

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose

Direktor: Prof. Dr. med. Manuel Friese

Evaluation and further development of handbooks explaining different disease-modifying therapies for people with multiple sclerosis (MS)

Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Anne Schneider
aus Saarbrücken-Dudweiler

Hamburg 2022

Datum der Disputation: 30.05.2023

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Manuel Friese

Prüfungsausschuss, weitere Kommissionsmitglieder:innen:

Priv.-Doz. Dr. med. Monika-Pötter-Nerger, Priv.-Doz. Dr. phil. Dipl. psych. Jörg Dirmaier

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Heesen

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Publikation (gedruckte Originalversion) | 4 |
| 2 | Darstellung der Publikation | 12 |
| 2.1 | <i>Einleitung</i> | 12 |
| 2.2 | <i>Material & Methoden</i> | 14 |
| 2.2.1 | Handbuchentwicklung | 14 |
| 2.2.2 | Handbuchevaluation: Qualitative Analyse | 16 |
| 2.2.3 | Handbuchevaluation: Quantitative Analyse | 16 |
| 2.2.3.1 | PwMS..... | 16 |
| 2.2.3.2 | Neurolog:innen..... | 16 |
| 2.2.4 | Auswertung | 17 |
| 2.2.5 | Ethik | 17 |
| 2.3 | <i>Ergebnisse</i> | 17 |
| 2.3.1 | Qualitative Evaluation: Neurolog:innen | 17 |
| 2.3.2 | Qualitative Evaluation: pwMS..... | 18 |
| 2.3.3 | Grafische Darstellung der PML-Risikostratifizierung bei Natalizumab-Therapie | 19 |
| 2.3.4 | Quantitative Evaluation: pwMS | 19 |
| 2.3.5 | Quantitative Evaluation: Neurolog:innen | 20 |
| 2.4 | <i>Diskussion</i> | 20 |
| 2.4.1 | Limitationen | 21 |
| 2.4.2 | Ausblick | 22 |
| 2.5 | <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | 23 |
| 2.6 | <i>Literaturverzeichnis</i> | 24 |
| 3 | Zusammenfassung | 27 |
| 4 | Anhang | 28 |
| 5 | Erklärung des Eigenanteils | 30 |
| 6 | Danksagung | 30 |
| 7 | Lebenslauf | 31 |
| 8 | Eidesstattliche Versicherung | 32 |

1 Publikation (gedruckte Originalversion)

Multiple Sclerosis and Related Disorders 60 (2022) 103728



Contents lists available at ScienceDirect

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard



Clinical trial

Development and evaluation of evidence-based patient information handbooks about multiple sclerosis immunotherapies



A. Schneider^{a,b,*}, E. Fasshauer^c, J. Scheiderbauer^d, C. Warnke^e, S. Köpke^f, J. Kasper^g, M. Toussaint^{a,b}, H. Temmes^c, B. Hemmer^{h,i}, I. Schiffmann^{a,b}, A.C. Rahn^j, C. Heesen^{a,b}

^a Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^b Department of Neurology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^c Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. (German MS Society Federal Association [DMSG]), Hannover, Germany

^d Stiftung für Selbstbestimmung und Selbstvertretung von MS-Betroffenen, Trier, Germany

^e Department of Neurology, University Medical Centre Cologne, Cologne, Germany

^f Institute of Nursing Sciences, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Medical Centre Cologne, Cologne, Germany

^g Institute of Nursing Sciences and Health Promotion, Faculty of Health Sciences, OsloMet, Metropolitan University, Oslo, Norway

^h Department of Neurology, Faculty of Medicine of the Technical University of Munich, Rechts der Isar Hospital, Munich, Germany

ⁱ Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

^j Nursing Research Unit, Institute of Social Medicine and Epidemiology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

multiple sclerosis
evidence-based patient information
shared decision making
DMTs
absolute risk reduction

ABSTRACT

Background: Multiple sclerosis treatment options are increasing. Evidence-based patient information (EBPI) are therefore crucial to enable patient involvement in decision making. Based on earlier work on decision support, patient information handbooks on 8 MS immunotherapies were developed, piloted and evaluated with support from the German Clinical Competence Network MS and the German MS Society.

Methods: Handbooks were structured according to EBPI concepts. Drafts were commented by patient representatives and neurologists with an MS expertise. Executive boards of the German MS Society and the Competence Network as well as pharmaceutical companies' feedback was included. Handbooks were distributed among MS neurologists by the German MS Society. Evaluation followed applying a mixed methods approach with interviews, focus groups and surveys. One survey addressed persons with MS (pwMS) based on a questionnaire included in each handbook. Neurologists who received printed patient handbooks were invited to give feedback in a second survey.

Results: Eight handbooks were developed providing absolute and relative risk information in numbers and figures as well as monitoring needs and drug fact boxes. Despite the high amount of information and the display of low absolute risk reduction rates of treatments, handbooks were overall appreciated by pwMS (n=107) and mostly also by physicians (n=24). For more than 70% of the pwMS the information was new, understandable and supportive for decision making. But patients felt uncomfortable with relative risk information. However, response rates in the evaluation were low, exposing the challenges when implementing EBPI into clinical care. Therefore, conclusions must be considered preliminary.

Conclusion: EBPI on immunotherapies for MS seem feasible and are appreciated by patients and treating neurologists but more implementation research is needed.

Abbreviations: ARR, Absolute risk reduction; CIS, Clinically isolated syndrome; CLARIFIG, Clarifying risk figures; DECIMS, Decision Coaching in Multiple Sclerosis; DMSG, Deutsche MS Gesellschaft (German Multiple Sclerosis Society); DMT, Disease-modifying treatment; EBPI, Evidence-based patient information; INIMS, Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis; KKNMS, Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (German Clinical Competence Network for Multiple Sclerosis); MRI, Magnetic resonance imaging; MS, Multiple sclerosis; NEDA, No evidence of disease activity; pwMS, People with multiple sclerosis; RRR, Relative risk reduction; SD, Standard deviation; SDM, Shared decision making; UMC, University Medical Centre.

* Corresponding author at: Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany.

E-mail address: anne.schneider@stud.uke.uni-hamburg.de (A. Schneider).

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103728>

Received 11 February 2022; Received in revised form 27 February 2022; Accepted 4 March 2022

Available online 10 March 2022

2211-0348/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Background

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system. MS mostly affects people between 20 and 40 years and remains the main cause of non-traumatic disability among young adults (Dobson & Giovannoni, 2019). MS is still incurable (Reich et al., 2018). Over the past decades, various disease-modifying treatments (DMTs) have been developed with the potential to slow down disease progression (Thompson et al., 2018). Based on clinical trial data a preferable treatment algorithm is not possible. In addition, the partial effectiveness is associated with sometimes substantial side-effects and risks. These uncertainties lead to ongoing discussions about balancing benefits and risks (Armoiry et al., 2018) and thus a complex decision making. Although the amount of generally available information for people with MS (pwMS) especially on the internet is constantly growing, patients express a need for reliable and independent sources of information about their disease and possible treatments (Heesen et al., 2004).

Evidence-based patient information (EBPI, Bunge et al., 2010) has become an indispensable tool to enable shared decision making (SDM) and patients to gain more autonomy, especially concerning therapy decisions. A major aspect of EBPI is the communication of benefits and risks of treatments in numbers and also in a graphical format. We have demonstrated that pwMS are able to not only understand absolute risk reductions (Kasper et al., 2006) but also confidence intervals (Rahn et al., 2020). Furthermore, we have developed an efficient way of presenting treatment effects in a graphical format (Kasper et al., 2017).

Since 2018 eight patient handbooks to communicate the evidence, enable shared decision making and stimulate adequate risk management of MS immunotherapies have been developed by an initiative from the German Clinical Competence Network for Multiple Sclerosis (KKNMS) in close cooperation with the German Multiple Sclerosis Society (Deutsche MS Gesellschaft, DMSG). This development was complementary to the physician handbooks on all DMTs who had been developed by the KKNMS since 2012. This paper describes the developmental process as well as evaluation of acceptance and understanding of the handbooks among pwMS and neurologists.

2. Methods

Framework of the handbook development is the concept of EBPI (Bunge et al., 2010), the implementation study followed a mixed-methods approach.

2.1. Handbook development

Handbooks were developed by a team of neurologists, health care researchers and patient representatives based on the material developed within the Decision Coaching in MS (DECIMS) study (Rahn et al., 2015). Drafts of the handbooks were then reviewed by neurologists who were involved in the physician handbook development for a given drug as well as by the pharmaceutical company providing the medication. In a final review the executive boards of KKNMS and DMSG did check evidence and clarity.

Handbooks were developed in plain German language. At the core either data from the corresponding phase III studies or Cochrane Reviews or other meta-analyses of high scientific quality were presented. Also, conflicts of interest and funding of authors are reported transparently.

The main chapters address effects on relapses, progression and MRI inflammatory activity as well as side effects and monitoring which are depicted graphically. Also, the medication's chemical structure, mode of action, approval and mode of application are described. Frequently asked questions are answered, e.g. concerning pregnancy, vaccinations and infections, followed by a glossary to explain medical terms, key scientific references for the presented data and a drug fact box

(Schwartz et al., 2009) summarizing the most relevant information on one page. For more detailed information about the handbooks' structure see appendix no. 1.

2.2. Presentation of treatment effects

Treatment effects and side effects of immunotherapies are presented as absolute risk reductions (ARR) and risk increases, respectively. While annualized relapse rate reduction was the most common endpoint of MS treatment trials, we decided to present absolute numbers of relapse-free and progression-free patients as most intuitively understandable efficacy estimates (Kasper et al., 2006). The formerly tested clarifying risk figures (CLARIFIG) format (Kasper et al., 2017) with 3 bars displaying placebo and intervention group effects as well as a summary bar was used to display the effects (Fig. 1). An additional bar is used for relative risk data. Relative risk reductions were included as these numbers are often communicated by pharmaceutical companies.

Magnetic resonance imaging (MRI) is an important secondary outcome parameter in MS treatment trials and we included the ARR of new T2- and gadolinium-enhancing lesions in graphical presentations as MRI findings are part of clinical treatment decision making. In addition, NEDA (no evidence of disease activity) data (Giovannoni, 2018) are given when they are available.

2.3. Presentation of side-effects

To the best of our knowledge, no efforts have been made so far to graphically communicate side-effects to pwMS. We therefore developed a concept for the presentation of side-effects analogous to the graphics explaining treatment-effects. Instead of absolute risk reduction, we extracted absolute risk increase from the corresponding phase III studies and meta-analyses such as Cochrane Reviews. However, due to their very different classification and format of reporting in publications, side-effects could not be presented uniformly for all DMTs.

