

Originalartikel für Rubrik „Im Fokus“

Titel

Charakteristika und Behandlungsmuster der Multiplen Sklerose in Deutschland 2017

Autoren

Braune Stefan¹, Dikow Heidi¹, Roßnagel Fabian¹, Bergmann Arnfin¹ und die NeuroTransData-Studiengruppe

¹ NeuroTransData, Neuburg

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. med. Stefan Braune

Bernauer Straße 12

83209 Prien am Chiemsee

braune@neurozentrum-prien.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Multiple Sklerose (MS)-Register des Ärztenetzwerks NeuroTransData (NTD) erfasst seit 2008 demografische und klinische Daten aus der ambulanten Versorgung von Patienten mit MS in Deutschland. Diese deskriptive Analyse (PRIMUS, Parameters of Relevance In Multiple Sclerosis) untersucht die Prävalenz der MS-Verlaufsformen für die Jahre 2015 bis 2017 im NTD-MS-Register, sowie Patientencharakteristika und die medikamentöse Therapiesituation bei den einzelnen MS-Subtypen für das Jahr 2017.

Methoden: Demografische und klinische Daten von Patienten mit MS wurden in den 66 Praxen des NTD Ärztenetzwerkes über die webbasierte NTD-Plattform strukturiert erfasst und pseudonymisiert an das NTD-MS-Register übermittelt. Für die Jahre 2015, 2016 und 2017 wurden Daten von gesetzlich krankenversicherten Patienten, die zum Zeitpunkt der MS-Diagnose ≥ 18 Jahre alt waren, ausgewertet.

Ergebnisse: In den Jahren 2015–2017 zeigten etwa 82% der Patienten einen schubförmig-remittierenden Verlauf (RRMS), ca. 2% der Patienten waren Erstmanifestationen einer MS, und ca. 12% bzw. ca. 4% gehörten zur Kohorte mit sekundär (SPMS) bzw. primär progredientem Verlauf (PPMS). Die MS-Population im

Jahr 2017 bestand aus 9912 Patienten. Die Patienten mit RRMS waren im Mittel 43,8 Jahre alt, und die Patienten mit SPMS und PPMS 56,7 bzw. 59,2 Jahre. Knapp drei Viertel der Patienten mit RRMS waren Frauen; bei der PPMS waren 60% weiblich. Die mittleren EDSS-Scores lagen bei 1,1 (Erstmanifestation), 2,1 (RRMS), 5,6 (SPMS) bzw. 4,8 (PPMS). 84% der Patienten mit RRMS erhielten 2017 über mindestens 6 Monate eine krankheitsmodifizierende Therapie, im Vergleich zu 37% mit SPMS und 18% mit PPMS. Die Patienten mit RRMS wurden am häufigsten mit Interferon-Therapien (26%) behandelt, gefolgt von Fingolimod (19%), Dimethylfumarat (16%) und Glatirameracetat (14%).

Schlussfolgerung: Die robusten Daten des NTD-MS-Registers zeigen bei konstanten Anteilen der MS-Verlaufsformen zwischen 2015 bis 2017 einen hohen Anteil aktiv behandelter Patienten mit RRMS für das Jahr 2017, ebenso wie den Bedarf für wirksame Therapieoptionen bei SPMS und PPMS. Valide Daten aus Krankheitsregistern können sozioökonomische Entscheidungen zur Ressourcenallokation und Versorgungsoptimierung unterstützen.

Einleitung

Die deutschlandweite Prävalenz der Multiplen Sklerose (MS) bei gesetzlich versicherten Patienten auf Grundlage von Abrechnungsdaten des Zentralinstitutes für die kassenärztlichen Versorgung (ZI) stieg von 172.497 Patienten im Jahr 2009 auf 223.838 Patienten im Jahr 2015 an [17]. Allerdings erlauben die Daten des ZI aufgrund von Mehrfach- oder unspezifischen Kodierungen keine Aussagen bezüglich der Prävalenz von MS-Subtypen. Eine Datenextraktion für die Jahre 2012–2016 zeigt, dass ca. ein Drittel der Patienten mit MS als ICD-10 G35.9 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet) kodiert und Mehrfachkodierungen sehr häufig sind (Tabelle 1) (ZI, Datenextraktion Juni 2018 [10]). So liegt in diesem Zeitraum nur für weniger als 10% aller gesetzlich Versicherten mit MS eine eindeutige Zuordnung zu den Subtypen RRMS (schubförmige remittierende MS), SPMS (sekundär progrediente MS) oder PPMS (primär progrediente MS) vor. Damit sind auch keine Aussagen zur Häufigkeit von krankheitsmodifizierenden Therapien (disease-modifying therapies, DMTs) in den einzelnen MS-Verlaufsformen möglich.

