

psychopraxis. neuropraxis 2021 · 24:340–347  
<https://doi.org/10.1007/s00739-021-00761-w>  
 Angenommen: 8. Oktober 2021  
 Online publiziert: 1. November 2021  
 © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von  
 Springer Nature 2021



Johann Sellner

Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Mistelbach-Gänserndorf, Mistelbach, Österreich

# Einblicke in die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Cladribin-Tabletten seit Beginn der COVID-19-Pandemie

## Einleitung

Seit Beginn der Coronavirus-2019-(COVID-19-)Pandemie kann ein zurückhaltender Umgang mit Immunrekonstitutionstherapien in der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) beobachtet werden [1, 2]. Zu dieser Substanzkategorie gehören die von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassenen monoklonalen Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) und Ocrelizumab (Ocrevus®) [3, 4]. Beide Antikörper lysieren Immunzellen, die die Antigene CD52 bzw. CD20 an der Zelloberfläche exprimiert haben. Hinzugekommen ist im Jahr 2017 das orale Cladribin (Mavenclad®), ein Nukleosid-Analogon, das selektiv B- und T-Lymphozyten reduziert. Der vorsichtigere Einsatz dieser drei Therapieoptionen erfolgte auf dem Hintergrund vieler Unklarheiten zur Infektion mit dem „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) und Sicherheitsaspekten der Impfung im Kontext der MS. So manche offene Frage konnte allerdings inzwischen geklärt werden [4, 5]. Es mehreren sich Berichte, dass die COVID-19-Erkrankung einen negativen Einfluss auf den Verlauf der MS nehmen kann. Umso dringlicher muss daher geklärt werden, ob bestimmte krankheitsmodifizierende Therapien eine verringerte Impfantwort und in der Folge einen geringeren Impfschutz nach sich ziehen kann. Hierbei liegen inzwischen wissenschaftliche Daten zu jenen Therapien, die zu einer konstanten Re-

duktion der Lymphozytenzahlen führen, wie auch zu jenen, die passager eine Immundepletion induzieren, vor.

In dieser Übersichtsarbeit wird zum einen ein Update zu den Verläufen von COVID-19 bei MS-Erkrankten unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten und zur Sicherheit der SARS-CoV-2-Impfung bei MS-Erkrankten geliefert. Zum anderen werden neueste Erkenntnisse zur Bildung einer protektiven Immunantwort im Zuge einer SARS-CoV-2-Infektion und nach Vakzinierung zusammengefasst.

## Was wissen wir bislang über COVID-19 und die Multiple Sklerose

Die Verunsicherung bei Betroffenen, Angehörigen und Behandlern zu Beginn der Pandemie war groß, da erst einmal das potenzielle Risiko, per se aufgrund der MS an COVID-19 zu erkranken, geklärt werden musste [6, 7]. Dieser Gedankengang ist nicht unbegründet, liegt doch ein erhöhtes Risiko für Infektionen bei MS-Erkrankten vor [8]. Die Vermeidung von Infektionen ist von besonderer Bedeutung, da diese nicht nur einen Pseudoschub auslösen können, sondern auch mit Krankheitsprogression und reduzierter Lebenserwartung assoziiert sind [9]. Eine generell erhöhte Suszeptibilität für COVID-19 bei MS-Erkrankten kann weiterhin nicht bestätigt werden, obgleich sich nur wenige Studien mit diesem komplexen Thema beschäftigen [10–12].

In den Anfängen der Pandemie war unklar, ob MS-Erkrankte generell ein Risiko für einen ungünstigen COVID-19-Verlauf bis hin zu einem höheren Sterblichkeitsrisiko aufweisen. Die Erkenntnisse eines systematischen Reviews des COVID-19-Verlaufs bei MS-Erkrankten sind eindeutig. In einer Metaanalyse, die die publizierte Literatur bis zum 18. Dezember 2020 berücksichtigte, benötigten von den 4043 MS-Erkrankten (mittleres Alter 45 Jahre) 837 (21 %) einen Krankenhausaufenthalt, die Sterblichkeitsrate lag bei 3 % [13]. Die höchste Rate an stationären Aufnahmen und Todesfällen lag bei jenen vor, die zum Zeitpunkt der COVID-19 Erkrankung nicht mit einer Immuntherapie behandelt wurden (8,4 %), gefolgt von Personen, die unter einer Behandlung mit B-Zell depletierenden Antikörpern standen (2,5 %). In der Kohorte waren auch 98 Personen, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden. In dieser Gruppe gab es keinen Todesfall und kein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen COVID-19-Krankheitsverlauf.

» Personen, die an MS erkrankt sind, weisen ein erhöhtes Risiko für Infektionen auf

Die für die allgemeine Bevölkerung geltenden Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf einer COVID-19-Erkrankung gelten auch bei der MS, dies wurde in einem systematischen Review aufgezeigt [14]. Hierzu zählen weiterhin ein

höheres Lebensalter, das Vorliegen von Begleiterkrankungen und auch eine eingeschränkte Mobilität. In dieser Auswertung fanden sich keine Hinweise für einen Einfluss von Immuntherapien für ein gehäuftes Auftreten von COVID-19 oder eine ungünstige COVID-19-Prognose. Allerdings wurde für Therapien, die mit einer ausgeprägten Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie einhergehen, ein Trend für die Notwendigkeit einer stationären Behandlung, ein schlechteres klinisches Ergebnis und Reinfektion gefunden.

### » Die COVID-19-Erkrankung ist ein Triggerfaktor für Schübe und klinischen Progress

Eine prospektive Untersuchung des britischen MS-Registers zeigte eindrücklich, dass eine COVID-19-Erkrankung gehäuft mit Schüben assoziiert ist [15]. Hierbei wiesen 230 von 404 MS-Erkrankten (57%) eine klinische Verschlechterung im Zuge der akuten SARS-CoV-2-Infektion auf. Es handelte sich hierbei um neue Symptome (36%) und eine Verschlechterung der vorbestehenden Symptome (90%) oder eine Kombination von beiden. Nach im Median 14 Wochen war nur ein Teil der COVID-19-Erkrankten klinisch auf den ursprünglichen Zustand zurückkehrt. Dies deckt sich mit der Literatur zu infektassoziierten Schüben, die in der Regel schwerer und prolongierter verlaufen. Spannend ist auch, dass jene, die mit Immuntherapien behandelt wurden, ein geringeres Risiko für neue neurologische Symptome im Zuge der COVID-19-Erkrankung hatten.