Icons to symbolize domains of side-effects were developed to illustrate them in an understandable way. Five drafts were created for the graphical presentation of side effects, using the fingolimod phase III trial findings as an example (La Mantia et al., 2016). Interviews with n=4 consecutive pwMS from the outpatient department of the UMC indicated that the approach with three bars as for the treatment effects was not needed for understanding. We therefore decided to directly present the synthesis of the three steps by showing only one bar (Fig. 2), which enables displaying diverse side effects in an efficient way. Only side

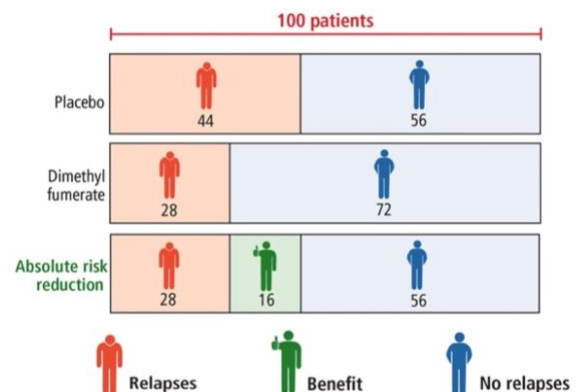


Fig. 1. Treatment effects as absolute risks.

Presentation of treatment effects (example: dimethyl fumarate) as absolute risk reduction of relapse free patients during the study period. 44 out of 100 patients developed at least one relapse in the study period on placebo and only 28 on fumarate. Thus, the absolute risk reduction can be calculated as $44-28=16$.

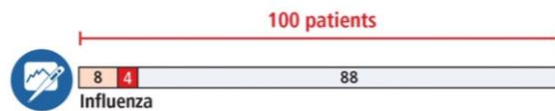


Fig. 2. Side effects as absolute risks. Final graphical presentation of side effects (example: fingolimod). 12 (8 + 4) from 100 patients in the study developed influenza, 8 patients in both treatment and control group developed influenza and additional 4 cases of influenza could be attributed to the investigative drug.

effects with significant different frequencies between treatment groups were graphically presented.

2.4. Monitoring

Information on monitoring during immunotherapy is based on product label information and recommendations by the KKNMS. We developed a graphical overview showing all obligatory and recommendable examinations before and during DMT. Similar to the presentation of side effects, we chose different icons for all examinations.

2.5. Drug Fact boxes

While pharmaceutical information often leads to overestimated benefit of medication, drug fact boxes have been proven to cause fewer misunderstandings and provide a more realistic view on treatment effects in a very condensed way (Schwartz et al., 2009). Thus, we created a one-page drug fact box for every DMT and placed it at the end of each handbook in order to summarize and compare the principal effects and side effects of DMT and placebo.

2.6. Qualitative evaluation among pwMS and neurologists

For qualitative evaluation, we conducted three focus groups of 60–120 minutes duration with 3–8 unselected pwMS from our outpatient clinic who were willing to participate. A focus group interview guideline was developed asking for comprehensibility of language and graphics, adequateness of the amount of information, usefulness, missing aspects and suggestions for improvement. We took audio records which were transcribed, as well as written notes, and later extracted original quotes. Also, based on the perceived data saturation within the focus groups and to increase efficacy of the workflow two telephone interviews with patients were conducted for qualitative evaluation of the newest handbook on ocrelizumab while the drug was only approved recently. Interviews' structure was similar to the focus groups'. Feedback and comments were taken as notes and recorded.

Before finalization and publication of the first handbook (dimethyl fumarate), we conducted a focus group with five MS experienced neurologists working in practise. In addition to the aspects discussed with pwMS we discussed adequateness of the data presentation and potential use and impact on daily MS management practice.

2.7. Handbook distribution and survey among patients and neurologists

A total amount of 50,000 handbooks were sent out by the DMSG (between 2019–2020). Handbooks were printed and distributed via the society to all 63 neurologists in Germany who are part of local national MS society counselling boards and to other neurologists upon request. All handbooks were also made available online for free download on the websites of the MS society, the KKNMS and the Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis (INIMS) in Hamburg.

2.8. Survey among patients and neurologists

Two kinds of evaluation sheets were developed, one for patients, one for neurologists, and adapted to all eight DMTs. The physicians' version referred only to the first four handbooks, i.e. dimethyl fumarate, teriflunomide, alemtuzumab, cladribine.

For the patients' survey, we attached an evaluation sheet as an inlay in every handbook, requesting them to complete it after having read the information. In addition to the printed version, pwMS could also download the evaluation sheet from the DMSG website. We collected basic MS demographic data and asked Likert-formatted questions regarding the value of the handbooks for therapy decisions, whether the information was new to them and whether they felt frustrated by being confronted with study data (scales from 1–4). We hypothesized that the data would not be disturbing but helpful for treatment decisions. We asked for the comprehensibility of graphics with school marks (scale of 1=very good to 6=insufficient).

At last, we tested understanding of the graphical information using four multiple choice knowledge questions about absolute risk reduction, absolute risk increase, side effects and important safety examinations.

Additionally, we offered free-text fields for feedback and critics.

By receiving handbooks from the society, responsible neurologists were asked to complete an evaluation sheet. Besides some basic demographic questions, they were asked to evaluate the structure, amount and completeness of the information and to estimate the handbooks' benefit in regard to communication with patients with Likert-formatted questions.

We hypothesized the neurologists to find the handbooks useful, possibly leading to more efficient communication. Similar to the patients, neurologists were also asked to give school marks for the graphics. They were as well invited for free comments.

2.9. Data analysis

For statistical analysis, SPSS statistical software (IBM Corp. Armonk, NY, Version 27.0) was used. Demographic data was summarized by either median (range) or mean (standard deviation), depending on the sample size. Comparisons between different groups of patients were performed using unpaired *t*-Test and Analysis of Variance (ANOVA). The level of significance was set to $p=0.05$. We used Pearson's *r* for correlation coefficient (Dancey, 2004). Missing answers to knowledge questions were considered as wrong answers.

Contents of focus groups and interviews were not formally analysed but representative quotes were put together. Two authors (AS, MT) checked quotes for representativeness.

2.10. Ethical approval

The development of this new patient information format and the qualitative and quantitative evaluation was approved as an amendment to the DECIMS study (Rahn et al., 2015) approved by the Ethics Committee of the Hamburg Chamber of Physicians (application PV 4576).

For qualitative focus groups and interviews, including audio records and protocols, written informed consent was obtained. The quantitative survey was conducted and analysed anonymously.

3. Results

3.1. Qualitative evaluation: Focus groups and telephone interviews

Major quotes (translated from German) from pwMS are summarized below (see appendix no. 2). One common critical aspect was the difficulty in understanding relative risk reduction (RRR) as well as the wish for a direct comparison between different DMTs.

Among neurologists, especially the amount of information was discussed controversially. While some physicians worried that the

handbooks would rather evoke than answer questions, others considered them as helpful and “a real alternative to pharmaceutical brochures”.

3.2. Survey among pwMS

A total of 107 pwMS with a mean age of 51.9 and a mean of 12 years disease duration participated in the survey (for demographic details see Table 1). This represents rather a sample of pwMS with an established coping and disease management concept based on the long-standing disease duration of 12 years.

About one third stated that they were in a treatment decision making process. We received most feedback about dimethyl fumarate, followed by teriflunomide and ocrelizumab (Table 1). Numbers of filled-out questionnaires are partially due to the different publication timepoints of the handbooks.

Most pwMS found that the handbooks offered new information, were comprehensible and helpful for therapeutic decisions and physician's appointments. The majority of pwMS did not feel frustrated by being confronted with the low number of absolute risk reductions by treatments (Fig. 3).

3.3. Evaluation by physicians

Altogether 24 physicians with a median age of 51 years participated in the survey. Their median MS experience was 18 years, ranging from 2 up to 40 years. When assessing their expertise, 50% respectively 29% stated that they were highly or moderately experienced with MS. Two-thirds of the neurologists had used the handbooks during conversations with patients. Most of them had the opportunity to look at all handbooks available at the time of physicians' evaluation.

The majority of neurologists considered the handbooks to be well structured, helpful for communication with patients and during everyday practice. Two thirds (16 from 24) rated the handbooks' amount of information as appropriate, and three quarters (18 from 24) stated that all relevant aspects were included. However, 17% (4 from 24) stated that the handbooks were too extensive, and another 17% said that they contained an unnecessarily huge amount of information. The presentation of DMT was considered to be appropriate by most participants.

Most physicians had the impression that patients were more informed when provided with the handbooks. Two thirds (16 from 24)

of the neurologists estimated that the consultation time did not change because of the use of the handbooks.

3.4. Perception of graphics

Patients and neurologists rated all graphics with an average between 1 (very good) and 2 (good). All in all, patients' evaluation of the graphics tended to be a little better than ratings by the physicians (see Fig. 4). Among all graphics, the one explaining DMT monitoring received the best mark by pwMS with an average of 1.5 (SD 0.6) and neurologists with a mean of 1.7 (SD 0.9).

3.5. Drug fact boxes

The drug fact box on every handbook's last page giving an overview over the most relevant DMT facts was rated by pwMS with a mean of 1.6 (SD = 0.8), while physicians gave an average mark of 2.0 (SD = 1.0).

3.6. Knowledge questions

With a proportion of 61%, the question regarding the absolute risk reduction due to one given DMT yielded to the least correct answers. In contrast, with 72%, the question about the absolute risk increase, i.e. side-effect had the highest proportion of correct answers. The questions regarding absolute risk increase due to side effects and on monitoring needs were answered correctly by 72% respectively 68%. All questions were answered correctly by 29% (n = 31).

3.7. Correlation of questionnaire replies with MS demographical data

We did not find a significant correlation with age regarding acceptance or knowledge. However, we found significant differences between the first (24 to 46 years) and the fourth (59 to 82 years) quartile of age: The handbooks seemed newer to older patients ($p=.029$, difference of means 0.45), and made them more curious for more information ($p<.001$, difference of means 0.60). Also, older pwMS felt significantly more encouraged to make their own decision ($p=.05$, difference of means 0.36). However, younger pwMS felt more frustrated by the information taken from the handbooks ($p=.02$, difference of means 0.34). We found no significant differences between male and female patients, neither regarding their reactions to the handbooks' information and evaluation of graphics, nor their answers to knowledge questions. We found low positive correlations between disease duration and knowledge as well as the usefulness for appointments with physicians. Patients with a short disease duration therefore felt not more disappointed and were not worse informed than patients with a longer MS experience. The handbooks' information seemed significantly more familiar to pwMS currently on DMTs than to those without a current immunotherapy (mean 2.0 versus 1.7, $p=.032$). As for the replies to the knowledge questions, 80% of pwMS with a current DMT reached correct answers compared to only 60% of pwMS not undergoing immunotherapy ($p=.05$).

