

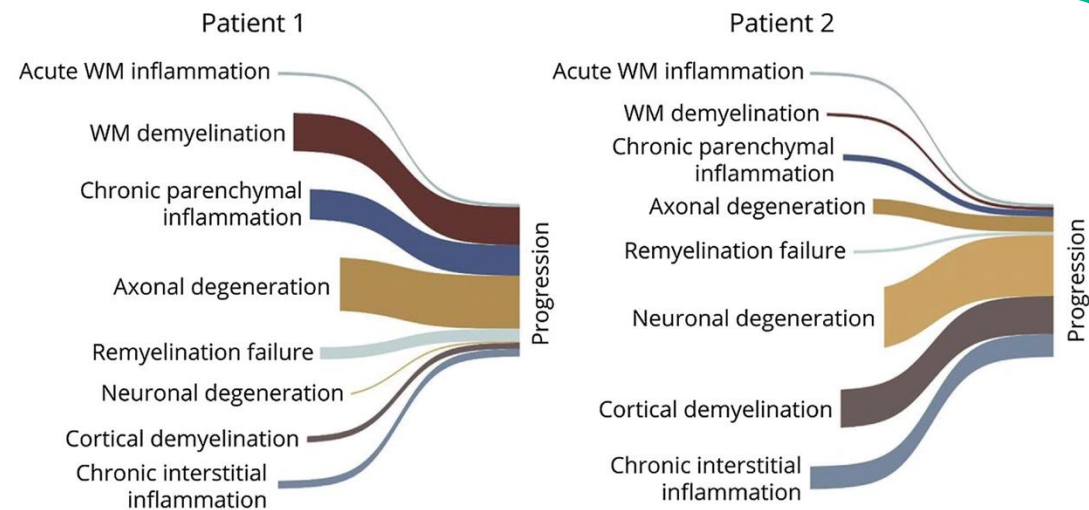
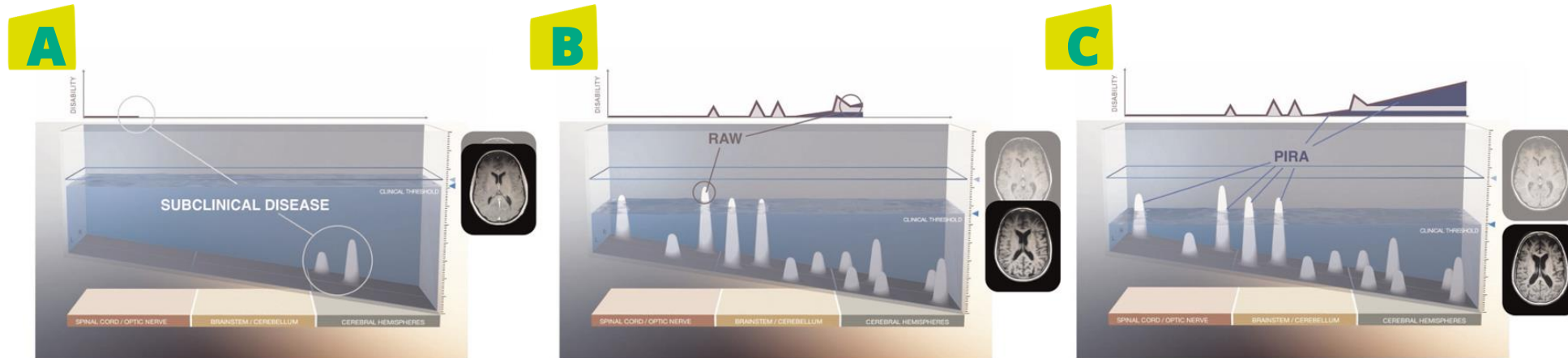
sNfL in der Behandlung der Multiplen Sklerose

Univ.-Prof. Dr. med. Simon Faissner
Geschäftsführender Oberarzt
Universitätsklinik für Neurologie, Ruhr-Universität Bochum,
St. Josef-Hospital

Interessenskonflikte

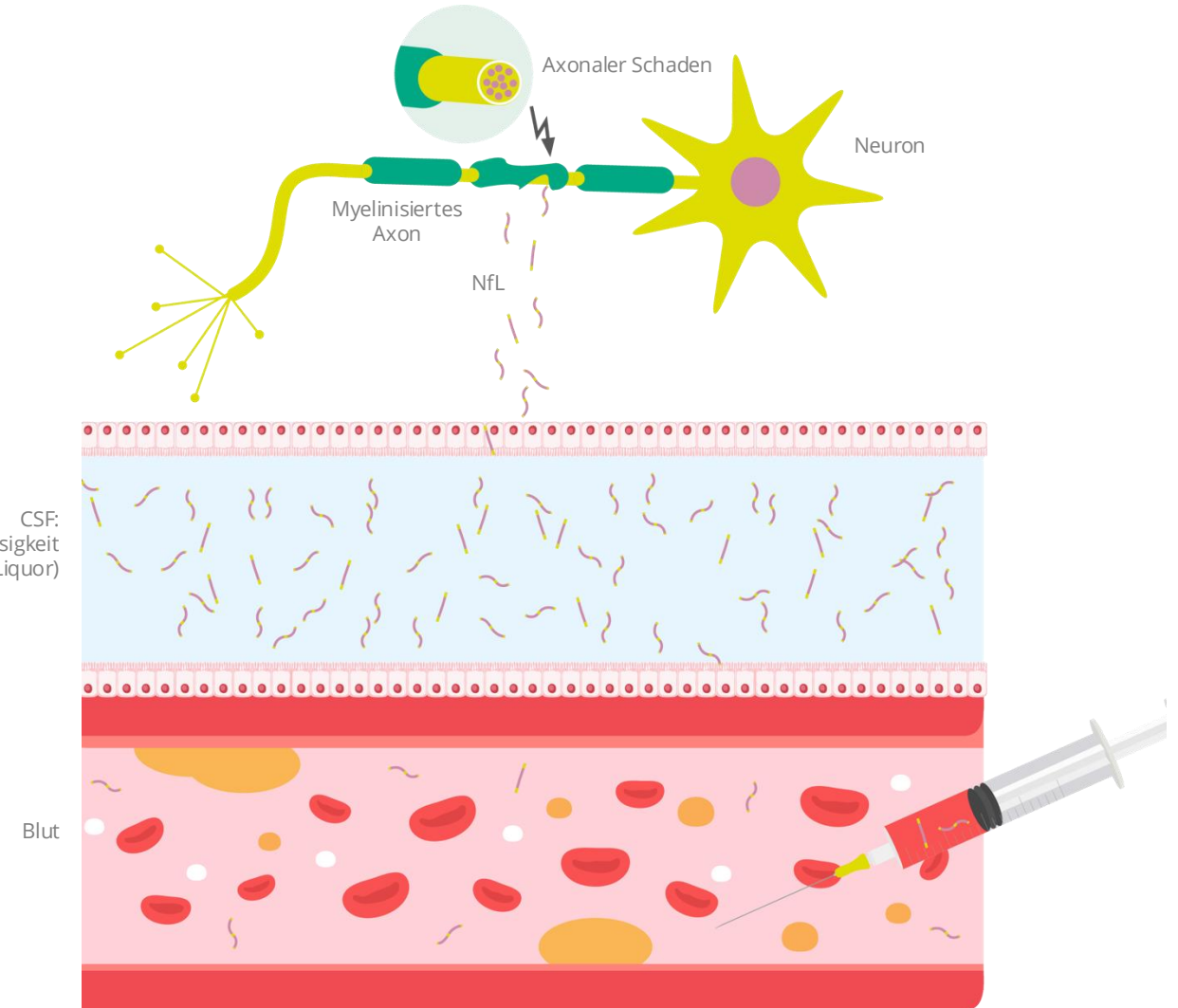
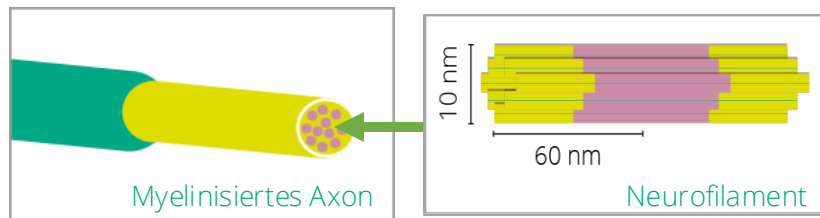
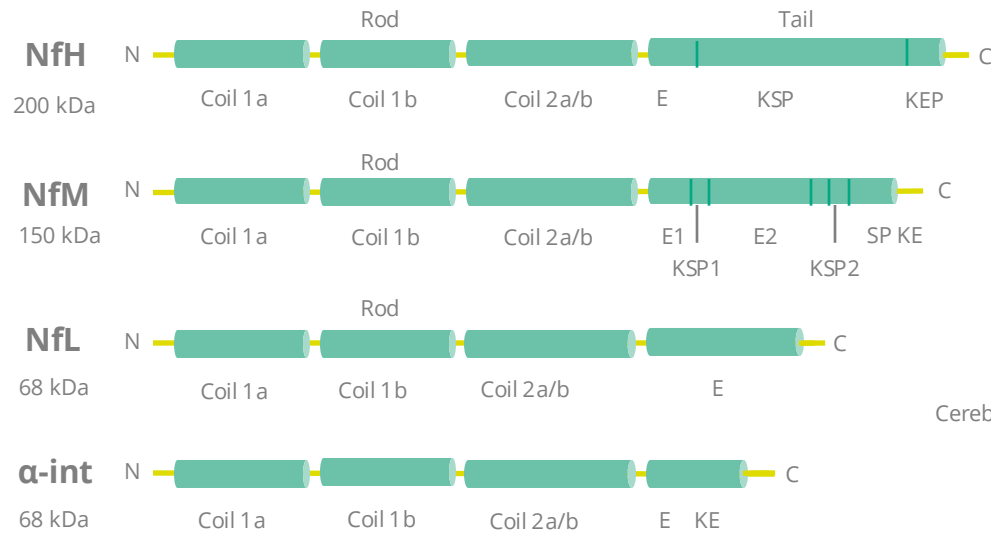
- SF erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit von Academy2, Biogen, BMS, Celgene, Genesis Pharma, Janssen, Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche, Sanofi. Seine Forschung wird von der Ruhr-Universität Bochum, der DFG, DMSG, der Hertie Stiftung, der Stiftung für therapeutische Forschung, Lead Discovery GmbH, Neuraxpharm und Novartis unterstützt.
- Novartis unterstützt dieses Referat. Novartis ist nicht für den Inhalt des Referats verantwortlich. Thema und Inhalt des Referates obliegen der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.

