



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Monitoring von Immuntherapien

Januar 2025

Dr. M. Korporal-Kuhnke

<https://ms-patientenhandbuch.de/>

Feedback erwünscht

Wir freuen uns immer über
Feedback, Fragen und
Anregungen.



KLINISCHE STUDIEN

MS

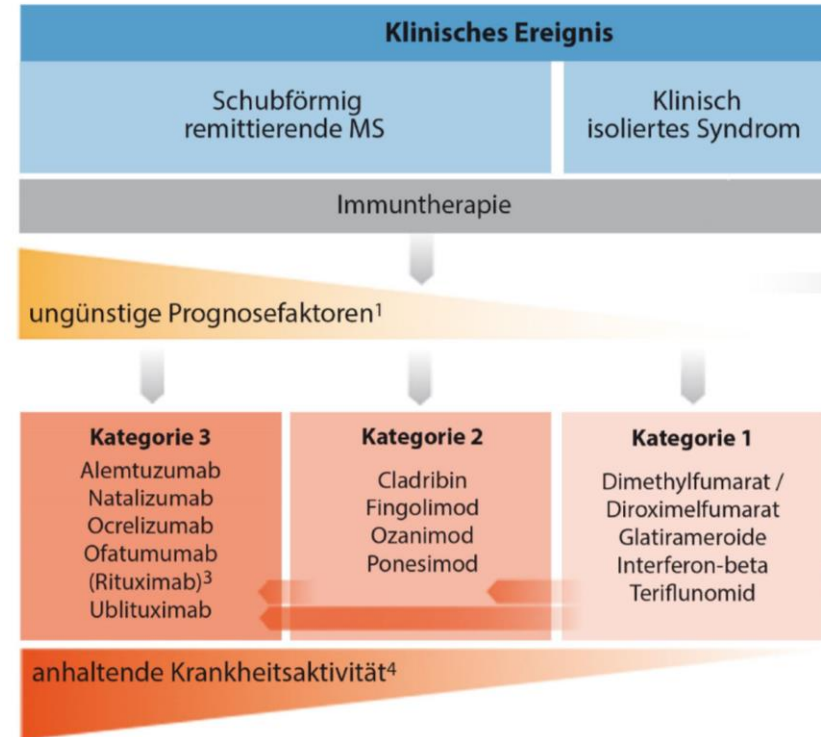
- Alemtuzumab
- Cladribin
- Dimethylfumarat
- Fingolimod
- Glatirameracetat
- Interferone
- Natalizumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Teriflunomid

Therapielandschaft

- Kategorie 1:
 - DMF, Teri, INF und Glat
- Kategorie 2:
 - Sp1-Mod., Clad
- Kategorie 3:
 - CD-20 Ak., NAT, ALE



Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalat



Übersicht

- Laboruntersuchungen vor Beginn einer Therapie:
 - Routine und Infektionsabklärung
- Laboruntersuchungen während der Therapie
- Weitere Untersuchungen vor und während der Therapie
- MRT Untersuchungen
- Impfungen
- Vorsorgeuntersuchungen
- Allergische Reaktionen

UNTERSUCHUNGEN VOR BEGINN EINER THERAPIE

Laboruntersuchungen vor Beginn einer Immuntherapie

- Routinelabor
 - Leber, Niere, Schilddrüse und Blutbildendes System sollten vorher keine Auffälligkeiten zeigen
- Ausschluss einer Schwangerschaft
- Infektionsabklärung
 - Bisher unbekannte Infektionen?
 - Schutz gegen bestimmte Infektionen?

Routinelabor- Blutbild

kleines Blutbild

☐ ☒	Leukozyten	/nl	4 - 10
☐ ☒	Erythrozyten	/pl	4,3 - 6,1
☐ ☒	Hämoglobin (Hb)	g/dl	13 - 17
☐ ☒	Hämatokrit	l/l	0,38 - 0,52
☐ ☒	Mittleres corpuskuläres Volumen (...	fl	83 - 97
☐ ☒	Mittleres corpuskuläres Hämoglobi ...	pg	27 - 33
☐ ☒	Mittlere corpuskuläre Hämoglobin- ...	g/dl	30 - 36
☐ ☒	Red cell distribution width (RDW)/ ...	%	11 - 16
☐ ☒	Thrombozyten	/nl	150 - 4
☐ ☒	Neutrophile Granulocyten (medha ...	%	50 - 80
☐ ☒	Lymphocyten (mechanisch)	%	25 - 40
☐ ☒	Monocyten (mechanisch)	%	2 - 9
☐ ☒	Eosinophile Granulocyten (mechan...	%	2 - 4
☐ ☒	Basophile Granulocyten (mechanis ...	%	<1
☐ ☒	Neutrophile Granulocyten (absolut)	/nl	1,8 - 7,1
☐ ☒	Lymphocyten (absolut)	/nl	1,0 - 4,8
☐ ☒	Monocyten (absolut)	/nl	0,2 - 0,8
☐ ☒	Eosinophile Granulocyten (absolut)	/nl	<0,5
☐ ☒	Basophile Granulocyten (absolut)	/nl	<0,2

