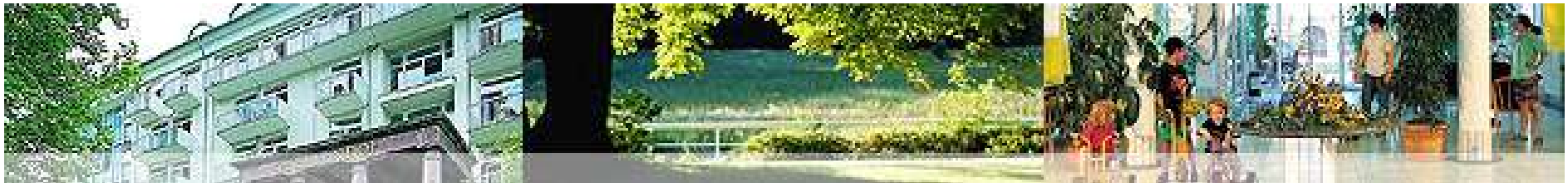


Immuntherapie der Multiplen Sklerose



**Prof. Dr. med. Peter Flachenecker
Chefarzt
Neurologisches Rehabilitationszentrum
Quellenhof Bad Wildbad**

QUELLENHOF

Allgemeine Maßnahmen

Schubtherapie

Immuntherapie

Therapie der Symptome

Moderne Behandlung der Multiplen Sklerose

19 Wirkstoffe 28 Präparate

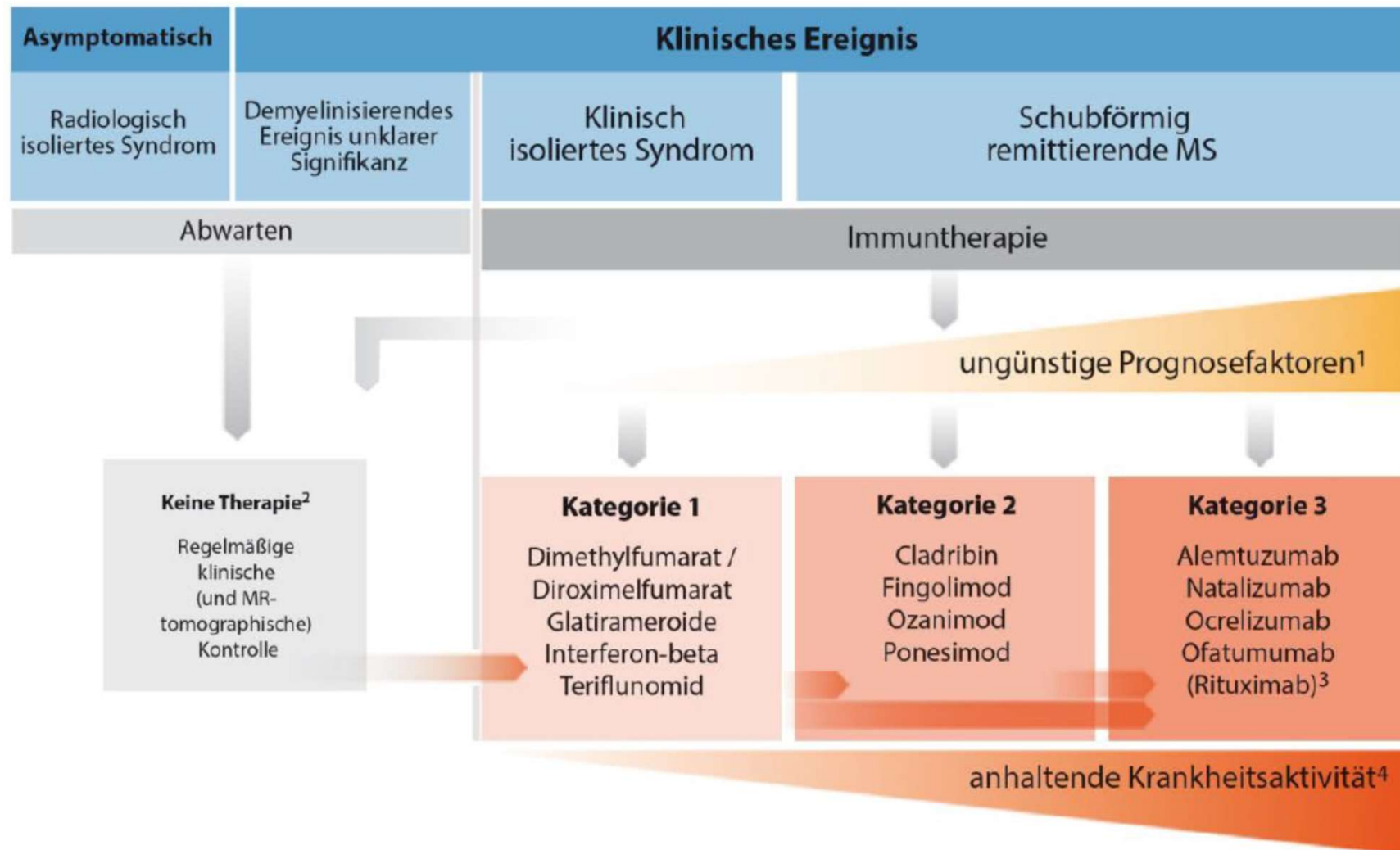
Immuntherapie der MS

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Appl.
Interferon-β 1b	Betaferon®	8 MIU jeden 2. Tag	s.c.
Interferon-β 1a	Avonex™	30 µg 1x/Woche	i.m.
	Plegridy®	125 µg alle 2 Wochen	s.c.
	Rebif®	22/44 µg 3x/Woche	s.c.
Glatirameracetat	Copaxone®	3 x 40 mg / 7 x 20 mg pro Woche	s.c.
	Clift®	3 x 40 mg / 7 x 20 mg pro Woche	s.c.
Azathioprin	Imurek®	150 mg/Tag	oral
Mitoxantron	Ralenoa®	5–12 mg/qm alle 3 Mo	i.v.
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 - 6 Wochen	i.v. / s.c.
	Tyruko®	300 mg alle 4 Wochen	i.v.
Fingolimod	Gilenya®	1 Kapsel 0,5 mg/Tag	oral
Teriflunomid	Aubagio®	1 Tablette 14 mg/Tag	oral
Alemtuzumab	Lemtrada®	3 - 5 Infusionen pro Jahr	i.v.
Dimethylfumarat	Tecfidera®	2 Kapseln á 240 mg	oral
Cladribin	Mavenclad®	2 Zyklen pro Jahr	oral
Ocrelizumab	Ocrevus®	1 Infusion / Injektion alle 6 Monate	i.v. / s.c.
Siponimod	Mayzent®	1 Kapsel á 2 mg	oral
Ozanimod	Zeposia®	1 Kapsel á 0,25 – 1 mg	oral
Ofatumumab	Kesimpta®	1 Injektion á 20 mg einmal pro Monat	s.c.
Ponesimod	Ponvory®	1 Filmtablette á 20 mg	oral
Diroximelfumarat	Vumerity®	2 x 2 Kapseln á 231 mg	oral
Ublituximab	Briumvi®	1 Infusion alle 6 Monate	i.v.
Tegomilfumarat	Riulvy®	2 x 1 Kapsel á 348 mg	oral

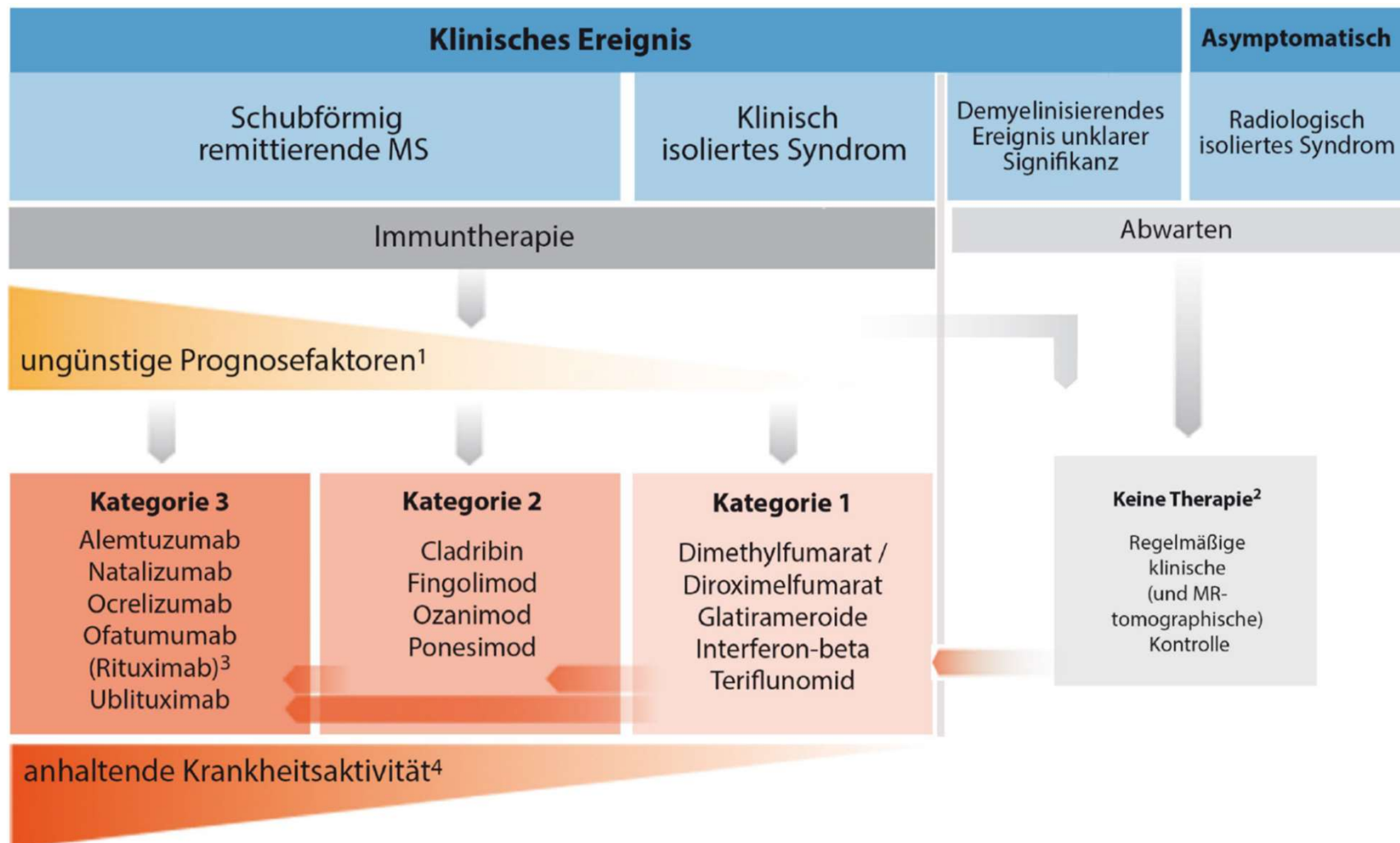
Immuntherapie der MS

Wirksamkeits-kategorie	Schubratenreduktion im Vergleich zu Plazebo	Medikamente
Kategorie 1	30 – 50 %	Beta-Interferone, Fumarate, Glatirameramide, Teriflunomid
Kategorie 2	50 – 60 %	Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod
Kategorie 3	> 60 % oder > 40 % i. Vgl. zu Substanzen der Kategorie 1	Alemtuzumab, Natalizumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab, Rituximab)

