

#### 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** 



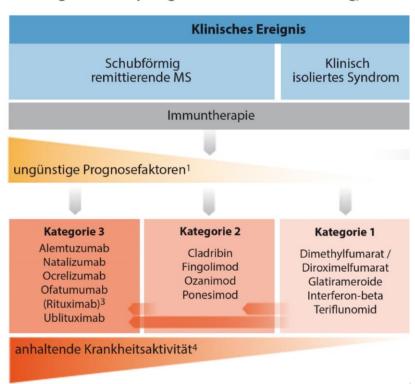
## Therapielandschaft

- 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

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



#### Routinelabor- Blutbild

0.0		00	~0	00.0
	nes	D) n	100	HE
L A			1 4 0	

Differentialblutbild

· 🗌 🔘 Leukozyten	/nl	4 - 10
· 🗌 🔘 Erythrozyten	/pl	4,3 - 6,1
· 🗌 🔘 Hämoglobin (Hb)	g/dl	13 - 17
· □ ● Hämatokrit	I/I	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 (mecha	%	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,
· □ ● 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

Vorsicht		< 3/	nl
Leukozyten	4-	10	/nl
Lympho (mech	25-	40	%
Lympho (abs.	1,0-	4,8	/nl
Vorsicht		< 0.5	0 0



# Routinelabor- Was ist gemeint mit...

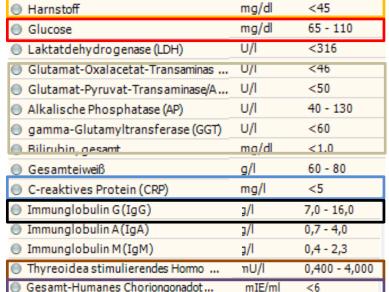
Leberfunktionstests



- Nierenwerte
- Blutzucker
- Elektrolyte
- CRP Entzündungswert
- Schilddüsenwerte
- Gesamt IgG
- Schwangerschaftstest
- Immunphänotypisierung- FACS
- **Urinstatus**



135 - 146





## Infektionsabklärungen

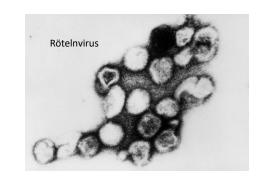
Ausschluss von bisher unbekannten chron. Infekten

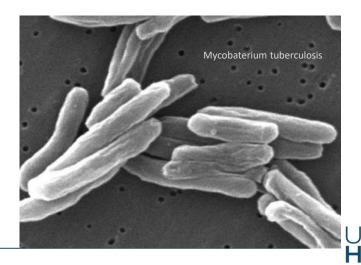
#### Virale Erkrankungen:

- 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∪K

# 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	lgG	CRP	Urin	Schw.	Facs	SD
DMF/DRF/Teri	х	х	х	0	0																
Sp1-Mod	х	х	х	0	0																
Clad	Nac	ch 4 W	ocher/	n BB+C	oiff	х	х	х	0	0	х	х	х	х	х	0	х	х	х	0	0
Natalizumab						х	х	х	0	0	х	х	х				х				
CD-20 Ak.						х	х	x	0	0	х	x	x	x	х	x	х	x	x	0	0
Alemtuzumab	Sieł	ne näc	thste S	Seite																	

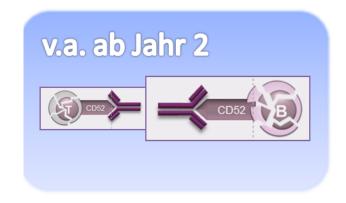
#### Sonderfall Alemtuzumab

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







## Abfall der Lymphozyten – Lymphopenien

bei vielen Medikamenten möglich & erwünscht

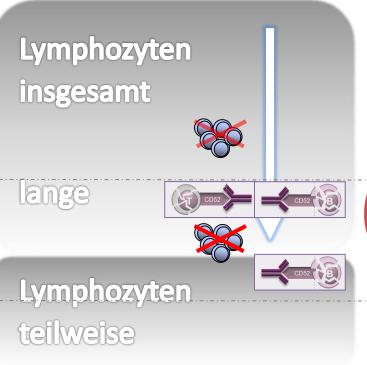
IFN-beta

Glatiramera.

Teriflunomid DMF/DRF

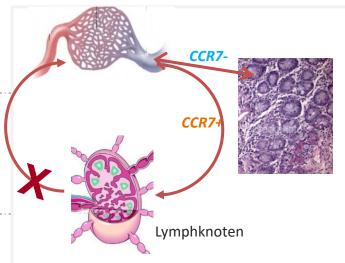
Alemtuzumab Cladribin CD-20 Ak.

