

M. Peters^{1,2}, D. Ellenberger², P. Flachenecker³, N. Frahm^{2,4}, J. Haas⁵, K. Hellwig⁶, C. Kleinschnitz⁷, D. Krefting⁸, A. Stahmann², C. Warnke⁹, U.K. Zettl⁴, D. Pöhlau^{5,10}

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: Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad
 4: Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock
 5: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. (DMSG), Hannover

6: Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
 7: Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen
 8: Institut für Medizinische Informatik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen
 9: Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln, Köln
 10: Klinik für Neurologie, DRK Kamilus Klinik, Asbach

Hintergrund

- Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmune, chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems, welche vornehmlich im jungen Erwachsenenalter auftritt
- Aktuelle Leitlinien und Expertenempfehlungen betonen die starke Empfehlung der frühzeitigen Initiierung einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) zur Krankheitsaktivitätsreduktion
- Unterschiedliche Einteilung der DMT in Wirksamkeitskategorien
 - DGN-Leitlinie (S2k): Wirksamkeitskategorien 1, 2 und 3
 - Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG): DMT für milden/moderaten bzw. aktiven/hochaktiven Krankheitsverlauf
- Empfehlung einer DMT der Kategorie 1 bzw. für einen milden/moderaten Verlauf, sofern kein hochaktiver Verlauf vorliegt
- Keine einheitliche Definition von „Krankheitsaktivität“ unter DMT in der vorhandenen Literatur

Zielsetzung

- Analyse der Häufigkeit von Krankheitsaktivität bei verordneter DMT 1. Kategorie bzw. für milde/moderate Verläufe und der Zeit bis zur Therapieeskalation (DMT der 2./3. Kategorie bzw. für aktive/hochaktive MS-Verläufe) in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

Methoden

- Daten aus dem deutschen MS-Register [Datenstand 01.03.2023]
- Einschlusskriterien:
 - RRMS-Diagnosestellung ab 2017
 - dokumentierte DMT 1. Kategorie bzw. für milde/moderate Verläufe (Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, [Peg-]Interferon-beta, Teriflunomid)
 - ≥1 Follow-up nach DMT-Initiierung
- Definition Krankheitsaktivität ab dem 6. Monat nach DMT-Initiierung:
 - ≥1 klinisch eindeutig objektivierbarer Schub ODER
 - zu ≥2 Zeitpunkten ≥1 neue MS-Läsion
- Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung der Ereignisanalyse zum Eintreten von Krankheitsaktivität bzw. zur Therapieeskalation

Ergebnisse

- Insgesamt erfüllten 1240 MS-Erkrankte die Einschlusskriterien, bei denen durchschnittlich im Alter von 35,7 (±10,8) Jahren eine Ersttherapie begonnen wurde (Tabelle 1)

Variablen	Eingeschlossene MS-Patienten (N=1240)
Geschlecht, N (%)	
Männlich	344 (27,7%)
Weiblich	896 (72,3%)
Alter bei Ausbruch der MS [Jahre], Mittelwert (± SD)	33,2 (10,2)
Zeit bis zur Diagnosestellung [Jahre], Mittelwert (± SD)	1,18 (3,5)
Alter bei Therapieinitiierung [Jahre], Mittelwert (± SD)	35,7 (10,8)
MS-Krankheitsdauer bei Therapieinitiierung [Jahre], Mittelwert (± SD)	2,3 (4,3)
EDSS bei Therapieinitiierung, Median (25%; 75%-Quantil)	1,5 (0,0; 2,0)
DMT 1. Kategorie bzw. für milde/moderate Verläufe, N (%)	
Dimethylfumarat	409 (33,0)
Diroximelfumarat	14 (1,1)
Glatirameracetat	416 (33,5)
[Peg-]Interferon-beta	221 (17,8)
Teriflunomid	180 (14,5)

