

## Factsheet

# Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL) als Echtzeit-Aktivitätsmarker bei Multipler Sklerose (MS)

### Funktion und Vorkommen von Neurofilament-Leichtketten im ZNS

Neurofilamente sind neuronale Strukturproteine, die in großkalibrigen myelinisierten Axonen exprimiert werden und an der Signalübertragung entlang der Axone beteiligt sind.<sup>1</sup> Zudem verleihen sie den Nervenzellfortsätzen Stabilität und ermöglichen ihr radiales Wachstum.<sup>1,2</sup> Untereinheiten der Neurofilamente werden entsprechend ihres Molekulargewichts in Neurofilament *light* (NfL), *medium* (NfM) und *heavy* (NfH) sowie  $\alpha$ -Internexin differenziert.<sup>1,2</sup> Die häufigste Form im zentralen Nervensystem (ZNS) sind die Neurofilament-Leichtketten (NfL).<sup>1-3</sup> Bei axonalen Reparaturprozessen werden Neurofilamente auch im physiologischen Prozess in niedriger Konzentration in den Liquor abgegeben und gelangen über die Blut-Hirn-Schranke in das Blut.<sup>1</sup> Im Verlauf des Lebens steigen die Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL)-Spiegel um ca. 2,5 % pro Lebensjahr an; im Alter von 20-40 Jahren liegen die Werte bei gesunden Personen ohne Vorerkrankung im Mittel bei unter 8 pg/ml.<sup>4,5</sup>

### sNfL als Biomarker für aktuelle Krankheitsaktivität bei MS

Im Rahmen von Inflammations- und Degenerationsprozessen bei neurologischen Erkrankungen wie beispielsweise MS entstehen axonale Schäden.<sup>1,3</sup> Dabei gelangen vermehrt Neurofilamente ins Blut (Abb. 1).<sup>2,3,6</sup> Die sNfL-Konzentration nimmt folglich stark zu und kann als objektiver, messbarer Echtzeit-Marker entzündliche sowie neurodegenerative Krankheitsaktivität anzeigen.<sup>2,3,6</sup> Im Unterschied zur MRT kann sNfL Hinweise zum aktuellen Krankheitsgeschehen geben. Während die MRT eine retrospektive Betrachtung zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs ermöglicht, erfasst sNfL einen Aspekt der Krankheitspathologie, der mittels Routine-MRT nicht sichtbar gemacht werden kann.<sup>3,6</sup>

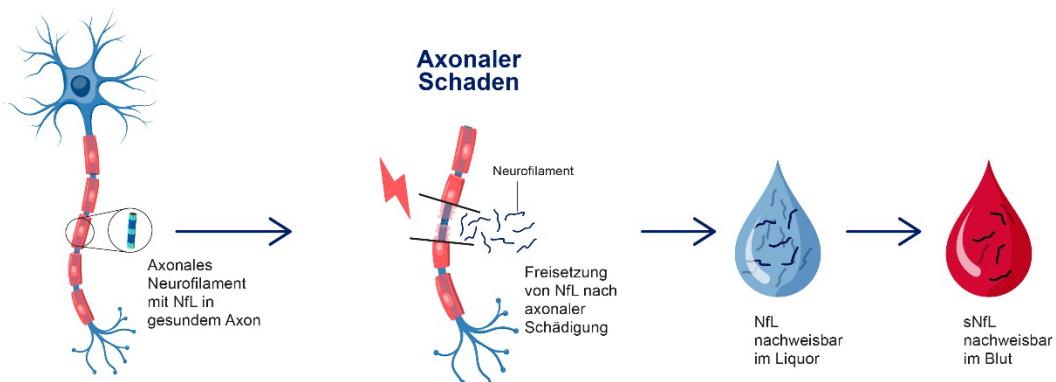


Abb. 1: Freisetzung von Neurofilamenten aus geschädigtem Axon (modifiziert nach [7])  
NfL: Neurofilament-Leichtketten; sNfL: Serum-Neurofilament-Leichtketten