Therapie der schubförmigen MS



Therapie der schubförmigen MS



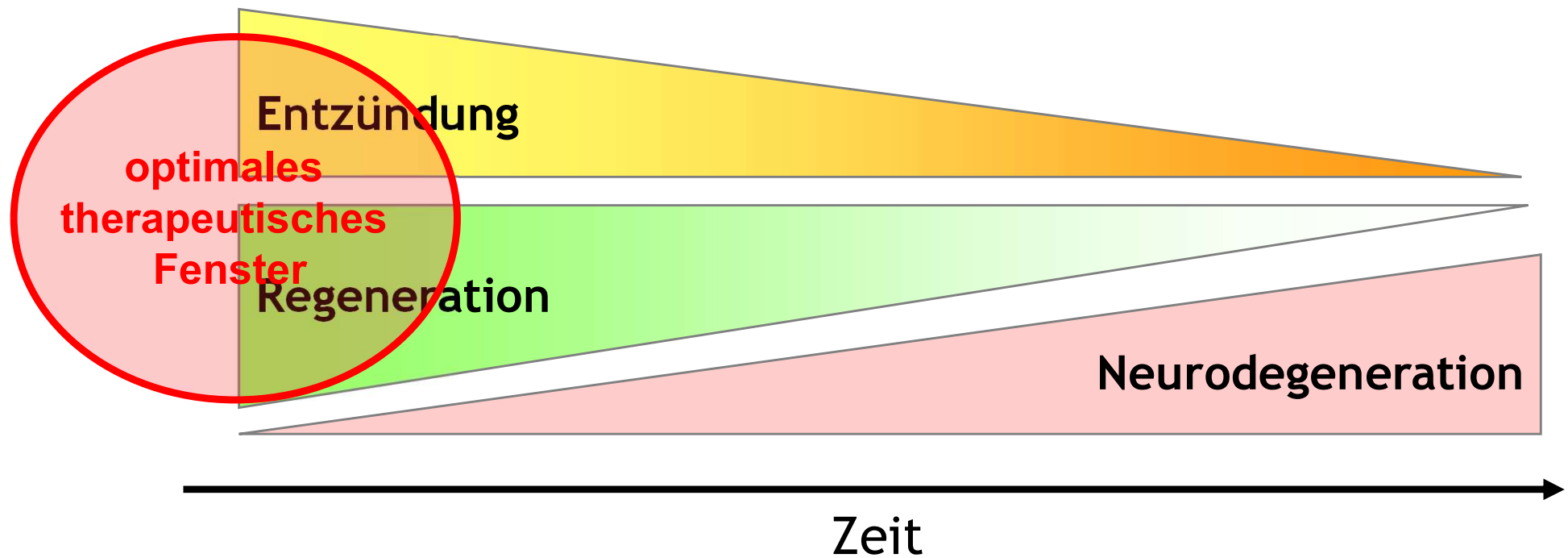
Ziele der Immuntherapie

Freiheit von Krankheitsaktivität

- Kein Schub
- Keine Behinderungsprogression
- Keine neuen MRT-Herde

→ Stabilität

Pathomechanismen der MS



Immuntherapie der MS

Wirksamkeits-kategorie	Schubratenreduktion im Vergleich zu Plazebo	Medikamente
Kategorie 1	30 – 50 %	Beta-Interferone, Fumarate, Glatirameramide, Teriflunomid
Kategorie 2	50 – 60 %	Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod
Kategorie 3	> 60 % oder > 40 % i. Vgl. zu Substanzen der Kategorie 1	Alemtuzumab, Natalizumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab, Rituximab)

Effekte von Interferon- β

- **Schubrate**
 - Reduktion um etwa 1/3
 - weniger schwere Schübe
 - weniger Kortisontherapien
- **Behinderungsprogression**
 - weniger starke Zunahme
- **MRT-Läsionen**
 - weniger KM-Herde
 - weniger neue Herde
 - weniger Hirnatrophie

Nebenwirkungen

- **Reaktionen an den Injektionsstellen**
 - Rötungen, Verhärtungen, selten Hautschädigung
- **Grippeähnliche Symptome**
 - Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit
 - Kopf- und Gliederschmerzen
- **Depression (?)**
- **Laborwertveränderungen**
 - Leberwerterhöhung
 - Blutbildveränderungen (Leukopenie)

Interferone vs. Glatiramerazetat

- **REGARD**

- IFN-beta 1a 44 µg vs Glatiramerazetat
- Zeit bis zum ersten Schub während 96 Wochen

- **BEYOND**

- IFN-beta 1b 16 MIU vs 8 MIU vs Glatiramerazetat
- Risiko eines MS-Schubes

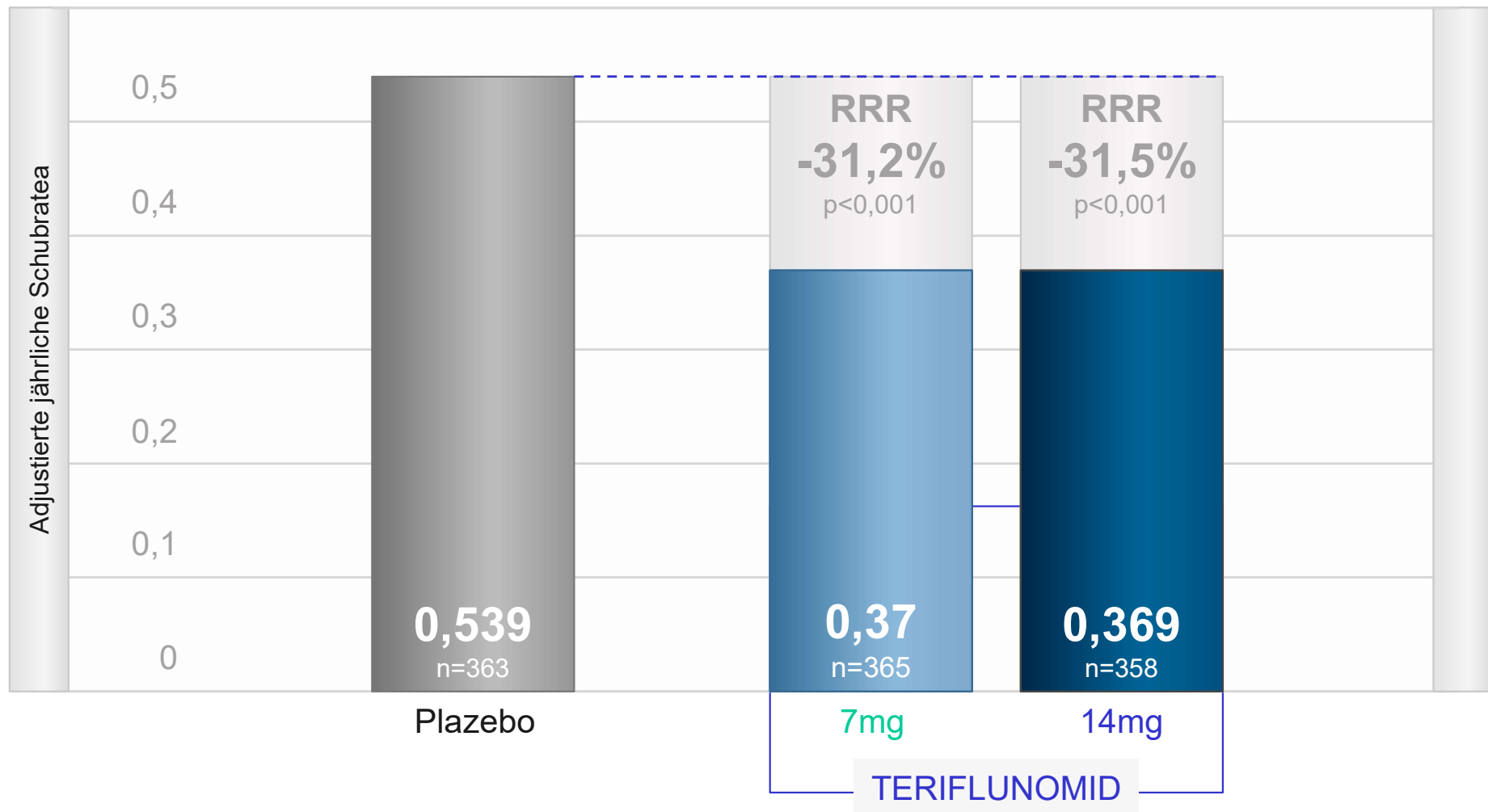
- **BECOME**

- IFN-beta 1b 8 MIU vs Glatiramerazetat
- Aktive Herde in der MRT

Nebenwirkungen

- **Reaktionen an den Injektionsstellen**
 - Rötungen, Verhärtungen, selten Hautschädigung
 - Lipoatrophie (umschriebener Fettgewebsverlust)
- **SPIRS**
 - Systemische Post-Injektions-Reaktion (10%)
 - Flush, Atemnot, Brustschmerzen
 - Ca. 1 min. nach Injektion, hält 5 – 15 min. an, selten 1 h
 - Harmlos! Kann sich aber wiederholen
- **Laborwertveränderungen**
 - Leberwerterhöhung
 - Blutbildveränderungen

Aubagio® (Teriflunomid)



Nebenwirkungen

- **Gastrointestinale Beschwerden**
 - Durchfall, Übelkeit
 - Häufigkeit 13 bzw. 18 %
- **Haarausdünnung**
 - Vor allem zu Therapiebeginn
 - Häufigkeit 13 %
- **Blutdruckerhöhung**
- **Nicht anwenden in der Schwangerschaft**
 - Mißbildungen möglich

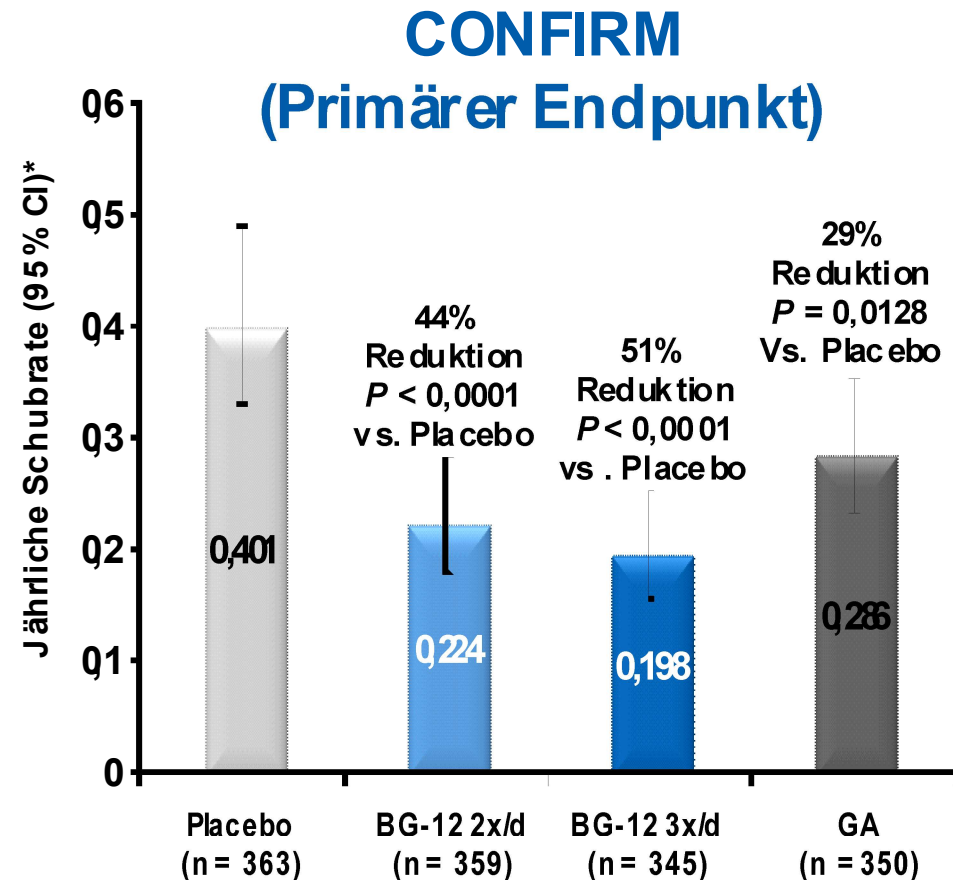


Fumarate (Fumarsäure)

- Dimethylfumarat (z. B. Tecfidera®)
- Diroximelfumarat (Vumerity®)
- Tegomilfumarat (Riulvy®)

Wirksame Substanz bei allen ist Monomethylfumarat.

Diroximel- und Tegomilfumarat sind Weiterentwicklungen von Dimethylfumarat und besser magenverträglich.