3.8. Usefulness of the handbooks for upcoming treatment decisions

Usefulness of the information provided in the handbooks was rated higher by patients within a treatment decision process compared to those who had no decision ahead (mean 2.0 versus 1.6, $p=.031$, Welch-ANOVA).

3.9. Additional comments

According to the survey's free-text fields, a common wish of pwMS was a direct comparison between different therapeutic options.

Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics of pwMS (n=107)

| Sex | N (percentage) |
|---|----------------|
| Female (%) | 60 (56%) |
| Male (%) | 43 (40%) |
| Missing (%) | 4 (4%) |
| Mean age in years (SD) | 51 (11.6) |
| Clinical features | |
| Mean years since diagnosis* (SD) | 12 (9.4) |
| Current immunotherapy | |
| Yes (%) | 74 (69%) |
| No (%) | 31 (29%) |
| Missing (%) | 2 (2%) |
| Within treatment decision process | |
| Yes (%) | 38 (36%) |
| No (%) | 44 (41%) |
| Missing (%) | 25 (23%) |
| Number of patients having evaluated a given handbook (%) | |
| Alemtuzumab | 9 (8%) |
| Cladribine | 9 (8%) |
| Dimethyl fumarate | 30 (28%) |
| Teriflunomide | 23 (22%) |
| Ocrelizumab | 17 (16%) |
| Natalizumab | 4 (4%) |
| Fingolimod | 7 (7%) |
| Glatiramer acetate | 8 (8%) |

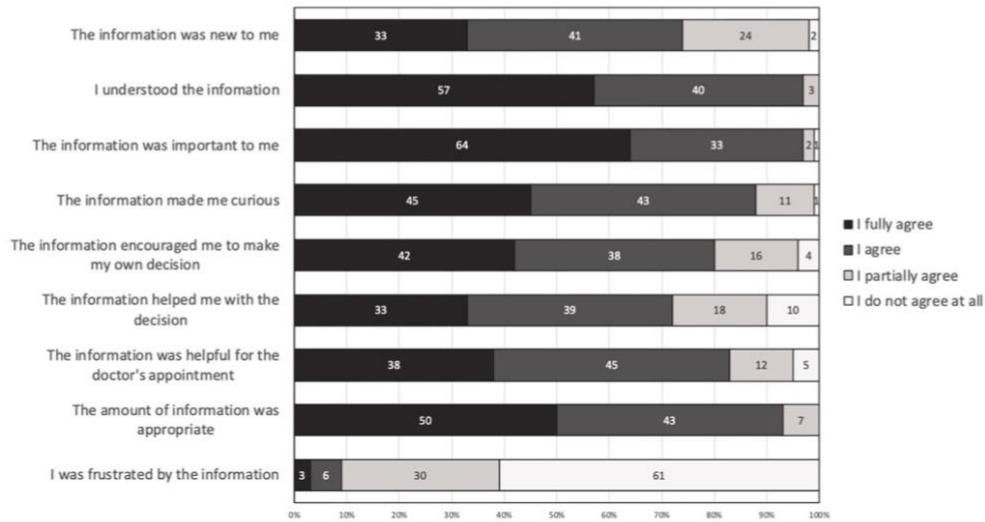


Fig. 3. General evaluation of the handbooks by patients. Feedback to the handbooks by pwMS (n=107).

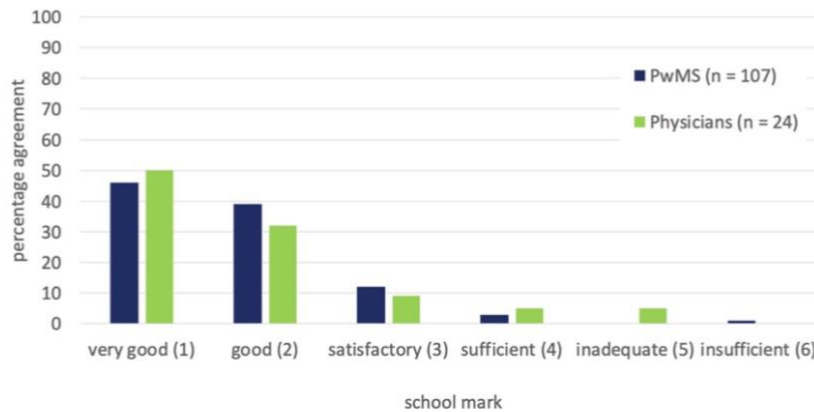


Fig. 4. Evaluation of graphics by pwMS and physicians. Evaluation of graphics 1 and 2 (benefit from DMT regarding relapses and progression) concerning comprehensibility. PwMS and physicians in comparison on a scale from 1 (very good) to 6 (inadequate), frequencies normalized to percentages.

4. Discussion

Patient handbooks on MS immunotherapies were developed based on the concepts of EBPI and evaluated among pwMS and neurologists. As a main result, the handbooks seem to be understandable and helpful for patients as well as useful for neurologists. They seem to support patients in making therapy decisions. Physicians had the impression that patients are better informed by using the handbooks. This might lead to more shared-decision making and increase patient autonomy. Our pwMS cohort's mean disease duration was 12 years but answering patterns did not correlate strongly with age or gender or with disease duration. This might indicate that they are suitable for every kind of patient, regardless of his/her age, disease duration, gender or MS experience, and that they can be distributed to a wide range of pwMS.

The majority of surveyed pwMS felt little or no frustration after having been confronted with absolute risk reduction rates and especially patients with a shorter disease duration do not seem to be more

frustrated by the handbooks than patients with longer MS experience. In fact, treatment effects in other medical conditions often have similar absolute risk reduction rates between 2 and 10 out of 100. So for example 2 patients out of 100 have a benefit from antibiotic treatment of Helicobacter-associated peptic ulcer disease (Ford et al., 2006). This fits with our earlier work showing that framing critical risk information in a patient-centred way and communicating especially scientific uncertainties is bearable for pwMS (Heesen et al., 2004, Köpke et al., 2018). In fact, this kind of information does not lead to therapeutic nihilism but rather to increased adherence to immunotherapies (Köpke et al., 2018). We conclude that despite earlier concerns within the executive board of KNNMS and DMSG and the physicians focus groups this kind of information is acceptable. However, nearly 40% of pwMS were not able to handle the absolute risk calculation task while all necessary numbers were provided in the respective handbook. This finding is corresponding with findings from a recent study (Kasper et al., 2017) showing that the proportion of users of this kind of risk information who

fully understand the quantitative message is not higher than 50%, implying that handling numbers and frequency remains a challenge for many people and more efforts are needed to overcome public innumeracy (Gigerenzer et al., 2007).

Benefits and harms of therapeutic options are often presented heterogeneously and can seem unclear or even persuasive to patients, particularly when RRR is used to present treatment effects (Zipkin et al., 2014). Presentation of relative risk reduction was not appreciated by several pwMS in focus groups and telephone interviews. This aligns with the literature showing that communication of absolute numbers seems to be more comprehensible and realistic for patients and should therefore be used preferably when it comes to the development of EBPI (Zipkin et al., 2014). The fact boxes were understandable to both pwMS and neurologists again in accordance with the literature (Brick et al., 2020), (Loizeau et al., 2019).

The majority of surveyed neurologists stated that the consultation time did not change by use of the handbooks. Earlier studies have shown that EBPI leads to more informed choices in MS (Kopke et al., 2018). But in fact, it is not clear if EBPI and patient involvement shortens the time of consultation. However, it is a bioethical must which since 2013 is also legally anchored in Germany in the patients' right act (BGB §§630a ff.).

Some pwMS expressed their wish for direct comparison between different DMTs to facilitate decision processes. However, as the drugs were not evaluated head-to-head with some studies being more than 20 years old and also endpoints differ this is difficult. Comparative approaches as network meta-analysis is a tool applied scientifically for comparison (Li et al., 2020) but might be difficult to communicate to patients. We currently evaluate a format putting summary bars of major treatment trials in an overview being aware of the substantial limitation that treatment studies cover 30 years of development and patient cohorts are only partly comparable.

5. Limitations

Despite the huge number of handbooks (50,000) sent out by the DMSG, only about 100 pwMS and 24 neurologists participated in our quantitative survey. The small participation rate might have led to biased results as only pwMS with a high interest in their disease and therapy might have participated. We also received more feedback on the first published handbooks (e.g. dimethyl fumarate) than on the latest (e.g. ocrelizumab) possibly simply because the general format was new. To overcome the possible bias of our cohort further work should address patients with a low level of education, language barriers or cognitive deficits.

Also, due to the enormous speed of scientific research and progress, e.g. in regard to the high amount of newly licensed DMT in the past years, the need for continuous updating of this kind of evidence-based patient information is a challenge. Similar to guideline development and updating, financing and academic gratitude of patient information tools is mostly unsolved.

6. Conclusion

In conclusion, comprehensive patient handbooks on immunotherapies based on EBPI criteria are appreciated by patients and neurologists although the surveyed sample is small.

Consent for publication

Not applicable.

Appendix 1

Handbook structure

Ethical approval

The development of this new patient information format and the qualitative and quantitative evaluation was approved as an amendment to the DECIMS study (Rahn et al., 2015) approved by the Ethics Committee of the Hamburg Chamber of Physicians (application PV 4576).

For qualitative focus groups and interviews, including audio records and protocols, written informed consent was obtained. The quantitative survey was conducted and analysed anonymously.

Availability of data and materials

Study data are available on request.

Competing interests

A.Schneider, E. Fasshauer, J. Scheiderbauer, M. Toussaint, S. Köpke, J. Kasper, H. Temmes, I. Schiffmann, A. Rahn have nothing to disclose.

C. Warnke has received institutional honoraria and/or grant support from Novartis, Sanofi-Genzyme, Alexion, Janssen, Merck, Biogen, and Roche.

B. Hemmer has received honoraria for advisory boards for Novartis; he has served as DMSC member for AllergyCare, Polpharma and TG therapeutics; and he has received speaker honoraria from Desitin.

C. Heesen has received research grants and speaker honoraria from Merck, Novartis, Roche.

H. Temmes has no personal pecuniary interests to disclose, other than being the Secretary General of the German MS Society, federal association, which receives funding from a range of public and corporate sponsors, recently including Bundesgesundheitsministerium (BMG), The German Innovation Fund (G-BA), The German MS Trust, Biogen, BristolMyersSquibb, Janssen Deutschland, Merck Serono, Novartis, Roche Pharma, Sanofi Aventis, Teva, Viatrix (former Mylan).

Funding

The DECIMS-project was funded by the German Ministry of Research and Education. Graphical work, layout and printing was enabled by AOK Bundesverband, Barmer, BKK Dachverband, KKH Kaufmännische Krankenkasse.