Differentialblutbild

Vorsicht

< 3/nl

Leukozyten	4 - 10	/nl
------------	--------	-----

Lympho (mech	25 - 40	%
--------------	---------	---

Lympho (abs.	1,0 - 4,8	/nl
--------------	-----------	-----

Vorsicht

< 0.5/nl

Routinelabor- Was ist gemeint mit...

- Leberfunktionstests
- Nierenwerte
- Blutzucker
- Elektrolyte
- CRP - Entzündungswert
- Schilddrüsenwerte
- Gesamt IgG
- Schwangerschaftstest
- Immunphänotypisierung- FACS
- Urinstatus



● Natrium	mmol/l	135 - 146
● Kalium	mmol/l	3,4 - 4,6
● Calcium	mmol/l	2,11 - 2,59
● Kreatinin	mg/dl	0,6 - 1,2
● GFR nach CKD-EPI	s.u.	>60
● Harnstoff	mg/dl	<45
● Glucose	mg/dl	65 - 110
● Laktatdehydrogenase (LDH)	U/l	<316
● Glutamat-Oxalacetat-Transaminas ...	U/l	<46
● Glutamat-Pyruvat-Transaminase/A...	U/l	<50
● Alkalische Phosphatase (AP)	U/l	40 - 130
● gamma-Glutamyltransferase (GGT)	U/l	<60
● Bilirubin_gesamt	mg/dl	<1.0
● Gesamteiweiß	g/l	60 - 80
● C-reaktives Protein (CRP)	mg/l	<5
● Immunglobulin G (IgG)	g/l	7,0 - 16,0
● Immunglobulin A (IgA)	g/l	0,7 - 4,0
● Immunglobulin M (IgM)	g/l	0,4 - 2,3
● Thyreoidea stimulierendes Homo ...	nU/l	0,400 - 4,000
● Gesamt-Humanes Choriongonadot...	mIE/ml	<6

Infektionsabklärungen

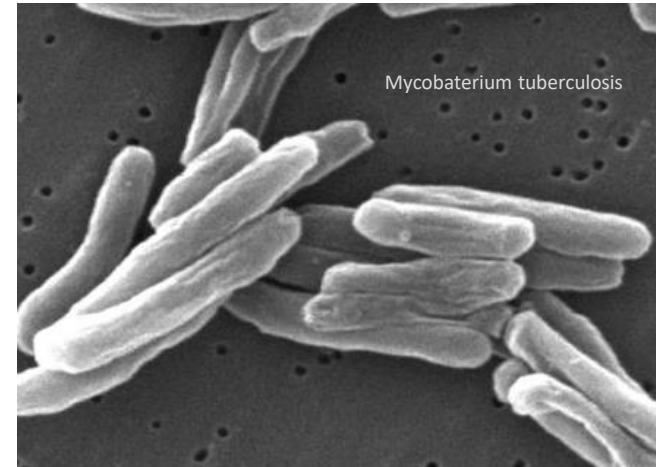
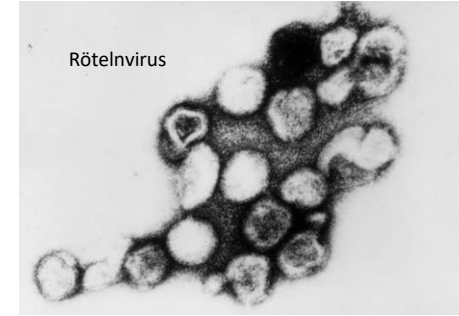
Ausschluss von bisher unbekannten chron. Infekten

Virale Erkrankungen:

- Hepatitis B+C
- HIV
- Ggf. JC-Virus- Natalizumab

Bakterielle Erkrankungen:

- Ggf. Tuberkulose
- Ggf. *Treponema pallidum*



Infektionsabklärungen

Abklären eines vorhandenen Schutzes

Lebendimpfungen unter allen
Therapien kontraindiziert (außer
IFN/ Glat)

Lebendimpfungen:

- Windpocken
- Masern-Mumps-Röteln
- Gelbfieber

Bestimmung von

- Windpocken-VZV IgG
(obligatorisch)
- Masern IgG + Röteln IgG
fakultativ:

- bei Impfpflicht
- Berufl. Exposition
- fehlender 2. Impfung
- Planung Schwangerschaft

MONITORING WÄHREND DER THERAPIE

Monitoring während der Therapie

Meist nach Eindosierung
2-4 Wochen

Schema der Kontrollen im
ersten Jahr →

Ab dem 2. Jahr meisten
alle 3 Monate

Wochen	6-8					12					6 Monate/ vor nächster Gabe											
	Leber	Niere	BB+Dif	Elektr.	BZ	Leber	Niere	BB+Dif	Elektr.	BZ	Leber	Niere	BB+Dif	Elektr.	BZ	IgG	CRP	Urin	Schw.	Facs	SD	
DMF/DRF/Teri	x	x	x	o	o																	
Sp1-Mod	x	x	x	o	o																	
Clad	Nach 4 Wochen BB+Diff					x	x	x	o	o	x	x	x	x	x	o	x	x	x	o	o	
Natalizumab						x	x	x	o	o	x	x	x				x					
CD-20 Ak.						x	x	x	o	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	o	o	
Alemtuzumab	Siehe nächste Seite																					

Sonderfall Alemtuzumab

Kontrolle von Blutbild+Diff, Leberwerten, Nierenwerte, CRP, Urinstatus (Sediment)

- Monatliche Kontrolle während der Therapie (1.+2. Jahr)
- Monatlich bis 4 Jahre nach letzter Gabe
- Schilddrüsenwerte alle 3 Monate

Cave andere Autoimmunerkrankungen:

- Schilddrüse
- Thrombozyten-Blutplättchen
- Niere

v.a. ab Jahr 2



Abfall der Lymphozyten – Lymphopenien

bei vielen Medikamenten möglich & erwünscht

IFN-beta

Glatiramera.

Teriflunomid

DMF/DRF

Alemtuzumab

Cladribin

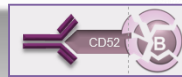
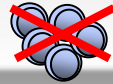
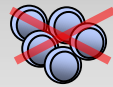
CD-20 Ak.

Sp1-Mod.

Lymphozyten
insgesamt

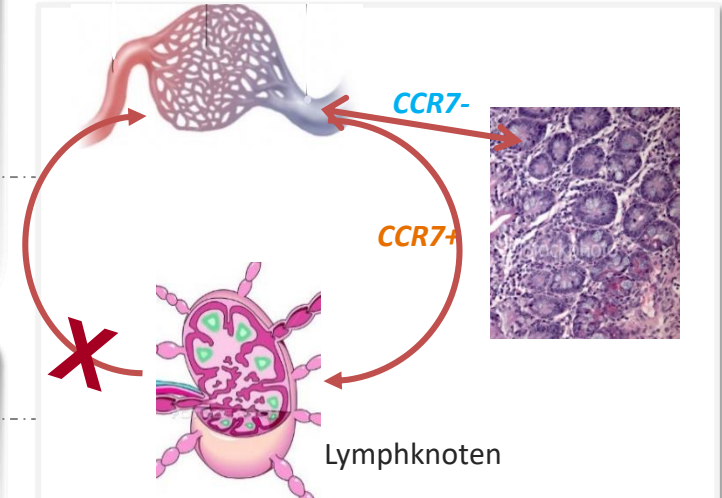
lange

Lymphozyten
teilweise



Sp1-Mod.

Blut: nur < 2 % aller Lymphozyten



Abfall der Lymphozyten – Lymphopenien

bei vielen Medikamenten möglich & erwünscht

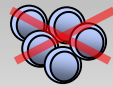
IFN-beta

Glatiramera.

Teriflunomid

DMF/DRF

Lymphozyten
insgesamt

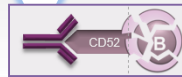


Alemtuzumab

Cladribin

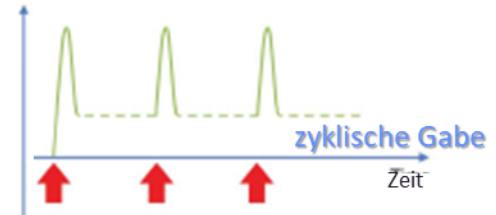
CD-20 Ak.

lange



Sp1-Mod.