MS als Erkrankungskontinuum

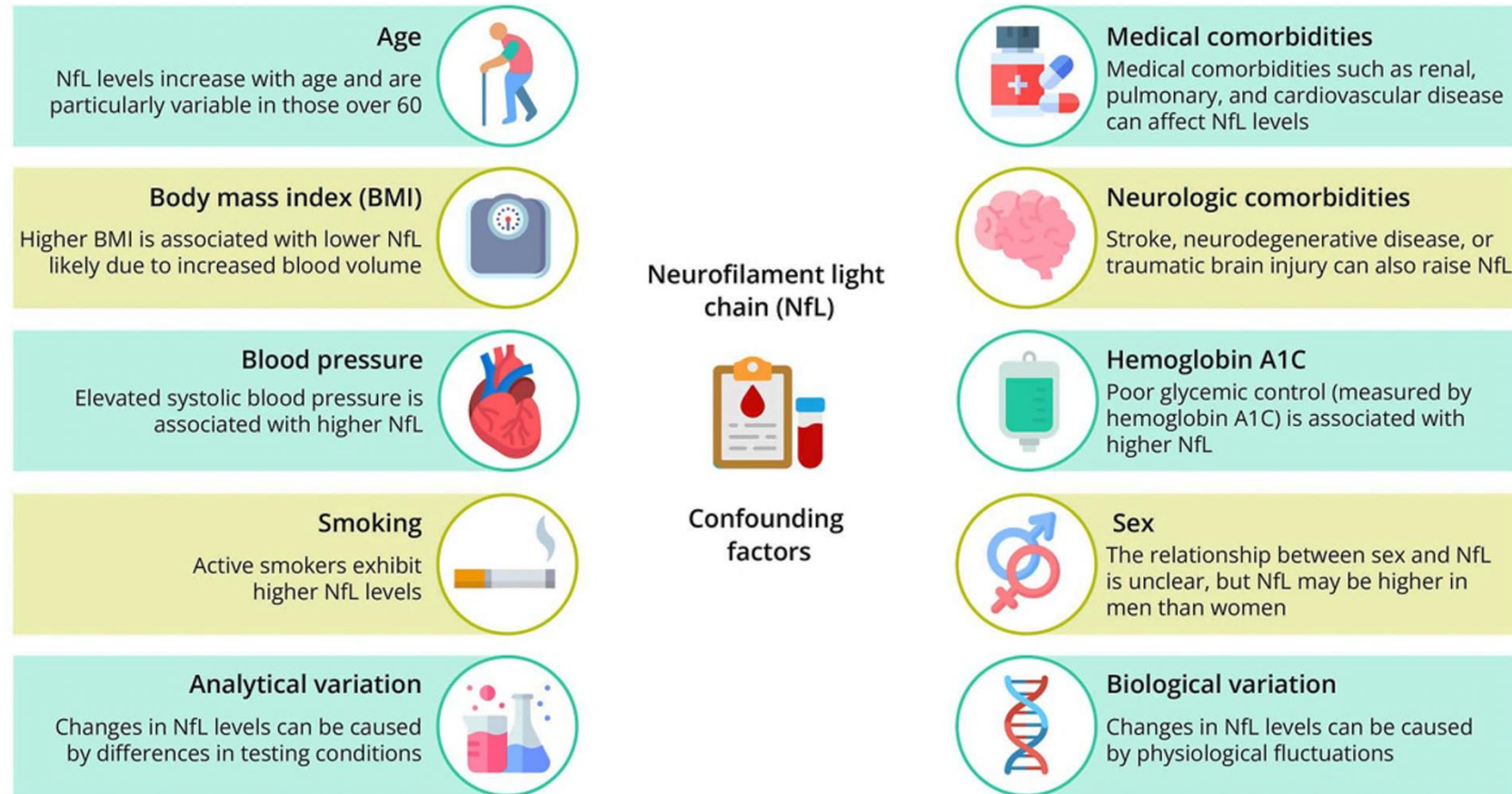


Was sind Neurofilamente?

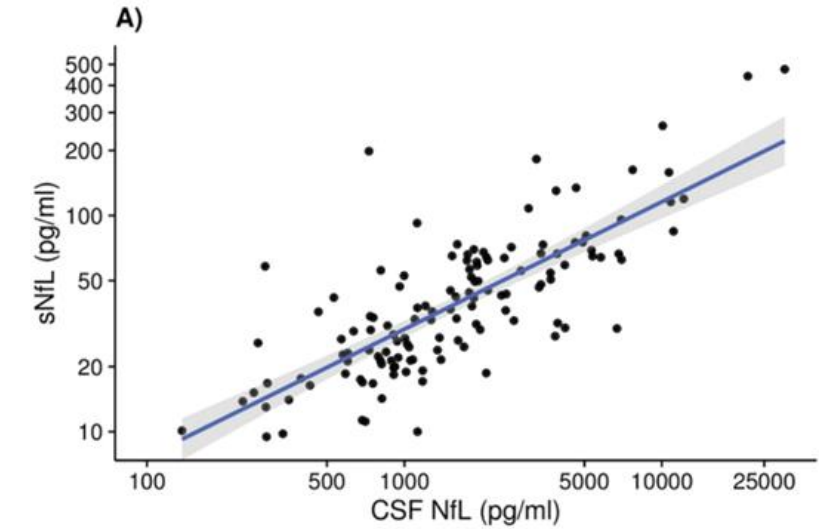
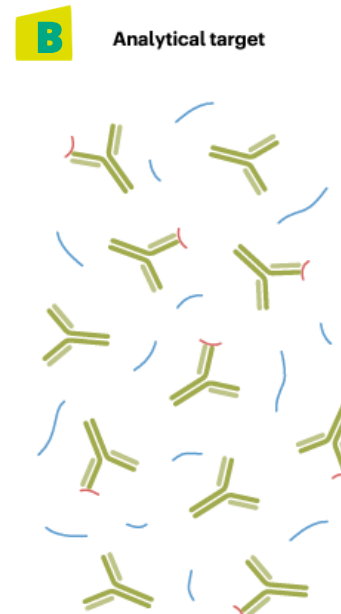
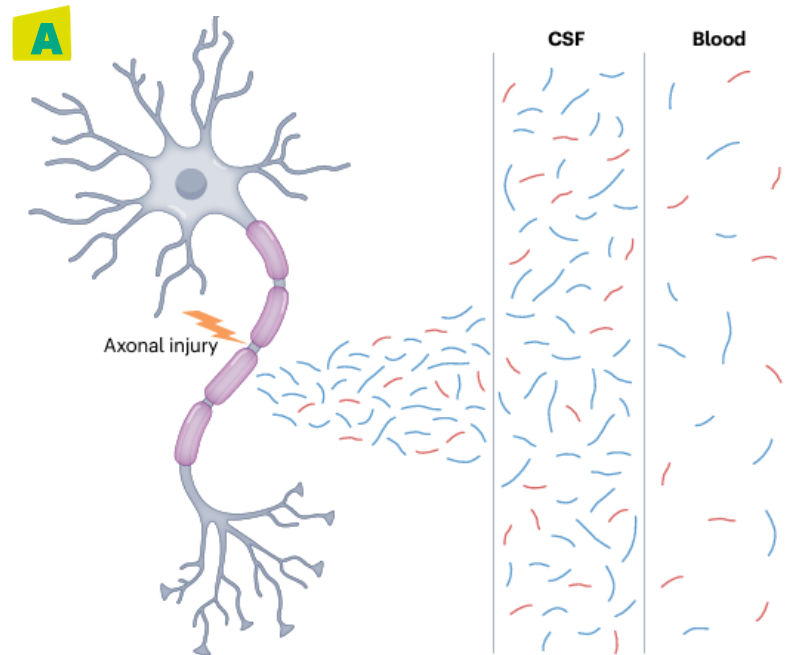
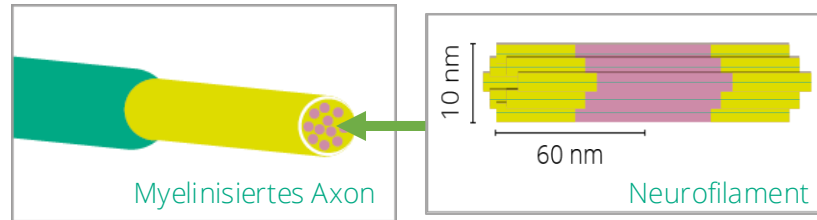
Neurofilament's subunits



Was beeinflusst die Freisetzung von Neurofilament?