Authors' contributions

AS, CH, AR, SK, MT, IS participated in the conceptualization of the study. AR, CH, AS, MT, IS performed data collection and analysis. AS and CH wrote the manuscript draft. JS, SK, AR, CW, JK, BH, IS discussed the findings and contributed to the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

We thank all authors of physician's handbooks for proofreading as well as the executive board of KKNMS and DMSG for commentaries. We thank M. Mäurer for critical reading and commenting of the manuscript. Special thanks to C. Borsanyi and L. Hochmair from the KKNMS secretary, S. Hartmann and I. Backhus from INIMS and I. Teschner from the DMSG secretary for editorial assistance. We thank G. Fuchs, "Fuchs-Design", for providing graphical work.

- Introduction: overview of the handbook's content
- most important facts about the disease-modifying medication: chemical structure, license, use
- DMT's effects on...
 - reduction of relapses (graphic 1)
 - annual relapse rate
 - progression (graphic 2)
 - MRI (graphic 3), if analysed in valid studies
- side effects (graphic 4): what kind of side effects were described in phase III studies and how often?
 - serious adverse events
 - specific adverse events, e.g. possible influence of DMT on cancer; infections
 - newly occurred side effects after end of phase III studies
- medication use and monitoring
 - contra-indications
 - preconditions/recommendations before start of therapy
 - necessary and recommended monitoring/medical examinations (graphic 5)
 - duration of DMT
- frequently asked questions
 - pregnancy
 - vaccinations
 - infections
 - alternatives to DMT
- websites containing reliable sources of information
- most relevant publications
- annex
 - glossary: explanation of medical terms used in the handbook
 - authors and possible conflicts of interest
 - imprint
 - therapy decision guide
 - flowchart: management of relapsing-remitting multiple sclerosis
 - information box (graph 6) summarizing the most important information at a glance

Appendix 2

Patients' feedback: major quotes from focus groups and telephone interviews

| Category | Positive feedback | Negative feedback |
|---|---|--|
| Comprehensibility of texts/ language | "[The handbook] is comprehensible for everybody, especially with the help of the glossary." | "If you have cognitive deficits/concentration problems, it might be hard to read the handbook." |
| Comprehensibility of graphs | "The graphics, in general, are useful." | "I only understood the graphics with the help of the texts. The graphic itself was too complicated." |
| Extent/Amount of information | "Not too much, not too little information." | "A reduced version would be helpful – the handbook is overwhelming at first." |
| Emotions/Coping | | "I missed support concerning emotional/psychological coping strategies. A handbook is great, but you should not be left alone with it as a patient." |
| Usefulness for physician's appointment | "The handbook was useful for the physician's appointment." | |
| Absolute and relative risk reduction | | "The relative risk reduction was difficult to understand." |

References

- Armoiry, X., Kan, A., Melendez-Torres, G.J., Court, R., Sutcliffe, P., Auguste, P., Madan, J., Counsell, C., Clarke, A., 2018. Short- and long-term clinical outcomes of use of beta-interferon or glatiramer acetate for people with clinically isolated syndrome: a systematic review of randomised controlled trials and network meta-analysis. *J Neurol* 265 (5), 999–1009. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8752-8>.
- Brick, C., McDowell, M., Freeman, A.L.J., 2020. Risk communication in tables versus text: a registered report randomized trial on 'fact boxes. *R Soc Open Sci* 7 (3), 190876. <https://doi.org/10.1098/rsos.190876>.
- Bunge, M., Muhlhauser, I., Steckelberg, A., 2010. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns* 78 (3), 316–328. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.10.029>.
- Dancey, C.R., J., 2004. *Statistics Without Maths for Psychology*. Prentice Hall.
- Dobson, R., Giovannoni, G., 2019. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 26 (1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.
- Ford, A.C., Delaney, B.C., Forman, D., Moayyedi, P., 2006. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD003840. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003840.pub4>.
- Gigerenzer, G., Gaissmaier, W., Kurz-Milcke, E., Schwartz, L.M., Woloshin, S., 2007. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest* 8 (2), 53–96. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6053.2008.00033.x>.
- Giovannoni, G., 2018. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 31 (3), 233–243. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000561>.
- Heesen, C., Kasper, J., Segal, J., Kopke, S., Muhlhauser, I., 2004. Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10 (6), 643–650. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms11120a>.
- Kasper, J., Kopke, S., Muhlhauser, I., Heesen, C., 2006. Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis—a phase one study on comprehension and emotional responses. *Patient Educ Couns* 62 (1), 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.002>.
- Kasper, J., van de Roemer, A., Pottgen, J., Rahn, A., Backhus, I., Bay, Y., Kopke, S., Heesen, C., 2017. A new graphical format to communicate treatment effects to patients—A web-based randomized controlled trial. *Health Expect* 20 (4), 797–804. <https://doi.org/10.1111/hex.12522>.

- Kopke, S., Solari, A., Rahn, A., Khan, F., Heesen, C., Giordano, A., 2018. Information provision for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD008757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008757.pub3>.
- La Mantia, L., Tramacere, I., Firwana, B., Pacchetti, I., Palumbo, R., Filippini, G., 2016. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD009371. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>.
- Li, H., Hu, F., Zhang, Y., Li, K., 2020. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 267 (12), 3489–3498. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09395-w>.
- Loizeau, A.J., Theill, N., Cohen, S.M., Eicher, S., Mitchell, S.L., Meier, S., McDowell, M., Martin, M., Riese, F., 2019. Fact Box decision support tools reduce decisional conflict about antibiotics for pneumonia and artificial hydration in advanced dementia: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 48 (1), 67–74. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy149>.
- Rahn, A.C., Kopke, S., Kasper, J., Vettorazzi, E., Muhlhauser, I., Heesen, C., 2015. Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 16, 106. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0611-7>.
- Rahn, A.C., Riemann-Lorenz, K., Alegiani, A., Pust, G.E.A., van de Roemer, A., Schmitz, L., Vettorazzi, E., Kopke, S., Heesen, C., 2020. Comprehension of confidence intervals in audio-visual patient information materials for people with multiple sclerosis (OOCO-MS): A web-based randomised controlled, parallel group trial. *Patient Educ Couns*. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.09.035>.
- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A., 2018. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 378 (2), 169–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>.
- Schwartz, L.M., Woloshin, S., Welch, H.G., 2009. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med* 150 (8), 516–527. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00106>.
- Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., Ciccarelli, O., 2018. Multiple sclerosis. *Lancet* 391 (10130), 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
- Zipkin, D.A., Umscheid, C.A., Keating, N.L., Allen, E., Aung, K., Beyth, R., Kaatz, S., Mann, D.M., Sussman, J.B., Korenstein, D., Schardt, C., Nagi, A., Sloane, R., Feldstein, D.A., 2014. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med* 161 (4), 270–280. <https://doi.org/10.7326/M14-0295>.

2 Darstellung der Publikation

Disclaimer: Gemäß den „Empfehlungen für eine geschlechtergerechte Sprache“ der Universität Hamburg werden im folgenden Text bevorzugt genderneutrale Formulierungen sowie der Gender-Doppelpunkt verwendet. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird vereinzelt auf das generische Maskulinum zurückgegriffen; dennoch werden alle Geschlechter gleichermaßen angesprochen.

2.1 Einleitung

Multiple Sklerose (MS, Encephalomyelitis disseminata) ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit neurodegenerativer Komponente. Sie tritt insbesondere im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf und ist in den Industrienationen die häufigste nicht-traumatische Ursache für Behinderungen bei jungen Erwachsenen (Dobson and Giovannoni, 2019). In Abhängigkeit der von Entzündungsherden bzw. Demyelinisierungen betroffenen Areale im ZNS können bspw. Visus, Motorik, Sensorik und/oder das Kleinhirn in ihrer Funktion eingeschränkt sein, woraus sich ein breites Spektrum an möglichen Symptomen ergibt (Doshi and Chataway, 2016). Während sich MS zu Anfang häufig durch Sensibilitätsstörungen, Retrobulbärneuritis oder Fatigue äußert, können im weiteren Erkrankungsverlauf z.B. zerebelläre Ataxie, Blasenstörungen, Paresen und kognitive Einschränkungen auftreten (Compston and Coles, 2008).

Die häufigste Verlaufsform ist die schubförmig-remittierende MS (RRMS), aus der sich in ca. 25-40% eine sekundär progrediente MS (SPMS) entwickelt. Weitere mögliche Verlaufsformen sind das klinisch-isolierte Syndrom (CIS) sowie die primär progrediente MS (PPMS) mit einer Häufigkeit von ca. 10-15% (Garg and Smith, 2015). Der durch die MS verursachte Behinderungsgrad wird meist mit Hilfe der Expanded Disability Status Scale (EDSS) dokumentiert und reicht vom Wert 0 (keine Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS) (Kurtzke, 1983).

MS ist nach aktuellem Wissensstand derzeit nicht heilbar (Reich et al., 2018). Statt eines kurativen Ansatzes bieten aktuelle Therapieregime zum einen eine symptomatische und supportive Behandlung; zum anderen stehen mittlerweile über 15 verlaufsmodifizierende Immuntherapien zur Verfügung. Diese haben das Ziel, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen bzw. das Auftreten von Schüben zu verhindern. Die Vielzahl an verfügbaren Medikamenten und die für die einzelnen Verlaufsformen z.T. unterschiedlichen Zulassungen stellen Menschen mit MS und ihre behandelnden Neurolog:innen vor komplexe Therapieentscheidungen. Für einige Patient:innen ist aufgrund eines auch ohne

Immuntherapie milden Verlaufs und eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils eher eine abwartende Haltung geeignet (Reynders et al., 2017). Dahingegen kann bei rasch progredienten Krankheitsverläufen eine von Beginn an aggressive immunmodulatorische Behandlung empfehlenswert sein. Demzufolge ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Stands unerlässlich, um für jede:n Patient:in individuell die am besten geeignete Therapie zu finden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2021).

Nach den Konzepten der evidenzbasierten Medizin (EbM) und partizipativen Entscheidungsfindung sind dafür zum einen die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse und die klinische Expertise des Behandlers mit seiner darauf gegründeten Meinung wichtig. Zum anderen haben Patient:innen ein Recht auf verlässliche, unabhängige Informationsquellen (Bunge et al., 2010). Ihre Bedürfnisse und Präferenzen sind demnach ebenfalls unbedingt zu berücksichtigen (The Cochrane Collaboration, 2022). Die Bereitstellung evidenzbasierter Patienteninformationen (EBPI) ist daher unabdingbar, um Patient:innen eine informierte oder geteilte Entscheidungsfindung zu ermöglichen, wenn vergleichbar geeignete Therapieoptionen vorliegen (Kopke et al., 2018).