Lymphozyten
teilweise



Abfall der Lymphozyten – Lymphopenien

Grenzwerte je nach Wirkmechanismus unterschiedlich

IFN-beta

Glatiramera.

Teriflunomid

DMF/DRF

Pause o. Absetzen

$\leq 0.6/\text{nl}$

$\leq 0.6/\text{nl}$

Alemtuzumab

Cladribin

CD-20 Ak.

Folgezyklus verschieben

$< 0.8/\text{nl}$

Sp1-Mod.

$\leq 0.2/\text{nl}$

Vorsicht

$< 3/\text{nl}$

Leukozyten	4 - 10	/nl
------------	--------	-----

Lympho (rech	25 - 40	%
--------------	---------	---

Lympho (abs.	1,0 - 4,8	/nl
--------------	-----------	-----

Vorsicht

$< 0.5/\text{nl}$

Besonderheit Alemtuzumab- Infektionen

- Risiko Infektionen durch Listerien-Bakterien
 - 30 Fälle weltweit
 - z.B. Fieber, Erbrechen, Durchfall
 - Hirnhautentzündung
- ab 2 Wo. vor jedem Lemtrada®-Zyklus bis 2-3 Mo. danach
 - möglichst keine Tierkontakte
 - Verzicht auf rohes Fleisch, Fisch & Rohmilchprodukte
- Empfehlung auch bei langfristiger Lymphopenie z.B. bei Cladribin oder anderen speziellen Konstellationen

Protrahierte Lymphopenien -

möglich prophylaktische Therapien, individuelle Entscheidung

- Onkologische Prophylaxe: mit Cotrim© 3x/ Woche -atypische Pneumonie
- Herpesvirus: Lippenherpes & Gürtelrose
 - vorbeugende Therapie mit Aciclovir 2x 200 mg/Tag
 - Alemtuzumab 4 Wo. bei jedem Zyklus
 - Cladribin bei Lymphopenie $\leq 0,2/\text{nl}$
 - Ggf. bei ähnlichen Konstellationen
- Andere Infektionen seltene: Kryptokokken, HPV, atypische Mycobakterien
sehr selten

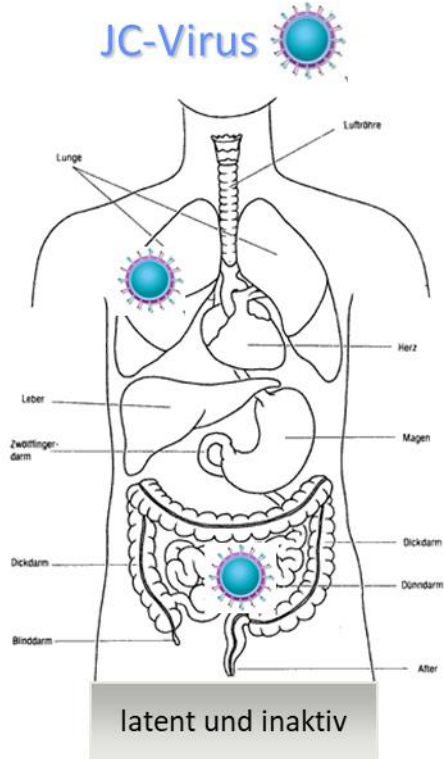
PML- progressive multifokale Leukenzephalopathie

JC-Virus oder humanes Polyomavirus: Infektion des Gehirns → PML

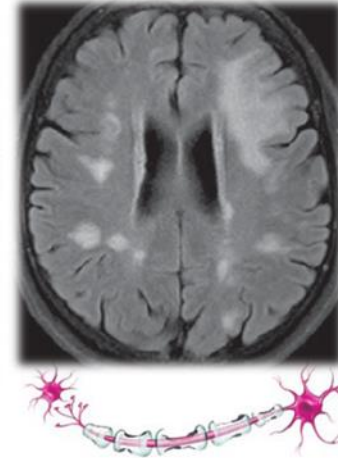
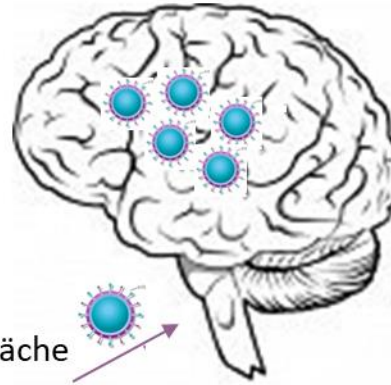
Risiko vorhanden bei

