# ANTI-CD20-ANTIKÖRPER IN DER THERAPIE DER SCHUBFÖRMIGEN MULTIPLEN SKLEROSE (RMS)

**Prof. Dr. med. Simon Faissner**
Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
St. Josef-Hospital, Bochum

**VNR: 2760909015561670016 | Gültigkeit: 28.09.2026 – 28.09.2027**

## 1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich durch eine komplexe Interaktion inflammatorischer und neurodegenerativer Prozesse auszeichnet, welche letztlich zunehmende körperliche und kognitive Einschränkungen verursachen [Boutitah-Benyaich et al. 2025]. Während anfänglich oft die entzündliche Aktivität klinisch im Vordergrund steht, gewinnen im weiteren Krankheitsverlauf neurodegenerative ZNS-kompartimentalisierte Prozesse an Bedeutung [Oh et al. 2024]. Beim häufigsten Krankheitsphänotyp, der schubförmig verlaufenden MS (*Relapsing Multiple Sclerosis*, RMS), tragen sowohl klinisch manifeste Schübe (*Relapse-Associated Worsening*, RAW) als auch eine schubunabhängige Krankheitsprogression (*Progression Independent of Relapse Activity*, PIRA) zur Akkumulation von Behinderungen bei [Kappos et al. 2020, Tur et al. 2023]. Diese betreffen nicht nur die motorischen Funktionen, sondern auch weitere für die Lebensqualität relevante Dimensionen wie Fatigue, Kognition und die Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben [Bass et al. 2020].

Studien zeigen, dass häufig bereits in frühen, teils noch asymptomatischen Krankheitsphasen im Zuge der ersten Demyelinisierung irreversible neurodegenerative Veränderungen entstehen können, die u. a. unter dem Begriff „*silent progression*" subsummiert werden [Abdelhak et al. 2026, Cree et al. 2019]. Angesichts dessen empfehlen das *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) und die *European Academy of Neurology* (EAN) einen frühzeitigen Therapiebeginn mit dem Ziel, sowohl das Schubrisiko zu reduzieren als auch die Behinderungsprogression zu verlangsamen [Montalban et al. 2018]. Dabei kann insbesondere die initiale Behandlung der RMS mit hochwirksamen Therapien langfristig zu einer geringeren Behinderungsakkumulation beitragen [Brown et al. 2019, He et al. 2020].

**In den letzten Jahren haben sich neben moderat wirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) wie Beta-Interferonen, Fumaraten, Glatirameroiden oder Teriflunomid auch die Anti-CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab) als Erstlinien-Therapieoption bei Patient*innen mit aktiver RMS etabliert. Diese Fortbildung beleuchtet deren Wirkmechanismen sowie die klinische Wirksamkeit vor dem Hintergrund des aktuellen Verständnisses der MS-Pathogenese und diskutiert den Stellenwert der Anti-CD20-Therapien für moderne, patient*innenorientierte Therapiestrategien.**

# 2 PATHOGENESE DER MS

Die Pathogenese der MS ist im frühen Krankheitsstadium durch Neuroinflammation gekennzeichnet, die aus einer Dysregulation des adaptiven und des angeborenen Immunsystems resultiert. Unter anderem sind Mechanismen der Immuntoleranz gestört, sodass autoreaktive T- und B-Zellen aktiviert werden. Diese wandern über die funktionell veränderte Blut-Hirn-Schranke in das ZNS ein, wo sie nach Reaktivierung und Differenzierung zusammen mit residenten und eingewanderten Zellen des angeborenen Immunsystems fokale Demyelinisierungen und potenziell irreversible neuroaxonale Schäden auslösen können. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sind diese als charakteristische Läsionen darstellbar, die teils mit dem Auftreten klinischer Schübe einhergehen [Dendrou et al. 2015, Filippi et al. 2018]. Insbesondere in der Frühphase bleiben diese demyelinisierenden Ereignisse jedoch oft klinisch unbemerkt [Mäurer 2025, Montalban et al. 2018, Ontaneda et al. 2024] (siehe Abb. 1). Im weiteren Krankheitsverlauf treten chronisch aktive Läsionen (*Smoldering Lesions*) sowie fortschreitende diffuse Schäden in der normal erscheinenden weißen Substanz (*Normal-Appearing White Matter*, NAWM) und grauen Substanz sowie neurodegenerative Vorgänge in den Vordergrund. Während die Infiltration peripherer Immunzellen abnimmt, prägen zunehmend ZNS-residente aktivierte Mikroglia und Astrozyten die chronischen Entzündungs- und Neurodegenerationsprozesse [Dendrou et al. 2015, Faissner et al. 2019].

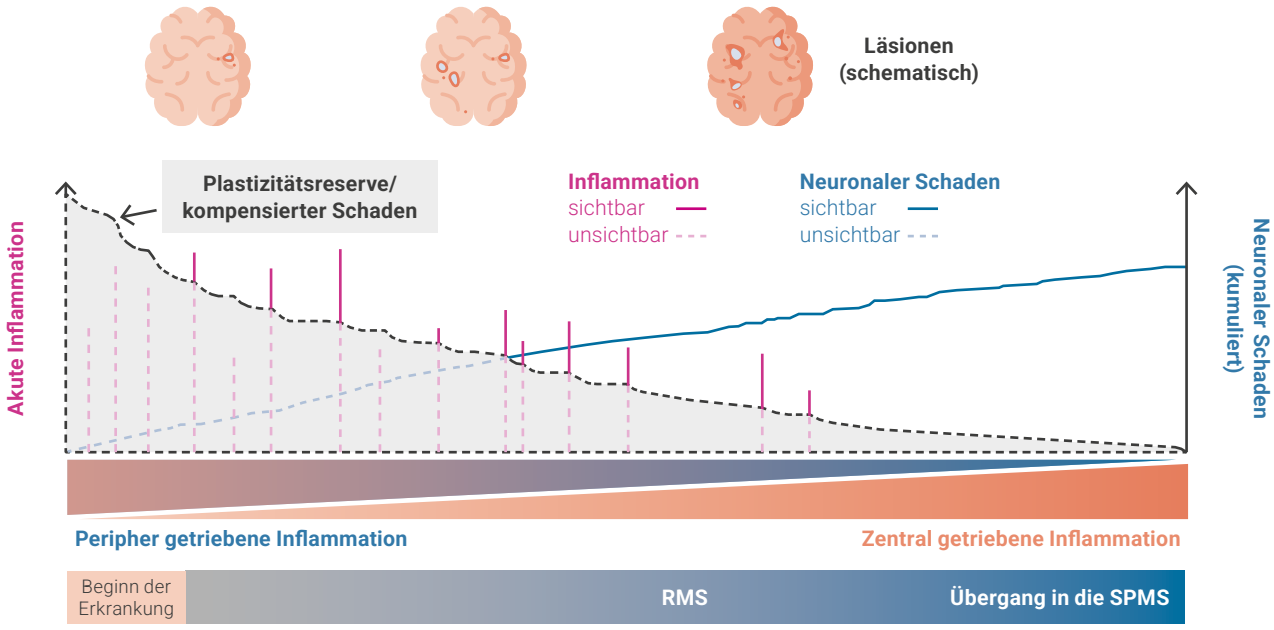



**Abbildung 1:** Klinisch sichtbares Kontinuum der MS in Abhängigkeit vom inflammatorischen Geschehen und den daraus resultierenden neuronalen Schäden; modifiziert nach [Mäurer 2025].
**MS** Multiple Sklerose. **RMS** Schubförmige Multiple Sklerose. **SPMS** Sekundär progrediente Multiple Sklerose.

## 2.1 B-ZELLEN BEI MS

In MS-Läsionen lassen sich sowohl autoreaktive zytotoxische $CD8^+$-T-Zellen als auch $CD4^+$-T-Helferzellen nachweisen – die Anzahl der $CD8^+$-T-Zellen korreliert dabei eng mit dem Ausmaß axonaler Schädigungen [Frischer et al. 2009]. Daher wurde die MS lange Zeit als vorwiegend T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung betrachtet. Inzwischen weisen jedoch zahlreiche Studien darauf hin, dass B-Zellen maßgeblich an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. So finden sich bei MS-Patient*innen im Vergleich zu Gesunden vermehrt Gedächtnis-B-Zellen, aktivierte B-Zellen und Plasmablasten sowie eine erhöhte intrathekale Immunglobulin-(Ig-)Synthese, die sich in Form von oligoklonalen Banden im Liquor nachweisen lässt. Auch in aktiven MS-Läsionen wurden Ablagerungen von Ig- und Komplementkomplexen in demyelinisierten Bereichen beschrieben, was auf eine Beteiligung der von B-Zellen produzierten Antikörper an der Gewebsschädigung im ZNS hindeutet [Muñoz et al. 2022].