Nebenwirkungen

- **Gastrointestinale Beschwerden (Tecfidera®)**
 - Häufigkeit ca. 40 %
 - Vor allem in den ersten 4 Wochen
 - Schmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen
- **Vorübergehende Hautrötungen („Flush“)**
 - Häufigkeit ca. 35 %
 - Vor allem in den ersten 4 Wochen
 - Kann mit ASS 250 mg verhindert werden
- **Leberwerterhöhung**
- **Leuko-/Lymphopenie**
 - Häufigkeit etwa 6 %
 - assoziiert mit PML (12 Fälle bei > 600.000 Patienten, Stand 3/2024)



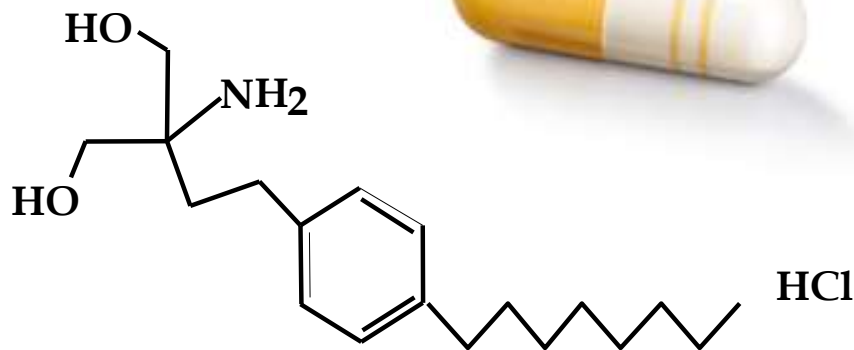
Immuntherapie der MS

Wirksamkeits-kategorie	Schubratenreduktion im Vergleich zu Plazebo	Medikamente
Kategorie 1	30 – 50 %	Beta-Interferone, Fumarate, Glatirameramide, Teriflunomid
Kategorie 2	50 – 60 %	Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod
Kategorie 3	> 60 % oder > 40 % i. Vgl. zu Substanzen der Kategorie 1	Alemtuzumab, Natalizumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab, Rituximab)

Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren

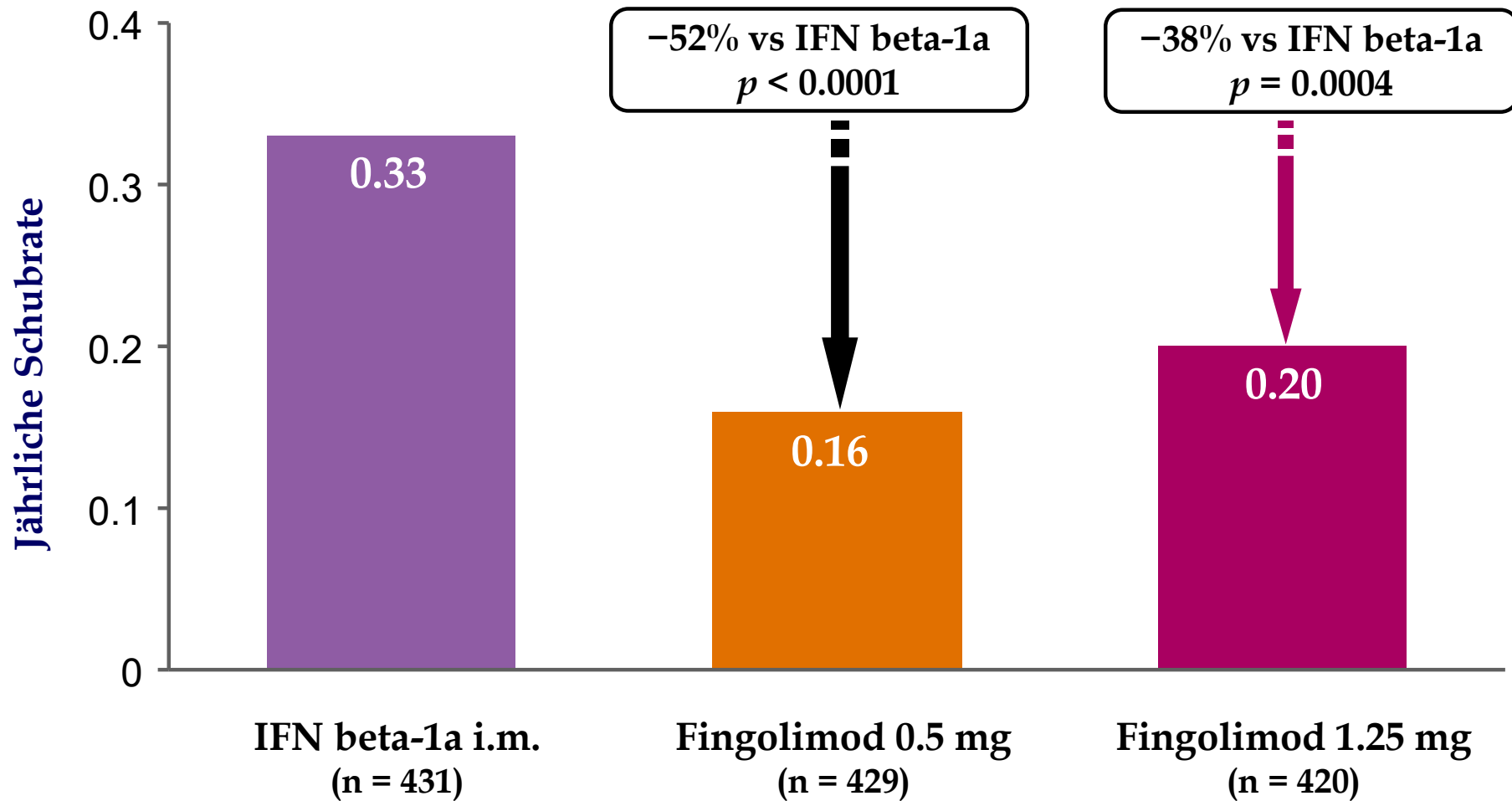
Erster Vertreter:
Gilenya[®] (Fingolimod)

Synthetisches Analog eines
Metaboliten des Pilzes *Isaria
sinclairii*
("Myoricin")



Fujita et al. *J Antibiot* 1994;47:208-15

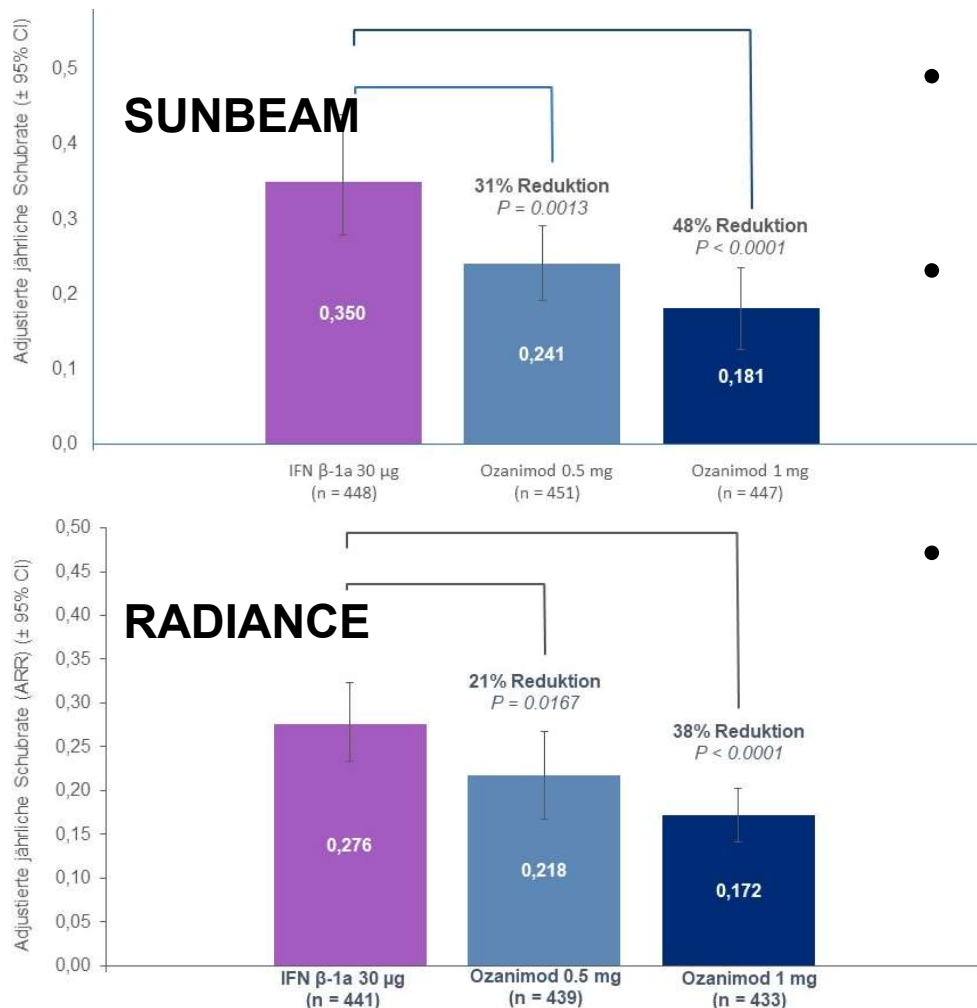
Gilenya® (Fingolimod)



Nebenwirkungen

- **Erhöhte Infektanfälligkeit**
 - v.a. gegenüber Windpocken-/Zosterviren
 - 2 Todesfälle in klinischen Studien unter höherer Dosierung (1,25 mg)
- **Makulaödem**
 - bei 0,4 % innerhalb der ersten 3 – 4 Monate
- **Vorübergehender Abfall der Herzfrequenz**
- **Leberwerterhöhungen**
- **Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)**
 - 64 Fälle bei > 1 Mio Patientenjahren (1: 16.750), Stand 2/2023

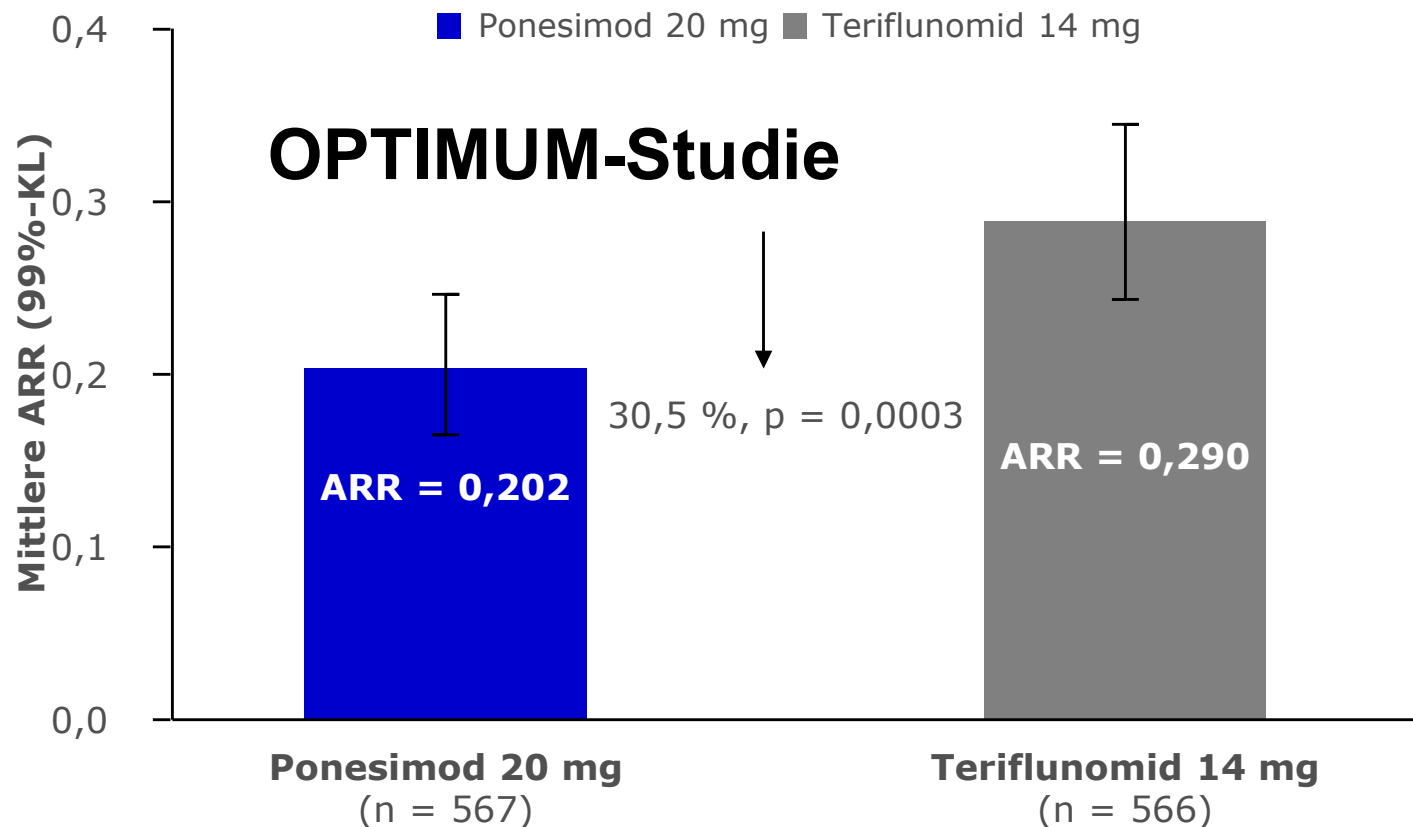
Zeposia® (Ozanimod)