- **Natalizumab** je nach Stratifizierung deutlich erhöht
- **DMF** (>475.000 Behandelte, 11 bestätigte Fälle, alle lymphopen: 3 leicht, 8 schwer), DRF bisher keine Fälle
- **Fingolimod** (2020 >300.000 Behandelte, 15 Monotherapie, mehr als 17 Nat. Vorbehandelte), OZA 1 und PON bisher keine Fälle
- **CD-20 Antikörper:** Ocrelizumab (>300.000 Behandelte 9 Fälle, 8 Nat. vorbehandelte) (Ofatumumab und Ublituximab bisher keine Fälle)

Exkurs PML



- Immunschwäche
- Tysabri®
- Tecfidera®
- Gilenya®
- ...



PML

NAT >>> FIN, DMF, CD-20

Natalizumab Risikostratifizierung

Einfluss auf das Risiko PML

- positive Serologie für JCV-Antikörper (ca. 50%)
- Dauer der Behandlung
- immunsuppressive Therapie vor Natalizumab

Serologie für JCV-Antikörper & Antikörperindex

Menge von JCV-Ak im Serum im Vergleich zu einem Standard
Bereiche

≤ 0.9 :	geringes Risiko
$> 0.9 \leq 1.5$:	mittleres Risiko
> 1.5 :	hohes Risiko

Natalizumab Risikoabschätzung PML & Antikörperindex

Risiko PML

- positive S
- Dauer de
- immunsu

Serologie für

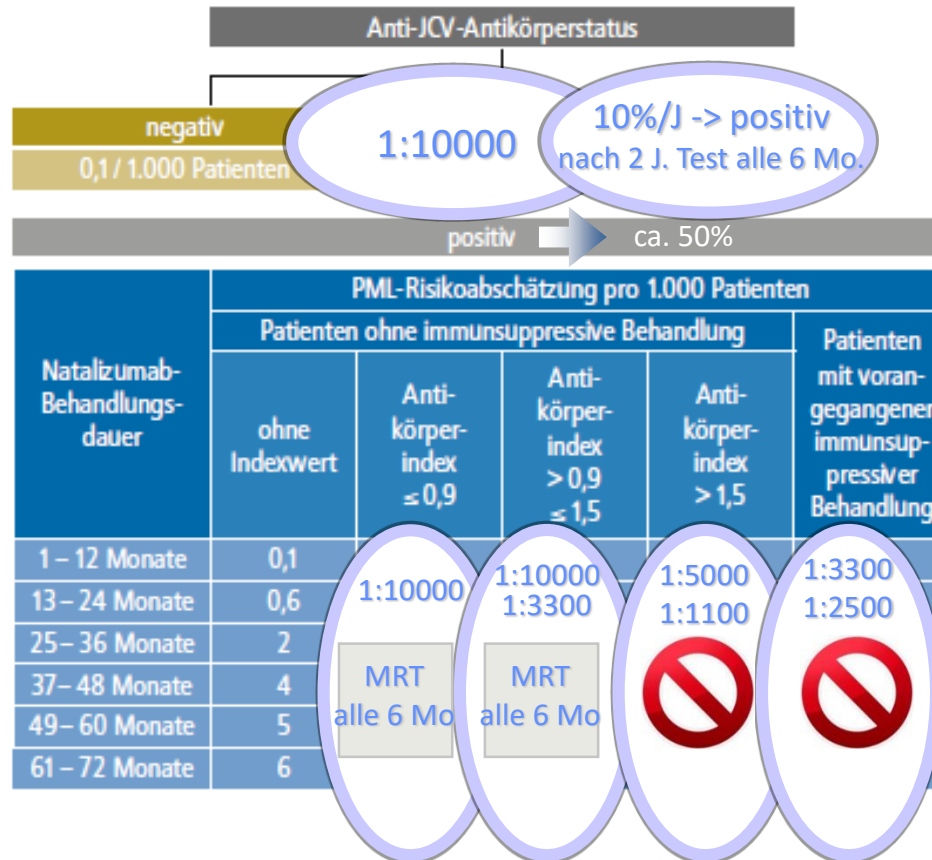
gibt die Men

Bereiche

≤ 0.9:

> 0.9 ≤ 1.5

> 1.5:



Andere Untersuchungen vor und während der Therapie

- EKG vor Therapie- obligatorisch Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod und Siponimod (Sp1-Mod.), Alemtuzumab
- Blutdruck: Sp1-Mod., Teriflunomid, Alemtuzumab
- Augen Sp1-Mod. nach 3-4 Mo.
- Hautarzt jährlich Sp1-Mod.
- Lunge ggf. Sp1-Mod.