Tatsächlich weisen tierexperimentelle Studien auf eine zentrale Funktion der B-Zellen als antigenpräsentierende Zellen (APC) im Zuge der Differenzierung von T-Zellen hin [Molnarfi et al. 2013]. Zudem induzieren und unterhalten B-Zellen durch die vermehrte Bildung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6, Tumornekrosefaktor-α und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor sowohl eine abnorme Antwort von Typ-1- und Typ-17-T-Helferzellen als auch die Aktivierung myeloider Zellen [Filippi et al. 2018]. Darüber hinaus können bei einigen Patient*innen B-Zell-Follikel-ähnliche Strukturen in den Meningen nachgewiesen werden. Die Präsenz dieser, den normalen Keimzentren des Immunsystems ähnelnden tertiären lymphoiden Strukturen fördert kortikale Läsionen und neurodegenerative Veränderungen und steht u. a. mit einer beschleunigten Behinderungsprogression im Zusammenhang [Howell et al. 2011, Magliozzi et al. 2010].

# 3 DAS CD20-OBERFLÄCHENPROTEIN ALS THERAPEUTISCHER ANGRIFFSPUNKT

Die Erkenntnis, dass B-Zellen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der MS spielen, hat die gezielte Reduktion bestimmter B-Zell-Populationen zu einem wichtigen therapeutischen Ansatz gemacht. Ziel dieser Strategie ist es, krankheitsrelevante immunologische Prozesse zu beeinflussen und dadurch die entzündliche Aktivität der Erkrankung zu reduzieren. Eine Möglichkeit, B-Zellen selektiv zu depletieren, ist, gezielt am Oberflächenprotein CD20 mittels Anti-CD20-Antikörpern anzugreifen. CD20 wird in mehreren Stadien der B-Zell-Entwicklung exprimiert, von späten Prä-B-Zellen über reife B-Zellen bis hin zu B-Gedächtniszellen, jedoch nicht von hämatopoetischen Stammzellen und in der Regel nicht von antikörperproduzierenden Plasmazellen [Dalakas 2008].

Die Depletion CD20-exprimierender B-Zellen kann von den Anti-CD20-Antikörpern über mindestens drei verschiedene Wege vermittelt werden (siehe Abb. 2) [de Sèze et al. 2023]:

**1)** Durch komplementabhängige Zytotoxizität (*Complement-Dependent Cytotoxicity*, CDC), bei der die Bindung des Antikörpers an CD20 zu einer Aktivierung des Komplementsystems führt. Am Ende der dadurch ausgelösten Reaktionskaskade steht die Formation der Membranangriffskomplexe auf der Oberfläche der B-Zellen, die Poren in der Zellmembran bilden und so die Lyse der Zellen verursachen.

**2)** Durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC), bei der der Fc-Anteil des auf der Oberfläche gebundenen Anti-CD20-Antikörpers von Fc-γ-Rezeptoren natürlicher Killerzellen und Makrophagen erkannt wird. Die so aktivierten Effektorzellen lösen entweder die direkte Abtötung der markierten B-Zelle aus oder phagozytieren diese.

**3)** Durch die Bindung des Antikörpers an das Oberflächenprotein CD20 werden intrazelluläre Signalwege aktiviert, die unabhängig von zusätzlichen Immunzellen oder dem Komplementsystem zur Apoptose oder anderen Formen des regulierten Zelltods führen können.

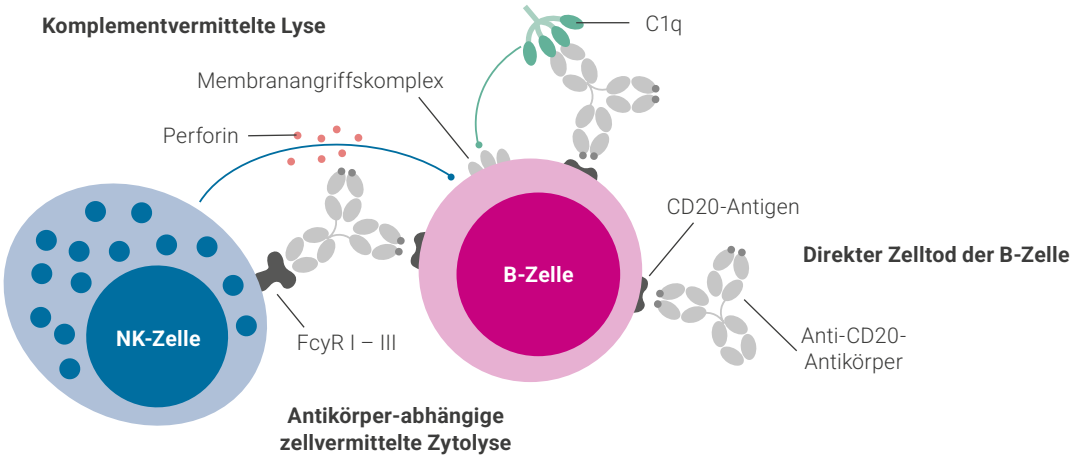



**Abbildung 2:** Depletion von CD20+-B-Zellen durch unterschiedliche Wirkmechanismen der Anti-CD20-Antikörper in der MS-Therapie; modifiziert nach [de Sèze et al. 2023].
**C1q** Komplementprotein 1q. **FcγR** Fc-γ-Rezeptor. **MS** Multiple Sklerose. **NK-Zelle** Natürliche Killerzelle.

Anti-CD20-Antikörper bewirken eine gezielte Reduktion und funktionelle Veränderung der B-Zell-Population sowie einer kleinen Subpopulation CD20-exprimierender T-Zellen. Infolgedessen werden vermutlich weniger Autoantigene an T-Zellen präsentiert, sodass deren Aktivierung abnimmt. Zum anderen werden von den B-Zellen weniger proinflammatorische Zytokine freigesetzt, wodurch die Rekrutierung und Aktivierung von weiteren Immunzellen vermindert und das entzündliche Milieu abgeschwächt wird. Gleichzeitig bleibt zunächst die humorale Immunität und die Fähigkeit zur B-Zell-Rekonstitution weitgehend erhalten [Delgado et al. 2024, Li et al. 2018, Milo 2019].

Nach der Depletion verschiebt sich das B-Zell-Profil: Die Repopulation erfolgt überwiegend durch transitorische und naive B-Zellen, während die Anzahl an Gedächtniszellen über längere Zeit reduziert bleibt. Je nach Therapie geht dies mit einer Veränderung der regulatorischen B-Zell-Funktion und mit einem eher antiinflammatorischen Zytokinprofil einher [Li et al. 2018].

Diese quantitativen und qualitativen Veränderungen der zellulären und humoralen Komponenten des adaptiven Immunsystems bilden die Grundlage für die therapeutische Wirkung der Anti-CD20-Antikörper bei MS.

# 4 ZUGELASSENE ANTI-CD20-ANTIKÖRPER FÜR DIE RMS-THERAPIE

Die im Jahr 2008 veröffentlichten Ergebnisse der wegbereitenden *Proof-of-Concept*-Studie HERMES mit dem bereits aus anderen Indikationen bekannten Wirkstoff Rituximab deuteten erstmalig das therapeutische Potenzial der B-Zell-Depletion bei der MS an: Rituximab führte zu einem Rückgang entzündlicher MRT-Läsionen sowie zu einer signifikanten Abnahme der Schubaktivität [Hauser et al. 2008]. Dies gab den Anstoß für die Entwicklung der heute für die RMS zugelassenen Anti-CD20-Antikörper. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Eigenschaften, die Anwendung (siehe auch Tab. 1) sowie die zentralen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab vorgestellt.

## 4.1 SPEZIFISCHE WIRKMECHANISMEN, ANWENDUNG UND PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN VON OCRELIZUMAB, OFATUMUMAB UND UBLITUXIMAB IM VERGLEICH

Die molekulare Struktur der Anti-CD20-Antikörper sowie deren Bindung an unterschiedliche Epitope beeinflussen, in welchem Maße die in Kapitel 3 beschriebenen Mechanismen zur Depletion der B-Zellen beitragen.

