

**Evidenz-basierte Patienteninformation
und partizipative Entscheidungsfindung
bei Multipler Sklerose**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften (MIN Fakultät)

Department Chemie der Universität Hamburg

Institut für Gewerblich-Technische Wissenschaften

Fachrichtung Gesundheit

vorgelegt von Sascha Köpke

Hamburg im Juni 2007

Glaube

*Stark in Glauben und Vertrauen
Von der Burg mit festen Türmen
Kannst du dreist herniederschauen,
Keiner wird sie je erstürmen.*

*Laß sie graben, laß sie schanzen,
Stolze Ritter, grobe Bauern,
Ihre Flegel, ihre Lanzen
Prallen ab von deinen Mauern.*

*Aber hüte dich vor Zügen
In die Herrschaft des Verstandes,
Denn sogleich sollst du dich fügen
Den Gesetzen seines Landes.*

*Bald umringen dich die Haufen,
Und sie ziehen dich vom Rosse,
Und du musst zu Fuße laufen
Schleunig heim nach deinem Schlosse.*

Wilhelm Busch

Danksagung

Das Gedicht von Wilhelm Busch charakterisiert hervorragend den Hintergrund vor dem meine Arbeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Fachwissenschaft Gesundheit der Universität Hamburg zu sehen ist: dem Gegensatz zwischen der althergebrachten, paternalistischen „Eminenz-basierten“ Gesundheitsversorgung und der „Evidenz-basierten“ Gesundheitsversorgung. Letzterer ein zugegebenermaßen in jüngster Zeit recht strapazierter Begriff, dessen kritiklose flächendeckende Anwendung durch die Phrase des „evidence-based everything“ auf den Punkt gebracht wird. Auch studentische Beiträge über „Evidenz-basierte Studien“ bzw. „Evidenz-basierte Patienten“ zeugen von geringer Durchdringung dieser Begrifflichkeit. Dennoch beschreibt dieser Begriff genau das, was Busch mit der „Herrschaft des Verstandes“ über „Glauben und Vertrauen“ beschreibt. Auch wenn sich immer noch viele Gesundheitsprofessionelle und Patienten hinter den Mauern von Glauben und Vertrauen verschanzen, so hat doch in den letzten Jahren die Evidenz-Basierung der Gesundheitsversorgung entscheidend dazu beigetragen, dass die Burgen der Eminenzen zunehmend schwächer werden und man immer mehr von ihnen „zu Fuße laufen“ sieht.

Ich danke besonders Frau Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser, die es mir (und vielen anderen) ermöglicht hat, sich mit Begeisterung der „Herrschaft des Verstandes“ zu verschreiben. Außerdem danke ich ganz besonders meiner Kollegin Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer, ohne deren Unterstützung diese und viele andere

Arbeiten nicht möglich geworden wären und die mir immer (unerreichbares) Vorbild sein wird. Mein Dank gilt auch PD Dr. med. habil. Christoph Heesen, der mir gezeigt hat, dass Evidenzbasierte Medizin und Patienteninformation nicht nur im universitären Elfenbeinturm, sondern auch im klinischen Alltag eines großen Krankenhauses möglich sind. Außerdem danke ich allen MS-Betroffenen, die durch ihre Mitarbeit die Studien überhaupt ermöglicht haben, sowie allen meinen Kollegen an der Fachwissenschaft Gesundheit, besonders Dr. phil. Jürgen Kasper.

Mein größter Dank gilt meiner (titellosen) Frau Margit Friedrich, deren bedingungslose Unterstützung mir die Verbindung von Wissenschaft und Familie ermöglicht hat und die mir (ebenfalls unerreichbares) Vorbild in bezug auf „Glauben und Vertrauen“ ist.

