

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.¹ Zudem verleihen sie den Nervenzellfortsätzen Stabilität und ermöglichen ihr radiales Wachstum.^{1,2} Untereinheiten der Neurofilamente werden entsprechend ihres Molekulargewichts in Neurofilament *light* (NfL), *medium* (NfM) und *heavy* (NfH) sowie α -Internexin differenziert.^{1,2} Die häufigste Form im zentralen Nervensystem (ZNS) sind die Neurofilament-Leichtketten (NfL).¹⁻³ Kommt es zu axonalen oder neuronalen Schädigungen, z. B. aufgrund von Alter, Trauma oder Krankheiten, werden Bruchstücke von Neurofilamenten in den Liquor freigesetzt und gelangen anschließend über die Blut-Hirn-Schranke in deutlich geringerer Konzentration ins Blut.^{4,5} Unter normalen physiologischen Bedingungen nimmt die Serum-Neurofilament-Leichtketten (sNfL)-Konzentration mit dem Alter zu (nicht-linear). So betrug in einer großen Kohortenstudie der jährliche Mediananstieg der sNfL-Werte bei gesunden Personen in der Altersgruppe 40 – 50 Jahre 0,9 % und stieg in der Altersgruppe 50 – 60 Jahre auf 2,7 % an. Bei Personen über 60 Jahre erreichte der jährliche Mediananstieg des sNfL-Wertes sogar bis zu 4,3 %.⁶

sNfL als Biomarker für aktuelle Krankheitsaktivität bei MS

Im Rahmen von Inflammations- und Degenerationsprozessen bei neurologischen Erkrankungen wie beispielsweise MS entstehen axonale Schäden.^{1,3} Dabei gelangen vermehrt Neurofilamente ins Blut (Abb. 1).^{2,3,7} Die sNfL-Konzentration nimmt folglich stark zu und kann als objektiver Echtzeit-Marker entzündliche sowie neurodegenerative Krankheitsaktivität anzeigen und somit aktuelle Informationen über das Krankheitsgeschehen liefern.^{2,3,7,8} sNfL stellt dabei keinen Ersatz für die MRT dar - beide Parameter spiegeln unterschiedliche Aspekte der Krankheitsaktivität wider und sollten daher als komplementär betrachtet werden.⁹

