

Das MS-Register:

## SPMS-Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie werden häufig klinisch als RRMS-Patienten klassifiziert

Auf dem gemeinsamen Kongress der AC-TRIMS und ECTRIMS (American bzw. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), der in diesem Jahr aufgrund der Corona-Pandemie virtuell stattfinden musste, war das MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. als Teil des *SPMS research collaboration networks (RCN)* mit zwei Vorträgen und einem Poster vertreten. Das RCN wurde gegründet, um Daten für länderübergreifende Studien zur sekundär progredienten Verlaufsform der MS (SPMS) zu generieren. Dem Netzwerk, das vom schwedischen MS-Register koordiniert wird, gehören aktuell acht europäische MS-Register und das internationale MSBase-Register an.

### Wie kann die SPMS erkannt werden?

**Die Validierung von drei verschiedenen Methoden zur Einordnung von MS-Patienten in die schubförmige (RRMS) oder sekundär-progrediente Verlaufsform, durchgeführt mit Daten aus fünf europäischen MS-Registern, war Gegenstand des ersten Vortrags von Lars Forsberg, Karolinska Institut, Schweden.**

**Hintergrund und Ziele:** Die Zuweisung zur SPMS durch Ärzte kann je nach klinischer Praxis zwischen den einzelnen Ländern variieren. Zudem kann sie durch unterschiedliche Verschreibungs- und Erstattungsrichtlinien von Medikamenten sowie durch gesellschaftliche Einschränkungen beeinflusst werden. Da ein Vergleich der SPMS-Population zwischen

den Registern eine objektive Definition der SPMS voraussetzt, wurden im Rahmen dieser Studie drei verschiedene Zuweisungsmethoden länderübergreifend validiert.

**Vorgehen:** Für die Studie wurden Daten aus MS-Registern Dänemark (10.255 Patienten), Deutschland (23.185 Patienten), Großbritannien (5.086 Patienten), Schweden (11.247 Patienten) und der Tschechischen Republik (11.336 Patienten) herangezogen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer RRMS oder SPMS, die zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Schweregrads der Behinderung (EDSS-Wert) mindestens 18 Jahre alt waren, und für die Daten in der Zeit von Januar 2017 bis Dezember 2019 in den Registern vorlagen. Es wurden drei EDSS-zentrierte Zuweisungsmethoden angewandt. Die erste Methode basiert auf den modifizierten real-world EXPAND-Kriterien von Kappos, die zweite Methode nutzt die datenabgeleitete Definition der Melbourne University (ohne den pyramidenförmigen Functional Score) von Lorscheider und die dritte Methode beruht auf dem Entscheidungsbaum-Klassifikator vom Karolinska Institut. Die Klassifikationen wurden mit der klinischen Zuordnung verglichen, wobei die Genauigkeit als Ähnlichkeitsmessungen berechnet wurden.

**Ergebnisse:** Die Anteile der nicht klassifizierbaren Patienten waren bei der Methode 1: 20,0 Prozent, Methode 2: 32,2 Prozent und Methode 3: 0 Prozent. Die Methoden 2 und 3 zeigten eine hohe Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit, während Methode 1 eine hohe Spezifität, aber geringe Sensitivität bot. Die dritte Methode war die einzige Methode, mit der alle Patienten klassifizierbar waren.

**Fazit:** Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass alle Methoden geeignet sind, die SPMS objektiv und mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zutreffend in verschiedenen Registern zuzuweisen. Die Methode der Wahl hängt von der Forschungsfrage ab und inwieweit nicht klassifizierbare Patienten tolerierbar sind.

### Worin unterscheiden sich klinisch und algorithmisch als SPMS diagnostizierte Patienten?

Im zweiten, auf die Validierungsstudie aufbauenden Vortrag von Prof. Jan Hillert vom Karolinska Institut ging es um die Merkmale der Patienten mit einer fehlklassifizierten SPMS als RRMS.

**Hintergrund und Ziele:** Bis vor kurzem waren die krankheitsmodifizierenden Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einer SPMS begrenzt, was zur gängigen Praxis der Off-Label-Therapie mit für die RRMS zugelassenen Medikamenten führt. Die Validierung verschiedener Methoden zur SPMS-Zuweisung hat gezeigt, dass die Anwendung objektiver Algorithmen dazu führt, den Anteil von SPMS-Patienten in den beteiligten MS-Registern zu erhöhen. Dies deutet darauf hin, dass SPMS in der klinischen Praxis unterdiagnostiziert ist, was möglicherweise im Zusammenhang mit verfügbaren Behandlungsoptionen steht.

