

# NEUROFILAMENT-LEICHTKETTEN IM SERUM ALS BIOMARKER BEI DER MULTIPLER SKLEROSE

**Prof. Dr. med. Stefan Bittner**

Universitätsmedizin Mainz

VNR: 2760909014007970015 | Gültigkeit: 09.12.2024 – 09.12.2025

## 1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmune, chronisch verlaufende Erkrankung, die durch Inflammation und Neurodegeneration im zentralen Nervensystem (ZNS) gekennzeichnet ist. Die Entzündungsprozesse verursachen eine Demyelinisierung, Aktivierung von Gliazellen und axonale Schäden mit fortschreitender Neurodegeneration. In den meisten Fällen sind die anfänglichen Stadien der Krankheit klinisch durch vorübergehende Episoden neurologischer Funktionsstörungen gekennzeichnet, die mehrere Tage oder Wochen andauern. Im Laufe der Zeit entwickeln sich dann meist irreversible funktionelle und kognitive Beeinträchtigungen. Es ist heutzutage aber auch klar geworden, dass die Erkrankung eine mehrjährige Vorgeschichte vor Erstersymptomen hat und progressive Schadensprozesse vom Beginn der Erkrankung an vorhanden sind. Eine frühzeitige Diagnose sowie eine schnelle und effektive Behandlung können dazu beitragen, das Fortschreiten der MS und die Zunahme von Behinderungen zu verlangsamen [Filippi et al. 2018]. Die Symptome und der Krankheitsverlauf sowie auch das Therapieansprechen sind bei Personen mit MS sehr variabel. Deshalb ist es wichtig, spezifische Merkmale zu identifizieren, um die Krankheitsaktivität individuell einschätzen zu können und eine Beurteilung des Therapieansprechens zu ermöglichen. Derzeit sind regelmäßige (zumeist jährliche) Magnetresonanztomografie-(MRT-)Untersuchungen der Goldstandard bei der Messung der Krankheitsaktivität und Bewertung

der Therapieeffizienz [Wattjes et al. 2021]. Die jährliche MRT-Untersuchung ist jedoch auch mit Herausforderungen, wie z. B. einem hohen zeitlichen Aufwand für Patienten und medizinisches Personal, verbunden [Thebault et al. 2022a]. Eine wichtige Ergänzung, um den Therapieerfolg von Personen mit MS zu verbessern, ist daher die Identifikation und Validierung von molekularen Biomarkern, die einfach zu messen sind.

Ein Biomarker wird definiert als ein Merkmal, das objektiv gemessen und beurteilt werden kann und als Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine Therapie dient [Biomarkers Definitions Working Group 2001]. Ein idealer Biomarker spiegelt objektiv das Auftreten oder Verschwinden von Krankheitsaktivität bei wiederholten Untersuchungen wider und kann gleichzeitig zukünftige Krankheitsverläufe vorhersagen. Um eine weitreichende Anwendung zu ermöglichen, sollte das analytische Nachweisverfahren dabei präzise, aussagekräftig und reproduzierbar sowie gleichzeitig praktikabel und kostengünstig sein [Comabella und Montalban 2014]. Unter diesen Aspekten haben sich Neurofilamente (Nf) als einer der wichtigsten Biomarker für axonale Schäden in einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen herausgestellt, so auch bei der MS. Nf sind neuronale Intermediärfilament-Proteine, die aus einer leichten (engl.: *Light*; NfL), einer intermediären (engl.: *Medium*; NfM)

oder einer schweren (engl.: *Heavy*; NfH) Kette bestehen. Sie sind wichtige Bestandteile des axonalen Zytoskeletts und erfüllen neben ihrer Hauptfunktion der mechanischen Stabilisierung weitere Aufgaben, wie die Modifikation des Axondurchmessers und den axonalen Transport. Kommt es zu axonalen oder neuronalen Schädigungen, z. B. aufgrund von Alter, Trauma oder Krankheiten, werden Proteinbruchstücke von Nf in die zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) freigesetzt und gelangen anschließend in deutlich geringerer Konzentration ins Blut [Abu-Rumeileh et al. 2023, Khalil et al. 2024]. Neurofilament-Leichtketten (NfL) stellen das häufigste Intermediärfilament-Protein in Neuronen dar [Abu-Rumeileh et al. 2023, Khalil et al. 2024] und werden bei MS als der vielversprechendste Biomarker auf individueller Patientenebene angesehen.

Zu beachten ist, dass NfL nicht krankheitsspezifisch sind und daher ohne die Berücksichtigung weiterer klinischer Kontexte weder ausreichend für eine Diagnose von MS sind noch für die Unterscheidung von MS und anderen Erkrankungen mit neuroaxonaler Schädigung dienen können. Die Messung von NfL kann jedoch wichtige Einblicke in den Grad der neuronalen Schädigung sowie in den Verlauf und die Behandlung von MS liefern. Frühere Studien konzentrierten sich hauptsächlich auf NfL-Messungen in der CSF,

aber dank neuer, hoch sensibler Messmethoden ist es möglich, NfL auch im Serum (sNfL) nachzuweisen. Aufgrund der guten Korrelation zwischen den NfL-Konzentrationen im Liquor und im Serum können einfache Blutuntersuchungen genutzt werden, um Rückschlüsse auf Prozesse im ZNS zu ziehen, ohne dass Patienten regelmäßigen Lumbalpunktionen unterzogen werden müssen [Kuhle et al. 2016]. Ein großer Vorteil von NfL ist, dass sie sowohl bei Raumtemperatur (bis zu sieben Tage) als auch in gefrorenen Blutproben eine hohe Stabilität zeigen und nicht durch Auftauzyklen oder Lagerungsdauer beeinträchtigt werden [Altmann et al. 2020, Keshavan et al. 2018, Koel-Simmelink et al. 2014], was eine breite Anwendung sowohl bei vorhandenen Biobanken als auch im klinischen Versorgungsalltag ermöglicht.

Das Ziel dieser CME-Fortbildung ist es, ein Verständnis für die Verwendung von sNfL als Biomarker für die MS zu entwickeln und zu lernen, wie dieser im Verlauf des Monitorings bei MS eingesetzt werden könnte. Dabei werden wichtige Aspekte wie die Bedeutung der sNfL-Messung hinsichtlich der Krankheitsaktivität, Prognose und Behandlung von MS thematisiert. Zudem wird die Interpretation von sNfL-Werten im klinischen Kontext erläutert, um sie bei Therapieentscheidungen mit einbeziehen zu können.

## 2 sNfL BEI MS

### 2.1 MARKER FÜR KRANKHEITSAKTIVITÄT

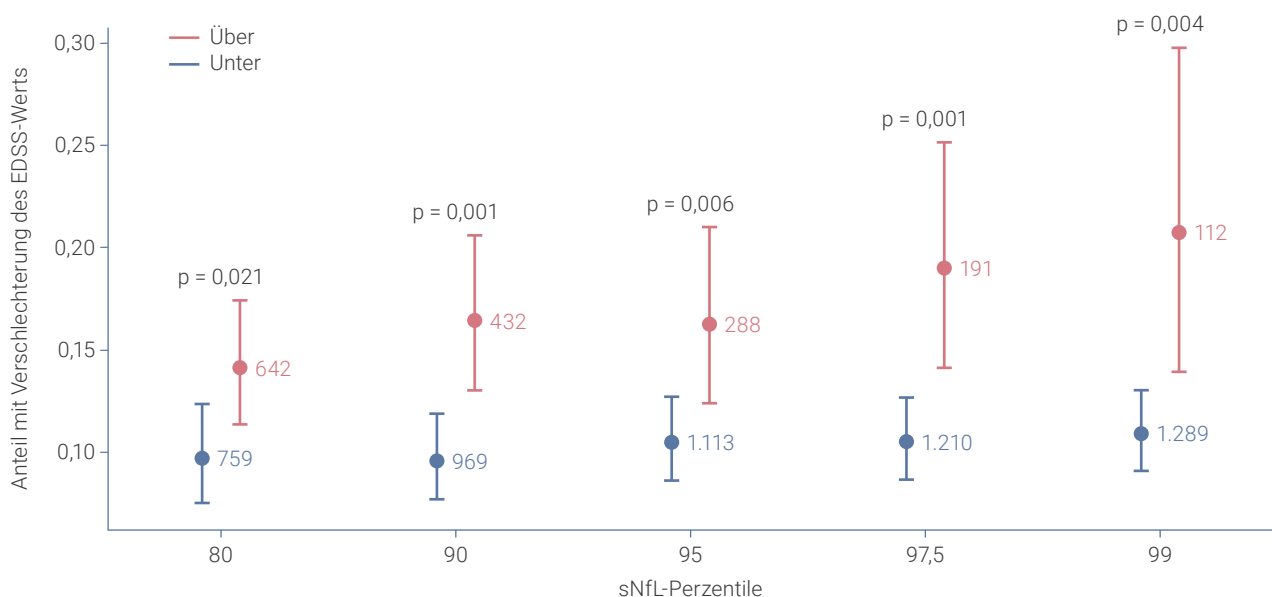
Bereits 1998 wurden NfL als ein potenzieller Biomarker für die Krankheitsaktivität von Menschen mit MS beschrieben. In der Studie von Lycke et al. waren die CSF-NfL-Werte bei Personen mit MS gegenüber gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht. Die Werte waren in den ersten zwei bis drei Monaten nach einem Schub deutlich erhöht und sanken danach wieder auf ein niedrigeres Level. Hohe NfL-Konzentrationen waren mit Schüben, der Frequenz der Schübe und dem Behinderungsgrad assoziiert [Lycke et al. 1998]. Dank der Entwicklung hochsensitiver Assays

(siehe Kapitel 4) konnten diese Pilot-Ergebnisse inzwischen auch durch die Quantifizierung von NfL im Blut bestätigt und deutlich erweitert werden.

