

P048

M. Peters<sup>1,2</sup>, N. Frahm<sup>2,3</sup>, F. Fneish<sup>2</sup>, J. Haas<sup>4</sup>, M. Löbermann<sup>5</sup>, D. Pöhlau<sup>4</sup>, A.-L. Röper<sup>2,4</sup>, S. Schilling<sup>2</sup>, A. Stahmann<sup>2</sup>, H. Temmes<sup>4</sup>, F. Paul<sup>6</sup>, U.K. Zettl<sup>3</sup>, D. Ellenberger<sup>2</sup>

für das MS-Register der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.

- 1: MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH (GfV), Hannover
- 2: MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., MS Forschungs- und Projektentwicklungs- gGmbH (MSFP), Hannover
- 3: Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock
- 4: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. (DMSG), Hannover
- 5: Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Universitätsmedizin Rostock, Rostock
- 6: Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, korporatives Mitglied der Freien Universität Berlin, der Humboldt-Universität zu Berlin und des Berliner Instituts für Gesundheit, Berlin

## Hintergrund

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen, insbesondere für Menschen mit Autoimmunkrankheiten wie MS. Seit Dezember 2020 stehen Impfstoffe zur Verfügung, die das Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 deutlich verringern. Da die Schutzwirkung der Impfstoffe mit der Zeit nachlässt, können Boosterimpfungen erforderlich sein.

## Zielsetzung

Identifizierung von Unterschieden zwischen MS-Patienten mit einer oder mit  $\geq 2$  COVID-19-Boosterimpfungen hinsichtlich der MS-bezogenen und soziodemografischen Patientencharakteristika, dem Einsatz von DMDs und der Schubaktivität.

## Methode

Die Daten basieren auf einer prospektiven, longitudinalen, deutschlandweiten Beobachtungsstudie von erwachsenen, gegen COVID-19 geimpften MS-Patienten, die in Zusammenarbeit des deutschen MS-Registers und der Deutschen MS Gesellschaft Bundesverband e.V. durchgeführt wurde und aus mehreren Onlinebefragungen besteht. Für die Analyse wurden die soziodemographischen, klinischen und impfbezogenen Daten von 2170 MS-Patienten mit  $\geq 1$  Boosterimpfung nach der Grundimmunisierung herangezogen.

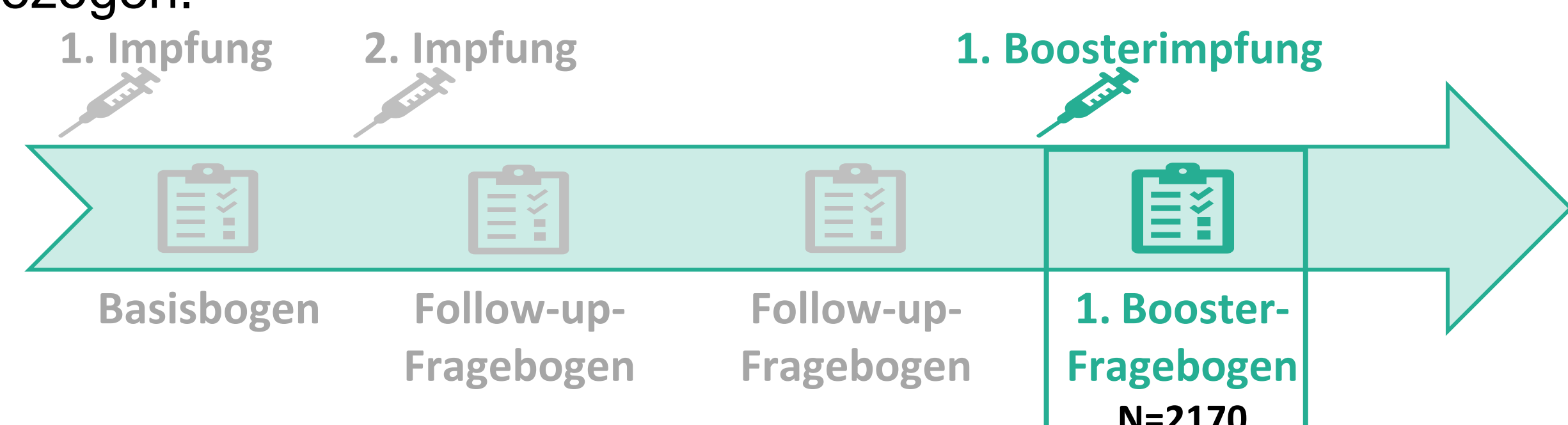


Abbildung 1: Schema der prospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie mit mehreren Fragebögen zu COVID-19 Impfungen bei MS-Erkrankten

## Ergebnisse

- von den 2170 MS-Erkrankten erhielten 2055 eine Boosterimpfung (94,7%) und 115 (5,3%)  $\geq 2$  Boosterimpfungen
- bezüglich der soziodemografischen sowie MS-bezogenen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (Tabelle 1)
- MS-Erkrankte mit  $\geq 2$  Boosterimpfungen erhielten die 1. SARS-CoV-2-Impfung anteilig früher als Patienten mit 1 Boosterimpfung (Dez2020 - Mär2021: 34,8% vs. 17,1%, Apr2021 - Jun2021: 63,5% vs. 78,9%, Jul2021 - Okt2021: 1,7% vs. 4,0%;  $p < 0,001$ ).

	1 Boosterimpfung N = 2055	$\geq 2$ Boosterimpfungen N = 115	p-Wert
<b>Alter [Jahre], median (IQR)</b>	47,3 (38,8; 54,8)	50.5 (42,2; 55,9)	0,075 <sup>t</sup>
<b>Geschlecht, N (%)</b>			0,20 <sup>Fi</sup>
weiblich	1606 (79%)	83 (72%)	
männlich	427 (21%)	32 (28%)	
Divers	6 (0%)	0 (0%)	
<b>MS Verlaufsform, N (%)</b>			0,11 <sup>Fi</sup>
RRMS	1542 (75%)	78 (68%)	
SPMS	350 (17%)	26 (23%)	
PPMS	75 (4%)	8 (7%)	
Nicht bestimmbar	88 (4%)	3 (3%)	
<b>Beeinträchtigung [PDDS], N (%)</b>			0,12 <sup>Fi</sup>
mild [0-1]	1081 (55%)	49 (45%)	
moderat [2-4]	654 (33%)	46 (43%)	
schwerwiegend [5-8]	235 (12%)	13 (12%)	
<b><math>\geq 1</math> Komorbiditäten, N (%)</b>	437 (21%)	22 (19%)	0,60 <sup>Fi</sup>

Tabelle 1: Charakteristika der Patientengruppen nach Anzahl der Boosterimpfungen. Angegeben sind Prozentsätze (%)  
Fi = Exakter Fisher-Test; IQR = Interquartilsabstand; MS = Multiple Sklerose; N = Anzahl der Patienten; PDDS = Patient Determined Disease Steps; PPMS = primär progrediente MS; RRMS = schubförmig-remittierende MS; SPMS = sekundär progrediente MS; t = t-Test

- Patienten mit  $\geq 2$  Boosterimpfungen wurden häufiger mit Anti-CD20-Antikörpern (21% vs. 10%) und Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren (36% vs. 12%) behandelt als Patienten mit 1 Boosterimpfung (Abbildung 2)

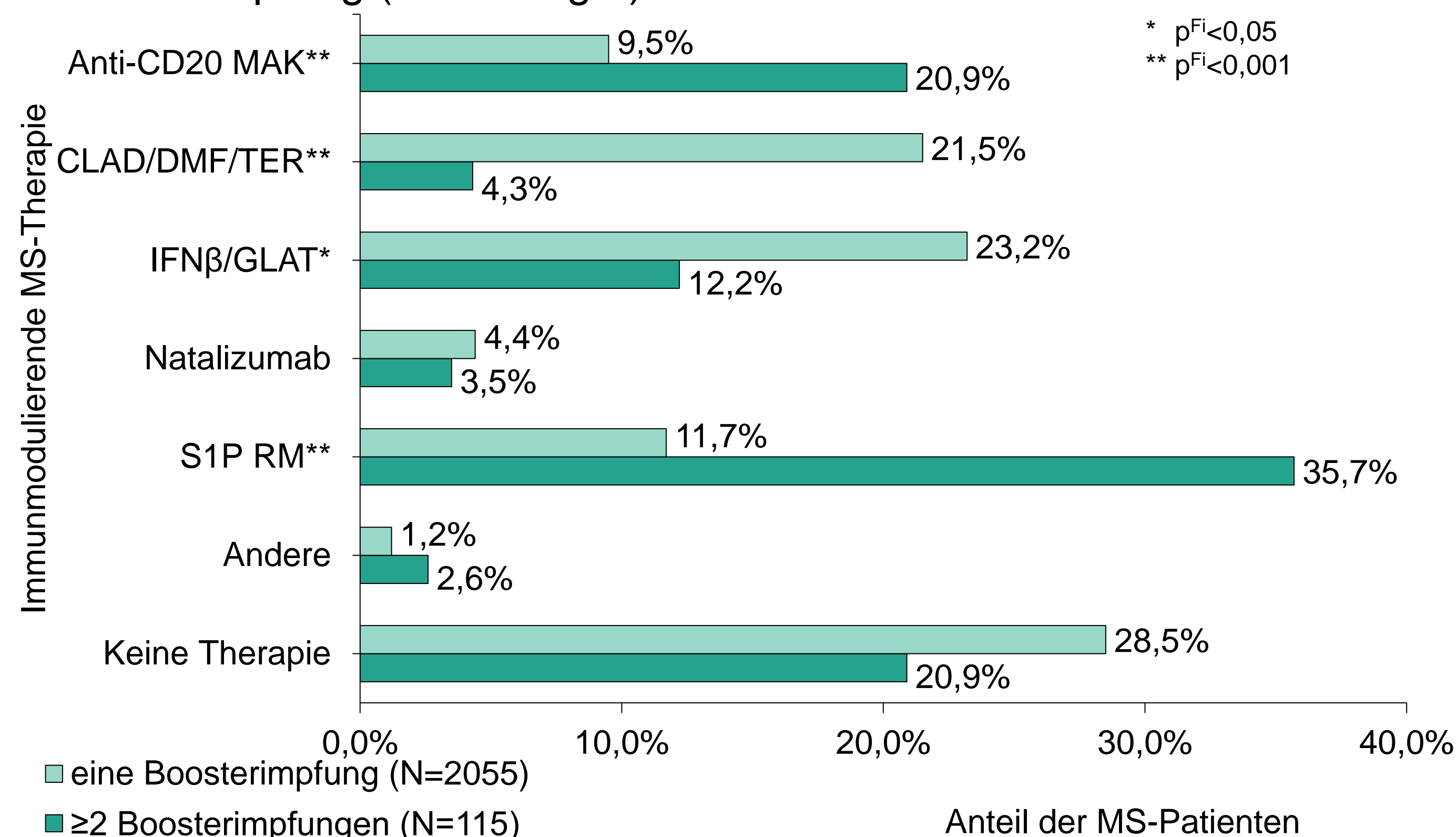


Abbildung 2: Einsatz von immunmodulierenden MS-Therapien in Abhängigkeit von der Anzahl der verabreichten Boosterimpfungen gegen SARS-CoV-2  
Anti-CD20 MAK = monoklonale Anti-CD20-Antikörper: Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab;  
CLAD/DMF/TER = Cladribin, Dimethylfumarat, Teriflunomid; Fi = Exakter Fisher-Test;  
IFN $\beta$ /GLAT = Interferon beta/Glatirameracetat; MS = Multiple Sklerose; N = Anzahl der Patienten; p = p-Wert;  
S1P RM – Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator: Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Siponimod

- BNT162b2 und AZD1222 wurden als Impfstoffe für den 1. Booster häufiger bei Patienten mit  $\geq 2$  Boosterimpfungen eingesetzt (79% vs. 65% und 4% vs. 0%)
- mRNA-1273 wurde häufiger (35% vs. 12%) bei Patienten mit 1 Boosterimpfung appliziert

	1 Boosterimpfung N = 2055	$\geq 2$ Boosterimpfung N = 115
<b>BNT162b2</b> (BioNTech/Pfizer)	1293 (64.7%)	91 (79.1%)
<b>mRNA-1273</b> (Moderna)	702 (35.1%)	14 (12.2%)
<b>AZD1222</b> (AstraZeneca)	3 (0.2%)	5 (4.3%)
<b>Ad26.COVS.2</b> (Janssen)	0 (0.0%)	5 (4.3%)
<b>NVX-CoV2373</b> (Novavax)	1 (0.1%)	0 (0.0%)

Tabelle 2: Art der ersten Boosterimpfungen nach Gruppen (Exakter Fisher-Test:  $p < 0,001$ ).

## Schlussfolgerung

- die Anzahl an Boosterimpfungen steht in Zusammenhang mit dem DMD-Typ, der Art des Boosterimpfstoffes und dem Impf-Zeitpunkt
- Gründe für mehrfache Boosterimpfungen bei einer Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern oder S1P-Rezeptor-Modulatoren können schwach ausgeprägte Antikörpertiter nach einer COVID-19-Impfung sein [3], oder auch, dass diese Patienten eine weiter fortgeschrittene MS haben und daher als Personen mit erhöhtem Risiko gelten
- die STIKO empfiehlt lediglich eine 2. Boosterimpfung ab dem Alter von 60 Jahren und besonders gesundheitlich gefährdete bzw. exponierte Personengruppen frühestens drei Monate nach dem ersten Booster

## Referenzen

- Ohle L.-M., Ellenberger D., Flachenecker P. et al. Chances and challenges of a long-term data repository in multiple sclerosis: 20th birthday of the German MS registry. Sci Rep 11, 13340 (2021).
- Dreyer-Alster S., Menascu S., Mandel M. et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: Safety and humoral efficacy of the third booster dose. Journal of the neurological sciences 434:120155 (2022).
- Tallantyre E.C., Scurr M.J., Vickaryous N. et al. Response to COVID-19 booster vaccinations in seronegative people with multiple sclerosis. MSRD 103937 (2022).

## Förderung:

Für die Durchführung der Studie hat die DMSG, zusammen mit der MSFP ein Multistakeholder-Sponsoring initiiert, bei dem alle Firmen gleichermaßen an den Kosten für die Konzeptionierung und Durchführung der Studie beteiligt werden. Aktuell konnten Unterstützungszusagen von den Firmen Biogen GmbH, Bristol Myers Squibb, Merck Serono GmbH, Mylan Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH fest vereinbart werden. Die Unterstützer der Studie haben keinen Einfluss auf die Durchführung und keinen Zugriff auf Patientendaten.

## Offenlegung möglicher Interessenkonflikte:

David Ellenberger, Firas Fneish, Sarah Schilling und Melanie Peters haben außer ihrer Tätigkeit als Mitarbeiter des Deutschen MS-Registers keine persönlichen finanziellen Interessen offen zu legen. Niklas Frahm ist ein Mitarbeiter der MSFP. Außerdem ist er Angestellter der Universitätsmedizin Rostock und erhielt von Novartis Reisekosten für Forschungstreffen. Judith Haas hat keine persönlichen finanziellen Interessen offenzulegen, außer dass sie Präsidentin der DMSG ist, die von einer Reihe öffentlicher und unternehmerischer Sponsoren finanziert wird, darunter das Bundesgesundheitsministerium (BMG), der Deutsche Innovationsfonds (G-BA), die DMS-Stiftung, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi und Viartis (früher Mylan). Micha Löbermann erhielt Vortragshonorare von Sanofi, AbbVie und Pfizer, er war Prüfer in Impfstoffstudien, die von Janssen, GSK und Novartis gesponsert wurden. Friedemann Paul erhielt Vortragshonorare, Reisekostenzuschüsse, Honorare von Beiräten und/oder finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten von Bayer, Novartis, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis/Genzyme, Merck Serono, Alexion, Chugai, MedImmune, Shire, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Werth Stiftung der Stadt Köln, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, dem EU FP7 Rahmenprogramm, der Arthur-Arnstein-Stiftung Berlin, der Guthy Jackson Charitable Foundation und der National Multiple Sclerosis of the USA. Er ist wissenschaftlicher Redakteur für PLoS ONE und Mitherausgeber für Neurology, Neuroimmunology and Neuroinflammation. Dieter Pöhlau erhielt Vortragshonorare, Reiseunterstützung und finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von: Allmirall, Bayer, Biogen-Idec, Merck-Serono, Octapharma, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis und Teva. Anna-Lena Röper ist Mitarbeiterin der MSFP und der DMSG, die von vielen öffentlichen und unternehmerischen Förderern unterstützt wird. Sie erhielt Reisemittel von Novartis. Alexander Stahmann hat keine persönlichen finanziellen Interessen offen zu legen, abgesehen davon, dass er Leiter des Deutschen MS-Registers ist, das von einer Reihe öffentlicher und unternehmerischer Sponsoren finanziert wird, darunter G-BA, DMS-Stiftung, DMSG Bundesverband e.V., Biogen, Bristol Myers Squibb, Merck, Novartis, Roche, Sanofi und Viartis. Herbert Temmes hat keine persönlichen finanziellen Interessen offen zu legen, außer als Bundesgeschäftsführer der DMSG, die von einer Reihe öffentlicher und unternehmerischer Sponsoren finanziert wird, darunter das Bundesgesundheitsministerium (BMG), der Deutsche Innovationsfonds (G-BA), die DMS-Stiftung, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi und Viartis (früher Mylan). Uwe K. Zettl hat Vortragshonorare, Reisekosten und/oder finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten von Alexion, Almirall, Bayer, Biogen, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Merck Serono, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi Genzyme, Teva sowie EU, BMBF, BMWi und DFG erhalten.