Seit der Einführung der ersten Interferon- β -Therapien in den 1990ern stieg die Anzahl der für die schubförmige MS von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen DMTs im Jahr 2017 auf 13 Medikamente aus 10 Substanzklassen an [5]. Die McDonald-Diagnosekriterien wurden mehrfach, zuletzt 2017, revidiert [24]. Zudem wurde durch die EMA eine neue Verlaufsform der MS definiert [4]: Die remittierende MS (RMS), die Patienten mit RRMS und SPMS einschließt, die Schübe zeigen, wobei bis jetzt unklar bleibt, auf welchen Zeitraum im Krankheitsverlauf sich diese Definition bezieht. Die erste Zulassung zur Behandlung der RMS erteilte die EMA für Ocrelizumab im Januar 2018. Kürzlich folgten Zulassungen zur Behandlung zweier MS-Verlaufsformen, für deren Patienten es zuvor keine zugelassenen DMTs gab – nämlich für Ocrelizumab bei PPMS im Januar 2018 und für Siponimod bei SPMS mit aktiver Erkrankung im Januar 2020. Für die hochpreisigen DMTs in der MS ist eine differenzierte Kenntnis der Therapieallokation in den verschiedenen MS-Verlaufsformen wichtig für sozioökonomische Entscheidungen.

Tabelle 1. ICD-10-Kodierung der Patienten mit Multipler Sklerose (G35.*) in Deutschland 2012–2016 in der Datenbank des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung (Datenextraktion vom Juni 2018 [10]).

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision; MS: Multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente MS; NB: nicht bezeichnet; RRMS: schubförmige remittierende MS; SPMS: sekundär progrediente MS. G35.1: RRMS, G35.2: PPMS, G35.3: SPMS, G35.9: nicht näher bezeichnet (NB).

	G35.*	2016	2015	2014	2013	2012
Gesamtzahl der Patienten, n		243.673	234.820	227.322	219.151	211.251
Patienten pro Kodierung, %						
NB	9	31,4	32,6	33,8	35,2	37,0
SPMS	3	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1
SPMS & NB	2 & 9	5,2	5,4	5,5	5,6	5,4
PPMS	2	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9
PPMS & NB	2 & 9	5,1	5,1	5,3	5,4	5,4
PPMS & SPMS	2 & 3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
PPMS & SPMS & NB	2 & 3 & 9	1,6	1,5	1,6	1,6	1,5
RRMS	1	6,8	6,7	6,6	6,5	6,7
RRMS & NB	1 & 9	34,7	33,8	32,5	31,1	29,6
RRMS & SPMS	1 & 3	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
RRMS & SPMS & NB	1 & 3 & 9	4,1	3,9	4,0	3,9	3,8
RRMS & PPMS	1 & 2	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9
RRMS & PPMS & NB	1 & 2 & 9	5,5	5,2	5,1	4,9	4,7
RRMS & PPMS & SPMS	1 & 2 & 3 & 9	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
RRMS & PPMS & SPMS & NB	2 & 2 & 3	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0
Patienten mit eindeutiger Zuordnung zu RRMS, SPMS oder PPMS, %		9,4	9,3	9,4	9,4	9,7

Nationale und internationale krankheitsdefinierte MS-Registerdatenbanken können hierzu Daten aus der täglichen Patientenversorgung generieren. Diese Real-World-Daten werden zunehmend als Ergänzung zu klinischen Studien, deren selektionierte Patientenpopulationen von der Real-World-Population der MS abweichen und deren Beobachtungszeiten limitiert sind, genutzt, u.a. für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Therapieoptionen [15, 18], bis hin zu vergleichenden Wirksamkeitsanalysen mit modernen statistischen Methoden zur Kontrolle der Einflussfaktoren [12]. Entsprechende Anforderungen zu Datencharakteristika und Qualität in Registerdatenbanken wurden in einem Diskussionspapier der EMA definiert [3].

Die NeuroTransData GmbH (NTD) ist ein deutschlandweites Ärztenetzwerk in den Fachbereichen Neurologie und Psychiatrie und erfasst seit 2008 demografische und klinische Daten von ambulanten Patienten u.a. mit MS in allen Verlaufsformen in ganz Deutschland [11]. Auf Grundlage dieser Daten skizziert diese explorative, deskriptive Analyse (PRIMUS, Parameters of Relevance In Multiple Sclerosis) die Charakteristika und die aktuelle Versorgungssituation der Patientenpopulationen der einzelnen MS-Subtypen in Deutschland für das Jahr 2017.

Material und Methoden

NTD-Netzwerk und NTD-MS-Register

Das NTD-Netzwerk besteht aktuell aus 66 ISO 9001-zertifizierten Praxen, in denen pro Jahr über 600.000 Patienten behandelt werden. In der MS-Datenbank sind ca. 25.000 Patienten erfasst, mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5 Jahren und mit durchschnittlich 3,7 Visiten pro Jahr und Patient.