- Selektiver S1P-Modulator (vergleichbar Fingolimod)
- Studien bei RR-MS:
SUNBEAM (n = 1346) und RADIANCE (n = 1320)
- Zulassung seit 27. Mai 2020:
schubförmige (RR) MS mit aktiver Erkrankung, nachgewiesen durch klinische Parameter oder bildgebende Verfahren



Ponvory® (Ponesimod)



Selektiver S1P-Modulator (vergleichbar Fingolimod und Ozanimod)

Zulassung seit 25. Mai 2021:

aktive schubförmige MS und sekundär progrediente MS mit Schüben

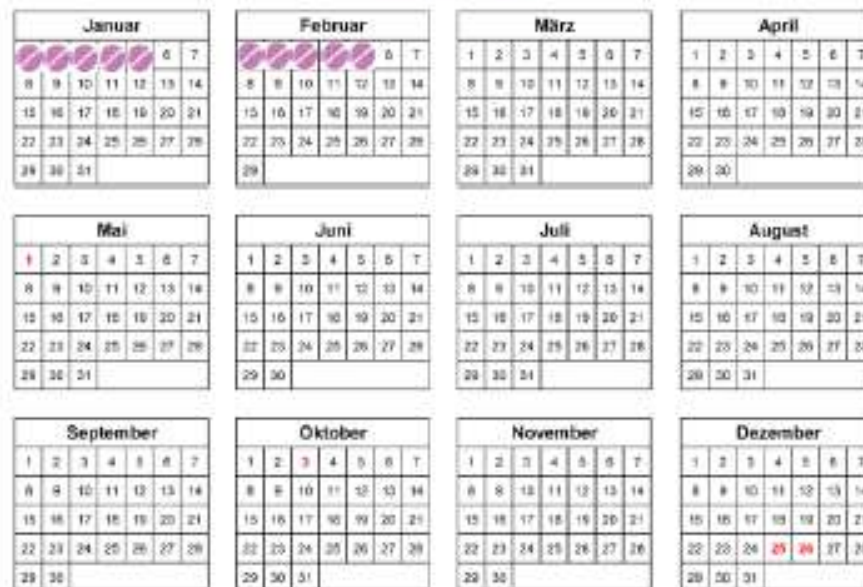
Mavenclad[®] (Cladribin)

- Mechanismus: Stört die DNA-Reparatur bzw. Synthese, dadurch nehmen die Lymphozytenzahlen ab (Lymphopenie)
- Einnahme 1 Tablette á 10 mg in Zyklen
- Nebenwirkungen: Lymphopenien, Herpes-zoster der Haut, Infekte, Krebserkrankungen (?)
- Zulassung zum 25. August 2017 für „hochaktive schubförmige MS“ erteilt, seit 15. September 2017 verfügbar

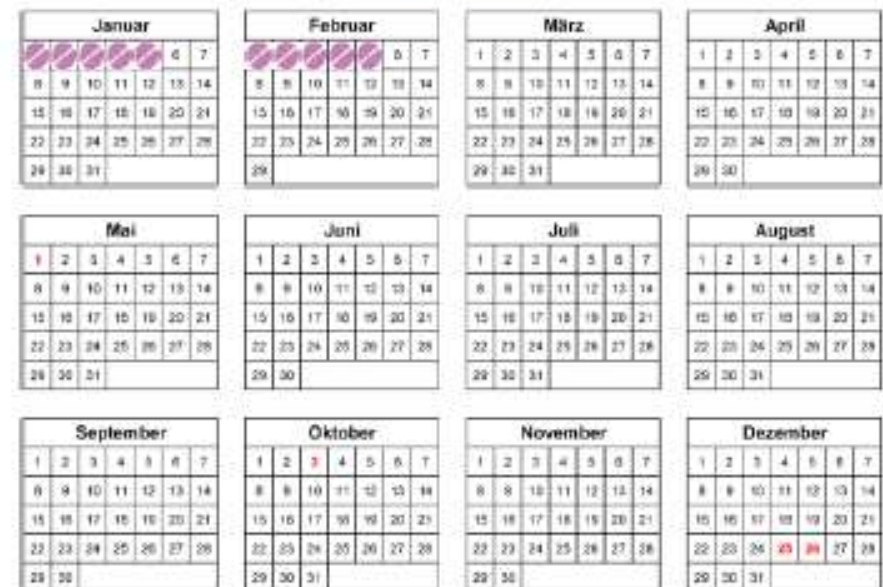
Mavenclad® (Cladribin)

- 2 Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr
- 1 Behandlungsphase = 2 Behandlungswochen im Abstand von 1 Monat
- 1 Behandlungswoche = 5 Tage je eine Tablette

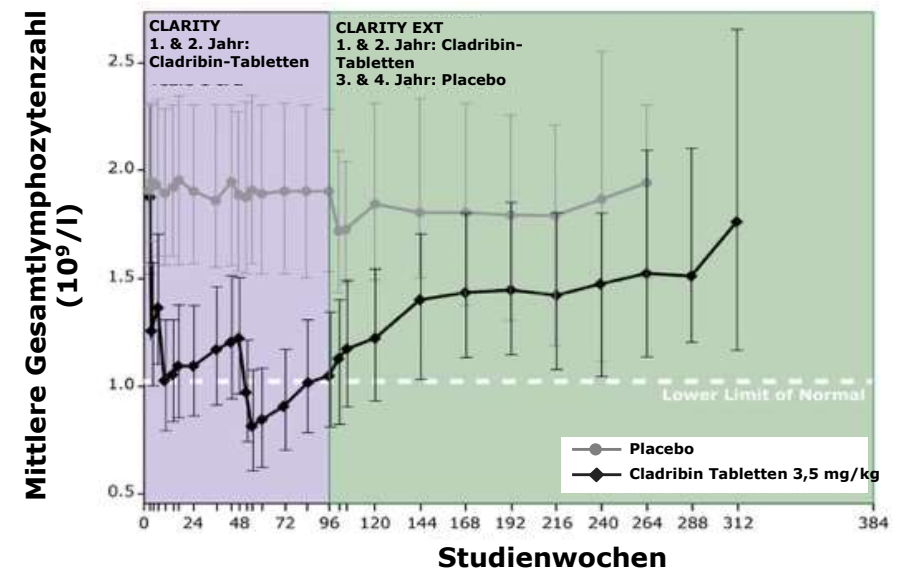
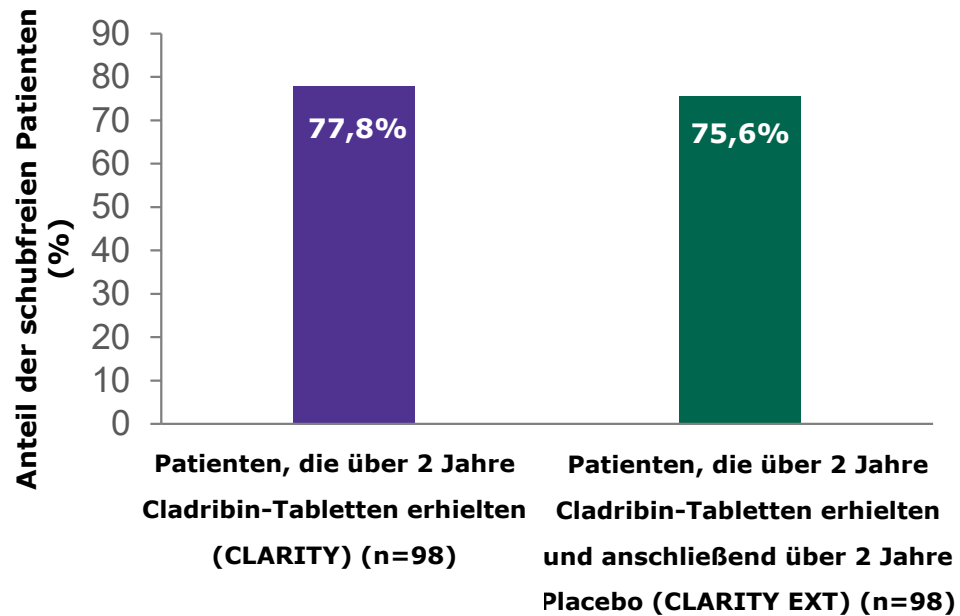
Jahr 1



Jahr 2



Mavenclad[®] (Cladribin)



Konstanter Anteil schubfreier Patienten in CLARITY EXT ohne aktive Weiterbehandlung in Jahr 3 und 4.^{1,2}

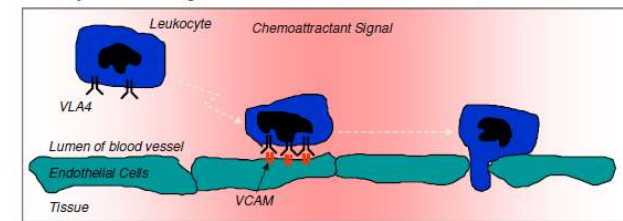
Immuntherapie der MS

Wirksamkeits-kategorie	Schubratenreduktion im Vergleich zu Plazebo	Medikamente
Kategorie 1	30 – 50 %	Beta-Interferone, Fumarate, Glatiramerolide, Teriflunomid
Kategorie 2	50 – 60 %	Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod
Kategorie 3	> 60 % oder > 40 % i. Vgl. zu Substanzen der Kategorie 1	Alemtuzumab, Natalizumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab, Rituximab)

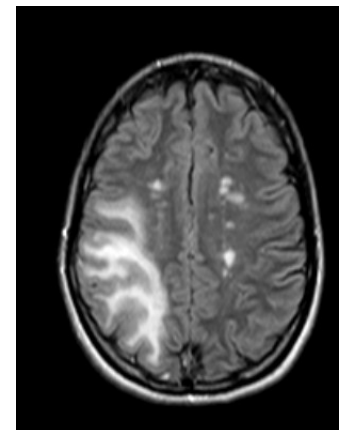
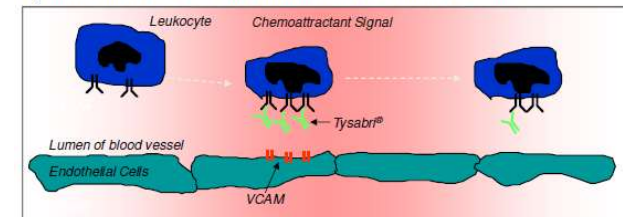
Tysabri® (Natalizumab)