In Zusammenarbeit mit dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) wurden zwischen 2018 und 2019 acht Handbücher zu Immuntherapien entwickelt. Im Kontext evidenzbasierter Medizin sollen diese Menschen mit MS als Entscheidungshilfe für die unterschiedlichen Immuntherapien dienen und ihnen damit zu mehr Informiertheit und Autonomie verhelfen. Die vorliegende Studie behandelt den Prozess der Entwicklung, Veröffentlichung sowie die qualitative und quantitative Evaluation durch pwMS (people with Multiple Sclerosis) und niedergelassene Neurolog:innen. Die Handbücher wurden auf Patientenseite insbesondere bezüglich ihrer Verständlichkeit und Hilfe für die Therapieentscheidung, unter den Neurolog:innen unter anderem hinsichtlich inhaltlichen Umfangs und Hilfe für die Patientenkommunikation bewertet. Zudem werden Probleme und Limitationen in der Fortführung dieses Informationsmediums beleuchtet.

2.2 Material & Methoden

2.2.1 Handbuchentwicklung

In einem Team aus Neurolog:innen, Gesundheitswissenschaftler:innen und Patientenvertreter:innen entwickelten wir von 2018 bis 2019 acht Handbücher auf Grundlage des Konzepts der evidenzbasierten Medizin. Die Daten extrahierten wir aus Cochrane Reviews bzw. vergleichbaren Metaanalysen und Phase-III-Studien. Als Basis diente das zuvor für das DECIMS-Wiki entwickelte Material, welches ebenfalls dem EbM-Konzept folgt (Rahn et al., 2015), sowie die Broschüre „Immuntherapien der schubförmigen Multiplen Sklerose 2021/2022“ (Heesen, 2021).

Die ersten vier Handbücher behandelten Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Teriflunomid und Cladribin; die nachfolgenden vier Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Fingolimod. Zunächst wird in jedem Handbuch ein Überblick über das jeweilige Medikament sowie seinen Wirkmechanismus und seine Zulassung gegeben. Anschließend werden Wirkungen in Bezug auf Reduktion der Schübe, jährliche Schubrate, Progression und MRT ebenso wie Nebenwirkungen mithilfe absoluter und relativer Risikoreduktion bzw. -erhöhung dargestellt. Das nächste Kapitel behandelt die Medikamenteneinnahme und erforderliches Monitoring wie regelmäßige Blutentnahmen, gefolgt von häufig gestellten Fragen zu bspw. Schwangerschaft oder Impfungen. Den Schluss jedes Handbuchs bilden die Nennung der Autor:innen und die Darlegung möglicher Interessenkonflikte sowie ein Glossar, zentrale Quellen, ein Entscheidungsleitfaden zur Immuntherapie, Managementmöglichkeiten der MS und abschließend eine Faktenbox, in der die wichtigsten Informationen zum vorgestellten Medikament kurz auf einer Seite zusammengefasst werden.

Die Informationen zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Monitoring werden anhand von Balkendiagrammen grafisch veranschaulicht. Da unter Natalizumab das Risiko für Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) erhöht ist, entwickelten wir eine zusätzliche Grafik zur Einschätzung des individuellen PML-Risikos.

Außerdem präsentierten wir Patient:innen unserer Ambulanz unterschiedliche Varianten zur grafischen Darstellung von Nebenwirkungen und arbeiteten daraufhin die in den Handbüchern abgebildete finale Version aus (Abb. 1).

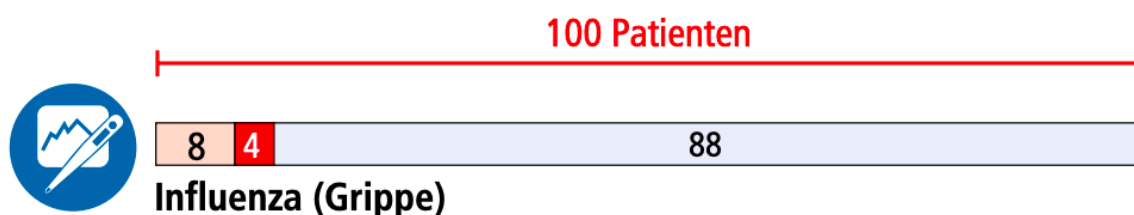


Abbildung 1: Grafische Darstellung der Nebenwirkungen am Beispiel der Grippe. Abgebildet ist die absolute Risikoerhöpfung bei Therapie mit Dimethylfumarat im Vergleich zu einem Placebo (Heesen, 2018)

Im Entwicklungsprozess der Handbücher diskutierten wir auch eine grafische Gegenüberstellung der verschiedenen Immuntherapeutika untereinander. Diese findet sich in der Broschüre zu den MS-Immuntherapien sowie im DECIMS-Wiki, wo die absoluten Risikoreduktionen für Schub- und Progressionsfreiheit zu mehreren Medikamenten tabellarisch aufgeführt werden (Abb. 2). Dabei weisen wir jedoch auf die Unterschiedlichkeit der Studenumstände und -qualität hin, welche bei der Betrachtung der Gegenüberstellung berücksichtigt werden muss. Da die Handbücher jedoch jeweils einzelne Medikamente thematisieren, bilden sie keine geeignete Plattform für eine Vergleichsgrafik mit den dazu erforderlichen Erläuterungen.



Abbildung 2: „Absolute Risikoreduktion für Schubfreiheit und Progressionsfreiheit – Studienmedikament gegen Placebo“ (Heesen, 2021)

2.2.2 Handbuchevaluation: Qualitative Analyse

Im Januar 2018 diskutierten wir im Rahmen einer Fokusgruppe einen Prototyp des ersten Handbuchs (Dimethylfumarat). Sowohl der Aufbau und Umfang als auch das Verständnis und die Wirkung auf Patient:innen im Hinblick auf mögliche Verunsicherung wurden besprochen. Außerdem wurde der voraussichtliche Nutzen für die Verwendung des Handbuchs in der klinischen Praxis diskutiert. In einer weiteren Fokusgruppe thematisierten wir den Dimethylfumarat-Prototyp mit drei MS-Patient:innen, ebenfalls in Bezug auf Aufbau, Verständlichkeit und Nutzen für die Therapieentscheidung.

Zur qualitativen Evaluation der finalen Version des letzten der acht Handbücher (Ocrelizumab) organisierten wir im Mai 2019 zwei Fokusgruppen mit je fünf pwMS und führten Telefoninterviews mit zwei Patientinnen aus der MS-Ambulanz. Im Fokus standen die Handbuchstruktur, die Verständlichkeit der verwendeten Sprache und Grafiken sowie der Nutzen für die Therapieentscheidung aus Patientensicht.

Alle Handbücher standen online auf den Webseiten der DMSG, des KKNMS und des INIMS als PDF-Dateien zum kostenlosen Download zur Verfügung. Zusätzlich wurden über die DMSG etwa 50.000 Exemplare gedruckt und in den Jahren 2019 und 2020 verschickt.

2.2.3 Handbuchevaluation: Quantitative Analyse

2.2.3.1 *PwMS*

Zur quantitativen Evaluation der Handbücher entwickelten wir zu jedem Handbuch jeweils einen Fragebogen (siehe Anhang). Alle waren gleich strukturiert; lediglich inhaltlich unterschieden sie sich je nach Medikament, bspw. hinsichtlich Wissensfragen und Grafiken. Nach kurzen demografischen Angaben wurden Fragen zur Neuheit und Verständlichkeit der Informationen, Hilfe für die Therapieentscheidung sowie zur Verständlichkeit der Grafiken gestellt. Dazu verwendeten wir eine vierstufige Likert-Skala von „Stimme voll zu“ bis „Stimme gar nicht zu“. Zudem wurden „besonders hilfreich[e]“ und fehlende Aspekte mit zwei Freitextfeldern erfragt. Das Verständnis in Bezug auf absolute Risikoreduktion oder wichtige Kontrolluntersuchungen wurde mit vier Multiple-Choice-Wissensfragen objektiviert.

Die Fragebögen wurden den zugehörigen gedruckten Handbüchern jeweils am Ende beigefügt und konnten online auf denselben Seiten heruntergeladen werden wie die Handbücher selbst.

2.2.3.2 *Neurolog:innen*

Neben dem online frei verfügbaren Download wurden die gedruckten Handbücher durch die DMSG an 63 neurologische Praxen in Deutschland verschickt. Für die qualitative Evaluation durch Neurolog:innen entwickelten wir ebenfalls einen Fragebogen und fügten

ihn den Handbüchern bei. Auch hier stellten wir Fragen zur Demografie der Teilnehmenden sowie zum Aufbau, Umfang und Einsatz des Materials in der klinischen Praxis. Einzelne Kapitel und Grafiken wurden anhand von Likert-Skalen (Schulnoten 1-6) bewertet. Außerdem sollten die befragten Ärzt:innen einschätzen, inwiefern sich die Konsultationszeit durch die Verwendung der Handbücher änderte.

2.2.4 Auswertung

Die quantitativen Umfragen werteten wir mittels SPSS Statistics (IBM® Corp. Armonk, NY, Version 27.0) aus. Für die demografischen Daten verwendeten wir den Durchschnitt (mit Standardabweichung) für die pwMS bzw. den Median (mit Range) für die kleineren Stichprobengrößen der Neurolog:innen. Für Vergleiche zwischen Patientengruppen nutzten wir den ungepaarten t-Test und die „Analysis of Variance“ (ANOVA) mit entsprechender post-hoc-Testung. Das Signifikanzniveau legten wir auf $p=0.05$ fest und es wurde keine Anpassung des Signifikanzniveaus bei multiplen Testen vorgenommen. Zur Beurteilung von Korrelationen wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient (Pearson's r) verwendet (Dancey, 2004). Fehlende Antworten bei den Wissensfragen werteten wir als Falschantworten.

Aus den digitalen Aufnahmen der Fokusgruppen und Telefoninterviews extrahierten wir Schlüsselzitate.

2.2.5 Ethik

Beide Umfragen wurden anonym durchgeführt. Das Projekt wurde als Amendment der DECIMS-Studie durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (PV4576).

Nach schriftlicher Einwilligung durch alle Teilnehmenden wurden die Gespräche der qualitativen Evaluation digital aufgezeichnet und pseudonymisiert transkribiert. Die Aufnahmen wurden danach vernichtet.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Qualitative Evaluation: Neurolog:innen

Fünf Neurolog:innen mit mittlerer und hoher MS-Expertise (Selbsteinschätzung) nahmen an der Fokusgruppe zum Dimethylfumarat-Handbuch teil. Kontrovers diskutiert wurden insbesondere der Umfang und die Anwendbarkeit der Handbücher in der Praxis: Von manchen Teilnehmern wurden sie als zu umfassend und nur geeignet für außerordentlich an klinischen Studien interessierte pwMS (ca. 10-20% ihres Patientenkollektivs) bewertet.