Ofatumumab ist der einzige vollständig humane Anti-CD20-Antikörper für die MS-Therapie [de Sèze et al. 2023]. Seine B-Zell-depletierende Wirkung beruht überwiegend auf der CDC, die in präklinischen Untersuchungen bis zu zehnfach stärker ausgeprägt war als bei Ocrelizumab und vermutlich für die gute Wirksamkeit bei geringen Dosen und die Eignung als subkutane Injektion verantwortlich ist [Delgado et al. 2024]. Demgegenüber dominiert bei Ocrelizumab und Ublituximab die ADCC-Aktivität. Letzteres besitzt aufgrund einer glycoengineerten Fc-Region eine besonders hohe Affinität für den Fc-γ-Rezeptor und somit eine deutlich stärkere ADCC-Aktivität, was im Vergleich zu Ocrelizumab eine niedrigere Dosierung und somit eine kürzere Infusionsdauer erlaubt [de Sèze et al. 2023, Fox et al. 2021].

Abhängig vom Applikationsweg und dem Dosierungsschema unterscheiden sich die drei Anti-CD20-Antikörper auch hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften. So ist die subkutane Gabe von Ofatumumab mit einer langsamen Absorption und einem verzögerten Freisetzungsverhalten verbunden, wodurch die maximale Plasmakonzentration ($C_{max}$) von Ofatumumab durchschnittlich erst nach 4,3 Tagen erreicht wird. Aufgrund der intravenösen Gabe ist die Plasmakonzentration der Wirkstoffe Ocrelizumab und Ublituximab hingegen unmittelbar nach der Infusion am höchsten (siehe Tabelle 1) [EPAR Ocrelizumab 2026, EPAR Ofatumumab 2026, EPAR Ublituximab 2025].

Trotz dieser Unterschiede in der systemischen Exposition zeigen alle drei Antikörper eine rasche pharmakodynamische Wirkung mit früher und ausgeprägter Depletion peripherer B-Zellen. Die Geschwindigkeit der initialen B-Zell-Reduktion sowie die Dauer bis zur Repopulation unterscheiden sich jedoch zwischen den Wirkstoffen. Unter Ocrelizumab erfolgt innerhalb von zwei Wochen eine nahezu vollständige Depletion. Nach Therapieende dauert die Repopulation im Median 60 – 72 Wochen [Hauser et al. 2017, Hauser et al. 2021b]. Auch mit Ofatumumab kann innerhalb von zwei Wochen eine starke Reduktion der B-Zellen unter den unteren Normwert erreicht werden. Die Repopulation erfolgt jedoch mit einer medianen Dauer von 24,6 Wochen wesentlich schneller [EPAR Ofatumumab 2026]. Nach der ersten Infusion von Ublituximab kam es in den Zulassungsstudien innerhalb von 24 Stunden zu einer Reduktion der medianen B-Zell-Zahlen um 96 % [Steinman et al. 2022]. Die mediane Repletionsdauer wurde mit 70 Wochen beziffert [EPAR Ublituximab 2025].

**Tabelle 1:** Übersicht über Struktur, Wirkmechanismus, Anwendung und pharmakokinetische Eigenschaften der für die Therapie der RMS zugelassenen Anti-CD20-Antikörper; modifiziert nach [EPAR Ocrelizumab 2026, EPAR Ofatumumab 2026, EPAR Ublituximab 2025].

| | Ocrelizumab | Ofatumumab | Ublituximab |
|---|---|---|---|
| Jahr der EU-Zulassung für die MS | 2018 | 2021 | 2023 |
| Struktur | Humanisierter monoklonaler Antikörper | Vollständig humaner monoklonaler Antikörper | Glycoengineerter chimärer monoklonaler Antikörper |
| ■ Murin<br>■ Human<br>■ Glycoengineert |  |  |  |
| Primärer Mechanismus der B-Zell-Depletion | ADCC | CDC | ADCC |
| Applikation | Intravenös und subkutan durch medizinisches Fachpersonal | Subkutan (Selbstinjektion) | Intravenös |
| Initiale Dosierung | Intravenös: 600 mg aufgeteilt auf 2 Infusionen zu je 300 mg im Abstand von 2 Wochen<br>Subkutan: 920 mg alle 6 Monate | 20 mg in Wochen 0, 1 und 2 | 150 mg und 450 mg im Abstand von 2 Wochen |
| Folgedosen | Intravenös: 600 mg alle 6 Monate<br>Subkutan: 920 mg alle 6 Monate | 20 mg monatlich ab Woche 4 | 450 mg alle 24 Wochen |
| Applikationsdauer (nach Initialdosis) | Infusion: ca. 2 bis 3,5 Stunden[a]<br>Injektion: ca. 10 Minuten | Wenige Minuten | ca. 1 Stunde[b] |
| $C_{max}$ | Intravenös: 212 µg/ml<br>Subkutan: 132 µg/ml | 1,43 µg/ml | 139 µg/ml |
| $T_{1/2}$ | 26 Tage | ca. 16 Tage | 22 Tage |
| Dauer bis zu signifikanter B-Zell-Depletion | ca. 2 Wochen | ca. 2 Wochen | ≤ 24 Stunden |
| Mediane Repletionsdauer | 60 – 72 Wochen | 24,6 Wochen | 70 Wochen |

**a** Initiale Infusion über 2,5 Stunden. **b** Initiale Infusion über 4 Stunden.
**ADCC** Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. **CDC** Komplementabhängige Zytotoxizität. **$C_{max}$** Maximale Plasmakonzentration. **MS** Multiple Sklerose. **RMS** Schubförmige Multiple Sklerose. **$T_{1/2}$** Terminale Eliminationshalbwertszeit.

## 4.2 WIRKSAMKEIT DER ANTI-CD20-ANTIKÖRPER BEI RMS

Die entscheidenden klinischen Endpunkte für die Zulassung von Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab waren die Reduktion der Schubaktivität, die Verlangsamung der Behinderungsprogression gemessen mittels *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) sowie die Abnahme mittels MRT darstellbarer entzündlicher Läsionen. Ocrelizumab war der erste Anti-CD20-Antikörper, der 2018 in Europa für die MS-Therapie zugelassen wurde, gefolgt von Ofatumumab im Jahr 2021, während zuletzt im Jahr 2023 die Zulassung des chimären glycoengineerten Antikörpers Ublituximab für die RMS-Therapie erfolgte [EPAR Ocrelizumab 2026, EPAR Ofatumumab 2026, EPAR Ublituximab 2025]. Es gibt keine *Head-to-Head*-Studien, in denen die drei Anti-CD20-Antikörper direkt miteinander verglichen wurden. Der individuelle Wunsch und das Ziel der Patient*innen und der Behandelnden sind entscheidend für die Wahl der B-Zell-depletierenden Therapie.

### 4.2.1 Zulassungsstudien

Die Zulassung von **Ocrelizumab** basiert auf den beiden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien OPERA I und II mit insgesamt 821 bzw. 835 RMS-Patient*innen mit schubförmiger MS [Hauser et al. 2017]. Eingeschlossen wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patient*innen mit aktiver Erkrankung. Über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten die Teilnehmenden entweder 600 mg Ocrelizumab intra-

venös alle 24 Wochen oder 44 µg Interferon beta-1a subkutan dreimal wöchentlich. Primärer Endpunkt beider Studien war die annualisierte Schubrate (ARR) nach 96 Wochen, die mit Ocrelizumab signifikant niedriger war als mit Interferon (jeweils 0,16 vs. 0,29, $p < 0,001$), was einer relativen Reduktion der Schubrate in OPERA I um 46 % bzw. in OPERA II um 47 % entsprach. Zudem kam es gemäß Analyse der gepoolten Studiendaten bei weniger RMS-Patient*innen unter Ocrelizumab zu **einer bestätigten Behinderungsprogression nach 12 Wochen** (9,1 % vs. 13,6 %; $p < 0,001$) und nach 24 Wochen (6,9 % vs. 10,5 %; $p = 0,003$) sowie zu einer um 95 % geringeren Zahl Gadolinium-aufnehmender (Gd+) T1-Läsionen ($p < 0,001$). Der klinische Nutzen von Ocrelizumab spiegelte sich auch in der Verbesserung des *Multiple Sclerosis Functional Composite Score* (MSFC) wider, der die Komponenten Gehfähigkeit, Armfunktion und kognitive Leistungsfähigkeit umfasst, wenngleich ein signifikanter Vorteil von Ocrelizumab gegenüber der Vergleichstherapie nach 96 Wochen nur in der OPERA-II-Studie beobachtet wurde (MSFC 0,28 vs. 0,17, $p = 0,004$) [Hauser et al. 2017].