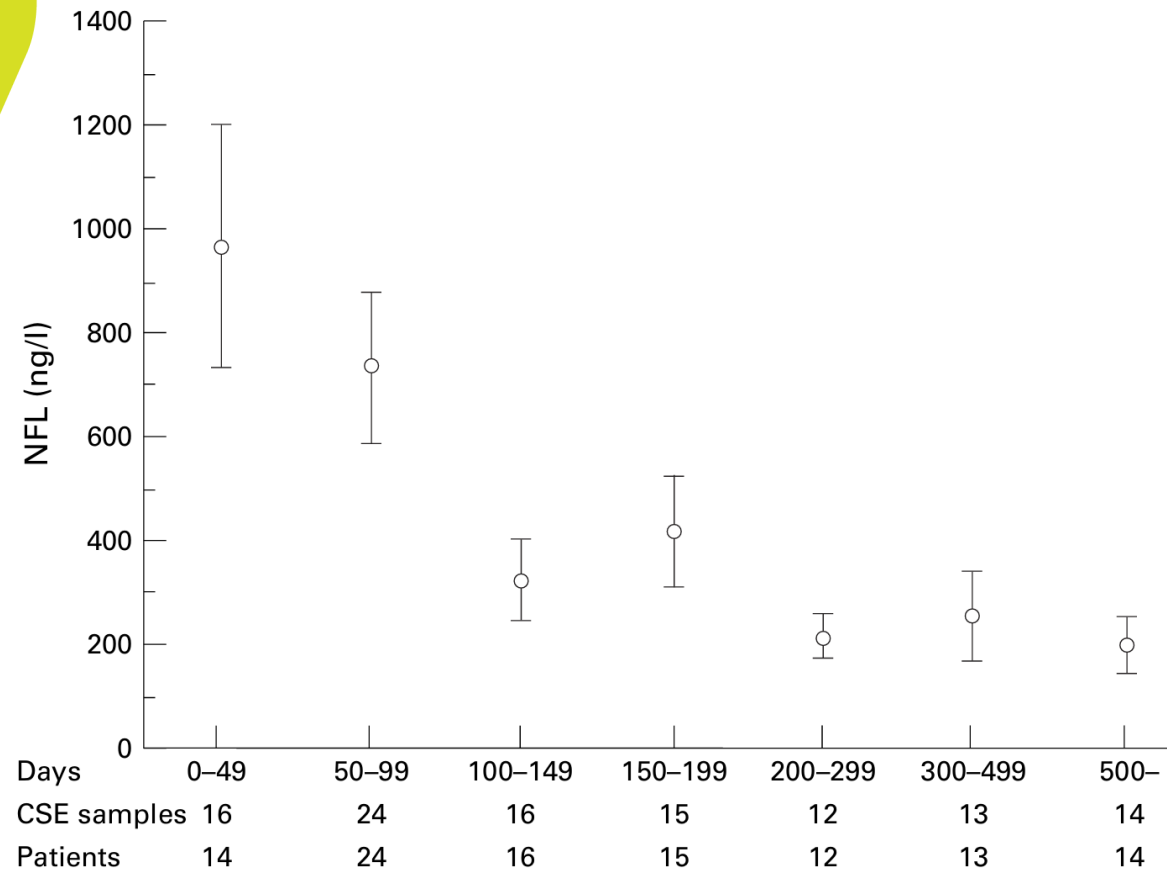


Messung von Neurofilament in Liquor und Serum



NfL in Serum und Liquor korrelieren stark miteinander

Erste Beschreibung von erhöhtem NfL im Liquor bei MS



Lycke JN et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Mar;64(3):402-4

402

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:402-404

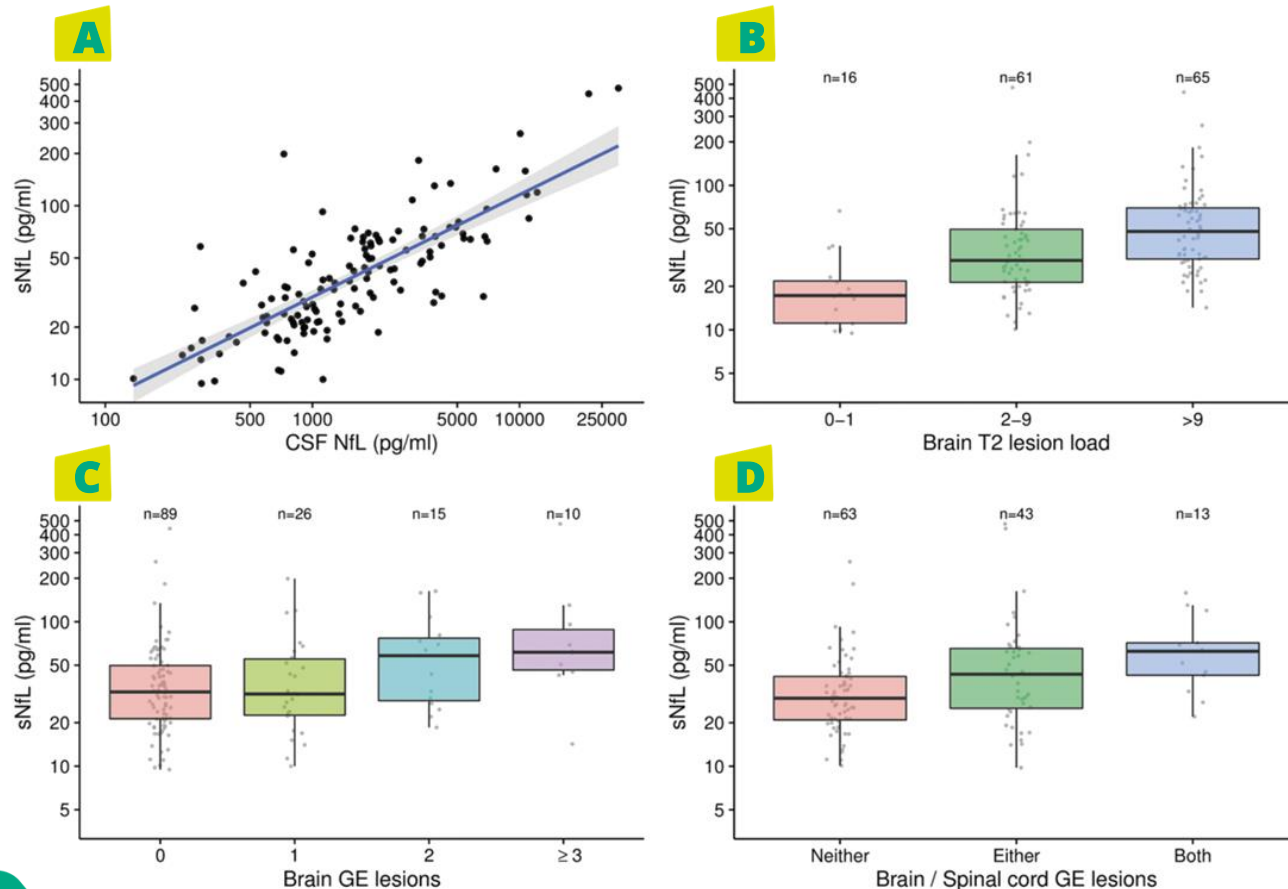
SHORT REPORT

Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis

J N Lycke, J-E Karlsson, O Andersen, L E Rosengren

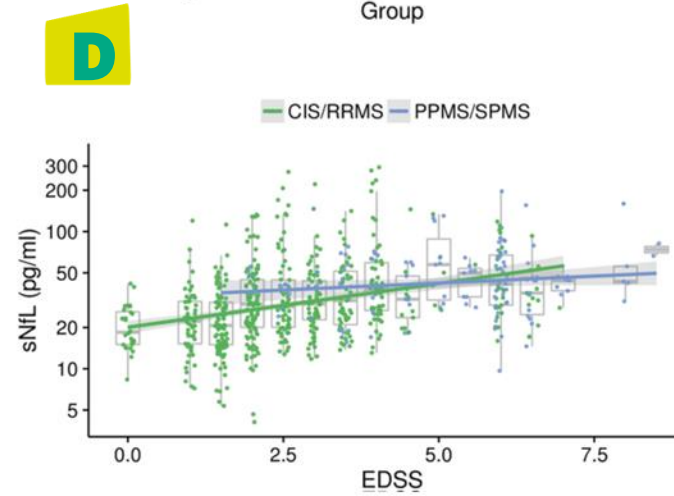
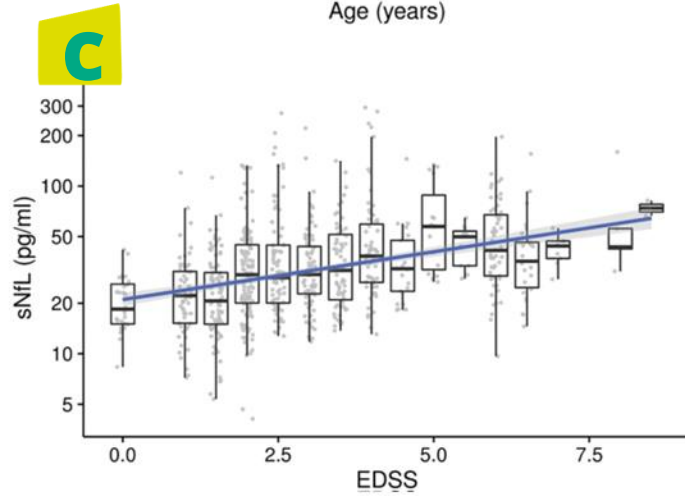
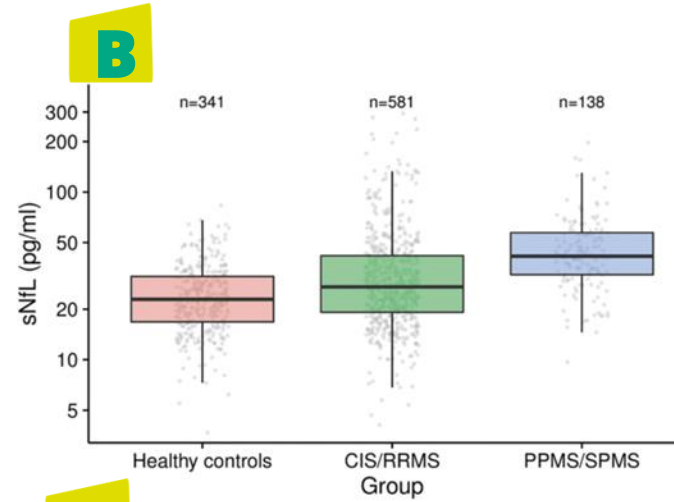
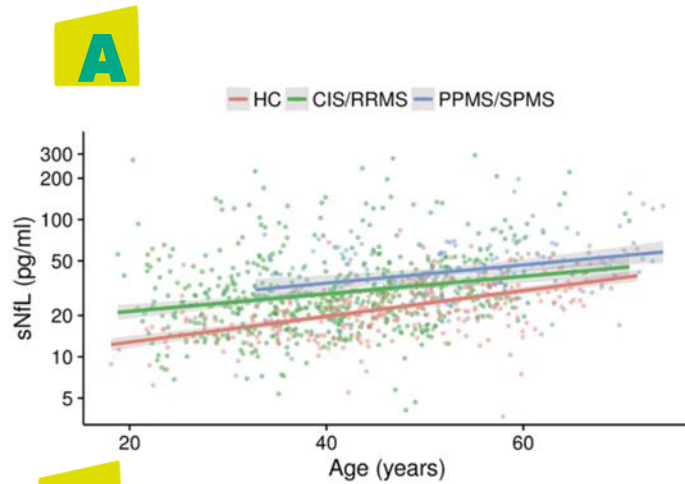
- Erhöhte NfL-Werte im Liquor bei Patient*innen mit schubförmiger MS im Vergleich zu Gesunden ($p < 0,001$).
- 78 % der MS-Patient*innen zeigten erhöhte NfL-Konzentrationen.
- Korrelationen mit Behinderungsgrad, Schubrate und Zeit seit letztem Schub.

sNfL korreliert mit Läsionslast



- **sNfL-Nachweis:** Höhere sNfL-Werte bei MS-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($p < 0.001$), starke Korrelation zwischen CSF-NfL und sNfL ($\beta = 0.589$, $p < 0.001$).
- **Läsionen:** Höhere sNfL-Werte bei Gd+ Läsionen im Gehirn oder Rückenmark (43,4 pg/ml) und noch höher bei Läsionen in beiden (62,5 pg/ml).
- **Klinische Assoziationen:** sNfL korreliert unabhängig mit EDSS ($\beta = 1.105$, $p < 0.001$) und Schubaktivität ($\beta = 1.430$, $p < 0.001$).
- **Therapieeffekte:** Niedrigere sNfL-Werte unter krankheitsmodifizierender Therapie ($\beta = 0.818$, $p = 0.003$).
- **Prognostischer Wert:** sNfL-Werte über dem 97,5. Perzentil korrelieren mit höherem Risiko für Schübe (IRR = 1.94) und EDSS-Verschlechterung (OR = 2.41).

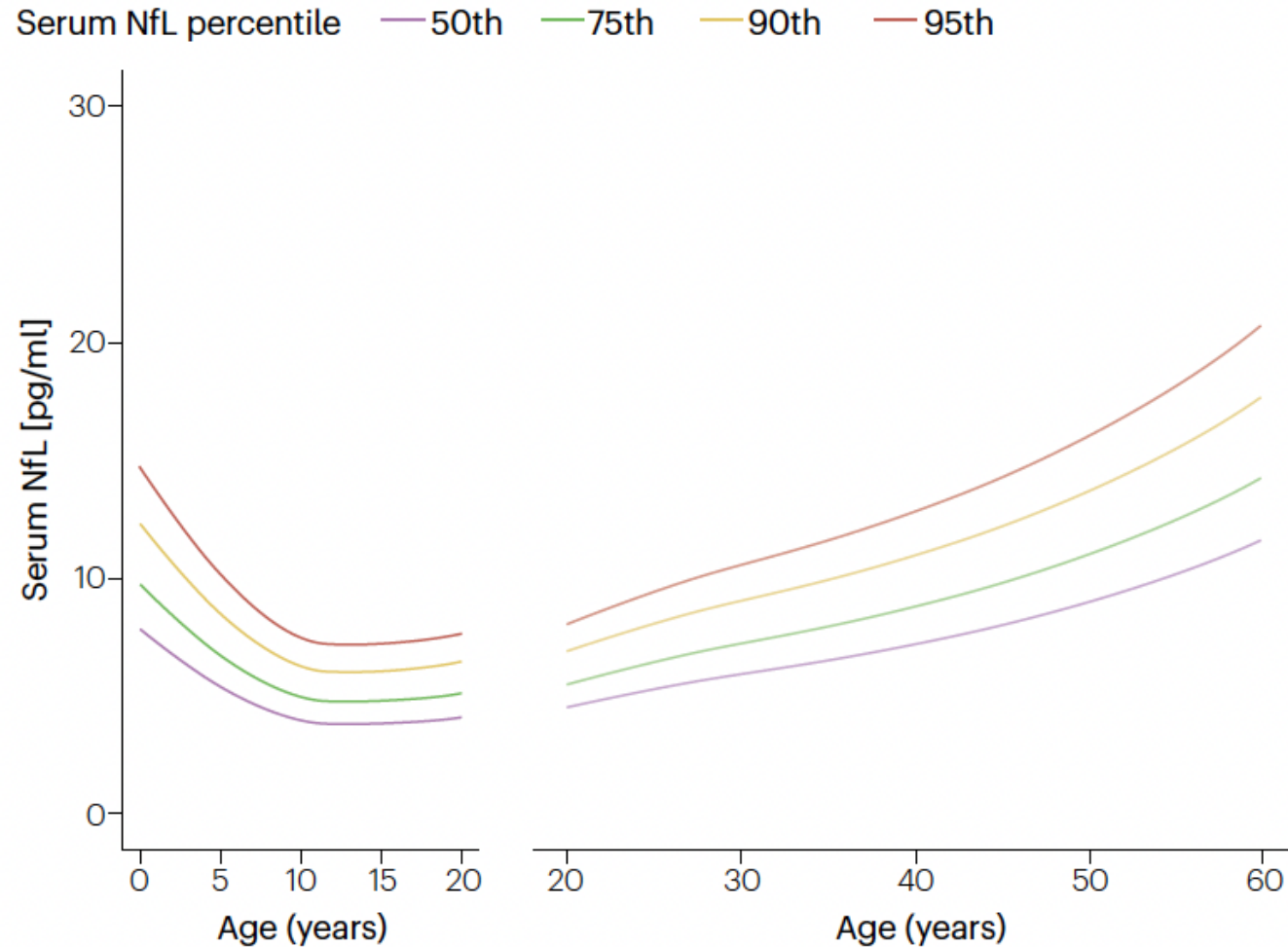
sNfL und Alter



Was sagen uns individuelle sNfL-Werte?

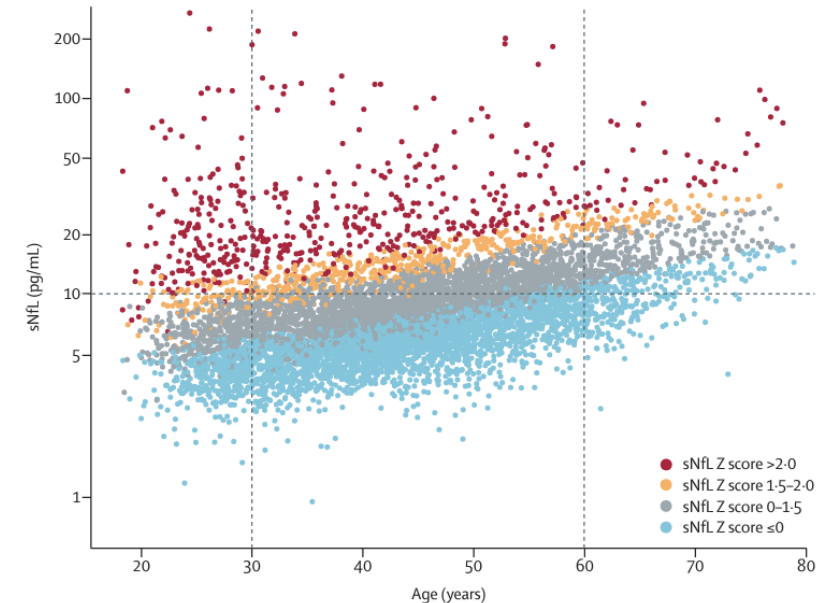
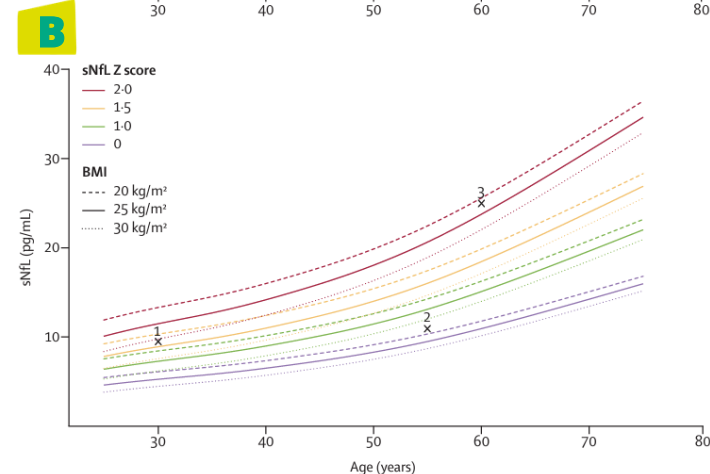
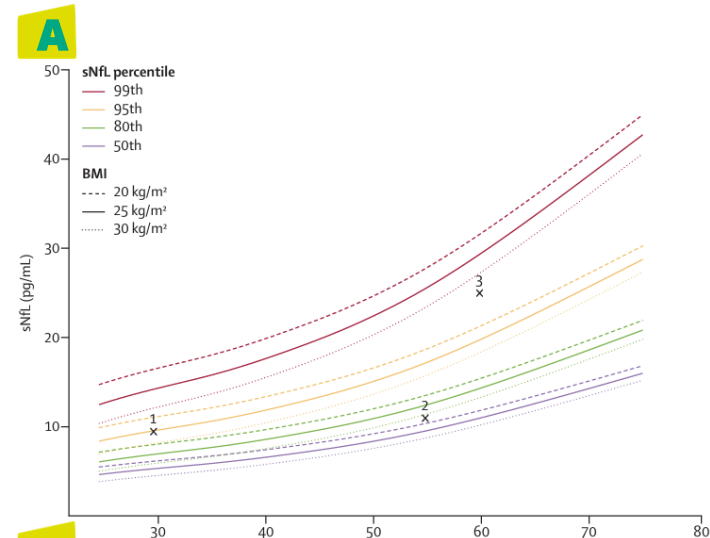
- Patient*in 1 (30 Jahre, BMI 25): sNfL 9,5 pg/mL
- Patient*in 2 (55 Jahre, BMI 25): sNfL 11,0 pg/mL
- Patient*in 3 (60 Jahre, BMI 30): sNfL 25 pg/mL