Über das Neurostatus.net-System zertifizierte Ärzte führen standardisierte klinische Beurteilungen funktioneller und Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Scores durch [8], und das beteiligte Praxispersonal wird regelmäßig geschult. Vertraulichkeit, Integrität, Verfügbarkeit, Authentizität, Revisionsfähigkeit und Transparenz des Registers werden über technische und organisatorische Maßnahmen sichergestellt. Zur Kontrolle der Datenqualität werden praxisbezogene Protokolle und Querys im Online-Register angezeigt und von den Praxen bearbeitet. Die in den Praxen

erhobenen Daten werden pseudonymisiert im NTD-MS-Register gespeichert. Das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München verwaltet die Kodierungen als externer Partner. Die gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzes, insbesondere des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) und der europäischen Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO), werden durch geeignete Einwilligungs- und Verschlüsselungsverfahren gewährleistet. Medikamente werden standardisiert nach der jeweils gültigen ATC-Klassifikation (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation), Diagnosen nach der aktuellen Fassung der ICD (International Statistical Classification of Diseases) dokumentiert.

Die Datenbank wurde zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelt. Die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer hat das Datenmanagement 2012 geprüft und positiv votiert, ebenso wie 2017 die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein.

Datenextraktion

Für die Analyse wurden für die Jahre 2015, 2016 und 2017 NTD-MS-Registerdaten von gesetzlich krankenversicherten Patienten, die zum Zeitpunkt der MS-Diagnose ≥ 18 Jahre alt waren, ausgewertet für die Verlaufsformen nach ICD-Definition 1. G35.0 Erstmanifestation einer MS (EM), 2. G35.1 MS mit vorherrschend schubförmigem Verlauf (RRMS), 3. G35.2 MS mit primär-chronischem Verlauf (PPMS) und 4. G35.3 MS mit sekundär-chronischem Verlauf (SPMS).

Statistische Analysen

Für die explorativen Analysen wurden deskriptive Standardmethoden angewendet. Die Berechnungen erfolgten mittels R-Statistik-Software und Python (Version 3.6.8). Bei kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Gauß-Verteilung bestimmt, bei kategorischen Variablen absolute und relative (Prozentsätze) Häufigkeiten.

Ergebnisse

Datenqualität

Tabelle 2 zeigt die prozentuale Verteilung der MS-Verlaufsformen in den Jahren 2015 bis 2017 sowie die Dichte der Datenerfassung im NTD-MS-Register für 9414 Patienten in 2015, 9571 in 2016 und 9912 in 2017. Bei den kassenärztlichen Patienten lag der durchschnittliche Beobachtungszeitraum zwischen 3,1 Jahren bei Erstmanifestation der MS (2017) und 9,2 Jahren bei SPMS (2016) mit durchschnittlich 3 (Erstmanifestation, SPMS, PPMS) bis 4 (RRMS) Visiten pro Jahr. Die Anzahl der EDSS-Messungen und der Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchungen pro Jahr war bei den Patienten mit RRMS im Mittel häufiger als bei den primär oder sekundär progredienten MS-Verlaufsformen.

Verteilung der MS-Subtypen

Die Gesamtpatientenzahlen als auch die Anteile der Patienten nach MS-Subtypen waren zwischen 2015 und 2017 pro Jahr konstant mit ca. 82% RRMS, ca. 2% Erstmanifestation einer MS, ca. 12% SPMS und ca. 4% PPMS (Tabelle 2).

Tabelle 2. Patientenzahlen, Beobachtungszeit sowie die Anzahl der Untersuchungen pro Patient und Jahr der Patienten nach MS-Subtyp in den Jahren 2015–2017.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Erstmanifestation einer MS; MW: Mittelwert; MRT: Magnetresonanztomografie; MS: Multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente MS; RRMS: schubförmige remittierende MS; SA: Standardabweichung; SPMS: sekundär progrediente MS.

		EM	RRMS	SPMS	PPMS
Patientenzahl, n (%)*					
	2015	236 (2,5)	7602 (80,8)	1172 (12,4)	404 (4,3)
	2016	214 (2,2)	7837 (81,9)	1125 (11,8)	395 (4,1)
	2017	187 (1,9)	8140 (82,1)	1191 (12,0)	394 (4,0)
Beobachtungszeit, MW±SA (Jahre)					
	2015	4,1±3,1	7,7±4,2	9,1±4,5	7,9±4,3
	2016	3,6±2,6	7,4±4,3	9,2±4,4	7,4±4,4
	2017	3,1±2,5	7,0±4,4	8,9±4,6	7,1±4,5
Visiten/Patient/Jahr, n MW±SA					
	2015	2,6±2,0	3,5±2,4	3±1,8	2,8±1,7
	2016	2,7±2,0	3,5±2,5	3,0±1,8	2,6±1,7
	2017	2,6±1,4	3,5±2,4	2,8±1,8	2,7±1,5
EDSS-Messungen/ Patient/Jahr, n MW±SA					
	2015	1,9±1,6	2,4±2,0	2,1±1,7	1,7±1,6
	2016	2,0±1,6	2,4±1,9	2,0±1,6	1,6±1,5
	2017	2,1±1,5	2,4±1,9	2,0±1,6	1,9±1,6
Schädel-MRTs/ Patient/Jahr, n MW±SA					
	2015	0,5±0,6	0,4±0,6	0,2±0,4	0,2±0,4
	2016	0,5±0,6	0,4±0,6	0,2±0,4	0,1±0,4
	2017	0,5±0,6	0,4±0,6	0,2±0,4	0,2±0,4

*Prozentwerte der Patientenzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl aller Patienten mit MS im jeweiligen Jahr.