### Die Impfung gegen SARS-CoV-2 spielt eine Schlüsselrolle in der Bekämpfung der Pandemie

Der Impfung gegen SARS-CoV-2 kommt zusammen mit weiteren Präventivmaßnahmen eine Schlüsselrolle in der Eindämmung der Pandemie zu [16]. Die mRNA- oder vektorbasierten Impfstoffe sind im Zuge der Pandemie erstmals zum Einsatz gekommen, in der Folge existieren bei Personen mit autoimmunen

Erkrankungen keine Erfahrungswerte. Es bleibt zu klären, ob bei MS-Erkrankten durch das Boostern des Immunsystems entzündliche oder neurodegenerative Krankheitsprozesse aktiviert werden. Zunächst gab eine Studie aus Israel bei 555 MS-Erkrankten einen Einblick in das Spektrum der Nebenwirkungen und des potenziellen Einflusses auf die Grunderkrankung [17]. Im Beobachtungszeitraum von im Median 20 Wochen nach der 2. Impfung erkrankten 3 Personen an COVID-19. Die berichteten Nebenwirkungen gingen nicht über die aus den Phase-3-Studien bekannten Phänomene hinaus. Insbesondere wurde kein erhöhtes Risiko für Schübe innerhalb von 20 bzw. 38 Tagen nach der ersten bzw. zweiten Impfdosis gefunden. Ein Uthoff-Phänomen mit klinischer Verschlechterung über 1–2 Tage lag bei 2% bzw. 4,8% nach der 1. bzw. 2. Impfung vor. Es gibt allerdings auch einen Fallbericht, in dem das Auftreten eines Schubs mit 3 neuen kontrastmittelaufnehmenden Läsion 48 h nach der Impfung mit BNT162b2 berichtet wird [18].

### Cladribin: Zulassung, Wirkweise und Einnahmemodalität

Orales Cladribin (Mavenclad®) ist zugelassen für die krankheitsmodifizierende Behandlung von Personen mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose [19]. Es handelt sich um ein Nukleosid-Analogon von Desoxyadenosin und ist ein Prodrug [20]. Die Phosphorylierung zum aktiven Triphosphat erfolgt vorrangig in Lymphozyten, da diese im Vergleich zu anderen Zelltypen enzymbedingt eine hohe Phosphorylierungsrate haben. Zugleich ist der enzymatische Abbau des Triphosphats verringert. Damit sind B- und T-Lymphozyten besonders anfällig für die apoptoseinduzierende Wirkung des Cladribin-Metaboliten [21]. Mavenclad® wird als Tablette über 2 Jahre in 4 Phasen von jeweils 5 Tagen eingenommen. Die selektive und passagere Immunsuppression führt zu einem erhöhten Risiko für eine Herpes-Zoster-Infektion (Gürtelrose), diese tritt gehäuft ab einer Grad-3-Lymphopenie (<500/µl) oder mehr auf. In klinischen Studien entwickelten 20 bis 25% der Personen,

die über 2 Jahre mit einer kumulativen Cladribin-Dosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht als Monotherapie behandelt wurden, eine vorübergehende Lymphopenie Grad 3 oder 4, wobei die Grad 4 Lymphopenie bei <1% der Personen auftrat [22]. Letztere ist im Schnitt zwei Monate nach der ersten Cladribin-Dosis im jeweiligen Jahr zu erwarten. Die meisten Herpes-Zoster-Episoden traten 1–3 Jahre nach Therapiebeginn auf [23].

### SARS-CoV-2-Infektion unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten

Aufgrund des erhöhten Risikos für Herpes Zoster unter Cladribin wurden Untersuchungen zu COVID-19 mit besonderem Interesse erwartet. In einer im Juli 2021 veröffentlichten Übersichtsarbeit mit systematischer Auswertung der wissenschaftlichen Literatur werden insgesamt 335 MS-Erkrankte berichtet, die unter Cladribin-Tabletten eine COVID-19-Erkrankung erlitten hatten [14]. Jene Arbeiten, die einen tieferen Einblick in Klinik, Verlauf und Therapieentscheidungen zulassen, werden nachfolgend vorgestellt. Fälle von COVID-19 unter Cladribin-Tabletten, in denen auch die humorale Immunantwort bestimmt wurde, werden im nachfolgenden Kapitel besprochen.

### » Erhöhte Suszeptibilität oder ungünstiger Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion unter Cladribin Tabletten?

Der erste Fall einer publizierten COVID-19-Erkrankung bei einem mit Cladribin behandelten MS-Erkrankten betraf einen 55-jährigen Mann [24]. Dieser wurde im März 2020 auf Cladribin-Tabletten eingestellt, zuvor hatte er unter Dimethylfumarat (Tecfidera®) klinische und radiologische Krankheitsaktivitäten gezeigt. Er entwickelte COVID-19-Symptome 14 Tage nach der ersten Therapiephase. Die Erkrankung wurde durch eine SARS-CoV-2-PCR des oropharyngealen Abstrichs bestätigt. Mit 240 absoluten Lymphozyten pro µl lag eine

Lymphopenie Grad 3 vor. Bei Pneumonie und progredienter Verschlechterung der Atemfunktion und Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion erfolgte eine stationäre Behandlung zur Sauerstoffgabe und intravenösen Antibiose über insgesamt 16 Tage. Er erholte sich vollständig und es liegen keine persistierenden klinischen Einschränkungen vor.