- **Monoklonaler Antikörper**
 - verhindert Übertritt der Lymphozyten ins Gehirn
- **eine Infusion alle 4 - 6 Wochen (bzw. subkutane Injektionen)**
- **hochwirksame Therapie**
- **aber:**
 - ernsthafte Nebenwirkungen**
 - Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
 - Häufigkeit 3,5 von 1.000

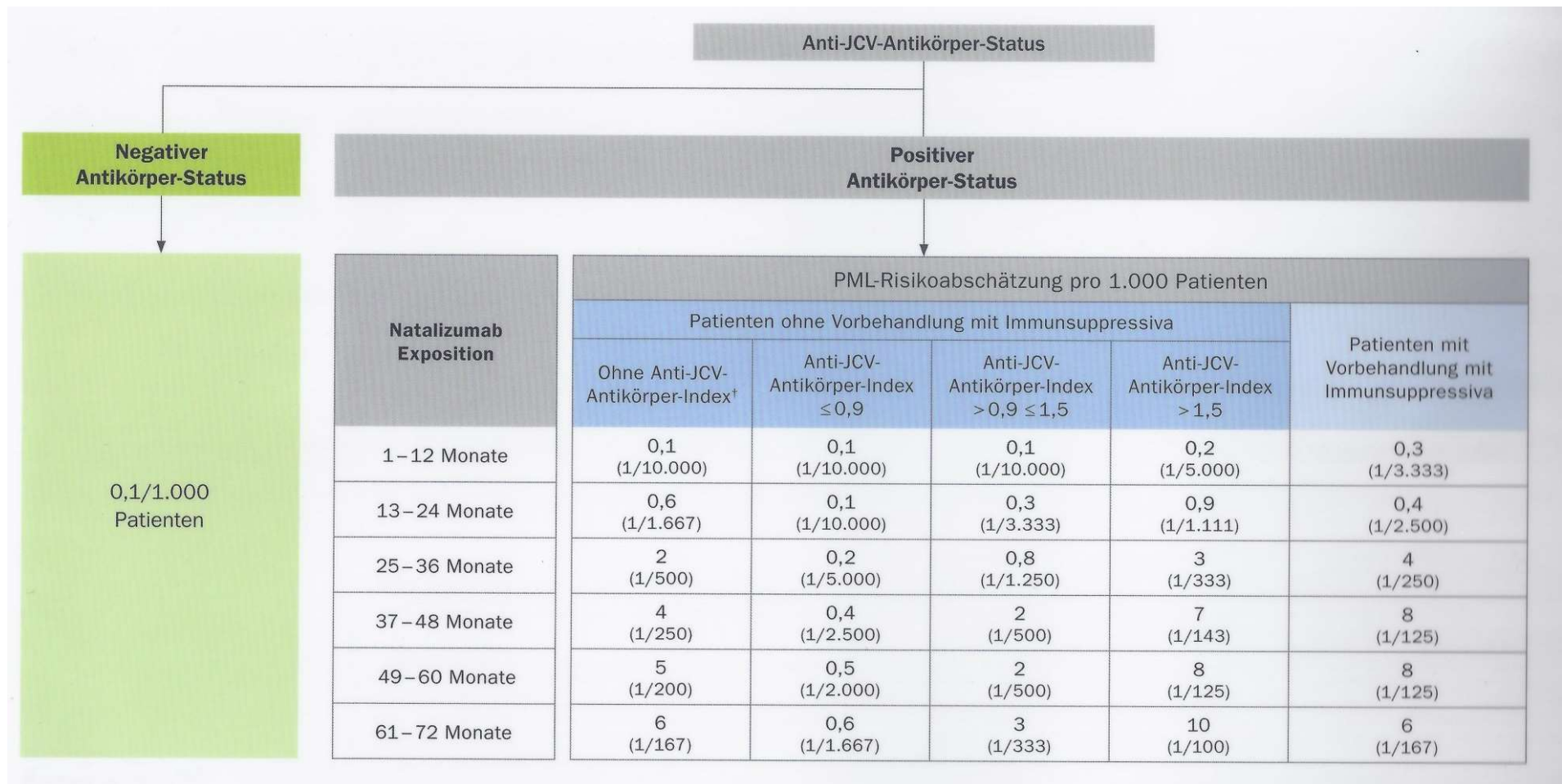
Leukozyten durchdringen die Blut-Hirn-Schranke mit Hilfe von VLA-4/VCAM



Tysabri® bindet an VLA-4 und verhindert die Interaktion mit VCAM

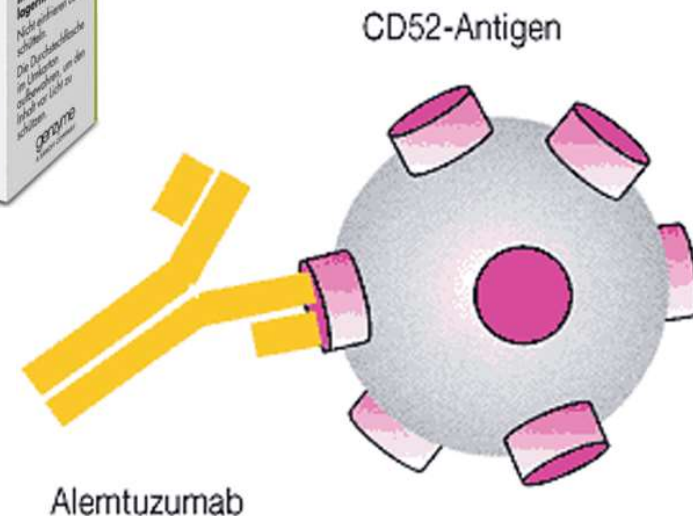
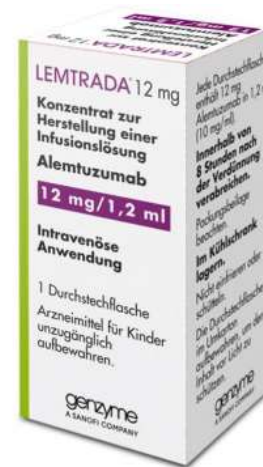


Risikoabschätzung der PML

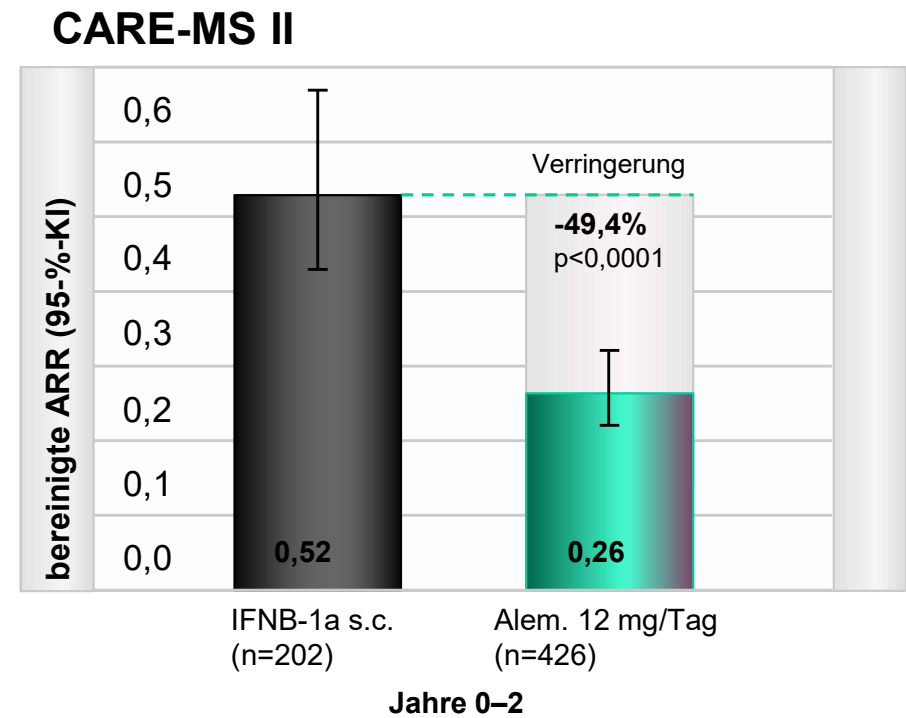
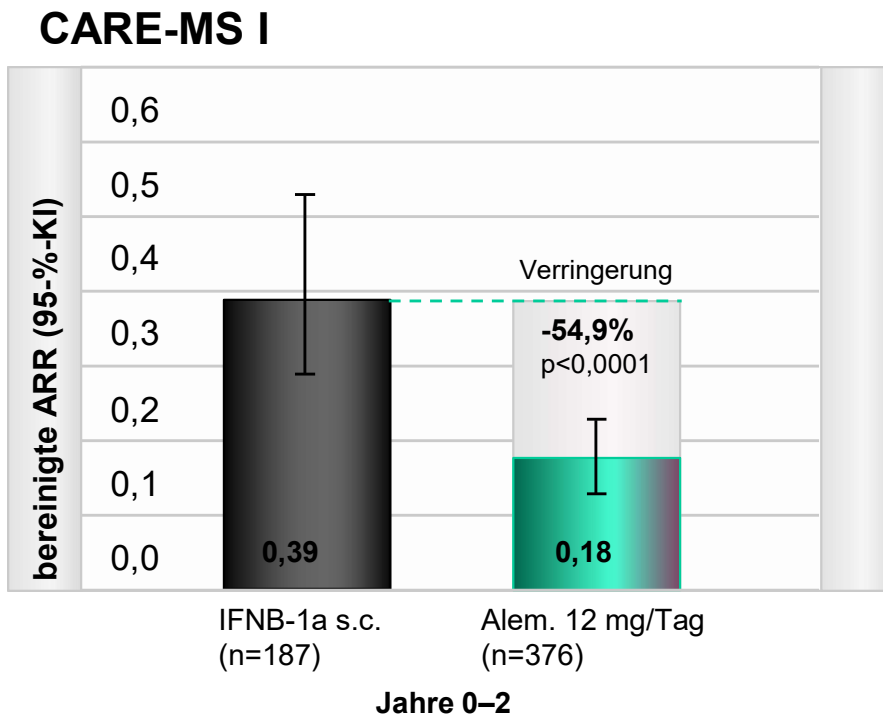


Lemtrada® (Alemtuzumab)

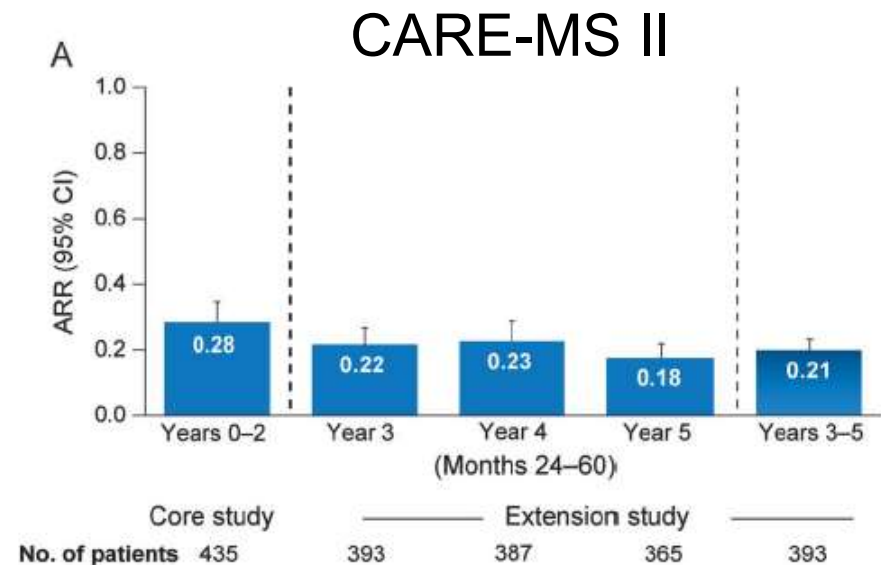
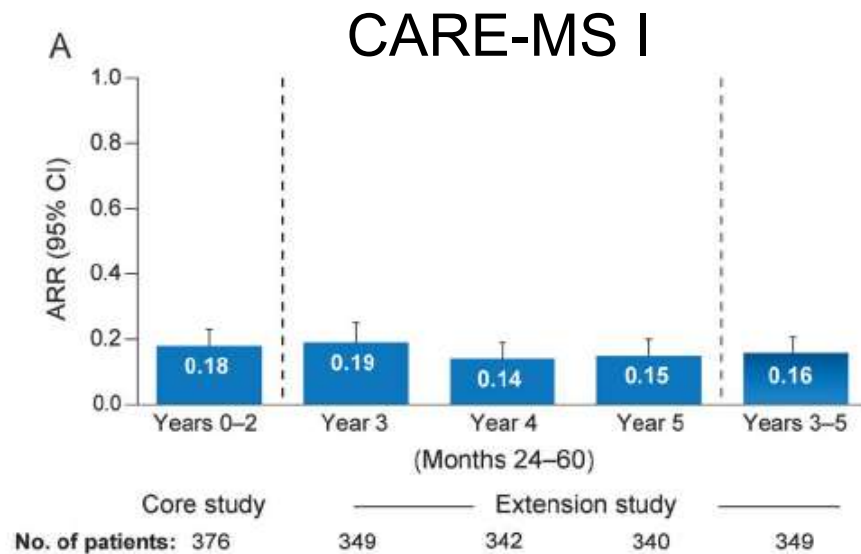
- **Rekombinanter monoklonaler Antikörper**
- **Zielantigen CD52**
- **Rasche und langanhaltende Immunzelledepletion**
- **Zulassung in USA und Europa zur Behandlung der B-CLL seit 2001, zur First-line Therapie 2007**
- **Behandlung der MS seit 1991**