MRT Untersuchungen

- Bei Abklärung cMRT und des gesamten Myelons (sMRT)
- Aktuelles cMRT vor Beginn neuer Therapie, am besten + sMRT
- Neue Ausgangsuntersuchung → nach erwarteter Zeit bis zur vollen Wirksamkeit der Therapie
- Gute Wirksamkeit ohne Krankheitsaktivität → cMRT einmal jährlich nicht zwingend mit KM
- Bei neuen Symptomen ggf. cMRT und sMRT

Impfungen abklären!

- Routineimpfungen möglichst vor Beginn der Therapie aktualisieren
- Ggf. zusätzliche Indikationsimpfungen (Immunsuppression, persönliche-, Reise- o. berufliche Indikation)
- Totimpfstoffe unter allen Therapien möglich (Hepatitis, Grippe, DTP, FSME, VZV-Totimpfstoff, Covid etc.)
- Lebendimpfstoffe (Gelbfieber, VZV- Grundimmunisierung, MMR etc.) unter vielen Therapien nicht möglich
- Cave VZV- und Röteln Immunität- Planung einer Schwangerschaft
- PEP bei nicht vorhandenem Impfschutz und echter Kontraindikation

Exkurs Windpocken und Masern

Varizellen

Säuglings-, Kinder- und Jugendimpfungen

ROBERT KOCH INSTITUT



77,4%

Bundesweite Impfquote



Bundesland
Auf der Karte auszuwählen.

Kreis
Auf der Karte auszuwählen.

Regionale Auswahl
zurücksetzen

Geburtsjahr
2008

Alter
72 Monate

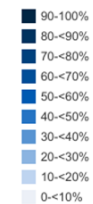
Impfstatus
2. Dosis

Impfquote nach Region



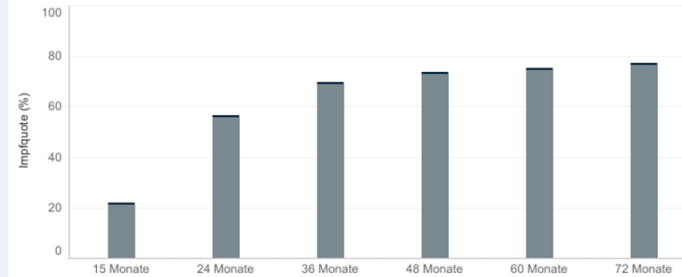
Regionalebene
Bundesland

Legendeinteilung
10 Kategorien

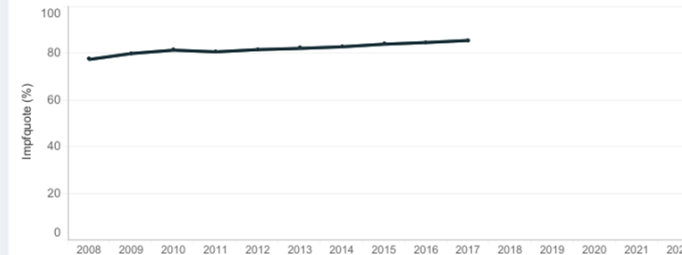


Regionen ohne Daten für die
Filterauswahl werden nicht
eingefärbt.

Impfquote nach Alter



Impfquote nach Geburtsjahrgang



Impfquote gemäß Auswahl

Bundesweite Impfquote

Exkurs Windpocken und Masern

Masern

Säuglings-, Kinder- und Jugendimpfungen

ROBERT KOCH INSTITUT



89,1%

Bundesweite Impfquote



Bundesland

Auf der Karte auszuwählen.

Kreis

Auf der Karte auszuwählen.