Altersabhängige Perzentilen für Serum-NfL



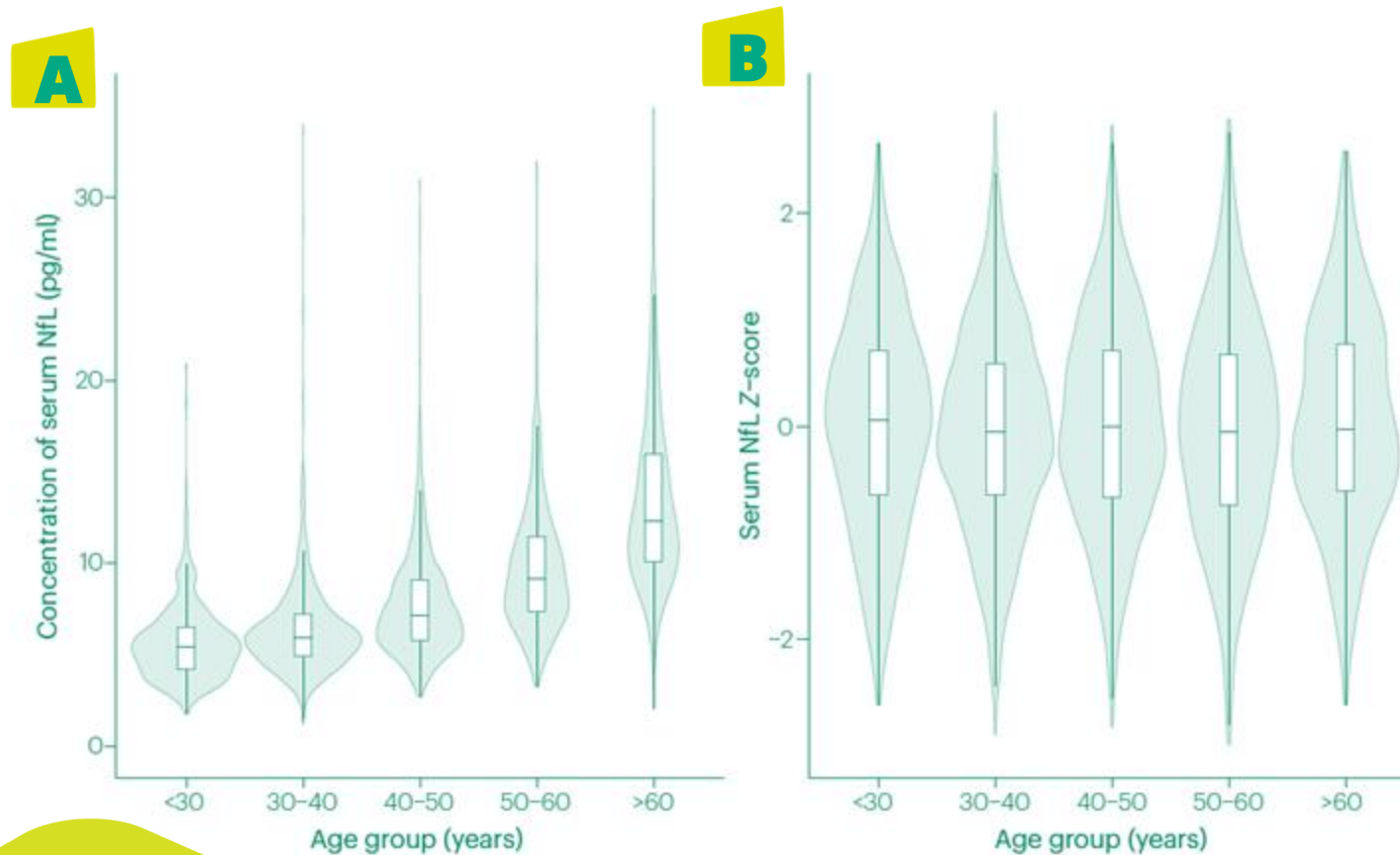
Entwicklung eines individuellen Modells: Z-Scores zur Stratifizierung

Number of participants (n=1313)	
Demographic data	
Sex	
Female	883 (67.3%)
Male	430 (32.7%)
Age, years	40.5 (31.5–49.2)
Ethnicity	
White	1291 (98.3%)
Other	22 (1.7%)
Clinical data, samples, and follow-up	
Disease course	
Relapsing multiple sclerosis	1238 (94.3%)
Secondary progressive multiple sclerosis	75 (5.7%)
Disease duration, years	6.6 (1.9–13.8)
Relapses in past year, n	0.5 (0–70)
EDSS score	2.0 (1.5–3.0)
Serum samples per patient, n	6.0 (3.0–8.0)
Duration of follow-up, years	5.6 (3.2–7.2)
Disease-modifying treatment at inclusion	
High-efficiency monoclonal antibody therapies*	303 (23.1%)
Oral therapies†	453 (34.5%)
Platform compounds‡	169 (12.9%)
Other§	12 (0.9%)
Untreated	376 (28.6%)



- Patient*in 1 (30 Jahre, BMI 25): sNfL 9,5 pg/mL, 95. Perzentil, Z-Score 1,64 → erhöht.
- Patient*in 2 (55 Jahre, BMI 25): sNfL 11,0 pg/mL, 68. Perzentil, Z-Score 0,47 → Normalbereich.
- Patient*in 3 (60 Jahre, BMI 30): sNfL 25 pg/mL, 98,6. Perzentil, Z-Score 2,2 → erhöht.