Tabelle 1: Klinische Charakterisierung der eingeschlossenen MS-Patienten
 DMT – krankheitsmodifizierenden Therapie; EDSS – Expanded Disability Status Scale; MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; SD – Standardabweichung

Offenlegung möglicher Interessenkonflikte:

Melanie Peters und David Ellenberger haben außer ihrer Tätigkeit als Mitarbeiter des Deutschen MS-Registers keine persönlichen finanziellen Interessen offen zu legen. Peter Flachenecker erhielt Honorare für Vorträge und advisory boards von Almirall, Bayer, Biogen Idec, BMS-Celgene, Coloplast, Genzyme, GW Pharma, Hexal, Janssen-Cilag, Novartis, Merck, Roche, Sanofi, Stadapharm und Teva. In keinem Fall kam es zu einem Interessenkonflikt. 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 Viatris (früher Mylan). Kerstin Hellwig hat Vortragshonorare und/oder institutionelle Förderung von Bayer, Biogen, BMS, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme und Teva erhalten. In keinem Fall kam es zu einem Interessenkonflikt. D. Krefting hat keine persönlichen finanziellen Interessen offen zu legen. Alexander Stahmann hat keine persönlichen finanziellen Interessen offen zu legen, abgesehen davon, dass er Leiter des Deutschen MS-Registers ist, das Mittel von einer Reihe öffentlicher und unternehmerischer Sponsoren erhält, darunter G-BA, DMS-Stiftung, DMSG Bundesverband e.V., Biogen, Bristol Myers Squibb, Merck, Novartis, Roche und Sanofi. C. Warnke hat institutionelle Honorare und/oder Zuschüsse von Novartis, Sanofi-Genzyme, Alexion, Janssen, Merck, Biogen und Roche erhalten. Keiner davon führte zu einem Interessenkonflikt. 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. Dieter Pöhlau erhielt Vortragshonorare, Reiseunterstützung und finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von: Allmirall, Bayer, Biogen-Idec, Merck-Serono, Octapharma, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis und Teva.

Berechnete Häufigkeit

- In einer mittleren Beobachtungszeit von 2,5 (±1,5) Jahren zeigten 16,9% (n=210) Krankheitsaktivität unter DMT
- Während das Kriterium „Schub“ mit 83,8% (n=176) den größten Anteil der Krankheitsaktivität ausmacht, wurde das MRT-Kriterium mit 15,2% (n=32) und eine Kombination aus beiden Kriterien (n=2) weniger häufig erreicht
- Von Patienten mit Krankheitsaktivität wechselten 39,5% (n=83), innerhalb der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 1,5 (±1,2) Jahren, zu einer höher wirksamen Therapie