Grundlage für die Zulassung von **Ofatumumab** waren die Daten der randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II gegenüber Teriflunomid [Hauser et al. 2020a]. In beiden Studien erhielten insgesamt 946 RMS-Patient*innen mit oder ohne vorherige DMT nach Initialdosen an Tag 1, 7 und 14 alle vier Wochen 20 mg Ofatumumab subkutan über einen Zeitraum von bis zu 30 Monaten. Die 936 Teilnehmenden in der Vergleichsgruppe wurden mit täglich 14 mg Teriflunomid oral behandelt. Hinsichtlich des primären Endpunkts – der ARR nach 96 Wochen – zeigte sich Ofatumumab Teriflunomid gegenüber deutlich überlegen: Die ARR lagen mit Ofatumumab in ASCLEPIOS I bei 0,11 und bei 0,10 in ASCLEPIOS II vs. 0,22 bzw. 0,25 mit Teriflunomid (jeweils $p < 0,001$), was einer Halbierung der Schubaktivität entsprach. In der gepoolten Analyse fielen zudem mehrere sekundäre Endpunkte zugunsten von Ofatumumab aus: Der Anteil der Patient*innen **mit über drei Monaten bestätigter Behinderungsprogression war geringer als unter Teriflunomid (10,9 % vs. 15,0 %; *Hazard Ratio* [HR] 0,66). Dieser Vorteil blieb auch nach sechs Monaten weiter bestehen (8,1 % vs. 12,0 %; HR 0,68).** Darüber hinaus nahm die entzündliche Aktivität mit Ofatumumab deutlicher ab, was sich in einer geringeren Anzahl von Gd+-Läsionen und einer niedrigeren annualisierten Rate neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT zeigte. Bei der Veränderung des Hirnvolumens war hingegen kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Therapien erkennbar [Hauser et al. 2020a].

Für die Zulassung von **Ublituximab** bei RMS waren die beiden aktiv kontrollierten Phase-III-Studien ULTIMATE I und ULTIMATE II entscheidend [Steinman et al. 2022]. Es wurden jeweils 549 bzw. 545 Studienteilnehmende im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder mit Ublituximab (150 mg an Tag 1 gefolgt von 450 mg an Tag 15 sowie in den Wochen 24, 48 und 72) oder mit Teriflunomid 14 mg oral einmal täglich über einen Zeitraum von 96 Wochen behandelt. Der primäre Endpunkt war die ARR nach 96 Wochen. Diese lag in ULTIMATE I unter Ublituximab bei 0,08 im Vergleich zu 0,19 unter Teriflunomid ($p < 0,001$), entsprechend einer relativen Reduktion von etwa 59 %. In ULTIMATE II zeigte sich ein vergleichbarer Effekt (0,09 vs. 0,18; *Rate Ratio* 0,51; $p = 0,002$). Zusätzlich hatte Ublituximab eine sehr starke Wirkung auf die im MRT sichtbare Krankheitsaktivität: In der ULTIMATE-I-Studie waren bei Patient*innen im Ublituximab-Arm bis Woche 96 durchschnittlich nur 0,02 und in der ULTIMATE-II-Studie nur 0,01 Gd+-T1-Läsionen nachweisbar. Im Teriflunomid-Arm war deren durchschnittliche Anzahl mit 0,49 bzw. 0,25 um ein Vielfaches höher (jeweils $p < 0,001$). Auch neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen fanden sich unter Ublituximab deutlich seltener. Hinsichtlich der über zwölf Wochen bestätigten Behinderungsprogression zeigte sich in der gepoolten Analyse ein numerischer Vorteil zugunsten von Ublituximab (5,2 % vs. 5,9 %; HR 0,84; $p = 0,51$), der statistisch nicht signifikant war [Steinman et al. 2022].

### 4.2.2 Langzeit-Wirksamkeit

Aufgrund des chronisch progredienten Verlaufs der MS ist neben dem kurzfristigen Therapieansprechen die langfristige Krankheitskontrolle ein zentrales Therapieziel.

Für **Ocrelizumab** liegen hierzu Ergebnisse aus den offenen Verlängerungsphasen der OPERA-I- und OPERA-II-Studien vor, die eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität über mittlerweile mehr als neun Jahre zeigen und zudem darauf hindeuten, dass Ocrelizumab die Behinderungsakkumulation langfristig verlangsamen könnte [Cerqueira et al. 2025, Hauser et al. 2020b]. Die ARR sank unter kontinuierlicher Ocrelizumab-Therapie von 0,14 im ersten Jahr auf 0,07 in Jahr 5. Bei Patient*innen, die nach zwei Jahren aus dem Interferon-β-1a-Vergleichsarm auf Ocrelizumab wechselten, halbierte sich die ARR innerhalb eines Jahres nach Umstellung von 0,20 auf 0,10 und blieb bis Jahr 5 mit durchschnittlich 0,07 anhaltend niedrig. Zusätzlich traten unter Ocrelizumab während der gesamten Beobachtungsdauer nahezu keine neuen MRT-Läsionen auf. Der Verlust des Hirnvolumens betrug nach fünf Jahren Ocrelizumab –1,87 %. **Der Anteil der Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS über 24 Wochen lag nach fünf Jahren kontinuierlicher Ocrelizumab-Therapie bei 16,1 % und bei den zuvor mit Interferon behandelten Patient*innen bei 21,3 % (p = 0,014) (siehe Abb. 3A) [Hauser et al. 2020b].** Nach neun Jahren der OPERA-I- und OPERA-II-Studien zeigten Patient*innen, die von Beginn an mit Ocrelizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Patient*innen mit initialer Interferon-β-1a-Therapie weiterhin eine höhere Rate ohne Krankheitsaktivität (NEDA-3: 48,2 % vs. 25,7 %). Insgesamt blieben 78,7 % der Patient*innen unter einer früh begonnenen Ocrelizumab-Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum frei von einer 24-Wochen-bestätigten Behinderungsprogression. Patient*innen, die erst nach zwei Jahren von Interferon-β-1a auf Ocrelizumab wechselten, konnten den zuvor entstandenen Nachteil hinsichtlich Behinderungsprogression und Hirnvolumenverlust trotz späterer Stabilisierung nicht mehr aufholen [Cerqueira et al. 2025].

Auch für **Ofatumumab** zeigten die verfügbaren Langzeitdaten aus den offenen Verlängerungsphasen der ASCLEPIOS-Studien eine stabile Krankheitskontrolle über Beobachtungszeiträume von mehr als fünf Jahren. Die Schubaktivität blieb unter kontinuierlicher Ofatumumab-Therapie mit einer ARR von 0,123 in Jahr 1 bis hin zu 0,034 in Jahr 5 anhaltend niedrig. Bei Patient*innen, die zunächst mit Teriflunomid behandelt und erst später auf Ofatumumab umgestellt wurden, sank die ARR nach dem Wechsel ebenfalls deutlich auf ein vergleichbar niedriges Niveau von 0,171 in Jahr 3 auf 0,065 in Jahr 5. **Nach fünf Jahren war der Anteil der Patient*innen mit über sechs Monate bestätigter Behinderungsverschlechterung (*6-Month Confirmed Disability Worsening*, CDW) unter kontinuierlicher Ofatumumab-Therapie mit 18,5 % numerisch niedriger im Vergleich zu 21,0 % (p = 0,12) der zunächst mit Teriflunomid behandelten und später umgestellten Patient*innen (siehe Abb. 3B) [Hauser et al. 2025].**