Regionale Auswahl
zurücksetzen

Geburtsjahr
2012

Alter
72 Monate

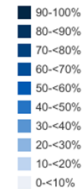
Impfstatus
2. Dosis

Impfquote nach Region



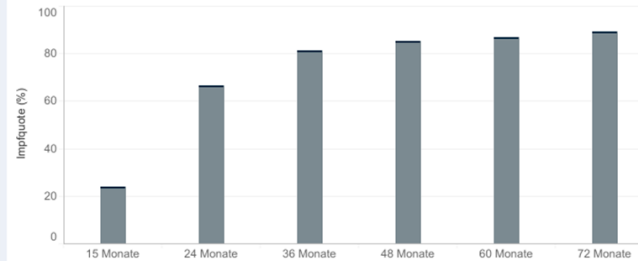
Regionalebene
Bundesland

Legendeinteilung
10 Kategorien

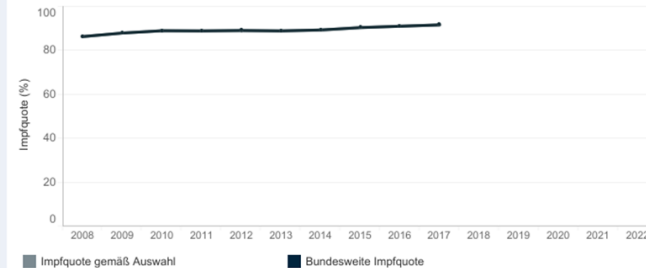


Regionen ohne Daten für die
Filterauswahl werden nicht
eingefärbt.

Impfquote nach Alter



Impfquote nach Geburtsjahrgang



Impfquote gemäß Auswahl

Bundesweite Impfquote



Immunsuppression und Impfen

Homepage mit ausführlichen, gut verständlichen Informationen und Dokumenten zu Thema:

<https://vac-mac.de/>

Krebsfrüherkennung

- Grundsätzlich alle Vorsorgeuntersuchungen empfohlen:
 - Frauenarzt
 - Hautarzt
 - je nach Alter Darmuntersuchung
- Sp1 Modulatoren: 1x jährlich Hautarztuntersuchung

FRÜHERKENNUNG FRAUEN

n Tabelle

ALTER	UNTERSUCHUNG	WAS WIRD GEMACHT?
ab 18 Jahren	Check-up: Früherkennung u. a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes	einmalig im Alter von 18 bis 35 Jahren: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › körperliche Untersuchung › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 20 Jahren	Früherkennung Gebärmutterhalskrebs und Krebserkrankungen des Genitals	jährlich: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › Untersuchung der Geschlechtsorgane › Beratung zum Untersuchungsergebnis jährlich 20 bis 34 Jahre: › Gewebeerprobung und Untersuchung auf Zellveränderung (Pap-Abstrich) alle drei Jahre ab 35 Jahren: › Pap-Abstrich kombiniert mit Test auf humane Papillomaviren (HPV)
zusätzlich ab 30 Jahren	Früherkennung Brustkrebs	jährlich: › Abtasten der Brust und der örtlichen Lymphknoten (Achselhöhlen) › Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust
ab 35 Jahren	Check-up: Früherkennung u. a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes	alle drei Jahre: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › körperliche Untersuchung › Kontrolle der Blutfettwerte und des Blutzuckers › Kontrolle des Urins › Beratung zum Untersuchungsergebnis einmalig: › Blutuntersuchung auf die Leberentzündungen Hepatitis B und C
	Früherkennung Hautkrebs	alle zwei Jahre: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › Untersuchung der gesamten Haut › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 50 Jahren	Früherkennung Brustkrebs: Mammographie-Screening	alle zwei Jahre bis Ende 70. Lebensjahr (ab Juli 2024 bis 75 Jahre): › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › Röntgen-Untersuchung (Mammographie-Screening) der Brust › Information über das Untersuchungsergebnis
	Früherkennung Darmkrebs: Darmkrebs-Screening	› Beratung zum Darmkrebs-Früherkennungsprogramm 50 bis 54 Jahre: › jährlicher Test auf nicht sichtbares (okkultes) Blut im Stuhl
ab 55 Jahren	Früherkennung Darmkrebs: Darmkrebs-Screening	wahlweise: › alle zwei Jahre Test auf nicht sichtbares (okkultes) Blut im Stuhl › zwei Darmspiegelungen im Mindestabstand von zehn Jahren