Im Juli 2020 wurde eine multizentrische europäische Kohortenstudie (EU IMI2 RADAR-CNS) veröffentlicht, die die Prävalenz von COVID-19 unter MS-Erkrankten evaluierte [25]. Hierbei erkrankten 87 von 399 Personen (21,8%) an COVID-19. Es wurde ein Trend für ein erhöhtes Risiko für COVID-19-Symptome für Patienten unter Behandlung mit Alemtuzumab und Cladribin im Vergleich zu Injektionstherapien identifiziert. Allerdings handelte es sich nur um insgesamt 15 Personen unter Behandlung mit diesen beiden Therapien.

In einer polnischen Kohorte wurden 396 MS-Erkrankte, die unter Behandlung mit Immuntherapien eine COVID-19-Erkrankung erlitten hatten, untersucht [26]. Das mediane Alter war 39 Jahre, der mediane EDSS war 2 und die mittlere Krankheitsdauer 9 Jahre. Die am häufigsten eingesetzte krankheitsmodifizierende Therapie war Dimethylfumarat (41%). Fünf Personen (1,3%) waren mit Cladribin-Tabletten behandelt worden. Nur 27 Personen (6,8%) mussten stationär behandelt werden, 1 Person verstarb und 3 wurden beatmet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Schwere der SARS-CoV-2-Infektion, auch unter Einbezug von Alter, Krankheitsdauer, Schwere der Behinderung, der Lymphozytenwerte oder der Art der Immuntherapie.

Die Erkenntnis, dass die Schwere der COVID-19-Erkrankung und Sterblichkeit nicht mit dem Einsatz einer Immuntherapie zusammenhängt, wurde zwischenzeitlich auch in einer Studie aus Österreich bestätigt [27]. Unter 126 Personen mit MS (mittleres Alter 43,2 Jahre, 71% Frauen) hatten 87% einen milden und 9,5% einen schweren COVID-19-Verlauf und 3% der Personen verstarben. Zum Zeitpunkt der COVID-19-Erkrankung sind 71% der Kohorte mit

psychopraxis. neuropraxis 2021 · 24:340–347 <https://doi.org/10.1007/s00739-021-00761-w>  
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2021

J. Sellner

## Einblicke in die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Cladribin-Tabletten seit Beginn der COVID-19-Pandemie

### Zusammenfassung

Der Prävention von Infektionskrankheiten kommt bei der Multiplen Sklerose (MS) eine besondere Bedeutung zu, da diese den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen können. Dies wird uns im Rahmen der COVID-19-Pandemie verdeutlicht, wo die SARS-CoV-2-Infektion als Auslöser von besonders schweren und prolongierten Schüben und klinischer Verschlechterung identifiziert werden konnte. Umso wichtiger ist es daher, den Einfluss der für die MS zugelassenen Immuntherapien auf eine

etwaige Suszeptibilität für eine SARS-CoV-2-Infektion, den COVID-19-Krankheitsverlauf und das Impfansprechen zu verstehen. In dieser Übersichtsarbeit werden diese Punkte unter besonderer Berücksichtigung von Cladribin-Tabletten, einer für den hochaktiven MS-Verlauf zugelassenen Immunrekonstitutionstherapie, beleuchtet.

### Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · Cladribin · COVID-19 · Immundepletion · Impfung

## Insight to the treatment of Multiple Sclerosis with Cladribine Tablets since the onset of the COVID-19 Pandemic

### Abstract

The prevention of infectious diseases is of particular importance in multiple sclerosis (MS), as infective episodes may trigger relapses and significantly deteriorate the course of the disease. This was made clear to us in the context of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, where severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) infection was identified as a trigger of particularly severe and prolonged relapses and clinical deterioration. It is therefore even more important to understand the influence of the immunotherapies

approved for MS on a possible susceptibility to a SARS-CoV-2 infection, the course of the COVID-19 disease, and the vaccination response. In this review article, these points are examined with special consideration of cladribine tablets, an immune reconstitution therapy approved for highly active courses of MS.

### Keywords

Multiple sclerosis · Cladribine · COVID-19 · Immune-depleting therapy · Vaccination

einer Immuntherapie behandelt worden. Es handelte sich um eine immunmodulierende (38%) bzw. immunsuppressive Therapien (33%). In der letzten Gruppe waren auch 2 Personen unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten, bei denen die COVID-19-Erkrankung als mild eingestuft wurde.

In der Global Patient Safety Database der Merck KGaA wurden 261 MS-Erkrankte mit COVID-19 unter Cladribin-Tabletten bis 15. Januar 2021 registriert [28]. Hierunter waren 160 betätigte und 101 suszipierte Fälle. Die Zeit der letzten Cladribin-Gabe bis zum Auftreten der Symptome der COVID-19-Erkrankung betrug im Median 162 Tage. Knapp 15% der Personen hatten schwere COVID-19-Verläufe, eine Person verstarb (0,4%)

und 133 (51%) wurden als komplett erholt eingestuft. Es handelt sich in Bezug auf schwere COVID-19-Verläufe um Frequenzen, die nicht über jene in der Allgemeinbevölkerung hinausgehen, sodass die Autoren konkludieren, dass zum aktuellen Zeitpunkt kein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei mit Cladribin-Tabletten behandelten Personen vorliegt.

## Entwicklung einer humoralen Immunantwort nach SARS-CoV-2-Infektion bei mit Cladribin-Tabletten behandelten Personen

Ebenfalls in der 1. Jahreshälfte 2020 erkrankte ein 29 Jahre alter Mann

(EDSS 1,5) mit schubförmiger MS an COVID-19, hierbei lag vorangehend eine Lymphopenie Grad 3 vor [29]. Er wies 2 Monate vor Beginn seiner milden COVID-19-Erkrankung 390 Lymphozyten/ $\mu\text{l}$  auf. Drei Monate später hatte er IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt. Einen ebenfalls milden COVID-19-Verlauf hatte eine 61-jährige Frau (EDSS 2,5), bei der 1 Monat nach der 2. Cladribin-Gabe im 2. Jahr und knapp 3 Monate vor der COVID-19-Erkrankung eine Lymphopenie Grad 1 (860 Lymphozyten/ $\mu\text{l}$ ) vorlag.