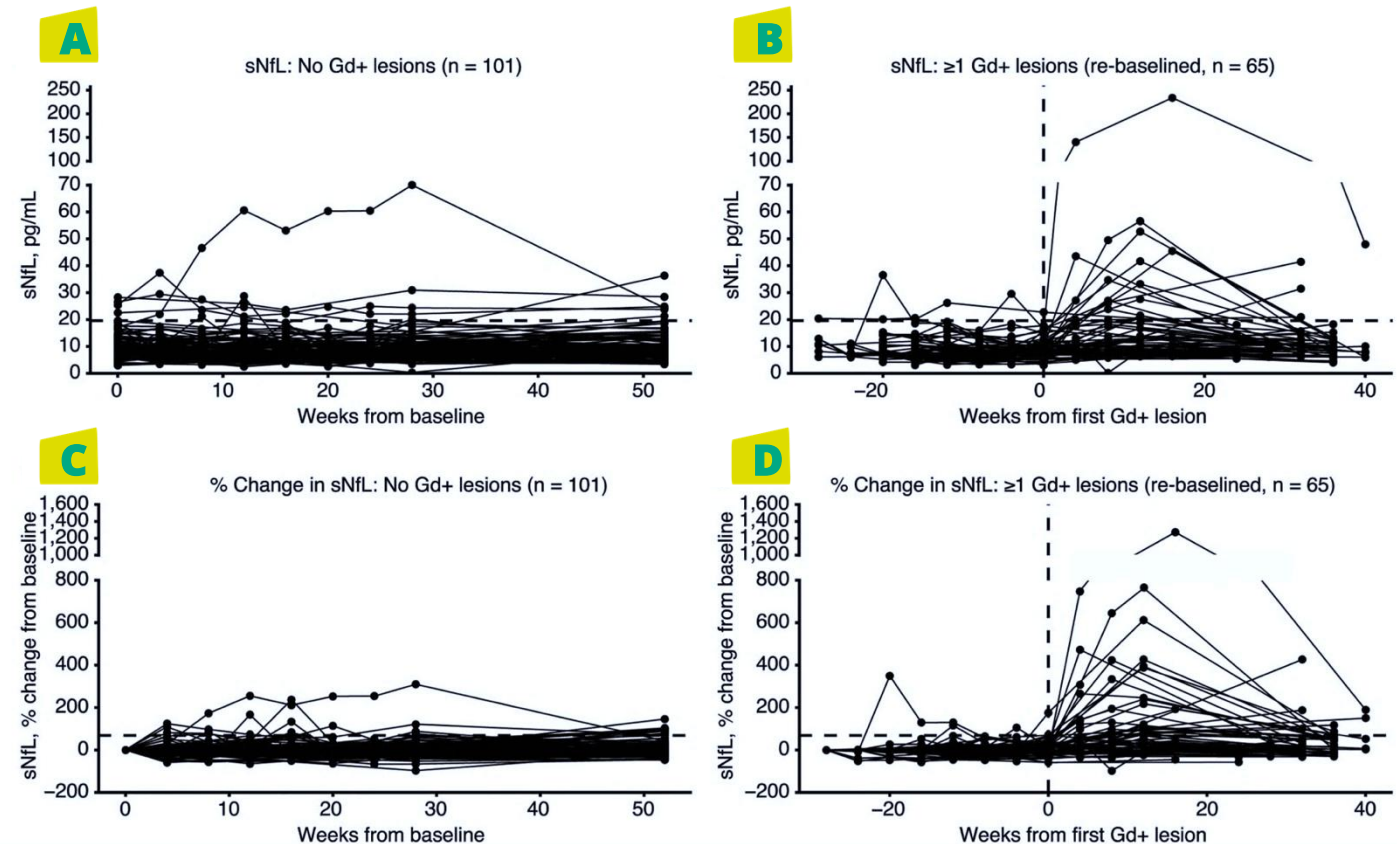
Absolutwerte und Z-Scores



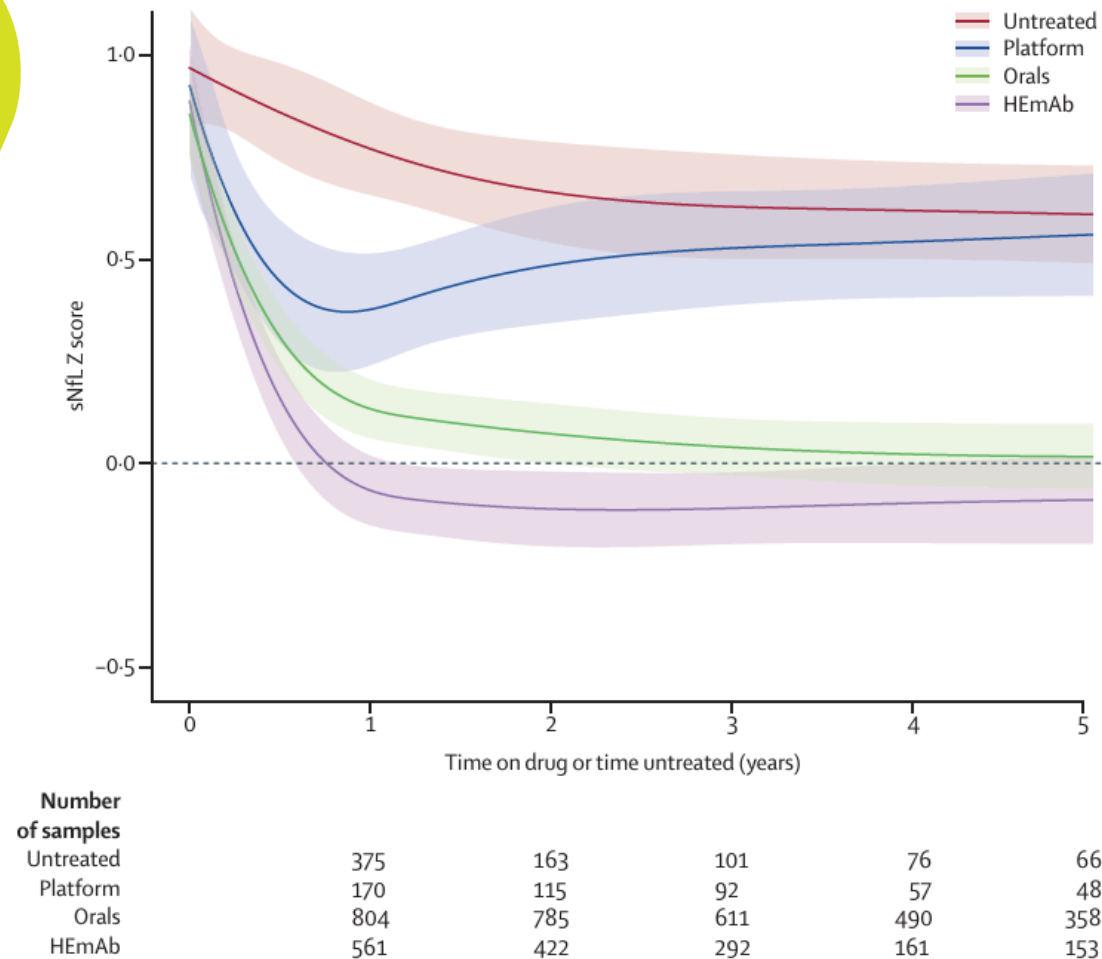
- Serum-NfL steigt altersabhängig physiologischerweise an.
- Z-Scores standardisieren sNfL abhängig vom Alter sowie dem BMI.

Zeitlicher Zusammenhang zwischen MR-Aktivität und sNfL

- **Ziel:** Untersuchung von sNfL-Dynamik und MS-Aktivität während einer 24-wöchigen Natalizumab-Pause (RESTORE Trial)
- **Methoden:** 166 MS-Patient*innen wurden alle 4 Wochen per MRT und sNfL analysiert.
- **Ergebnisse:** sNfL stieg bei Gd+ Läsionen an (12,1 vs. 3,2 pg/mL, $p = 0,003$); 71 % ohne signifikanten Anstieg.
- **Dynamik:** sNfL-Anstieg verzögert, Maximum 8 Wochen nach Gd+ Läsionen.
- **Fazit:** sNfL korreliert mit Gd+ Läsionen, bleibt jedoch ein eingeschränkt sensibler Biomarker.

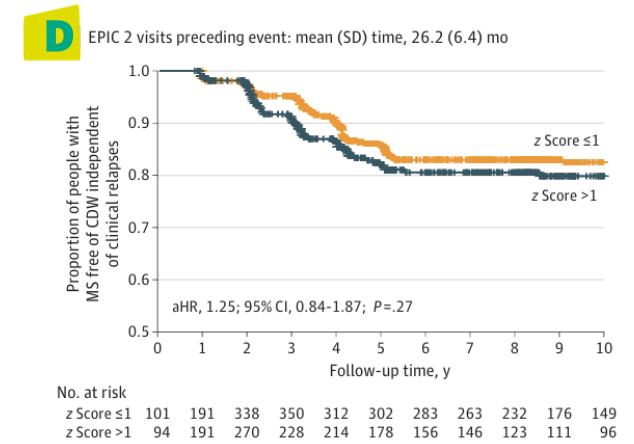
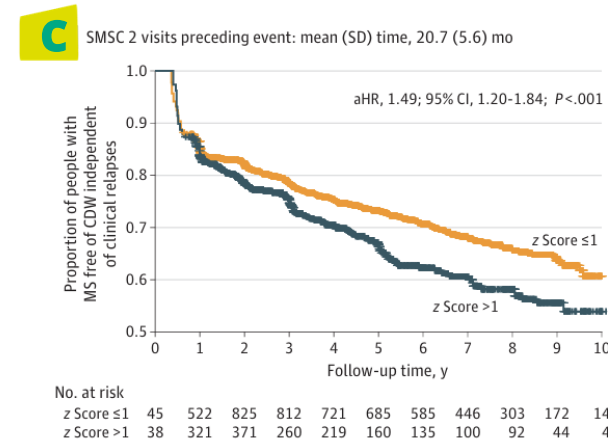
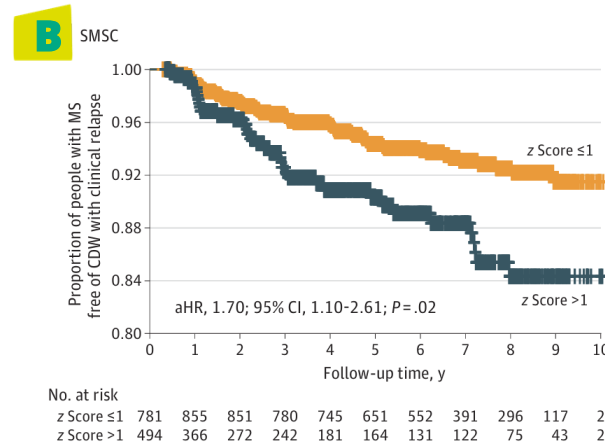
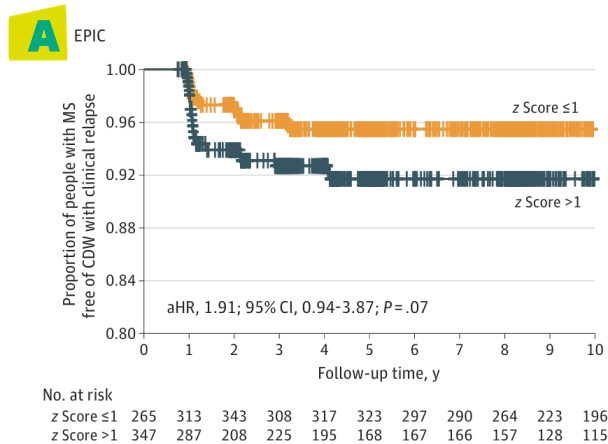


sNfL sank unter hocheffektiven Therapien am deutlichsten ab



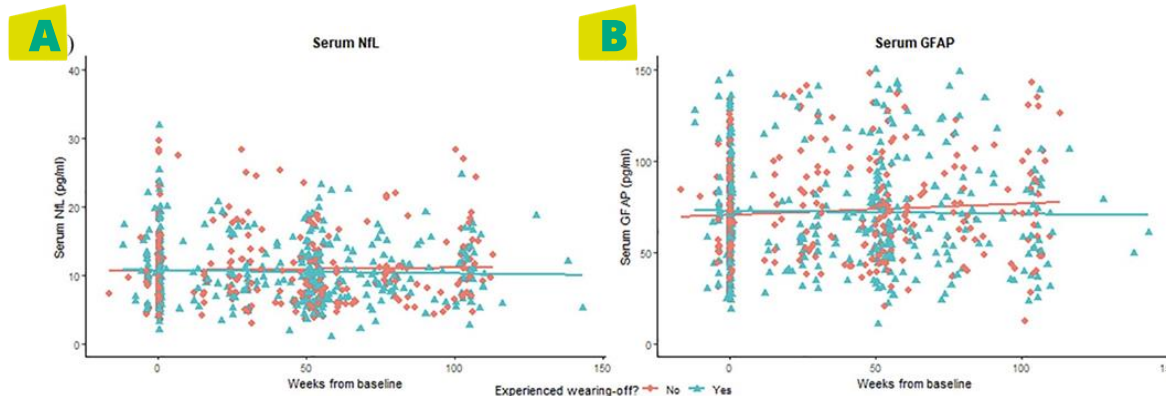
- **Monoklonale Antikörper:** sNfL-Z-Werte sanken langfristig auf Werte, die mit der Kontrollgruppe vergleichbar sind.
- **Orale Therapien:** sNfL-Z-Werte sanken ebenfalls, aber weniger stark als bei Antikörpern.
- **Plattformtherapien:** sNfL-Z-Werte blieben langfristig erhöht ($p < 0,0001$).
- Durch Validierungskohorte der schwedischen MS-Datenbank ($n = 4341$) bestätigt.