Verschiedene Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass ein breites Spektrum an etablierten klinischen und MRT-Parametern mit sNfL-Spiegeln in unterschiedlich starkem Ausmaß korrelieren. Dies gilt sowohl für den aktuellen Schweregrad der Behinderung basierend auf der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) [Barro et al. 2018, Bittner et al. 2020, Disanto et al. 2017, Srpova et al. 2021] als auch für das Auftreten von Schüben. So steigt die Konzentration von sNfL um einen Schub herum signifikant

an, sodass Patienten mit kurzfristig vorangegangenen Schüben signifikant höhere sNfL-Werte aufweisen als diejenigen in Remission [Akgün et al. 2019, Disanto et al. 2017, Huss et al. 2020, Novakova et al. 2017]. Diese Korrelation wurde auch in der Studie von Huss et al. untersucht, in der 34 Personen mit schubförmig remittierender MS (RRMS) im Frühstadium eingeschlossen und über 24 Monate beobachtet wurden. Es zeigte sich, dass die sNfL-Werte während eines aktiven Schubs signifikant höher waren als in schubfreien Phasen. Bei Patienten ohne Schübe blieben die sNfL-Werte konstant niedrig oder sanken sogar [Huss et al. 2020]. In einer kleinen Studie mit 15 Personen mit hochaktiver RRMS zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten sNfL-Werten und Schüben und/oder MRT-Läsionen. Dabei war der Anstieg von sNfL teils bereits mehrere Monate vor dem klinisch sichtbaren Auftreten der Schubaktivität zu beobachten [Akgün et al. 2019]. Erhöhte sNfL-Konzentrationen korrelieren zudem mit einem gesteigerten Risiko für zukünftige Schübe und Behinderungsprogression innerhalb eines kurzfristigen Zeitraums (1 – 3 Jahre). In einer Kohorte von 58 Personen mit MS aus Kanada und Italien wurden über einen Zeitraum von einem Jahr in dreimonatlichen Abständen sNfL-Proben entnommen, begleitet von MRT-Scans

und klinischen Bewertungen. Die sNfL-Ausgangswerte wiesen eine signifikante Assoziation mit dem Risiko für künftige Schübe auf, wobei ein zweifacher Unterschied in den sNfL-Ausgangswerten mit einem 2,3-fach erhöhten Schubrisiko während der einjährigen Nachbeobachtung einherging. Die longitudinale Auswertung der Daten zeigte, dass ein zweifacher Anstieg des sNfL-Spiegels seit der ersten Messung mit einem zusätzlichen 1,46-fach erhöhten Schubrisiko verbunden war [Thebault et al. 2022b]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für eine große Schweizer MS-Kohorte festgestellt werden. Hier wiesen Patienten mit sNfL-Werten über dem 80., 90., 95., 97,5. und 99. Perzentil von gesunden Kontrollen ein unterschiedlich stark erhöhtes Schubrisiko für die nächsten zwei Jahre auf. So war z. B. die Inzidenz von Schüben sowohl ein als auch zwei Jahre nach der Probenentnahme um das Doppelte erhöht, wenn die sNfL-Ausgangswerte über dem 97,5. Perzentil (= z-Score von 2) lagen. Vergleichbares konnte auch für den EDSS-Wert nachgewiesen werden: Auch hier stieg der Anteil der Patienten, die innerhalb von zwölf Monaten nach der Probenentnahme eine Verschlechterung ihres EDSS-Wertes erlebten, mit zunehmender sNfL-Perzentilkategorie an (Abbildung 1) [Barro et al. 2018, Disanto et al. 2017].



**Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit einer EDSS-Verschlechterung von MS-Patienten bei der nächsten Untersuchung entsprechend den alterskorrigierten sNfL-Perzentilen von gesunden Kontrollpersonen (über oder unter dem respektiven Perzentil der gesunden Kontrollpersonen); modifiziert nach [Barro et al. 2018].**

EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS: Multiple Sklerose; sNfL: Neurofilament-Leichtketten im Serum

Analog dazu zeigte auch die Datenauswertung von über 4.000 Personen mit MS aus zwei prospektiven Studien, dass Personen mit hohen Plasma-NfL-Werten (über dem 80. Perzentil der Kontrollwerte = z-Score von 0,84) eine 40 – 70 % höhere Wahrscheinlichkeit hatten, im folgenden Jahr eine Verschlechterung der MS-bedingten Behinderung zu erleben [Manouchehrinia et al. 2020b]. Diese Daten deuten übereinstimmend darauf hin, dass Patienten mit erhöhten sNfL-Werten neben einem gesteigerten Schubrisiko auch ein erhöhtes Risiko für eine EDSS-Verschlechterung innerhalb des folgenden Jahres haben, auch wenn diese Assoziation vermutlich aus methodischen Gründen nicht in allen Studien gefunden wurde [Srpova et al. 2021, Varhaug et al. 2018]. Ein vergleichender Blick in die vorliegenden Studien zeigt jedoch auch, dass die genaue Höhe des NfL-Wertes unterschiedlich war und noch kein Konsens über den besten *Cut-off*-Wert existiert.

In den letzten Jahren ist neben der schubbedingten Krankheitsaktivität zunehmend die schubunabhängige Behinderungsprogression (*Progression Independent of Relapse Activity*; PIRA) in den Blickpunkt der MS-Forschung gerückt. Bei PIRA schreitet die Behinderung bereits bei Personen mit schubförmiger MS (RMS) kontinuierlich voran, selbst ohne akute Schübe. Eine Registerstudie aus Italien konnte zeigen, dass PIRA schon sehr früh im Krankheitsverlauf eine Rolle spielt [Portaccio et al. 2022]. Gepoolte Daten der klinischen Studien OPERA I und II deuten sogar darauf hin, dass nicht Schübe, sondern die PIRA der Hauptfaktor der Behinderungsprogression bei Personen mit RMS unter Therapie ist [Kappos et al. 2020]. Es ist daher bedeutsam, Betroffene mit PIRA frühzeitig zu erkennen und zielgerichtete Therapiestrategien für diese Patienten zu entwickeln. Aktuelle Studiendaten zeigen, dass ansteigende sNfL-Werte sowohl mit einer schubabhängigen als auch mit einer schubunabhängigen Verschlechterung der Behinderung ein bis zwei Jahre später verbunden waren. Die Wissenschaftler analysierten die Daten von zwei großen Kohorten von Personen mit MS aus den USA (EPIC-Kohorte) sowie der Schweiz (SMSC-Kohorte). Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte sNfL-Werte mit einem 40 bzw. 49 % höheren Risiko für eine schubunabhängige Verschlechterung der Behinderung über zwölf bzw. 21 Monate verbunden waren [Abdelhak et al. 2023]. Auch in der

Studie von Bar-Or et al. konnten die sNfL-Werte die schubunabhängige Progression voraussagen [Bar-Or et al. 2023b].

Neben den klinischen Parametern korrelieren die sNfL-Spiegel von Menschen mit MS auch deutlich mit unterschiedlichen MRT-Parametern. So ist das Vorkommen von Gadolinium-anreichernden (Gd+) Läsionen, die auf kürzliche inflammatorische Aktivität hinweisen, am stärksten mit hohen sNfL-Werten assoziiert [Bittner et al. 2020, Siller et al. 2019]. Studiendaten der *Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group* zeigen, dass Patienten mit Gd+-Läsionen im Gehirn, Rückenmark oder in beiden Bereichen höhere sNfL-Werte aufwiesen als diejenigen ohne solche Läsionen [Disanto et al. 2017]. Bereits bis zu drei Monate vor der Entwicklung einer Gd+-Läsion ließ sich eine Steigerung der sNfL-Konzentration beobachten, die dann innerhalb eines Zeitfensters von ein bis drei Monaten nach dem Auftreten von Gd+-Läsionen ihren Höhepunkt erreichte. Anschließend sanken die Werte wieder auf den Ausgangswert [Bar-Or et al. 2023a, Rosso et al. 2020, Varhaug et al. 2018]. Damit könnte eine regelmäßige Messung von sNfL (am besten vierteljährlich; siehe Kapitel 5) einen Aspekt der Krankheitsentwicklung erfassen, der der jährlichen routinemäßigen MRT-Untersuchung unter Umständen entgeht. Niedrige sNfL-Spiegel ( $\leq 30$ . Perzentil = z-Score  $< -0,5$ ) hingegen könnten auf eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für eine kürzlich aufgetretene radiologische Krankheitsaktivität hinweisen [Uher et al. 2020]. Neben Gd+-Läsionen korrelieren hohe sNfL-Spiegel auch mit dem Auftreten sowie der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen [Akgün et al. 2019, Barro et al. 2018, Bittner et al. 2020, Kuhle et al. 2019, Srpova et al. 2021, Uher et al. 2021b, Varhaug et al. 2018] sowie dem T2-Läsionsvolumen [Siller et al. 2019, Srpova et al. 2021].

Es ist zu beachten, dass auch Patienten ohne neue fokale Läsionen immer noch signifikant höhere sNfL-Konzentrationen aufweisen können als gesunde Personen. Dieses Ergebnis reflektiert, dass sNfL-Werte bei jeglichen neurologischen Schadensprozessen erhöht sind, und somit neben fokalen Entzündungen auch bei chronisch-progressivem Schaden (siehe Kapitel 2.2). Verschiedene pathologische Schadensprozesse werden mit chronisch-progressivem Schaden,

heutzutage auch „*Smoldering Inflammation*“ genannt, in Verbindung gebracht. In unabhängigen Arbeiten konnten wesentliche Schadensprozesse jeweils mit einer sNfL-Erhöhung korreliert werden (z. B. „*Normal-Appearing White Matter*“ [Saraste et al. 2023], „*Black Holes*“ [Steffen et al. 2023] oder „*Paramagnetic Rim Lesions*“ [Maggi et al. 2021]). Diese Annahme wird weiter durch die Korrelation zwischen sNfL-Werten und dem Verlust von Hirn- und Rückenmarksvolumen (Maß für neuroaxonalen Schaden) gestützt [Barro et al. 2018]. Während niedrige und stabile sNfL-Spiegel daher auf eine geringe klinische oder subklinische Krankheitsaktivität deuten, können hohe Werte bzw. ein Anstieg der sNfL-Konzentration auf subklinische Krankheitsaktivität hinweisen. Dies gilt ebenso für vermeintlich stabile Patienten: U. a. Benkert et al. haben gezeigt, dass auch bei Patienten mit NEDA-3-Status (NEDA: *No Evidence of Disease Activity*) die sNfL-Spiegel erhöht sein können und dass eine solche Erhöhung mit einem größeren Risiko für Krankheitsaktivität im nächsten Jahr einhergeht [Benkert et al. 2022, Novakova et al. 2017, Uher et al. 2021a]. Die Messung von sNfL-Spiegeln könnte daher helfen, subklinische Krankheitsaktivität bei vermeintlich stabilen Personen mit MS zu identifizieren. Umgekehrt bedeutet ein normwertiger sNfL-Wert jedoch nicht automatisch, dass keine Krankheitsaktivität vorliegt.