### sNfL-Spiegel korrelieren mit Krankheitsaktivität

Patient\*innen mit aktiver schubförmiger MS (RMS) weisen insbesondere unbehandelt oder unter einer Therapie mit einem Medikament der niedrigen Wirksamkeitskategorie (*low efficacy therapy*; LET<sup>a</sup>) höhere sNfL-Spiegel im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen auf.<sup>4,5,8</sup> Erhöhte sNfL-Werte korrelieren mit etablierten klinischen Aktivitätsparametern und sind mit dem Auftreten von MRT-Läsionen, Schüben und Hirnvolumenverlust assoziiert.<sup>9</sup>

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand gelten sNfL-Werte  $\geq 10$  pg/ml als Indikator für Krankheitsaktivität und ein erhöhtes Risiko für eine Behinderungsprogression.<sup>10,11</sup>

Bei RMS-Patient\*innen zeigte sich ein sNfL-Anstieg noch vor dem Auftreten von Schüben (Abb. 2a) und neuen MRT-Läsionen (Abb. 2b).<sup>12</sup>

Abbildung 2a

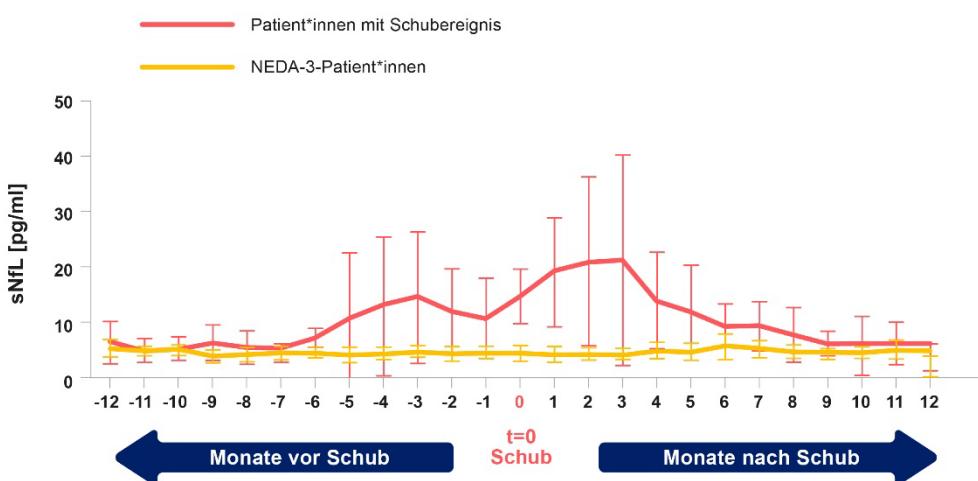


Abbildung 2b

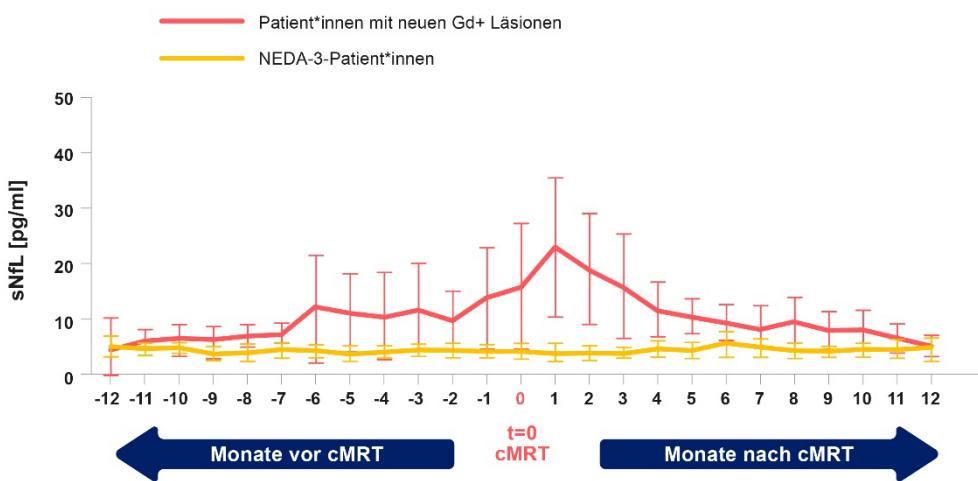


Abb. 2 a und b: Anstieg der sNfL-Spiegel vor dem Auftreten von Schüben (Abb. 2a) und neuen Gadolinium-anreichernden (Gd+) Läsionen bei RMS-Patient\*innen (modifiziert nach [12]). sNfL: Serum-Neurofilament-Leichtketten; NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity* /Kein Zeichen von Krankheitsaktivität): keine Schübe, keine Behinderungsprogression, keine MRT-Aktivität; Gd+: Gadolinium-anreichernd; cMRT: craniale Magnetresonanztomographie

Routinemäßig in der Praxis gemessen, könnte sNfL folglich dazu beitragen, subklinische Krankheitsaktivität auch bei vermeintlich stabilen RMS-Patient\*innen aufzudecken, noch

