

Prädiktoren der Adhärenz bei Patienten mit Multipler Sklerose, die den BETACONNECT®-Autoinjektor verwenden: Eine prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie¹

¹ Köhler W et al. Predictors of adherence among patients with multiple sclerosis using the BETACONNECT® autoinjector: a prospective observational cohort study. Front Neurol. 2021 Feb 24. doi: 10.3389/fneur.2021.643126

Studie kompakt

Untersuchung potenzieller Prädiktoren für die Adhärenz bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) in Deutschland, die mit Interferon beta-1b (IFNβ-1b) unter Verwendung des BETACONNECT®-Autoinjektors behandelt wurden.

Compliance (N = 120), Persistenz (N = 153) und Adhärenz (N = 120) lagen nach 24 Monaten bei 89,1 %, 53,6 % bzw. 41,7 %.

Zu den positiven Prädiktoren für die Compliance zählten die Einnahme von Vitamin D und fehlenden Reaktionen an der Injektionsstelle.

Zu den positiven Prädiktoren für die Persistenz zählten ein höheres Alter und die Therapiedauer; negative Prädiktoren waren die Einnahme von anderen Vitaminen/Nährstoffen als Vitamin D.

Zu den positiven Prädiktoren für die Adhärenz zählten ein höheres Alter, Erfahrung mit der IFNβ-1b-Therapie und hohe Werte in bestimmten SF-36-Subskalen.

Patienten zeigten durchweg eine hohe Zufriedenheit mit dem BETACONNECT®-Autoinjektor.



Ziel der Studie

Ziel der multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen, einarmigen Beobachtungsstudie BETAPREDICT war es, über einen Zeitraum von 24 Monaten potenzielle Prädiktoren für die Adhärenz bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) in Deutschland zu untersuchen, die mit Interferon beta-1b (IFN β -1b) unter Verwendung des BETACONNECT[®]-Autoinjektors behandelt wurden.

Methodik

Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- MS-Diagnose: schubförmig-remittierende MS (RRMS) oder klinisch-isoliertes Syndrom (CIS)
- MS-Therapie:
 - Beginn oder Fortsetzen einer Behandlung mit IFN β -1b im Rahmen der klinischen Routine
 - Bereitschaft den BETACONNECT[®]-Autoinjektor einzusetzen

Studienpopulation

- Einschluss von 165 Patienten; Gesamtanalyse mit 153 Patienten:
 - Diagnose RRMS: 145 Patienten (94,8 %)
 - Diagnose CIS: 8 Patienten (5,2 %)
- 72 Patienten beendeten die Studie vorzeitig. Gründe für das Ausscheiden aus der Studie:
 - Nebenwirkungen: n = 12
 - Kein Follow-up: n = 11
 - Patientenwunsch: n = 5
 - Wechsel zu einer anderen Applikationsart: n = 8
 - Andere Gründe: n = 36



Primäre Endpunkte

• Therapie-Compliance:

- Ausmaß, in dem die Behandlungsempfehlungen in Bezug auf Zeitpunkt, Dosierung und Häufigkeit befolgt werden
- Studiendefinition:

$$\text{Compliance (\%)} = \frac{(\text{Anzahl der tatsächlichen Behandlungstage})}{\text{Erwartete Anzahl der Behandlungstage}} \times 100$$

• Therapie-Persistenz:

- Fortsetzung der Behandlung für die vorgeschriebene Dauer unabhängig von der Häufigkeit der Einnahme
- Studiendefinition von Nicht-Persistenz: vorzeitiges Absetzen der Therapie oder Überschreiten des zulässigen Abstandes zwischen den Dosen (gemessen als Aussetzen der Therapie für ≥ 4 Wochen)

• Therapie-Adhärenz:

- Umfasst Aspekte der Persistenz und Compliance
- Studiendefinition: Injektion von ≥ 80 % der erwarteten Dosen und Verbleib in der Studie mit Persistenz der Therapie zum Zeitpunkt der Auswertung.