FRÜHERKENNUNG FRAUEN

ALTER	UNTERSUCHUNG	WAS WIRD GEMACHT?
ab 18 Jahren	Check-up: Früherkennung u. a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes	einmalig im Alter von 18 bis 35 Jahren: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › körperliche Untersuchung › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 20 Jahren	Früherkennung Gebärmutterhalskrebs und Krebserkrankungen des Genitals	jährlich: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › Untersuchung der Geschlechtsorgane › Beratung zum Untersuchungsergebnis jährlich 20 bis 34 Jahre: › Gewebeatstrich und Untersuchung auf Zellveränderung (Pap-Abstrich) alle drei Jahre ab 35 Jahren: › Pap-Abstrich kombiniert mit Test auf Humane Papillomaviren (HPV)
zusätzlich ab 30 Jahren	Früherkennung Brustkrebs	jährlich: › Abtasten der Brust und der örtlichen Lymphknoten (Achselhöhlen) › Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust
ab 35 Jahren	Check-up: Früherkennung u. a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes	alle drei Jahre: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › körperliche Untersuchung › Kontrolle der Blutfettwerte und des Blutzuckers › Kontrolle des Urins › Beratung zum Untersuchungsergebnis einmalig: › Blutuntersuchung auf die Leberentzündungen Hepatitis B und C
	Früherkennung Hautkrebs	alle zwei Jahre: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › Untersuchung der gesamten Haut › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 50 Jahren	Früherkennung Brustkrebs: Mammographie-Screening	alle zwei Jahre bis Ende 70. Lebensjahr (ab Juli 2024 bis 75 Jahre): › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte der Patientin) › Röntgen-Untersuchung (Mammographie-Screening) der Brust › Information über das Untersuchungsergebnis
	Früherkennung Darmkrebs: Darmkrebs-Screening	› Beratung zum Darmkrebs-Früherkennungsprogramm 50 bis 54 Jahre: › jährlicher Test auf nicht sichtbares (okkultes) Blut im Stuhl
ab 55 Jahren	Früherkennung Darmkrebs: Darmkrebs-Screening	wahlweise: › alle zwei Jahre Test auf nicht sichtbares (okkultes) Blut im Stuhl › zwei Darmspiegelungen im Mindestabstand von zehn Jahren

FRÜHERKENNUNG MÄNNER

ALTER	UNTERSUCHUNG	WAS WIRD GEMACHT?
ab 18 Jahren	Check-up: Früherkennung u. a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes	einmalig im Alter von 18 bis 35 Jahren: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten) › körperliche Untersuchung › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 35 Jahren	Check-up: Früherkennung u. a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes	alle drei Jahre: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten) › körperliche Untersuchung › Kontrolle der Blutfettwerte und des Blutzuckers › Kontrolle des Urins › Beratung zum Untersuchungsergebnis einmalig: › Blutuntersuchung auf die Leberentzündungen Hepatitis B und C
	Früherkennung Hautkrebs	alle zwei Jahre: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten) › Untersuchung der gesamten Haut › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 45 Jahren	Früherkennung Krebserkrankungen der Prostata und des äußeren Genitals	jährlich: › Anamnese (Erhebung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten) › Inspektion und Abtasten der äußeren Geschlechtsorgane › Enddarmaustastung zur Untersuchung der Prostata › Untersuchung örtlicher Lymphknoten › Beratung zum Untersuchungsergebnis
ab 50 Jahren	Früherkennung Darmkrebs: Darmkrebs-Screening	› Beratung zum Darmkrebs-Früherkennungsprogramm 50 bis 54 Jahre wahlweise: › jährlicher Test auf nicht sichtbares Blut im Stuhl oder ab 50 Jahre: › zwei Darmspiegelungen im Mindestabstand von zehn Jahren
ab 55 Jahren	Früherkennung Darmkrebs: Darmkrebs-Screening	wahlweise: › alle zwei Jahre Test auf nicht sichtbares (okkultes) Blut im Stuhl › zwei Darmspiegelungen im Mindestabstand von zehn Jahren
ab 65 Jahren	Früherkennung Bauchortenaneurysmen	einmalig: › Aufklärung zur Untersuchung auf Bauchortenaneurysmen › Ultraschalluntersuchung der Bauchschlagader

Stand: Mai 2024

Allergische Reaktionen

- Können prinzipiell bei allen Medikamenten vorkommen
- Vor allem bei allen Biologika (Proteinen):
 - Antikörper
 - Interferone
 - Glatirameracetat
- Meist bei den ersten Gaben aber noch nach Jahren möglich
- Infusion immer mit Behandlungsmöglichkeit
- Bei Allergieneigung und häuslicher Therapie ggf. ein Notfallset rezeptieren lassen, Testung beim Allergologen, Zeitpunkt der Injektion planen etc.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Alles Gute für 2025!