**Vorgehen:** Für die Analyse wurde dieselbe Population genutzt, die für die Validierung der verschiedenen Klassifizierungsmethoden herangezogen wurde. Zusätzlich zur klinisch zugewiesenen SPMS wurde eine datengestützte Zuweisungsmethode in Form des Entscheidungsbaum-Klassifikators vom Karolinska Institut angewendet, der auf dem Alter und dem letzten EDSS-Wert basiert und in der Validierungsstudie gute Ergebnisse geliefert hat.

**Ergebnisse:** Wie in Tabelle 1 dargestellt, wurden in den fünf Registern insgesamt 8.372 RRMS-Patienten der SPMS neu zugeordnet, was den Anteil an SPMS-Betroffenen von insgesamt 17 Prozent auf 31 Prozent erhöhte. Der Gesamtanteil der klinisch zugewiesenen SPMS-Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) betrug 36 Prozent, variierte jedoch stark zwischen den Registern. In der Mehrheit der Register war der überwiegende Teil der neu zugewiesenen SPMS-Patienten mit einem DMT behandelt.

Die Tabelle 2 zeigt, dass die Patienten mit einer neu zugewiesenen SPMS tendenziell jünger waren, einen niedrigeren EDSS-Wert hatten und zu Beginn ihrer MS-Erkrankung älter waren als die Patienten mit einer klinisch zugewiesenen SPMS. Für die anderen unter-

|                | Anzahl Patienten<br>N= | klinisch zugewiesen als RRMS<br>N= | klinisch zugewiesen als SPMS<br>N= | klinisch zugewiesen als SPMS mit DMT % | neu zugewiesen als SPMS<br>N= | neu zugewiesen als SPMS mit DMT % |
|----------------|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Tschechien     | 11.336                 | 10.340                             | 996                                | 18%                                    | 1.958                         | 71%                               |
| Dänemark       | 10.285                 | 8.666                              | 1.589                              | 35%                                    | 1.566                         | 68%                               |
| Deutschland    | 23.185                 | 19.574                             | 3.611                              | 50%                                    | 2.906                         | 78%                               |
| Schweden       | 11.247                 | 8.585                              | 2.662                              | 40%                                    | 648                           | 80%                               |
| Großbritannien | 5.086                  | 3.344                              | 1.742                              | 12%                                    | 1.294                         | 40%                               |

Tabelle 1: Anteil der Patienten mit klinisch und neu zugewiesener SPMS unter DMT im länderübergreifenden Vergleich

|                | Alter (Jahre) |      | EDSS |     | Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre) |      | Alter bei Wechsel zur SPMS (Jahre) |      | Dauer vom Krankheitsbeginn bis zum Wechsel zur SPMS (in Jahren) |      |
|----------------|---------------|------|------|-----|-------------------------------------|------|------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------|------|
| Tschechien     | 56,0          | 55,0 | 5,6  | 5,1 | 32,3                                | 36,3 | 46,2                               | 49,6 | 13,9                                                            | 14,3 |
| Dänemark       | 58,8          | 56,6 | 5,3  | 5,1 | 34,8                                | 38,0 | 53,3                               | 48,6 | 18,5                                                            | 13,6 |
| Deutschland    | 56,9          | 55,0 | 5,8  | 5,3 | 33,4                                | 36,6 | 48,9                               | 51,2 | 15,7                                                            | 15,1 |
| Schweden       | 59,6          | 55,6 | 5,6  | 4,8 | 33,5                                | 37,0 | 48,6                               | 51,3 | 15,2                                                            | 15,5 |
| Großbritannien | 59,1          | 52,8 | 6,5  | 5,2 | 33,5                                | 35,5 | 49,9                               | 51,1 | 15,6                                                            | 15,2 |

Tabelle 2: Merkmale der Patienten mit neu zugewiesener SPMS (rot) im Vergleich zu den Patienten mit klinisch zugewiesener SPMS (schwarz)

suchten Merkmale ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

**Fazit:** SPMS-Patienten mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie sind klinisch häufig als RRMS-Patienten klassifiziert. Dies stellt die Verwendung der Zeit vom Beginn der MS als Maß für den Wechsel von der schubförmigen zur sekundär progredienten Verlaufsform in Frage und spricht für die Nutzung objektiver Klassifizierungsmethoden bei der Analyse von MS-Patientenpopulationen. In den klinischen Alltag könnten die Methoden ebenfalls Eingang finden und als Indikator für einen möglichen Wechsel der Verlaufsform dienen.

### Kurz erklärt:

- Sensitivität misst den Anteil der tatsächlichen Positiven, die korrekt als solche erkannt werden (z.B. den Prozentsatz der Kranken, die korrekt als solche erkannt werden).
- Spezifität misst den Anteil der tatsächlichen Negativen, die korrekt als solche identifiziert werden (z.B. den Anteil der gesunden Menschen, die korrekt als nicht krank erkannt werden).

Abbildung 1:  
An der RCN Validierungsstudie beteiligte MS-Register (in hellblau)