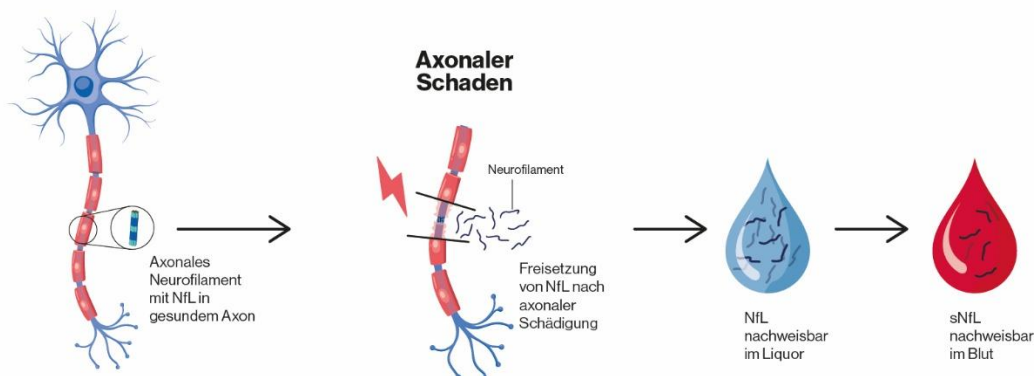


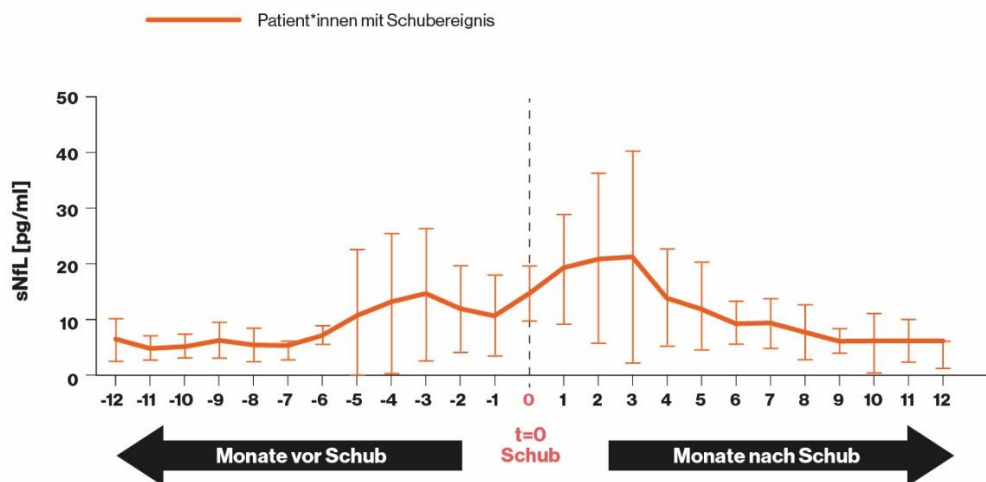
Abbildung 1: Freisetzung von Neurofilamenten aus geschädigtem Axon (modifiziert nach [10])
NfL: Neurofilament-Leichtketten; sNfL: Serum-Neurofilament-Leichtketten

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^a) höhere sNfL-Spiegel im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen auf.^{6,11,12} Erhöhte sNfL-Werte korrelieren mit etablierten klinischen Aktivitätsparametern und sind mit dem Auftreten von MRT-Läsionen, Schüben und Hirnvolumenverlust assoziiert.¹³⁻¹⁶

So zeigte sich in einer Studie mit RMS-Patient*innen eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten sNfL-Werten und Schüben (Abb. 2a) und/oder neuen MRT-Läsionen (Abb. 2b). Dabei trat der sNfL-Anstieg teilweise bereits mehrere Monate vor dem Auftreten von klinisch sichtbarer Schubaktivität bzw. neuen MRT-Läsionen auf.¹⁷

a



b

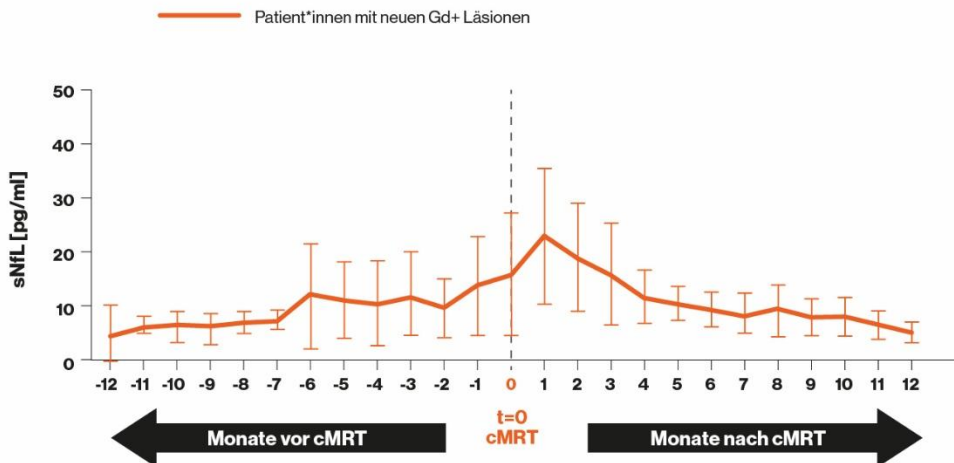


Abb. 2 a und b: Anstieg der sNfL-Spiegel vor dem Auftreten von Schüben (a) und neuen Gadolinium-anreichernden (Gd+) Läsionen (b) bei RMS-Patient*innen (modifiziert nach [17]). sNfL: Serum-Neurofilament-Leichtketten; Gd+: Gadolinium-anreichernd; cMRT: craniale Magnetresonanztomographie

^a Analog [22] gemäß Wirksamkeitskategorie 1

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.⁷ Die Nutzung von alters- und BMI-korrigierten Z-Scores kann bei der ersten Messung die Interpretation erleichtern. Für die longitudinale Verlaufskontrolle sollte jedoch idealerweise die patientenindividuelle Dynamik im Vordergrund stehen. sNfL kann in der Praxis minimalinvasiv und niederschwellig ermittelt werden und bleibt im Serum bei Raumtemperatur bis zu sieben Tage stabil.¹⁸ Inzwischen ermöglichen standardisierte klinische Labortests eine präzise Bestimmung der sNfL-Spiegel im Blut. Für den Routineeinsatz in Deutschland sind mittlerweile drei CE-zertifizierte Tests verfügbar.