sNfL prognostisch für künftige Behinderungsprogression



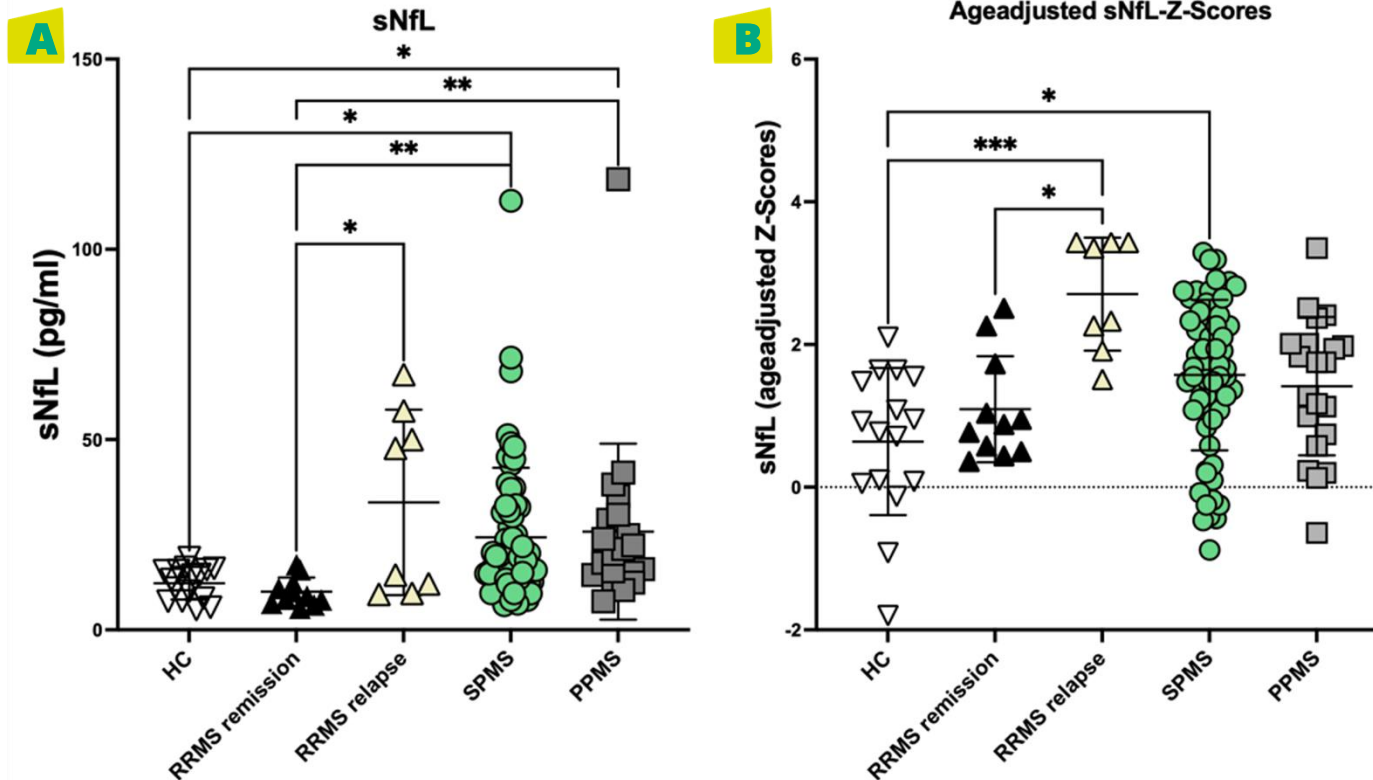
- **Methode:** Zwei MS-Kohorten (EPIC, SMSC) mit 1899 Patient*innen und 12.807 Visiten.
- **Ergebnisse:** Bei CDW mit Schüben (CDW-R) war NfL 1 Jahr vorher erhöht (EPIC: +0.71 Z-Score, SMSC: +0.32).
- Bei schubunabhängiger bestätigter Behinderungszunahme (CDW-NR) war NfL bereits 1-2 Jahre vorher leicht erhöht (EPIC: +0.23 bis +0.27, SMSC: +0.09 bis +0.28).
- Ergebnisse bestätigten sich bei Patient*innen mit schubförmiger MS.

sNfL reagierte nicht bei Wearing-off



- sNfL und sGFAP als potenzielle Marker für Natalizumab-bedingte Wearing-Off-Symptome (WoS) bei MS-Patient*innen untersucht.
- **Studienergebnisse:** Von 364 Teilnehmer*innen zeigten 55,5 % WoS, während 44,5 % keine WoS berichteten.
- Keine Verbindung zwischen Biomarker-Niveaus (sNfL, sGFAP) und WoS zu irgendeinem Zeitpunkt, weder longitudinal noch prädiktiv.
- **Schlussfolgerung:** Neuronale und axonale Schäden höchstwahrscheinlich nicht die Ursache von WoS.

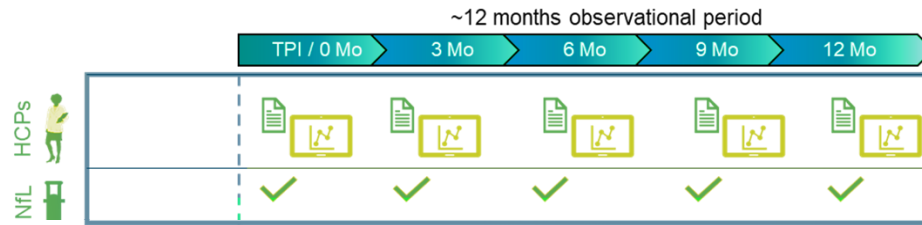
Untersuchung von sNfL in einer Real-World-Kohorte: im Schub erhöht



- sNfL wurde bei n = 16 gesunden Kontrollpersonen (HC), n = 11 RRMS-Patient*innen in Remission, n = 8 RRMS-Patient*innen mit aktuellem Schub, n = 63 SPMS-Patient*innen und n = 21 PPMS-Patient*innen gemessen.

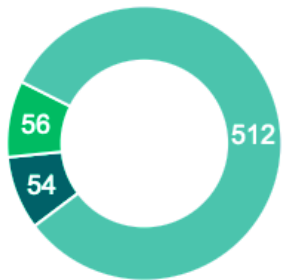
Dargestellt ist der Mittelwert $\pm$ SD für jede Patient*innengruppe. Die Daten wurden mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test und dem post-hoc Dunn-Mehrfachvergleichstest analysiert. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001.

NeofilLos – sNfL in der Praxis



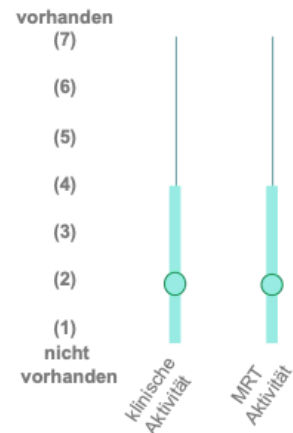
- n = ca. 100 Neurolog*innen, n = ca. 900 Patient*innen.
- sNfL hilft 94,2 % der Neurolog*innen bei der Beurteilung, ob Patient*innen stabil unter DMT sind.
- 44 % der Neurolog*innen würden eher eine Therapieanpassung in Erwägung ziehen, wenn es mehr Evidenz gäbe.

Therapiestatus
(n = 622)

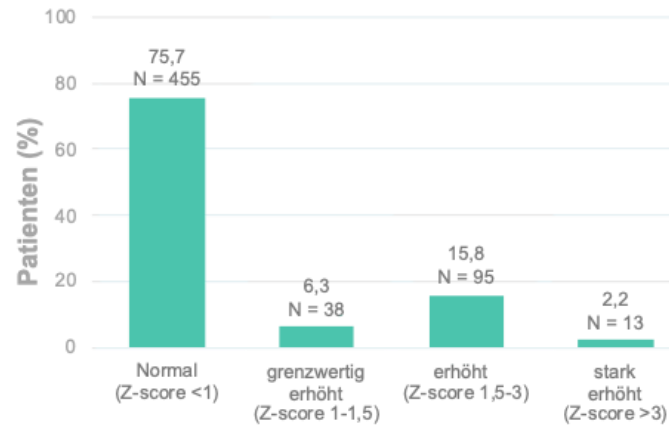


- naiv
- Therapiepause
- auf Therapie

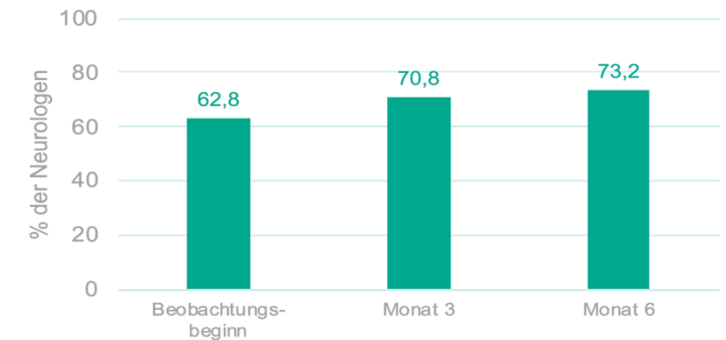
**Einschätzung
Krankheitsaktivität***
(n = 407)



sNfL-Werte bei Baseline
(n = 622)



**(Theoretisches) Erwägen einer
Therapieanpassung bei erhöhten sNfL-Werten**



NeofilLos: NeofilLos ist eine prospektive Datensammlung an ca. 100 Zentren in Deutschland mit ca. 900 geplanten RMS Patienten, die *Einschätzung des Arztes auf einer 7-Punkte Skala; Punkte kennzeichnen den Median, Balken zeigen die IQR, Inter Quartile Range Adaptiert nach Akgün et al, P034 at ACTRIMS Forum 2024

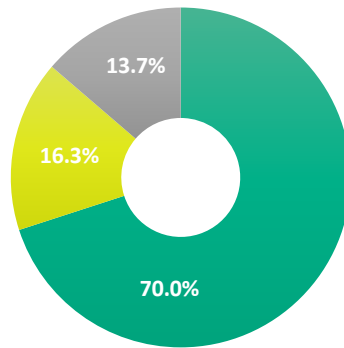
Veränderungen des Einsatzes von Kategorie 3 Medikamenten

THERAPEUTIC ADVANCES in neurological disorders

Shifting from the treat-to-target to the early highly effective treatment approach in patients with multiple sclerosis – real-world evidence from Germany

Papukchieva S, Stratil AS, Kahn M, Neß NH, Hollnagel-Schmitz M, Gerencser V, Rustemeier J, Eberl M, Friedrich B, Ziemssen T