Patientencharakteristika für das Jahr 2017

Tabelle 3 listet die Patientencharakteristika der Patienten für das Jahr 2017 auf. Die mittlere Dokumentationsdauer betrug im Jahr 2017 für RRMS 4,9 Jahre, für SPMS 5,1 Jahre und für PPMS 4,6 Jahre. Bei Erstmanifestation waren 65% der Patienten weiblich, bei gesicherter RRMS 74%. Diese weibliche Dominanz zeigte sich erwartungsgemäß bei der PPMS weniger deutlich ausgeprägt. Das mittlere Alter lag bei Beginn der MS bei 37,1 Jahren, bei Patienten mit RRMS bei 43,8 Jahren und bei den chronischen Verlaufsformen mehr als 13 Jahre höher. Innerhalb der MS-Subtypen war die Altersverteilung jeweils gleichmäßig (Abbildung 1). Der mittlere EDSS-Score bei Erstmanifestation betrug 1,1, bei RRMS 2,1, bei SPMS 5,6 und bei PPMS 4,8. Abbildung 2 zeigt die relationale Verteilung der EDSS-Scores für jeden MS-Subtyp, woraus die höhere Beeinträchtigung der Patienten mit SPMS und PPMS deutlich wird. Für diese beiden Verlaufsformen zeigte sich die EDSS-Verteilung sehr ähnlich. Im Mittel erlitten 12,2% der Patienten mit RRMS mindestens einen Schub im Jahr 2017; die mittlere jährliche Schubrate betrug 0,15. Bei Patienten mit SPMS traten bei 8% schubförmige Verschlechterungen auf, entsprechend einer mittleren jahresbezogenen Schubrate von 0,09. Unerwartet wurden auch bei fast 5% der Patienten mit PPMS Schübe dokumentiert (0,06 mittlere jahresbezogene Schubrate).

Tabelle 3. Patientencharakteristika nach MS-Subtyp im Jahr 2017.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Erstmanifestation einer MS; MW: Mittelwert; MS: Multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente MS; RRMS: schubförmige remittierende MS; SPMS: sekundär progrediente MS.

	EM	RRMS	SPMS	PPMS
Patientenzahl, n	187	8140	1191	394
Alter, MW±SA (Jahre)	37,1±10,2	43,8 ±11,3	56,7±9,9	59,2±10,9
Geschlecht (%)				
Weiblich	65,2	73,8	71,2	59,9
Männlich	34,8	26,2	28,8	40,1
Schubaktivität				
0 Schübe (%)	92	87,8	92,3	95,2
≥1 Schub (%)	8,0	12,2	7,7	4,8
Jahresbezogene Schubrate 2017, MW±SA	0,12±0,44	0,15±0,46	0,09±0,35	0,06±0,28
EDSS, MW±SA	1,1±1,0	2,1±1,7	5,6±1,7	4,8±2,1
Krankheitsdauer,* MW±SA (Jahre)	1,7±2,1	4,9±4,4	5,1±4,6	4,6±4,5

*Krankheitsdauer seit Diagnose bis zum 31.12.2017.