Die Fünf-Jahres-Daten der offenen Verlängerungsstudie von ULTIMATE I und II belegen auch für **Ublituximab** eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität. Die ARR sank unter kontinuierlicher Ublituximab-Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum von 0,08 in den Kernstudien auf einen Wert von 0,02 in Jahr 5. Patient*innen, die zunächst mit Teriflunomid behandelt worden waren und nach zwei Jahren auf Ublituximab wechselten, zeigten danach ebenfalls eine deutliche Abnahme der Schubaktivität und erreichten mit 0,076, 0,048 und 0,045 in den Jahren 3, 4 bzw. 5 vergleichbar niedrige ARR-Werte. Zusätzlich blieb die MRT-Aktivität über die Langzeitbeobachtung weitgehend supprimiert, mit anhaltend niedrigen Raten neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen. Ähnlich wie die anderen Anti-CD20-Antikörper wirkte sich Ublituximab günstig auf die Behinderungsprogression aus. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer über 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression gemessen **mittels EDSS betrug nach fünf Jahren 8,0 % bei kontinuierlicher Ublituximab-Therapie gegenüber 14,3 % bei Patient*innen mit verzögertem Beginn nach Teriflunomid-Behandlung (siehe Abb. 3C). Dies entsprach einer statistisch signifikanten relativen Reduktion des Progressionsrisikos von etwa 38,8 % und untermauert einen potenziell langfristigen Vorteil einer früh begonnenen und kontinuierlich fortgeführten Anti-CD20-Therapie [Cree et al. 2026].**

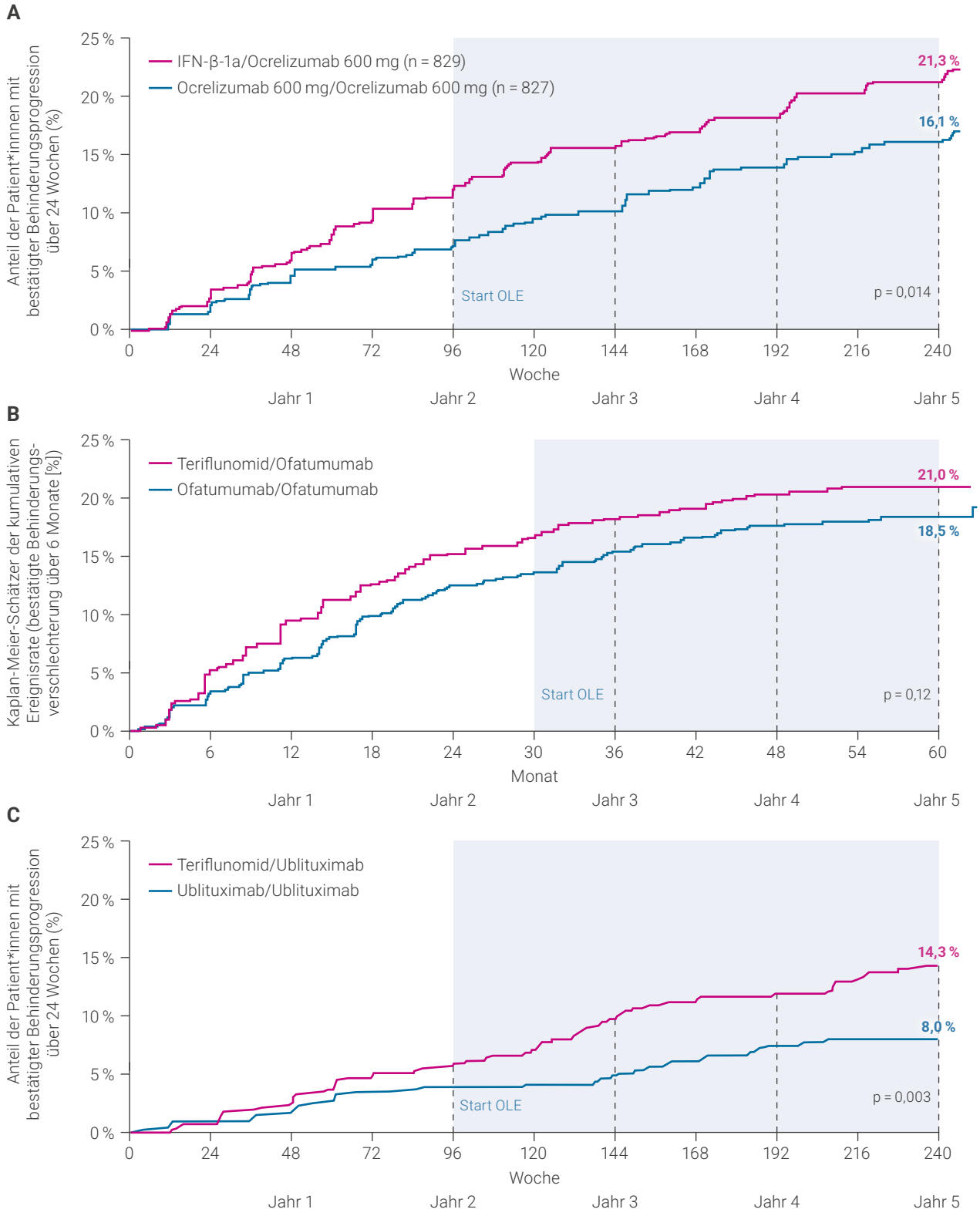



**Abbildung 3:** Behinderungsprogression unter Anti-CD20-Antikörpertherapie über fünf Jahre. **A)** 24-Wochen-CDP unter Ocrelizumab vs. IFN-β-1a; **B)** 6-Monats-CDW über fünf Jahre unter Ofatumumab vs. Teriflunomid; **C)** 24-Wochen-CDP unter Ublituximab vs. Teriflunomid; modifiziert nach [Cree et al. 2026, Hauser et al. 2020b, Hauser et al. 2025].
*Anmerkung: Es handelt sich um Studien mit unterschiedlichen Patient*innenpopulationen, die zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt wurden. Ein direkter Vergleich zwischen den Studien ist nicht möglich.*
**CDP** Bestätigte Behinderungsprogression gemessen mittels EDSS. **CDW** Bestätigte Behinderungsverschlechterung gemessen mittels EDSS und anderer Funktionsmaße. **EDSS** *Expanded Disability Status Scale*. **IFN-β-1a** Interferon beta-1a. **OLE** Offene Verlängerungsstudie.

### 4.2.3 Von Patient*innen berichteter Endpunkt Fatigue

Im Sinne einer patient*innenorientierten Therapie rücken neben den klassischen klinischen Endpunkten patient*innenberichtete Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Kognition oder Fatigue bei der Bewertung langfristiger Therapieeffekte zunehmend in den Fokus. Werden die Patient*innen nach den Symptomen gefragt, die sie am stärksten belasten, nennt eine Mehrzahl Fatigue an erster Stelle. Je nach MS-Kollektiv erreicht die Prävalenz der Fatigue bis zu 90 % [Oliva Ramirez et al. 2021]. Dabei tritt sie weitgehend unabhängig von der körperlichen Behinderung auf [Flachenecker et al. 2002], ist jedoch eng mit Einschränkungen der Lebensqualität verbunden und stellt eine wesentliche Ursache für eine vorzeitige Erwerbsunfähigkeit dar [Oliva Ramirez et al. 2021]. Dennoch wird die Fatigue zu 70 % nicht adäquat behandelt [Flachenecker et al. 2020].

Bislang liegen nur begrenzte Daten zum Einfluss der Anti-CD20-Antikörper auf die Fatigue bei RMS-Patient*innen vor. In einer kürzlich veröffentlichten Beobachtungsstudie mit 30 MS-Patient*innen konnte über einen Zeitraum von zwölf Monaten kein positiver Effekt von Ocrelizumab auf die Fatigue gezeigt werden, wenngleich sich verschiedene Aspekte der HRQoL mit der Therapie verbesserten [Sharifi et al. 2026].

Für Ofatumumab konnte in einer kleinen Beobachtungsstudie, in der 70 Patient*innen mit RMS, aber auch sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) eingeschlossen waren, die wegen Unverträglichkeit der vorangegangenen Therapie umgestellt wurden, eine Verbesserung des *Modified Fatigue Impact Scale* nach sechs und nach zwölf Monaten gezeigt werden [Ramirez et al. 2024].

Eine *Post-hoc*-Auswertung der gepoolten Daten aus ULTIMATE I und II zeigte, dass mit Ublituximab eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue möglich war. Unter Ublituximab hatte sich der *Fatigue Impact Scale* (FIS) in Woche 96 gegenüber Therapiebeginn um durchschnittlich 9,1 Punkte verbessert, unter Teriflunomid um 4,4 (siehe Abb. 4) [Alvarez et al. 2023]. Zuvor war eine Veränderung des FIS um 9 Punkte als kleinster bedeutsamer Unterschied (*Minimal Important Difference*, MID) für MS-Patient*innen definiert worden.

