

COVID-19-IMPfung BEI PATIENT*INNEN MIT MULTIPLER SKLEROSE UNTER MONOKLONALER ANTIKÖRPERTHERAPIE

Prof. Dr. med. Stefan Bittner,
Universitätsmedizin Mainz

Prof. Dr. Tobias Bopp,
Universitätsmedizin Mainz

VNR: 2760909012930730019 | Gültigkeit: 04.09.2023 – 04.09.2024

1 EINLEITUNG

Das *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ist Auslöser der Infektionskrankheit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), die sich schnell zu einer Pandemie entwickelt hat. Dank der beispiellosen weltweiten wissenschaftlichen Anstrengung wurden innerhalb kürzester Zeit mehrere Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 entwickelt. Bereits im Dezember 2020 war der erste COVID-19-Impfstoff in der EU verfügbar und seitdem wurden verschiedene Impfstoffe entwickelt und zugelassen, die das Ziel haben, vor schweren COVID-19-Verläufen zu schützen und das Risiko für Ansteckungen zu verringern. Generell wird allen Personen mit Multipler Sklerose (MS) eine COVID-19-Impfung empfohlen [DMSG 2022]. Insbesondere zu Beginn der Impfkampagne bestanden bei MS-Erkrankten wie auch den Behandelnden jedoch häufig Unsicherheiten. Die meisten Patient*innen mit

MS werden heute mit effektiven Medikamenten behandelt, um die Progression der Erkrankung zu reduzieren. Hierzu gehören auch die monoklonalen Antikörper, deren Wirksamkeit über eine Modulation des Immunsystems erreicht wird. Diese Immunmodulation kann jedoch unter Umständen auch die Reaktion auf Impfstoffe abschwächen. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit bei Menschen mit MS unter Antikörpertherapie eine adäquate Impfantwort zu erwarten ist und inwiefern sich dies auf den klinischen Verlauf einer möglichen SARS-CoV-2-Infektion auswirkt. Ziel dieser CME-Fortbildung ist es, einen Überblick über die immunologische Bedeutung von SARS-CoV-2 und den COVID-19-Schutzimpfungen sowie den damit einhergehenden Implikationen für MS-Patient*innen unter den verschiedenen Antikörpertherapien zu geben.

2 SARS-COV-2

SARS-CoV-2 trat als neuer Erreger erstmalig Ende 2019 auf und wurde zuerst in Wuhan, China, identifiziert. Mit dem Beginn des Jahres 2020 breitete sich das Virus exponentiell auf der ganzen Welt aus und im März 2020 stufte die Weltgesundheitsorganisation

(WHO) die Verbreitung von SARS-CoV-2 offiziell als Pandemie ein. Bei SARS-CoV-2 handelt es sich um ein umhülltes, einzelsträngiges Ribonukleinsäure-/Ribonucleic-Acid-(RNA-)Virus mit positiver Polarität, welches zur Gattung der Betacoronaviren zählt. Es ist das siebte

bekanntes humanpathogenes Virus der Corona-Familie, von denen das *Middle East Respiratory Syndrome CoV* (MERS-CoV) sowie SARS-CoV und SARS-CoV-2 schwere Krankheitsverläufe verursachen können. Auch wenn der genaue Ursprung des Virus aktuell noch nicht vollständig geklärt ist, ist eine zoonotische Virusübertragung wahrscheinlich und vermutlich am ehesten von Fledermaus und Pangolin ausgehend [Andersen et al. 2020, Funk et al. 2020, Lu et al. 2020]. Der Hauptübertragungsweg bei Menschen ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel über die Luft durch Aerosole [Wang et al. 2021].

Das Genom von SARS-CoV-2 kodiert sowohl für nicht-strukturelle Proteine, die für die RNA-Replikation zuständig sind, als auch für vier Strukturproteine (Nukleokapsid-Protein, Membran-Protein, Hüll-Protein und Spike-Protein). Die Membran-, Hüll- und Spike-Proteine sind in die Virusmembran eingelagert, die das Nukleo-

kapsid umhüllt, welches sich aus dem N-Nukleokapsid-Protein und der RNA zusammensetzt (Abbildung 1). Das Spike-Protein ist für den Eintritt in die Wirtszelle essenziell und besteht aus den zwei Untereinheiten S1 und S2. Die S1-Untereinheit enthält u. a. die *Receptor Binding Domain* (RBD), die an den transmembranären *Angiotensin-Converting-Enzyme-2*-(ACE2-)Rezeptor der Wirtszelle bindet, um in diese zu gelangen. Unterstützt wird dieser Prozess durch Proteasen wie *Transmembrane Protease Serine Subtype 2* (TMPRSS2). Die S2-Untereinheit vermittelt danach die Fusion von Virushülle und Zellmembran, es kommt zur Freisetzung der viralen RNA und der Replikationszyklus wird gestartet (Abbildung 1) [Funk et al. 2020, Jackson et al. 2022]. Sowohl der Rezeptor ACE2 als auch die Protease TMPRSS2 werden auf hohem Niveau im Nasenepithel koexprimiert, was vermutlich sowohl die Vermehrung als auch die Ausscheidung von SARS-CoV-2 in den oberen Atemwegen erklärt [Sunjnak et al. 2020].

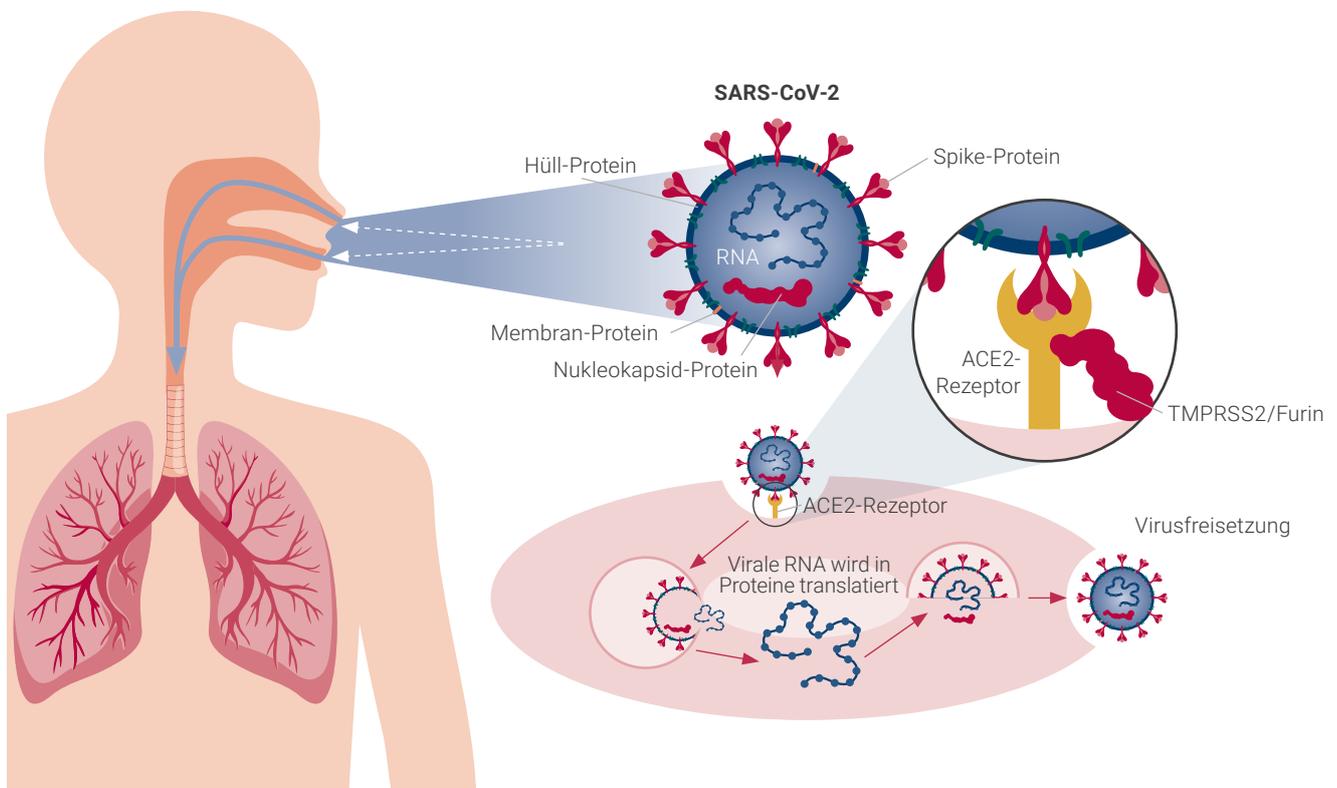


Abbildung 1: Virusaufbau von SARS-CoV-2 und dessen Eintritt in die Wirtszelle; modifiziert nach [Funk et al. 2020]. ACE2: *Angiotensin-Converting Enzyme 2*; SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*; TMPRSS2: *Transmembrane Protease Serine Subtype 2*; RNA: *Ribonucleic Acid*.