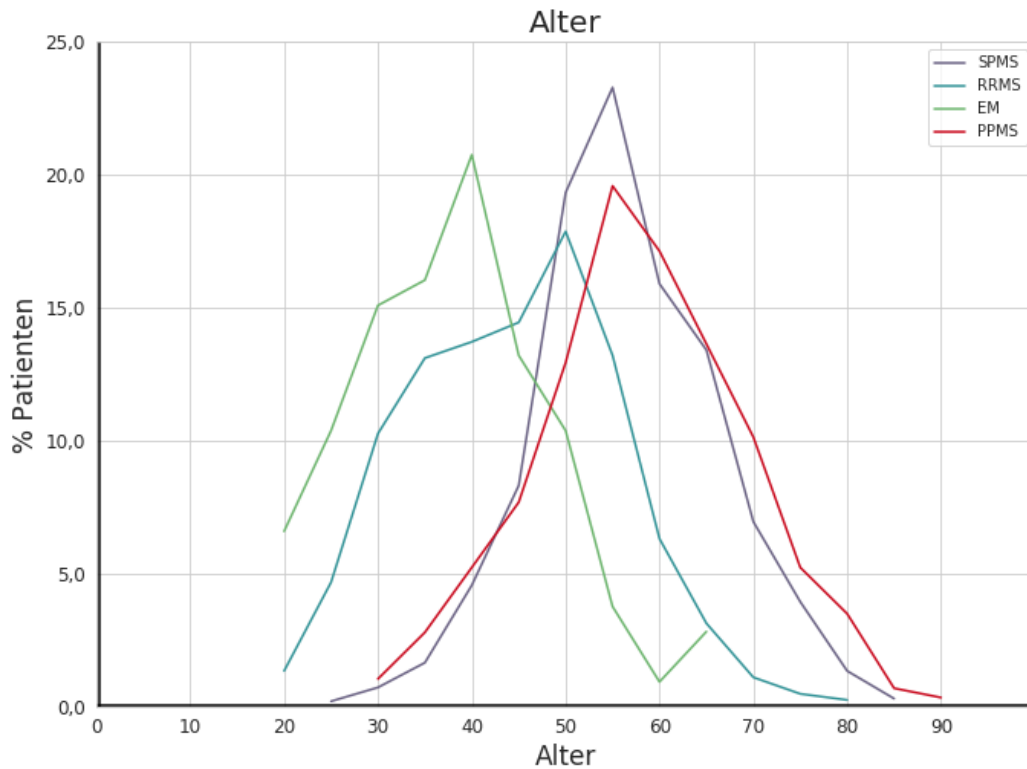


Abbildung 1. Relative Verteilung des Patientenalters (in Jahren) nach MS-Subtyp im Jahr 2017. EM (n=187); RRMS (n=8140); SPMS (n=1191); PPMS (n=394). EM: Erstmanifestation einer MS; MW: Mittelwert; MS: Multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente MS; RRMS: schubförmige remittierende MS; SA: Standardabweichung; SPMS: sekundär progrediente MS.

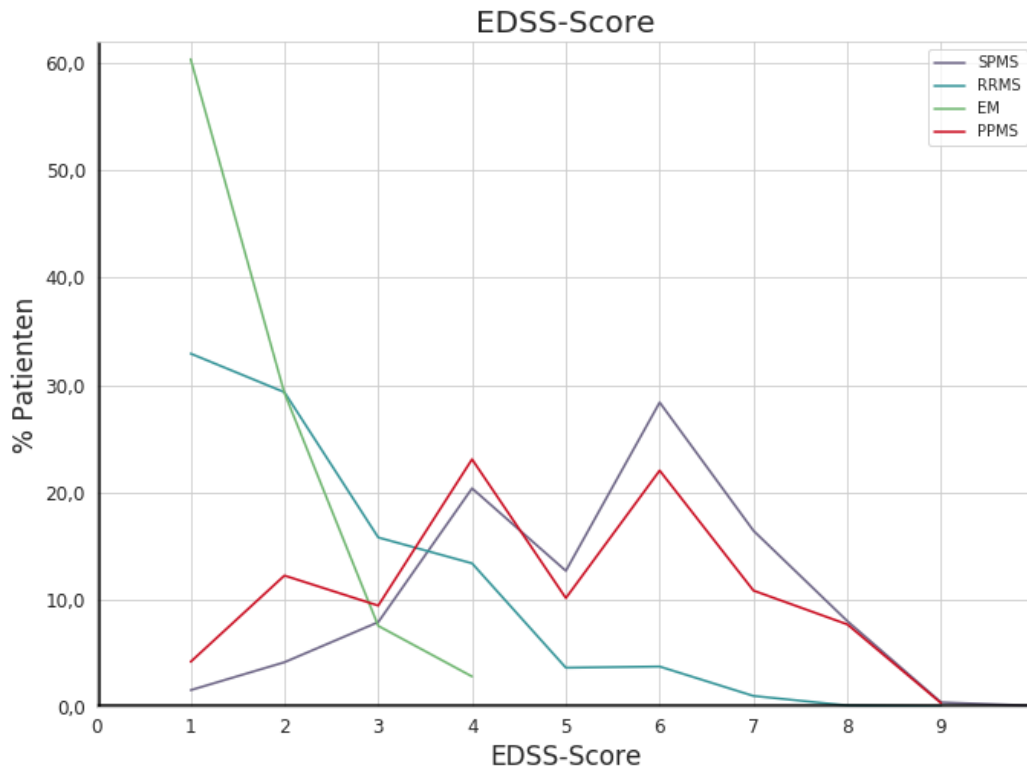


Abbildung 2. Relationale Verteilung der EDSS-Scores nach MS-Subtyp im Jahr 2017. EM (n=187); RRMS (n=8140); SPMS (n=1191); PPMS (n=394).

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EM: Erstmanifestation einer MS; MW: Mittelwert; MS: Multiple Sklerose; PPMS: primär progrediente MS; RRMS: schubförmige remittierende MS; SA: Standardabweichung; SPMS: sekundär progrediente MS.

Therapie der RRMS im Jahr 2017

Die Analyse der DMTs umfasste alle DMT-Zyklen, die im Jahr 2017 über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten verabreicht wurden, basierend auf der Definition einer wirksamen Therapie des Gemeinsamen Bundesausschusses in aktuellen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln der MS [6, 7]. Insgesamt wurden bei 7401 Patienten (74,6%) DMTs eingesetzt, während 2511 Patienten (25,4%) keine oder eine kürzer andauernde DMT erhielten. 70,0% der Patienten mit Erstmanifestation einer MS bzw. 84,0% mit schubförmiger MS wurden in 2017 mit einer DMT über mindestens 6 Monate behandelt. Detaillierte Daten zu den verschiedenen DMTs sind in Tabelle 4 aufgelistet. Bei Patienten mit RRMS waren die häufigsten DMTs Interferon-Therapien (25,6%), gefolgt von Fingolimod (19,3%), Dimethylfumarat (15,9%) und Glatirameracetat (13,6%).

Tabelle 4. Zyklen mit krankheitsmodifizierenden Therapien (DMTs) über mindestens 6 Monate bei Patienten nach MS-Subtypen im Jahr 2017. DMTs:

Krankheitsmodifizierende Therapien; EM: Erstmanifestation einer MS; MS: Multiple Sklerose; RRMS: schubförmige remittierende MS;

Anzahl der DMT-Zyklen, %*	EM	RRMS
Interferon	28,8	25,6
Glatirameracetat	15,6	13,6
Teriflunomid	12,0	11,5
Fingolimod	16,4	19,3
Dimethylfumarat	17,7	15,9
Monoklonale Antikörper**	6,3	9,7
Mitoxantron, Cyclophosphamid	0,3	0,5
Andere***	3,0	3,9

*Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtzahl aller DMT-Zyklen,

**Alemtuzumab, Natalizumab,

***Immunglobuline, Methotrexat, Azathioprin, Rituximab, Daclizumab.

Diskussion

Patientenzahl und Datendichte

Patientenzahlen, Beobachtungszeit und Anzahl der klinischen und bildgebenden Untersuchungen, sowohl insgesamt als auch für jede der MS-Verlaufsformen, belegen für die Jahre 2015 bis 2017 die kontinuierliche und konstante Frequenz der Datenerfassung im Rahmen der kassenärztlichen Visiten im NTD-MS-Register, von denen im Schnitt 3–4 pro Patient und Jahr erfasst wurden. Zusammen mit der standardisierten Datenerfassung und den umfassenden Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität erlaubt diese jahrelange konstante Datendichte robuste Aussagen zur Versorgungssituation der Patienten mit MS in Deutschland.

Wenn man von 240.000 Patienten mit MS in Deutschland ausgeht [2], werden im NTD-MS-Register mit insgesamt 9912 Patienten für das Jahr 2017 ca. 4% der nationalen MS-Population abgedeckt, mit einer Beobachtungsdauer zwischen $3,1 \pm 2,5$ Jahren (Erstmanifestation) bis $8,9 \pm 4,6$ Jahren (SPMS). Die Anzahl der EDSS-Messungen pro Patient und Jahr lag 2017 zwischen $1,9 \pm 1,6$ (PPMS) und $2,4 \pm 1,9$ (RRMS). Dies entspricht einer höheren Dokumentationsdichte als in den Daten des internationalen MSBase-Registers mit einer medianen Beobachtungsdauer von 3,4 Jahren und im Median 1,5 Visiten inklusive EDSS-Beurteilung pro Patient und Jahr bei 35.869 Patienten (Stand November 2015) [19].

Patientencharakteristika zeigen Vergleichbarkeit der NTD-MS-Registerdaten

Im Jahr 2017 verteilten sich im NTD-MS-Register die MS-Verlaufsformen auf 82,1% RRMS, 12,0% SPMS, 1,9% Erstmanifestation und 4,0% PPMS. Diese Daten decken sich gut mit anderen Registerdaten: Das MS-Register der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) publizierte für 2019 (bei über 15.000 erfassten Patienten/Jahr) eine Zusammensetzung der MS-Population aus 74,7% RRMS, 15,6% SPMS, 6,0% PPMS und 2,0% klinisch isoliertem Syndrom (KIS) [2]. Das MSBase-Register, das derzeit 70.618 Patientenakten aus 36 Ländern enthält, setzt sich zusammen aus 70,9% RRMS, 10,9% SPMS, 4,6% PPMS und 7,5% KIS [9]. Daten von 5.365 Patienten mit MS im nationalen finnischen MS-Register (über den Zeitraum 2014 bis Dezember 2018) zeigten einen Anteil von 66,7% RRMS, 13,5% SPMS und 7,9% PPMS [21], was einer eindeutigen Zuordnung von ca. 88% der Patienten entspricht. Im UK-MS-Register, in das die Patienten selbst ihre Daten

eintragen können, verteilten sich die Patienten auf 63% mit RRMS, 8% mit SPMS und 15% mit PPMS, basierend auf 5.400 Patienten zwischen 2011–2012 [14].

Die Altersverteilung der NTD-MS-Registerpopulation im Jahr 2017 entspricht mit Mittelwerten von 43,8 Jahren (RRMS), 56,7 Jahren (SPMS), 59,2 Jahren (PPMS) und 37,1 Jahren (Erstmanifestation) sowohl den Verteilungen im MS-Register der DMSG von 2010–2016 mit 42,8 Jahren (RRMS), 52,2 Jahren (SPMS), 56,2 Jahren (PPMS) und 32,2 Jahren (Erstmanifestation) [23], als auch den Daten deutscher Krankenkassen mit 43,9 Jahren (RRMS), 55,6 Jahren (SPMS) und 56,1 Jahren (PPMS) [22].