bevor Läsionen und Schüben auftreten.<sup>6</sup> sNfL kann in der Praxis minimalinvasiv und niederschwellig ermittelt werden und bleibt im Serum bei Raumtemperatur bis zu sieben Tage stabil.<sup>13</sup> Inzwischen sind für den Routineeinsatz standardisierte, klinische Labortests verfügbar, die die sNfL-Spiegel im Blut präzise bestimmen.

### **Bei hohen sNfL-Spiegeln Therapieanpassung erwägen**

Durch regelmäßige Messungen der sNfL-Spiegel (z. B. im Rahmen vierteljährlicher Verlaufskontrollen) könnten Ärzt\*innen die Krankheitsaktivität in Echtzeit überwachen und Behandlungsstrategien rechtzeitig entsprechend anpassen.<sup>6</sup> Ergänzend zur MRT und der klinischen Untersuchung könnte der Biomarker sNfL so individuelle Therapieentscheidungen stützen.<sup>6</sup> Bei anhaltend hohen sNfL-Werten sollte eine Anpassung der Therapie erwogen werden. Expert\*innen raten, sich hierzu am klinischen Schwellenwert von 10 pg/ml zu orientieren.<sup>6,8</sup> Hochwirksame Therapien (*high efficacy therapies*; HET<sup>b</sup>) mit monoklonalen Antikörpern führten im Vergleich zu LET<sup>a</sup> zu einer anhaltend stärkeren Senkung der sNfL-Werte im Behandlungsverlauf.<sup>6,8</sup>

### **Frühe HET<sup>b</sup> mit Ofatumumab senkte sNfL-Spiegel**

Für die HET<sup>b</sup> mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab<sup>c</sup> (Kesimpta<sup>®</sup>) konnte dies eine Auswertung der Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II sowie der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS zeigen.<sup>14</sup> Unter Ofatumumab (n = 855) waren die sNfL-Spiegel in den Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II nach drei Monaten signifikant niedriger als unter der Therapie mit Teriflunomid (n = 826) (9,62 pg/ml versus 10,38 pg/ml; p < 0,001;).<sup>14</sup> In Monat 12 betrug die mediane sNfL-Konzentration unter Ofatumumab 8,03 pg/ml (n = 820) versus 10,25 pg/ml unter Teriflunomid (n = 804; p < 0,001).<sup>14</sup>