Im Verlauf der Pandemie wurden sowohl weltweit als auch in Deutschland verschiedene Virusvarianten von SARS-CoV-2 beobachtet. Virusvarianten, die die Mutation D614G (Aminosäuren-Austausch von Asparaginsäure durch Glycin an Position 614) im Spike-Protein aufweisen, waren zu Beginn der Pandemie noch selten, haben seitdem jedoch zugenommen. Durch diese Mutation wurde die Infektiosität von SARS-CoV-2 deutlich erhöht; eine Erhöhung des Risikos für schwere klinische Verläufe war jedoch nicht nachzuweisen [Hou et al. 2020, Korber et al. 2020].

SARS-CoV-2-Varianten, von denen ein negativer Einfluss auf die Epidemiologie (erhöhte Übertragbarkeit), die klinische Präsentation, die Effektivität von Gegenmaßnahmen, diagnostische Nachweismethoden, Impfstoffe oder Therapeutika ausgeht, werden von der WHO als *Variants of Concern* (VOC) eingestuft. Die WHO hat bisher fünf SARS-CoV-2-Varianten als VOC kategorisiert und seit November 2021 ist weltweit die Omikron-Variante mit ihren unterschiedlichen Sublinien vorherrschend (Stand Februar 2023) [WHO 2023].

3 DIE ROLLE DES IMMUNSYSTEMS BEI DER SARS-COV-2-INFektion

3.1 ANGEBORENES IMMUNSYSTEM

Das angeborene Immunsystem ist die erste Abwehrlinie des Körpers. Es reagiert unspezifisch auf körperfremde Bestandteile von Pathogenen wie Bakterien oder Viren, wie z. B. SARS-CoV-2. Die Reaktionen des angeborenen Immunsystems erfolgen innerhalb kürzester Zeit nach dem Kontakt mit einem infektiösen Pathogen [Murphy und Weaver 2018]. Immunzellen des angeborenen Immunsystems, einschließlich Makrophagen, Monozyten, dendritischer Zellen, Neutrophilen und natürlichen Killerzellen (NK), exprimieren Mustererkennungsrezeptoren (*Pattern Recognition Receptors*; PRR), die das Spike-Protein von SARS-CoV-2 anhand von pathogenassoziierten Mustern (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*; PAMP) erkennen. Einige PRR sind Transmembranproteine, wie z. B. die *Toll-Like-Rezeptoren* (TLR). TLR-7 und TLR-8 werden durch einzelsträngige RNA aktiviert, die für Viren typisch sind. Die Signalübertragung durch diese PRR führt zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und antiviralen Chemokinen. Diese wiederum stimulieren angeborene Effektormechanismen und lösen eine Kaskade von Reaktionen aus, die zum einen das Ziel haben, infizierte Zellen zu zerstören, und zum anderen

dazu beitragen, eine adaptive Immunantwort in Gang zu setzen [Diamond und Kanneganti 2022, Murphy und Weaver 2018].

3.2 ADAPTIVES IMMUNSYSTEM

Während die Reaktionen des angeborenen Immunsystems schnell, jedoch antigenunspezifisch erfolgen, benötigt die adaptive Immunantwort mehrere Tage bis Wochen, um sich zu entwickeln, ist dann jedoch effektiver, da die Antigenerkennung durch die Lymphozyten des adaptiven Immunsystems äußerst spezifisch ist. Darüber hinaus kann das adaptive Immunsystem durch die Bildung von Gedächtniszellen zukünftige Infektionen mit dem gleichen Erreger schneller bekämpfen. Impfungen zielen hauptsächlich auf das adaptive Immunsystem ab. Dieses wird in eine zelluläre Antwort und eine humorale (extrazelluläre) Antikörperantwort unterteilt, wobei diese beiden Reaktionen nicht unabhängig voneinander ablaufen und miteinander interagieren. Abbildung 2 zeigt einen simplifizierten Überblick der beiden Immunantworten, die im Folgenden näher beschrieben werden.

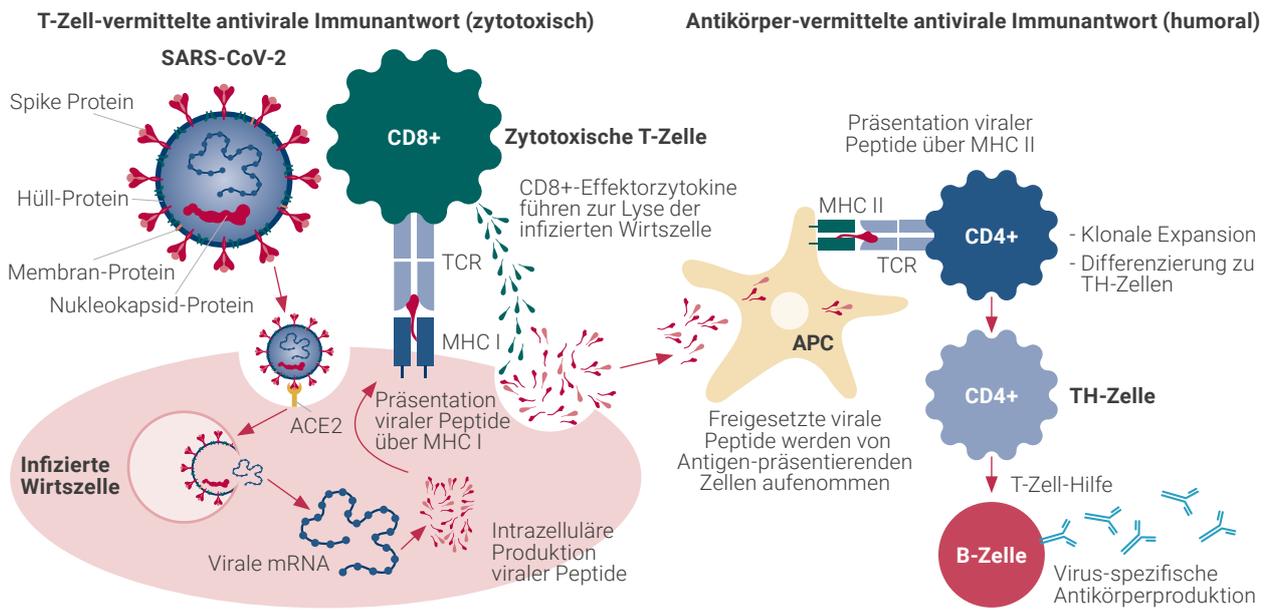


Abbildung 2: Reaktion des adaptiven Immunsystems auf virale Infektionen. ACE2: Angiotensin-Converting Enzyme 2; APC: Antigen-präsentierende Zellen; MHC: Major Histocompatibility Complex; mRNA: Messenger Ribonucleic Acid; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; TCR: T-Zell-Receptor; TH: T-Helfer.

3.2.1 Zelluläre Immunantwort

Wird die Wirtszelle mit einem Virus wie SARS-CoV-2 infiziert, werden in deren Zytoplast virale Proteine synthetisiert, um das Virus zu replizieren. Die Wirtszelle wird somit zur Produktionsfabrik der Viren. Peptidfragmente der viralen Proteine werden anschließend in das endoplasmatische Retikulum transportiert, wo sie an Moleküle des *Major Histocompatibility Complex* (MHC) der Klasse I binden, welche die Peptide zur Zelloberfläche bringen und dort präsentieren. Die Rezeptoren von naiven CD8+-T-Zellen erkennen den Komplex aus Peptid und MHC-Klasse-I-Protein und werden daraufhin aktiviert, sich zu zytotoxischen T-Zellen ausdifferenzieren, welche die infizierten Zellen töten. Die Wirkung beruht insbesondere darauf, dass die Bindung an den Peptid:MHC-I-Komplex eine gezielte Freisetzung zytotoxischer Effektorproteine (Perforine und Granzyme) verursacht. Perforin bildet Poren in der Plasmamembran der infizierten Zelle und über diesen Kanal gelangen Granzyme in deren Zytoplast, welche die Apoptose auslösen. Zytotoxische CD8+-T-Zellen setzen zudem auch Zytokine, wie Interferon- γ (IFN- γ) frei, welches die virale Replikation hemmt und zudem dazu führt, dass die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen gesteigert wird. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass infizierte Zellen als Ziele für zytotoxische Angriffe erkannt werden, und verstärkt

die Immunantwort [Murphy und Weaver 2018]. Im Gegensatz zur humoralen Immunantwort, bei der freie Viren neutralisiert werden, spielen zytotoxische CD8+-T-Zellen also eine wesentliche Rolle bei der Verteidigung gegen Krankheitserreger, die sich im Zytoplast der Wirtszelle befinden. Da bei SARS-CoV-2 kontinuierlich Viren freigesetzt werden, ohne dass die Zelle stirbt (nicht-lytisches Virus) [Pizzato et al. 2022], ist die zelluläre Immunantwort besonders relevant, um die virusproduzierende Zelle abzutöten und somit die Virusproduktion zu unterbinden.