Sekundäre Endpunkte

- Zufriedenheit mit dem BETACONNECT®-Autoinjektor (Skala von 1–10; 0 = überhaupt nicht zufrieden, 10 = vollkommen zufrieden)
- Schmerzen an der Injektionsstelle (Skala von 1–10; 0 = überhaupt keine Schmerzen, 10 = schlimmste mögliche Schmerzen)
- Verwendung von Analgetika vor der IFN β -1b-Applikation
- Grippe-ähnliche Symptome nach der IFN β -1b-Applikation
- Einnahme von Vitamin D, anderen Vitaminen und Nährstoffen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short Form 36 [SF-36], standardisierte Skala 1–100)

Datenerhebung

- Datenerhebung durch den Prüfarzt in einem standardisierten, elektronischen Fallberichtformular (eCRF)
- Zeitraum der Datenerhebung: etwa alle 6 Monate während der Routineuntersuchung
- Erhebung demografischer und klinischer Charakteristika basierend auf der Patientenakte oder einem Interview mit dem Patienten
- Herunterladen der injektionsbezogenen Daten, die im BETACONNECT®-Autoinjektor gespeichert waren, während der geplanten Kontrolluntersuchungen
- Ausfüllen eines Fragebogens zu den sekundären Endpunkten durch die Patienten bei jeder Kontrolluntersuchung

Ergebnisse

Compliance, Persistenz und Adhärenz in der BETAPREDICT-Studie

- Die Anteile an Patienten mit Compliance, Persistenz und Adhärenz in der BETAPREDICT-Studie sind in Abbildung 1 dargestellt.

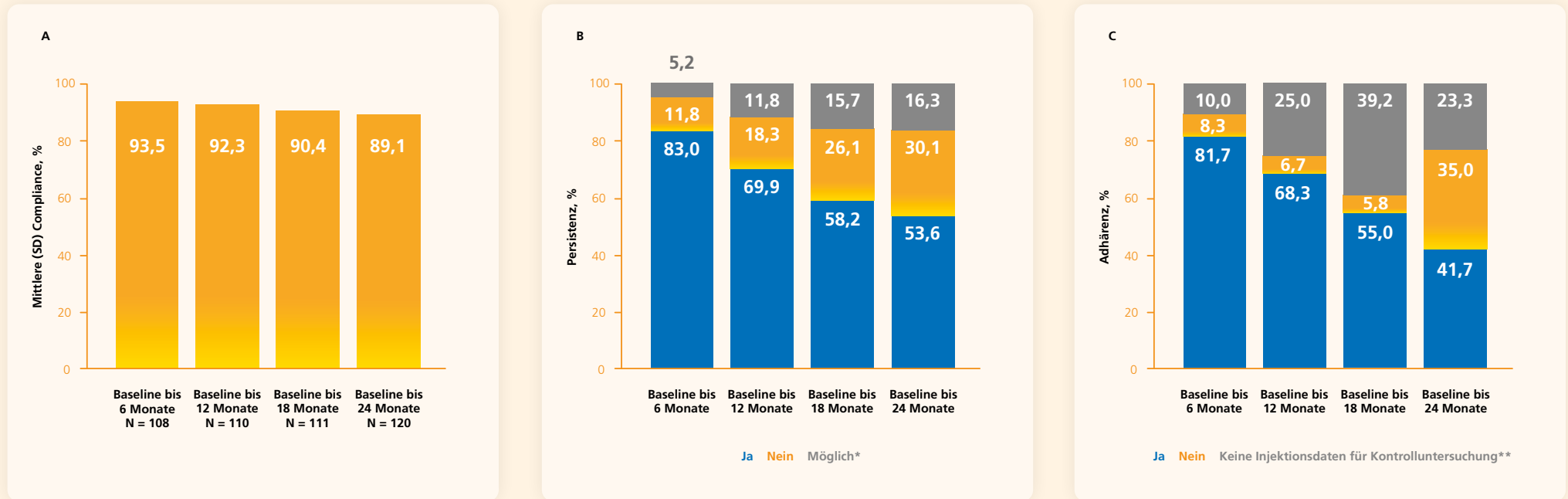


Abbildung 1: (A) Compliance, (B) Persistenz (N = 153) und (C) Adhärenz (N = 120) während der BETAPREDICT-Studie; modifiziert nach [1].