2.3.2 Qualitative Evaluation: pwMS

Zentrale positive und negative Aussagen sowie Verbesserungsvorschläge der pwMS aus den Telefoninterviews und Fokusgruppen sind in Tabelle 1 zitiert. Kritikpunkte waren die Verständlichkeit des Handbuchs bei krankheitsbedingter kognitiver Einschränkung und die neutrale Darbietung der Informationen ohne begleitende Coping-Strategien oder andere Möglichkeiten der emotionalen Unterstützung.

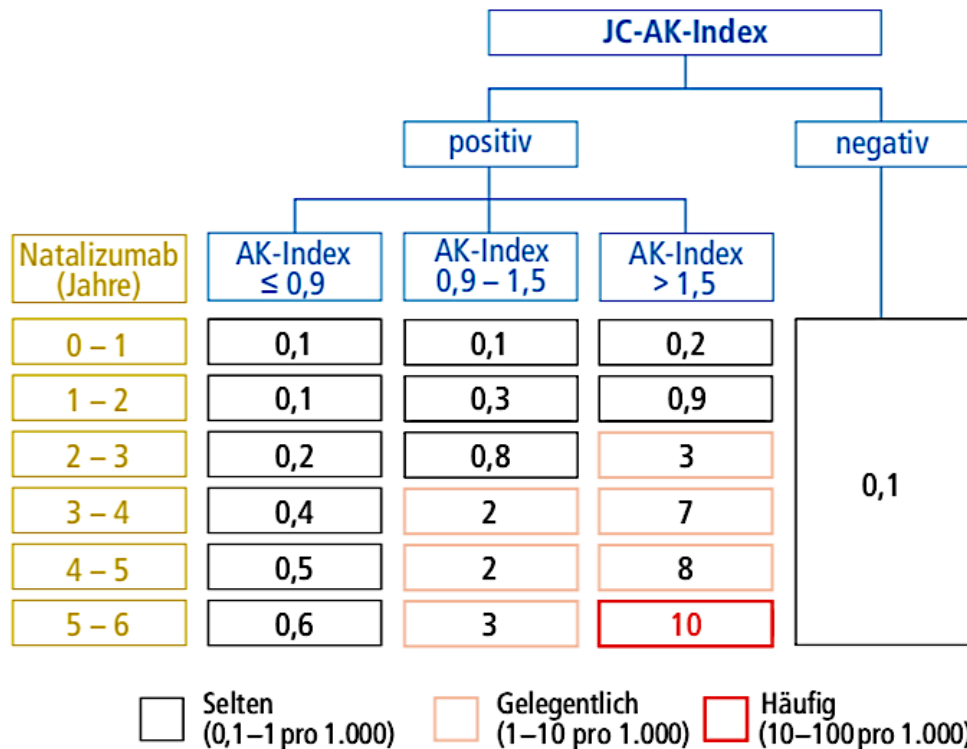
Die Informationsmenge wurde von einigen als angemessen, von anderen als zu umfangreich bewertet. Bei den Grafiken im Allgemeinen und der relativen Risikoreduktion im Speziellen wurden Verständnisprobleme geäußert.

Tabelle 1: Zentrale Zitate aus Fokusgruppen und Telefoninterviews befragter pwMS

| Kategorie | Positiv | Negativ | Verbesserungsvorschlag |
|---|--|--|--|
| Verständlichkeit der Texte/Sprache | „Erster Eindruck [...]? Verständlich. Hätte ich das [Handbuch] vorher gehabt, weiß ich nicht, ob ich die Entscheidung getroffen hätte, das [Medikament] einzunehmen.“ | „[Das Handbuch ist] mit Konzentrationsproblemen vermutlich schwierig zu bewältigen.“ | |
| Informationsmenge | „Ich fand es [vom Umfang her] okay.“ / „Ich finde es von den Informationen ausreichend.“ | „Das Handbuch erschlägt [einen] im ersten Moment.“ | „Eine ‚abgespeckte‘ Version wäre hilfreich.“ |
| Emotionen/ Psychische Belastung/ Coping | „Ja, ich komm' dann raus [aus dem Arztgespräch] und denke so, hast du nicht gefragt oder irgendjemand anderes fragt mich: ‚Hast du das eigentlich gefragt?‘ [...] – ‚Nein, hab ich überhaupt nicht dran gedacht‘. Und das ärgert mich dann immer so. Dass ich dann nachlesen kann, das finde ich sehr wichtig [...].“ | „Beschreibt deutlich, wie schlecht es einem geht. [...] Schwierig, damit umzugehen.“ | „[Den] Umgang mit der Erkrankung, Ablenkung, psychisches ‚Coping‘ habe ich vermisst. Ein Handbuch ist klasse, aber man sollte damit als Patient nicht allein gelassen werden.“ |
| Absolute und relative Risikoreduktion | „Ich finde auch sinnvoll, dass es absoluter und relativer Nutzen ist, eben weil ich zumindest früher das Problem hatte, [...] dass es [...] häufig irgendwie unterschiedlich benannt wird und man das dann einfach nicht so richtig auseinanderhalten kann, beziehungsweise sich erst mal damit beschäftigen muss, wie rechnet man das dann eigentlich aus?“ | „Die relative Risikoreduktion war schwer verständlich.“ | „Ob es nun absoluter Nutzen ist oder relativer Nutzen, da hätte eins gereicht, finde ich.“ |

2.3.3 Grafische Darstellung der PML-Risikostratifizierung bei Natalizumab-Therapie

Anhand der Grafik des Paul-Ehrlich-Instituts entwickelten wir zwei verschiedene Grafiken zur Risikostratifizierung bei Therapie mit Natalizumab (Paul-Ehrlich-Institut, 2020). Diese pilotierten wir mit 3 Patient:innen unserer MS-Ambulanz zwischen 29 und 43 Jahren mit einer Krankheitsdauer von 6 bis 30 Jahren und Natalizumab-Therapie seit 3-6 Jahren. Die im Handbuch veröffentlichte Grafik ist eine Kombination aus den beiden pilotierten Entwürfen (Abb. 3).



Quelle: Paul-Ehrlich-Institut, 2016.

Abbildung 3: Handbuch-Grafik zur PML-Risikoeinschätzung bei Therapie mit Natalizumab. Dargestellt ist jeweils das Risiko pro 1000 behandelte Patienten (Heesen, 2019)

2.3.4 Quantitative Evaluation: pwMS

An der Umfrage zu den acht Handbüchern beteiligten sich n=107 pwMS zwischen 24 und 82 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 51 Jahren (SD=11,6). Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit Erstdiagnose betrug 12 Jahre (SD=9,4) und reichte von unter einem bis 39 Jahre. Im Gegensatz zur durchschnittlichen Patientenpopulation anderer Quellen mit etwa einem Viertel männlicher Patienten war der Anteil männlicher Teilnehmer mit 40% relativ hoch (Reich et al., 2018). Zwei Drittel befanden sich zum Befragungszeitpunkt in Immuntherapie; bei etwa einem Drittel stand eine Therapieentscheidung bevor.

Die Handbücher wurden subjektiv als verständlich und wichtig (je 97,1%) sowie wertvoll für die Therapieentscheidung (72,3%) und das Arztgespräch (82,6%) bewertet. 8,9% gaben an, durch die Informationen frustriert worden zu sein.

Die meisten Falschantworten gab es bei der Wissensfrage zur absoluten Risikoreduktion durch Immuntherapie (39,3%), die wenigsten bei der absoluten Risikozunahme bzgl. Nebenwirkungen (28,0%).

Für pwMS im Alter von über 53 Jahren waren die Informationen eher neu als für jüngere Teilnehmende ($p=0,006$). Die Wissensfrage zu medizinischen Untersuchungen im Rahmen des Monitorings wurde von Patient:innen mit kürzerer Krankheitsdauer (maximal 11 Jahre) signifikant besser beantwortet als von solchen mit länger zurückliegender Erstdiagnose (mindestens 12 Jahre) ($p=0,001$). Abgesehen davon fanden wir zwischen verschiedenen Altersgruppen, Geschlechtern oder Krankheitsdauern keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Verständnis oder Akzeptanz.

In den Freitextkommentaren wünschten sich mehrere Teilnehmende einen Vergleich der unterschiedlichen Immuntherapien (siehe Kapitel „Diskussion“).

2.3.5 Quantitative Evaluation: Neurolog:innen

24 Neurolog:innen mit durchschnittlich 18 Jahren ($SD=11,0$) Erfahrung in der Betreuung von MS-Patient:innen und damit nach eigener Einschätzung v.a. mittlerer (29%) und hoher (50%) MS-Expertise nahmen an der Umfrage teil. Die meisten Teilnehmenden schätzten die Handbücher als gut strukturiert und hilfreich für die Patientenkommunikation und den Praxisalltag ein. 70% gaben an, die Handbücher zukünftig generell an ihre Patient:innen verteilen zu wollen, 25% in individuellen Fällen. Die kritische Betrachtungsweise fanden 79,2% angemessen, 8,3% erfreulich kritisch und 12,5% zu kritisch.

2.4 Diskussion

Im Sinne einer patientenzentrierten Versorgung soll bei bevorstehender Therapieentscheidung eine geteilte Entscheidungsfindung angestrebt werden. Dazu ist es essenziell, dass die/der Patient:in über die bestehenden Optionen informiert ist sowie mögliche Risiken und Nebenwirkungen verstanden hat (Legare et al., 2018, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2021).

Insbesondere im Laufe der letzten Jahre wurde eine zunehmende Zahl an Studien zu EBPI und geteilter Entscheidungsfindung durchgeführt. Aufgrund der oft unterschiedlichen Studiendesigns, -größen und -qualitäten ist ein gemeinsames Fazit schwierig. Dies erschwert die genaue Erforschung der Evidenz von Interventionen zu EBPI und geteilter Entscheidungsfindung (Jull et al., 2021). Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Bereitstellung verlässlicher, ehrlicher Informationen nicht zu verstärkter Angst bei Patient:innen führt (Garrud et al., 2001, Oldman et al., 2004). Im Gegenteil hat die transparente Darstellung von Therapieeffekten inklusive Nebenwirkungen mehr

Patientenautonomie und -zufriedenheit zur Folge und kann sogar zu einer Reduktion der Angst führen (Bolejko and Hagell, 2021, Ahmed et al., 2019, Oldman et al., 2004).