Einige aktivierte T-Zellen entwickeln sich zu langlebigen Gedächtniszellen, die zukünftig schneller auf eine erneute Infektion mit dem gleichen Pathogen reagieren können [Murphy und Weaver 2018]. SARS-CoV-2-spezifische Gedächtnis-T-Zellen bleiben nach einer Impfung oder Infektion dauerhaft bestehen und die T-Zell-Antwort scheint trotz der Entstehung neuer Virusvarianten stabil zu sein, denn während die Virusneutralisation durch Antikörper mit der Entstehung neuer Virusvarianten abgenommen hat, waren T-Zell-Epitope weniger von Mutationen betroffen [Wherry und Barouch 2022]. Es ist daher davon auszugehen, dass diese T-Zell-Antworten bei Genesenen bzw. Geimpften einen guten Schutz gegen schwere COVID-19-Verläufe nach einer Infektion mit der Omikron-Variante bieten können.

3.2.2 Humorale (extrazelluläre) Immunantwort

Neben der zellulären Immunantwort spielt die humorale Immunantwort eine wesentliche Rolle bei der Bekämpfung von Viren. Bei dieser Immunreaktion werden die freien Viren durch neutralisierende Antikörper gebunden und eliminiert und die Infektionsausbreitung dadurch gestoppt. Die humorale Immunantwort beginnt mit der Erkennung von fremden Antigenen durch Antigen-präsentierende Zellen (APC), zu denen insbesondere die dendritischen Zellen gehören. Virale Peptide, die z. B. durch die CD8+-T-Zell-vermittelte Lyse der befallenen Wirtszellen freigesetzt wurden, werden von APC aufgenommen und an MHC-Moleküle der Klasse II gebunden. Dieser Peptid:MHC-II-Komplex wird anschließend auf der Oberfläche der APC präsentiert und von peptidspezifischen CD4+-T-Zellen erkannt, welche daraufhin aktiviert werden. CD4+-T-Zellen differenzieren sich zu verschiedenen Subpopulationen von T-Effektorzellen, wie z. B. regulatorischen T-Zellen und T-Helferzellen. Letztere sind auf Interaktionen mit B-Lymphozyten spezialisiert und unterstützen somit die Produktion der hochaffinen Antikörper. Die T-Helferzellen reagieren, indem sie Rezeptoren und Zytokine exprimieren, die wiederum B-Zellen anregen, zu proliferieren und sich zu antikörperproduzierenden Plasma- und B-Gedächtniszellen zu differenzieren. Im Rahmen einer Infektion werden verschiedene Antikörperklassen gegen verschiedene virale Proteine gebildet. Für die Verhinderung einer

Infektion mit Viren wie SARS-CoV-2 sind neutralisierende Antikörper der wesentliche Faktor. Diese erkennen das Antigen des Erregers und blockieren dessen Bindung an zelluläre Zielstrukturen, sodass das Virus keine weiteren Zellen infizieren und sich dort vermehren kann [Murphy und Weaver 2018]. Studien zeigen, dass die Level an neutralisierenden Antikörpern in den ersten Monaten nach einer SARS-CoV-2-Infektion häufig abnehmen [Turner et al. 2021], wobei die Antikörper-Antwort individuell unterschiedlich ist [Chia et al. 2021]. Langlebige Plasmazellen hingegen können im Knochenmark überdauern und bei einer erneuten Infektion schnell reaktiviert werden; sie stellen eine dauerhafte und wichtige Quelle für neutralisierende Antikörper dar [Turner et al. 2021]. Darüber hinaus konnten bei rekonvaleszenten Personen zirkulierende B-Gedächtniszellen, die gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 gerichtet sind, nachgewiesen werden, auch wenn keine neutralisierenden Antikörper mehr messbar sind [Jeffery-Smith et al. 2022, Turner et al. 2021]. Neue SARS-CoV-2-Varianten können allerdings in der Lage sein, der Antikörperantwort von Genesenen und Geimpften zu entkommen. Dies wird als *Immune Escape* bezeichnet und verschiedene Studien konnten zeigen, dass das Serum von Personen, die nicht geimpft sind und eine Infektion mit SARS-CoV-2 (nicht Omikron) durchlaufen haben, eine niedrige bis nicht mehr nachweisbare neutralisierende Aktivität gegen die Omikron-Variante aufweist [Planas et al. 2022, Rössler et al. 2022].

4 IMPFUNG GEGEN COVID-19

Grundsätzlich versuchen Impfstoffe eine Infektion zu simulieren und mithilfe von Gedächtniszellen eine möglichst andauernde Immunität aufzubauen. Dies ist auch bei den COVID-19-Impfstoffen der Fall, welche primär vor schweren Krankheitsverläufen, jedoch nicht grundsätzlich vor einer Infektion schützen. Impfstoffe werden im Allgemeinen als Lebend- oder Totimpfstoffe klassifiziert, jedoch wurden in den letzten Jahren mehrere andere Plattformen entwickelt, darunter u. a. virale Vektoren und RNA-Impfstoffe. Traditionell dauert die Entwicklung von Impfstoffen gegen neuartige Pathogene mehr als zehn Jahre, aber die COVID-

19-Pandemie hat gezeigt, wie dringend Impfstofftechnologien benötigt werden, die flexibel sind und eine schnelle Entwicklung, Produktion und Ausweitung ermöglichen [Pollard und Bijker 2021]. Dank der beispiellosen weltweiten wissenschaftlichen Anstrengung wurden innerhalb kürzester Zeit mehrere Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 entwickelt und bereits im Dezember 2020, nur ein Jahr nach Auftreten der ersten SARS-CoV-2-Infektion, war der erste COVID-19-Impfstoff in der EU verfügbar. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand Juli 2023) sind verschiedene COVID-19-Impfstoffe in der EU und in Deutschland zugelassen, die auf unterschied-

lichen Technologien basieren. Dies sind *Messenger-RNA*-(mRNA-)Impfstoffe, Vektor-Impfstoffe, Protein-Impfstoffe und ein inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff, welche aufgrund ihrer Wirkmechanismen unterschiedliche Immunantworten auslösen (Tabelle 1). So löst die Vakzinierung mit Protein-Impfstoffen eine primär Antikörper-vermittelte Immunantwort aus, während die Impfung mit mRNA- und Vektor-Impfstoffen sowohl die humoral vermittelte als auch zellulär vermittelte

Immunantwort induziert. Somit kommen mRNA-basierte Impfstoffe und Vektor-Impfstoffe dem natürlichen Verlauf einer Immunantwort nach „echter“ Virusinfektion am nächsten.

Nicht alle COVID-19-Impfstoffe stehen dem Markt zur Verfügung und in Deutschland haben sich hauptsächlich die mRNA-Impfstoffe durchgesetzt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Tabelle 1: Fähigkeit der verschiedenen Impfstoffe zur Auslösung von Akut-Reaktionen und des Langzeitgedächtnisses im Vergleich zu viralen Infektionen. mRNA: *Messenger Ribonucleic Acid*.

| | Akut-Reaktion | | Gedächtnis | |
|-----------------------------------|---------------|----------|---------------|----------|
| | CD8+-T-Zellen | B-Zellen | CD8+-T-Zellen | B-Zellen |
| Virale Infektion* | +++ | ++ | +++ | ++ |
| mRNA-Impfstoff | +++ | ++ | +++ | ++ |
| Vektor-basierter Impfstoff | +++ | ++ | +++ | ++ |
| Protein-Impfstoff | (+) | ++ | (+) | ++ |
| Inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff | +++ | ++ | +++ | ++ |

*Virale Abwehrmechanismen können die Akut-Reaktion und die Ausbildung des immunologischen Gedächtnisses reduzieren.

