

Quantifizierung des Risikos einer Krankheitsreaktivierung nach Absetzen von Interferon-beta und Glatirameracetat bei Multipler Sklerose: der VIAADISC-Score.¹

¹ Bsteh G et al. Quantifying the risk of disease reactivation after interferon and glatiramer acetate discontinuation in multiple sclerosis: the VIAADISC score. Eur J Neurol. 2020 Dec 28. doi: 10.1111/ene.14705. Online ahead of print

Studie kompakt

Entwicklung und Validierung eines Risiko-Scores zur Abschätzung einer Krankheitsreaktivierung bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (relapsing multiple sclerosis, RMS) nach dem Absetzen von Interferon-beta und Glatirameracetat.

Von den betrachteten klinischen und MRT-basierten Variablen wurden drei als prädiktiv für eine Reaktivierung der Erkrankung identifiziert: 1) **Alter bei Absetzen der Therapie**, 2) die **MRT-Aktivität bei Absetzen der Therapie**, 3) die **Dauer des stabilen Krankheitsverlaufs bei Absetzen der Therapie**. Auf dieser Basis wurde der VIAADISC-Score entwickelt (Vienna Innsbruck DMT discontinuation score based on age, activity on MRI and duration in stable course score)

Die Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung der Erkrankung innerhalb von 5 Jahren nach Absetzen der Therapie ist abhängig von der zugehörigen Risikogruppe (Gruppe niedriges Risiko: 7,0%; Gruppe moderates Risiko: 36 bis 38 %; Gruppe hohes Risiko: 83 bis 85 %).



Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war es einen Score zu entwickeln und zu validieren, der das Risiko einer Krankheitsreaktivierung bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (relapsing multiple sclerosis, RMS) bei Absetzen der krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy, DMT) mit Interferon-beta und Glatirameracetat abschätzen kann.

Methodik

Patientenpopulation

Zur Entwicklung und Validierung des VIAADISC-Scores wurden zwei separate, prospektiv gesammelte Datensätze verwendet:

Entwicklungs-Datensatz: Kohorte der Innsbrucker MS-Datenbank (Innsbruck multiple sclerosis database, IMSD), n = 168

Validierungs-Datensatz: Kohorte der Wiener MS-Datenbank (Vienna multiple sclerosis database, VMSD), n = 98

Einschlusskriterien beider Patientenkohorten:

RMS-Patienten, die mindestens 12 Monate injizierbare DMT erhalten haben, die Therapie für mindestens 6 Monate abgesetzt haben und deren Verlauf über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren weiterverfolgt wurde.

Zerebrale Magnetresonanztomografien (MRT) zu den folgenden Zeitpunkten vorhanden:

- Eine MRT-Untersuchung 6 Monate vor Absetzen der Therapie
- Eine MRT-Untersuchung innerhalb von 24 Monate vor Absetzen der Therapie

Ergebnisse

Die univariate Cox-Regressionsanalyse ermittelte drei Variablen, die mit einer Reaktivierung der MS beim Absetzen der Therapie assoziiert waren (Tab. 1):

- Alter bei Absetzen der Therapie ($p < 0,001$)
- MRT-Aktivität bei Absetzen der Therapie ($p < 0,001$)
- Dauer des stabilen Krankheitsverlaufs ($p < 0,001$)

Diese drei Variablen waren in multivariaten Analysen weiterhin signifikant mit der Krankheitsreaktivierung assoziiert.

Den Variablen wurden Punkte, die das gewichtete Risiko ausdrücken, zugeordnet. Die Summe der Punkte ergibt den VIAADISC-Score zur Risikobewertung (Tab. 2).

- 0–1 Punkte: niedriges Risiko (< 33. Perzentile)
- 2 Punkte: Moderates Risiko (33.–67. Perzentile)
- 3–5 Punkte: hohes Risiko (> 67. Perzentile)



Tabelle 1: Prädiktiver Wert von klinischen und MRT-Variablen für das Auftreten einer Krankheitsreaktivierung nach Absetzen der Therapie; modifiziert nach [1].

