



TOP 10-News zur Multiplen Sklerose

1

▶ Immunpathogenese

Die Komplexität und damit aber auch das Verständnis der Erkrankung wird von Jahr zu Jahr größer, was sich in der Therapievelfalt und den Herausforderungen für Neurolog*innen widerspiegelt. T-Zellen wird eine Schlüsselrolle in der Immunpathogenese der MS zugeschrieben. Neue Erkenntnisse weisen darauf hin, dass das Spektrum der Zelltypen, die an der Entstehung und Progression der MS beteiligt sind, jedoch komplexer ist als gedacht. Zudem haben Prof. Dr. Stefan Bittner und Prof. Dr. Frauke Zipp neue Effektor-Funktionen der sogenannten T-Helfer-17 Lymphozyten entdeckt (Birkner, Ket al., J Clin Invest, 2020). Mittlerweile ist aber sehr deutlich, dass B-Lymphozyten ebenso in der Pathologie der MS eine große Rolle spielen. Die klinische Wirksamkeit von B-Zell-depletierenden Therapien belegt eine zentrale Rolle von B-Zellen. Es gibt Hinweise, dass Mikrogliazellen, Immunzellen des Gehirns, maßgeblich die Entwicklung und Chronifizierung der Erkrankung fördern, obgleich sie zunächst Abwehrfunktionen zu haben scheinen (Wasser et al., J Exp Med, 2020).

In einer federführend von der KKNMS-assoziierten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Martin Kerschensteiner geleiteten Studie konnten daran beteiligte Mechanismen kürzlich identifiziert werden (Jafari, M., et al., Nat Neurosci, 2021). Auch bisher nicht im Zentrum der Immunpathogenese der MS stehende Zelltypen wie Mastzellen oder Neutrophilen Granulozyten wird eine Rolle für den Erkrankungsverlauf zugeschrieben. Im KKNMS arbeiten mehrere Forschergruppen intensiv daran, diese Mechanismen aufzuschlüsseln und in neue Therapieansätze zu überführen. Mit Hilfe tiefgehender Analysen in verschiedenen Kompartimenten – Blut wie Liquor wie Hirngewebe – gelingen zudem im Humansystem neue Erkenntnisse. So zeigen Ergebnisse aus Zwillingstudien, dass es eine T-Helferpopulation im peripheren Blut gibt, die die Entstehung der klinischen MS voranschreitet, ein Weg um die Erkrankungsentstehung besser zu kartieren. Mittels tiefgehender Transkriptomanalysen konnte erstmals das „Immunom“ im Liquor sowie im peripheren Blut hypothesenfrei rekonstruiert werden. Es zeigt sich, dass die hauptsächlichsten Veränderungen im Liquorkompartiment zu finden sind, und dass eine Zellpopulation von T-Helferzellen im Liquor charakteristisch bei der MS zu finden ist (Schafflick, D., et al., Nat Commun, 2020).

- ▶ Birkner, K., et al., beta1-Integrin- and KV1.3 channel-dependent signaling stimulates glutamate release from Th17 cells. J Clin Invest, 2020. 130(2): p. 715-732. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI126381>
- ▶ Wasser, B., et al., CNS-localized myeloid cells capture living invading T cells during neuroinflammation. J Exp Med, 2020. 217(6). DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20190812>
- ▶ Jafari, M., et al., Phagocyte-mediated synapse removal in cortical neuroinflammation is promoted by local calcium accumulation. Nat Neurosci, 2021. 24(3): p. 355-367. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00780-7>
- ▶ Schafflick, D., et al., Integrated single cell analysis of blood and cerebrospinal fluid leu-kocytes in multiple sclerosis. Nat Commun, 2020. 11(1): p. 247. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14118-w>
- ▶ Gerdes, L.A., et al., Immune signatures of prodromal multiple sclerosis in monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. 117(35): p. 21546-21556. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.200339117>

Jetzt anschauen
und folgen!

Besuchen Sie uns auf
Twitter und LinkedIn!



2

► Progression

Die meisten Betroffenen erfahren im Verlauf ihrer Erkrankung den Übergang in die progressive Phase der Erkrankung, die für den Outcome insgesamt ganz entscheidend ist. An therapeutischem Fortschritt sind hier Medikamente wie Siponimod und Ocrelizumab zu nennen. Um die Progression der MS jedoch noch stärker aufzuhalten, gibt es nationale und internationale Anstrengungen zur Aufklärung und Therapie-Entwicklung.

Mitglieder des KKNMS sind hier z.B. an der International Progressive MS Alliance (PMSA) beteiligt und arbeiten an der zugrundeliegenden Pathologie (z.B. Hess, K., et al., *Acta Neuropathol*, 2020 und Vogelaar, C.F., et al., *Sci Transl Med*, 2018).

- Hess, K., et al., Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS. *Acta Neuropathol*, 2020. 140(3): p. 359-375. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02189-9>
- Vogelaar, C.F., et al., Fast direct neuronal signaling via the IL-4 receptor as therapeutic target in neuroinflammation. *Sci Transl Med*, 2018. 10(430). DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao2304>

3

► MRT

Das MRT ist ein wesentlicher Bestandteil von Diagnostik und Therapie-Überwachung. Dementsprechend ist es im KKNMS bereits gelungen, automatisierte Auswertungen von Läsionen und weiterführenden Netzwerkstrukturen des Gehirns bei MS zu charakterisieren (Muthuraman, M., et al., *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020). Wir arbeiten weiter daran, frühe Veränderungen von Netzwerkabwandlungen zu identifizieren, die das Ausmaß von Schädigung und Reparatur repräsentieren.

- Muthuraman, M., et al., Covarying patterns of white matter lesions and cortical atrophy predict progression in early MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000681>
- Krämer, J., et al., Imaging in mice and men: Pathophysiological insights into multiple sclerosis from conventional and advanced MRI techniques. *Prog Neurobiol*, 2019. 182: p. 101663. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101663>

4

► Biomarker

Es gibt bereits eine lange Historie der Suche nach Biomarkern in der MS, um besser prognostizieren und Therapieeffizienz überprüfen zu können. Serum NfL ist ein aufkommender klinischer Biomarker für axonalen Schaden in neuroinflammatorischen Erkrankungen. Auf Gruppenlevel korreliert NfL mit Markern für fokale Entzündungen (z.B. Schübe, MRT Läsionen) und hat zumindest kurzfristig einen prognostischen Wert für Krankheitsaktivität und Behinderungsprogression.

Im KKNMS wurde neu herausgefunden, dass NFL die Diagnosesicherheit bei Erkrankungsbeginn erhöht, einen prognostischen Wert über die nächsten 4 Jahre hat und dass NFL im longitudinalen Verlauf Therapieentscheidungen in einem „real-world“ setting widerspiegelt (Bittner, S., et al., EBioMedicine, 2020).

Mit Hilfe intelligenter Algorithmen lassen sich neurologische Erkrankungen besser klassifizieren und früher sicher diagnostizieren (Gross, C.C., et al., Brain, 2021). So kann man mit einer Kombination von TOP 5 Markern im Liquor eine MS ohne jegliche andere Untersuchung mit 76% Sicherheit diagnostizieren. Innerhalb des KKNMS wird nun weiter untersucht inwieweit solche Algorithmen helfen die Prognose der Erkrankung noch besser vorzubeschreiben.

- ▶ Bittner, S., et al., Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. EBioMedicine, 2020. 56: p. 102807. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102807>
- ▶ Gross, C.C., et al., Classification of neurological diseases using multi-dimensional cerebrospinal fluid analysis. Brain, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab147>

▶ Verständnis und Umsetzung verlaufsmodifizierender Therapien

In den letzten Jahren wurden in der MS Therapie neue Medikamente zugelassen, die sich bezüglich Wirkmechanismus, Wirksamkeit, aber auch potentiellen Nebenwirkungen deutlich voneinander unterscheiden. Mit einigen Medikamenten und Therapieformen können langanhaltende Remissionen erreicht werden, die jedoch nicht selten mit einem höheren Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen erkauft werden, die sogenannten „gepulsten“ Therapien (Lünemann, J.D., et al., Nat Rev Neurol, 2020; Bittner, S., and Zipp, F., et al., Nat Rev Neurol 2018.).

- ▶ Lünemann, J.D., et al., Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol, 2020. 16(1): p. 56-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0268-z>

Auch für die Therapie der Neuromyelitis optica wird die Zulassung von neuen Therapien für dieses Jahr erwartet. Diese Vielfalt erlaubt es, mit größerer Flexibilität als bisher Therapieentscheidungen gemeinsam mit Patient*innen zu finden. Gleichwohl ist die Überwachung der Therapiesicherheit auch komplizierter geworden.

Das Kompetenznetz trägt regelmäßig mit Forschungsarbeiten zum mechanistischen sowie klinischen Verständnis der (Immun)therapien bei. Datensätze werden hierbei prospektiv wie retrospektiv auch innerhalb der „German MS study group“ erhoben. Die Nationale MS Kohorte (Nation MS1) sowie das KKNMS Register (REGIMS) sind weitere wertvolle Datenquellen für verschiedene Analysen.

Auf unserer Website werden zu jedem Medikament Informationsmaterial sowohl für behandelnde Ärzt*innen als auch für Patient*innen zur Verfügung gestellt und stets aktualisiert.

- ▶ **KKNMS Qualitätshandbuch:**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch
- ▶ **KKNMS Patientenhandbücher:**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/patienteninformationen/patientenhandbuecher

▶ Neue Therapien der MS

Das Repertoire der Multiple Sklerose Medikamente erweiterte sich kürzlich um den Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab, der mit einer Injektionshilfe einmal monatlich subkutan verabreicht wird (siehe unten). Auch eine subkutane Darreichungsform von Natalizumab ist neu zugelassen worden (siehe unten). Die Zulassung zweier neuer Medikamente für die Behandlung von Patient*innen mit Neuromyelitis optica (Inebilizumab, Satralizumab) wird derzeit noch geprüft. In den USA sind diese beiden Medikamente bereits Anfang dieses Jahres zugelassen worden.

Informationen des KKNMS:

- ▶ **Zulassung des Wirkstoffs Ofatumumab**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/multiple-sklerose-eu-zulassung-fuer-ofatumumab
- ▶ **Subkutane Darreichungsform von Natalizumab**
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/europaeische-arzneimittelbehoerde-laesst-natalizumab-fuer-subkutane-therapie-hochaktiver-ms-zu

▶ Umwelt und Lebensstil

Die Entstehung einer MS wird auf eine Kombination von genetischen und Umweltfaktoren zurückgeführt. Eine symptomatische Primärinfektion mit EBV („Pfeiffersches Drüsenfieber“), Rauchen und ein erhöhter Body-Mass-Index im Kindes- und Jugendalter sowie niedrige Vitamin D Spiegel stellen Risikofaktoren für die Entwicklung oder einen ungünstigeren Verlauf der MS dar. Aktuelle Untersuchungen aus dem KKNMS legen darüber hinaus immunmodulatorische Effekte einer Sonnenlichtexposition nahe (Ostkamp, P., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2021). Die diätetische Supplementation mit der kurzkettigen gesättigten Fettsäure Propionat, die im Darm aus faserreicher Kost entsteht, besitzt immunmodulatorische Eigenschaften und hat das Potential, als add-on Behandlung zur Immuntherapie der MS zu dienen (Duscha, A., et al., Cell, 2020).

- ▶ Ostkamp, P., et al., Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021. 118(1). DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2018457118>
- ▶ Duscha, A., et al., Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. Cell, 2020. 180(6): p. 1067-1080 e16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.035>

► Impfung

Bei der MS gibt es keinen Hinweis, dass Impfungen die Erkrankung verursachen. Allenfalls könnten Lebendimpfstoffe Schübe provozieren, einigen Infektionen ähnlich. Impfstoffe mit inaktiviertem Erreger (Totimpfstoffe), RNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe stellen jedoch am ehesten kein Risiko für Schübe dar. Aktuell gilt für die Immuntherapien, dass Patienten, die mit einem Immuntherapeutikum behandelt werden, in jedem Fall die Möglichkeit einer COVID-19 Impfung wahrnehmen sollen. Es hat sich unter Therapie mit Interferon, Glatirameracetat, Teriflunomid, Fumaraten sowie Natalizumab keine Besonderheit gezeigt. Da bei den übrigen Immuntherapien teilweise Daten zu einer abgeschwächten Impfantwort vorliegen, empfiehlt das KKNMS, ebenso wie die internationale MSIF, spezifische Abstände zwischen Impfung und Gabe des DMT.

Informationen des KKNMS:

► Pocketcard für Patienten

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/03/KKNMS_Pocketcard-Impfen_08.03.2021_final.pdf

► Impfung und MS

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2020/12/Stellungnahme-COVID-19-Impfung-MS_Presstext_KKNMS_DMSG-2.pdf

► COVID-19

Mittlerweile konnte geklärt werden, dass Alter, Behinderung und Vorliegen von Komorbiditäten wesentliche Risikofaktoren für schwere COVID-19 Verläufe und Todesfälle darstellen und eine hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden (innerhalb eines Monats vor COVID-19 Erkrankungsbeginn) als zusätzlicher Risikofaktor für schwere COVID-19 Verläufe und Todesfälle gilt. Das KKNMS empfiehlt MS Betroffenen, sich gegen COVID-19 impfen zu lassen und hat Empfehlungen zur Impfung vor sowie unter Immuntherapie veröffentlicht.

- Korsukewitz, C., et al., Neurological immunotherapy in the era of COVID-19 - looking for consensus in the literature. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(9): p. 493-505. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0385-8>

Informationen des KKNMS:

► Pocketcard für Patienten

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/03/KKNMS_Pocketcard-Impfen_08.03.2021_final.pdf

► Impfung und MS

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2020/12/Stellungnahme-COVID-19-Impfung-MS_Presstext_KKNMS_DMSG-2.pdf

▶ MS in speziellen Situationen: Schwangerschaft

Das KKNMS empfiehlt aufgrund unzureichender Daten bei Schwangeren, eine COVID-19 Impfung bei schwangeren MS- Patientinnen nur bei erhöhtem Risiko eines schweren COVID-19 Verlaufs in Erwägung zu ziehen. Idealerweise sollte eine Impfung grundsätzlich vor Eintreten einer Schwangerschaft erfolgen.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) änderte im Mai 2021 ihre Impfeempfehlungen für Schwangere. In einer aktualisierten Fassung der Empfehlung heißt es, Schwangeren mit Vorerkrankungen oder einem "erhöhten Expositionsrisiko aufgrund ihrer Lebensumstände" könne "nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung eine Impfung mit einem mRNA-Impfstoff ab dem 2. Trimenon angeboten werden".

Informationen des KKNMS:

▶ COVID-19 Impfung bei Schwangeren mit MS

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/05/KKNMS_SARS-CoV-Impfung-und-Schwangerschaft-bei-MS_Update-21.05.2021.pdf