Compliance: N gibt die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für jeden Zeitraum an. *Persistenz: „möglich“ weist auf einen Mangel an zuverlässigen Daten hin, so dass es unmöglich ist, die Persistenz mit Sicherheit zu bestimmen. **Adhärenz: Für einige Kontrolluntersuchungen wurden keine Injektionsdaten zugeordnet, entweder weil für das betreffende Zeitintervall keine Injektionen aufgezeichnet wurden oder weil der Besuch versäumt wurde.



Prädiktoren für Compliance, Persistenz und Adhärenz

- Positive Prädiktoren für Compliance:
 - Einnahme von Vitamin D (Monat 12 und 24)
 - Niedriger SF-36-Wert in der Domäne „allgemeine Gesundheit“ (Monat 24)
- Negative Prädiktoren für Compliance:
 - Hämatome und Lipodystrophie an der Injektionsstelle (Monat 12 und 24)
- Positive Prädiktoren für Persistenz:
 - Höheres Alter (Monat 12 und 24)
 - Längere Therapiedauer (Monat 12)
 - Höhere SF-36-Werte in den Domänen „Rollenfunktion“ (Monat 24)
 - Vorherige Therapie mit IFN β -1b (Monat 24)
- Negative Prädiktoren für Persistenz:
 - Einnahme von anderen Vitaminen/Nährstoffen als Vitamin D (12 Monate)
- Positive Prädiktoren für Adhärenz:
 - Höheres Alter (Monat 24)
 - Höhere SF-36-Werte in der Domäne „Rollenfunktion“ (Monat 24)
 - Vorherige Therapie mit IFN β -1b (Monat 24)
 - Teilnahme am Patient Support and Disease Management Program (PSDMP) BETAPLUS® (Monat 12)
- Negative Prädiktoren für Adhärenz:
 - Nutzung der elektronischen Funktionen des Autoinjektors BETACONNECT® (12 Monate)

Weitere Ergebnisse

- Hohe Patientenzufriedenheit mit dem BETACONNECT®-Autoinjektor während des gesamten Studienzeitraums; Medianwerte: Studienbeginn 9/10 Punkte; 24 Monate 9/10 Punkte
- Schmerzen an der Injektionsstelle; Durchschnittswerte: Studienbeginn 3,5/10 Punkte; 24 Monate 3,9/10 Punkte
- Anteil der Patienten mit Verwendung von Analgetika vor der IFN β -1b-Applikation: Studienbeginn 13,7 %; 12 Monate 13,0 %; 24 Monate 8,0 %
- Anteil der Patienten mit Vitamin D-Einnahme: Studienbeginn 22,9 %; 12 Monate 33,3 %; 24 Monate 28,4 %
- EDSS (Expanded Disability Status Scale); Medianwerte: Studienbeginn: 1,5; 24 Monate: 2
- Höhere Adhärenz nach 24 Monaten bei Patienten mit EDSS-Wert von $\geq 3,0$ als bei Patienten mit EDSS-Wert von 0,0–2,5 zu Studienbeginn
- Die gemeldeten arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von IFN β -1b

Schlussfolgerung

Die Compliance der IFN β -1b-Behandlung war bei den Studienteilnehmern über einen Zeitraum von 24 Monaten hoch, hingegen nahmen Persistenz und Adhärenz kontinuierlich ab. Mehrere Faktoren beeinflussten das Verhalten bezüglich der IFN β -1b-Injektionen, darunter Patientencharakteristika, die Behandlungshistorie, Reaktionen an der Injektionsstelle, die Wahrnehmung des Gesundheitszustandes durch die Patienten und die Teilnahme am PSDMP BETAPLUS®. Die Bedeutung dieser Faktoren kann bei den Patienten je nach ihrer individuellen Situation unterschiedlich sein.