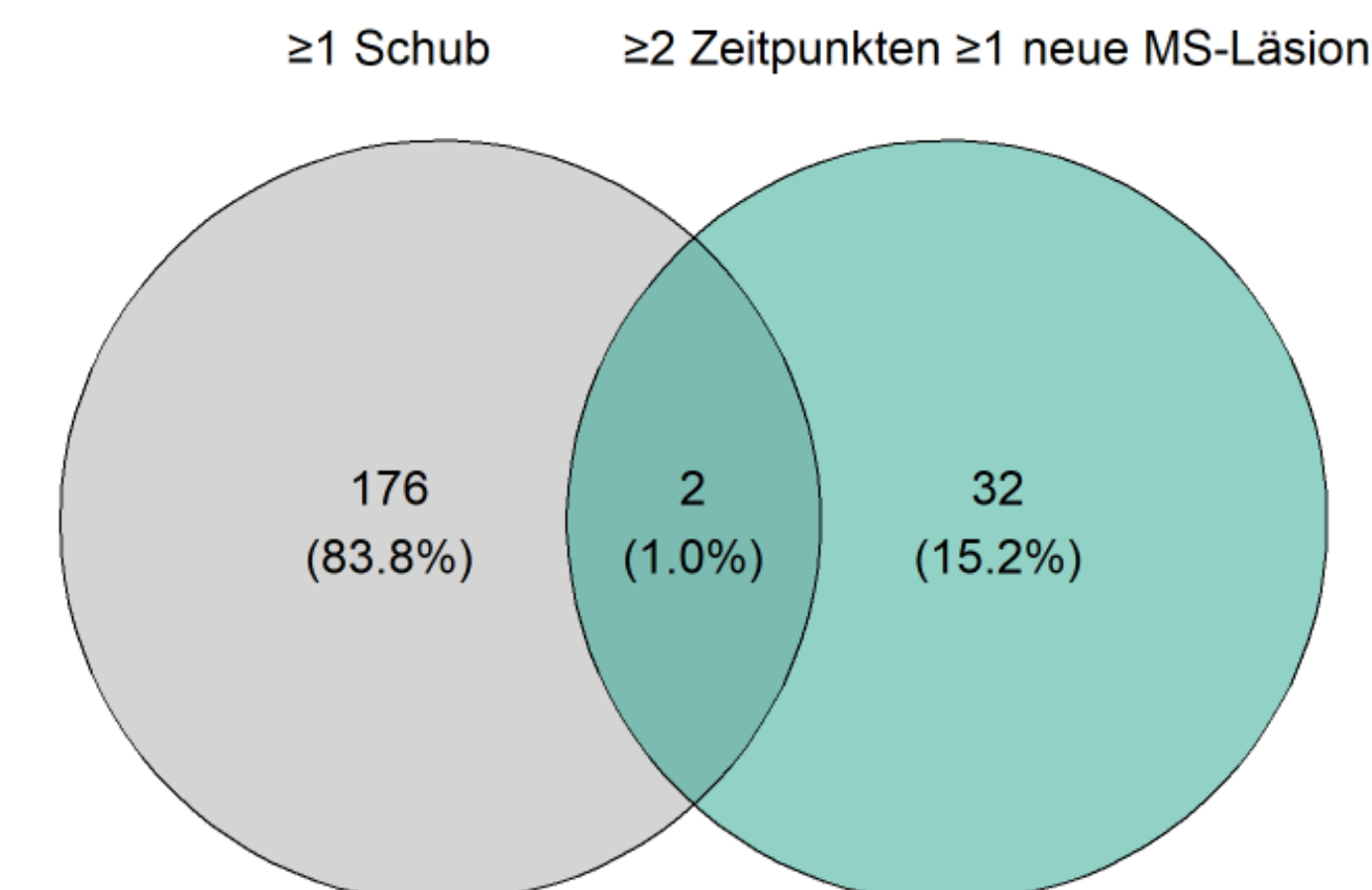


Abbildung 1: Anzahl Krankheitsaktivität unterteilt nach den Kriterien MS – Multiple Sklerose

Kaplan-Meier-Schätzung

- Drei Jahre nach der Therapieinitiierung erreichen schätzungsweise 26,5% [23,9%; 31,1%] der Patienten ≥1 Krankheitsaktivitätskriterium (Abbildung 2)
- Während das Kriterium zu ≥2 Zeitpunkten ≥1 neue MS-Läsion nach drei Jahren geschätzt von 4,3% [2,7%; 6,0%] erreicht wird, liegt der Anteil bei den Schüben bei 22,6% [19,1%; 25,9%]
- Die Zeit vom Auftreten der Krankheitsaktivität bis zum Wechsel auf eine höhere wirksame Therapie betrug im Median nach Kaplan-Meier-Schätzung 1,3 Jahre ([0,9; 2,2])