Trotz EBPI muss ein begleitendes, der/dem Patient:in individuell angepasstes Aufklärungsgespräch erfolgen, in welchem auch Risiken und Nebenwirkungen sowie mögliche alternative Therapieoptionen dargelegt werden (Wolf-Braun and Wilke, 2015). Die bei MS zur Verfügung stehenden Immunmedikamente können diverse Nebenwirkungen bei z.T. verhältnismäßig niedriger Reduktion von Schubzahl und geringer Progressionsverlangsamung hervorrufen. Besonders in der qualitativen Evaluation äußerten die Befragten unserer Studie den Wunsch nach Unterstützung bei der Informationsbewältigung. Daher scheint neben der Bereitstellung von EBPI auch eine emotionale Begleitung der/des Patient:in wichtig für eine informierte Entscheidungsfindung zu sein mit professioneller Einordnung der Informationen in den richtigen Kontext. Durch Kombination beider Elemente verbessert sich das Wissen der Patient:innen nachgewiesenermaßen (Rahn et al., 2018). Für andere Parameter fehlt teilweise die Evidenz; vor allem aber bringen derartige Interventionen den Patient:innen keinen Schaden (Rahn et al., 2021). Ein Beispiel für ein solches Programm bietet das DECIMS-Coaching (Rahn et al., 2018).

Wie in den Ergebnissen erwähnt, äußerten mehrere befragte Patient*innen den Wunsch nach einem Vergleich der Immunmedikamente, um die verschiedenen Therapieoptionen gegeneinander abwägen zu können. Allerdings wurden die aktuell verfügbaren Immuntherapeutika zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten entwickelt: Bspw. wurde Beta-Interferon bereits 1996 zugelassen; Antikörper wie Ocrelizumab hingegen erst 2018. Demzufolge unterscheiden sich sowohl die Zulassungsstudien hinsichtlich Studienpopulation und -design als auch die zum jeweiligen Zeitpunkt gültigen MS-Diagnosekriterien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2021). Ein direkter Vergleich aller Medikamente ist daher nicht sinnvoll und eine grafische Gegenüberstellung erfordert eine entsprechende Erklärung, wofür die Handbücher nicht das richtige Medium bieten. Wie im Kapitel „Material & Methodik“ dargestellt, haben wir uns in der Entwicklung der Handbücher deshalb dazu entschieden, eine solche tabellarische Auflistung der Broschüre zu den Immuntherapien sowie dem DECIMS-Wiki vorzubehalten.

2.4.1 Limitationen

Die/der Behandelnde ist zur Aufklärung der/des Patient:in über die Therapie mit all ihren Wirkungen und Nebenwirkungen gesetzlich verpflichtet (§630e BGB, 2013). Insbesondere in Anbetracht der wachsenden Anzahl an MS-Immuntherapien wäre eine kontinuierliche Aktualisierung der Handbücher unabdingbar, um Betroffenen weiterhin eine verlässliche

Informationsquelle zu bieten. Aktuell reichen die dafür notwendigen personellen, zeitlichen und finanziellen Ressourcen jedoch nicht aus.

Ferner ist die Antwortrate in dieser Studie mit $n=107$ Patient:innen und $n=27$ Ärzt:innen gering, insbesondere in Anbetracht der Anzahl an versendeten Handbüchern. Dadurch fehlt es der Studie an Repräsentativität, da möglicherweise nur Personen teilnahmen, die die Informationen verstanden, weshalb die Ergebnisse nicht auf ein allgemeineres Patientenkollektiv übertragbar sind. Auch wurde bei der Demografie das Bildungsniveau der Patient:innen nicht erfasst. Daher bleibt unklar, ob die ausführliche, nüchterne Präsentation von Wirkungen und Nebenwirkungen für einen Großteil der MS-Betroffenen geeignet ist oder eher für ausgewählte pwMS mit hohem Bildungsniveau und/oder ausgeprägtem Interesse an ihrer Erkrankung und den bestehenden Immuntherapien. Gleichzeitig könnten sich Subgruppen aufgrund ihres Bildungsstandes überfordert oder benachteiligt fühlen. Untersuchungen zur Patienteninformation in einfacher Sprache liegen unseres Wissens nach bei MS bis heute nicht vor.

Mit ihrer nüchternen Betrachtung der Medikamentenwirkungen bei gleichzeitig ausführlicher Darstellung der Nebenwirkungen bleiben die Handbücher ein ungewohnter Weg für die Kommunikation von Wirkungen und Nebenwirkungen. Zudem deuten die Studienergebnisse darauf hin, dass die Handbücher die Interaktion zwischen pwMS und Behandelnden nicht unbedingt vereinfachen, sondern Fragen aufwerfen und in einigen Fällen das Arzt-Patienten-Gespräch verlängern können. Diese Umstände könnten einer langfristigen Implementierung der Handbücher im Praxisalltag im Wege stehen.

2.4.2 Ausblick

Trotz ihrer Verständlichkeit und Akzeptanz bei Patient:innen und Neurolog:innen werden die von uns entwickelten und evaluierten Handbücher nicht fortgeführt werden. Stattdessen wurde vom KKNMS ein neues, onlinebasiertes Handbuchkonzept in Form einer Progressive Web App entwickelt (KKNMS, 2021). Darin enthalten sind Empfehlungen zum Einsatz verschiedener Immuntherapeutika, die sich vorwiegend an Ärzt:innen richten. Die Risikoreduktion wird nun dynamisch dargestellt. Eine Evaluation erfolgte dazu nicht. Die Veranschaulichung der zahlenmäßigen Nebenwirkungen wurde entfernt, ebenso wie die Faktenboxen.

Derzeit bestehen mangelnde personelle und finanzielle Ressourcen sowie Uneinigkeiten über die Kommunikation von Wirkungen und Risiken verschiedener Therapieoptionen. Die Entwicklung, Bereitstellung und regelmäßige Aktualisierung von EBPI bleibt damit eine Herausforderung für das Gesundheitswesen, der es sich weiterhin anzunehmen gilt, um die aktive Rolle der/des Patient:in bei seiner Behandlung zu fördern.

2.5 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ANOVA | Analysis of Variance |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| BGB | Bürgerliches Gesetzbuch |
| CIS | Clinically isolated syndrome (Klinisch isoliertes Syndrom) |
| DECIMS | DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis |
| EbM | Evidenzbasierte Medizin |
| EBPI | Evidenzbasierte Patienteninformation(en) |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| INIMS | Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis |
| KKNMS | Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MS | Multiple Sklerose |
| PML | Progressive multifokale Leukenzephalopathie |
| PPMS | Primary progressive multiple sclerosis (Primär progrediente MS) |
| pwMS | People with multiple sclerosis (Menschen mit Multipler Sklerose) |
| RRMS | Relapsing-remitting multiple sclerosis (Schubförmig remittierende MS) |
| RRR | Relative Risikoreduktion |
| SD | Standard deviation (Standardabweichung) |
| SPMS | Secondary progressive multiple sclerosis (Sekundär progrediente MS) |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

2.6 Literaturverzeichnis

§630E BGB 2013. Patientenrechtegesetz: Aufklärungspflichten.

- AHMED, K. J., PILLING, J. D., AHMED, K. & BUCHAN, J. 2019. Effect of a patient-information video on the preoperative anxiety levels of cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg*, 45, 475-479.
- BOLEJKO, A. & HAGELL, P. 2021. Effects of an information booklet on patient anxiety and satisfaction with information in magnetic resonance imaging: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Radiography (Lond)*, 27, 162-167.
- BUNGE, M., MUHLHAUSER, I. & STECKELBERG, A. 2010. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns*, 78, 316-28.
- COMPSTON, A. & COLES, A. 2008. Multiple sclerosis. *Lancet*, 372, 1502-17.
- DANCEY, C. R., J. 2004. *Statistics Without Maths for Psychology*, London, Prentice Hall.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (S2k). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
- DOBSON, R. & GIOVANNONI, G. 2019. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*, 26, 27-40.
- DOSHI, A. & CHATAWAY, J. 2016. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*, 16, s53-s59.
- GARG, N. & SMITH, T. W. 2015. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*, 5, e00362.
- GARRUD, P., WOOD, M. & STAINSBY, L. 2001. Impact of risk information in a patient education leaflet. *Patient Educ Couns*, 43, 301-4.
- HEESEN, C., RAHN, A., SCHIFFMANN, I., STÜRNER, K., ZETTL., U.K. 2018. *Dimethylfumarat Tecfidera - Informationen für Patienten* [Online]. DMSG, KKNMS. Available: https://www.dmsg.de/dokumentearchiv/Patientenhandbuecher/KKNMS-DMSG_Patientenhandbuch_Fumarat_20180509_web_frei.pdf [Accessed 13.11.2022].
- HEESEN, C., RAHN, A., TOUSSAINT, M., WARNKE, C., ZETTL, U.K. 2019. *Natalizumab Tysabri - Informationen für Patienten* [Online]. DMSG, KKNMS. Available: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2019/07/KKNMS-DMSG_Patientenhandbuch-Natalizumab_20190503_webfrei.pdf [Accessed 13.11.2022].

- HEESEN, C., SCHIFFMANN, I. 2021. *Immuntherapien der schubförmigen Multiplen Sklerose 2021/2022* [Online]. Available: https://www.inims.de/wp-content/uploads/2021/08/Brosch_immuntherapien.pdf [Accessed 13.11.2022].
- JULL, J., KOPKE, S., SMITH, M., CARLEY, M., FINDERUP, J., RAHN, A. C., BOLAND, L., DUNN, S., DWYER, A. A., KASPER, J., KIENLIN, S. M., LEGARE, F., LEWIS, K. B., LYDDIATT, A., RUTHERFORD, C., ZHAO, J., RADER, T., GRAHAM, I. D. & STACEY, D. 2021. Decision coaching for people making healthcare decisions. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD013385.
- KKNMS. 2021. *Virtuelles Qualitätshandbuch* [Online]. Available: <https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch-und-patientenaufklaerungen/> [Accessed 03.11.2022].
- KOPKE, S., SOLARI, A., RAHN, A., KHAN, F., HEESEN, C. & GIORDANO, A. 2018. Information provision for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD008757.
- KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- LEGARE, F., ADEKPEDJOU, R., STACEY, D., TURCOTTE, S., KRYWORUCHKO, J., GRAHAM, I. D., LYDDIATT, A., POLITI, M. C., THOMSON, R., ELWYN, G. & DONNER-BANZHOF, N. 2018. Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD006732.
- OLDMAN, M., MOORE, D. & COLLINS, S. 2004. Drug patient information leaflets in anaesthesia: effect on anxiety and patient satisfaction. *Br J Anaesth*, 92, 854-8.
- PAUL-EHRLICH-INSTITUT. 2020. *Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie mit Tysabri®* [Online]. Available: https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Tysabri-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-2-21_Aufklaerungsbogen-Fortsetzung.pdf?__blob=publicationFile&v=3 [Accessed 01.11.2022].
- RAHN, A. C., JULL, J., BOLAND, L., FINDERUP, J., LOISELLE, M. C., SMITH, M., KOPKE, S. & STACEY, D. 2021. Guidance and/or Decision Coaching with Patient Decision Aids: Scoping Reviews to Inform the International Patient Decision Aid Standards (IPDAS). *Med Decis Making*, 41, 938-953.
- RAHN, A. C., KOPKE, S., BACKHUS, I., KASPER, J., ANGER, K., UNTIEDT, B., ALEGIANI, A., KLEITER, I., MUHLHAUSER, I. & HEESEN, C. 2018. Nurse-led immunotreatment DEcision Coaching In people with Multiple Sclerosis (DECIMS) -

- Feasibility testing, pilot randomised controlled trial and mixed methods process evaluation. *Int J Nurs Stud*, 78, 26-36.
- RAHN, A. C., KOPKE, S., KASPER, J., VETTORAZZI, E., MUHLHAUSER, I. & HEESEN, C. 2015. Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*, 16, 106.
- REICH, D. S., LUCCHINETTI, C. F. & CALABRESI, P. A. 2018. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 378, 169-180.
- REYNDERS, T., D'HAESELEER, M., DE KEYSER, J., NAGELS, G. & D'HOOGHE M, B. 2017. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*, 7, 37-43.
- THE COCHRANE COLLABORATION. 2022. <https://www.cochrane.de/ebm> [Online]. [Accessed 15.08.2022].
- WOLF-BRAUN, B. & WILKE, H. J. 2015. [Patient autonomy and informed consent - ethical and legal issues]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 50, 202-9; quiz 210.