Sp1-Mod.



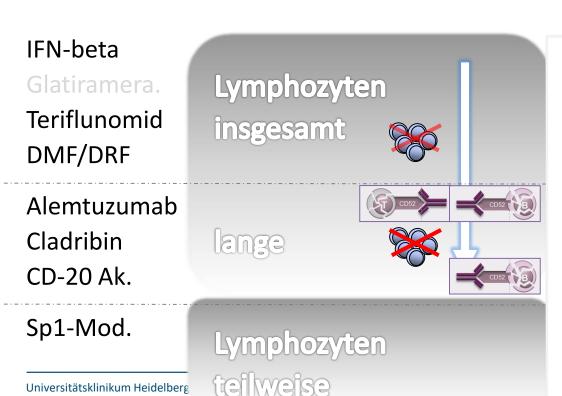
Sp1-Mod.

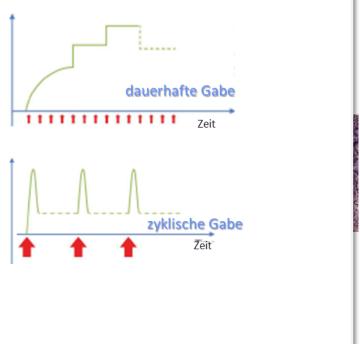
Blut: nur < 2 % aller Lymphozyten



## Abfall der Lymphozyten – Lymphopenien

bei vielen Medikamenten möglich & erwünscht





Universitätsklinikum Heidelberg

## Abfall der Lymphozyten – Lymphopenien

Grenzwerte je nach Wirkmechanismus unterschiedlich

IFN-beta

Glatiramera.

Teriflunomid

DMF/DRF

Alemtuzumab Cladribin

CD-20 Ak.

Sp1-Mod.

Pause o. Absetzen

≤ 0.6/nl

≤ 0.6/nl

Folgezyklus verschieben < 0.8/nl

≤ 0.2/nl

 Vorsicht
 < 3/nl</th>

 Leukozyten
 4- 10 /nl

 Lympho (mech
 25- 40 %

Vorsicht

Lympho (abs.

< 0.5/nl



Universitätsklinikum Heidelberg

#### 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 ≤ 0,2/nl
  - Ggf. bei ähnlichen Konstellationen
- Andere Infektionen seltene: Kryptokokken, HPV, atypische Mycobakterien sehr selten





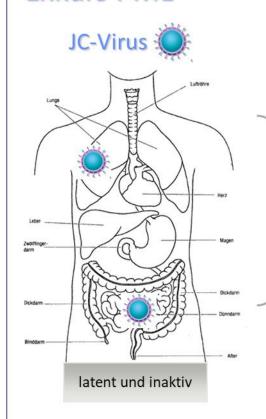
#### PML- progressive multifokale Leukenzephalopathie

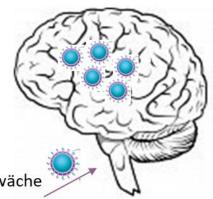
JC-Virus oder humanes Polyomavirus: Infektion des Gehirns → PML Risiko vorhanden bei

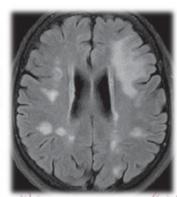
- Natalizumab je nach Stratifizierung deutlich erhöht
- **DMF** (>475.000 Behandelte, 11 bestätigte Fälle, alle lymphopen: 3 leicht, 8 schwer), DRF bisher keine Fälle
- Fingolimod (2020 >300.000 Behandelte, 15 Monotherapie, mehr als 17 Nat. Vorbehandelte), OZA 1 und PON bisher keine Fälle
- CD-20 Antikörper: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



#### **Exkurs PML**







- Immunschwäche
- •Tysabri®
- Tecfidera®
- Gilenya®
- Θ...