Lemtrada[®] (Alemtuzumab)



CARE-MS: Nachbeobachtung



3 Zyklen: 31,9 %
4 Zyklen: 9,7 %
5 Zyklen: 1,5 %

3 Zyklen: 41,1 %
4 Zyklen: 11,9 %
5 Zyklen: 1,6 %

Nebenwirkungen von Alemtuzumab

- **Infusionsassoziierte Nebenwirkungen**

- Kopfschmerzen, Fieber, Juckreiz, Hautausschlag, Müdigkeit
- Vorbehandlung mit hochdosiertem Cortison

- **Sekundäre Autoimmunerkrankungen/-prozesse**

- Schilddrüse, Blutplättchen, Niere
- Treten typischerweise nach 2 – 3 Jahren auf, aber auch sehr früh!
- B-Zell-vermittelte Verschlechterung der MS (2 Fälle)

d.h.: regelmäßiges Monitoring mit Blutentnahmen einmal pro Monat bis 4 Jahre nach der letzten Infusion

- **Infektionen**

- Septischer Schock
- Listerieninfektionen (Sepsis, Meningitis, Enzephalitis 1 – 2 Wochen nach der Therapie)
deshalb Verzicht auf rohes Fleisch, Weichkäse und nicht pasteurisierte Milch einige Wochen vor und nach der Infusion

- **Andere schwerwiegende Reaktionen**

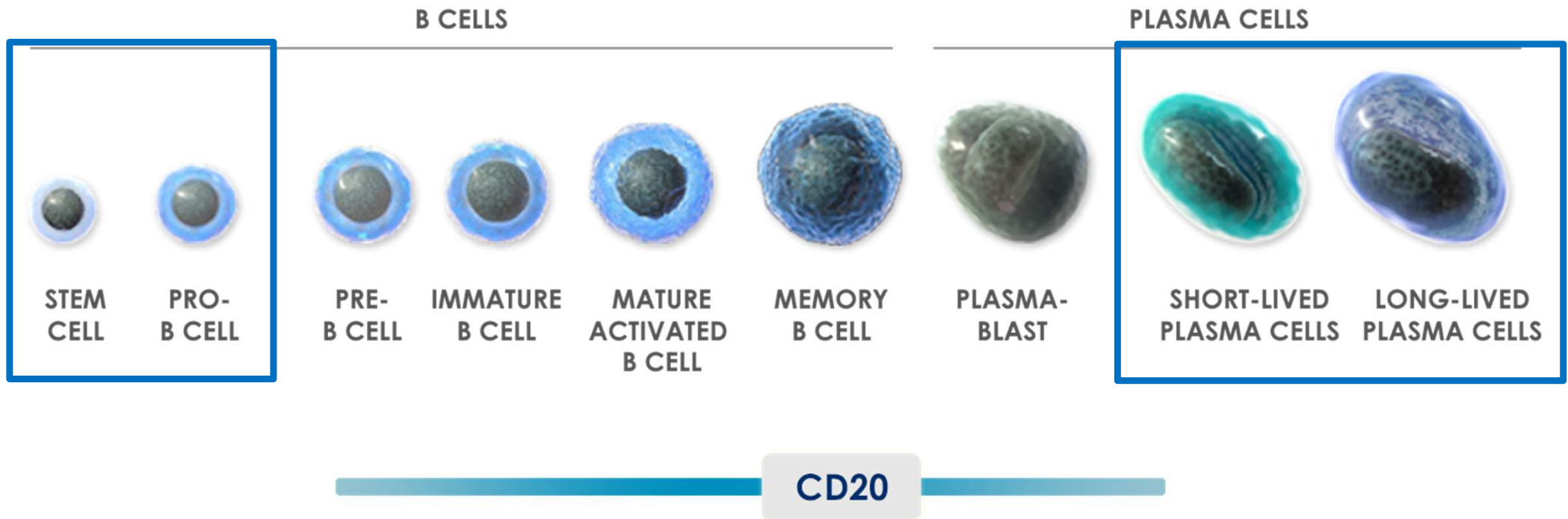
- Leberschädigung, Herzinfarkt, Schlaganfall



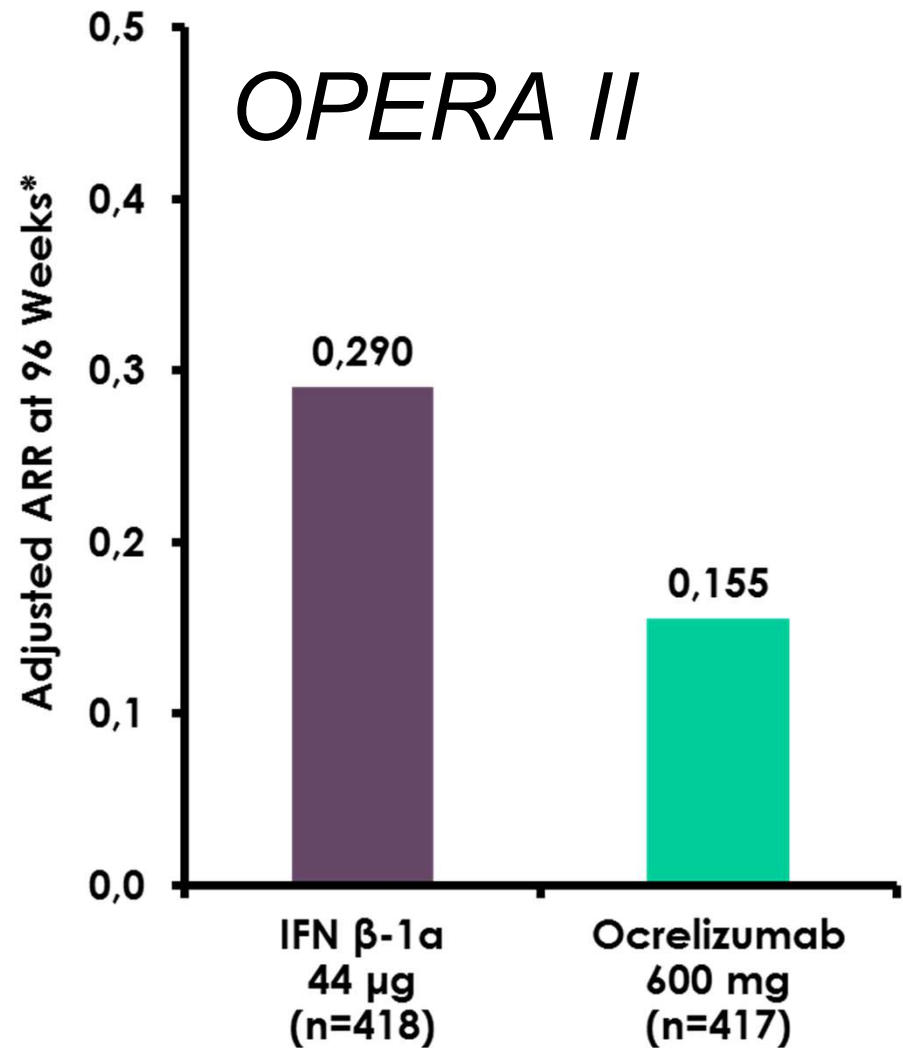
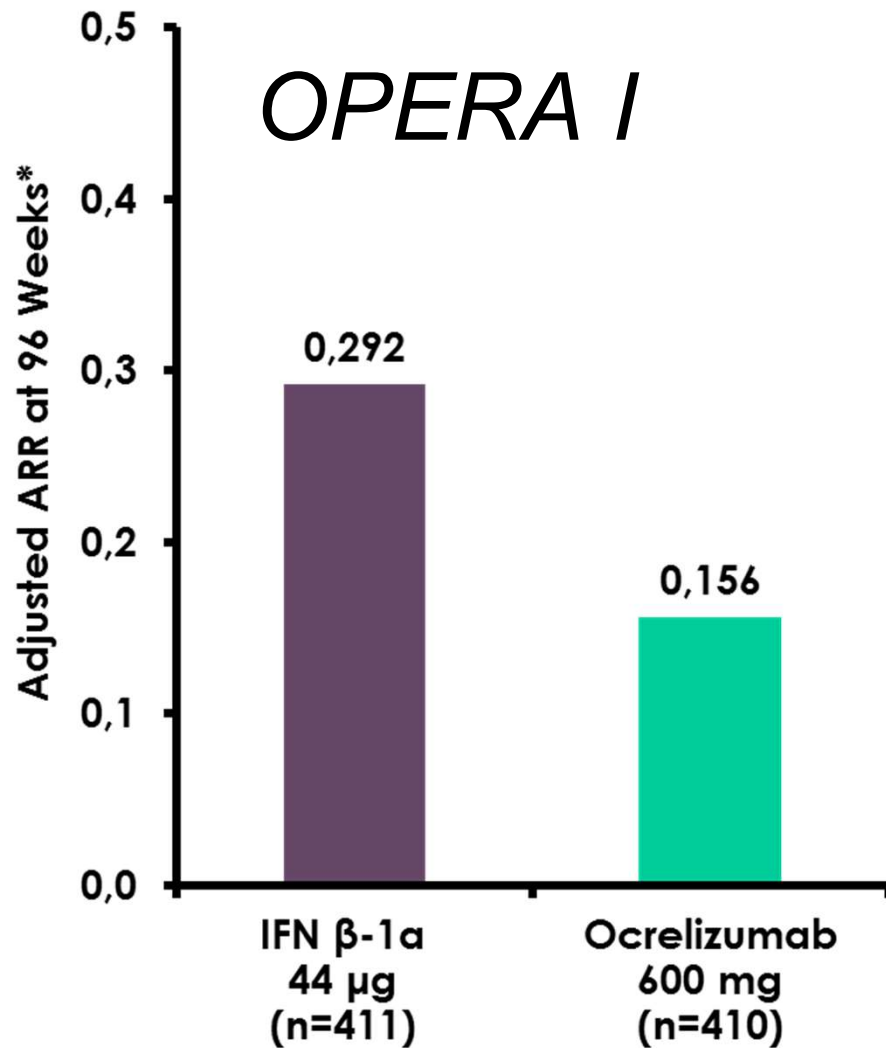
Deshalb: eingeschränkte Zulassung nach Sicherheitsüberprüfung