Ein 54-jähriger Mann mit sekundär chronisch progredienter MS (SPMS, EDSS 7) hatte einen milden COVID-19-Verlauf. Die SARS-CoV-2-Infektion wurde einen Monat nach der 1. Tabletteneinnahmephase von oralem Cladribin im 1. Jahr symptomatisch [30]. Die COVID-19-Symptome klangen nach 21 Tagen ab. Die IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 konnten im Serum 50 Tage nach Beginn der COVID-19-Symptome und 92 Tage nach der ersten Einnahmephase von oralem Cladribin nachgewiesen werden. Die zweite Einnahmephase wurde um 21 Tage verschoben und nach 51 Tagen verabreicht. Ein Jahr später erfolgte die komplikationslose Tabletteneinnahme im 2. Jahr.

Bereits Mitte 2020 wurde der Fall einer 35-jährigen mit Cladribin-Tabletten behandelten MS-Erkrankten mit mildem COVID-19-Verlauf und Nachweis einer Serokonversion berichtet [31]. Hierbei trat die COVID-19-Erkrankung zwischen der 1. und 2. Einnahmephase des 2. Behandlungsjahres auf. Die 2. Einnahmephase wurde daraufhin um 5 Wochen verschoben. Insgesamt 3 Monate nach der COVID-19-Erkrankung und 2 Monate nach der Cladribin-Tabletteneinnahme erfolgte die Bestimmung der IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2, die einen positiven Befund ergab.

Es werden zwei symptomfreie Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion kurz nach dem Beginn der Behandlung mit Cladribin-Tabletten mit Entwicklung von IgG-Antikörpern berichtet [32]. Vier Tage nach dem Abschluss der 2. Einnahmephase der Cladribin-Tabletten im ersten Jahr erkrankte der Ehemann der ersten Patientin (29 Jahre, EDSS 2) an COVID-

19. Sie wurde ebenfalls positiv auf SARS-CoV-2 im naso-oropharyngealen Abstrich getestet, blieb aber ohne COVID-19-Symptome. Bei der zweiten Patientin (45 Jahre, EDSS 2) entwickelte der Sohn 5 Wochen nach Beendigung ihrer 2. Tabletteneinnahme im 1. Jahr eine COVID-19-Erkrankung. Die daraufhin durchgeführte SARS-CoV-2-PCR aus Material des oropharyngealen Abstrichs bei ihr war positiv, auch sie entwickelte keine COVID-19-Symptome. Bei beiden Patientinnen konnte eine IgG-Immuntantwort gegen SARS-CoV-2 bei der Testung nach 23 Tage bzw. 5 Wochen nach dem positiven PCR-Test aus dem Abstrich nachgewiesen werden.

Die humorale Immunantwort gegen SARS-CoV-2 nach überstandener COVID-19-Erkrankung wurde in einer kroatischen Kohorte von 74 Personen mit MS unter Behandlung mit hochaktiven Immuntherapien untersucht. Die IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 wurden nach 2 oder mehr Wochen nach Beginn der COVID-19-Symptome im Serum bestimmt. Als Kontrollen dienten Proben von ansonsten gesunden Personen, die eine COVID-19-Erkrankung überstanden hatten. Bei allen gesunden Kontrollen und unter Natalizumab (Tysabri®), Alemtuzumab und auch Ublituximab, einem weiteren CD20 depletierenden Antikörper, wurde eine IgG-Serokonversion nachgewiesen. Bei den 12 Personen, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, gelang bei 10 (83%) ein Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2. Unter Ocrelizumab (31%) und Fingolimod (67%) war die Rate der Serokonversion deutlich niedriger.

Inzwischen gibt es auch Details über den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung unter oralem Cladribin und ohne Entwicklung von SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern [33]. Bei der 32-jährigen MS-Erkrankten traten COVID-19-Symptome kurz vor Einnahme der Cladribin-Tabletten im 2. Jahr auf. Vorangegangen war ein Kontakt mit einer Person, bei der SARS-CoV-2 mittels PCR im Abstrich nachgewiesen wurde. Die vorsorglich durchgeführte PCR-Untersuchung ergab ebenso einen positiven Befund im nasopharyngealen Abstrich. Zwei Tage

später entwickelte sie milde COVID-19-Symptome. Zwei Monate danach waren weiterhin weder IgM- noch IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachweisbar. Die fehlende Entwicklung von Antikörpern könnte durch den raschen Abfall der Antikörper nach einer wenig immunogenen COVID-19-Infektion oder durch Vorliegen einer protektiven T-Zell-medierten Immunantwort zu erklären sein.

In eine Kohortenstudie aus Belgrad wurden 18 MS-Erkrankte, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, eingeschlossen (mittleres Alter 42 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 14 Jahre und medianer EDSS 3 Punkte) [34]. Hierunter erkrankten 11 (61%) an COVID-19, der mittlere Abstand zur letzten Cladribin-Tabletteneinnahme betrug 3,7 Monate (Spanne 1–6,5). Bei allen COVID-19-Erkrankten wurden IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen. Der Zeitpunkt der Bestimmung lag im Schnitt 3,9 Monate (Spanne 2–5,5) nach Beginn der COVID-19-Erkrankung. Details zur Schwere der SARS-CoV-2-Infektion wurden nicht vorgelegt.

### SARS-CoV-2-Impfung bei Personen mit MS unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten

Eine interviewbasierte Untersuchung von MS-Erkrankten aus Großbritannien fand keine neuen Sicherheitssignale nach Vakzinierung mit dem vektorbasierten ChAdOx1nCoV-19-Impfstoff von Astra Zeneca ( $n=29$ ) und dem BNT162b2-COVID-19 mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer ( $n=4$ ) [35]. Acht der befragten Personen wurden mit Cladribin-Tabletten behandelt. Die letzte Einnahme lag 3–23 Monate zurück.