## 2.2 PROGNOTISCHER MARKER

Wie bereits beschrieben können erhöhte sNfL-Werte kurzfristig eine zukünftige Krankheitsaktivität und eine Verschlechterung der Behinderungsprogression vorhersagen. Doch wie sieht es mit langfristigen klinischen Verschlechterungen aus? Hier ist die Evidenz weniger eindeutig. Verschiedene Studien zeigten zwar positive Korrelationen zwischen erhöhten sNfL-Ausgangswerten und dem langfristigen EDSS-Wert (bis zu sieben Jahre) [Jakimovski et al. 2020, Monreal et al. 2023, Thebault et al. 2020, Uphaus et al. 2021], jedoch konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht nachweisen [Cantó et al. 2019, Chitnis et al. 2018]. Und auch für die Vorhersage von PIRA über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum (bis zu sieben Jahre) [Lorscheider et al. 2020, Masanneck et al. 2022, Meier et al. 2023, Uphaus et al. 2021] sowie die Konversion zur sekundär progredienten Multipler Sklerose (SPMS)

[Manouchehrinia et al. 2020b, Uphaus et al. 2021] ist die Datenlage inkonsistent. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf verschiedene Grenzwerte, unterschiedliche statistische Modelle, Zeitpunkte der Blutentnahme und die Auswirkungen unterschiedlicher krankheitsmodifizierender Therapien (*Disease-Modifying Therapies*; DMT) zurückzuführen sein. sNfL ist als Biomarker daher zunächst am nützlichsten für die Vorhersage von Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression in den nächsten ein bis drei Jahren.

Die Datenlage für die prognostische Aussagekraft von sNfL bezüglich der Hirnatrophie ist hingegen vielversprechend. Neuroaxonale Schädigungen, sowohl lokal begrenzt als auch diffus, führen zu einem stetigen Verlust von grauer und weißer Substanz im Gehirn und Rückenmark, was sich typischerweise durch eine allmähliche Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und der Fatigue sowie durch eine zunehmende körperliche Behinderung äußert. Während die klinischen Erscheinungen vornehmlich in fortgeschrittenen MS-Stadien phänotypisch evident werden, ist die Neurodegeneration selbst bereits in frühen Krankheitsstadien, oft sogar schon zu Beginn der Erkrankung, messbar. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass hohe sNfL-Werte eine Vorhersagekraft für zukünftige Hirn- und Rückenmarksatrophie innerhalb der nächsten zwei bis fünf Jahre besitzen [Barro et al. 2018, Jakimovski et al. 2019, Kuhle et al. 2017, Kuhle et al. 2019, Srpova et al. 2021]. Je höher der sNfL-Perzentilwert bei der Ausgangsmessung war, desto ausgeprägter war der zukünftige Verlust an Hirn- und zervikalem Rückenmarksvolumen [Barro et al. 2018]. Zwei Studien konnten sogar prädiktive Werte für den Verlauf der Hirnatrophie über einen längeren Zeitraum von zehn Jahren feststellen [Cantó et al. 2019, Chitnis et al. 2018]. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass erhöhte sNfL-Spiegel strukturellen Veränderungen in der MRT vorausgehen. Während daher Hirnatrophieveränderungen auf MRT-Aufnahmen bereits bestehende Gewebsschäden anzeigen, besitzen erhöhte sNfL-Werte eine starke prognostische Kraft für zukünftige Hirnatrophie. Dies könnte dazu beitragen, Therapieanpassungen zu unterstützen, die den Verlust von Hirngewebe verhindern könnten, und sNfL als potentiellen primären Endpunkt in Phase-II-Studien zu neuroprotektiven Strategien zu etablieren [Sormani et al. 2019].

### 3 sNfL ALS MARKER FÜR THERAPIEANSPRECHEN

Eine Vielzahl von Kohortenstudien hat inzwischen bestätigt, dass die sNfL-Werte von Patienten, die DMT erhalten, im Allgemeinen niedriger sind als die von unbehandelten Patienten und dass der Beginn einer effektiven Behandlung mit einem Rückgang der sNfL-Werte verbunden ist. Dabei korrelierten die Veränderungen der sNfL-Spiegel sowohl mit klinischen als auch MRT-Parametern [Bittner et al. 2020, Cantó et al. 2019, Disanto et al. 2017, Novakova et al. 2017]. Inzwischen hat eine wachsende Anzahl von klinischen Studien sNfL als Biomarker für das Therapieansprechen eingeschlossen (siehe Tabelle 1 für einen Überblick). Hervorzuheben ist, dass es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieformen hinsichtlich einer Reduktion der sNfL-Spiegel gibt. Am effektivsten sind monoklonale Antikörper (d. h. hochwirksame Therapien [*High-Efficacy Therapy*; HET]) gefolgt von oralen Therapien (Fingolimod, Teriflunomid etc.) sowie Interferonen/Glatirameracetat [Benkert et al. 2022, Cantó et al. 2019, Monreal et al. 2023]. In einer großen Schweizer MS-Kohorte zeigte sich, dass die sNfL-Konzentrationen im ersten Jahr nach Therapiebeginn sanken und dass dieser

Rückgang unter HET schneller war als unter den anderen Therapieformen. In den folgenden vier Jahren führten nur die HET-Therapien zu sNfL-Werten, die mit denen der gesunden Kontrollgruppe übereinstimmten. Die Behandlung mit Interferonen/Glatirameracetat war hingegen mit der geringsten sNfL-Reduktion im ersten Behandlungsjahr verbunden und führte anschließend sogar zu einem erneuten Anstieg, der an die Werte unbehandelter Patienten herankam [Benkert et al. 2022]. Ein Wechsel auf eine DMT mit vergleichbarer Wirksamkeit hatte keine wesentliche Auswirkung auf die sNfL-Konzentrationen zur Folge. Im Gegensatz dazu wurde bei einer Umstellung auf effektivere Therapien eine Verringerung der sNfL-Werte festgestellt [Novakova et al. 2017]. Es sollte beachtet werden, dass das Absetzen einer HET wie Natalizumab (z. B. aufgrund von stabiler Krankheitsphase) mit einer Erhöhung der sNfL-Werte einhergeht und auch die Krankheitsaktivität zurückkehrt [Proschmann et al. 2021]. Es ist daher ratsam, sNfL-Messungen beim Therapiemonitoring zu integrieren, um rechtzeitig auf Veränderungen reagieren zu können [Bittner et al. 2021].

**Tabelle 1: Klinische Studien zu sNfL als Marker für Therapieansprechen**

Therapie	Studienpopulation	sNfL-Messungen	Ergebnisse
Alemtuzumab [Akgün et al. 2019]	15 Personen mit MS nach Immunrestitutionstherapie mit Alemtuzumab	sNfL-Messung monatlich über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 102 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die sNfL-Werte sanken innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsbeginn</li> <li>Bei Patienten mit NEDA-3 blieben die sNfL-Werte auf einem konstant niedrigen Niveau von &lt; 8 pg/ml</li> <li>Ein Anstieg der sNfL-Werte während der Nachbeobachtungszeit korrelierte mit klinischer oder MRT-Krankheitsaktivität</li> </ul>
Alemtuzumab, Interferon-beta-1a [Kuhle et al. 2022]	Therapienaive Personen mit RRMS; Vergleich von Alemtuzumab (n = 354) mit Interferon-beta-1a (n = 159)	sNfL-Messung alle drei bis sechs Monate über sieben Jahre in der Alemtuzumab- und über zwei Jahre in der Interferon-beta-1a-Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die medianen sNfL-Ausgangswerte waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, nahmen jedoch in den ersten beiden Jahren in der Alemtuzumab-Gruppe stärker ab</li> <li>Mehr mit Alemtuzumab behandelte Patienten wiesen im zweiten Behandlungsjahr sNfL-Werte auf, die vergleichbar mit denen von gesunden Kontrollpersonen waren</li> <li>Die sNfL-Werte blieben bei den mit Alemtuzumab behandelten Patienten über einen Zeitraum von sieben Jahren stabil</li> </ul>

MRT: Magnetresonanztomografie; MS: Multiple Sklerose; NEDA-3: *No Evidence of Disease Activity*; RRMS: schubförmig remittierende MS; sNfL: Neurofilament-Leichtketten im Serum

**Tabelle 1 (fortgesetzt): Klinische Studien zu sNfL als Marker für Therapieansprechen**

Therapie	Studienpopulation	sNfL-Messungen	Ergebnisse
Dimethylfumarat [Sejbaek et al. 2019]	Therapienaive Personen mit RRMS; Vergleich von Dimethylfumarat (n = 52) und Placebo (n = 52); 23 gesunde Kontrollpersonen	Messung von NfL aus Plasma und Serum zu Studienbeginn sowie in den Monaten 1, 3, 6 und 12 nach Beginn der Dimethylfumarat-Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach zwölf Monaten Behandlung mit Dimethylfumarat nahm die sNfL-Konzentration um 69 % ab</li> <li>Nach zwölf Monaten Behandlung mit Dimethylfumarat entsprachen die sNfL-Werte denen von gesunden Kontrollen</li> </ul>
Fingolimod, Interferon-beta-1a [Kuhle et al. 2019]	589 Personen mit RRMS aus Phase-III-Studienprogramm zu Fingolimod (in FREEDOMS vs. Placebo und in TRANSFORMS vs. Interferon-beta-1a); 35 gesunde Kontrollpersonen	FREEDOMS: sNfL-Messungen zu Studienbeginn und in den Monaten 6, 12, 18 und 24; TRANSFORMS: sNfL-Messungen zu Studienbeginn und in den Monaten 6 und 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fingolimod führte bereits nach sechs Monaten zu einer Reduktion der sNfL-Werte im Vergleich zu den Placebo- bzw. Interferon-beta-1a-Gruppen und dieser Unterschied blieb über den gesamten Studienzeitraum erhalten</li> <li>Zum Zeitpunkt des Studienendes näherten sich die sNfL-Werte bei mit Fingolimod behandelten Patienten in beiden Studien denen der gesunden Kontrollpersonen an</li> </ul>
Natalizumab [Kapoor et al. 2019]	748 Personen mit SPMS; Vergleich von Natalizumab (n = 379) und Placebo (n = 365)	sNfL-Messungen zu Studienbeginn und in den Wochen 48 und 96	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die sNfL-Konzentrationen in den Wochen 48 und 96 waren niedriger bei mit Natalizumab behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe</li> <li>Natalizumab reduzierte die sNfL-Werte im Vergleich zu Placebo, unabhängig davon, ob eine akute Inflammation vorlag oder nicht</li> </ul>
Ocrelizumab, Interferon-beta-1a [Bar-Or et al. 2023b]	1.421 Personen mit RMS; Vergleich von Ocrelizumab (n = 720) und Interferon-beta-1a (n = 701); 596 Personen mit PPMS; Vergleich von Ocrelizumab (n = 205) und Placebo (n = 391)	Personen mit RMS: sNfL-Messungen zu Studienbeginn und in den Wochen 12, 24, 48, 72 und 96; Personen mit PPMS: NfL-Messungen im Plasma zu Studienbeginn und in den Wochen 12, 24, 48, 72, 96 und 120	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocrelizumab senkte die sNfL-Werte im Vergleich zu den Gruppen unter Interferon-beta-1a (bei Personen mit RMS) bzw. unter Placebo (Personen mit PPMS)</li> <li>Die Reduktion von sNfL war bereits nach den ersten zwölf Wochen feststellbar und blieb über den gesamten Behandlungszeitraum erhalten</li> <li>Erhöhte sNfL-Werte unter Ocrelizumab in den Wochen 24 und 48 waren mit dem langfristigen Risiko für eine Behinderungsprogression verbunden</li> </ul>
Ofatumumab, Teriflunomid [Hauser et al. 2020]	1.882 Personen mit RMS; Vergleich von Ofatumumab (n = 946) und Teriflunomid (n = 936)	sNfL-Messungen zu Studienbeginn und in den Monaten 3, 12 und 24	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die sNfL-Konzentrationen waren zu allen Zeitpunkten (außer bei der Ausgangsmessung) niedriger bei mit Ofatumumab behandelten Patienten im Vergleich zur Teriflunomid-Gruppe</li> </ul>
Peginterferon-beta-1a [Calabresi et al. 2021]	859 Personen mit RRMS; Vergleich von Peginterferon-beta-1a (n = 466) und Placebo (n = 393)	sNfL-Messungen in den ersten zwei Jahren alle drei Monate und anschließend über einen Zeitraum von vier Jahren alle sechs Monate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die durchschnittlichen sNfL-Werte nahmen bei Patienten, die mit Peginterferon-beta-1a behandelt wurden, ab und stiegen unter Placebo an</li> <li>Patienten, die Peginterferon-beta-1a erhielten und deren sNfL-Werte nach zwölf Monaten auf unter 16 pg/ml sanken, zeigten größere Verbesserungen in klinischen und MRT-Parametern im Vergleich zu denen, deren sNfL-Werte erhöht blieben (<math>\geq 16</math> pg/ml)</li> </ul>

MRT: Magnetresonanztomografie; MS: Multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; sNfL: Neurofilament-Leichtketten im Serum; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose

## 4 MESSUNG VON sNfL

### 4.1 WIE KÖNNEN sNfL GEMESSEN WERDEN?

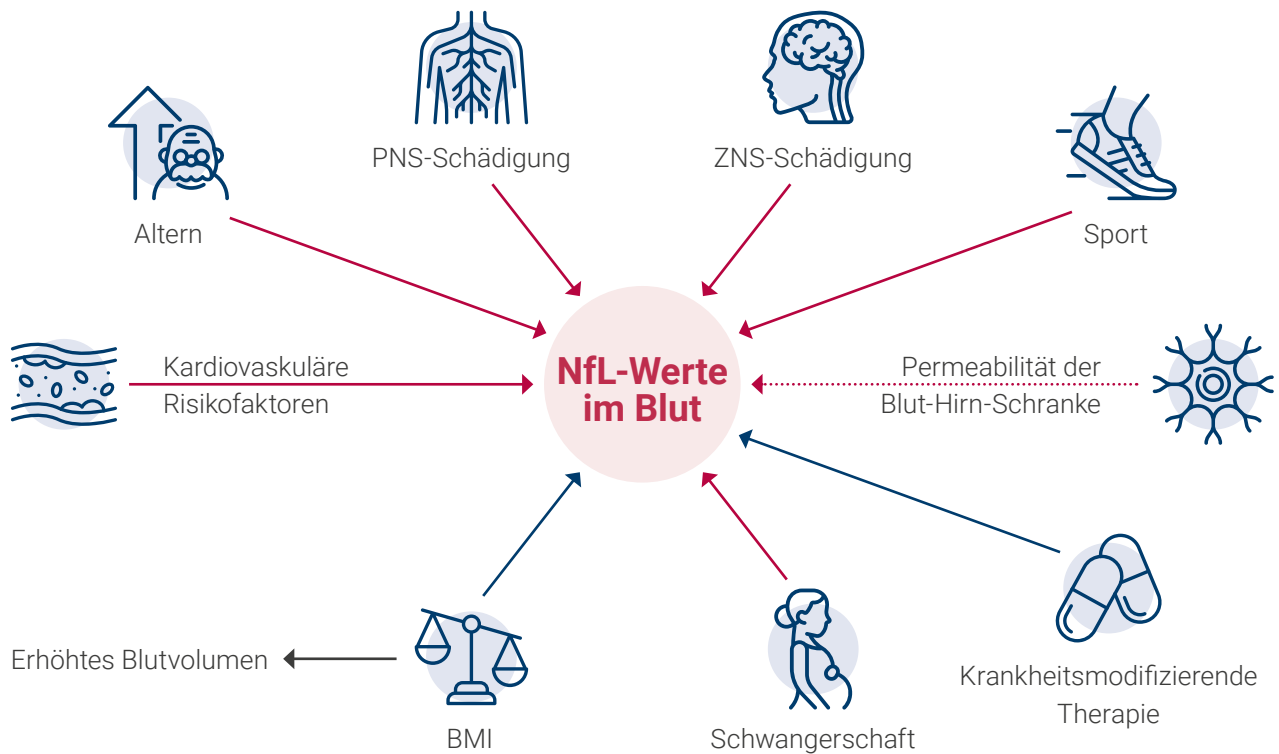
In den letzten zehn Jahren wurden bedeutende Fortschritte bei den Techniken zur Messung von NfL im Serum und Plasma erzielt. Der erste große Durchbruch war die Entwicklung der ultrasensitiven *Single-Molecule-Array*-(SiMoA)-Technologie. Diese ermöglichte den Wechsel von Messungen im Liquor hin zu Messungen im Serum und Plasma, wo die Konzentrationen deutlich niedriger und mit dem klassischen Enzymimmunoassay (ELISA) nicht nachweisbar sind. Der anfängliche NfL-SiMoA-Assay wurde zunächst als hausinterner Assay entwickelt und dann später kommerziell von Quanterix verfügbar gemacht [Thebault et al. 2021]. Das steigende Interesse an der Quantifizierung von NfL und dessen potenzieller Wert als Biomarker in der klinischen Praxis hat zur fortlaufenden Entwicklung von Assays geführt, die in der *In-vitro*-Diagnostik eingesetzt werden können. Zu diesen zählen beispielsweise die Assays von Siemens Healthineers und Roche Diagnostics, die sich aktuell in Europa und den USA nach den jeweiligen Medizinprodukterichtlinien im Zulassungsprozess befinden (Stand September 2024). Diese Methoden basieren auf vollautomatisierten Plattformen und ermöglichen eine Messung in Routinelabors. Studiendaten zeigen eine hohe Korrelation zwischen dem Quanterix- und dem Siemens-Assay [Lee et al. 2022], was auch darauf zurückzuführen ist, dass beide die gleichen Antikörper benutzen. Im Gegensatz dazu verwendet der Assay von Roche Diagnostics eine andere Technologie, was zu niedrigeren Absolutwerten führt, die jedoch ebenfalls (mit Umrechnungsfaktor) eine hohe Korrelation zur Quanterix-Plattform zu zeigen scheinen. Bei voraussichtlich mehreren in Zukunft zur Verfügung stehenden technischen Plattformen werden ein Inter-Plattform-Vergleich und Standardisierung wichtige Themen sein, für die Empfehlungen und Richtlinien entwickelt werden müssen.

Die Messung von NfL im Serum/Plasma bietet mehrere konzeptionelle Vorteile: Sie ist mittels eines einfachen Bluttests durchführbar und lässt sich daher gut in die Routinepraxis integrieren. Die Ergebnisse sind objektiv und quantitativ, was eine zuverlässige Interpretation ermöglicht. Zusätzlich erlaubt die Möglichkeit der periodischen Messungen eine präzise Verfolgung des Krankheitsverlaufs über die Zeit. Darüber hinaus ist die Erhebung von sNfL im Vergleich zu bildgebenden Verfahren wie der MRT kosteneffektiv, was sie zu einer attraktiven Option für die Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität sowie die Bewertung des Therapieansprechens macht. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass die Messung von sNfL nicht als Ersatz für die MRT dienen soll. Letztere liefert beispielsweise zusätzliche Informationen zur räumlichen Lokalisierung und zum Stadium von Läsionen, erleichtert die Erkennung von Differentialdiagnosen und macht Prozesse wie *Smoldering Lesions*, Konnektivität und Hirnatrophie sichtbar. Die Bestimmung der sNfL-Werte kann jedoch zum Beispiel dabei helfen, Personen zu identifizieren, bei denen eine (vorgezogene) MRT-Aufnahme sinnvoll ist. So könnte z. B. in Fällen, in denen klinisch stabile Patienten signifikante Anstiege der sNfL-Werte aufweisen, eine MRT-Untersuchung angebracht sein, um individuelle Entscheidungen über den weiteren Therapieverlauf zu treffen (siehe Kapitel 5) [Bittner et al. 2021, Thebault et al. 2022a].

### 4.2 POTENZIELLE EINFLUSSFAKTOREN

Neben neuronalen Schäden können auch verschiedene andere Faktoren die NfL-Werte beeinflussen (Abbildung 2) und sollten daher bei der Interpretation von Messergebnissen beachtet werden.





**Abbildung 2: Physiologische und pathologische Faktoren, die die NfL-Werte im Blut erhöhen (rote Pfeile) oder senken können (blaue Pfeile); modifiziert nach [Barro et al. 2020].**

BMI: Body-Mass-Index; NfL: Neurofilament-Leichtketten; PNS: peripheres Nervensystem; ZNS: zentrales Nervensystem

Das Alter ist der relevanteste Störfaktor bei der Interpretation der sNfL-Werte, insbesondere bei Personen über 50 Jahren. So betrug der jährliche Mediananstieg der sNfL-Werte bei gesunden Personen in der Altersgruppe 40 – 50 Jahre noch 0,9 %, stieg in der Altersgruppe 50 – 60 Jahre aber auf 2,7 % an, was auf einen nichtlinearen Anstieg hinweist. Bei Personen über 60 Jahren erreichte der jährliche Mediananstieg des sNfL-Werts sogar bis zu 4,3 %. Zudem war die Variabilität der NfL-Werte bei älteren Menschen höher als bei jüngeren [Khalil et al. 2020]. Bei jungen Betroffenen mit RMS ohne Begleiterkrankungen ist der Einfluss des Alters auf die sNfL-Werte oft vernachlässigbar im Vergleich zum Effekt der MS-Neuroinflammation selbst [Bittner et al. 2020], während mit zunehmendem Alter eine Anpassung an altersentsprechende Normwerte umso relevanter wird. Die Verwendung von z-Scores/ Perzentilen relativ zu einer Normkohorte gesunder Personen kann dazu beitragen, das Phänomen des erwarteten sNfL-Anstiegs in älteren Populationen aus-

zugleichen [Benkert et al. 2022]. Angesichts der höheren Prävalenz von Komorbiditäten in der älteren Bevölkerung könnte der Anstieg der sNfL-Werte auch durch das Auftreten dieser Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes, bedingt sein. Auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen könnten einen Effekt haben, allerdings ist die klinische Relevanz derzeit noch unklar [Barro et al. 2020, Freedman et al. 2024]. Ein weiterer Faktor, der die sNfL-Werte beeinflusst, ist der Body-Mass-Index (BMI). Adipositas ist ein Risikofaktor für Neurodegeneration, sodass zunächst davon ausgegangen wurde, dass sNfL-Werte bei übergewichtigen Personen erhöht sind. Interessanterweise haben jedoch mehrere Studien eine tendenziell niedrigere sNfL-Konzentration bei Personen mit höherem BMI nachgewiesen [Manouchehrinia et al. 2020a, Rebelos et al. 2022]. Dies ist möglicherweise auf das erhöhte Blutvolumen bei übergewichtigen Personen zurückzuführen [Benkert et al. 2022]. Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass

bei jungen, normalgewichtigen Patienten ohne Begleiterkrankungen der sNfL-Wert insbesondere von der Krankheitsaktivität abhängt. Kommen Begleiterkrankungen ins Spiel, ist es umso wichtiger, einen patientenindividuellen Baselinewert zu ermitteln bzw. sich den patientenindividuellen Verlauf von sNfL anzuschauen.

### 4.3 VERWENDUNG VON REFERENZWERTEN FÜR sNfL

Um die sNfL-Messung im Praxisalltag nutzbar zu machen, werden Referenzwerte für sNfL benötigt. Je nach Assay könnten hier absolute Werte oder z-Scores/Perzentile zur Bestimmung der Krankheitsaktivität herangezogen werden. In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Modelle vorgeschlagen, um insbesondere den Alterseffekt auf sNfL zu korrigieren [Benkert et al. 2022, Bornhorst et al. 2022, Fitzgerald et al. 2022, Simrén et al. 2022, Vermunt et al. 2022]. Bislang gibt es keinen Konsens, welches zu verwenden ist [Simrén et al. 2022].

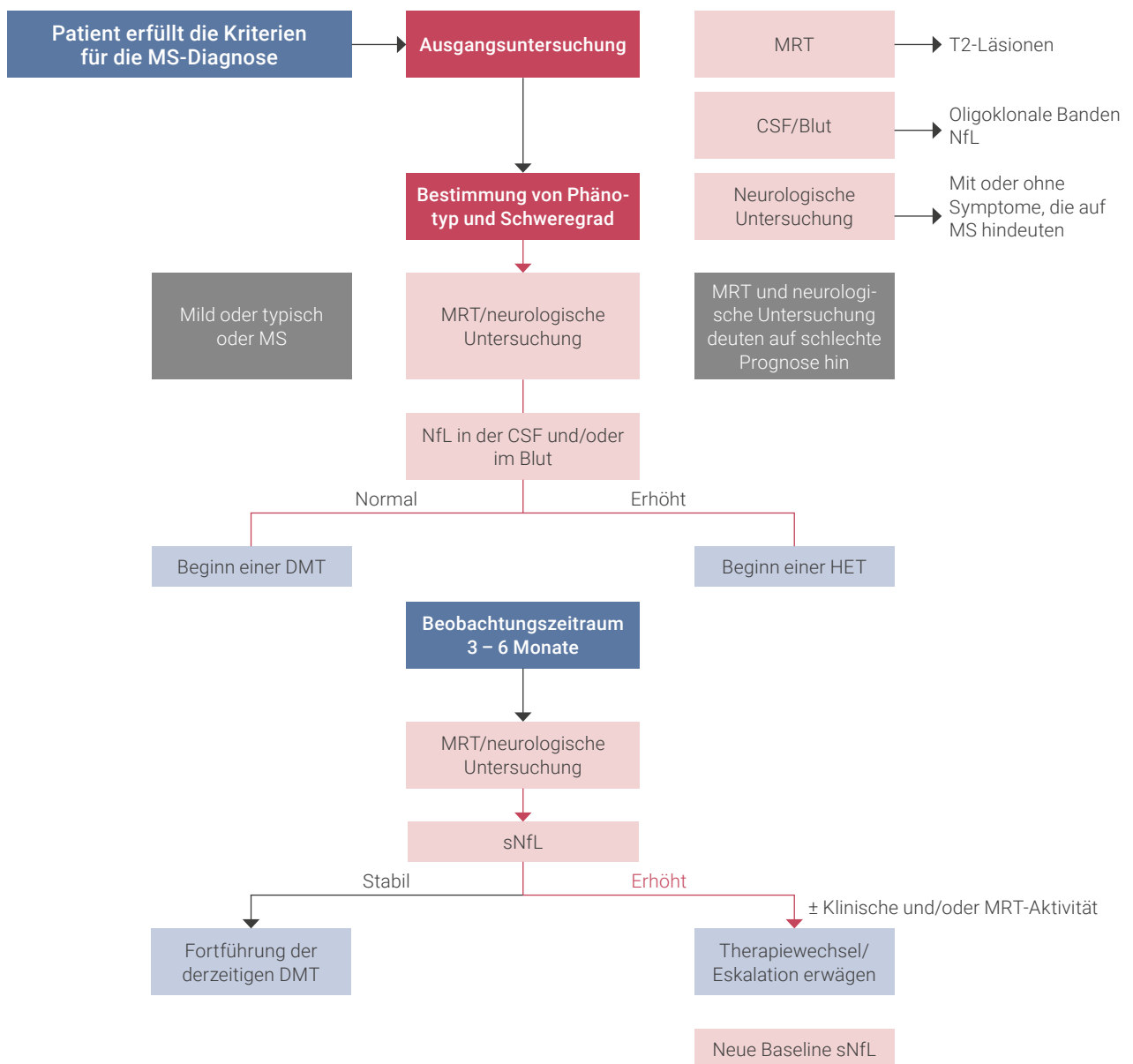
Im Allgemeinen wird ein sNfL-Wert von ca. 10 pg/ml (SiMoA-Plattform) bei Patienten < 40 Jahren als normal angesehen, während höhere Werte auf gegenwärtige Krankheitsaktivität und eine schlechtere Prognose hinweisen könnten [Bittner et al. 2021, Monreal et al. 2023]. Absolute sNfL-Werte sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da sie auch durch andere Faktoren wie z. B. das Alter beeinflusst werden können. In der Altersgruppe der 18- bis 40-Jährigen gelten

daher andere Schwellenwerte als in höheren Altersgruppen [Thebault et al. 2021]. Darüber hinaus könnten feste Schwellenwerte zu einer fehlerhaften Klassifizierung führen, indem junge Patienten mit Krankheitsaktivität möglicherweise nicht erkannt werden und ältere Patienten fälschlicherweise als positiv eingestuft werden. Stattdessen könnte die Verwendung von alters- und BMI-korrigierten sNfL-z-Scores/Perzentilen besser geeignet sein. Ein z-Score von 0 entspricht der Norm in einer Referenzpopulation, ein Wert von 1 einer Standardabweichung über dem Normalwert. In der Studie von Benkert et al. wurde mittels einer großen Referenzdatenbank (Kontrollpersonen ohne ZNS-Erkrankung) eine Verteilung der sNfL-Werte (gemessen mittels des Quanterix-SiMoA-Assays) bezüglich Alter und BMI modelliert und anschließend z-Scores/Perzentile berechnet. Diese Werte ermöglichen eine Einschätzung, inwieweit und in welche Richtung ein individueller sNfL-Wert vom alters- und BMI-angepassten Normalwert abweicht. In zwei unabhängigen MS-Kohorten wurde dann geprüft, ob diese angepassten sNfL-Referenzwerte das Risiko für zukünftige Krankheitsaktivitäten vorhersagen können. Es zeigte sich, dass ein erhöhter sNfL-z-Score (> 1,5) bei allen Personen mit MS, auch solchen, die laut NEDA-Status als klinisch stabil galten, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitsaktivität im Folgejahr einherging [Benkert et al. 2022]. Die Nutzung solcher Referenzdatenbanken wird es Ärzten künftig ermöglichen, sNfL als Biomarker zur Überwachung der Krankheitsaktivität bei individuellen Personen mit MS einzusetzen und basierend darauf Therapieentscheidungen zu treffen.

## 5 EINSATZ VON sNfL IN DER KLINISCHEN PRAXIS

NfL können zwar keine eindeutige Diagnose von MS ermöglichen, longitudinale sNfL-Messungen können aus klinischer Perspektive allerdings wichtige therapeutische Entscheidungen bei Personen mit MS unterstützen. Dazu gehören unter anderem die Wahl der Ersttherapie, die Beurteilung subklinischer Krankheits-

aktivität in Verbindung mit MRT-Untersuchungen zur Identifikation von Patienten mit nicht ausreichend kontrollierter Erkrankung und die Überwachung des Therapieansprechens (Abbildung 3). Drei Fallbeispiele zeigen, wo die Messung von sNfL bei Entscheidungen in der Praxis hilfreich sein kann (s. Kästen).



**Abbildung 3: Algorithmus für die Verwendung von sNfL-Werten bei der klinischen Entscheidungsfindung für Personen mit MS; modifiziert nach [Freedman et al. 2024].**

CSF: zerebrospinale Flüssigkeit; DMT: *Disease-Modifying Therapy*; HET: hochwirksame Therapie; MRT: Magnetresonanztomografie; MS: Multiple Sklerose; NfL: Neurofilament-Leichtketten; sNfL: Neurofilament-Leichtketten im Serum

**FALLBEISPIEL 1**

Alter	43	X	
Geschlecht	Männlich		X
Erstdiagnose	02/2018		
Erstmanifestation	Spinaler Schub (sensibel + Harninkontinenz) 05/2017		X
Läsionslast	Niedrig (nun insgesamt 3)	X	
Aktueller EDSS-Wert	3,5		X
Bisheriger Verlauf	Keine weiteren klinischen Schübe 06/2023 im Vergleich zu Voruntersuchung 07/2021 1 neue T2-Läsion supratentoriell	X	
Bisherige Medikation	Keine (Patient hat bisher DMT abgelehnt)	X	

Geringe subklinische MRT-Aktivität bei therapienaivem Patienten → Beginn einer DMT?

Probedatum	Pat.-Alter	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	sNFL [pg/ml]	Perzentil	z-Score
26.06.2023	43	Nicht vorhanden	7,5	58	0,2

→ **Der sNFL-Wert bei der letzten Messung entspricht dem einer altersentsprechenden gesunden Kohorte und spricht daher eher für ein weiteres abwartendes Vorgehen.**

BMI: Body-Mass-Index; DMT: *Disease-Modifying Therapy*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; MRT: Magnetresonanztomografie; sNFL: Neurofilament-Leichtketten im Serum

Es ist dabei von entscheidender Bedeutung, dass die sNFL-Messung im Rahmen eines umfassenden und kontextspezifischen Ansatzes zusammen mit klinischen Informationen und MRT-Markern der Krankheitsaktivität betrachtet wird [Bittner et al. 2021]. In der klinischen Praxis stellen sich zwei grundlegende Fragen: Wann ist der optimale Zeitpunkt für die Messung von sNFL und wie können die Ergebnisse effektiv in die klinische Entscheidungsfindung integriert werden? Für die Anwendung von sNFL als Biomarker bei Personen mit MS existieren inzwischen verschiedene Empfehlungen. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass diese Empfehlungen bislang ausschließlich auf Meinungen von Experten und retrospektiven Daten beruhen. Daher ist eine gründliche Evaluierung aller vorgeschlagenen Ansätze in zukünftigen prospektiven Studien unerlässlich, um ihre Wirksamkeit und Zuverlässigkeit zu bestätigen.

Die Ausgangsmessung von sNFL sollte bei Personen mit MS idealerweise in Zeiten klinischer Ruhe erfolgen, d. h. ca. drei Monate nach einem Schubereignis oder einer fokalen Krankheitsaktivität im MRT. Hier ist die prognostische Aussagekraft des sNFL-Wertes für Schübe, EDSS-Verschlechterung und neue Gd<sup>++</sup>/T2-Läsionen in den nächsten zwei Jahren als gut einzuschätzen. Die erfassten sNFL-Ausgangswerte könnten bei der Identifizierung von Risikopatienten, die von einer frühzeitigen HET profitieren können, sinnvoll sein. Etwa 4 – 15 % der Personen mit RRMS weisen von Beginn ihrer Erkrankung an einen hochaktiven Verlauf auf [Díaz et al. 2019] und insbesondere für diese Menschen sollte eine frühzeitige Behandlung mit HET (darunter z. B. Natalizumab, Ofatumumab, Ocrelizumab sowie Alemtuzumab als Reservemedikament) in Betracht gezogen werden, um die Ansammlung neurologischer Schäden zu Beginn des Krankheitsverlaufs

zu minimieren. Inzwischen wird auch vermehrt der Einsatz von HET als Therapiestandard bei allen Personen mit MS in frühen Krankheitsstadien diskutiert, da eine frühzeitig begonnene, hocheffektive antiinflammatorische Immuntherapie gegenüber den schwach bis moderat wirkenden Substanzen mit besseren Ergebnissen bezüglich Schüben und Behinderungsprogression verbunden war [Freeman et al. 2022, Hartung et al. 2021]. Neben der Anzahl der Schübe und Läsionen im MRT sind erhöhte sNfL-Werte Indikatoren für ein inflammatorisches Geschehen und sprechen dafür, eine effektivere Therapie in Betracht zu ziehen. Bei Daten zu sNfL zeigte sich, dass sowohl Patienten mit hohen als auch mit niedrigen sNfL-Werten von einer frühzeitigen HET profitieren konnten [Pardo et al. 2024, Ziemssen et al. 2022]: Aktuelle

Studiendaten zeigen, dass eine Erstlinientherapie mit Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid bei RMS-Patienten mit aktiver Erkrankung zu besseren Ergebnissen hinsichtlich der jährlichen Schubrate und neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen führte, und dies unabhängig von den sNfL-Ausgangswerten. Darüber hinaus erreichte ein höherer Anteil der Studienteilnehmer unter Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid den NEDA-3-Status, unabhängig von den anfänglichen sNfL-Werten [Pardo et al. 2024]. Diese und andere Daten deuten auf eine gute Wirksamkeit einer "Hit Hard and Early"-Strategie hin. Bei der Wahl der geeigneten HET muss auch immer das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Therapie im Auge behalten und anhand individueller Faktoren die Therapieentscheidung getroffen werden.

**FALLBEISPIEL 2**

Alter	28	X	
Geschlecht	Weiblich	X	
Erstdiagnose	03/2023		
Erstmanifestation	Retrobulbärneuritis links	X	
Läsionslast	2 periventrikuläre Herde 3 spinale Herde BWK5/6, BWK9, BWK10		X
Aktueller EDSS-Wert	0	X	
Bisheriger Verlauf	Komplettremission nach Erstmanifestation	X	
Bisherige Medikation	Keine		

Therapieplanung → Therapieeinstieg eher mit milder/moderater oder höher aktiver Therapie?

Probendatum	Pat.-Alter	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	sNfL [pg/ml]	Perzentil	z-Score
30.06.2023	28	Nicht vorhanden	8,6	93,5	1,51

→ **Der sNfL-Wert bei der letzten Messung ist höher als bei einer altersentsprechenden gesunden Kohorte und spricht daher eher für eine höher aktive Therapie.**

BMI: Body-Mass-Index; BWK: Brustwirbelkörper; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; sNfL: Neurofilament-Leichtketten im Serum

**FALLBEISPIEL 3**

Alter	43	X	
Geschlecht	Männlich		X
Erstdiagnose	02/2022		
Erstmanifestation	Spinaler Schub (sensibel + Harninkontinenz) 02/2022		X
Läsionslast	Niedrig (nun insgesamt 3)	X	
Aktueller EDSS-Wert	2,5		X
Bisheriger Verlauf	Start unter Teriflunomid 02/2022 <b>≥ 06/2024 2 neue T2-Läsionen supratentoriell</b>		X
Bisherige Medikation	Teriflunomid	X	

subklinische MRT-Aktivität bei Patienten unter Teriflunomid → DMT-Eskalation?

sNFL [pg/ml]	Perzentil	z-Score
8,6	93,5	1,51

**→ Der sNFL-Wert bei der letzten Messung liegt über dem einer altersentsprechenden gesunden Kohorte und spricht daher eher für eine Therapieeskalation.**

DMT: Disease Modifying Therapy; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MRT: Magnetresonanztomografie; sNFL: Neurofilament-Leichtketten im Serum

Die Messung von sNFL kann auch im Rahmen einer möglichen Therapieeskalation Hilfestellung geben. So sollte in Betracht gezogen werden, die Therapie zu ändern oder auf eine Therapie mit höherer Wirksamkeit umzusteigen, wenn sich die sNFL-Werte innerhalb von sechs Monaten nach Beginn einer Therapie nicht verringert haben oder sogar angestiegen sind. Ein sNFL-Wert im oder unterhalb des normalen Bereichs würde hingegen die Entscheidung unterstützen, die aktuelle Therapie zu belassen. Darüber hinaus kann die Messung von sNFL im langfristigen Therapiemonitoring dazu beitragen, Betroffene mit suboptimal kontrollierter Krankheitsaktivität rechtzeitig zu identifizieren.

Da sNFL kein sich schnell verändernder Marker ist, ist eine tägliche oder wöchentliche Messung nicht sinnvoll. Stattdessen wird empfohlen, die sNFL-Werte alle drei bis sechs Monate zu erheben [Freedman et al. 2024], wobei eine vierteljährliche Messung vermutlich vorzuziehen ist [Akgün et al. 2019]. Wenn sich unter der aktuellen Therapie klinische Verschlechterungen und/oder MRT-Veränderungen zeigen, könnten erhöhte sNFL-Werte die Entscheidung zur Eskalation der Therapie bekräftigen. Für Patienten, die klinisch stabil erscheinen, aber erhöhte sNFL-Werte aufweisen, könnte dies eine engere Überwachung und/oder eine Eskalation der Therapie rechtfertigen [Bittner et al. 2021, Freedman et al. 2024].

## 6 FAZIT

In den vergangenen Jahren haben sich sNfL als ein vielversprechender Biomarker für die MS herauskristallisiert. Im Gegensatz zu Liquoruntersuchungen ist die Bestimmung im Serum eine weniger invasive Methode, was sie für die regelmäßige Überwachung erst möglich macht. Von Vorteil ist, dass sNfL sowohl bei Raumtemperatur als auch in gefrorenen Blutproben eine hohe Stabilität zeigen und nicht durch Auftauzyklen oder Lagerungsdauer beeinträchtigt werden, was eine breite Anwendung ermöglicht. Fortschritte in der Technik haben die Messung von sNfL zuverlässiger und zugänglicher gemacht, so dass sNfL bald als erster blutbasierter Biomarker zur Überwachung von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen in der klinischen Praxis weit verbreitet eingesetzt werden könnte.

Erhöhte sNfL-Werte könnten dabei helfen, eine Krankheitsaktivität frühzeitig zu erkennen, oft noch bevor klinische Symptome auftreten oder in der Bildgebung sichtbare Veränderungen auftreten. Veränderungen der sNfL-Spiegel könnten zudem genutzt werden, um die Wirksamkeit von Therapien zu beurteilen. Longitudinale sNfL-Messungen könnten therapeutische Entscheidungen in den folgenden Bereichen unterstützen: 1) Wahl der Ersttherapie, 2) Bewertung subklinischer Krankheitsaktivität parallel zu MRT-Untersuchungen, v. a. in vermeintlich stabilen Patienten, 3) Eskalation der Behandlung bei klinisch aktiven Patienten und 4) Nachbeobachtung nach Beendigung einer Behandlung. Es gibt jedoch weiterhin Bedarf an klaren evidenzbasierten Empfehlungen für den klinischen Einsatz.

## 7 LITERATUR

- Abdelhak A**, Benkert P, Schaedelin S, et al. Neurofilament light chain elevation and disability progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023;80(12):1317 – 25
- Abu-Rumeileh S**, Abdelhak A, Foschi M, et al. The multifaceted role of neurofilament light chain protein in non-primary neurological diseases. *Brain* 2023;146(2):421 – 37
- Akgün K**, Kretschmann N, Haase R, et al. Profiling individual clinical responses by high-frequency serum neurofilament assessment in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6(3):e555
- Altmann P**, Leutmezer F, Zach H, et al. Serum neurofilament light chain withstands delayed freezing and repeated thawing. *Sci Rep* 2020;10(1):19982
- Bar-Or A**, Montalban X, Hu X, et al. Serum neurofilament light trajectories and their relation to subclinical radiological disease activity in relapsing multiple sclerosis patients in the APLIOS trial. *Neurol Ther* 2023a;12(1):303 – 17
- Bar-Or A**, Thanei GA, Harp C, et al. Blood neurofilament light levels predict non-relapsing progression following anti-CD20 therapy in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: findings from the ocrelizumab randomised, double-blind phase 3 clinical trials. *EBioMedicine* 2023b;93:104662
- Barro C**, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018;141(8):2382 – 91
- Barro C**, Chitnis T und Weiner HL. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(12):2508 – 23
- Benkert P**, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 2022;21(3):246 – 57
- Biomarkers Definitions Working Group**. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89 – 95
- Bittner S**, Steffen F, Uphaus T, et al. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: a longitudinal multicentre cohort study. *EBioMedicine* 2020;56:102807
- Bittner S**, Oh J, Havrdová EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain* 2021;144(10):2954 – 63
- Bornhorst JA**, Figdore D, Campbell MR, et al. Plasma neurofilament light chain (NfL) reference interval determination in an age-stratified cognitively unimpaired cohort. *Clin Chim Acta* 2022;535:153 – 6
- Calabresi PA**, Arnold DL, Sangurdekar D, et al. Temporal profile of serum neurofilament light in multiple sclerosis: implications for patient monitoring. *Mult Scler* 2021;27(10):1497 – 505
- Cantó E**, Barro C, Zhao C, et al. Association between serum neurofilament light chain levels and long-term disease course among patients with multiple sclerosis followed up for 12 years. *JAMA Neurol* 2019;76(11):1359 – 66

- Chitnis T**, Gonzalez C, Healy BC, et al. Neurofilament light chain serum levels correlate with 10-year MRI outcomes in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(12):1478 – 91
- Comabella M** und Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2014;13(1):113 – 26
- Díaz C**, Zarco LA und Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord* 2019;30:215 – 24
- Disanto G**, Barro C, Benkert P, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017;81(6):857 – 70
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Fitzgerald KC**, Sotirchos ES, Smith MD, et al. Contributors to serum NfL levels in people without neurologic disease. *Ann Neurol* 2022;92(4):688 – 98
- Freedman MS**, Gnanapavan S, Booth RA, et al. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management. *EBioMedicine* 2024;101:104970
- Freeman L**, Longbrake EE, Coyle PK, et al. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2022;36(12):1285 – 99
- Hartung HP**, Meuth SG und Thompson AJ. Paradigm shifts: early initiation of high-efficacy disease-modifying treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27(10):1473 – 6
- Hauser SL**, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383(6):546 – 57
- Huss A**, Senel M, Abdelhak A, et al. Longitudinal serum neurofilament levels of multiple sclerosis patients before and after treatment with first-line immunomodulatory therapies. *Biomedicines* 2020;8(9)
- Jakimovski D**, Kuhle J, Ramanathan M, et al. Serum neurofilament light chain levels associations with gray matter pathology: a 5-year longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(9):1757 – 70
- Jakimovski D**, Zivadinov R, Ramanathan M, et al. Serum neurofilament light chain level associations with clinical and cognitive performance in multiple sclerosis: a longitudinal retrospective 5-year study. *Mult Scler* 2020;26(13):1670 – 81
- Kapoor R**, Sellebjerg F, Hartung H-P, et al. Natalizumab reduces serum concentrations of neurofilament light chain in secondary progressive multiple sclerosis patients from the phase 3 ASCEND study (S1 2. 008). *Neurology* 2019;92(15\_supplement):S1 2. 008
- Kappos L**, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020;77(9):1132 – 40
- Keshavan A**, Heslegrave A, Zetterberg H, et al. Stability of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease over multiple freeze-thaw cycles. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018;10:448 – 51
- Khalil M**, Pirpamer L, Hofer E, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nat Commun* 2020;11(1):812
- Khalil M**, Teunissen CE, Lehmann S, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders – towards clinical application. *Nat Rev Neurol* 2024;20(5):269 – 87
- Koel-Simmelink MJ**, Vennegoor A, Killestein J, et al. The impact of pre-analytical variables on the stability of neurofilament proteins in CSF, determined by a novel validated SinglePlex Luminex assay and ELISA. *J Immunol Methods* 2014;402(1 – 2):43 – 9
- Kuhle J**, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(10):1655 – 61
- Kuhle J**, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology* 2017;88(9):826 – 31
- Kuhle J**, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology* 2019;92(10):e1007-e15
- Kuhle J**, Daizadeh N, Benkert P, et al. Sustained reduction of serum neurofilament light chain over 7 years by alemtuzumab in early relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 2022;28(4):573 – 82
- Lee S**, Plavina T, Singh CM, et al. Development of a highly sensitive neurofilament light chain assay on an automated immunoassay platform. *Front Neurol* 2022;13:935382
- Lorscheider J**, Benkert P, Yaldizli Ö, et al. Serum neurofilament light chain captures and predicts confirmed progression independent of relapses (PIRA) in multiple sclerosis. *MS Virtual* 2020, Virtual, 2020.
- Lycke JN**, Karlsson JE, Andersen O, et al. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(3):402 – 4
- Maggi P**, Kuhle J, Schädelin S, et al. Chronic white matter inflammation and serum neurofilament levels in multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97(6):e543-e53
- Manouchehrinia A**, Piehl F, Hillert J, et al. Confounding effect of blood volume and body mass index on blood neurofilament light chain levels. *Ann Clin Transl Neurol* 2020a;7(1):139 – 43
- Manouchehrinia A**, Stridh P, Khademi M, et al. Plasma neurofilament light levels are associated with risk of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2020b;94(23):e2457-e67
- Masanneck L**, Rolfes L, Regner-Nelke L, et al. Detecting ongoing disease activity in mildly affected multiple sclerosis patients under first-line therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2022;63:103927
- Meier S**, Willemse EAJ, Schaedelin S, et al. Serum glial fibrillary acidic protein compared with neurofilament light chain as a biomarker for disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023;80(3):287 – 97
- Monreal E**, Fernández-Velasco JI, García-Sánchez MI, et al. Association of serum neurofilament light chain levels at disease onset with disability worsening in patients with a first demyelinating multiple sclerosis event not treated with high-efficacy drugs. *JAMA Neurol* 2023;80(4):397 – 403
- Novakova L**, Zetterberg H, Sundström P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology* 2017;89(22):2230 – 7



- Pardo G**, Kappos L, Cross A, et al. Ofatumumab reduces clinical and radiological activity in people with recently diagnosed treatment-naïve relapsing multiple sclerosis irrespective of baseline serum neurofilament light chain levels (P9 – 6.008). *Neurology*, 2024.
- Portaccio E**, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain* 2022;145(8):2796 – 805
- Proschmann U**, Inojosa H, Akgün K, et al. Natalizumab pharmacokinetics and -dynamics and serum neurofilament in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2021;12:650530
- Rebelos E**, Rissanen E, Bucci M, et al. Circulating neurofilament is linked with morbid obesity, renal function, and brain density. *Sci Rep* 2022;12(1):7841
- Rosso M**, Gonzalez CT, Healy BC, et al. Temporal association of sNfL and gad-enhancing lesions in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(6):945 – 55
- Saraste M**, Matilainen M, Vuorimaa A, et al. Association of serum neurofilament light with microglial activation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94(9):698 – 706
- Sejbaek T**, Nielsen HH, Penner N, et al. Dimethyl fumarate decreases neurofilament light chain in CSF and blood of treatment naïve relapsing MS patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(12):1324 – 30
- Siller N**, Kuhle J, Muthuraman M, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25(5):678 – 86
- Simrén J**, Andreasson U, Gobom J, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5 – 90 years. *Brain Commun* 2022;4(4):fcac174
- Sormani MP**, Haering DA, Kropshofer H, et al. Blood neurofilament light as a potential endpoint in phase 2 studies in MS. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(6):1081 – 9
- Srpova B**, Uher T, Hrnčiarova T, et al. Serum neurofilament light chain reflects inflammation-driven neurodegeneration and predicts delayed brain volume loss in early stage of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27(1):52 – 60
- Steffen F**, Uphaus T, Ripfel N, et al. Serum neurofilament identifies patients with multiple sclerosis with severe focal axonal damage in a 6-year longitudinal cohort. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10(1)
- Thebault S**, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, et al. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Sci Rep* 2020;10(1):10381
- Thebault S**, Booth RA, Rush CA, et al. Serum neurofilament light chain measurement in MS: hurdles to clinical translation. *Front Neurosci* 2021;15:654942
- Thebault S**, Bose G, Booth R, et al. Serum neurofilament light in MS: the first true blood-based biomarker? *Mult Scler* 2022a;28(10):1491 – 7
- Thebault S**, Reaume M, Marrie RA, et al. High or increasing serum NfL is predictive of impending multiple sclerosis relapses. *Mult Scler Relat Disord* 2022b;59:103535
- Uher T**, Schaedelin S, Srpova B, et al. Monitoring of radiologic disease activity by serum neurofilaments in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(4)
- Uher T**, Havrdova EK, Benkert P, et al. Measurement of neurofilaments improves stratification of future disease activity in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021a;27(13):2001 – 13
- Uher T**, McComb M, Galkin S, et al. Neurofilament levels are associated with blood-brain barrier integrity, lymphocyte extravasation, and risk factors following the first demyelinating event in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021b;27(2):220 – 31
- Uphaus T**, Steffen F, Muthuraman M, et al. NfL predicts relapse-free progression in a longitudinal multiple sclerosis cohort study. *EBioMedicine* 2021;72:103590
- Varhaug KN**, Barro C, Bjørnevik K, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(1):e422
- Vermunt L**, Otte M, Verberk IMW, et al. Age- and disease-specific reference values for neurofilament light presented in an online interactive support interface. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(11):1832 – 7
- Wattjes MP**, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021;20(8):653 – 70
- Ziemssen T**, Arnold DL, Alvarez E, et al. Prognostic value of serum neurofilament light chain for disease activity and worsening in patients with relapsing multiple sclerosis: results from the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials. *Front Immunol* 2022;13:852563



<https://cmemedipoint.de/neurologie/snfl/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

### 1. Welche Aussage zur Multiplen Sklerose (MS) ist falsch?

- a) Die MS ist eine autoimmune, chronisch verlaufende Erkrankung.
- b) Die MS ist durch Inflammation und Neurodegeneration im zentralen Nervensystem (ZNS) gekennzeichnet.
- c) In den meisten Fällen treten die ersten Symptome als anhaltende neurologische Funktionsstörungen auf.
- d) Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung können das Fortschreiten der MS verlangsamen.
- e) Eine regelmäßige Magnetresonanztomografie (MRT) ist derzeit der Goldstandard zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Therapieeffizienz.

### 2. Welche Aussage über Neurofilament-Leichtketten (NfL) ist richtig?

- a) NfL sind wichtige Bestandteile des axonalen Zytoskeletts.
- b) Die Konzentration von NfL im Serum (sNfL) ist genauso hoch wie in der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF).
- c) NfL sind spezifisch für MS und daher gut für die Diagnose geeignet.
- d) NfL zeigen bei Raumtemperatur eine geringe Stabilität.
- e) NfL zeigen eine geringe Stabilität, wenn sie eingefroren werden.

### 3. Welche Aussage zu sNfL als Biomarker für die Krankheitsaktivität von Personen mit MS ist falsch?

- a) sNfL-Werte zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit kurzfristig vorangegangenen Schüben und solchen in Remission.
- b) sNfL-Werte sind während eines aktiven Schubs signifikant höher als in schubfreien Phasen.
- c) Ein Anstieg der sNfL-Konzentrationen kann mehrere Monate vor dem klinischen Auftreten eines Schubs beobachtet werden.
- d) Erhöhte sNfL-Konzentrationen korrelieren mit einem gesteigerten Risiko für zukünftige Schübe innerhalb eines kurzfristigen Zeitraums.
- e) Erhöhte sNfL-Werte sind mit einem Risiko für eine zukünftige Behinderungsprogression assoziiert.

### 4. Welche Aussage über die schubunabhängige Behinderungsprogression (PIRA) bei MS ist richtig?

- a) PIRA spielt erst spät im Krankheitsverlauf der MS eine Rolle.
- b) PIRA betrifft nur Personen mit primär progredienter MS (PPMS).
- c) PIRA scheint laut einer Studie der Hauptfaktor der Behinderungsprogression bei Personen mit schubförmiger MS (RMS) unter Therapie zu sein.
- d) Laut einer aktuellen Studie sind erhöhte sNfL-Werte mit einem 20 % höheren Risiko für eine schubunabhängige Verschlechterung der Behinderung über zwölf Monate verbunden.
- e) Laut einer aktuellen Studie sind erhöhte sNfL-Werte mit einem 29 % höheren Risiko für eine schubunabhängige Verschlechterung der Behinderung über 21 Monate verbunden.

**5. Welche Aussage zu sNfL bei Personen mit MS ist falsch?**

- a) Hohe sNfL-Spiegel sind stark mit dem Vorkommen von Gadolinium-anreichernden (Gd+) Läsionen assoziiert.
- b) Niedrige sNfL-Spiegel ( $\leq 30$ . Perzentil = z-Score  $< -0,5$ ) könnten auf eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für eine kürzlich aufgetretene radiologische Krankheitsaktivität hinweisen.
- c) Hohe sNfL-Spiegel korrelieren auch mit dem Auftreten und der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen sowie dem T2-Läsionsvolumen.
- d) Hohe sNfL-Werte korrelieren mit dem Verlust von Hirn- und Rückenmarksvolumen, was als Maß für neuroaxonalen Schaden dient.
- e) Patienten mit NEDA-3-Status (NEDA: *No Evidence of Disease Activity*) haben immer niedrige sNfL-Spiegel.

**6. Welche Aussage zur Neurodegeneration ist falsch?**

- a) Die klinischen Erscheinungen der Neurodegeneration werden hauptsächlich in fortgeschrittenen MS-Stadien evident.
- b) Neuroaxonale Schädigungen äußern sich durch eine allmähliche Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, Fatigue und eine zunehmende körperliche Behinderung.
- c) Hohe sNfL-Werte könnten eine starke Prognosekraft für zukünftige Hirn- und Rückenmarksatrophie innerhalb der nächsten zwei bis fünf Jahre besitzen.
- d) Zwei Studien konnten prädiktive Werte für den Verlauf der Hirnatrophie über einen Zeitraum von zehn Jahren feststellen.
- e) sNfL-Werte sind besonders nützlich, um den aktuellen Schweregrad der Hirnatrophie auf MRT-Aufnahmen zu beurteilen.

**7. Welcher der folgenden Wirkstoffe zählt **nicht** zur Gruppe der hochwirksamen Therapien (HET)?**

- a) Alemtuzumab
- b) Natalizumab
- c) Ofatumumab
- d) Glatirameracetat
- e) Ocrelizumab

**8. Welcher der folgenden Einflussfaktoren ist mit tendenziell niedrigeren sNfL-Werten verbunden?**

- a) Hohes Alter
- b) Schwangerschaft
- c) Rauchen
- d) Bluthochdruck
- e) Adipositas

**9. Welcher sNfL-Wert (SiMoA-Plattform) kann laut Experten als Orientierungshilfe für erhöhte sNfL-Werte bei Patienten < 40 Jahren dienen?**

- a) ca. 10 pg/ml
- b) ca. 15 pg/ml
- c) ca. 20 pg/ml
- d) ca. 25 pg/ml
- e) ca. 30 pg/ml

**10. Welche Aussage zum Einsatz von sNfL in der klinischen Praxis ist falsch?**

- a) Die Ausgangsmessung von sNfL sollte bei Personen mit MS idealerweise in Zeiten klinischer Ruhe erfolgen, d. h. ca. drei Monate nach einem Schubereignis oder einer fokalen Krankheitsaktivität im MRT.
- b) Erhöhte sNfL-Ausgangswerte können hilfreich sein, um Risikopatienten zu identifizieren.
- c) Sowohl Patienten mit hohen als auch niedrigen sNfL-Werten konnten in Studien von einer frühzeitigen HET profitieren.
- d) Erhöhte sNfL-Werte können ein Indikator für die Notwendigkeit einer Therapieeskalation sein.
- e) Es wird empfohlen, sNfL-Werte alle zwölf Monate zu messen.

## IMPRESSUM

### AUTOR

**Prof. Dr. med. Stefan Bittner**

Universitätsmedizin Mainz

### INTERESSENKONFLIKTE

S. Bittner erhielt Vortragshonorare von Biogen Idec, Bristol Myers Squibb, Hexal, Merck Healthcare, Novartis, Roche, Sanofi und Teva. Seine Forschung wird gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Novartis und der Hermann- und Lilly-Schilling Stiftung.

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Christian Adler

KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 21.780 € 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](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.