CD20-Antikörper

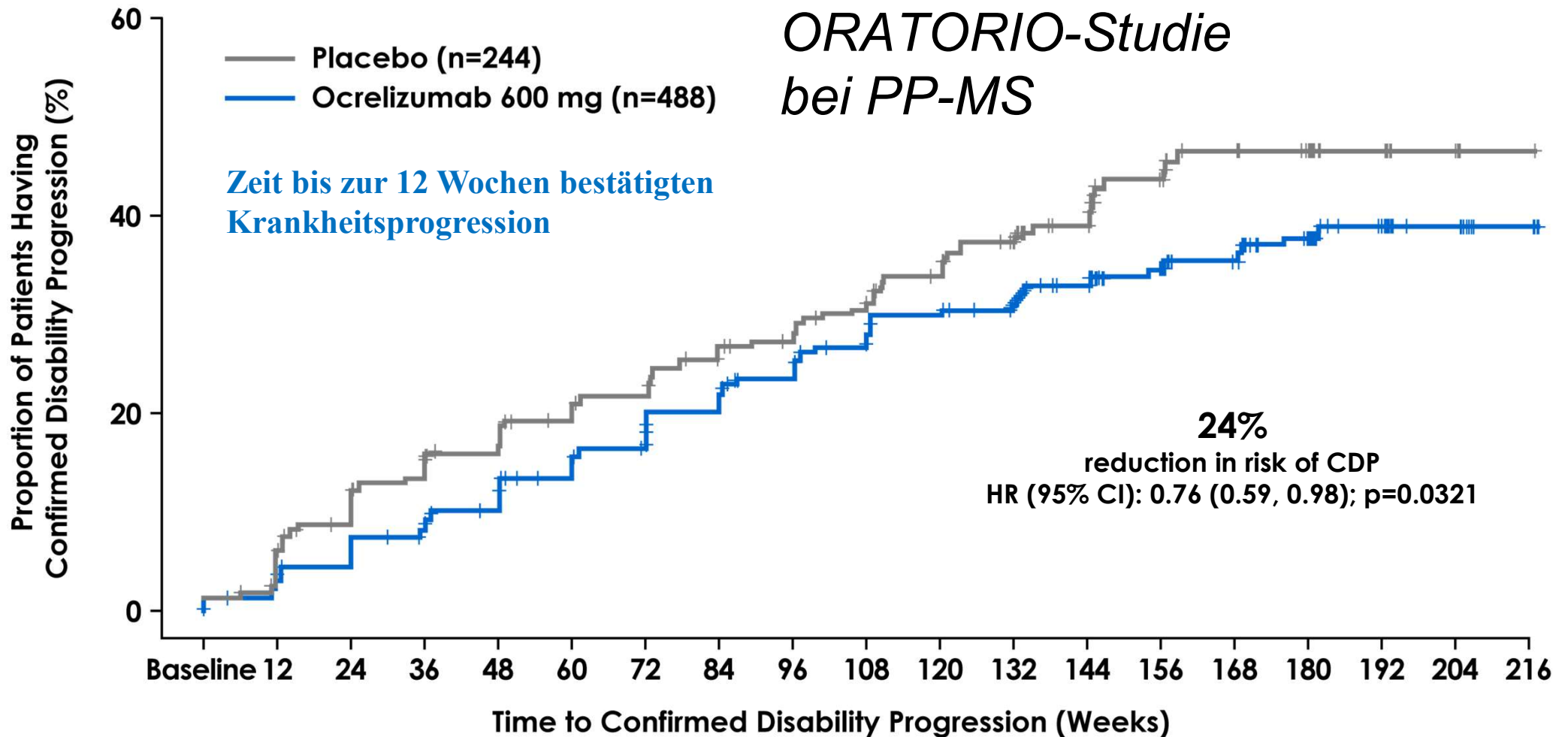
Rituximab
Ocrelizumab (Ocrevus®)
Ofatumumab (Kesimpta®)
Ublituximab (Briumvi®)



Ocrevus[®] (Ocrelizumab)



Ocrevus[®] (Ocrelizumab)



Ocrevus[®] (Ocrelizumab)

- Anwendung:

eine Infusion á 600 mg alle 6 Monate
bzw. eine subkutane Injektion á 920 mg alle 6 Monate

- Nebenwirkungen:

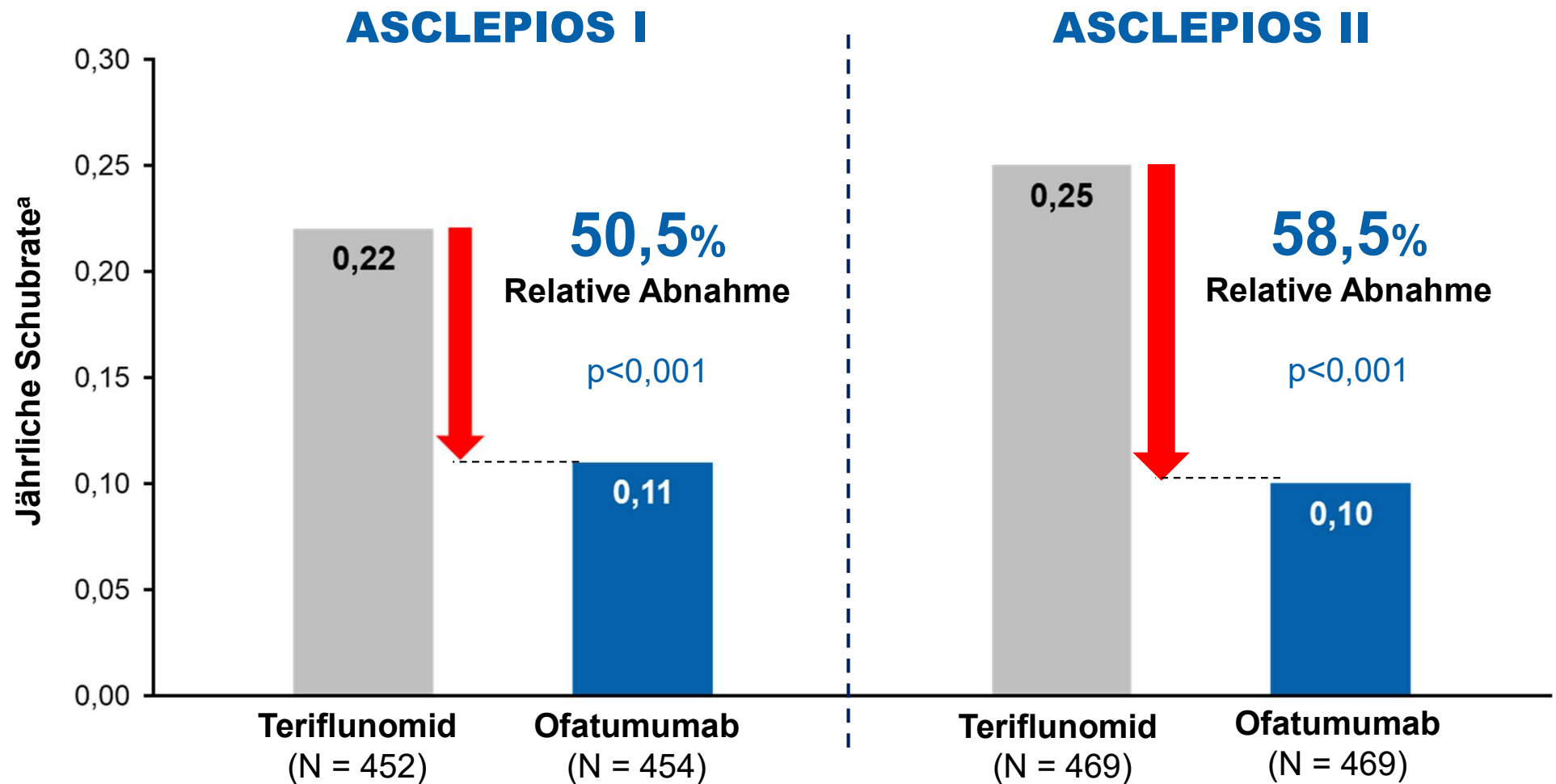
- infusionsassoziierte Reaktionen
- Verringerung der Serum-Immunglobuline (IgM)
- Malignome (Brustkrebs)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML, Stand 11/2024)
 - 12 Fälle nach Vorbehandlung mit Tysabri („Carry-over“)
 - 5 Fälle ohne Vortherapie nach 2 – 5 Jahren, Alter 49 – 78 Jahre (400.000 Patienten)



- Zulassung seit Mitte Januar 2018:

- schubförmige MS (RMS), auch sekundär progredient mit Schüben und
- frühe (!) primär progrediente MS

Kesimpta® (Ofatumumab)



Kesimpta[®] (Ofatumumab)

- Anwendung:

eine subkutane Injektion á 20 mg einmal pro Monat
(zu Beginn wöchentlich bis Woche 4)



- Nebenwirkungen:

- Injektionsbezogene Reaktionen (Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit)
- Lokale Nebenwirkungen (Rötung, Schmerzen, Juckreiz, Schwellung)
- Atemwegs- und Harnwegsinfekte (allerdings nicht häufiger als bei Teriflunomid)

- Zulassung seit 26. März 2021:

- schubförmige (aktive) MS (RMS), d. h. auch sekundär progrediente MS mit aufgelagerten Schüben

Briumvi® (Ublituximab)

Jährliche Schubrate 0,08 (vs. 0,19, -59 %) bzw. 0,09 (vs. 0,18, -50 %)

- Anwendung:

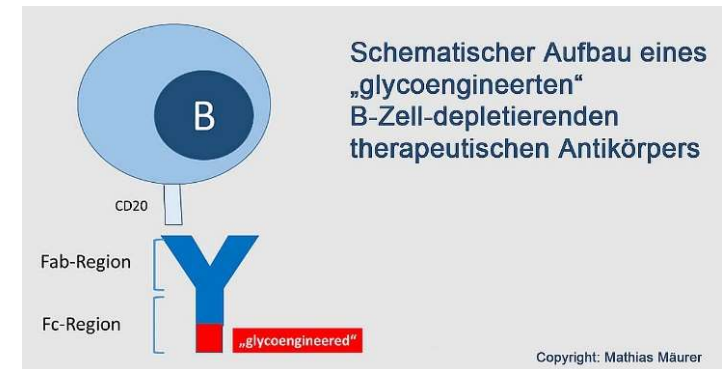
eine Infusion á 450 mg alle 6 Monate
(inital 150 mg, danach 450 mg 2 Wochen später)

- Nebenwirkungen:

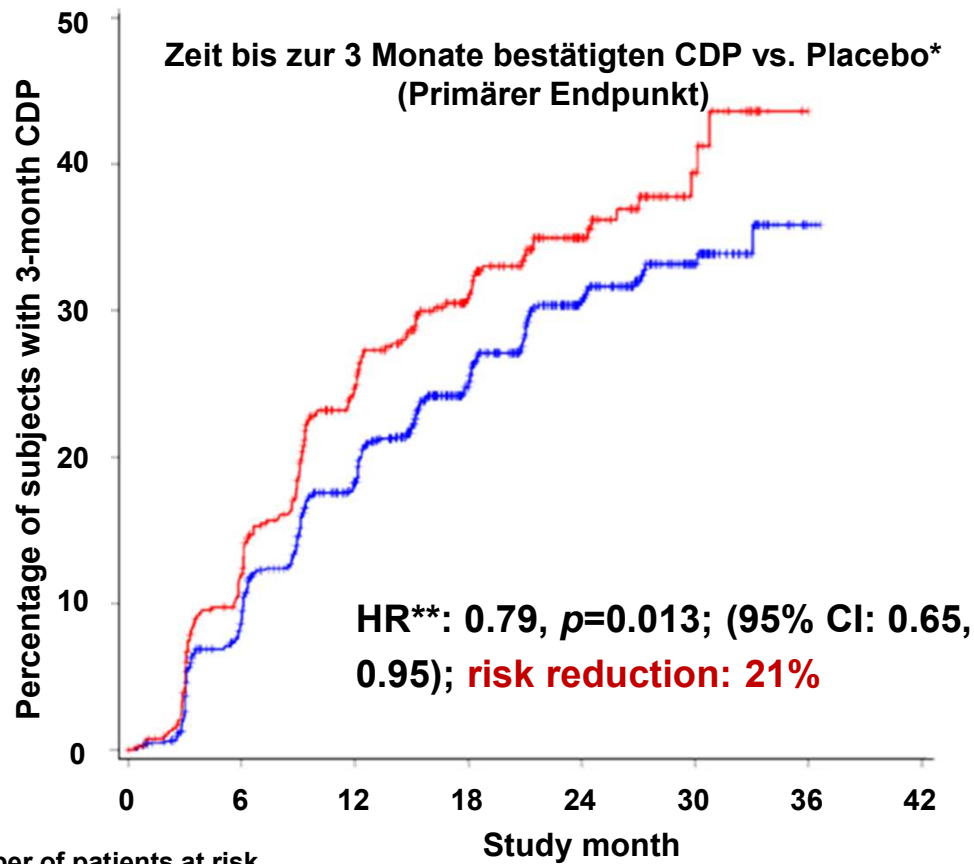
- Infusionsbedingte Reaktionen bei knapp 50 %
- Schwerwiegende Infektionen bei 5 % (vs. 2,9 % unter Teriflunomid)
- 3 Todesfälle (Lungenentzündung, Enzephalitis nach Masern, Eierstockentzündung nach Eileiterschwangerschaft)