4.1 MRNA-IMPfSTOFFE

Bei mRNA-Impfstoffen wird die mRNA, die die Informationen eines bestimmten Virusproteins (Ziel-Antigen) kodiert, in Lipid-Nanopartikel verpackt in den Muskel injiziert. Die zugelassenen mRNA-Impfstoffe kodieren dabei das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Das Spike-Protein ist wie oben beschrieben für den Eintritt des Virus in die Wirtszelle zuständig, jedoch nicht infektiös und kann daher nicht die Erkrankung auslösen. Nach der Injektion fusionieren die mRNA-Lipid-Nanopartikel mit APC und die Virusprotein-kodierende mRNA gelangt in deren Zytosol. mRNA birgt hier den Vorteil, dass sie nicht in den Zellkern gelangt und nicht in das Genom der Wirtszelle eingebaut werden kann. Zudem ist mRNA recht instabil und verfällt in kurzer Zeit, sodass der Effekt der Fremdproteinproduktion nur transient ist. Die mRNA-transfizierten Zellen übersetzen nun die mRNA in das kodierte Protein und produzieren dieses. Anschließend gelangt das virale Protein wie beim echten Virusbefall über die MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Moleküle auf die Zelloberfläche und eine spezifische Immunantwort wird damit ausgelöst. Dabei kommt es wie bei einem tatsächlichen Virusbefall sowohl zur Ausbildung einer T-Zell-Antwort und -Immunität wie auch

zu einer Antikörperantwort. Kommt eine geimpfte Person später mit SARS-CoV-2 in Kontakt, so erkennt das adaptive Immunsystem das Virus anhand dessen Oberflächenstruktur (Spike-Protein) und kann das Virus schnell bekämpfen. Dabei induzieren mRNA-Impfstoffe sowohl eine CD8+-T- als auch eine B-Zell-Immunantwort [Sahin et al. 2021]. Die Induktion einer zellulären Immunantwort ist insbesondere unter dem Aspekt neuer Virusvarianten und der damit einhergehenden Abnahme der Antikörper-vermittelten Virusneutralisation sowie dem nichtlytischen Charakter von SARS-CoV-2 von hoher Relevanz.

Ein Vorteil von mRNA-Impfstoffen ist, dass sie bei Kenntnis der Virussequenz innerhalb kürzester Zeit entwickelt, hergestellt und angepasst werden können. Während die Produktion traditioneller viraler Impfstoffe komplex ist und Monate dauern kann, ist die Produktion großer Mengen an mRNA-Impfstoff in kurzer Zeit möglich. Es kann daher schnell auf die Entstehung von Mutationen reagiert werden und die bestehenden COVID-19-mRNA-Impfstoffe wurden bereits an verschiedene Omikron-Varianten angepasst. Die neuen Impfstoffvarianten enthalten sowohl die mRNA der Ursprungsvariante von SARS-CoV-2 als auch die mRNA der Omikron-Variante BA.1 bzw. der

Omikron-Varianten BA.4 und BA.5. Diese adaptierten, bivalenten Impfstoffe sind so angepasst, dass sie den zirkulierenden Varianten von SARS-CoV-2 besser entsprechen und werden daher für die Auffrischimpfung empfohlen [RKI 2022c].

Ein weiterer Vorteil von mRNA-Impfstoffen liegt darin, dass keine Adjuvantien eingesetzt werden müssen. Die Wirkung von vielen Adjuvantien in Impfstoffen besteht unter anderem darin, dass sie die angeborenen Sensorsignalwege für Viren bei den APC auslösen und somit die Aktivierung und Stimulation von APC des angeborenen Immunsystems und damit deren Eigenschaften, T-Zellen antigenspezifisch zu aktivieren, fördern [Murphy und Weaver 2018]. Die mRNA in den Impfstoffen kodiert nicht nur das Ziel-Antigen, welches nach Präsentation der MHC-Moleküle die T-Zell-Aktivierung ermöglicht, sondern wirkt auch als eigenes Adjuvans, indem es z. B. durch Aktivierung der Rezeptoren TLR-7 und TLR-8 die angeborene Immunantwort auslöst [Edwards et al. 2017].

4.2 AUFRISCHIMPFGUNG

Bei der Auffrischimpfung (Booster-Impfung) handelt es sich um eine zusätzliche Verabreichung einer Dosis eines zugelassenen Auffrischimpfstoffs. Auffrischimpfungen führen zu einer Verbesserung der adaptiven Immunantwort gegen SARS-CoV-2, insbesondere einer Erhöhung der Antikörper-Titer [Furukawa et al. 2022, Gruell et al. 2022]. Während das Immunsystem bei der ersten Impfung mit einem Neoantigen konfrontiert wird, reaktiviert die Auffrischimpfung hauptsächlich das Immungedächtnis, ermöglicht die Bildung neuer B-Gedächtniszellen, verbessert die Spezifität der bestehenden Antikörper und regt langlebige Plasmazellen, die beim Erstkontakt gebildet wurden und dann in Kompartimenten wie dem Knochenmark residieren, dazu an, erneut Antikörper zu produzieren.

Nach aktuellem Wissensstand verhelfen drei Antigenkontakte (Basisimmunität) zu einem guten Immunschutz. So zeigen deutsche Daten, dass eine Auffrischimpfung im Vergleich zu der Grundimmunisierung im Rahmen der Omikron-Welle mit einer signifikanten Verbesserung der humoralen Immunantwort einher-

geht [Gruell et al. 2022]. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt Menschen ab 18 Jahren, dass mindestens zwei Antigenkontakte als Impfungen erfolgen. Noch fehlende Antigenkontakte sollen durch Impfungen mit zur Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung zugelassenen COVID-19-Impfstoffen komplettiert werden. Zwischen der ersten und zweiten Impfstoffdosis (Grundimmunisierung) sollte ein Mindestabstand von drei Wochen (entsprechend der Fachinformation des jeweils verwendeten Impfstoffs) und zwischen der zweiten und dritten Impfstoffdosis ein Mindestabstand von sechs Monaten eingehalten werden. Eine Infektion sollte in der Regel nur dann als ein Ereignis für die angestrebten drei Antigenkontakte gewertet werden, wenn der Abstand zur vorangegangenen Impfung mindestens drei Monate beträgt und umgekehrt sollte nach einer Infektion eine Grundimmunisierung frühestens drei Monate später vervollständigt werden. Für Kinder und Jugendliche gibt es keine Empfehlung für eine COVID-19-Impfung, sofern sie nicht in eine Risikogruppe fallen [RKI 2023].

Für Risikogruppen, d. h. 1.) alle Personen über 60 Jahre, 2.) alle Menschen ab sechs Monaten mit einer chronischen Erkrankung, die das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe erhöhen, 3.) Menschen in Einrichtungen der Pflege und 4.) medizinisches und pflegendes Personal mit direktem Patient*innen- oder Bewohner*innenkontakt sowie Familienangehörige und enge Kontaktpersonen von Immunsupprimierten, wird seitens der STIKO empfohlen, sich regelmäßig, im Idealfall im Herbst, mit einem Impfstoff auffrischen zu lassen. Bei Personen mit einer relevanten Einschränkung der Immunantwort kann es erforderlich sein, den regulär empfohlenen Mindestabstand von zwölf Monaten für weitere Auffrischimpfungen zu verkürzen. Für die Auffrischimpfung sollten präferenziell Varianten-adaptierte mRNA-Impfstoffe eingesetzt werden [RKI 2023]. Aktuell (Juli/2023) sind dies die Omikron-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoffe, welche im Vergleich zu den bisherigen monovalenten mRNA-Impfstoffen eine verbesserte Antikörperantwort gegenüber verschiedenen Omikron-Varianten auslösen und gegenüber dem SARS-CoV-2-Wildtypstamm eine gleichbleibend gute Antikörperantwort erzielen. Die STIKO geht davon aus, dass besonders Personen, die während der seit Dezember 2021 laufenden Omi-

kron-Welle noch keine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben, von einer Auffrischimpfung mit einem Omikron-adaptierten Impfstoff profitieren, da diese Personen eine weniger breite Immunantwort hinsichtlich varianter Spike-Proteine von Omikron besitzen dürften. Für Personen, bei denen produkt-

spezifische medizinische Kontraindikationen gegen die COVID-19-mRNA-Impfstoffe bestehen oder auch bei individuellem Wunsch nach entsprechender Beratung, kann alternativ eine Auffrischimpfung mit einem monovalenten Protein-Impfstoff erfolgen [RKI 2022a, RKI 2022b].