VIAADISC-Score		Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert	Zugeordneter Risiko-Score
Alter bei Absetzen der Therapie	< 45 Jahre	4,3	2,5 – 7,1	<0,001	2
	≥ 45 und < 55 Jahre	2,1	1,4 – 3,8	<0,001	1
	≥ 55 Jahre	Referenz			0
MRT-Aktivität bei Absetzen der Therapie	≥ 3 neue/vergrößerte T2-Läsionen oder ≥ 1 Gadolinium-aufnehmende Läsion	3,9	3,2 – 4,9	<0,001	2
	< 3 neue/vergrößerte T2-Läsionen und keine Gadolinium-aufnehmende Läsionen	Referenz			0
Dauer des stabilen Krankheitsverlaufs	< 4 Jahre	4,4	2,7 – 8,3	<0,001	2
	≥ 4 und < 8 Jahre	2,3	1,6 – 4,5	<0,001	1
	≥ 8 Jahre	Referenz			0

Der berechnete VIAADISC-Score war hoch prädiktiv für die Reaktivierung der MS in beiden Kohorten (Kohorte Entwicklung: R-square: 0,811; $p < 0,001$; Kohorte Validierung: R-square: 0,749; $p < 0,001$), wobei ansteigende VIAADISC-Scores mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Reaktivierung der MS korrelierten (Tab. 2). Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung innerhalb von 5 Jahren nach Absetzen der Therapie nach Risikogruppe (Kohorte Entwicklung vs. Kohorte Validierung):

- Gruppe niedriges Risiko: 7,0 % vs. 7,1 %
- Gruppe moderates Risiko: 37,7 % vs. 35,5 %
- Gruppe hohes Risiko: 84,6 % vs. 83,2 %



Tabelle 2: **Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung der MS nach Absetzen der Therapie stratifiziert nach VIAADISC-Score**; modifiziert nach [1].

VIAADISC-Score	Kohorte Entwicklung			Kohorte Validierung		
	Risikopatienten	MS-Reaktivierung, absolut	Wahrscheinlichkeit der MS-Reaktivierung ¹	Risikopatienten	MS-Reaktivierung, absolut	Wahrscheinlichkeit der MS-Reaktivierung ¹
0 Niedriges Risiko	13	0	0,0 (0,0)	8	0	0,0 (0,0)
1	25	2	9,8 (6,7)	15	1	10,0 (9,5)
2 Moderates Risiko	39	15	37,7 (8,6)	23	8	35,5 (10,1)
3 Hohes Risiko	45	33	77,4 (6,8)	28	20	73,2 (8,6)
4	27	22	85,9 (7,3)	16	14	92,5 (7,1)
5	19	18	94,7 (5,1)	8	8	100,0 (0,0)

¹Prozentualer Anteil und Standardfehler, berechnet für den Zeitraum 5 Jahre nach Absetzen der Therapie



Schlussfolgerung

Der VIAADISC-Score ist ein einfaches Instrument zur Abschätzung des Risikos einer Krankheitsreaktivierung bei RMS nach dem Absetzen von Interferon-beta und Glatirameracetat, das Patienten und Neurologen bei der Entscheidung behilflich sein kann, ob und wann eine Therapie abgesetzt werden kann.

Diskussion der Autoren zum Kontext

In der klinischen Praxis stellen vor allem MS-Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf häufig die Frage, ob und wann die MS-Therapie abgesetzt werden kann. Bisher gibt es wenig evidenzbasierte Instrumente, die dem Neurologen helfen, das Risiko einer möglichen Reaktivierung der MS einzuschätzen. Der VIAADISC-Score bietet dem behandelnden Arzt ein einfaches Instrument, um dieses Risiko einzuschätzen. Prädiktive Faktoren, die in unterschiedlicher Gewichtung in den Score einfließen sind 1) das Alter bei Absetzen der Therapie, 2) die MRT-Aktivität bei Absetzen der Therapie und 3) die Dauer des stabilen Krankheitsverlaufs. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die das Risiko einer Reaktivierung der MS nach Absetzen der Therapie untersuchten.