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

 $> 0.9 \le 1.5$ : mittleres Risko

> 1.5: hohes Risiko



#### Natalizu Risikoabschätzung PML & Antikörperindex

#### Risiko PML

- positive S
- Dauer de
- immunsu

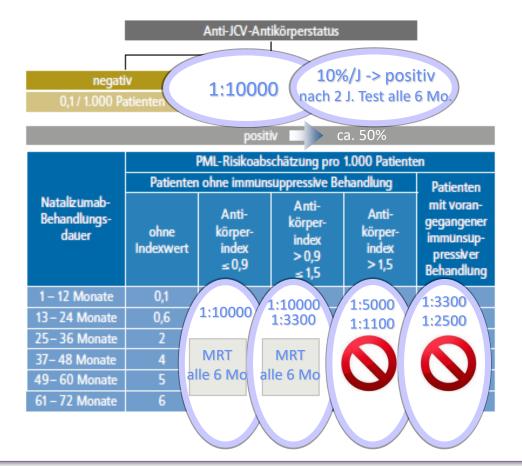
#### Serologie für

gibt die Men Bereiche

≤ 0.9:

 $> 0.9 \le 1.5$ 

> 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





- 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

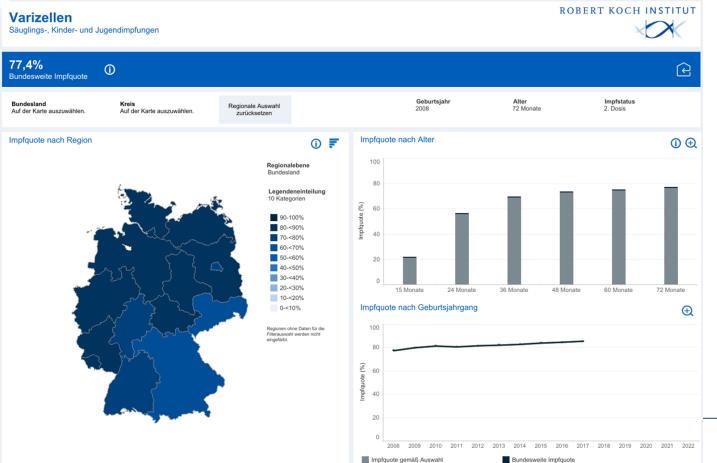




## Impfungen abklären!

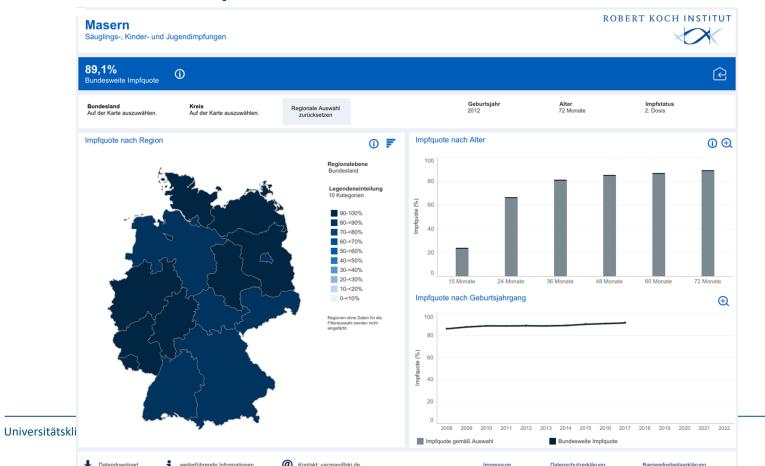
- Routineimpfungen möglichst vor Beginn der Therapie aktualisieren
- Ggf. zusätzliche Indikationsimpfungen (Immunsuppression, persönliche-, Reise- o. berufliche Indikation)
- Totimpfstoffe unter allen Therapien möglich (Hepatitis, Grippe, DTP, FSME, VZV-Totimpfstoff, Covid etc.)
- Lebendimpfstoffe (Gelbfieber, 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 K

### Exkurs Windpocken und Masern





# Exkurs Windpocken und Masern





## 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

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 Untersuchungsengebnis
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:  > Gewebeabstrich 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 der Blutfettwerte und des Blutzuckers > Kontrolle des Virins > 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

# n Tabelle



#### 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 mediz inischen Vorgeschichte der Patientin)  > Untersuchung der Geschlechtsorgane  > Beratung zum Untersuchungsergebnis jährlich 20 bis 34 Jahre:  > Gewebeabstrich 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 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	wah Iweise: > 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     5 o 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	wah lweise: > alle zwei Jahre Test auf nicht sichtbares (okkultes) Blut im Stuhl > zwei Darmspiegelungen im Mindestabstand von zehn Jahren
ab 65 Jahren	Früherkennung Bauchaortenaneurysmen	einmalig: > Aufklärung zur Untersuchung auf Bauchaortenaneurysmen > 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!