5 MONOKLONALE ANTIKÖRPER UND COVID-19-IMPfUNGEN

Die Grundimmunisierung und Auffrischimpfungen gegen SARS-CoV-2 werden für Menschen mit MS dringend empfohlen. Die bislang verfügbaren Daten sprechen dafür, dass das Risiko einer Infektion und eine damit einhergehende mögliche Verschlechterung des Gesundheitszustands bei weitem schwerer wiegt als das Risiko einer Impfung mit den bisher in der EU zugelassenen Impfstoffen und den bekannten Nebenwirkungen. Eine Sorge von MS-Patient*innen betrifft das potenzielle Schubrisiko nach einer Impfung. Dieses wird bei den mRNA- und Vektor-Impfstoffen als gering eingeschätzt, während das Schubrisiko unter den zugelassenen Protein- und Ganzvirusimpfstoffen noch nicht eingeschätzt werden kann. Stehen verschiedene Impfstoffe am Impftermin zur Verfügung, wird von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) die Verwendung von mRNA-basierten Impfstoffen bei allen MS-Erkrankten favorisiert [DMSG 2022].

Vor Beginn einer MS-Therapie sollten immer der Impfstatus kontrolliert und ggf. fehlende Impfungen nachgeholt werden. Zeitlich sollten die Impfungen ca. zwei bis vier Wochen vor Beginn einer langfristigen Immuntherapie abgeschlossen sein, wenn die MS-Therapie entsprechend verschiebbar ist. Bei bereits bestehender Immuntherapie kann es unter Umständen aufgrund einer eingeschränkten Immunkompetenz der behandelten Menschen mit MS zu einem reduzierten Impfansprechen kommen [DMSG 2022]. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Therapien mit monoklonalen Antikörpern im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung gegeben.

5.1 ALEMTUZUMAB

Bei Alemtuzumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD52. Die Bindung von Alemtuzumab an CD52 auf der Oberfläche von Leukozyten führt zur Depletion dieser Zellen durch Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität, Komplement-abhängige Zytotoxizität sowie die Induktion von Apoptose [Freedman et al. 2013]. Da die Expression von CD52 auf T- und B-Lymphozyten stärker ist als auf Zellen des angeborenen Immunsystems, werden in erster Linie die Lymphozyten depletiert. Anschließend kommt es zu einer sequenziellen Repopulation der Lymphozyten (Immunrestitution), wobei es zu einer Zunahme von Zellen mit regulatorischen Phänotypen kommt, während der Anteil pro-inflammatorischer T-Zellen verringert ist [Ruck et al. 2016, Ruck et al. 2022, Zhang et al. 2013]. Insbesondere in den ersten Wochen unmittelbar nach der Behandlung ist das allgemeine Infektionsrisiko erhöht, im weiteren Verlauf kommt es jedoch zu einer Wiederherstellung der Immunkompetenz. Bisherige Erfahrungen von COVID-19-Verläufen unter Alemtuzumab-Behandlung weisen auf einen überwiegend milden Krankheitsverlauf hin [Iovino et al. 2021] und verschiedene Studien zeigen, dass mit Alemtuzumab behandelte Patient*innen trotz der relativ langen T- und B-Zell-Suppression eine effektive humorale wie auch zelluläre Immunantwort auf COVID-19-Impfstoffe entwickeln [Achiron et al. 2021, Achiron et al. 2023, Bock et al. 2022]. Zwei Meta-Analysen berichten ebenfalls, dass die humorale Immunantwort auf eine COVID-19-Impfung von Men-

schen mit MS unter Alemtuzumab-Therapie gut ausfällt und dass die Serokonversionsrate mit der von unbehandelten MS-Patient*innen vergleichbar ist [Gombolay et al. 2022, Wu et al. 2022]. Unter Umständen ist die Immunantwort jedoch abhängig von der Zeit seit der letzten Alemtuzumab-Dosierung und ein längeres Intervall seit der letzten Dosierung könnte eine bessere Immunantwort fördern [Achiron et al. 2021, Achiron et al. 2023]. Die DMSG empfiehlt, dass der Abstand zu Impfungen mindestens sechs Monate betragen sollte [DMSG 2022].

5.2 NATALIZUMAB

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an die $\alpha 4\beta 1$ -Unterheit des $\alpha 4\beta 1$ -Integrins bindet. Durch die Bindung an das Integrin, welches auf allen Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen exprimiert wird, blockiert Natalizumab die Adhäsion der Zellen am Endothel der Blut-Hirn-Schranke und hemmt so deren Transmigration in das zentrale Nervensystem (ZNS) [Rudick und Panzara 2008]. Während das Eindringen autoreaktiver Lymphozyten in das ZNS verhindert wird, werden die Zellen nicht aus dem Kreislauf entfernt. Vielmehr kommt es im peripheren Blut zu einem Anstieg der zirkulierenden Lymphozyten [Putzki et al. 2010]. Im Gegensatz zu Alemtuzumab handelt es sich bei Natalizumab daher nicht um eine depletierende Immuntherapie, sodass das generelle Infektionsrisiko nicht erhöht zu sein scheint. Auch die Daten zu COVID-19 bei Patient*innen unter Natalizumab-Therapie zeigen derzeit kein Risiko für einen schweren Verlauf [Barzegar et al. 2022, Sormani et al. 2021, Simpson-Yap et al. 2022]. In verschiedenen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Menschen mit MS unter Natalizumab nach einer Impfung mit einem mRNA-Impfstoff sowohl eine humorale als auch zelluläre Immunantwort aufweisen [Bock et al. 2022, Capuano et al. 2021, Iannetta et al. 2021]. Entsprechend der bisherigen Daten ist eine Impfung unter laufender Natalizumab-Therapie daher möglich [DMSG 2022].

5.3 ANTI-CD20-ANTIKÖRPER

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN ANTIKÖRPERN

Die Depletion von B-Zellen ist ein wirksamer Therapieansatz bei der Behandlung der MS. Das Oberflächenmolekül CD20 wird auf Prä-B-Lymphozyten, reifen B-Lymphozyten und Gedächtnis-B-Zellen exprimiert und die Bindung von Anti-CD20-Antikörpern induziert die Depletion dieser B-Zellen. Es existieren verschiedene zu verabreichende Anti-CD20-Antikörper. Während die erste Generation von Anti-CD20-Antikörpern intravenös (i.v.) in hoher Dosis und in langen Applikationsintervallen, bei Ocrelizumab z. B. alle sechs Monate in der Erhaltungsdosis von 600 mg, angewendet wird, erfolgt die seit 2021 zugelassene niedrig dosierte Anti-CD20-Antikörpertherapie mit 20 mg Ofatumumab nach erfolgter Initialdosierung einmal monatlich subkutan (s.c.). Im Vergleich zu i.v. verabreichten Anti-CD20-Antikörpern erkennt Ofatumumab eine andere Sequenz (Epitop) des CD20-Moleküls und bindet an diese mit einer hohen Affinität. Dies erlaubt eine niedrige Dosierung [Bar-Or et al. 2021]. Die subkutane Applikation führt dazu, dass das lymphatische System zielgerichtet adressiert werden kann. Da in der Hypodermis Lymphgefäße verlaufen, gelangen hochmolekulare Proteine wie Ofatumumab nahezu zu 100 % ins lymphatische System [Richter und Jacobsen 2014, Viola et al. 2018] und so können mit einer niedrigdosierten s.c. Applikation wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen in den Lymphknoten erreicht werden als mit einer i.v. Hochdosistherapie [Torres et al. 2022]. Präklinische Daten zeigen, dass die Depletion der B-Zellen unter Ofatumumab dadurch schneller und selektiver erfolgt als unter Ocrelizumab. So bleiben Vorläuferzellen im Knochenmark und damit die Induzierbarkeit und Ausdifferenzierung von Plasmazellen, die für den Schutz vor einer erneuten Infektion mit einem Erreger wichtig sind, im Mausmodell unter humanäquivalenten Ofatumumab-Dosen erhalten, während die i.v. Gabe von Ocrelizumab diese reduziert [Bigaud et al. 2022]. Darüber hinaus kommt es nach Behandlungsende von Ofatumumab zu einer schnellen B-Zell-Repopulation [Cotchetti et al. 2021].

Die subkutane Applikation und Flexibilität der Therapie durch den schnellen Wirkeintritt bei Therapiebeginn und die schnelle B-Zell-Repletion im Falle der Notwendigkeit eines Absetzens der Therapie sowie insbesondere der Erhalt der Plasmazell-Induktion und -Differenzierung spielen auch beim Immunansprechen auf eine COVID-19-Impfung eine Rolle.

IMPFWANTWORT UNTER ANTI-CD20-THERAPIE

Studiendaten deuten darauf hin, dass zwischen den verschiedenen Anti-CD20-Antikörpern Unterschiede bezüglich der humoralen Immunantwort bestehen. So wiesen laut einer Meta-Analyse von Wu *et al.* Menschen mit MS unter Ofatumumab-Therapie höhere Serokonversionsraten nach einer COVID-19-Impfung auf als solche, die mit Ocrelizumab behandelt wurden (Abbildung 3) [Wu *et al.* 2022].