- Zulassung seit Juni 2023:

- schubförmige (aktive) MS (RMS), d. h. auch sekundär progrediente MS mit aufgelagerten Schüben



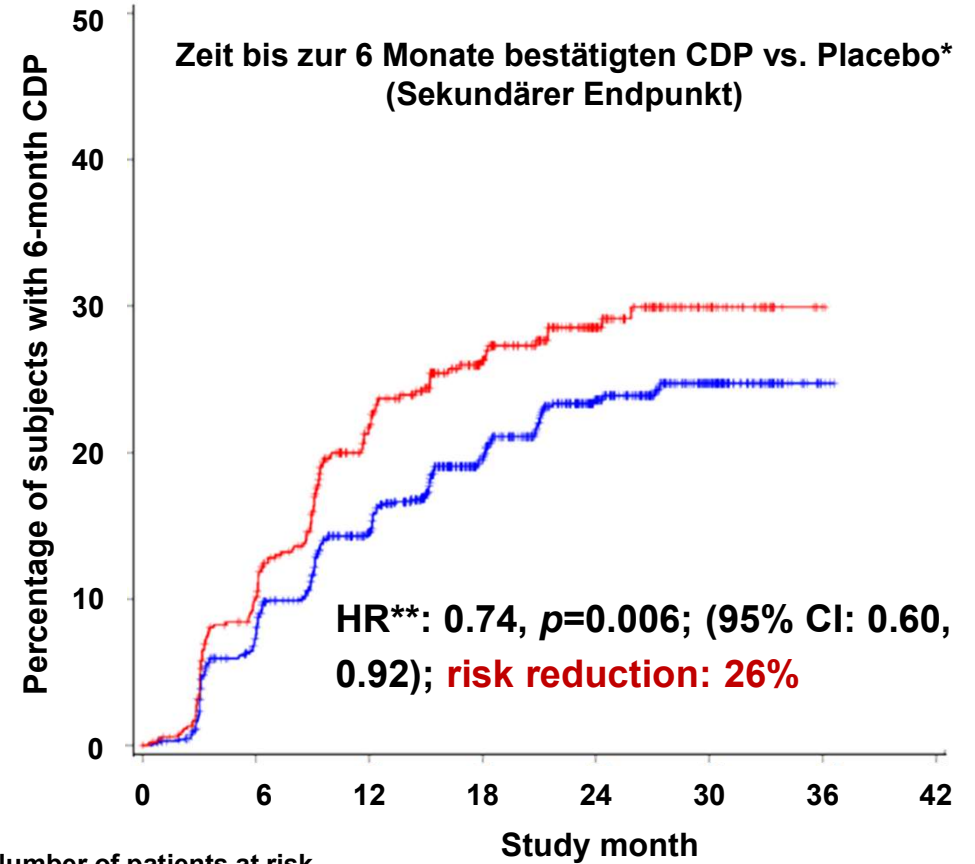
Mayzent® (Siponimod)



Number of patients at risk

Siponimod	1099	947	781	499	289	101	4	0
Placebo	546	463	352	223	124	35	0	0

— Siponimod (N=1099)



Number of patients at risk

Siponimod	1099	960	811	525	306	106	5	0
Placebo	546	473	361	230	128	37	1	0

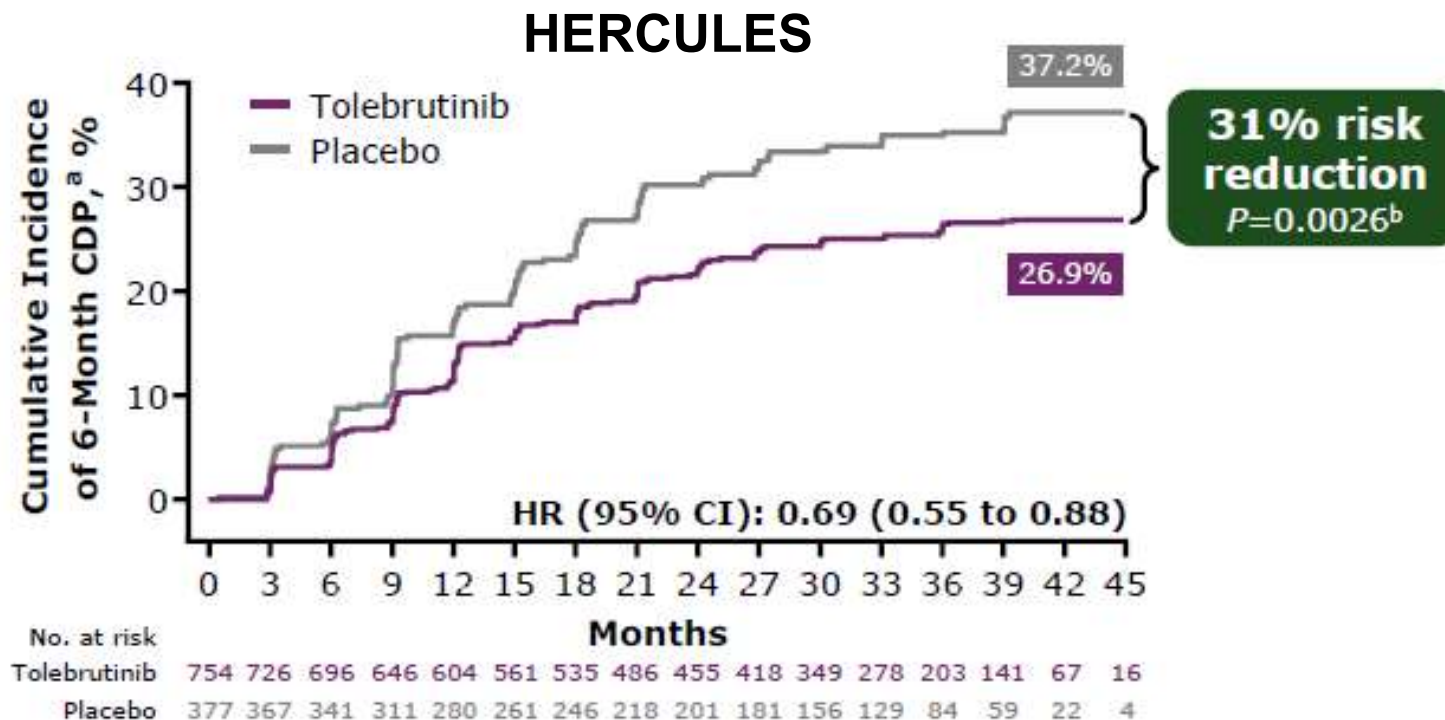
— Placebo (N=546)

Mayzent[®] (***Siponimod***)

- Selektiver S1P-Modulator (vergleichbar Ozanimod)
- EXPAND: 1651 Patienten mit sekundär progredienter MS
- Primärer Studienendpunkt: bestätigte Behinderungsprogression nach 3 Monaten
- Ergebnisse: Behinderungsprogression um 21 % reduziert, Schubrate um 55 %
- Zulassung am 20. Januar 2020 erteilt: sekundär progrediente MS mit Krankheitsaktivität (Schübe und/oder Bildgebung)

Tolebrutinib bei sekundär progredienter MS ohne Schübe

Primärer Studienendpunkt Behinderungsprogression:
Signifikanter Unterschied zwischen Plazebo und Tolebrutinib



Patientenleitlinie



1. Auflage, März 2022
DGN

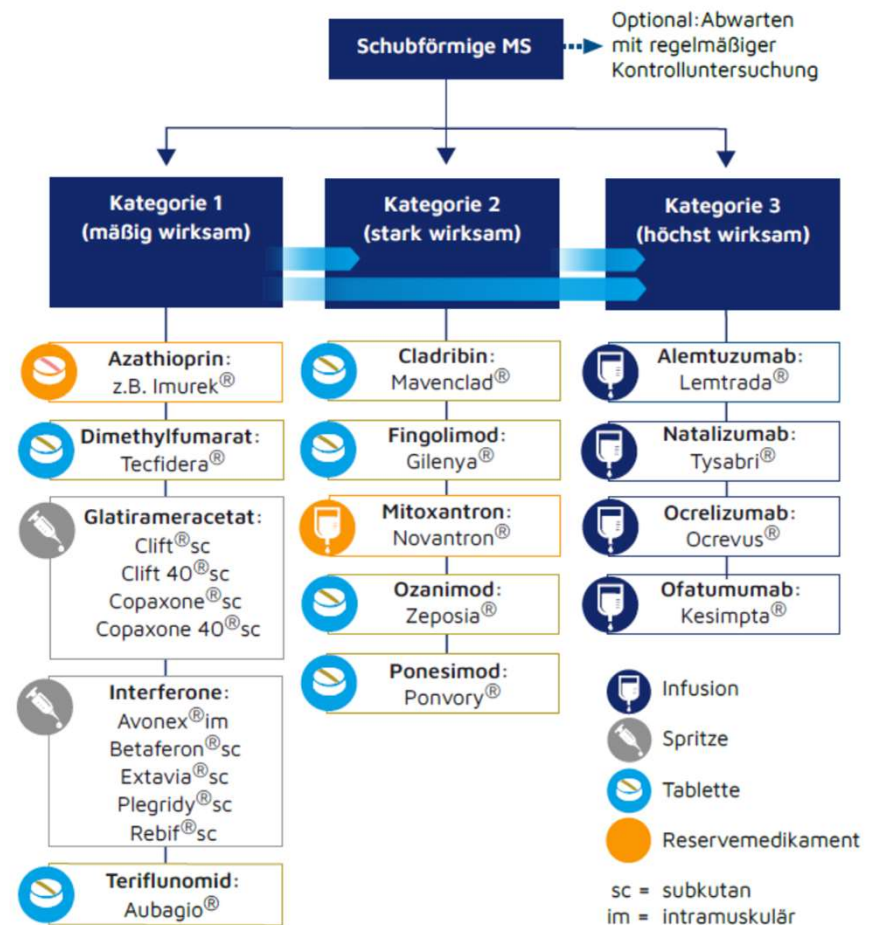
Leitlinie Multiple Sklerose

für Patientinnen und Patienten

AWMF Registernr. 030 - 050



Diese Leitlinie für Patientinnen und Patienten konnte mit Mitteln der Deutschen Hirnstiftung realisiert werden.



Quellenhof *Exklusiv*

Informationsportal für Patient:innen

Wir möchten Sie während und auch nach Ihrer Rehabilitation nachhaltig unterstützen. Über diesen QR-Code können Sie auf das exklusive Informationsportal für Patient:innen zugreifen und ganz einfach und bequem Handouts, Dokumente und Vorträge unserer Ärzt:innen und Therapeut:innen sowie Informationen rund um den Quellenhof abrufen. Um zum geschlossenen Downloadbereich zu gelangen, geben Sie bitte folgende Informationen auf der Internetseite ein:

Benutzername: Downloads

Passwort: QWild2024