3 Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz intensiver Forschung ist Multiple Sklerose (MS) weiterhin nicht heilbar. Zur Reduktion von Schüben und Progression steht aber eine ständig wachsende Zahl an Immuntherapien zur Verfügung. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen sowie der zum Teil geringen absoluten Risikoreduktion der Medikamente ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Damit Patient:innen sich unabhängig und verlässlich informieren und gemeinsam mit ihren behandelnden Neurolog:innen die für sie individuell passende Therapieentscheidung treffen können, ist die Bereitstellung evidenzbasierter Patienteninformationen (EBPI) essenziell. Methoden: In der vorliegenden Studie entwickelten wir acht Patientenhandbücher zu immunmodulatorischen Medikamenten. Das Verständnis und die Akzeptanz evaluierten wir qualitativ und quantitativ in einer Umfrage mit 107 pwMS und 24 Neurolog:innen. Ergebnisse: Die Handbücher wurden als verständlich und hilfreich für die Therapieentscheidung aus Patient:innen- sowie den klinischen Kontext aus Neurolog:innen-Sicht bewertet. Fazit: Die Bereitstellung von EBPI und eine begleitende Aufklärung durch die Behandelnden sind unerlässlich für eine verbesserte Informiertheit und Autonomie von Patient:innen. Durch die niedrige Antwortrate der Studie lassen sich die Ergebnisse jedoch nicht sicher auf eine größere Kohorte übertragen. Zudem ist der mit der Handbuchentwicklung verbundene Aufwand hoch, bei gleichzeitig geringen finanziellen und personellen Ressourcen. Aus diesen Gründen ist eine Weiterentwicklung der Handbücher aktuell nicht geplant.

Background: Despite intense research, multiple sclerosis (MS) is still not curable. However, an increasing number of immunotherapies for reduction of relapses and progression is available. Due to their associated side effects and partly few risk reduction, a careful analysis of risk and benefits is necessary. To enable patients to inform themselves independently and reliably and make an individually suitable therapeutic decision together with their therapists, the provision of evidence-based patient information (EBPI) is essential. Methods: In this study, we developed eight patient handbooks about immunomodulatory medications. We did a qualitative and quantitative evaluation regarding understanding and acceptance in a survey with 107 pwMS and 24 neurologists. Results: The handbooks were considered to be understandable and helpful for therapeutic decision by patients as well as useful for clinical context by neurologists. Conclusion: The provision of EBPI and an accompanying education by therapists is imperative for patients becoming informed and autonomous. However, in regard of the small response rate, results are considered to be doubtfully transferable to a larger cohort. Extensive efforts are needed in the handbooks' development while financial and personal resources are limited. Due to these circumstances, the handbooks are currently not planned to be continued.

4 Anhang

Evaluationsbogen für pwMS zum Dimethylfumarat-Handbuch (Heesen, 2018)



Multiple Sklerose Therapie – Patientenhandbuch Fumarat (Tecfidera®) – Ihre Meinung zählt!

Dieses Patientenhandbuch wurde 2018 vom Bundesverband der MS-Selbsthilfe (DMSG) und vom Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) entwickelt. Mit diesem Fragebogen möchten wir überprüfen, ob die Handbücher für Patienten hilfreich sind. Bitte füllen Sie beide Seiten aus und senden Sie den Bogen an das KKNMS (Kontakt siehe Rückseite). Die Daten werden anonymisiert ausgewertet und die Ergebnisse über die DMSG veröffentlicht. Diese werden genutzt, um die Handbücher zu verbessern.

Alter: Geschlecht: w m MS seit: Aktuelle Immuntherapie: ja nein

Steht eine Immuntherapieentscheidung bei Ihnen an: ja nein

| Die präsentierten Informationen <i>(Bitte ankreuzen)</i> | Stimme voll zu | Stimme zu | Stimme weniger zu | Stimme gar nicht zu |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ... waren neu für mich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... habe ich verstanden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... waren für mich wichtig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... haben mich neugierig für derartige Informationen gemacht | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... haben mich ermutigt, eine eigene Entscheidung zu fällen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... haben mir bei der Immuntherapieentscheidung geholfen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... waren für das Arztgespräch hilfreich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... waren im Umfang angemessen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ... haben mich frustriert | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Was war besonders hilfreich? *(Bitte in Blockschrift ausfüllen)*

Wie verständlich waren die Grafiken (Schulnoten 1 = sehr gut bis 6 = ungenügend). *(Bitte kreuzen Sie an)*

| | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Grafik 1+2: Nutzen der Therapien (Risikoreduktion) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| Grafik 3: Wirkung auf die MRT | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| Grafik 4: Häufigkeit von Nebenwirkungen | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| Grafik 5: Therapiekontrolle | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| Grafik hintere innere Umschlagseite: Faktenbox | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

Zum Schluss möchten wir gern einige Schlüsselfakten aus dem Patientenhandbuch Fumarat von Ihnen erfahren. Legen Sie beim Beantworten gerne das Handbuch daneben, darin finden Sie alle Antworten.

(Bitte ankreuzen. Es gibt immer nur eine richtige Antwort.)

1. Wie viele von 100 Patienten in den Zulassungsstudien sind aufgrund von Fumarat schubfrei?

Bitte Angabe der **absoluten** Risikoreduktion.

- 0–10 11–20 21–30 31–40 41–50 51–60

2. Wie viele von 100 Patienten in den Zulassungsstudien haben aufgrund von Fumarat einen Flush?

Bitte Angabe der **absoluten** Risikozunahme.

- 0–10 11–20 21–30 31–40 41–50 51–60

3. Wie viele PML-Fälle sind weltweit nach Fumarat-Einnahme bei MS-Patienten beschrieben?

- 0–5 6–10 11–20 21–30 31–40 41–50

4. Welche der unten angegebenen Untersuchungen zur Sicherheit ist während der Fumarat-Therapie von besonderer Wichtigkeit?

- Leberwerte Blutbild Hepatitis B Tuberkulostest

Welche Informationen fehlen aus Ihrer Sicht? (Bitte in Blockschrift ausfüllen)

Bitte senden Sie diesen Bogen per Fax, E-Mail oder Postweg an:

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose

Einsteinstr. 1

81675 München

Telefax: +49 89 4140-4655

E-Mail: info@kkn-ms.de

5 Erklärung des Eigenanteils

Anne Schneider arbeitete gemeinsam mit Prof. Dr. Heesen an der Entwicklung und Ausarbeitung der Handbücher. Mithilfe der erstellten Instrumente (Gesprächsleitfäden, Fragebögen) beteiligte sie sich maßgeblich an der qualitativen und quantitativen Evaluation (Datenerhebung) und wertete die Daten in Rücksprache mit Prof. Dr. Heesen selbstständig aus. Anne Schneider entwarf das Manuskript der Publikation und reichte es nach mehreren Überarbeitungen mit Prof. Dr. Heesen und den Ko-Autor:innen beim Journal „Multiple Sclerosis and Related Disorders“ ein.

6 Danksagung

Der MS-Ambulanz und der AUTOMS Arbeitsgruppe danke ich für die gute Zusammenarbeit und den wertvollen Input.

Prof. Dr. Christoph Heesen danke ich für seine motivierende Betreuung, ohne die ich diese Arbeit nicht beendet hätte.

Meinen Eltern danke ich für ihr Vertrauen und ihre Geduld sowie meinem Bruder für seine Inspiration.

Jakob Abel danke ich für seine Unterstützung von Anfang bis Ende.

7 Lebenslauf

Persönliches & Kontaktdaten

Geboren am 04.04.1995 in Saarbrücken-Dudweiler
Adresse: Geschwister-Scholl-Straße 109, 20251 Hamburg
Tel.: 0157/85810501
E-Mail: anne95schneider@yahoo.de

Bildung

| | | |
|-----------|--|--|
| Seit 2018 | Klinische Promotion zu evidenzbasierten Patientinformationen für Menschen mit Multipler Sklerose | Universität Hamburg/Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) – Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS) |
| 2015-2022 | Studium der Humanmedizin | Universität Hamburg/UKE |
| 2013 | Allgemeine Hochschulreife | Landrat-Lucas-Gymnasium, Leverkusen |

Berufliche & praktische Erfahrung

| | | |
|--------------|--|-----------------------------|
| Seit 08/2022 | Voruntersuchende Ärztin bei der Mobilen Blutspende | Deutsches Rotes Kreuz |
| 2021/2022 | Praktisches Jahr mit Wahlfach Anästhesie | Stuttgart, Brüssel, Hamburg |

Publikationen/Wissenschaftliche Arbeiten

Erstautorenschaft:

Development and evaluation of evidence-based patient information handbooks about multiple sclerosis immunotherapies

A. Schneider, E. Fasshauer, J. Scheiderbauer, C. Warnke, S. Köpke, J. Kasper, M. Toussaint, H. Temmes, B. Hemmer, I. Schiffmann, A.C. Rahn, C. Heesen. 2022.

Multiple Sclerosis and Related Disorders. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103728

Studienarbeit:

Theorien und Evidenz zum geografischen Gefälle in der Prävalenz der Multiplen Sklerose. 2020.

Hamburg, den 18.11.2022

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: