



Biomarker bei Multipler Sklerose

Univ.-Prof. Dr. med. Simon Faissner

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital

Interessenskonflikte

- Simon Faissner erhielt Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von AstraZeneca, Biogen, BMS, Celgene, Genesis Pharma, Janssen, Merck, Neuraxpharm, Novartis und Roche. Seine Forschung wird von der Ruhr-Universität Bochum, der DFG, der DMSG, der Hertie-Stiftung, der Stiftung für therapeutische Forschung, Lead Discovery GmbH und Novartis unterstützt.
- Novartis unterstützt das Referat. Der Inhalt obliegt der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.

Was ist ein Biomarker und was unterscheidet ihn von einem Laborparameter?

- Biomarker: charakteristische biologische Merkmale, Molekül, Gen, Referenz für pathologische oder physiologische Prozesse. Objektiv messbar.
- Biomarker sind nicht nur auf Laborparameter begrenzt, z. B. MRT-Biomarker.
- Laborparameter: Quantitative und qualitative Ergebnisse der Untersuchung von Körpermaterialien wie Blut, Serum, Urin, Liquor.



Biomarker in der MS

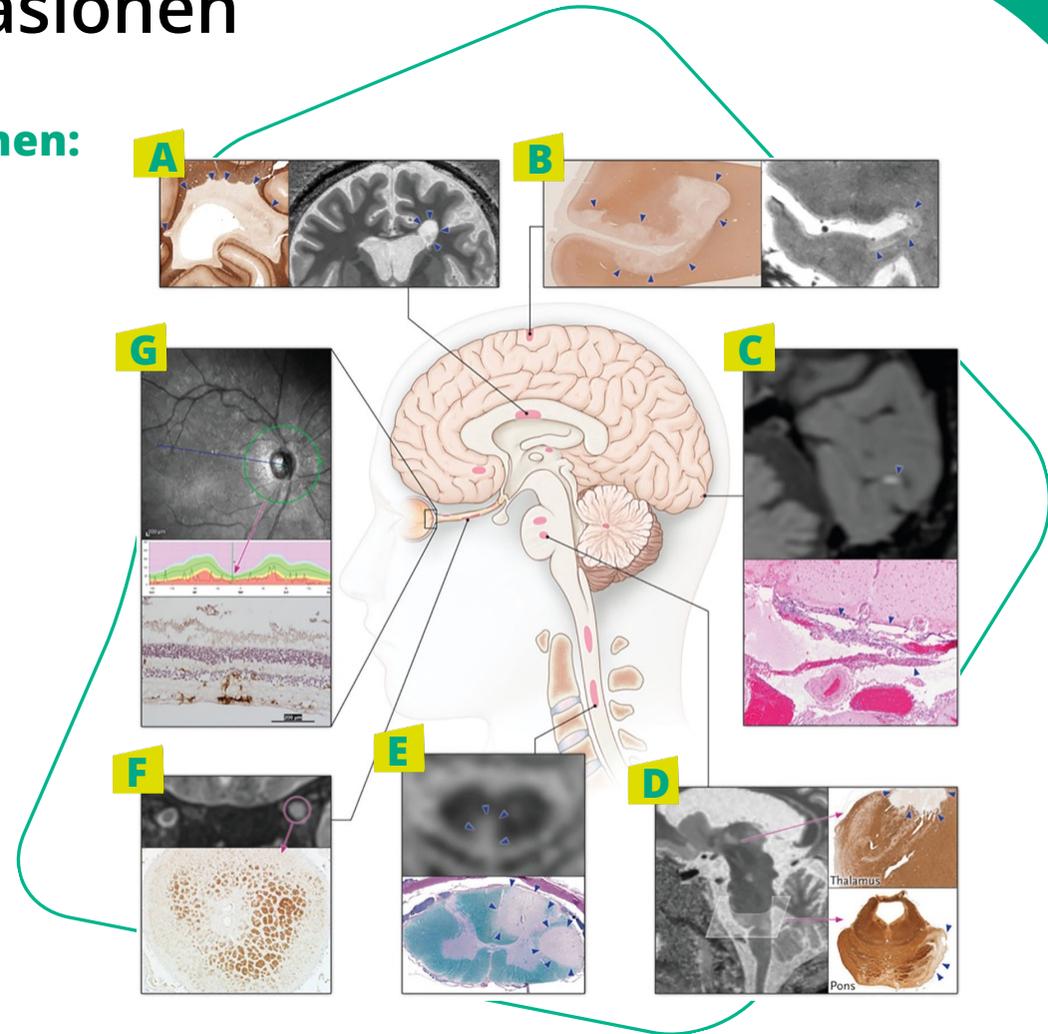
MRT-Biomarker, Liquor-Biomarker und Blut

- **MRT:** T2-Läsionen periventrikulär, kortikal, infratentoriell, spinal
- **Liquor:** oligoklonale Banden, diagnostischer Biomarker für das Diagnosekriterium Dissemination in der Zeit
- **Evozierte Potentiale:** Zeichen für Demyelinisierung des N. opticus
- **Neuer Marker:** Neurofilament im Serum (sNfL)

Topographie von MS-Läsionen

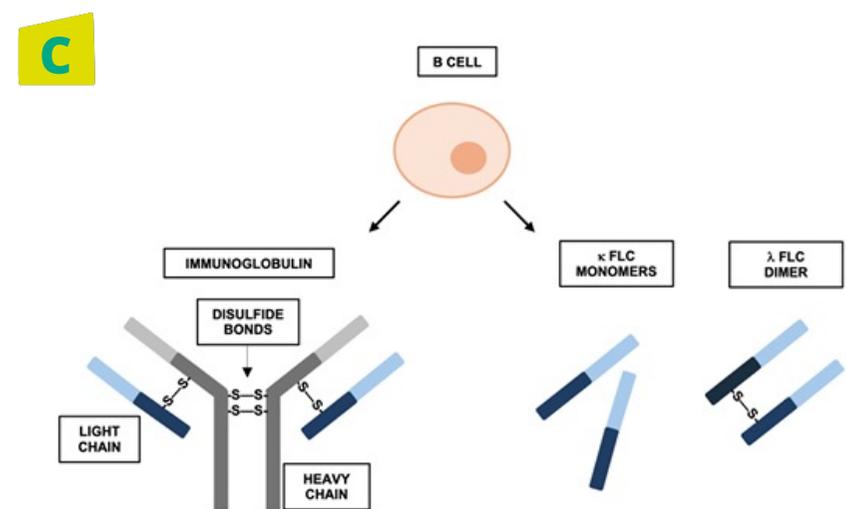
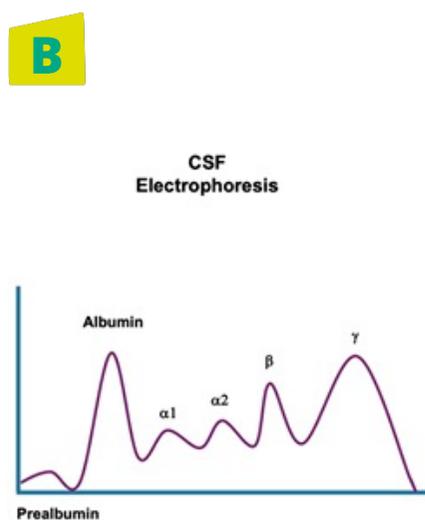
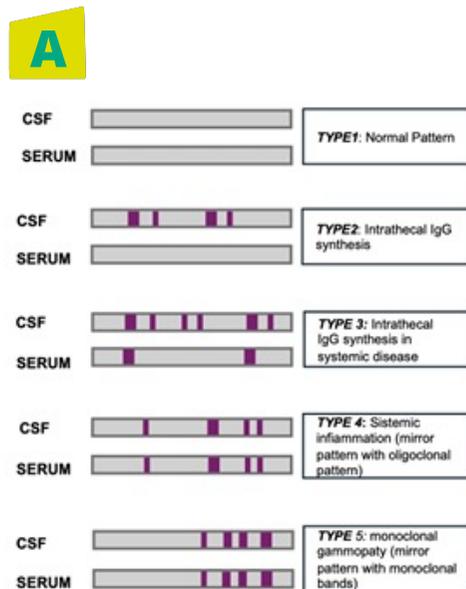
Typische Manifestationen entzündl. Läsionen:

- Periventrikuläre weiße Substanz (A)
- Subpialer Kortex (B)
- Leptomeningen (C)
- Hirnstamm (hier Thalamus und Pons) (D)
- Rückenmark (E)
- N. opticus (F)
- Retina (G)

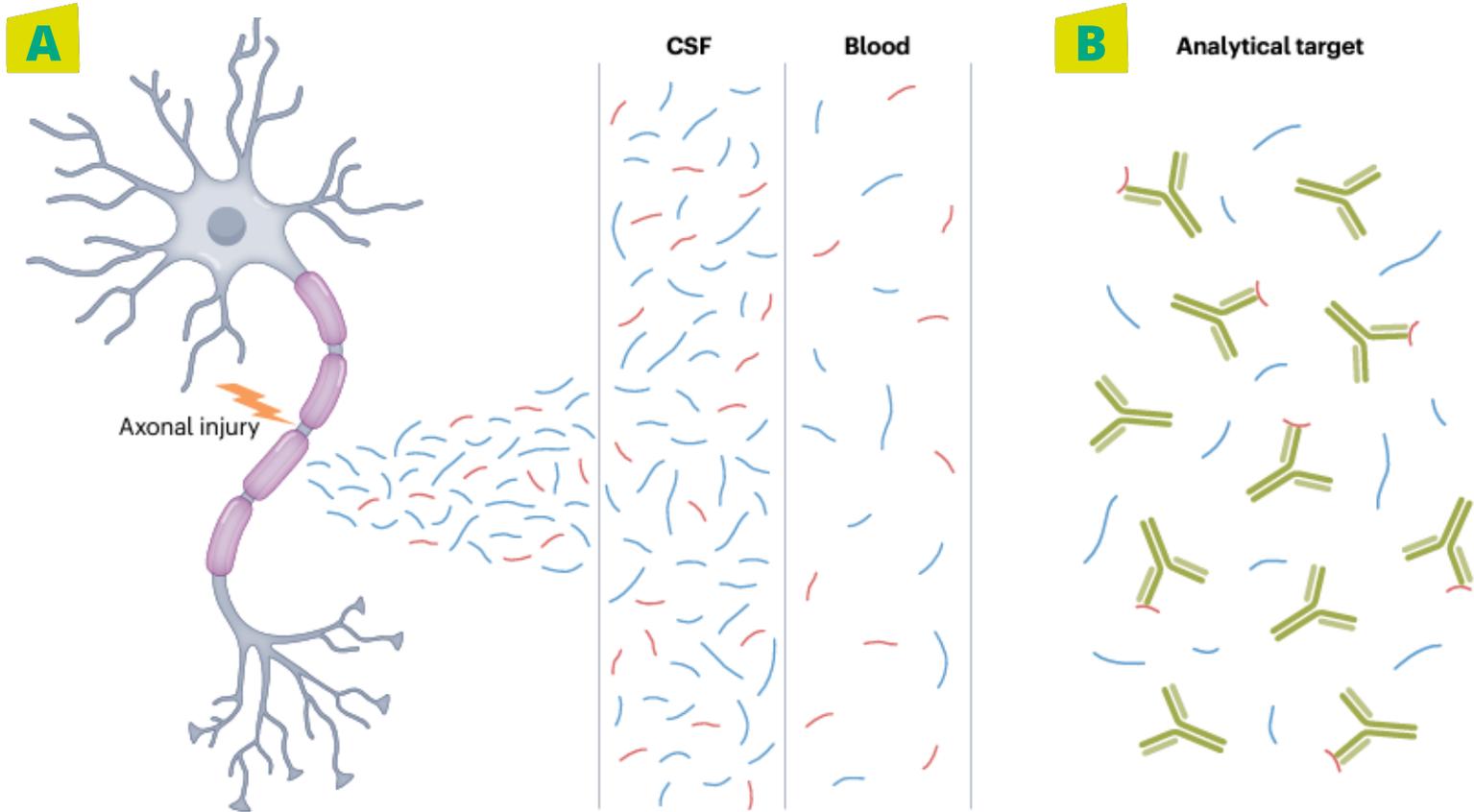


Oligoklonale Banden (OKB) im Liquor

- Diagnostischer Biomarker für das Diagnosekriterium Dissemination in der Zeit
- Marker für chronische Entzündungen



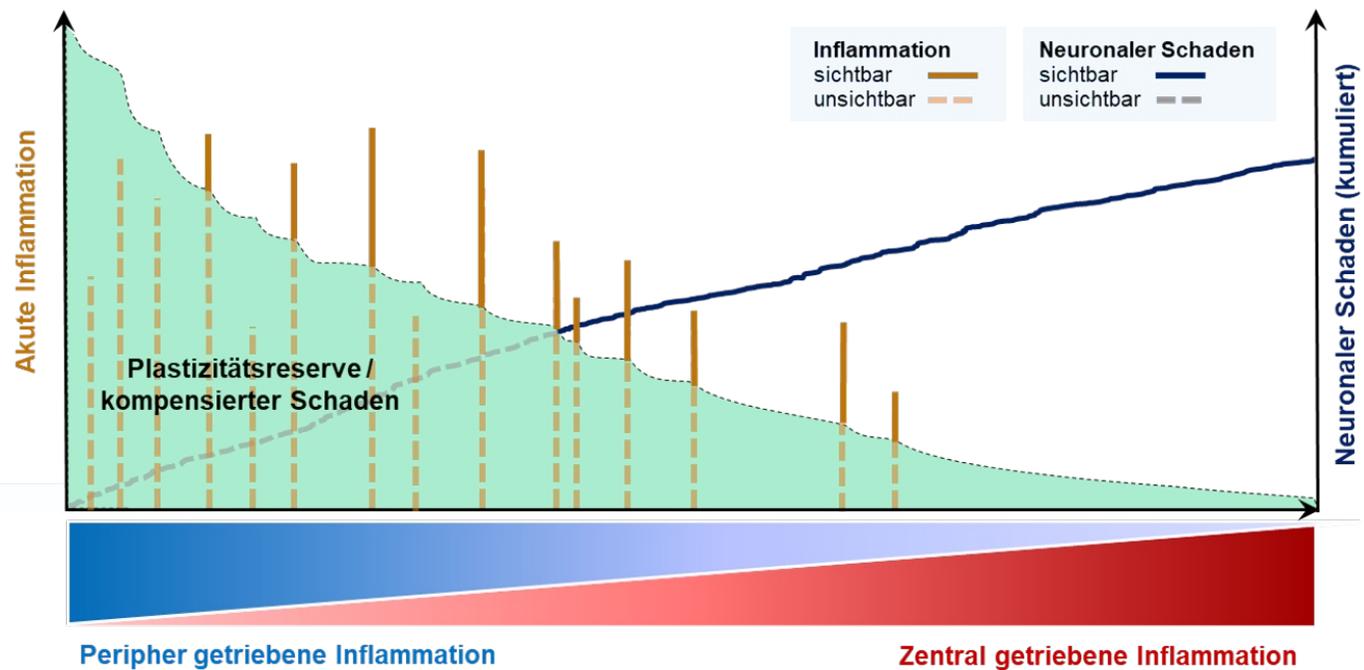
Neurofilament als Strukturprotein von Axonen



Khalil M et al. Nat Rev Neurol. 2024 May;20(5):269-287.

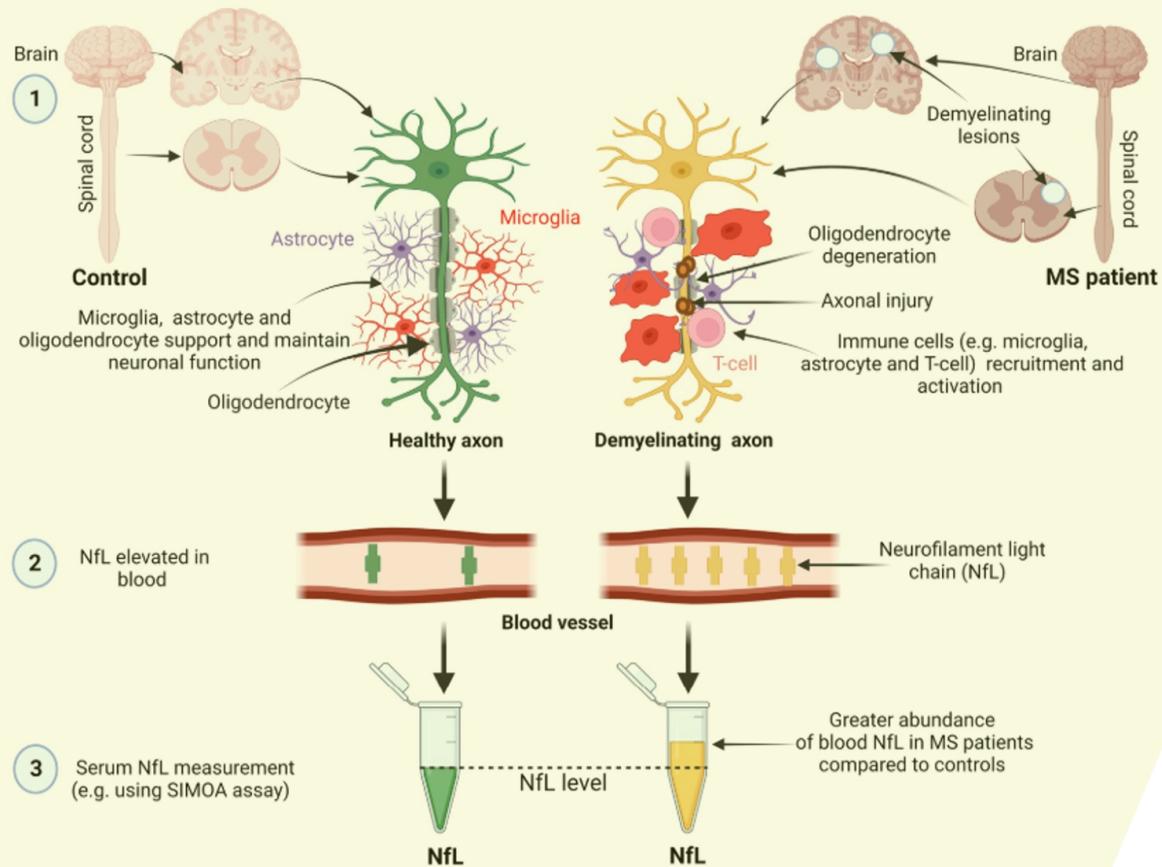
NfL und Neurodegeneration bei MS

Zusammenspiel von Neuroinflammation und Neurodegeneration



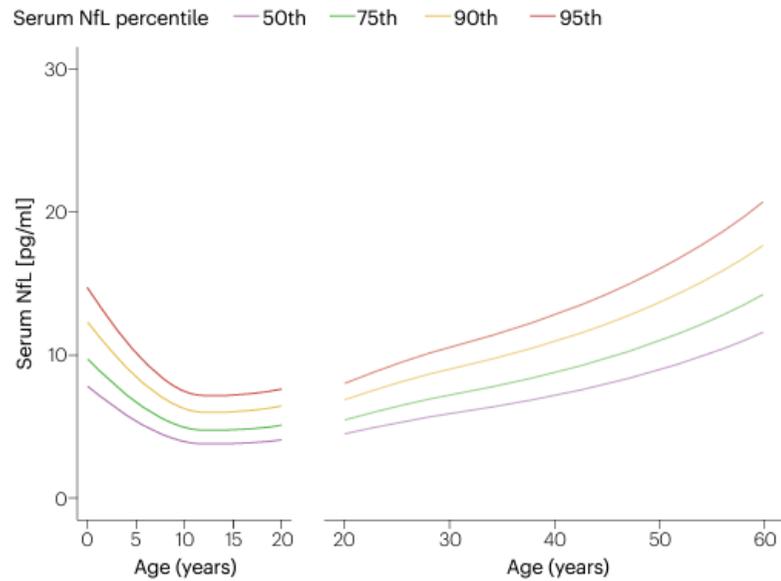
Faissner et al. Nature Reviews Drug Discovery, 2019
Lassmann, H. Targets of therapy in progressive MS. Mult. Scler. 23, 1593-1599 (2017).

Wo kommt NfL her?

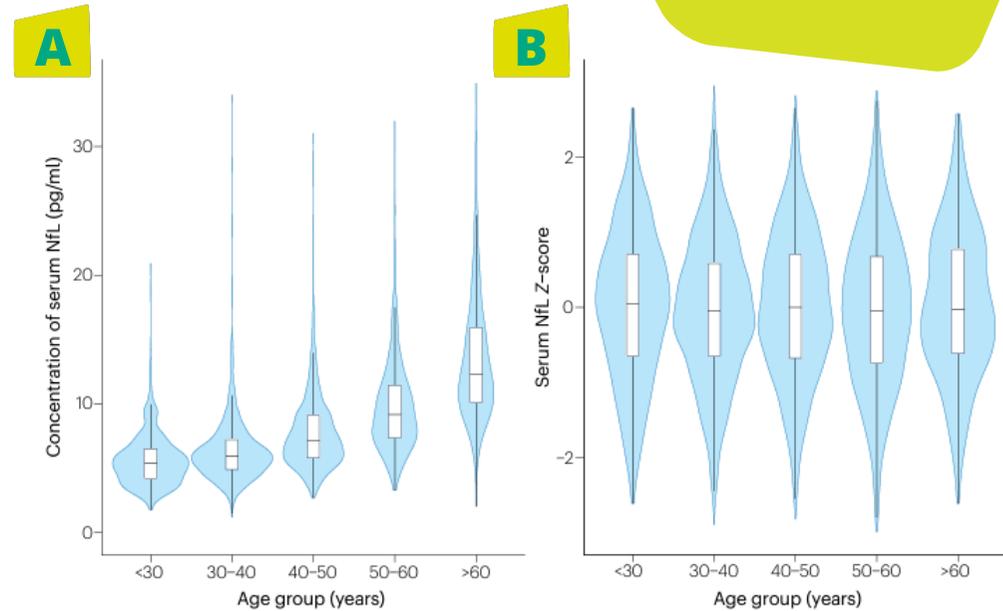


Sen MK et al. J Neurol. 2023 Apr;270(4):1908-1930. doi: 10.1007/s00415-022-11507-y. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36520240.

NfL steigt mit zunehmendem Alter



Lösung:
Z-Scores, bei denen
Alter als Variable
einberechnet wird





Einfluss des Alters auf sNfL-Level

Korrelation von Alter und sNfL-Werten

- Studien haben gezeigt, dass die im Vergleich zur Variabilität der sNfL-Werte altersabhängige sNfL-Variabilität bei RMS-Patienten vernachlässigbar war.
- Variabilität der sNfL-Werte bei RMS-Patient*innen basiert vermutlich auf dem Effekt der MS-Krankheits- bzw. Entzündungsaktivität selbst.¹



Einfluss des Alters auf sNfL-Werte ist bei jungen RMS-Patient*innen ohne Begleiterkrankungen vernachlässigbar, verglichen mit dem Effekt der MS-Neuroinflammation selbst.¹



Einfluss des BMI auf sNfL-Level

Korrelation von BMI und sNfL-Werten

- Studien zeigen, dass Zusammenhang zwischen BMI und sNfL-Werten größtenteils durch extreme BMI-Werte getrieben ist:
 - untergewichtige Patient*innen (BMI 18.5) → Assoziation mit höheren sNfL-Werten
 - extrem übergewichtige Patient*innen (BMI > 40) → Assoziation mit niedrigen sNfL-Werten
- Individuelle sNfL-Variabilität aufgrund der MS übertrifft die Variabilität, die auf BMI zurückzuführen ist.



**Einfluss des BMI auf sNfL-Werte fast ausschließlich in den BMI-Randbereichen.
Prognostische Komponente von sNfL ist unabhängig vom BMI.**



Einfluss von sNfL auf die aktuelle Behandlung

- Studien zeigen, dass sNfL prognostisch für künftige Krankheitsaktivität ist:
 - Patient*innen mit hohem sNfL haben ein höheres Risiko, nach 3 und 12 Monaten neue T2-Läsionen im MRT zu haben.

 sNfL als Marker für kernspintomografische Krankheitsaktivität



Assoziation zwischen NfL und Thalamusvolumen

- Studien haben gezeigt, dass Patient*innen mit hohem sNfL vor Beginn einer Immuntherapie eine stärkere Volumenabnahme des Thalamus (wichtige Struktur für Kognition) haben, als Patient*innen mit niedrigem Baseline sNfL.
- Unter der Einleitung einer hoch-effektiven Immuntherapie reduziert sich das Thalamusvolumen über 96 Wochen weniger als bei Einleitung einer moderat wirksamen Therapie.

FALLBEISPIEL

„Stabile Patientin nach Diagnose?“

Ende 20-jährige
Patientin mit
hochaktiver
RRMS

- EM mit RBN links, Visus 50 %
- Steroidrefraktär, kombinierte Plasmapherese/IA
- Im Vorfeld vor etwa 2,5 Jahren Kribbelparästhesien der Hände, aktuell seit zwei Wochen erneut
- Sozialanamnese: Studentin, allein lebend



Wie geht es für die Patientin weiter?



Wie kann ich als Nurse unterstützen?



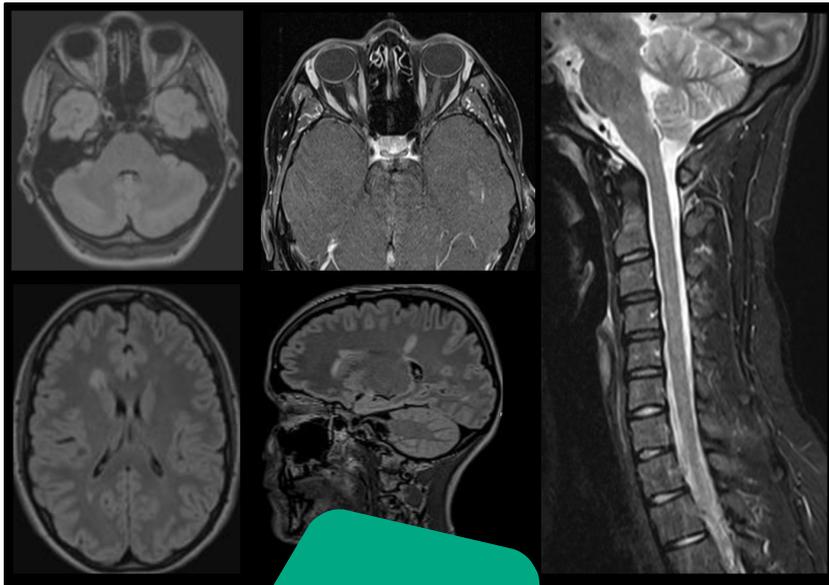
Wo könnte sNfL im klinischen Alltag helfen?

Planung der Therapieeinleitung bei der Erstmanifestation einer MS:

- Vorhandensein von Prognosefaktoren für schweren Verlauf + hohes sNfL
 - z. B. Einsatz von hocheffektiven Therapien
- Fehlen von Prognosefaktoren für schweren Verlauf + niedriges sNfL
 - z. B. Einsatz von moderat wirksamen oder Plattformtherapien

 **Nutzen von sNfL zur Steuerung/Monitoring der Therapie**

Beispiel einer modernen MS-Therapie – von der Diagnose über die Akuttherapie bis hin zur Langzeittherapie



NfL könnte
beim
Monitoring
helfen

- Anfang 20-jährige Patientin, erstes klinisches Zeichen einer schubförmigen MS bei einer Sehnerv-Entzündung rechts (Sehstärke **weniger als 5 %**)
- Mittels Nervenwasseruntersuchung, MRT und weiterer Diagnostik Diagnose gesichert
- Kurzfristige Behandlung von akuten Schüben, keine deutliche Verbesserung

Weiteres Vorgehen des Arztes:

- Blutwäscheverfahren über 6 Zyklen
- Sehstärke nach Blutwäsche 65 %
- Einleitung einer individuell angepassten modernen MS-Therapie
- 6 Wochen nach Entlassung Sehstärke von 95 %, Medikation gut vertragen, keine Nebenwirkungen
- Kontrollen in regelmäßigen Abständen



Monitoring der MS im Alltag

- Klinische Untersuchung (u. a. EDSS)
- MRT
- sNfL



sNfL kann als Zusatzbaustein helfen, zu entscheiden, ob eine Therapie so fortgeführt oder eskaliert werden sollte oder bei hohem Alter oder Nebenwirkungen z. B. auch deeskaliert werden könnte.

Fallbeispiel

„Therapiesteuerung bei langjähriger MS“

Ende 50-jährige
Patientin mit RMS mit
optikospinalem
Schwerpunkt

- EM 2005, ED 2007
- EDSS 6,5
- B-Zelldepletion seit über 6 Jahren
- Gehstrecke am Rollator unverändert etwa 50 m
- Symptomatische Behandlung der Gangstörung & Fatigue
- Letztes cMRT stabil

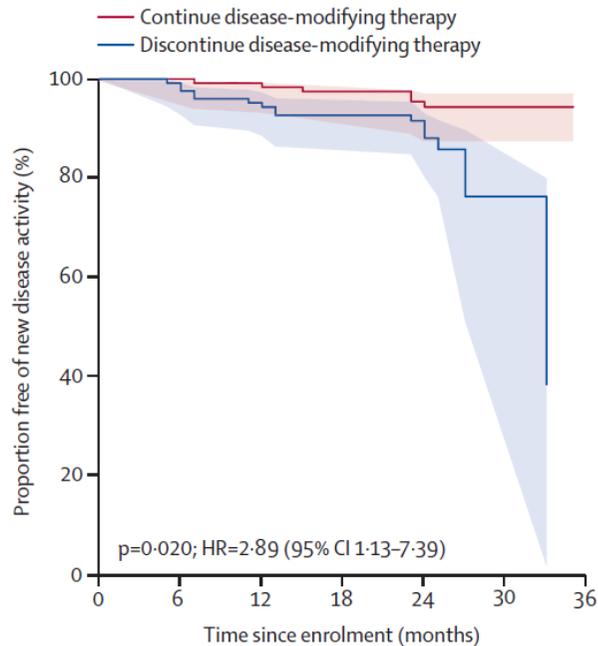
Aktuell führend

- Ausgeprägte Fatigue (symptomatische Therapie), depressive Auslenkung
- Subjektiv diskrete Gangverschlechterung
- OCT RNFL etwa 10 % bitemporal geringer innerhalb von 4 Jahren



Hier könnte NfL helfen, subklinische Krankheitsaktivität und Neurodegeneration zu detektieren.

Absetzen von Immuntherapien in höherem Alter



Number at risk
(number censored)

Continue	128 (0)	125 (3)	118 (6)	115 (1)	89 (24)	6 (82)	0 (6)
Discontinue	131 (0)	125 (5)	114 (6)	109 (2)	79 (29)	3 (71)	0 (2)

- **Ziel der Studie:** Herausfinden, ob Patient*innen über 55 Jahre ohne Symptome ein höheres Risiko haben, wenn sie eine Behandlung (DMT) abbrechen.
- **Ergebnisse:** Patient*innen, die die Behandlung abbrechen, bekamen schneller wieder Krankheitsaktivität (nach 16,3 Monaten) als diejenigen, die die Behandlung fortsetzten (nach 17,3 Monaten).
- **Risiko:** Das Risiko für neue Krankheitsaktivität war fast dreimal so hoch bei denen, die die Behandlung abbrachen.



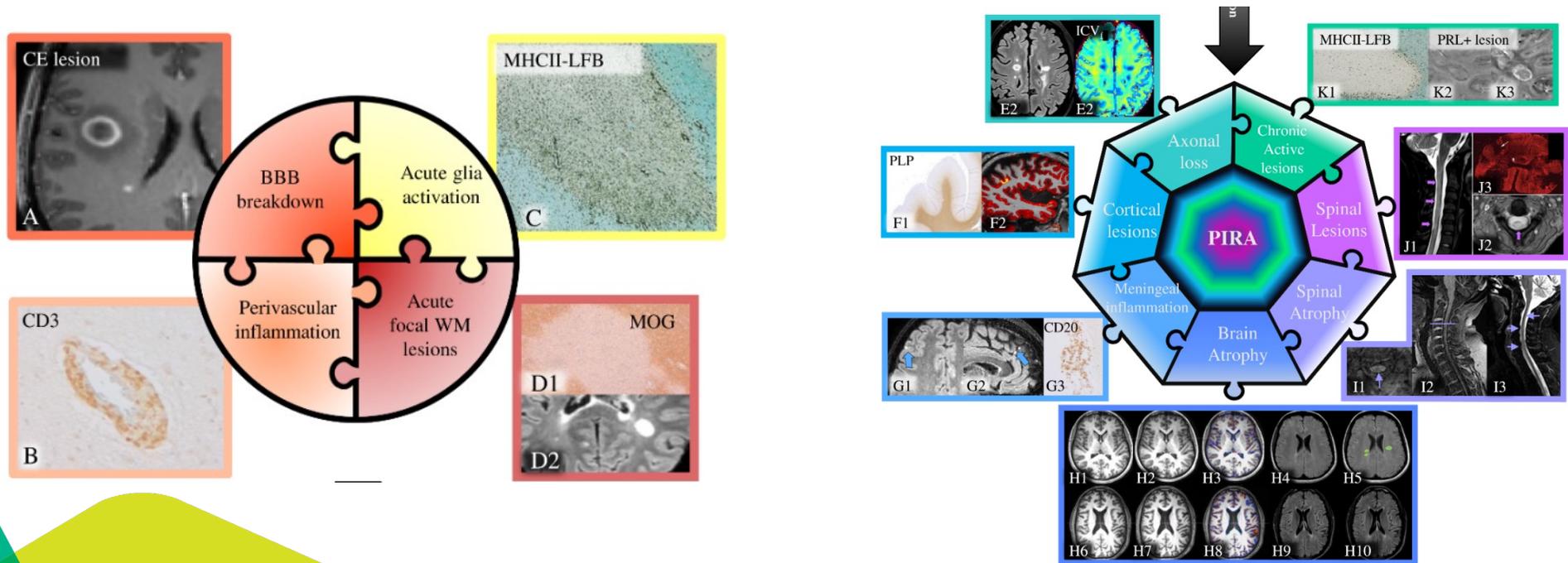
Fazit: Das Absetzen der DMT könnte das Risiko erhöhen, dass die Erkrankung bei älteren Patient*innen zurückkehrt.

Adaptiert nach Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, Engebretson E, Gustafson T, Miller AE. DISCOMS investigators. Lancet Neurol. 2023 Jul;22(7):568-577. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00154-0. PMID: 37353277.

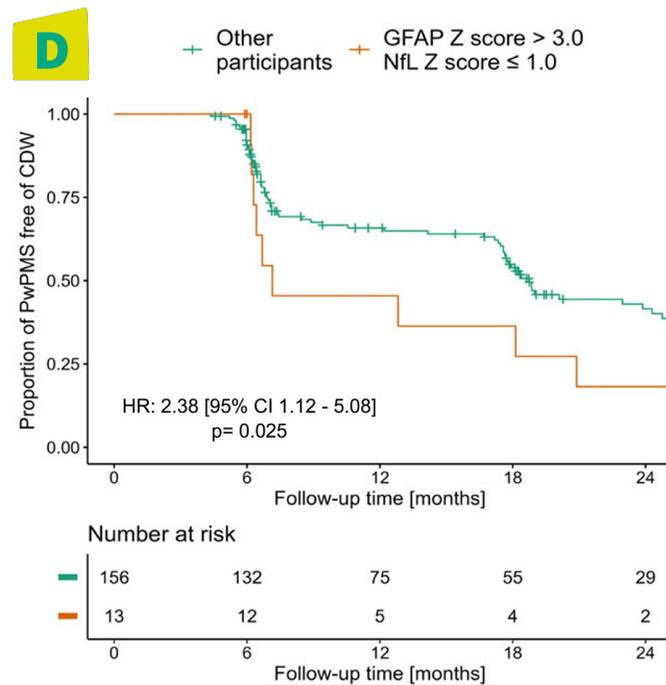
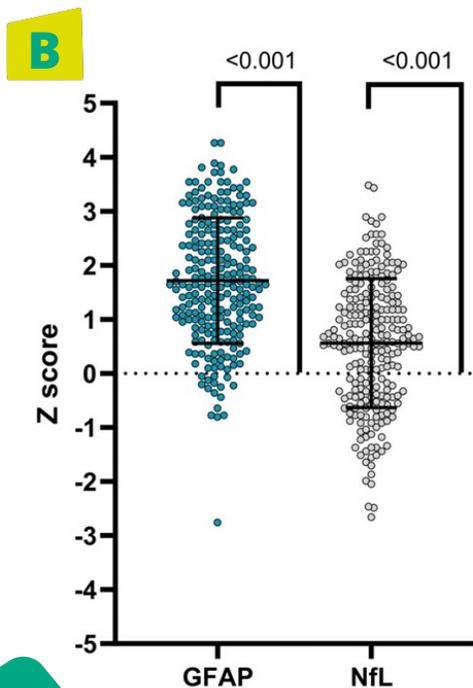
sNfL könnte das Monitoring zu erleichtern

- Nach 3–6 Monaten könnte unter einer Immuntherapie sNfL bestimmt werden.
- Bei hohem sNfL könnte ein MRT angeschlossen werden, bei niedrigem sNfL Fortführung der Therapie.

Weitere Biomarker: Pathomechanismen und treibende Faktoren Neurodegeneration



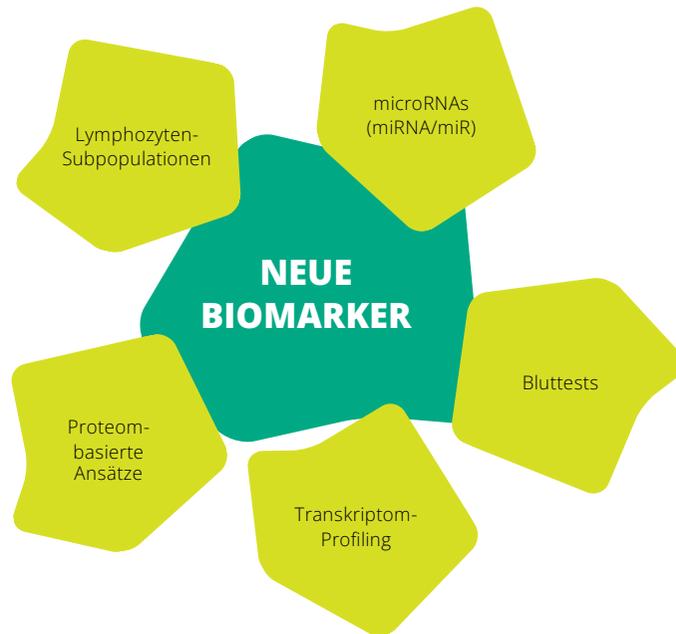
GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) als weiterer möglicher Marker für Progression



- In einer Studie zeigte sich, dass Patient*innen mit hohem GFAP-Z-Score und niedrigem NFL-Z-Score ein höheres Risiko für Behinderungszunahme aufwiesen.
- GFAP als Zusatz-Tool, um Progression früh zu erkennen

Zukunft der Biomarker – Science Fiction?

A

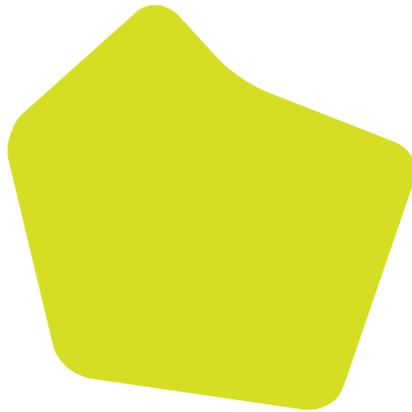


B



Adaptiert nach Maglio G et al. Int J Mol Sci. 2024 May 15;25(10):5412. doi: 10.3390/ijms25105412. PMID: 38791450; PMCID: PMC11121866.

FAZIT



- Etablierte Biomarker wie oligoklonale Banden (OKBs), Läsionen im cMRT, elektrophysiologische Untersuchungen
- Unterstützung durch sNfL als neues Diagnostikum zur Steuerung der Therapie
- Mögliche Anwendungsgebiete von sNfL:
 - Unterstützung bei Planung der ersten Immuntherapie
 - Monitoring: Stabilität der Erkrankung? Fortführung/Umstellung der Therapie?
 - Absetzen (Monitoring davor, danach)

➔ **Ausblick: neue MRT- und Blutmarker in der Entwicklung (u. a. GFAP)**

Abkürzungsverzeichnis

BBB	<i>Blood brain barrier</i>	Blut-Hirn-Schranke
BMI	<i>Body mass index</i>	Body Mass Index
CD3	<i>Cluster of differentiation 3</i>	Cluster of Differentiation 3
CE lesion	<i>Contrast enhancing lesion</i>	Kontrastmittelaufnehmende Läsion
CIS	<i>Clinically isolated syndrome</i>	Klinisch isoliertes Syndrom
cMRI	<i>Cranial magnetic resonance imaging</i>	kraniale Kernspinnbildgebung
cMRT	<i>Cranial magnetic resonance tomography</i>	kraniale Kernspintomographie
CNS	<i>Central nervous system</i>	Zentralnervensystem
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i>	Liquor cerebrospinalis
DMT	<i>Disease modifying therapy</i>	Verlaufsmodifizierende Therapie
ED	<i>Initial diagnosis</i>	Erstdiagnose
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>	Erweiterte Behinderungsstatus-Skala
EM	<i>Initial manifestation</i>	Erstmanifestation
FLC Dimer	<i>Free light chain dimer</i>	Freies Leichtkettendimer
FLC Monomers	<i>Free light chain monomer</i>	Freies Leichtkettenmonomer
GFAP	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>	Saures Gliafaserprotein
IFN	<i>Interferon</i>	Interferon
IFN β	<i>Interferon beta</i>	Interferon beta
LFB	<i>Ligand binding frequency</i>	Ligandenbindungsfrequenz

Abkürzungsverzeichnis

MHCII-LFB	<i>Major Histocompatibility Complex II</i>	Major-Histocompatibilitätskomplex II
microRNA	<i>Microribonucleic acid</i>	Mikro-Ribonukleinsäure
MOG	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MRT	<i>Magnetic resonance tomography</i>	Magnetresonanztomographie
N.	<i>Nerve</i>	Nerv
NfL	<i>Neurofilament light</i>	Neurofilament Leichtkette
OCBs	<i>Oligoclonal bands</i>	Oligoklonale Banden
OKBs	<i>Oligoclonal bands</i>	Oligoklonale Banden
PBO	<i>Placebo</i>	Placebo
PIRA	<i>Progression independent of relapse activity</i>	Schubfreie Verschlechterung von Symptomen
PLP	<i>Pyridoxal 5'-phosphate</i>	Pyridoxal 5'-phosphat
PMMS	<i>Primary progressive multiple sclerosis</i>	Primär progrediente multiple Sklerose
PRL	<i>Paramagnetic rim lesion</i>	Läsion mit paramagnetischem Rand
RBN	<i>Retrobulbar optic neuritis</i>	Retrobulbäreneuritis
RIS	<i>Radiologically isolated syndrome</i>	Radiologisch isoliertes Syndrom
RMS	<i>Relapsing multiple sclerosis</i>	Remittierende multiple Sklerose (schubförmige multiple Sklerose)
RRMS	<i>Relapsing remitting multiple sclerosis</i>	Schubförmig-remittierende multiple Sklerose
sNfL	<i>Neurofilament light in serum</i>	Neurofilament Leichtkette im Serum
SPMS	<i>Secondary progressive multiple sclerosis</i>	Sekundär progrediente multiple Sklerose
THV	<i>Thalamic volume</i>	Thalamusvolumen
WM	<i>White matter</i>	Weißer Substanz
Z-scores	<i>Z scores</i>	Z-Scores
ZNS	<i>Central nervous system</i>	Zentralnervensystem

Quellen

Abdelhak A, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024 Feb;11(2):477-485. doi: 10.1002/acn3.51969. Epub 2023 Dec 19.

Bittner et al. EBioMedicin. 2020

Calabrese M. Ann Neurol. 2024 Apr 3. doi: 10.1002/ana.26913. Epub ahead of print. PMID: 38568026.

Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, Engebretson E, Gustafson T, Miller AE. DISCOMS investigators. Lancet Neurol. 2023 Jul;22(7):568-577. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00154-0. PMID: 37353277.

Faissner et al. Nature Reviews Drug Discovery, 2019

Khalil M et al. Nat Rev Neurol. 2024 May;20(5):269-287.

Lassmann, H. Targets of therapy in progressive MS. Mult. Scler. 23, 1593–1599 (2017).

Maglio G et al. Int J Mol Sci. 2024 May 15;25(10):5412. doi: 10.3390/ijms25105412. PMID: 38791450; PMCID: PMC11121866.

Reich D et al. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):169-180.

Sen MK et al. J Neurol. 2023 Apr;270(4):1908-1930. doi: 10.1007/s00415-022-11507-y. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36520240.

Univ.-Prof. Dr. med.
Simon Faissner



Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum der
Ruhr-Universität Bochum,
St. Josef-Hospital

Langjähriger klinischer und wissenschaftlicher MS-Schwerpunkt.

Wissenschaftlich u. a. ausführliche klinische und paraklinische Charakterisierung von verschiedenen longitudinalen MS-Kohorten mit dem Ziel, Biomarker und therapeutische Ziele zu identifizieren, um Krankheitsaktivität und Progression zu reduzieren.