Knapp drei Viertel der Patienten mit RRMS waren Frauen (73,8%); bei der SPMS waren 71,2% weiblich und bei der PPMS 59,9%. Auch dies stimmt mit den DMSG-MS-Registerdaten überein (RRMS: 73,1% weiblich, SPMS: 68,2%, PPMS: 58,5%) [23]. Die MS-Gesamtpopulation von MSBase hat derzeit einen Frauenanteil von 70,7% [9].

Im NTD-MS-Register lag die jahresbezogene Schubrate der Patienten mit RRMS bei 0,15; bei den anderen Subtypen wurden erwartungsgemäß geringere Schubaktivitäten beobachtet. Real-World-Daten von 426 tschechischen Patienten mit MS zeigten eine durchschnittliche jährliche Schubrate von 0,13 bei nicht behandelten Patienten, und 0,19–0,40 bei mit verschiedenen DMTs behandelten Patienten [20]. Ähnliche jahresbezogene Schubraten von 0,19–0,21 berechnete eine Studie mit 664 Patienten mit RRMS des österreichischen Multiple-Sklerose-Therapie-Registers, die eine Therapie mit Fingolimod, Dimethylfumarat oder Teriflunomid begannen [16]. Dagegen betrug die mittlere jahresbezogene Schubrate bei einer MSBase-Kohorte von 15.717 Patienten mit RRMS 0,9, wobei hier mindestens 4 EDSS-Scores ein Einschlusskriterium war und somit möglicherweise Patienten mit geringer Schubaktivität ausgeschlossen wurden [13].

Bei den Patienten des NTD-MS-Registers lagen die mittleren EDSS-Scores bei 1,1 (Erstmanifestation), 2,1 (RRMS), 5,6 (SPMS) bzw. 4,8 (PPMS). Die Patienten des DMSG-MS-Registers zeigten sehr ähnliche EDSS-Werte der einzelnen Subtypen (Median): 1,5 (KIS), 2,0 (RRMS), 6,0 (SPMS) bzw. 5,5 (PPMS) [2, 23] [26]. Die

Beobachtung höherer EDSS-Scores bei den progredienten MS-Subtypen entspricht dem höheren Grad der Behinderungsakkumulation in diesen Verlaufsformen.

Zusammenfassend stimmen die demografischen und klinischen Patientencharakteristika des NTD-MS-Registers mit anderen Real-World-Daten überein.

Behandlungsmuster bei RRMS

84,0% der Patienten mit RRMS wurden im Jahr 2017 mit einer DMT über mindestens 6 Monate behandelt. Dies entspricht aktuellen Angaben des DMSG-Registers ohne Berücksichtigung der Behandlungsdauer, laut denen 81,6% der Patienten mit RRMS derzeit eine DMT erhalten [1]. Im Vergleich mit dem nationalen finnischen Register mit DMT-Behandlungsquoten von 66,0% bei Patienten mit RRMS (Stand Dezember 2018) [21] wurden in den Praxen des NTD-Netzwerks mehr Patienten aktiv behandelt.

Auch in einer internationalen Kohorte mit MSBase-Daten von 2015 mit 35.869 Patienten [19] zeigte sich ein im Vergleich niedrigerer Anteil an aktiv behandelten Patienten von 61,6%. Die Anteile der verschiedenen DMTs in dieser Kohorte waren vergleichbar mit der NTD-RRMS-Kohorte für Interferone (MSBase zwischen 14,5% und 21,1%; NTD 25,6%), Glatirameracetat (MSBase 15,5%; NTD 13,6%), monoklonale Antikörper einschließlich Natalizumab (MSBase 9,5%; NTD 9,7%). Nur Fingolimod wurde trotz der Indikationsbeschränkung auf aktive Krankheitsverläufe mit Therapieversagen in Deutschland wesentlich häufiger (19,3%) eingesetzt als in der MSBase-Kohorte (9,7%). Allerdings schränken unterschiedliche Zeiträume mit unterschiedlich verfügbaren DMTs mit z.T. verschiedenen Indikationen, unterschiedlichen Modellen der Kostenübernahme und anderen strukturellen Unterschieden in der Patientenversorgung die Aussagekraft von internationalen Vergleichen der bei MS eingesetzten Therapien ein. Neue Therapieoptionen und die damit gewonnenen Erfahrungen im klinischen Einsatz sowie Zulassungsdefinitionen und andere Anwendungsbeschränkungen, z.B. aus wirtschaftlichen Gründen, lassen auch künftig kontinuierlich Veränderungen erwarten.

Fazit

Die epidemiologischen Daten der PRIMUS-Analyse stimmen bezüglich der demografischen und klinischen Patientencharakteristika mit den Ergebnissen aus anderen MS-Registeranalysen überein, sowohl insgesamt als auch, was die Verteilung der verschiedenen MS-Verlaufsformen angeht. Bei den Patienten mit Erstmanifestation und mit gesicherter RRMS wurde 2017 ein hoher Anteil behandelter Patienten in Deutschland erreicht. Der Einsatz des ganzen Spektrums verfügbarer DMTs und der hohe Anteil aktiv behandelter Patienten bei RRMS demonstrieren die hohe Qualität der ambulanten neurologischen Versorgung in Deutschland. Qualifizierte Daten von krankheitsbezogenen Registern bilden die reale Versorgungssituation ab und unterstützen so sozioökonomische Entscheidungen auf vielen Ebenen unseres Gesundheitssystems.