In der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS lagen die sNfL-Werte nach Umstellung von Teriflunomid auf Ofatumumab (n = 593 in Monat 6) unter dem klinischen Schwellenwert von 10 pg/ml.<sup>14</sup> Bei den kontinuierlich mit Ofatumumab Behandelten blieb der mittlere sNfL-Wert zu allen Messzeitpunkten unter dem Schwellenwert von 10 pg/ml und lag in Monat 48 bei 8,38 pg/ml (n = 447) verglichen mit 8,60 pg/ml bei denjenigen, die erst später von Teriflunomid auf Ofatumumab umgestellt worden waren (n = 434).<sup>14</sup> Die Senkung der sNfL-Werte nach Umstellung von Teriflunomid auf Ofatumumab korrelierte mit dem steigenden Anteil an Patient\*innen mit NEDA (No Evidence of Disease Activity)-3-Status (Abb. 3).<sup>14</sup>

Eine Analyse der Subgruppe der nicht hoch-aktiven<sup>d</sup> Patient\*innen (n = 430) der Studien ASCLEPIOS I und II zeigte, dass die sNfL-Werte unter initialer Therapie mit Ofatumumab niedriger waren als unter Teriflunomid.<sup>15</sup>

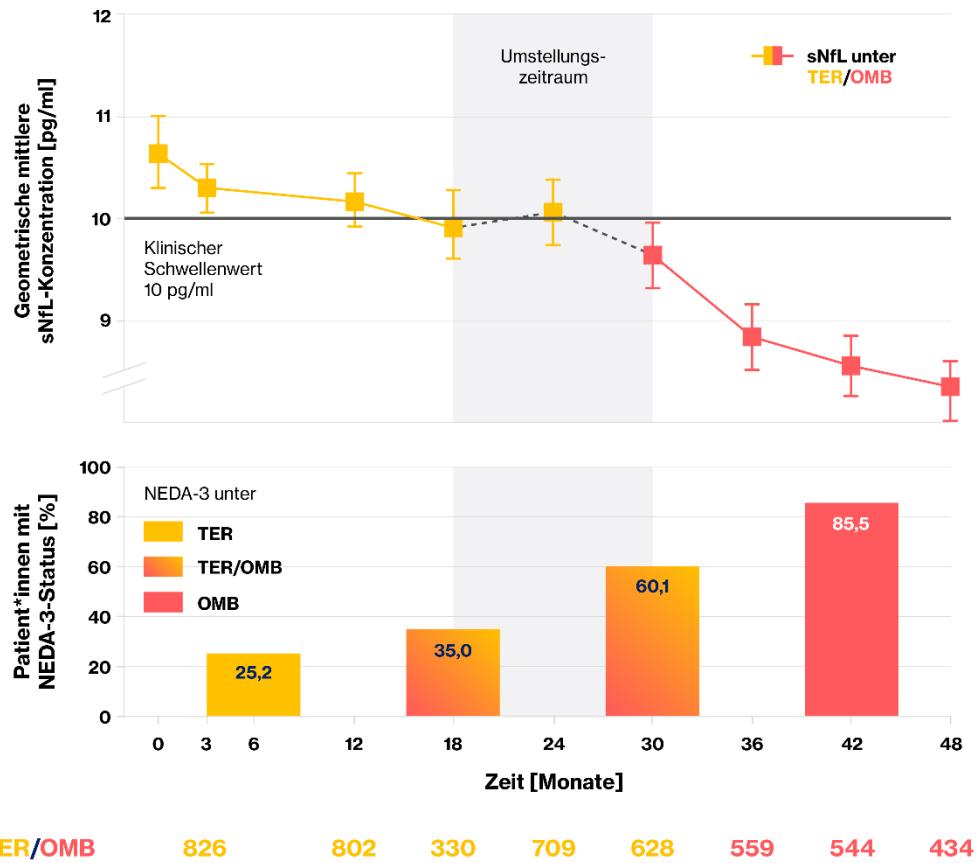


Abb. 3: Abnahme der sNfL-Spiegel nach Umstellung von Teriflunomid auf Ofatumumab bei Zunahme von NEDA-3 (adaptiert nach [14]). TER: Teriflunomid, OMB: Ofatumumab, sNfL: Serum-Neurofilament-Leichtketten, NEDA-3: *No Evidence of Disease Activity*: kein Zeichen von Krankheitsaktivität: keine Schübe, keine Behinderungsprogression, keine MRT-Aktivität.