Diskussionspunkte der Autoren zum Kontext

Die BETAPREDICT-Studie zeigte eine höhere Compliance (89,1 %) unter der IFN β -1b-Behandlung als vorherige Studien aus Deutschland (64,0 %) [2] und den USA (70,0 %) [3]. Die Studien können jedoch nicht direkt verglichen werden, da es sich bei den früheren Studien um retrospektive Untersuchungen von Krankenkassendaten handelt. In einer vorherigen prospektiven Studie wurde eine hohe Adhärenz von 61,8 % über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet [4], im Vergleich zu 41,7 % in der BETAPREDICT-Studie. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist der konservative Ansatz in der BETAPREDICT-Studie, Patienten mit inkonsistenten Daten als nicht-adhärenz zu klassifizieren, was die wahre Adhärenz wahrscheinlich unterschätzt hat. In der früheren Studie wurde die Adhärenz, ohne den Anteil der erwarteten injizierten Dosen zu bewerten, gemessen. Dies entspricht in dem Studiendesign der BETAPREDICT-Studie eher der Persistenz (53,6 %). Die BETAPREDICT-Studie identifizierte höheres Alter als einen Prädiktor für Persistenz. Auch in anderen Studien war das Alter ein Prädiktor für Persistenz und Adhärenz. In der BETA-EVAL-Studie zeigte sich ein Behandlungsbeginn mit IFN β -1b als prädiktiv für die Adhärenz nach sechs Monaten [5], hingegen war in der BETAPREDICT-Studie die vorherige IFN β -1b-Therapie ein Prädiktor für Persistenz und Adhärenz. Dies kann dadurch erklärt werden, dass das Verhalten der Medikamenteneinnahme bei Patienten mit neu verordneten Medikamenten häufig innerhalb des ersten Jahres abnimmt, was darauf hindeutet, dass erfahrene Patienten eher die Behandlung beibehalten. Des Weiteren deutet die BETAPREDICT-Studie darauf hin, dass Programme zur Unterstützung der Patienten wie BETAPLUS®, Patienten beim Management ihrer Erkrankung helfen können. Ein Grund für die Assoziation zwischen der Einnahme von Vitamin D und Compliance, könnte das generelle Bewusstsein dieser Patienten für Ihre Gesundheit sein, dass sich wiederum auch auf die regelmäßige Injektion von IFN-1b auswirkt.

Literatur

- ¹ Köhler W et al. Predictors of adherence among patients with multiple sclerosis using the BETACONNECT® autoinjector: a prospective observational cohort study. *Front Neurol.* 2021 Feb 24. doi: 10.3389/fneur.2021.643126
- ² Hansen K, et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. *PLoS ONE.* 2015 Jul 27. doi: 10.1371/journal.pone.0133279
- ³ Halpern R, et al. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2011 Jan 20;5:73–84
- ⁴ Pozzilli C, et al. Supportive strategies to improve adherence to IFN beta-1b in multiple sclerosis—results of the betaPlus observational cohort study. *J Neurol Sci.* 2011 Aug 15;307:120–6
- ⁵ Kleiter I, et al. Adherence, satisfaction and functional health status among patients with multiple sclerosis using the BETACONNECT® autoinjector: a prospective observational cohort study. *BMC Neurol.* 2017 Sep 6;17:174

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®

MS-GATEWAY



* 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 Schilddrüsenfunktionstests 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 Aufdünnung 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-, Glutaminoxalacetattransaminase, 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, 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

BETAFERON®