Danksagung

Die Autoren danken allen Praxen und Patienten für ihre Teilnahme am NTD-MS-Registerprojekt. Beim Verfassen des Artikels unterstützte Physicians World Europe, Mannheim, die Autoren durch Medical Writing (Erstellung des Manuskriptentwurfs und Einarbeitung der Autorenrevisionsen). Dies wurde durch die Celgene GmbH, München, finanziell unterstützt.

Potenzielle Interessenskonflikte

SB: SB erhielt Honorare für klinische Studien, Vorträge und Beratung von Biogen, CSL Behring, Genzyme, Lilly, NeuroTransData, Novartis, Roche und Teva.

HD: keine Konflikte

FR: keine Konflikte

AB: AB erhielt Honorare für Beratung, Vorträge und andere Aktivitäten von NeuroTransData, für Projektmanagement und klinische Studien und Reisekostenerstattungen von Novartis und Servier.

Literatur

1. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2020) <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/ein-grossteil-der-erkrankten-mit-schubfoermiger-ms-macht-eine-verlaufsmoedifizierende-therapie/>. 08.01.2020. Zugriff am 27. Januar 2020
2. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2019) <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/multiple-sklerose-drei-viertel-der-befragten-erkrankten-haben-einen-schubfoermigen-verlauf/>. 13.03.2019. Zugriff am 27. Januar 2020
3. European Medicines Agency (2018) EMA/763513/2018. The Cross-Committee Task Force on Patient Registries. Discussion paper: use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>. Zugriff am 21. April 2020
4. European Medicines Agency (2015) EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf. Zugriff am 21. April 2020
5. European Multiple Sclerosis Platform (2019) <http://www.emsp.org/about-ms/ms-treatments/>. Zugriff am 14. Januar 2020
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cladribin https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4985/2018-05-17_AM-RL-XII_Cladibrin_D-327_TrG.pdf. 02.08.2018. Zugriff am 17. Februar 2020
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5167/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_TrG.pdf. 02.08.2018. Zugriff am 17. Februar 2020

8. Neurostatus.net (2020) <http://www.neurostatus.net>. Zugriff am 15. Januar 2020.
9. MSBase. Patient demographics (2020) <https://www.msbase.org/data-and-findings/patient-demographics/>. Zugriff am 23. April 2020
10. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (2018) Datenextraktion Juni 2018: ICD-10-Kodierung der Patienten mit Multipler Sklerose (G35.*) in Deutschland 2012–2016. Basierend auf der Anfrage vom 12.10.2017 "Einfluss neuer Therapien zur Behandlung der Multiplen Sklerose auf Art und Qualität der Versorgung von MS-Patienten in Deutschland"
11. Braune S, Bergmann A (2020) Das NeuroTransData-Register am Beispiel der Multiplen Sklerose. Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung 10:52-64. <https://www.neurotransdata.com/images/publikationen/2020-registerdaten-braune-bergmann.pdf>. Zugriff am 23. April 2020
12. Braune S, Grimm S, Van Hovell P et al. (2018) Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol* 265:2980-2992
13. Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D et al. (2020) Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler* 26:79-90
14. Ford DV, Jones KH, Middleton RM et al. (2012) The feasibility of collecting information from people with Multiple Sclerosis for the UK MS Register via a web portal: characterising a cohort of people with MS. *BMC Med Inform Decis Mak* 12:73
15. Glaser A, Stahmann A, Meissner T et al. (2019) Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord* 27:171-178
16. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F et al. (2019) Real-life use of oral disease-modifying treatments in Austria. *Acta Neurol Scand* 140:32-39
17. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. (2017) Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. *Versorgungsatlas* 10.20364/VA-17.09. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/86/VA-86-Multiple%20Sklerose-Bericht-V13_Cor..pdf. Zugriff am 23. April 2020
18. Kalincik T, Butzkueven H (2016) Observational data: Understanding the real MS world. *Mult Scler* 22:1642-1648

19. Kalincik T, Kuhle J, Pucci E et al. (2017) Data quality evaluation for observational multiple sclerosis registries. *Mult Scler* 23:647-655
20. Kobelt G, Jonsson L, Pavelcova M et al. (2019) Real-Life Outcome in Multiple Sclerosis in the Czech Republic. *Mult Scler Int* 2019:7290285
21. Laakso SM, Viitala M, Kuusisto H et al. (2019) Multiple sclerosis in Finland 2018-Data from the national register. *Acta Neurol Scand* 140:303-311
22. Petersen G, Wittmann R, Arndt V et al. (2014) [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt* 85:990-998
23. Rommer PS, Eichstadt K, Ellenberger D et al. (2019) Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler* 25:1641-1652
24. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17:162-173
25. Warrender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G et al. (2016) The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 22:520-532
26. Zettl U, Eichstädt K, Ellenberger D et al. (2018) MS in Deutschland: Symptome und Behandlungsdefizite. *NeuroTransmitter* 29:42-46