Es liegen mittlerweile mehrere Untersuchungen und Berichte zum Impferfolg unter verschiedenen DMTs vor, darunter auch zu Cladribin-Tabletten. Unter Behandlung mit Cladribin-Tabletten kann eine Beeinträchtigung des Impferfolgs aus immunologischer Sicht nicht komplett ausgeschlossen werden, da eine selektive Reduktion von B- und T-Zellen vorliegt [36]. In der Zulassungsstudie CLARITY erreichte die mediane Ge-



samtlymphozytenzahl im ersten Therapiejahr den Nadir von  $1,00 \times 10^9$  Zellen/l zwei Monate nach Therapiestart. Im zweiten Therapiejahr war der Nadir von  $0,81 \times 10^9$  Zellen/l nach 7 Wochen erreicht [22]. Von einem deutschen Expertengremium wird unter Berücksichtigung der B-Zell-Repopulationskinetik ein zeitlicher Abstand zum Beginn der Behandlung mit Cladribin vorgeschlagen. Hierbei sollen Impfungen 4 bis 6 Wochen vor Einnahme der ersten Tablette abgeschlossen sein [37]. Zum anderen wird ein Zeitfenster von 6 Monaten nach dem 2. Zyklus im 1. Jahr und von 4 bis 6 Wochen vor dem 1. Zyklus im 2. Jahr für die Vakzinierung vorgeschlagen. Empfehlungen aus Großbritannien und den USA schlagen hingegen einen Zeitrahmen von 3 Monaten nach Therapiestart für eine COVID-19-Impfung vor oder kommen zu dem Schluss, dass das Timing der Impfung nach Cladribin-Therapiestart vermutlich keinen signifikanten Einfluss auf den Impferfolg hat [38, 39]. Der Großteil einer Gruppe internationaler MS-Experten (30/36) schlägt vor, dass MS-Erkrankte nach Beginn einer Cladribin-Tabletten-Behandlung die COVID-19-Impfung in Anspruch nehmen sollten, sobald ihnen diese angeboten wird, unabhängig von der Lymphozytenzahl [40].

Von Interesse ist auch der Bericht von 2 MS-Erkrankten (37 und 31 Jahre alt), die 3 Monate nach der 2. Einnahmephase von Cladribin mit ChAdOx1nCoV-19 bzw. BNT162b2-COVID-19 gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden [41]. Trotz Lymphopenie (650 bzw. 1100 Zellen/ $\mu$ l) entwickelten beide einen ausreichenden Impftiter.

Die Impfantwort nach Immunisierung mit BNT162b2-COVID-19 einen Monat nach der 2. Impfung wurde bei 125 israelischen Personen mit MS untersucht [42]. Hierunter waren auch 23 Personen unter einer Behandlung mit Cladribin-Tabletten. Die Zeitspanne von der Einnahme der letzten Dosis bis zur Impfung betrug im Median 7,1 Monate. Bei allen (100%) mit Cladribin-Tabletten behandelten Personen wie auch bei unbehandelten MS-Erkrankten konnte eine IgG-Immunantwort nach 4 Wochen nachgewiesen werden. Dage-

gen lag eine Serokonversion bei den 10 mit Ocrelizumab behandelten Personen (im Median lagen 4,9 Monate zwischen letzter Infusion und Immunisierung) nur in 23% der Fälle vor.

Eine prospektive Arbeit aus Italien untersuchte das Vorliegen von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 4 Wochen nach Immunisierung bei 780 Personen mit MS, wobei BNT162b2 (76%) und der mRNA-Impfstoff von Moderna (mRNA-1273, 24%) eingesetzt wurden [43]. Es zeigten sich Unterschiede in der Impfantwort in Abhängigkeit von Impfstoff und der laufenden Immuntherapie. Diejenigen, die mit mRNA-1273 geimpft wurden, zeigten einen 3,25-fach höheren Antikörpertiter als jene mit BNT162b2. In dieser Studie waren auch 25 Personen unter laufender Therapie mit Cladribin-Tabletten. Im Gegensatz zur Therapie mit Ocrelizumab, Fingolimod und Rituximab (-201-fache, -26-fache und -20-fache Reduktion in der multivariaten Analyse) war die Behandlung mit Cladribin kein Risikofaktor für niedrigere Antikörpertiter.

### » Cladribin Tabletten: bislang keine Hinweise für eine eingeschränkte humorale Immunantwort nach Impfung

Weitere Hinweise für Unterschiede in der humoralen Immunantwort nach SARS-CoV-2-Impfung lieferten Untersuchungen der Belgrader Kohorte [34]. Es wurden 11 MS-Erkrankte unter Cladribin-Tabletten gegen SARS-CoV geimpft, hiervon waren zuvor 4 an COVID-19 erkrankt. Der Abstand von der letzten Cladribin-Einnahme bis zur Impfung betrug im Median 5,9 Monate, die mittlere Zeit von der Impfung bis zur Antikörperbestimmung 1,3 Monate. Die mittlere absolute Lymphozytenzahl lag bei  $1,3 \times 10^6$ /l (Norm 1,5–4). Jene 4 Personen, die mit BNT162b2 geimpft wurden (Zeit von letzter Cladribin-Einnahme und Impfung 5–8 Monate), hatten nach beiden Immunisierungen eine Serokonversion. Dagegen gelang bei den 7 mit BBIBP-CoV von Sinopharm geimpften Personen, einem Impfstoff mit inaktivierten Viruspartikeln, nur in 43%

ein Nachweis von IgG-Antikörpern (Zeit von Cladribin-Einnahme bis Impfung 3–8 Monate).