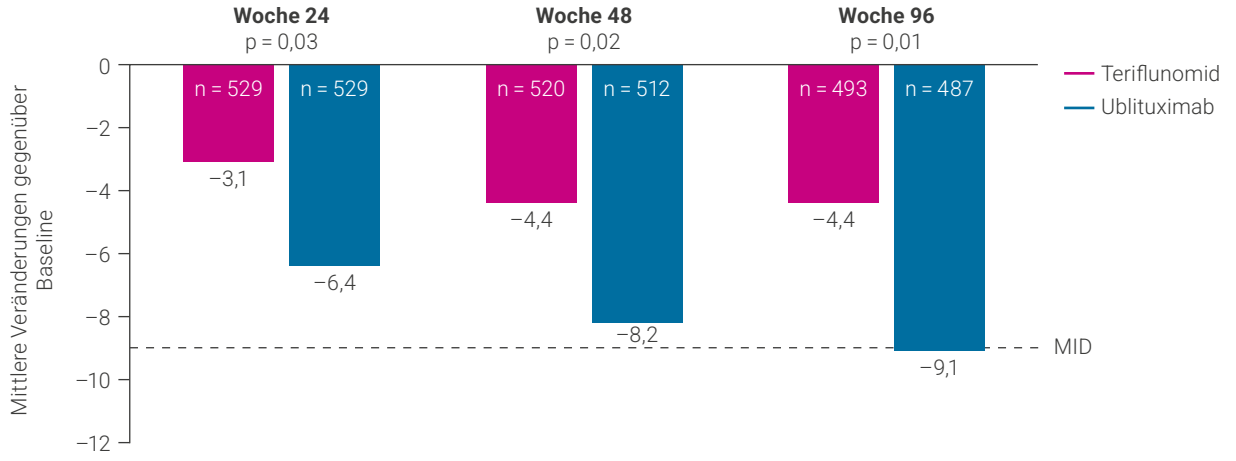



**Abbildung 4:** Änderung des FIS gegenüber Studienbeginn in den Wochen 48 und 96 unter Teriflunomid und Ublituximab (gepoolte Daten aus ULTIMATE I und II); modifiziert nach [Alvarez et al. 2023].
**FIS** *Fatigue Impact Scale*. **MID** *Minimal Important Difference*.

Ein Trend zur Verbesserung der Fatigue unter Ublituximab war sowohl in allen untersuchten Domänen (kognitiv, körperlich und sozial) als auch zu allen Untersuchungszeitpunkten erkennbar. Bei der körperlichen Komponente der Fatigue war der Vorteil von Ublituximab gegenüber Teriflunomid statistisch signifikant (p = 0,004).

Trotz erster positiver Signale sind weitere Langzeitdaten erforderlich, um den Einfluss von Ublituximab auf die Fatigue sowie den Stellenwert dieser Effekte belastbar beurteilen zu können.

## 4.3 SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT DER ANTI-CD20-ANTIKÖRPER BEI RMS

Insgesamt zeigen Anti-CD20-Antikörper bei RMS eine günstige Nutzen-Risiko-Bilanz. Die ausgeprägte Reduktion der Schubaktivität und MRT-Krankheitsaktivität sowie teilweise nachgewiesene Effekte auf die Behinderungsprogression stehen einem insgesamt gut charakterisierten Sicherheitsprofil gegenüber. Als mögliche immunologische Nebenwirkungen zu nennen sind hier insbesondere infusions- bzw. injektionsbedingte Reaktionen, Infektionen, Veränderungen der Immunglobulinspiegel und der Impfantwort sowie hämatologische Veränderungen wie Neutropenien.

### 4.3.1 Infusions- und injektionsbedingte Reaktionen

Infusions- bzw. Injektionsreaktionen zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen aller drei Anti-CD20-Antikörper und treten meistens während oder innerhalb von 24 Stunden nach Applikation auf. Diese beruhen überwiegend auf der Freisetzung von Zytokinen und erfordern in der Regel eine Prämedikation. Unter Ocrelizumab traten in den Zulassungsstudien Reaktionen bei 34 % der Patient*innen auf, überwiegend leicht bis moderat und vor allem bei der ersten Infusion [Hauser et al. 2017]. Von den mit Ofatumumab behandelten Patient*innen zeigten in den Zulassungsstudien 20 – 26 % systemische Injektionsreaktionen, meist mit Kopfschmerzen und Hitzewallungen [Hauser et al. 2017]. Unter Ublituximab traten infusionsbedingte Reaktionen bei 48 % der Patient*innen bei der ersten Infusion auf, die jedoch überwiegend mild bis moderat verliefen und bei den folgenden Infusionen deutlich seltener wurden [Steinman et al. 2022]. In *Real-World*-Studien nach der Zulassung zeigten sich deutlich weniger Infusionsreaktionen zwischen 9 und 19 % bei der ersten Infusion [Duke et al. 2026].

### 4.3.2 Immunglobulinspiegel, Infektionsrisiko und Impfantwort

Eingriffe in die B-Zell-Homöostase mittels depletierender Antikörper können die Antikörperbildung beeinträchtigen und sich so auf das Infektionsrisiko und die Impfantwort der Betroffenen auswirken. Plasmazellen exprimieren selbst kein CD20, weshalb die Antikörperproduktion zunächst erhalten bleibt. Langfristig kann jedoch eine Hypogammaglobulinämie entstehen. Unter Ocrelizumab wurden sowohl in den Zulassungsstudien als auch in den Langzeitanalysen insbesondere sinkende IgM- und in geringerem Maß sinkende IgG-Spiegel beobachtet, wobei niedrigere IgG-Werte mit mehr schweren Infektionen assoziiert waren [Derfuss et al. 2020]. Die Impfantwort blieb grundsätzlich erhalten, fiel jedoch schwächer aus [Bar-Or et al. 2020].

Unter Ofatumumab blieben die IgG-Spiegel hingegen überwiegend stabil. Es bestand keine nachgewiesene Assoziation zwischen reduzierten Immunglobulinen und schweren Infektionen [Cohen et al. 2023]. Auch hier blieb die zelluläre Impfantwort erhalten.

Unter Ublituximab blieben während der Zulassungsstudien und in der offenen Verlängerungsstudie die IgG- und IgA-Spiegel über den gesamten Behandlungszeitraum von fünf Jahren stabil. Niedrige Ig-Werte über oder unter dem unteren Normwert waren jedoch nicht mit dem vermehrten Auftreten von schweren Infektionen verbunden [Cree et al. 2026].

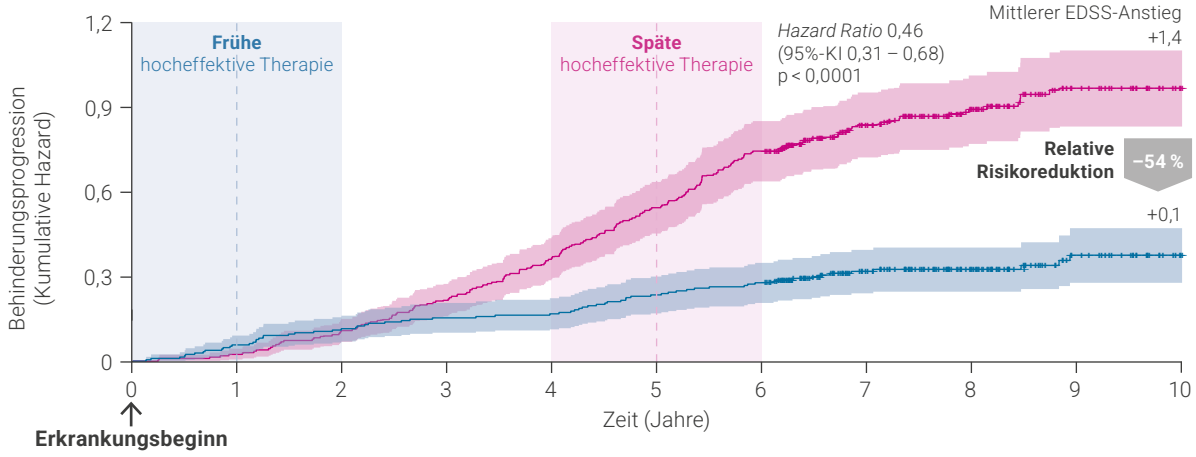
### 4.3.3 Neutropenie

Für die Sicherheit von Anti-CD20-Antikörpern sind Neutropenien von Interesse, da Neutrophile eine wichtige Komponente der frühen Immunantwort gegen Infektionen darstellen [Baker et al. 2024]. Zwar exprimieren Neutrophile CD20 nicht oder nur in geringem Maße, dennoch konnten auch unter Anti-CD20-Therapien Neutropenien beobachtet werden. Unter Ocrelizumab trat bei knapp 5 % der Patient*innen eine Neutropenie von Grad ≥ 2 auf [Hauser et al. 2021a], unter Ublituximab bei gut 3 % [Baker et al. 2024]. Von den Patient*innen unter Ofatumumab waren mit 0,9 % weniger davon betroffen [Hauser et al. 2025].