Der VIAADISC-Score wurde speziell zur Bewertung des Risikos einer Reaktivierung der MS unabhängig vom Grund für das Absetzen der Therapie entwickelt. **Vor diesem Hintergrund argumentieren die Autoren der Publikation, dass Patienten mit einem VIAADISC-Score ≤ 1 Interferon-beta oder Glatirameracetat mit geringem Risiko eines Wiederauftretens der Krankheitsaktivität absetzen können, wenn sie dies wünschen. Allerdings ist ein regelmäßiges klinisches und MRT-Monitoring auf ein mögliches Wiederauftreten der Krankheitsaktivität weiterhin zwingend erforderlich.** Als Einschränkung ist zu betonen, dass nur Patienten, die Interferon-beta-Präparate oder Glatirameracetat absetzten, in die Studie eingeschlossen wurden. Daher kann der VIAADISC-Score nicht auf andere MS-Therapien übertragen werden, insbesondere nicht auf hochwirksame Medikamente wie Natalizumab und Fingolimod, bei denen eine Krankheitsreaktivierung und sogar ein Rebound häufig nach Absetzen auftritt.

Literatur

[1] Bsteh G et al. Quantifying the risk of disease reactivation after interferon and glatiramer acetate discontinuation in multiple sclerosis: the VIAADISC score. Eur J Neurol. 2020 Dec 28. doi: 10.1111/ene.14705. Online ahead of print



Bewährt. Besonders. Betaferon®



Betaferon®-Therapie: CIS, RRMS, SPMS

- Mehr als 30 Jahre Therapieerfahrung
- Langzeitstudien zeigen gute Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Einsatz auch in Schwangerschaft* und Stillzeit möglich

BETACONNECT®

- Elektronischer Injektomat
- Aufladbarer Akku
- Erleichtert Selbstinjektion von Betaferon®

BETAPLUS®**

- Persönlich und virtuell: BETAPLUS®-Schwester
- Telefonisch: BETAPLUS®-Serviceteam
- Online: www.ms-gateway.de

