

Niklas Frahm<sup>1,2</sup>, Firas Fneish<sup>1</sup>, Melanie Peters<sup>1,3</sup>, Judith Haas<sup>4</sup>, Micha Löbermann<sup>5</sup>, Dieter Pöhlau<sup>4</sup>, Anna-Lena Röper<sup>1,4</sup>, Sarah Schilling<sup>1</sup>, David Ellenberger<sup>1</sup>, Alexander Stahmann<sup>1</sup>, Herbert Temmes<sup>4</sup>, Friedemann Paul<sup>6</sup>, Uwe K. Zettl<sup>2</sup>

1: MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland  
 2: Universitätsmedizin Rostock, Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland  
 3: Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland

4: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland  
 5: Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Rostock, Deutschland  
 6: Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

## Hintergrund

Die Infektion mit *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) stellt besonders für ältere Menschen und Autoimmunerkrankte ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar. Die überwiegende Mehrheit der Menschen hat  $\geq 1$  SARS-CoV-2-Infektion (S-INF) durchlebt. Weitestgehend ungeklärt ist das Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen bei Menschen mit Multipler Sklerose (MS).

## Ziele

Identifizierung von Unterschieden zwischen MS-Patienten mit kürzerer oder längerer Infektionssymptomdauer nach S-INF.

## Fragestellung

Unterscheiden sich MS-Patienten mit einer Infektionssymptomdauer von <4 Wochen von denen mit  $\geq 4$  Wochen andauernden Infektionssymptomen nach S-INF hinsichtlich Soziodemografie, Klinik und Infektionssymptomatik?

## Methoden

Die Grundlage dieser Analyse stellt eine longitudinale Beobachtungsstudie zur Sicherheit/Verträglichkeit der SARS-CoV-2-Impfungen (S-VACC) bei MS-Patienten dar. Die Erhebung soziodemografischer, klinischer und impfbezogener Daten erfolgte mittels longitudinaler Online-Befragungen. Ein Alter von  $\geq 18$  Jahren, eine MS-Diagnose und  $\geq 1$  S-VACC waren Einschlusskriterien. Die Häufigkeit von S-INF nach S-VACC, die Medianzeit von der S-VACC bis zur S-INF und die Häufigkeit spezifischer Infektionssymptome wurden berechnet. Außerdem wurden Patienten mit einem Long-/Post-COVID-Syndrom (Infektionssymptomdauer: 4–12/ $\geq 12$  Wochen) hinsichtlich ihrer Symptomatik charakterisiert. Das Auftreten von S-INF wurde in folgenden Zeiträumen analysiert: von der ersten bis zur nächsten S-VACC (P1), von der zweiten bis zur nächsten S-VACC (P2) und von der ersten Booster-S-VACC bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Wenn nach der ersten oder zweiten S-VACC keine weitere dokumentiert wurde, wurden P1 und P2 für die jeweiligen MS-Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums betrachtet. Mit Long-/Post-COVID-Symptomen assoziierte Variablen wurden mittels multivariabler logistischer Regression identifiziert.

## Ergebnisse

Die Beobachtungszeit der Studienpopulation (N=2438) seit der ersten S-VACC betrug im Median (25%-Quantil; 75%-Quantil) 1,2 (1,1; 1,25) Jahre. S-INF traten bei 34,8% (N=848) der Studienpopulation auf (1 S-INF: N=792; 2 S-INF: N=51; 3 S-INF: N=5). In P1 berichteten 31, in P2 77 und in P3 770 MS-Patienten von  $\geq 1$  S-INF (Patienten können gleichzeitig mehreren Untersuchungszeiträumen zugeordnet sein). Die Zeit von der S-VACC bis zur S-INF danach betrug im Median 14,9 (9,8; 22,2) Wochen (P1: 26,8 [23,4; 43,9]; P2: 22,0 [18,9; 33,0]; P3: 13,8 [9,1; 20,4]). Die häufigsten Infektionssymptome der 848 Infektionspatienten waren Abgeschlagenheit (82,4%), Husten (67,8%), Kopfschmerzen (66,0%), verstopfte Nase (64,3%) und Halsschmerzen (62,3%). Insgesamt wurden 26 S-INF mit antiviralen Arzneimitteln behandelt. Bei 175/848 Infektionspatienten (20,6%) traten Long- (N=92)/Post-COVID-Symptome (N=83) auf. Patienten mit länger anhaltenden Infektionssymptomen von  $\geq 4$  Wochen (N=175) wiesen häufiger einen moderaten (40,0% vs. 28,8%)/schweren (9,7% vs. 6,1%) Behinderungsgrad und  $\geq 1$  Autoimmunkomorbidity (24,6% vs. 17,5%) auf als Patienten mit einer Infektionssymptomatik von <4 Wochen (N=673) (Tabelle 1). Erhöhte Temperatur, Gelenk-, Knochen- oder Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Husten, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und verstopfte Nase hielten häufiger <4 Wochen an, wohingegen Kurzatmigkeit und andere Symptome häufiger  $\geq 4$  Wochen andauerten (Abbildung 1). Das Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen war mit einem moderaten (Odds-Ratio: 2,11; 95%-Konfidenzintervall: 1,41–3,15;  $p < 0,001$ ) und schweren (3,30; 1,43–7,62;  $p = 0,005$ ) Behinderungsgrad assoziiert (Abbildung 2).