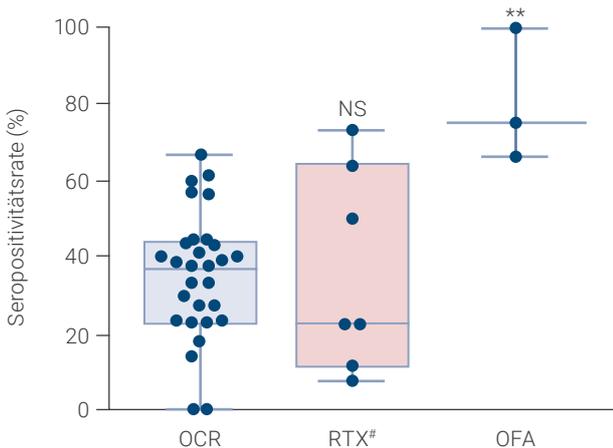


Abbildung 3: Seropositivitätsraten nach COVID-19-Impfung bei MS-Patient*innen unter Ocrelizumab oder Ofatumumab; modifiziert nach [Wu *et al.* 2022]. NS: nicht signifikant; OCR: Ocrelizumab; OFA: Ofatumumab; RTX#: Rituximab
#Rituximab ist zur Therapie der MS nicht zugelassen;
** $p = 0,0058$

Die Hochdosis-Therapie mit Ocrelizumab geht mit einer verminderten humoralen Immunantwort einher, wobei sich dieser Effekt mit der Dauer seit der letzten Anti-CD20-Gabe und dem Ausmaß der B-Zell-Repopulation zu reduzieren scheint. Die zelluläre Immunantwort bleibt unter Ocrelizumab hingegen erhalten [Apostolidis *et al.* 2021, Bar-Or *et al.* 2020, Brill *et al.* 2021, Räuber *et al.* 2022].

Daten deuten darauf hin, dass das niedrig dosierte s.c. verabreichte Ofatumumab sich von den i.v. ver-

abreichten Hochdosis-Anti-CD20-Antikörpern bezüglich der Immunantwort auf eine COVID-19-Impfung unterscheidet. So konnten in Analogie zu Wu *et al.* 2022 [Wu *et al.* 2022] auch in einer Registerstudie aus den USA unter Ofatumumab höhere Serokonversionsraten als unter i.v. verabreichten Antikörpern erzielt werden [Levit *et al.* 2022]. Eine erhöhte Immunantwort ist vermutlich auf die unterschiedlichen Depletionsmuster der Antikörper zurückzuführen. So kommt es unter Ofatumumab zu dem Erhalt von Plasmazellen und einer schnelleren B-Zell-Repopulation [Räuber *et al.* 2022]. Zudem ist die B-Zell-Zahl unter Ofatumumab-Behandlung im Median konstant > 0 und kann somit eine Immunantwort ermöglichen [Bar-Or *et al.* 2022]. Es muss jedoch angemerkt werden, dass es sich bei fast allen Studien zur COVID-19-Impfung bei MS-Patient*innen unter Anti-CD20-Therapie um retrospektive Datenerhebungen handelt. Aktuell läuft in Deutschland die multizentrische, prospektive, offene klinische Studie KYRIOS, die die Auswirkungen einer Ofatumumab-Behandlung auf die Induktion der zellulären und humoralen Immunantwort (Nachweis von neutralisierenden Antikörpern) nach SARS-CoV-2-mRNA-Impfung untersucht. Letzteres ist insbesondere wichtig, da in anderen Studien bei dem Nachweis von Antikörpern häufig nur die Quantität, nicht jedoch die Funktionalität gemessen wurde. Für die Bewertung der humoralen Immunantwort ist jedoch der Nachweis von neutralisierenden Antikörpern von größter Bedeutung. Es werden sowohl die Immunantworten von Patient*innen analysiert, die während einer laufenden Ofatumumab-Behandlung eine SARS-CoV-2-mRNA-Impfung erhielten, als auch von Patient*innen, die vor Beginn einer Ofatumumab-Behandlung geimpft wurden (Kontrollgruppe). Die bisherigen Daten zeigen, dass alle Patient*innen unter laufender Ofatumumab-Therapie ($N = 5$) eine Woche nach der Impfung eine zelluläre T-Zell-Immunantwort erzielten. Es wurde ebenfalls ein Anstieg an neutralisierenden Antikörpern nachgewiesen, dieser fiel jedoch geringer aus als in der Kontrollgruppe (40 bzw. 25 % in Woche 1 bzw. Monat 1 vs. jeweils 100 % in der Kontrollgruppe). Um eine optimale Reaktion auf die SARS-CoV-2-Impfung zu gewährleisten, sollte die Impfung, wenn möglich, vor dem Beginn einer Ofatumumab-Therapie erfolgen. Hier muss allerdings abgewogen werden, ob eine Verzögerung der MS-Therapie zu vertreten ist. Da auch unter laufender

Ofatumumab-Therapie eine spezifische Immunantwort auf die Impfung erzielt werden kann, ist die Impfung auch unter Therapie möglich [Ziemssen et al. 2022b].

Die Grundimmunisierung sollte immer durch eine Booster-Dosis ergänzt werden, um höhere Antikörperspiegel zu erreichen. Auch in Abwesenheit von B-Zellen wird damit die T-Zell-Antwort gesteigert [Madelon et al. 2022]. In der Studie von König *et al.* konnte bei einem Viertel der Patient*innen, die anfangs keine ausreichenden neutralisierenden Antikörpertiter unter B-Zell-Depletion mit i.v. verabreichten Antikörpern zeigten, nach dem Boostern eine Serokonversion erzielt werden [König et al. 2022]. Und auch vorläufige Daten der KYRIOS-Studie zeigen, dass fünf von sechs Patient*innen, die den Booster während einer laufenden Behandlung mit Ofatumumab erhielten, einen Anstieg der neutralisierenden Antikörper in einem ähnlichen Umfang wie in der Kontrollgruppe aufweisen [Ziemssen et al. 2022a]. Diese Daten unterstreichen die hohe Relevanz der Booster-Impfung.

Aufgrund der eingeschränkten Impfantwort unter Anti-CD20-Therapien können je nach Einschätzung der behandelnden Ärzt*innen zusätzlich zu den bei Immungesunden empfohlenen drei Antigenkontakten zum Erreichen einer Basisimmunität weitere Impfstoffdosen in einem Mindestabstand von je vier Wochen notwendig sein; gegebenenfalls nach zusätzlicher Antikörperkontrolle. Um die erzielte Schutzwirkung aufrechtzuhalten, kann es erforderlich sein, den bei Immungesunden empfohlenen Mindestabstand von zwölf Monaten für weitere Auffrischimpfungen zu verkürzen [RKI 2023].

IMPFDURCHBRÜCHE

Das Hauptziel der COVID-19-Impfung ist nicht die Verhinderung von Infektionen, sondern die Verhinderung einer schweren Erkrankung. Dies könnte bei MS-Patient*innen unter i.v. verabreichter Hochdosis-

Anti-CD20-Therapie von Relevanz sein, da diese im Vergleich zu MS-Patient*innen unter anderen krankheitsmodifizierenden Therapien vermutlich ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen [Simpson-Yap et al. 2022]. In einer Auswertung von Firmen-Studien konnte für Ocrelizumab hingegen kein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden werden [Hughes et al. 2021]. Risikofaktoren, von denen bekannt ist, dass sie in der Allgemeinbevölkerung mit schweren COVID-19-Verläufen verbunden sind, scheinen auch den Schweregrad von COVID-19 bei mit Ocrelizumab behandelten MS-Patient*innen zu beeinflussen [Hughes et al. 2021]. Bisher gibt es nur wenig Daten zu Impfdurchbrüchen, der Verlauf von COVID-19 ist bei diesen geimpften Patient*innen in den meisten Fällen jedoch mild [Januel et al. 2022]. In einer Auswertung italienischer Daten zeigte sich, dass das Risiko für Hospitalisierungen aufgrund von COVID-19 im Vergleich zu der Ära ohne Impfstoff reduziert ist [Sormani et al. 2022]. Eine andere Auswertung konnte dies für Ocrelizumab jedoch nicht zeigen [Schiavetti et al. 2022].

Beobachtungsdaten zu Ofatumumab deuten an, dass die meisten MS-Patient*innen unter dieser Therapie einen milden/moderaten COVID-19-Verlauf zeigen und verglichen mit der Gesamtbevölkerung kein erhöhtes Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko haben [Cross et al. 2022]. Unter 476 geimpften Ofatumumab-Patient*innen der Phase-III-Extensionsstudie ALITHIOS gab es insgesamt sieben Impfdurchbrüche (1,5 % aller vollständig geimpften Patient*innen) mit mehrheitlich mild-moderatem Erkrankungsverlauf. Alle Patient*innen hatten sich nach normaler Krankheitsdauer von der Infektion erholt [Cross et al. 2022]. Es muss jedoch beachtet werden, dass diese Daten vor der Zirkulation der Omikron-Variante erhoben wurden. Weitere Daten sind daher notwendig, um ein besseres Verständnis von Impfdurchbrüchen unter Anti-CD20-Therapie zu erlangen.

6 FAZIT

Die COVID-19-Pandemie hat die Welt vor neue Herausforderungen gestellt. Dank enormer wissenschaftlicher Anstrengung konnten jedoch innerhalb kürzester Zeit Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen werden, die wesentlich zur Kontrolle der Situation beigetragen haben. Insbesondere zu Beginn des Aufkommens der neuen Impfstoffe bestanden bei Personen mit MS wie auch den Behandelnden jedoch häufig Unsicherheiten. Gerade in Anbetracht der immunmodulatorischen Antikörpertherapien stellte sich hier die Frage, inwiefern ein ausreichendes Ansprechen auf die Impfung erzielt werden kann. Nach den bisherigen Erfahrungen kann in vielen Fällen Entwarnung gegeben werden. Ausnahmen stellen Anti-CD20-Therapien dar, wobei Studiendaten auf Unterschiede zwischen den Antikörpern

hinweisen. Insbesondere hoch dosierte i.v. verabreichten Anti-CD20-Antikörper gehen mit einer reduzierten humoralen Immunantwort einher, während dies bei dem s.c. verabreichten Ofatumumab in geringerer Ausprägung zu beobachten ist. Generell wird allen MS-Patient*innen – egal unter welcher Therapie – eine Dreifachimpfung (Grundimmunisierung + Booster) empfohlen. Für Personen mit induzierter Immundefizienz, z. B. durch hoch dosierte i.v. applizierte Anti-CD20-Antikörper, können zusätzlich zu den bei Immungesunden empfohlenen drei Antigenkontakten zum Erreichen einer Basisimmunität weitere Impfstoffdosen in einem Mindestabstand von je vier Wochen notwendig sein. Zudem werden wiederkehrende Auffrischimpfungen empfohlen.

7 LITERATUR

- Achiron A**, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response in multiple sclerosis patients following PfizerBNT162b2 COVID19 vaccination: up to 6 months cross-sectional study. *J Neuroimmunol* 2021;361:577746
- Achiron A**, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. In-depth characterization of long-term humoral and cellular immune responses to COVID-19 mRNA vaccination in multiple sclerosis patients treated with teriflunomide or alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord* 2023;72:104616
- Andersen KG**, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26(4):450–2
- Apostolidis SA**, Kakara M, Painter MM, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 2021;27(11):1990–2001
- Bar-Or A**, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology* 2020;95(14):e1999–e2008
- Bar-Or A**, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical perspectives on the molecular and pharmacological attributes of anti-CD20 therapies for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2021;35(9):985–97
- Bar-Or A**, Wiendl H, Montalban X, et al. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler* 2022;28(6):910–24
- Barzegar M**, Houshi S, Sadeghi E, et al. Association of disease-modifying therapies with COVID-19 susceptibility and severity in patients with multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Int* 2022;2022:9388813
- Bigaud M**, Anthony D, Lutzenburg P, et al. Comparative pharmacology of ofatumumab versus ocrelizumab in humanised-CD20 transgenic mice. *ECTRIMS*, Amsterdam, 2022.
- Bock H**, Juretzek T, Handreka R, et al. Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis and NMOSD patients receiving immunomodulatory treatments. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103554
- Brill L**, Rechtman A, Zveik O, et al. Humoral and t-cell response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *JAMA Neurol* 2021;78(12):1510–4
- Capuano R**, Donnarumma G, Biseco A, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211038111
- Chia WN**, Zhu F, Ong SWX, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe* 2021;2(6):e240–e9
- Cotchett KR**, Dittel BN und Obeidat AZ. Comparison of the efficacy and safety of anti-CD20 b cells depleting drugs in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102787
- Cross AH**, Delgado S, Habek M, et al. COVID-19 outcomes and vaccination in people with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Neurol Ther* 2022;11(2):741–58

- Diamond MS** und Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23(2):165–76
- DMSG.** Update der Empfehlungen für Multiple-Sklerose-Erkrankte inklusive Update der Empfehlungen zur Corona-Schutzimpfung 2022. <https://www.dmsg.de/corona-virus-und-ms/multiple-sklerose-und-corona-virus-update-der-empfehlungen-des-dmsg-bundesverbandes>. Abgerufen am 10.11.2022
- Edwards DK,** Jasny E, Yoon H, et al. Adjuvant effects of a sequence-engineered mRNA vaccine: translational profiling demonstrates similar human and murine innate response. *J Transl Med* 2017;15(1):1
- Freedman MS,** Kaplan JM und Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol* 2013;4(4)
- Funk CD,** Laferrière C und Ardakani A. A snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic. *Front Pharmacol* 2020;11:937
- Furukawa K,** Tjan LH, Kurahashi Y, et al. Assessment of neutralizing antibody response against SARS-CoV-2 variants after 2 to 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *JAMA Netw Open* 2022;5(5):e2210780
- Gombolay GY,** Dutt M und Tyor W. Immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: a systematic review/meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(8):1321–31
- Gruell H,** Vanshylla K, Tober-Lau P, et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Med* 2022;28(3):477–80
- Hou YJ,** Chiba S, Halfmann P, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science* 2020;370(6523):1464–8
- Hughes R,** Whitley L, Fitovski K, et al. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102725
- Iannetta M,** Landi D, Cola G, et al. B- and T-Cell responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis receiving disease modifying therapies: immunological patterns and clinical implications. *Front Immunol* 2021;12:796482
- Iovino A,** Olivieri N, Aruta F, et al. Alemtuzumab in COVID era. *Mult Scler Relat Disord* 2021;51:102908
- Jackson CB,** Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23(1):3–20
- Januel E,** De Seze J, Vermersch P, et al. Post-vaccine COVID-19 in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2022;28(7):1155–9
- Jeffery-Smith A,** Burton AR, Lens S, et al. SARS-CoV-2-specific memory B cells can persist in the elderly who have lost detectable neutralizing antibodies. *J Clin Invest* 2022;132(2)
- König M,** Torgauten HM, Tran TT, et al. Immunogenicity and safety of a third SARS-CoV-2 vaccine dose in patients with multiple sclerosis and weak immune response after COVID-19 vaccination. *JAMA Neurol* 2022;79(3):307–9
- Korber B,** Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020;182(4):812–27.e19
- Levit E,** Longbrake EE und Stoll SS. Seroconversion after COVID-19 vaccination for multiple sclerosis patients on high efficacy disease modifying medications. *Mult Scler Relat Disord* 2022;60:103719
- Lu R,** Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–74
- Madelon N,** Heikkilä N, Sabater Royo I, et al. Omicron-specific cytotoxic t-cell responses after a third dose of mRNA COVID-19 vaccine among patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. *JAMA Neurol* 2022;79(4):399–404
- Murphy K** und Weaver C. *Janeway Immunologie* 9. Auflage. Springer-Verlag, 2018
- Pizzato M,** Baraldi C, Boscato Soppet G, et al. SARS-CoV-2 and the host cell: a tale of interactions. *Frontiers in Virology* 2022;1
- Planas D,** Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 2022;602(7898):671–5
- Pollard AJ** und Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021;21(2):83–100
- Putzki N,** Baranwal MK, Tettenborn B, et al. Effects of natalizumab on circulating B cells, T regulatory cells and natural killer cells. *Eur Neurol* 2010;63(5):311–7
- Räuber S,** Korsen M, Huntemann N, et al. Immune response to SARS-CoV-2 vaccination in relation to peripheral immune cell profiles among patients with multiple sclerosis receiving ocrelizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(9):978–85
- Richter WF** und Jacobsen B. Subcutaneous absorption of biotherapeutics: knowns and unknowns. *Drug Metab Dispos* 2014;42(11):1881–9
- RKI.** Beschluss der STIKO zur 24. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epid Bull* 2022a;50:3–21
- RKI.** COVID-19-Impfempfehlung. 2022b. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_STIKO_Empfehlungen.html. Abgerufen am 07.02.2023
- RKI.** Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Auffrischimpfung von Personen ≥ 12 Jahren mit einem Omikron-BA.1- oder einem Omikron-BA.4/5-adaptierten bivalenten mRNA-Impfstoff. *Epid Bull* 2022c;40:21–34
- RKI.** Implementierung der COVID-19-Impfung in die allgemeinen Empfehlungen der STIKO 2023. *Epid Bull* 2023;21:3–6
- Rössler A,** Riepler L, Bante D, et al. SARS-CoV-2 omicron variant neutralization in serum from vaccinated and convalescent persons. *N Engl J Med* 2022;386(7):698–700
- Ruck T,** Afzali AM, Lukat KF, et al. ALAIN01–Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. *BMC Neurol* 2016;16:34
- Ruck T,** Barman S, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Alemtuzumab-induced immune phenotype and repertoire changes: implications for secondary autoimmunity. *Brain* 2022;145(5):1711–25
- Rudick RA** und Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2008;2(2):189–99
- Sahin U,** Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 2021;595(7868):572–8
- Schiavetti I,** Cordioli C, Stromillo ML, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections in MS patients on disease-modifying therapies. *Mult Scler* 2022;28(13):2106–11