Eine weitere Studie untersuchte das Impfansprechen von 473 britischen MS-Erkrankten an Trockenblutproben [44]. Hierunter waren auch 20 Personen, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden (mediane Zeit seit der Einnahme 517 Tage, Spanne 13–1086). Vier Wochen nach der 2. Impfung hatten 80% der mit Cladribin behandelten Personen Antikörper entwickelt. Der Impferfolg war etwas niedriger als bei MS-Erkrankten ohne Immuntherapie (92%). Hohe Frequenzen für einen Impferfolg lagen auch für Natalizumab (92%), Alemtuzumab (86%) und Dimethylfumarat (92%) vor. In dieser Arbeit bestätigten sich erneut niedrigere Serokonversionsraten bei Behandlung mit anti-CD20-Therapien (24%) und Fingolimod (33%). Die Serokonversionsrate unter CD20-depletierender Therapie ist allerdings abhängig vom Impfzeitpunkt. Zum anderen gibt es zunehmend Hinweise, dass unter CD20-Depletion trotz fehlender humoraler Immunantwort eine protektive T-Zell-Antwort vorliegen kann [43, 45–47]. Die klinische Relevanz der T-Zell-Antwort wurde bislang aber noch nicht ausreichend untersucht.

## Diskussion

Der Prävention von Infektionskrankheiten kommt bei der Multiplen Sklerose (MS) eine besondere Bedeutung zu, da diese den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen können. Begleiterkrankungen und krankheitsmodifizierende Therapien können eine weitere prognostisch ungünstige Konstellation bewirken. In der Folge kommt der Prävention von SARS-CoV-2-Infektion mittels Vakzinierung eine Schlüsselrolle zu, die nicht nur zur Eindämmung der Pandemie, sondern auch zur Verhinderung einer weiteren Verschlechterung der MS grundlegend ist.

Zusammenfassend zeigt die Sichtung der aktuellen Literatur bei MS-Erkrankten kein generell erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion und eine mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Prognose einer COVID-19-Erkrank-

kung. Vielmehr gelten die Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Vorliegen von Begleiterkrankungen und Grad der Behinderung. Es stehen aber auch Sicherheitsaspekte sowohl der zugelassenen Immuntherapien in der Pandemie wie auch der SARS-CoV-2-Impfstoffe unter besonderer Beobachtung. In Bezug auf Immuntherapien scheint die Behandlung mit CD20-depletierenden Antikörpern mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer ungünstigen Prognose assoziiert zu sein. Die rezente Literatur liefert Hinweise, dass es Unterschiede im Impferfolg gemessen an IgG-Antikörpern in Abhängigkeit von der Immuntherapie, aber auch vom Impfstoff gibt.

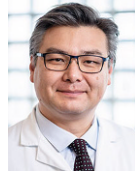
Hinsichtlich der Therapie mit Cladribin-Tabletten lässt die aktuelle Datenlage darauf schließen, dass MS-Erkrankte kein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Daten aus unterschiedlichen Kohorten zeigen, dass MS-Erkrankte, die mit Cladribin-Tabletten behandelt wurden, unabhängig von ihren Lymphozytenwerten eine humorale Immunantwort auf COVID-19-Vakzinierungen entwickeln.

## Fazit für die Praxis

- Cladribin ist ein Nukleosid-Analogon und als orale Therapie für die Behandlung der hochaktiven Multiplen Sklerose (MS) zugelassen.
- Obgleich Cladribin über eine selektive Reduktion von B- und T-Lymphozyten mit nachfolgender Rekonstitution wirkt, gibt es in den bislang vorliegenden Untersuchungen keinen Hinweis für eine erhöhte Suszeptibilität oder einen ungünstigen Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion.
- Die SARS-CoV-2-Impfung sollte 4–6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Cladribin-Tabletten abgeschlossen sein.
- Unter Cladribin-Tabletten ist eine vergleichbare Entwicklung einer humoralen Immunantwort nach Impfung gegen SARS-CoV-2 wie bei gesunden Probanden oder MS-Erkrankten ohne Immuntherapie zu erwarten. Weder der Zeitpunkt der Impfung nach Cladribin-Tabletten-

**einnahme noch die Lymphozytenzahl dürften die Impfantwort beeinflussen. Es wird daher angeraten, die COVID-19-Impfung in Anspruch zu nehmen, sobald diese möglich bzw. verfügbar ist.**

## Korrespondenzadresse



© Privat

**Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Sellner, MBA FAAN FANA FEAN**  
Abteilung für Neurologie,  
Landeskrankenhaus Mistelbach-Gänserndorf  
Liechtensteinstr. 67,  
2130 Mistelbach, Österreich  
johann.sellner@mistelbach.lknoe.at

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Sellner erhielt Honorare für Vorträge, Erstellung von Unterrichtsmaterial und Teilnahme an wissenschaftlichen Gremien von Alexion, Biogen, BMS/Celgene, Merck, Novartis, Roche und Sanofi.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Morrison EH, Michtich K, Hersh CM (2021) How the COVID-19 pandemic has changed multiple sclerosis clinical practice: results of a nationwide provider survey. *Mult Scler Relat Disord* 51:102913. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102913>
2. Mateen FJ, Rezaei S, Alakel N, Gazdag B, Kumar AR, Vogel A (2020) Impact of COVID-19 on U.S. and Canadian neurologists' therapeutic approach to multiple sclerosis: a survey of knowledge, attitudes, and practices. *J Neurol* 267(12):3467–3475. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10045-9>
3. Findling O, Sellner J (2021) Second-generation immunotherapeutics in multiple sclerosis: can we discard their precursors? *Drug Discov Today* 26(2):416–428. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.11.022>
4. Sellner J, Rommer PS (2021) Multiple sclerosis and SARS-CoV-2 vaccination: considerations for immune-depleting therapies. *Vaccines* (Basel). <https://doi.org/10.3390/vaccines9020099>
5. Monschein T, Hartung HP, Zrzavy T, Barnett M, Boxberger N, Berger T, Chataway J, Bar-Or A, Rommer PS, Zettl UK (2021) Vaccination and multiple sclerosis in the era of the COVID-19 pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326839>
6. Bodini B, Moro E, Jaarsma J, Cunningham E, Sellner J, Walsh D, EANcore COVID-19 Task Force (2021) Lessons learned from patients with

neurological diseases at the time of COVID-19: the EFNA-EAN survey. *Eur J Neurol*. <https://doi.org/10.1111/ene.15087>