- 3 Bewährt.
- 3 Besonders.
- 3 Betaferon®



* wenn klinisch erforderlich ** Ein Service von Vitartis im Auftrag von Bayer

Betaferon® 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Interferon beta-1b (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten.) **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 ml der gebrauchsfertigen Injektionslösung enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. 1 Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. **Sonstige Bestandteile:** Pulver für Injektionslösung: Albumin von Menschen, Mannitol, Lösungsmittel: Natriumchloridlösung 0,54 % G/V. **Anwendungsgebiete:** Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht, von Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben und von Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta, Humanalbumin oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese, bestehende schwere Depressionen und/oder Suizidneigungen, dekompensierte Leberinsuffizienz. **Warnhinweise:** Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Zytokin-Gabe bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie in Zusammenhang mit Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang. In seltenen Fällen Pankreatitis, oft mit Hypertriglyzeridämie. Vorsicht bei vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere Suizidneigung. Depression und Suizidneigung können bei Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Depression oder Suizidneigung unmittelbar an behandelnden Arzt berichten und engmaschig beobachten und behandeln. Gegebenenfalls Abbruch der Betaferon-Behandlung. Vorsicht bei Krampfanfällen in der Anamnese, Antiepileptikabehandlung und Epilepsie, die nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert ist. Das Präparat enthält Humanalbumin und birgt daher ein Risiko der Übertragung viraler Erkrankungen. Das Risiko für die Übertragung der Creutzfeldt Jacob Krankheit (CJK) kann nicht ausgeschlossen werden. Regelmäßige Schilddrüsenfunktions-tests empfohlen bei Funktionsstörung der Schilddrüse oder medizinischer Indikation. Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während Betaferon-Behandlung großes Blutbild mit differentiellen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Labor einschließlich Leberwerte (z. B. AST [SGOT], ALT [SGPT] und γ -GT) auch ohne klinische Symptome. Patienten mit Anämie, Thrombozytopenie und/oder Leukopenie bedürfen möglicherweise eines intensiveren Monitorings. Selten Berichte über schwere Leberschädigung einschließlich Fälle von Leberversagen. Schwerwiegendste Fälle häufig in Kombination mit Lebertoxizität assoziierten Substanzen oder bei gleichzeitigen Erkrankungen. Überwachung auf Anzeichen von Leberversagen. Erhöhte Transaminasenwerte engmaschig kontrollieren. Bei signifikanter Erhöhung oder Symptomen wie Gelbsucht, Absetzen in Erwägung ziehen. Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz und engmaschige Überwachung. Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Nephropathien, einschließlich der kollabierenden Form der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), Minimal Change Glomerulonephritis (MCG), membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) und membranösen Glomerulopathie (MGN) wurden während der Behandlung mit Interferon-beta Produkten berichtet. Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung berichtet und können nach mehreren Jahren der Behandlung mit Interferon-beta auftreten. Eine regelmäßige Überprüfung auf frühe Anzeichen oder Symptome, besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von Nierenerkrankungen, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Behandlung mit Betaferon sollte in Erwägung gezogen werden. Vorsicht bei vorbestehenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen. Dann insbesondere zu Beginn der Behandlung auf Verschlechterung des kardialen Zustands überwachen. Betaferon besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, Grippe ähnliche Symptome, die unter Beta Interferonen auftreten können, können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung jedoch als belastend erweisen. Seltene Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Behandlungsabbruch bei Kardiomyopathie und Verdacht eines Zusammenhangs mit Betaferon. Berichtete Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), die sich als thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) manifestierte. Darüber hinaus wurden Fälle von hämolytischer Anämie (HA), die nicht mit TMA in Zusammenhang gebracht wurden, einschließlich Immun-HA gemeldet. Es wurden lebensbedrohliche und tödliche Fälle gemeldet. Fälle von TMA und/oder HA wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung berichtet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Bei Diagnose einer TMA und/oder HA und wenn ein Zusammenhang zu Betaferon vermutet wird, ist eine umgehende Behandlung erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Betaferon wird empfohlen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Bei schweren Reaktionen Behandlungsabbruch und geeignete ärztliche Maßnahmen. Berichtete Nekrosen an den Injektionsstellen können ausgedehnt sein und zur Narbenbildung führen. Bei Hautläsion aus der Injektionsstelle ärztliche Konsultation vor weiterer Behandlung. Bei mehreren Läsionen Unterbrechung bis Abheilung der Läsion. **Nebenwirkungen:** Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomenkomplex und Reaktionen an der Injektionsstelle. Zu Beginn der Behandlung wird eine Aufzitrung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern. Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. Liste der unerwünschten Ereignisse: Infektion, Abszess, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, thrombotische Mikroangiopathie, hämolytische Anämie, einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch urämisches Syndrom, Neutropenie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Palpationen, Kardiomyopathie, Tachykardie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Schilddrüsenkrankungen, Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Pankreatitis, Anstieg der Glutamatspyruvat-, Glutamatoxalacetattransaminase, des Bilirubin-Spiegels und der Gamaglutamyltransferase, Hepatitis, Leberschaden (inkl. Hepatitis), Leberinsuffizienz, anaphylaktische Reaktion, Kapillarlecksyndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Anstieg der Triglyzeride im Blut, Anorexie, Hypoglykämie, Arthralgie, arzneimittelinduzierter Lupus erythematoses, Hypertonie (Skelettmuskulatur), Muskelschmerzen, Myasthenie, Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Migräne, Parästhesie, Verwirrtheit, Suizidversuch, emotionale Instabilität, Depression, Angst, Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Menstruationsstörungen, Metrorrhagie, Impotenz, Bronchospasmus, pulmonale arterielle Hypertonie, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, vermehrtes Husten, Dyspnoe, Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Hautverfärbung, Hauterkrankungen, Hautausschlag, Konjunktivitis, Sehstörungen, Ohrenschmerzen, Vasodilatation, Hypertonie, Harnverhaltung, pos. Harnprotein, häufige Blasenentleerung, Harninkontinenz, starker Harndrang, nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Reaktionen und Nekrose an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Fieber, Schmerzen, Thoraxschmerzen, periphere Ödeme, Asthenie, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein. **Verschreibungspflichtig.** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. Version: FI/8, 10/2020