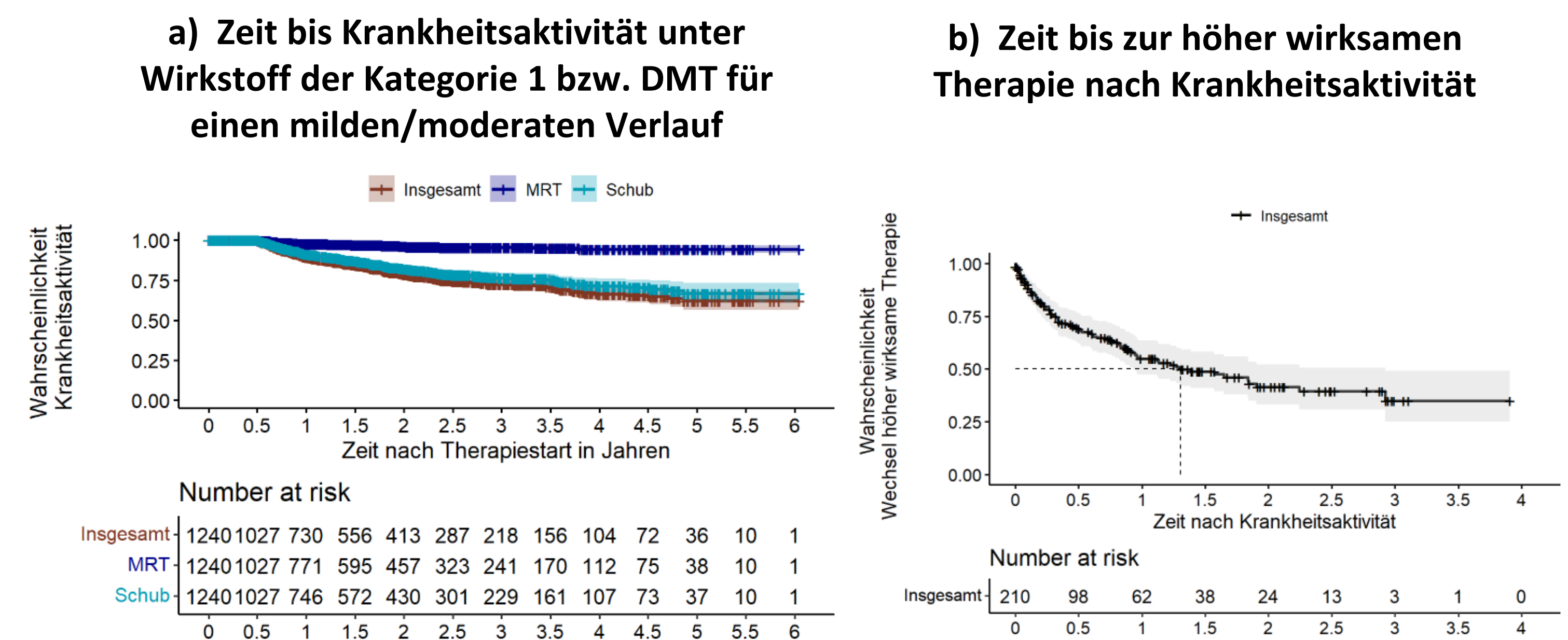


Abbildung 2. [a] Zeit bis zur Krankheitsaktivität unterteilt nach den Kriterien für Krankheitsaktivität über alle MS-Patienten (N=1240) und **[b]** Zeit bis zur Eskalationstherapie bei Patienten mit Krankheitsaktivität (N= 210). MRT - Magnetresonanztomographie; MS – Multiple Sklerose

Schlussfolgerungen

- Der Anteil der Patienten mit Krankheitsaktivität (16,9%), aber ohne Wechsel auf eine höher wirksame Therapie in der Beobachtungszeit, ist unerwartet hoch
- Aus der Literatur ergeben sich Hinweise, dass MS-Patienten von einer früheren Therapieeskalation profitieren
- Eine Kombination aus Schub- und MRT-Aktivität sowie Behinderungsprogression könnten als weitere Definition einer Krankheitsaktivität herangezogen werden.

Referenzen

- Hemmer, B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2021).
- Ohle, L.-M. 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).
- Wiendl, H. et al. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper). Nervenarzt 92, 773–801 (2021).