7. Akhvediani T, Jelcic I, Taba P, Pfausler B, Steiner I, Sellner J (2020) What did we learn from the previous coronavirus epidemics and what can we do better: a neuroinfectiological point of view. *Eur J Neurol* 27(11):e69–e72. <https://doi.org/10.1111/ene.14395>
8. Karamyan A, Dunser MW, Wiebe DJ, Pilz G, Wipfler P, Chroust V, Novak HF, Hauer L, Trinka E, Sellner J (2016) Critical illness in patients with multiple sclerosis: a matched case-control study. *PLoS ONE* 11(5):e155795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155795>
9. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J (2019) The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* 25(7):891–901. <https://doi.org/10.1177/1352458518823940>
10. Zabalza A, Cardenas-Robledo S, Tagliani P, Arrambide G, Otero-Romero S, Carbonell-Mirabent P, Rodriguez-Barranco M, Rodriguez-Acevedo B, Restrepo V, Luis J, Resina-Salles M, Midaglia L, Vidal-Jordana A, Rio J, Galan I, Castillo J, Cobo-Calvo A, Comabella M, Nos C, Sastre-Garriga J, Tintore M, Montalban X (2020) COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *Eur J Neurol*. <https://doi.org/10.1111/ene.14690>
11. Chaudhry F, Jageka C, Levy PD, Cerghet M, Lisak RP (2021) Review of the COVID-19 risk in multiple sclerosis. *J Cell Immunol* 3(2):68–77. <https://doi.org/10.33696/jimmunology.3.080>
12. Mantero V, Abate L, Balgera R, Basilico P, Salmaggi A, Cordano C (2020) Assessing the susceptibility to acute respiratory illness COVID-19-related in a cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 46:102453. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102453>
13. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Gajarzadeh M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Vaheb S, Shaygannejad V, Maghzi AH (2021) COVID-19 among patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001001>
14. Cabreira V, Abreu P, Soares-Dos-Reis R, Guimaraes J, Sa MJ (2021) Multiple sclerosis, disease-modifying therapies and COVID-19: a systematic review on immune response and vaccination recommendations. *Vaccines* (Basel). <https://doi.org/10.3390/vaccines9070773>
15. Garjani A, Middleton RM, Hunter R, Tuite-Dalton KA, Coles A, Dobson R, Duddy M, Hughes S, Pearson OR, Rog D, Tallantyre EC, das Nair R, Nicholas R, Evangelou N (2021) COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 52:102939. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102939>
16. Sellner J, Jenkins T, von Oertzen TJ, Bassetti CL, Beghi E, Bereczki D, Bodini B, Cavallieri F, Di Liberto G, Helbok R, Macerollo A, Maia LF, Oreja-Guevara C, Ozturk S, Rakusa M, Sauerbier A, Soffietti R, Taba P, Pisani A, Priori A, Zedde M, Crean M, Burlica A, Twardzik A, Moro E, EANcore COVID-19 Task Force (2021) Primary prevention of COVID-19: Advocacy for vaccination from a neurological perspective. *Eur J Neurol*. <https://doi.org/10.1111/ene.14713>
17. Achiron A, Dolev M, Menascu S, Zohar DN, Dreyer-Alster S, Miron S, Shirbint E, Magalashvili D, Flechter S, Givon U, Guber D, Stern Y, Polliack M, Falb R, Gurevich M (2021) COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: what we have