# 5 BEDEUTUNG DER ANTI-CD20-ANTIKÖRPER FÜR THERAPIEZIELE UND -STRATEGIEN BEI MS

Die aktuellen nationalen und internationalen empfohlenen Therapiestrategien für die MS streben an, das therapeutische Fenster in der Frühphase der Erkrankung, in der entzündliche Prozesse noch überwiegend peripher vermittelt werden und damit besser behandelbar sind, optimal zu nutzen [Hemmer et al. 2026, Montalban et al. 2018]. In den deutschen Leitlinien findet sich dementsprechend folgende Empfehlung: „*Die Immuntherapie der RMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten*" [Hemmer et al. 2026]. Die ausgeprägte Verringerung der Schubaktivität und die langfristige Verlangsamung der Behinderungsprogression durch die Anti-CD20-Antikörper, insbesondere, wenn zuvor keine andere Therapie erfolgte, sprechen dafür, diese im Sinne des *Hit-Hard-and-Early*-Konzepts bereits früh im Erkrankungsverlauf einzusetzen. Unterstützt wird der Nutzen eines frühen Einsatzes dieser hochwirksamen Therapien durch Daten verschiedener Register- und Beobachtungsstudien, in denen dieses Therapiekonzept mit einer geringeren Schubaktivität, weniger strukturellen Schäden im ZNS und folglich günstigeren Langzeitergebnissen verbunden war als ein verzögerter Wechsel auf eine hochwirksame Therapie im Rahmen einer Eskalationsstrategie [Buron et al. 2020, Harding et al. 2019, He et al. 2020, Spelman et al. 2021]. So zeigte sich in einer retrospektiven Kohortenstudie, dass der Beginn einer hochwirksamen Therapie (hier mit Rituximab [*Off-Label Use*], Ocrelizumab, Mitoxantron, Alemtuzumab oder Natalizumab) innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn (4 – 6 Jahre nach Erkrankungsbeginn) langfristig mit einer geringeren Behinderungsakkumulation verbunden war (siehe Abb. 5) [He et al. 2020].

Die Ergebnisse der beiden prospektiven randomisierten Studien DELIVER-MS (NCT03535298) und TREAT-MS (NCT03500328), die die Effekte einer frühen intensivierten Immuntherapie untersuchen, stehen derzeit noch aus.




Anzahl der Patient*innen unter Risiko

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Späte Gruppe** | 253 | 253 | 253 | 253 | 253 | 253 | 253 | 175 | 116 | 63 | 36 |
| **Frühe Gruppe** | 213 | 213 | 213 | 213 | 213 | 213 | 213 | 148 | 98 | 53 | 30 |

**Abbildung 5:** Kumulatives Risiko für die bestätigte Behinderungsprogression gemessen ab Erkrankungsbeginn bei RMS-Patient*innen, die früh bzw. spät eine hochwirksame Therapie begonnen haben; modifiziert nach [He et al. 2020].
**EDSS** *Expanded Disability Status Scale*. **KI** Konfidenzintervall. **RMS** Schubförmige Multiple Sklerose.

# 6 FAZIT

Die MS ist eine chronisch-entzündliche, immunvermittelte Erkrankung des ZNS, die zu signifikanten körperlichen und kognitiven Beeinträchtigungen führen kann. Das Immunsystem, insbesondere die B-Zellen, spielen eine ursächliche Rolle in der Pathogenese. Mit Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab sind drei Anti-CD20-Antikörper zugelassen, die zu einer Depletion der peripheren B-Zell-Population führen. Die fokale Entzündung im ZNS und die damit korrelierende MRT-Aktivität und die Schubrate werden deutlich gesenkt und auch langfristig treten Schübe unter CD20-Therapien selten auf. Sowohl die Langzeitdaten zu den Anti-CD20-Antikörpern als auch verschiedene Register- und Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass es Unterschiede in Bezug auf die langfristigen Effekte geben könnte und dass der frühzeitige Einsatz hochwirksamer Therapien im Rahmen eines *Hit-Hard-and-Early*-Konzepts dem verzögerten Einsatz hinsichtlich der Behinderungsprogression überlegen ist.

# 7 LITERATUR


**Abdelhak A,** et al. Nature Medicine. 2026;32(1):362-368.

**Alvarez E,** et al. IJMSC. 2023:25 (s1);1-100. https://doi.org/10.7224/1537-2073-24.s1.1.

**Baker D,** et al. Mult Scler Relat Disord. 2024;82:105400.

**Bar-Or A,** et al. Neurology. 2020;95(14):e1999-e2008.

**Bass AD,** et al. Int J MS Care. 2020;22(4):158-164.

**Boutitah-Benyaich I,** et al. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):324.

**Brown JWL,** et al. JAMA. 2019;321(2):175-187.

**Buron MD,** et al. Neurology. 2020;95(8):e1041-e1051.

**Cerqueira JJ,** et al. Neurology.2025;104(4):e210142.

**Cohen J,** et al. Neurology. 2023;100:2942.

**Cree BAC,** et al. Ann Neurol. 2019;85(5):653-666.

**Cree BAC,** et al. JAMA Neurology. 2026;83(4):348-358.

**Dalakas MC.** Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(10):557-567.

**de Sèze J,** et al. Front Immunol. 2023;14:1004795.

**Delgado SR,** et al. J Neurol. 2024;271(4):1515-1535.

**Dendrou CA,** Fugger L, Friese MA. Nat Rev Immunol. 2015;15(9):545-558.

**Derfuss T,** et al. Clinical Neurophysiology. 2020;131:e196.

**Duke R,** et al. IJMSC. 2026:28(s1);1-91.

**EPAR Ocrelizumab.** 2026. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_de.pdf, letztes Update 20.08.2026, abgerufen am 24.08.2026.

**EPAR Ofatumumab.** 2026. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_de.pdf, letztes Update 20.08.2026, abgerufen am 24.08.2026

**EPAR Ublituximab.** 2025. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_de.pdf, letztes Update 08.10.2025, abgerufen am 24.08.2026