Bei hohen sNfL-Spiegeln Therapieanpassung erwägen

Durch regelmäßige Messungen der sNfL-Spiegel (z. B. im Rahmen vierteljährlicher Verlaufskontrollen) können Ärzt*innen die Krankheitsaktivität in Echtzeit überwachen und Behandlungsstrategien rechtzeitig entsprechend anpassen.⁷ Ergänzend zur MRT und der klinischen Untersuchung könnte der Biomarker sNfL so individuelle Therapieentscheidungen stützen.⁷ Bei anhaltend hohen sNfL-Werten sollte eine Anpassung der Therapie erwogen werden. Hochwirksame Therapien (*high efficacy therapies*; HET^b) mit monoklonalen Antikörpern führten im Vergleich zu LET^a zu einer anhaltend stärkeren Senkung der sNfL-Werte im Behandlungsverlauf.^{6,7}

Frühe HET^b mit Ofatumumab senkte sNfL-Spiegel

Für die HET^b mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab^c (Kesimpta®) konnte dies eine Auswertung der Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II sowie der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS zeigen.¹⁹ 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;).¹⁹ 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).¹⁹

In der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS lagen die sNfL-Werte nach Umstellung von Teriflunomid auf Ofatumumab (n = 593 in Monat 6) unter dem vordefinierten Schwellenwert von 10 pg/ml.¹⁹ 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).¹⁹ 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).¹⁹

Eine Analyse der Subgruppe der nicht hoch-aktiven^d 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.²⁰

^b Analog [22] gemäß Wirksamkeitskategorie 3

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

^d 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 therapie-naiv oder die ersten Symptome, die zur MS-Diagnose führten, traten vor höchstens fünf Jahren auf.

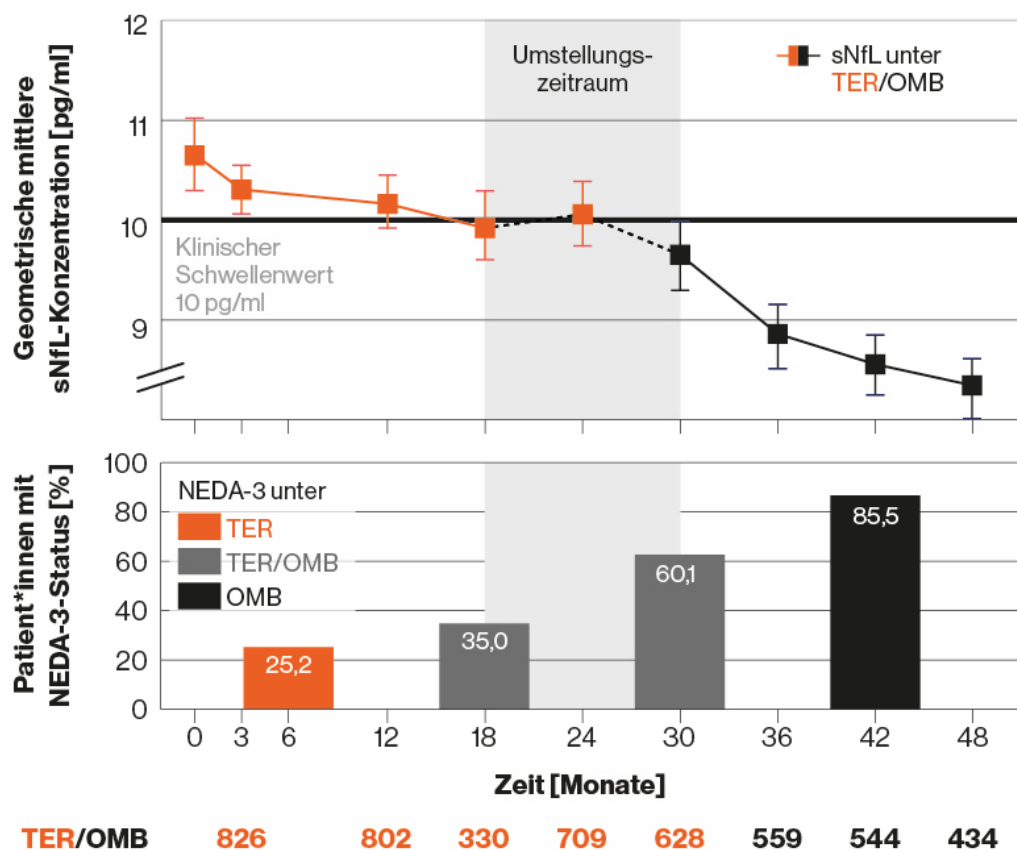


Abb. 3: Abnahme der sNfL-Spiegel nach Umstellung von Teriflunomid auf Ofatumumab bei Zunahme von NEDA-3 (adaptiert nach [19]). TER: Teriflunomid, OMB: Ofatumumab, sNfL: Serum-Neurofilament-Leichtketten, NEDA-3: No Evidence of Disease Activity: kein Zeichen von Krankheitsaktivität: keine Schübe, keine 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.²¹ Es nehmen ungefähr 100 neurologische Praxen mit etwa 1000 RMS-Patient*innen teil, die mit Ofatumumab oder einer anderen hochwirksamen Therapie behandelt wurden. Die sNfL-Werte wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Programm und darauffolgend vierteljährlich bis zu 5-mal pro Patient*in ermittelt. Anhand von Fragebögen beurteilten die behandelnden Neurolog*innen die Implementierung von sNfL in die klinische Routine hinsichtlich Aspekten wie Therapiewahl und -umstellung. Im Rahmen einer Interimsanalyse zeigte sich: Im Vergleich zu den therapie-naiven Patient*innen wies ein deutlich höherer Anteil an Patient*innen, die bereits seit 12 Monaten mit Ofatumumab behandelt wurden, zu Projektbeginn sNfL-Werte im Normbereich (Z-Score < 1) auf (81,8 % vs. 62,2 %). Zu jedem Auswertungszeitpunkt wurde knapp die Hälfte der ausgewerteten Patient*innen mit Ofatumumab behandelt. Erhöhte (Z-Score = 1,5–3) und stark erhöhte (Z-Score > 3) sNfL-Werte sanken bei einem Therapiewechsel auf Ofatumumab ab und waren nach 12 Monaten vergleichbar mit den sNfL-Werten von bereits mit Ofatumumab behandelten Patient*innen. Die Interimsanalyse unterstreicht den Nutzen von sNfL als zusätzlichen Parameter für das Therapiemonitoring von Patient*innen mit aktiver RMS und veranschaulicht erstmals im deutschen Behandlungsalltag, wie sNfL zur Therapieoptimierung unterstützend herangezogen werden kann.

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. Khalil M et al. Nat Rev Neurol 2024; 20(5):269-287.
5. Abu-Rumeileh S et al. Brain 2023; 146(2):421-437.
6. Benkert P et al. Lancet Neurol 2022; 21: 246–257.
7. Freedman MS et al. EBioMedicine 2024; 101:104970.
8. Bar-Or A et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2025; 12(4):e200427.
9. Fox RJ et al. Neurology 2024; 102:e209357.
10. Widyadharma I et al. Siriraj Med J 2022; 74:714–720.
11. Valentino P et al. Mult Scler Relat Disord 2021; 54: 103090.
12. Harp C et al. ACTN 2022; 9(4):444–453.
13. Ziemssen T et al. Front Immunol 2022; 13: 852563.
14. Kuhle J et al. Mult Scler 2016; 22:1550-9.
15. Kuhle J et al. Neurology 2017; 88:826-31.
16. Disanto G et al. Ann Neurol 2017; 81:857-70.
17. Akgün K et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6:e555.
18. Altman P et al., SciRep 2021, 11:11034.
19. Kuhle J et al., 40thECTRIMS Congress, 26.–28.10.2022, Amsterdam, NL, Poster P1198.
20. Ziemssen T et al., AAN Annual Meeting, 05.–09.04.2025, San Diego, USA, Poster 11.003.
21. Akgün K et al., DGN 2025. ePoster #IN-111
22. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (MOGAD), S2k-Leitlinie, 2026, 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.Juli 2026).

###

Pressekontakt

Yasmin Messer
Communications & Engagement Manager
Neuroscience
Novartis Pharma GmbH
Yasmin.messer@novartis.com