#### NeofiLos-Studie: sNfL in der Praxisroutine

Die nichtinterventionelle Studie (NIS) NeofiLos untersucht als Pilotprojekt den Nutzen und Mehrwert von sNfL bei der Versorgung von RMS-Patient\*innen im niedergelassenen neurologischen Bereich in Deutschland.<sup>16</sup> Im Rahmen einer Interimsanalyse wurden Daten von 1.012 Personen ausgewertet, die mit Ofatumumab oder einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt wurden. sNfL wurde bei Studieneinschluss und danach in vierteljährlichem Abstand über den Zeitraum von bis zu 12 Monaten gemessen. Die sNfL-Werte waren bei 15–19% der Patient\*innen erhöht, obwohl bei ihnen keine klinische Krankheitsaktivität festgestellt wurde. Auch bei klinisch stabil erscheinenden Patient\*innen könnte der sNfL-Wert demnach ein wichtiger Indikator für ein erhöhtes Risiko für Krankheitsaktivität sein. Die Ergebnisse der Interimsanalyse der NeofiLos-Studie weisen auf einen möglichen Nutzen von sNfL als zusätzliches Instrument zur Optimierung der Versorgung von RMS-Patient\*innen hin.<sup>16</sup>

<sup>a</sup> Analog [17] gemäß Wirksamkeitskategorie 1

<sup>b</sup> Analog [17] gemäß Wirksamkeitskategorie 3

<sup>c</sup> Ofatumumab ist zur Behandlung von erwachsenen RMS-Patienten mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung, zugelassen.

<sup>d</sup> Kriterien einer nicht hoch-aktiven RMS: EDSS-Wert von 0-3, maximal ein Schub in den letzten zwölf Monaten oder maximal zwei Schübe in den letzten zwei Jahren und therapienai oder die ersten Symptome, die zur MS-Diagnose führten, traten vor höchstens fünf Jahren auf.

## Referenzen

1. Arslan B, Zetterberg H. Clin Chem Lab Med 2023; 61: 1140–1149.
2. Yuan A et al. J Cell Sci 2012; 125: 3257–3263.
3. CMSC Consensus Statement on Neurofilament Biomarkers in MS. Int J MS Care 2021; (Suppl. 1): 1–36.
4. Valentino P et al. Mult Scler Relat Disord 2021; 54: 103090.
5. Harp C et al. ACTN 2022; 9(4): 444–453.
6. Freedman MS et al. EBioMedicine 2024; 101: 104970.
7. Widyadharma I et al. Siriraj Med J 2022; 74: 714–720.
8. Benkert P et al. Lancet Neurol 2022; 21: 246–257.
9. Ziemssen T et al. Front Immunol 2022; 13: 852563.
10. Bittner S et al. Brain 2021; 144: 2954–2963.
11. Monreal E et al. JAMA neurology 2023; 80(4): 397–403.
12. Akgün K et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6: e555.
13. Altman P et al. SciRep 2021, 11:11034.
14. Kuhle J et al., 40th ECTRIMS Congress, 26.–28.10.2022, Amsterdam, NL, Poster P1198.
15. Ziemssen T et al., AAN Annual Meeting, 05.–09.04.2025, San Diego, USA, Poster 11.003.
16. Akgün K et al., AAN Annual Meeting, 05.–09.04.2025, San Diego, USA, Poster 015
17. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, Stand 01.12.2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen> (letzter Zugriff: 06. Oktober 2025).

# # #

## Pressekontakt

Eva Mispelbaum  
Communications Neuroscience  
[presse.deutschland@novartis.com](mailto:presse.deutschland@novartis.com)

C-ID: FA-11268060-1