## Schlussfolgerungen

MS-Patienten mit Long-/Post-COVID-Symptomen nach S-INF waren schwerer behindert und litten häufiger an Autoimmunkomorbidity als Patienten mit kürzerer Infektionssymptomdauer. Kurzatmigkeit stellte neben Abgeschlagenheit die wichtigste postinfektiöse Langzeitsymptomatik dar. Der Anteil von MS-Patienten mit Langzeitnachwirkungen nach S-INF ist nicht vernachlässigbar und stellt die Forschungsgemeinschaft hinsichtlich der Ursachenforschung und Therapieentwicklung vor große Herausforderungen.

Tabelle 1. Vergleich von MS-Patienten mit kürzer (<4 Wochen; N=673) und länger anhaltender ( $\geq 4$  Wochen; N=175) Infektionssymptomatik nach einer SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Variablen

Variablen	<4 Wochen (N=673)	$\geq 4$ Wochen (N=175)	p
Alter zu BL [Jahre], Median (Q25;Q75)	42,0 (34,4;50,9)	43,3 (36,6;50,5)	0,460
Geschlecht, N (%)			0,063
Männlich	158 (23,5)	28 (16,0)	
Weiblich	514 (76,4)	147 (84,0)	
Divers	1 (0,1)	0 (0,0)	
Krankheitsdauer zu BL [Jahre], Median (Q25;Q75)	31,2 (25,3;38,0)	31,2 (26,0;38,7)	0,415
MS-Verlaufsform zu BL, N (%)			0,364
RRMS	543 (80,7)	142 (81,1)	
SPMS	77 (11,4)	25 (14,3)	
PPMS	22 (3,3)	4 (2,3)	
Nicht bestimmbar	31 (4,6)	4 (2,3)	
DMT zu BL, N (%)	522 (77,6)	132 (75,4)	0,619
PDDS zu BL, N (%)			0,001
Mild (PDDS 0–1)	438 (65,1)	88 (50,3)	
Moderat (PDDS 2–4)	194 (28,8)	70 (40,0)	
Schwer (PDDS $\geq 5$ )	47 (6,1)	17 (9,7)	
$\geq 1$ Autoimmunkomorbidity zu BL, N (%)	118 (17,5)	43 (24,6)	0,045

BL – baseline; DMT – krankheitsmodifizierende Therapie; MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; p – p-Wert; PDDS – patient determined disease steps; PPMS – primär progrediente MS; Q25/75 – 25%/75%-Quantil; RRMS – schubförmig-remittierende Therapie; SPMS – sekundär progrediente MS.

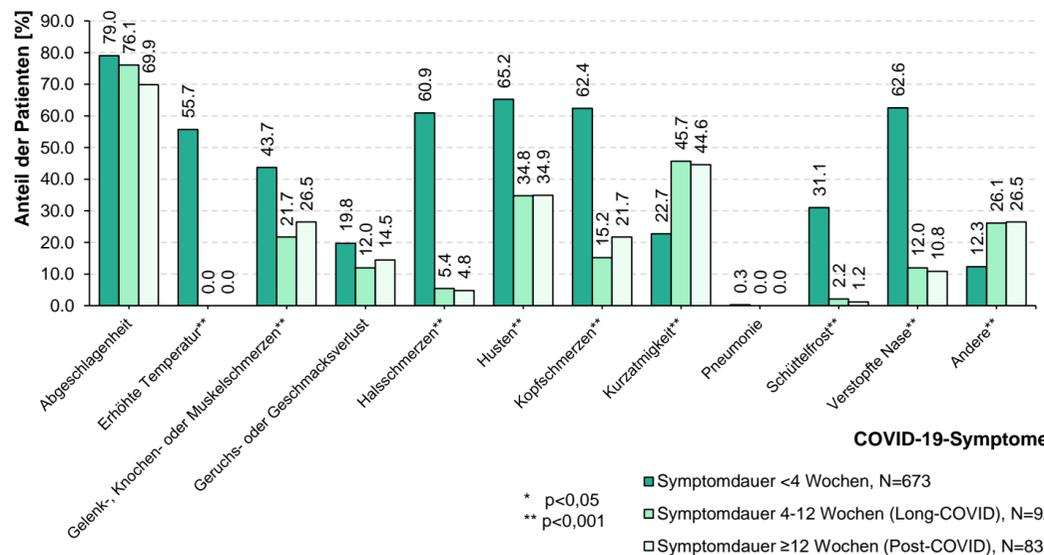


Abbildung 1. Häufigkeit von kürzer und länger anhaltenden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei MS-Patienten. In dieser Abbildung ist die Häufigkeit von Infektionssymptomen, stratifiziert nach der Symptomdauer (MS-Patienten mit Symptomdauer von <4 Wochen: N=673; 4-12 Wochen: N=92;  $\geq 12$  Wochen: N=83), in Form von Säulen dargestellt. Die x-Achse präsentiert die Symptome und die y-Achse die Symptommhäufigkeit (%). Zur Berechnung der statistischen Unterschiede wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test verwendet. MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; p – p-Wert; SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2.

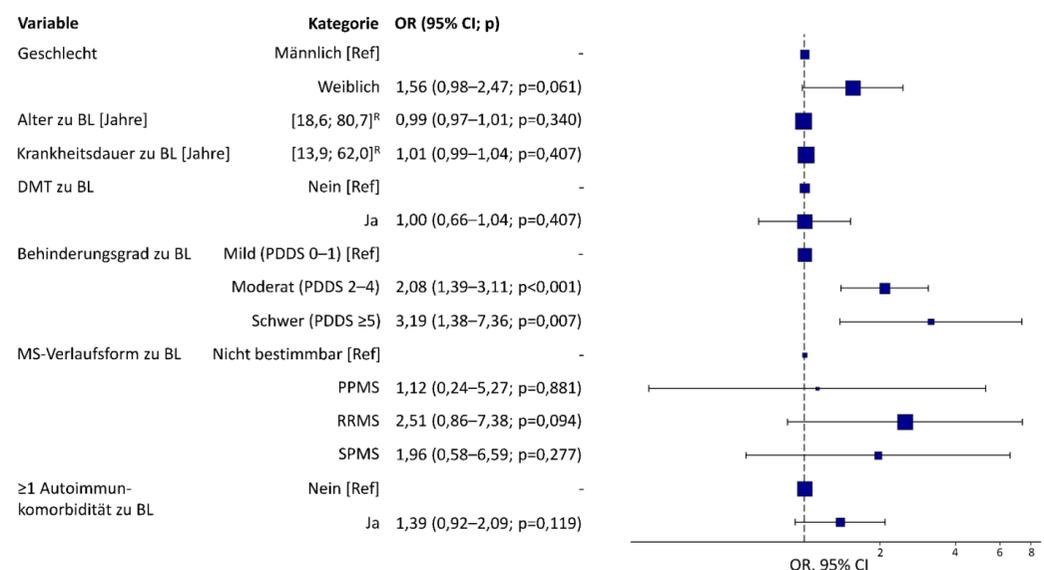


Abbildung 2. Assoziationen zwischen dem Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen und soziodemografischen sowie klinischen MS-Patientencharakteristika. Die multivariable logistische Regressionsanalyse wurde als Forest-Plot visualisiert. Die blauen Boxen stellen die ORs der mit dem Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen assoziierten Variablen dar. Die Boxgröße spiegelt die Anzahl der inkludierten MS-Patienten wider. Die 95%-CIs der ORs werden durch die Whisker links und rechts der Boxen repräsentiert. BL – baseline; DMT – krankheitsmodifizierende Therapie; MS – Multiple Sklerose; p – p-Wert; OR – Odds-Ratio; PDDS – patient determined disease steps; PPMS – primär progrediente MS; RRMS – schubförmig-remittierende MS; R – Range; SPMS – sekundär progrediente MS; Ref – Referenz; 95%-CI – 95%-Konfidenzintervall.

## Förderung und Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

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. 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 offen zu legen, 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 Viatris (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 Mithrasgeber für Neurology, Neuroimmunology and Neuroinflammation. Dieter Pöhlau erhielt Vortragshonorare, Reiseunterstützung und finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von: Almirall, 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 Viatris. 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), die DMS-Stiftung, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi und Viatris (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.