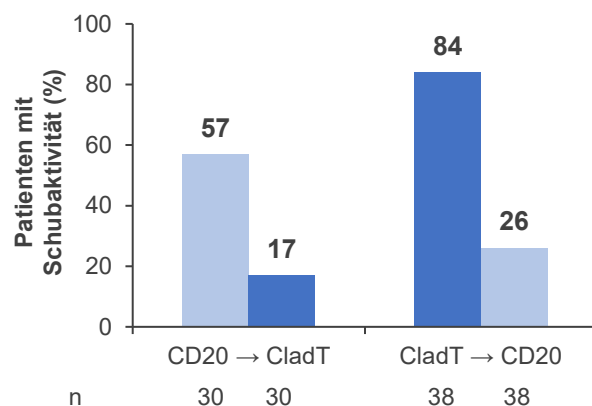


IgM

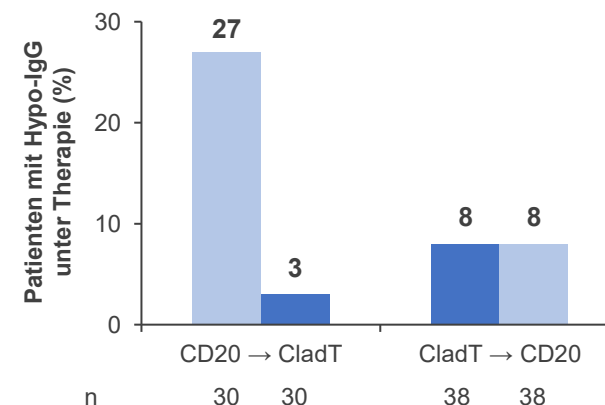


Abbildungen modifiziert nach Rolfes L et al. Mult Scler Rel Disord. 2022

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



- Ausreichende Erholung der Lymphozyten vor Behandlung



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

- 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 Wechselemöglichkeiten 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.