- lernt by february 2021. *Mult Scler* 27(6):864–870. <https://doi.org/10.1177/13524585211003476>
18. Maniscalco GT, Manzo V, Di Battista ME, Salvatore S, Moreggia O, Scavone C, Capuano A (2021) Severe multiple sclerosis relapse after COVID-19 vaccination: a case report. *Front Neurol* 12:721502. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.721502>
  19. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ, CLARITY Study Group (2010) A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362(5):416–426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
  20. Leist TP, Weissert R (2011) Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 34(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318204cd90>
  21. Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, Illes Z, Warnke C, Laurent S, Weber MS, Zhang Y, Stuve O (2019) Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol* 10:1564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01564>
  22. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Galazka A, Nolting A, Hicking C, Dangond F (2019) Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 29:168–174. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.038>
  23. Oh J, Walker B, Giovannoni G, Jack D, Dangond F, Nolting A, Aldridge J, Lebson LA, Leist TP (2021) Treatment-emergent adverse events occurring early in the treatment course of cladribine tablets in two phase 3 trials in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 7(3):20552173211024298. <https://doi.org/10.1177/20552173211024298>
  24. Dersch R, Wehrum T, Fahndrich S, Engelhardt M, Rauer S, Berger B (2020) COVID-19 pneumonia in a multiple sclerosis patient with severe lymphopenia due to recent cladribine treatment. *Mult Scler* 26(10):1264–1266. <https://doi.org/10.1177/1352458520943783>
  25. Dalla Costa, Leocani L, Montalban X, Guerrero AI, Sorensen PS, Magyari M, Dobson RJB, Cummins N, Narayan VA, Hotopf M, Comi G, RADAR-CNS consortium (2020) Real-time assessment of COVID-19 prevalence among multiple sclerosis patients: a multicenter European study. *Neurol Sci* 41(7):1647–1650. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04519-x>
  26. Czarnowska A, Broła W, Zajkowska O, Rusek S, Adamczyk-Sowa M, Kubicka-Baczyk K, Kalinowska-Lyszczarz A, Kania K, Slowik A, Wnuk M, Marona M, Podlecka-Pietowska A, Nojszewska M, Zakrzewska-Pniewska B, Jasinska E, Goluch K, Lech B, Noga M, Perenc A, Popiel M, Lasek-Bal A, Puz P, Maciejowska K, Kucharska-Lipowska M, Lipowski M, Kapica-Topczewska K, Chorazy M, Tarasiuk J, Kochanowicz J, Kulikowska J, Wawrzyniak S, Niezgodzinska-Maciejek A, Pokryszko-Dragan A, Gruszka E, Budrewicz S, Bialek M, Kurkowska-Jastrzebska I, Kurowska K, Stepien A, Wlodek A, Ptasznik V, Pawelczyk M, Sobolewski P, Lejmel H, Strzalińska K, Maciejowski M, Tutaj A, Zwiernik J, Litwin A, Lewanczyk B, Paprocka I, Zwiernik B, Pawlos A, Borysowicz A, Naroznik A, Michalowska A, Nosek K, Fudala M, Milewska-Jedrzejczak M, Kulakowska A, Bartosik-Psujek H (2021) Clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies—the Polish experience. *Neurol Neurochir Pol* 55(2):212–222. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0031>
  27. Bsteh G, Assar H, Hegen H, Heschl B, Leutmezer F, Di Pauli F, Gradl C, Traxler G, Zulehner G, Rommer P, Wipfler P, Guger M, Enzinger C, Berger T, AUT-MuSC investigators (2021) COVID-19 severity and mortality in multiple sclerosis are not associated with immunotherapy: insights from a nation-wide Austrian registry. *PLoS ONE* 16(7):e255316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255316>
  28. Jack D, Damian D, Nolting A, Galazka A (2021) COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with cladribine tablets: an update. *Mult Scler Relat Disord* 51:102929. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102929>
  29. De Angelis M, Petracca M, Lanzillo R, Brescia Morra V, Moccia M (2020) Mild or no COVID-19 symptoms in cladribine-treated multiple sclerosis: two cases and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord* 45:102452. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102452>
  30. Haham N, Vaknin-Dembinsky A (2021) COVID-19 in Cladribine-treated patient with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 359:577690. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577690>
  31. Celius EG (2020) Normal antibody response after COVID-19 during treatment with cladribine. *Mult Scler Relat Disord* 46:102476. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102476>
  32. Seferoglu M, Ethemoglu O, Turan OF, Siva A (2021) MS and COVID-19 challenge: asymptomatic COVID-19 infection during treatment with cladribine. *Neurol Sci* 42(9):3533–3535. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05409-6>
  33. Gelišter S, Orrico M, Filippi M, Moiola L (2021) COVID-19 with no antibody response in a multiple sclerosis patient treated with cladribine: Implication for vaccination program? *Mult Scler Relat Disord* 49:102775. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102775>
  34. Druлович J, Ivanovic J, Martinovic V, Tamas O, Veselinovic N, Cujic D, Gnjatovic M, Mesaros S, Pekmezovic T (2021) Humoral response to SARS-CoV-2 and COVID-19 vaccines in patients with multiple sclerosis treated with immune reconstitution therapies. *Mult Scler Relat Disord* 54:103150. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103150>
  35. Allen-Philbey K, Stennett A, Begum T, Johnson AC, Dobson R, Giovannoni G, Gnanapavan S, Marta M, Smets I, Turner BP, Baker D, Mathews J, Schmierer K (2021) Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 52:103028. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103028>
  36. Moser T, Schwenker K, Seiberl M, Feige J, Akgun K, Haschke-Becher E, Ziemssen T, Sellner J (2020) Long-term peripheral immune cell profiling reveals further targets of oral cladribine in MS. *Ann Clin Transl Neurol* 7(11):2199–2212. <https://doi.org/10.1002/actn.3.51206>
  37. Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP, Kleinschnitz C, Marks R, Maschke M, Bayas A, Löbermann M, Zetl UK, Wiendl H (2021) Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord*. <https://doi.org/10.1177/17562864211019598>
  38. MS Society UK (Hrsg) (2021) MS society medical advisers consensus statement on MS treatments and COVID-19 vaccines. <https://www.mssociety.org.uk/what-we-do/news/mssociety-medical-advisers-release-consensus-statement-covid-19-vaccines>. Zugegriffen: 23. Mai 2021
  39. National Multiple Sclerosis Society (Hrsg) (2021) <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiplesclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-Vaccines>. Zugegriffen: 14. Mai 2021
  40. Rieckmann P, Centonze D, Giovannoni G, Hua LH, Oreja-Guevara C, Selchen D, Sørensen PS, Vermersch P, Wiendl H, Salloukh H, Yamout B (2021) Expert opinion on COVID-19 vaccination and the use of cladribine tablets in clinical practice (medRxiv)
  41. Buttari F, Bruno A, Dolcetti E, Azzolini F, Bellantonio P, Centonze D, Fantozzi R (2021) COVID-19 vaccines in multiple sclerosis treated with cladribine or ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord* 52:102983. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102983>
  42. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Flechter S, Falb R, Gurevich M (2021) Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 14:17562864211012835. <https://doi.org/10.1177/17562864211012835>
  43. Sormani MP, Inglesse M, Schiavetti I, Carmisciano L, Laroni A, Lapucci C (2021) Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103581>
  44. Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, Nazli Asardag A, Baker D, Bestwick J, Bramhall K (2021) COVID-19 vaccine response in people with multiple sclerosis (medRxiv)
  45. Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L, Harris S, Douglas M, Smith MD, Calabresi PA, Mowry EM, Fitzgerald KC, Bhargava P (2021) Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.21262472> (medRxiv)
  46. Hogelin KA, Ruffin N, Pin E, Manberg A, Hober S, Gafvelin G, Gronlund H, Nilsson P, Khademi M, Olsson T, Piehl F, Al Nimer F (2021) Development of humoral and cellular immunological memory against SARS-CoV-2 despite B-cell depleting treatment in multiple sclerosis. *iScience*. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103078>
  47. Iannetta M, Landi D, Cola G, Malagnino V, Teti E, Fraboni D, Buccisano F, Grelli S, Coppola L, Campogiani L, Andreoni M, Marfia GA, Sarmati L (2021) T-cell responses to SARS-CoV-2 in multiple sclerosis patients treated with ocrelizumab healed from COVID-19 with absent or low anti-spike antibody titers. *Mult Scler Relat Disord* 55:103157. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103157>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