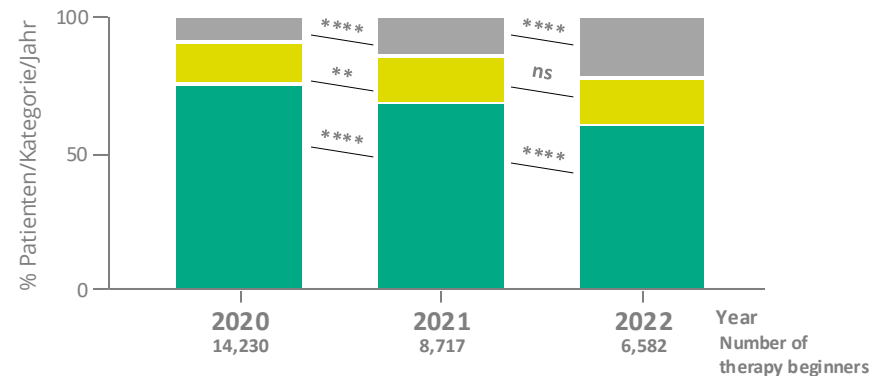
DGN-Klassifizierung der MS-Medikamente



Total number of therapy beginners
n = 29,529

- Kategorie 1
- Kategorie 2
- Kategorie 3

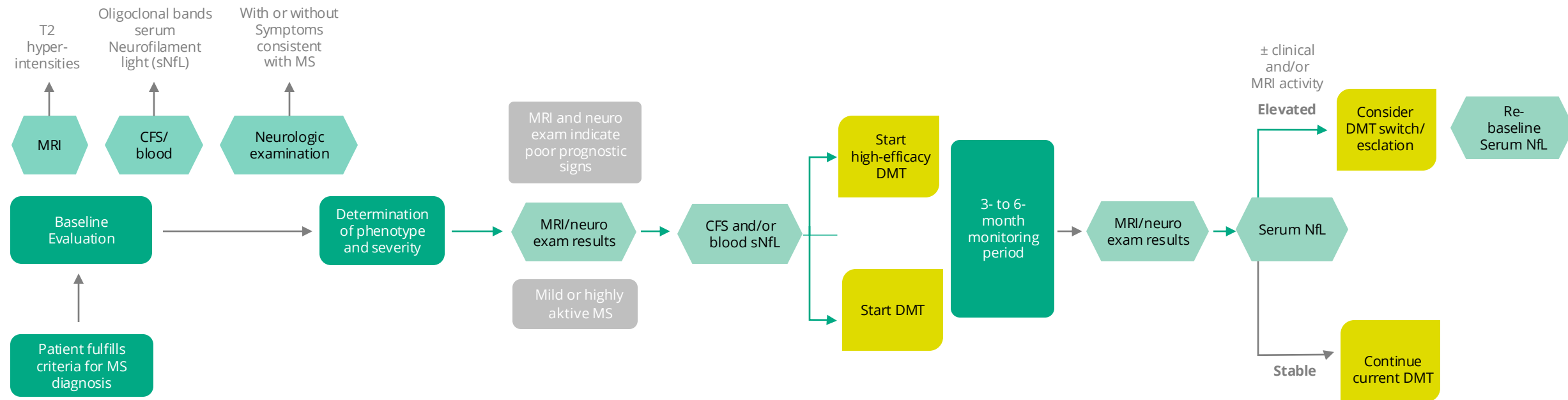
Veränderung der Therapie – nach Medikamentenkategorie



- Kategorie 1
- Kategorie 2
- Kategorie 3

- Veränderung des MS-Therapieansatzes im Laufe der Zeit
- 1. Januar 2020 – 31. Dezember 2022
- n = 29.529 Personen
- Analyse der ersten MS-spezifischen verschriebenen Medikamente

Algorithmus für den Alltag



sNfL Reference App

Serum Neurofilament Light Chain (sNfL) Reference App for the Simoa NF-light assay (HD-X)

NfL assay

Quanterix Simoa NF-light Advantage Kit

1-plex version

V2 Advantage Kit - lot 503862 and later

No transformation needed - the measurement is compatible with the values in the reference database described in [1].

NfL level in serum (in pg/ml)

12

Age (in years)

42

For Body Mass Index (BMI), please select on the following:

☒ BMI not known

☐ BMI known

☐ Calculate BMI

BMI value used = 25

☐ Show percentile lines instead of Z scores

☐ Show percentile y-axis on log-scale

☒ Show underlying data points from normal controls

Download plot as pdf

Download the table

sNfL of 12 pg/ml at 42 years and BMI of 25 kg/m²: Z score=1.6

sNfL Z scores

- 0
- 1
- 1.5
- 2

BMI

- 25

ID	Age	sNfL	BMI	Percentile	sNfL Z score
1	42	12	25	94.5	1.6

A serum NfL (sNfL) level of 12 pg/ml as measured by the **Simoa NF-light (Quanterix; on the HD-X machine)** assay at an age of 42 years and a BMI of 25 kg/m² corresponds to a **sNfL Z score of 1.6** (i.e. number of standard deviations from the mean in healthy controls) which is equivalent to the **94.5th percentile** (i.e. this percentage of healthy controls have values as high or lower). The reference curves are based on **sNfL measurements of 4532 control persons** and were calculated using a GAMLSS model (details described in [1]).

References

- Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study, Benkert et al., Lancet Neurology 2022; 21: 244–55.
- Technical notes TECH-0164 from Quanterix (available for customers) concerning NF-light V1/V2 bridging.
- Validation of a New Blood Neurofilament Light Chain Assay, Booth et al., manuscript submitted.
- Elecsys (Version 1) to Simoa conversion, Dargviniene et al., manuscript in preparation.
- Elecsys (Version 2) to Simoa conversion, Willemsse et al., manuscript in preparation.

Universitätsklinikum Basel

RC2NB

Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel

WWU Münster

GAPP studie

UCSF

FNI-NF

Disclaimer

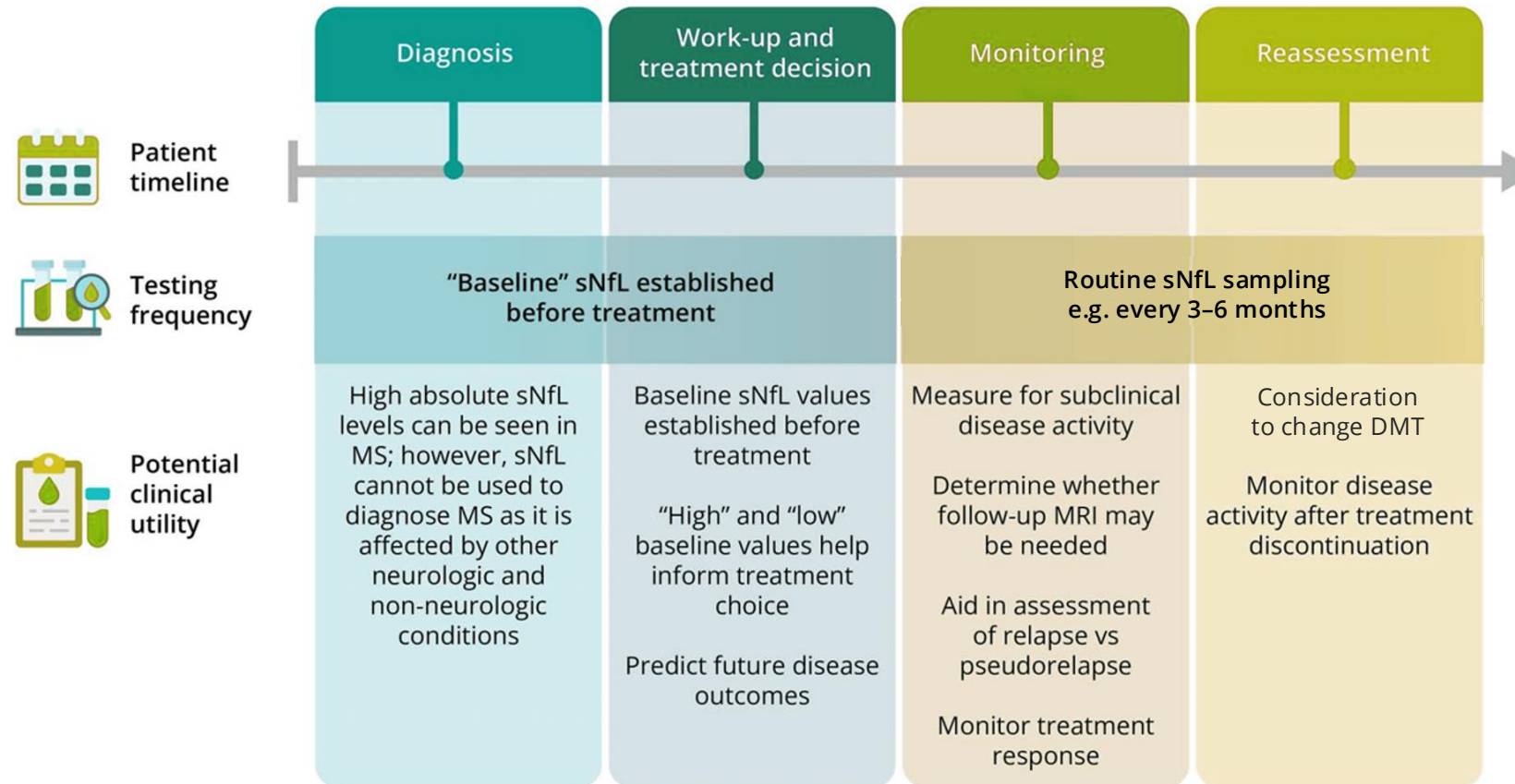
This App is for academic research and educational purposes only and does not provide any medical advice. The users are solely responsible and accept all liability resulting from use of the content.

sNfL is known to increase with age and decrease with BMI. The App takes this into account and quantifies the deviation of a given sNfL assessment from respective values observed in the general population. The sNfL Z score indicates how strongly (in terms of number of standards deviations) the age- and BMI-adjusted sNfL deviates from levels in normal controls from the reference population. The percentile value indicates the proportion of control persons that had a lower adjusted NfL value.

The reference database for the Roche assay has been established by bridging the published sNfL references measured by the Simoa assay [1] and the Elecsys assay. Serum NfL levels measured by the two assays are correlate very strongly: For the version 1 of the assay (LoQ 0.5 pg/ml), the correlation to the Simoa assay has been establish by two external group (Pearson's r=0.988, in 214 samples; Booth et al., manuscript submitted [3]) and verified independently by Dargviniene et al., manuscript in preparation [4]. For the more recent version of the assay (LoQ 0.3 pg/ml) the correlation to has been established internally (Pearson's r=0.979, in 441 samples) [5].

<https://shiny.dkfbasel.ch/baselNfReference/>

So könnte das sNfL-Monitoring im Alltag umgesetzt werden



FAZIT

- sNfL prognostisch für künftige Schubaktivität, inflammatorische MR-Aktivität und Behinderungsprogression
- sGFAP Prognosemarker für künftige Behinderungsprogression unabhängig von Schubaktivität (PIRA)
- Nutzung zum Monitoring möglich, z. B. alle 3–6 Monate



Aktuell diskutierte Fragen

Wie wird sNfL im klinischen Alltag eingesetzt?
Zu welchen Zeitpunkten für das Monitoring?

Univ.-Prof. Dr. med.
Simon Faissner



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

Langjähriger klinischer und wissen-
schaftlicher 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.