- Simpson-Yap S**, Pirmani A, Kalincik T, et al. Updated results of the COVID-19 in MS global data sharing initiative: anti-CD20 and other risk factors associated with COVID-19 severity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9(6)
- Sormani MP**, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021;89(4):780–9
- Sormani MP**, Schiavetti I, Inglesse M, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after COVID-19 mRNA vaccination in MS patients on disease modifying therapies during the Delta and the Omicron waves in Italy. *EBioMedicine* 2022;80:104042
- Sungnak W**, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26(5):681–7
- Torres JB**, Roodselaar J, Sealey M, et al. Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. *Front Immunol* 2022;13:814064
- Turner JS**, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021;595(7867):421–5
- Viola M**, Sequeira J, Seica R, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there? *J Control Release* 2018;286:301–14
- Wang CC**, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021;373(6558)
- Wherry EJ** und Barouch DH. T cell immunity to COVID-19 vaccines. *Science* 2022;377(6608):821–2
- WHO**. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2023. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Abgerufen am 01.02.2023
- Wu X**, Wang L, Shen L, et al. Response of COVID-19 vaccination in multiple sclerosis patients following disease-modifying therapies: a meta-analysis. *EBioMedicine* 2022;81:104102
- Zhang X**, Tao Y, Chopra M, et al. Differential reconstitution of T cell subsets following immunodepleting treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol* 2013;191(12):5867–74
- Ziemssen T**, Bopp T, Ettle B, et al. KYRIOS clinical trial: tracking the immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab s.c. AAN Seattle, 2022a.
- Ziemssen T**, Groth M, Ettle B, et al. Immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in an open-label multicenter study in participants with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Vaccines (Basel)* 2022b;10(12)



<https://cmemedipoint.de/neurologie/covid-19-impfung-bei-ms/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

1. Welche Aussage zu dem *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* ist **richtig**?
 - a) SARS-CoV-2 trat als neuer Erreger erstmalig Ende 2020 auf.
 - b) SARS-CoV-2 ist ein doppelsträngiges Ribonukleinsäure-/Ribonucleic-Acid-(RNA-)Virus.
 - c) SARS-CoV-2 hat eine negative Polarität.
 - d) SARS-CoV-2 zählt zur Gattung der Alphacoronaviren.
 - e) SARS-CoV-2 ist das siebte bekannte humanpathogene Virus der Corona-Familie.

2. Welches Virusprotein vermittelt die **Bindung an den Eintrittsrezeptor** der Wirtszelle?
 - a) Hüll-Protein
 - b) Membran-Protein
 - c) Nukleokapsid-Protein
 - d) RNA-Polymerase
 - e) Spike-Protein

3. Welche Aussage zum Immunsystem ist **falsch**?
 - a) Das angeborene Immunsystem reagiert nicht antigenspezifisch auf körperfremde Bestandteile von Pathogenen.
 - b) Die angeborene Immunantwort benötigt mehrere Tage bis Wochen, um sich zu entwickeln.
 - c) Immunzellen des angeborenen Immunsystems exprimieren Mustererkennungsrezeptoren (*Pattern Recognition Receptors*; PRR).
 - d) Das adaptive Immunsystem kann durch die Bildung von Gedächtniszellen zukünftige Infektionen mit dem gleichen Erreger schneller bekämpfen.
 - e) Die adaptive Immunantwort wird in eine zelluläre Antwort und eine humorale (extrazelluläre) Antikörperantwort unterteilt.

4. Welche **Zellen** spielen eine wesentliche Rolle bei der Verteidigung gegen Krankheitserreger, die sich **im Zytosol der Wirtszelle befinden**?
 - a) Zytotoxische CD8+-T-Zellen
 - b) Regulatorische T-Zellen
 - c) T-Helferzellen
 - d) T-Gedächtniszellen
 - e) B-Zellen

5. Welche Aussage zu *Messenger-RNA-(mRNA)-Impfstoffen* ist **falsch**?
 - a) Die mRNA wird in Lipid-Nanopartikel verpackt und in den Muskel injiziert.
 - b) Die zugelassenen mRNA-Impfstoffe kodieren das Nukleokapsid-Protein von SARS-CoV-2.
 - c) mRNA-Impfstoffe induzieren sowohl eine CD8+-T- als auch eine B-Zell-Immunantwort.
 - d) Bei Kenntnis der Virussequenz können mRNA-Impfstoffe innerhalb kürzester Zeit entwickelt, hergestellt und angepasst werden.
 - e) Ein Vorteil von mRNA-Impfstoffen liegt darin, dass keine Adjuvanzen eingesetzt werden müssen.

6. Welche Aussage zu *Auffrischimpfungen* ist **richtig**?
 - a) Auffrischimpfungen führen zu einer Verbesserung der angeborenen Immunantwort gegen SARS-CoV-2.
 - b) Es soll für die Auffrischimpfung ein maximaler Abstand von zwei Monaten zur letzten Impfstoffdosis eingehalten werden.
 - c) Die Ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt die generelle Auffrischimpfung ab einem Alter von fünf Jahren.
 - d) Für Risikogruppen werden seitens der STIKO regelmäßige Auffrischimpfungen empfohlen.
 - e) Für die Auffrischimpfung sollten bevorzugt monovalente mRNA-Impfstoffe eingesetzt werden.

7. Welche Aussage zu COVID-19-Impfungen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS) ist falsch?

- a) Die Grundimmunisierung und Auffrischimpfungen werden dringend empfohlen.
- b) Das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion ist bei MS-Patient*innen vermutlich schwerwiegender als das Nebenwirkungsrisiko der COVID-19-Impfungen.
- c) Das Schubrisiko nach einer Impfung mit mRNA- und Vektor-Impfstoffen wird als gering eingeschätzt.
- d) Von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) wird die Verwendung von Vektor-basierten Impfstoffen favorisiert.
- e) Bei bereits bestehender Immuntherapie kann es unter Umständen aufgrund einer eingeschränkten Immunkompetenz der behandelten Menschen mit MS zu einem reduzierten Impfansprechen kommen.

8. Welche Aussage zu Alemtuzumab bzw. Natalizumab ist richtig?

- a) Bisherige Erfahrungen von COVID-19-Verläufen unter Alemtuzumab-Behandlung weisen auf einen überwiegend milden Krankheitsverlauf hin.
- b) Die Therapie mit Alemtuzumab geht mit einer verminderten humoralen Immunantwort einher.
- c) Bei Natalizumab handelt es sich um eine depletierende Immuntherapie.
- d) Patient*innen unter Natalizumab-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf.
- e) Eine COVID-19-Impfung unter laufender Natalizumab-Therapie ist kontraindiziert.

9. Welche Aussage zu Ocrelizumab ist richtig?

- a) Bei Ocrelizumab handelt es sich um einen Anti-CD20-Antikörper der zweiten Generation.
- b) Ocrelizumab wird subkutan (s.c.) verabreicht.
- c) Ocrelizumab wird alle drei Monate verabreicht.
- d) Ocrelizumab wird in einer Dosierung von 150 mg verabreicht.
- e) Die zelluläre Immunantwort bleibt unter Ocrelizumab erhalten.

10. Welche Aussage zu Ofatumumab ist falsch?

- a) Nach erfolgter Initialdosierung erfolgt die Gabe von Ofatumumab einmal monatlich subkutan (s.c.).
- b) Ofatumumab wird in einer Dosierung von 20 mg verabreicht.
- c) Ofatumumab gelangt zu fast 100 % ins lymphatische System.
- d) In präklinischen Studien zeigte sich, dass Ofatumumab s.c. unter humanäquivalenten Dosen langlebige Plasmazellen erhält.
- e) Eine COVID-19-Impfung unter laufender Ofatumumab-Therapie ist kontraindiziert.