**Faissner S,** et al. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(12):905-922.

**Filippi M,** et al. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):43.

**Flachenecker P,** et al. Mult Scler. 2002;8(6):523-526.

**Flachenecker P,** et al. Fortschr Neurol Psychiatr. 2020;88(7):436-450.

**Fox E,** et al. Mult Scler. 2021;27(3):420-429.

**Frischer JM,** et al. Brain. 2009;132(Pt 5):1175-1189.

**Harding K,** et al. JAMA Neurol. 2019;76(5):536-541.

**Hauser SL,** et al. N Engl J Med. 2008;358(7):676-688.

**Hauser SL,** et al. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.

**Hauser SL,** et al. N Engl J Med. 2020a;383(6):546-557.

**Hauser SL,** et al. Neurology. 2020b;95(13):e1854-e1867.

**Hauser SL,** et al. Neurology. 2021a;97(16):e1546-e1559.

**Hauser SL,** et al. Neurology. 2021b;96;(15supplement):4292.

**Hauser SL,** et al. Neurol Ther. 2025;14(5):1975-1992.

**He A,** et al. Lancet Neurol. 2020;19(4):307-316.

**Hemmer B, Gehring K,** et al. 2026. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien, abgerufen am 27.05.2026.

**Howell OW,** et al. Brain. 2011;134(Pt 9):2755-2771.

**Kappos L,** et al. JAMA Neurol. 2020;77(9):1132-1140.

**Li R,** Patterson KR, Bar-Or A. Nat Immunol. 2018;19(7):696-707.

**Magliozzi R,** et al. Ann Neurol. 2010;68(4):477-493.

**Mäurer M.** Dtsch Med Wochenschr. 2025;150(18):1076-1084.

**Milo R.** Croat Med J. 2019;60(2):87-98.

**Molnarfi N,** et al. J Exp Med. 2013;210(13):2921-2937.

**Montalban X,** et al. Mult Scler. 2018;24(2):96-120.

**Muñoz U,** et al. Cell Mol Neurobiol. 2022;42(6):1809-1827.

**Oh J,** et al. J Cent Nerv Syst Dis. 2024;16:11795735241249693.

**Oliva Ramirez A,** et al. BMC Neurol. 2021;21(1):468.

**Ontaneda D,** et al. J Neurol. 2024;271(4):1497-1514.

**Ramirez EM,** et al. Multiple Sclerosis Journal. 2024;30(3S):Abstract P1774.

**Sharifi P,** et al. Acta Neurol Belg. 2026;126(1):243-250.

**Spelman T,** et al. JAMA Neurol. 2021;78(10):1197-1204.

**Steinman L,** et al. N Engl J Med. 2022;387(8):704-714.

**Tur C,** et al. JAMA Neurol. 2023;80(2):151-160.

https://cmemedipoint.de/neurologie/therapie-multiple-sklerose/

# LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

**1.** Welche Aussage zur Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS) ist **falsch**?

**A)** Die Neuroinflammation resultiert aus einer Dysregulation des adaptiven und des angeborenen Immunsystems.
**B)** Gestörte Immuntoleranzmechanismen führen zur Aktivierung autoreaktiver T- und B-Zellen.
**C)** Autoreaktive T- und B-Zellen wandern über eine funktionell veränderte Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem (ZNS) ein.
**D)** Zusammen mit residenten und eingewanderten Zellen des angeborenen Immunsystems lösen autoreaktive T- und B-Zellen fokale Demyelinisierungen und potenziell irreversible neuroaxonale Schäden aus.
**E)** Im weiteren Krankheitsverlauf prägen zunehmend ZNS-residente aktivierte Ependymzellen die chronischen Entzündungs- und Neurodegenerationsprozesse.

**2.** Welche Aussage zu B-Zellen bei MS ist **richtig**?

**A)** Die Anzahl der B-Zellen korreliert nachweislich eng mit dem Ausmaß axonaler Schädigungen.
**B)** Bei MS-Patient*innen finden sich im Vergleich zu Gesunden weniger Gedächtnis-B-Zellen.
**C)** Tierexperimentelle Studien weisen auf eine zentrale Funktion der B-Zellen als antigenpräsentierende Zellen im Zuge der Differenzierung von T-Zellen hin.
**D)** B-Zellen induzieren durch die vermehrte Bildung von Interferon-α eine abnorme Antwort von Typ-2-Helferzellen.
**E)** Bei einem Großteil der MS-Patient*innen können B-Zell-Follikel-ähnliche Strukturen im Subarachnoidalraum nachgewiesen werden.

**3.** Welcher der folgenden **Zelltypen** exprimiert das Oberflächenprotein CD20?

**A)** Hämatopoetische Stammzellen
**B)** Reife B-Zellen
**C)** $CD4^+$-T-Helferzellen
**D)** Natürliche Killerzellen
**E)** Myeloblasten

**4.** Was ist **keine** Folge der Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern?

**A)** Gezielte Reduktion der B-Zell-Population
**B)** Funktionelle Veränderung der B-Zell-Population
**C)** Reduktion der T-Zell-Aktivierung
**D)** Reduzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch B-Zellen
**E)** Erhöhte Rekrutierung und Aktivierung weiterer Immunzellen

**5.** Welche Aussage zu Wirkmechanismen, Anwendung und pharmakokinetischen Eigenschaften der Anti-CD20-Antikörper ist **richtig**?

**A)** Ocrelizumab und Ublituximab entfalten ihre B-Zell-depletierende Wirkung überwiegend durch komplementabhängige Zytotoxizität.
**B)** Die Plasmakonzentration von Ofatumumab ist unmittelbar nach der Anwendung am höchsten.
**C)** Ocrelizumab wird alle drei Monate subkutan appliziert.
**D)** Eine signifikante B-Zell-Reduktion wird unter Ublituximab innerhalb von 24 Stunden erreicht.
**E)** Die mediane Repletionsdauer liegt bei allen Anti-CD20-Antikörpern bei ca. 60 – 70 Wochen.

**6.** Welche Aussage zu den Zulassungsstudien der Anti-CD20-Antikörper ist **falsch**?

**A)** Die entscheidenden klinischen Endpunkte waren die Reduktion der Schubaktivität, die Verlangsamung der Behinderungsprogression sowie die Abnahme mittels MRT darstellbarer entzündlicher Läsionen.

**B)** Ocrelizumab konnte in der Phase-III-Studie OPERA II die annualisierte Schubrate (ARR) nach 96 Wochen im Vergleich zu Interferon um 47 % reduzieren.

**C)** Mit Ofatumumab konnte nach 96 Wochen im Vergleich zu Teriflunomid ungefähr eine Halbierung der Schubaktivität erreicht werden.

**D)** In ULTIMATE I lag die relative Reduktion der ARR nach 96 Wochen unter Ublituximab im Vergleich zu Teriflunomid bei 59 %.

**E)** Die Anti-CD20-Antikörper hatten keine signifikante Wirkung auf die in der MRT sichtbare Krankheitsaktivität.

**7.** Um wie viel Prozent konnte das **relative Risiko für eine Behinderungsprogression** nach fünf Jahren durch eine früh begonnene kontinuierliche Ublituximab-Therapie im Vergleich zu einem verzögerten Therapiebeginn reduziert werden?

**A)** 16,2 %

**B)** 23,4 %

**C)** 38,8 %

**D)** 43,5 %

**E)** 51,2 %

**8.** Welche Aussage zur Fatigue bei MS ist **falsch**?

**A)** Die Mehrzahl der MS-Patient*innen gibt Fatigue als eines der am stärksten belastenden Symptome an.

**B)** Je nach MS-Kollektiv erreicht die Prävalenz der Fatigue bis zu 20 %.

**C)** In einer Beobachtungsstudie mit 30 MS-Patient*innen konnte über zwölf Monate kein positiver Effekt von Ocrelizumab auf die Fatigue gezeigt werden, wenngleich sich verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbesserten.

**D)** Für Ofatumumab konnte in einer kleinen Beobachtungsstudie mit 70 RMS- und SPMS-Patient*innen eine Verbesserung der Fatigue nach sechs und nach zwölf Monaten gezeigt werden.

**E)** Eine *Post-hoc*-Auswertung der gepoolten Daten aus ULTIMATE I und II zeigte nach 96 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue mit Ublituximab.

**9.** Was zählt **nicht** zu den üblichen Nebenwirkungen der Anti-CD20-Antikörper?

**A)** Nierenfunktionsstörungen

**B)** Infusions- bzw. injektionsbedingte Reaktionen

**C)** Infektionen

**D)** Veränderung der Immunglobulinspiegel und der Impfantwort

**E)** Hämatologische Veränderungen wie Neutropenien

**10.** Welche Aussage zu den Therapiezielen und -strategien bei MS ist **falsch**?

**A)** Aktuelle nationale und internationale Leitlinien empfehlen, das therapeutische Fenster in der Frühphase der Erkrankung optimal zu nutzen.

**B)** Gemäß der deutschen Leitlinien sollte sich die Immuntherapie der RMS nach der Aktivität der Erkrankung richten.

**C)** Die ausgeprägte Verringerung der Schubaktivität durch die Anti-CD20-Antikörper sprechen für einen frühen Einsatz im Erkrankungsverlauf.

**D)** In verschiedenen Register- und Beobachtungsstudien führte der späte Einsatz hochwirksamer Therapien im Rahmen einer Eskalationsstrategie zu einer geringeren Schubaktivität und weniger strukturellen Schäden als ein früher Einsatz.

**E)** In einer retrospektiven Kohortenstudie war ein früher Beginn einer hochwirksamen Therapie innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn (4 – 6 Jahre nach Erkrankungsbeginn) langfristig mit einer geringeren Behinderungsakkumulation verbunden.

## IMPRESSUM

AUTOR
**Prof. Dr. med. Simon Faissner**
Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital
Bochum

INTERESSENKONFLIKTE
Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit von Academy2, Alexion, Biogen, BMS, Celgene, Genesis Pharma, Janssen, Juvisé, Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche, Sanofi.
Seine Forschung wird von der Ruhr-Universität Bochum, der DFG, DMSG, der Hertie Stiftung, der Stiftung für therapeutische Forschung, Lead Discovery GmbH, Neuraxpharm und Novartis unterstützt.

REDAKTION & LAYOUT
Dr. Martina Reitz/Dr. Meike Knispel & Christian Adler
KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von neuraxpharm Arzneimittel GmbH mit insgesamt 25.971 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG
Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.