Gutachterin und Gutachter

1. **Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser**, Fachwissenschaft Gesundheit, MIN-Fakultät, Universität Hamburg
2. **Prof. Dr. med. Roland Martin**, Institut für Neuroimmunologie und Klinische Multiple Skleroseforschung, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
3. **Prof. Dr. med. Reinhard Bredehorst**, Abteilung für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg

Datum der Disputation: 22. Juni 2007

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Abstract	6
3 Einleitung und Präzisierung der Forschungsfragen	8
3.1. Randomisiert-kontrollierte Studie zur Evaluation einer Entscheidungshilfe zur Förderung der Patientenautonomie im akuten Schub der Multiplen Sklerose.....	13
4 Index der präsentierten Beiträge	20
5 Köpke S , Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I: Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision making. Acta Neurol Scand 110: 1-5 (2004)	21
6 Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S , Mühlhauser I: Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 10: 643-650 (2004)	27
7 Köpke S , Heesen C: Corticosteroids treatment of multiple sclerosis. J Neurol Sci 234: 117-118 (2005)	36
8 Steckelberg A, Berger B, Köpke S , Heesen C, Mühlhauser I: Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 99: 343-351 (2005)	39
9 Köpke S , Berger B, Steckelberg A, Meyer G: In Deutschland gebräuchliche Bewertungsinstrumente für Patienteninformationen – eine kritische Analyse. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 99: 353-357 (2005)	49
10 Kasper J, Köpke S , Mühlhauser I, Heesen C: Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis. A phase one study on comprehension and emotional responses. Patient Educ Couns 62: 56-63 (2006)	55
11 Köpke S , Richter T, Kasper J, Heesen C: Schubtherapie der Multiplen Sklerose – Schulungsbroschüre. Universität Hamburg (2006)	64
12 Schlussbetrachtung und Ausblick	101
13 Literatur	104
14 Anhang	106
• Curriculum vitae	
• Publikationen und Vorträge	
• Versicherung und Erklärung über den eigenständig geleisteten Anteil an den zur Dissertation eingereichten Publikationen und Forschungsprojekten	
• Versicherung an Eides statt	

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation umfasst verschiedene Forschungsarbeiten zur „Evidenzbasierten Patienteninformation (EBPI)“ sowie zur „Partizipativen Entscheidungsfindung“ bei Betroffenen der Multiplen Sklerose (MS). Die oben genannten Begrifflichkeiten sind in den letzten Jahren auch in Deutschland als wichtige Voraussetzungen für eine Patienten-orientierte Gesundheitsversorgung erkannt worden. Diese Tatsache spiegelt u.a. der 2001 begründete und vor kurzem abgeschlossene Förderschwerpunkt „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess“ des Bundesministeriums für Gesundheit wider.

Anhand des „Kontinuums steigender Evidenz zur Entwicklung und Evaluation komplexer Interventionen“ werden Forschungsarbeiten dargestellt, die in die Entwicklung und Evaluation einer Entscheidungshilfe für MS-Betroffene eingeflossen sind. Diese Entscheidungshilfe besteht aus einer Schulungsbroschüre und einem 4-stündigen Schulungsprogramm für Betroffene mit schubförmiger MS.

Die Ergebnisse der in dieser Dissertation beschriebenen Arbeiten münden in die Evaluation der Wirksamkeit der Entscheidungshilfe mittels einer randomisiert-kontrollierten Studie. Diese wurde vor kurzem abgeschlossen und zur Publikation bei einer renommierten internationalen Fachzeitschrift eingereicht. In der Untersuchung wurden 150 Teilnehmer an drei Zentren in Deutschland zwei Gruppen zugewiesen. Die Teilnehmer in der Interventionsgruppe nahmen an der Schulung teil, die auf Basis der Vorarbeiten entwickelt wurde. Nach zwei Jahren Beobachtungszeit zeigte sich bei Teilnehmern der Interventionsgruppe eine höhere Autonomiepräferenz. Die Teilnahme an der Schulung führte zu autonomeren Entscheidungen und weniger ärztlich kontrollierten Schubtherapien. Negative Effekte der Intervention wurden nicht beobachtet.

Die aktualisierte Schulungsbroschüre ist (als siebenter Beitrag) ein Bestandteil dieser Dissertation. Die weiteren enthaltenen Beiträge sind in Zeitschriften mit externem Begutachtungsverfahren publiziert.

Der erste Forschungsbeitrag, eine systematische Übersichtsarbeit, analysiert die wissenschaftliche Evidenz zur Schubtherapie bei MS. Es wird gezeigt, dass die Evidenz für die Wirksamkeit der Kortisontherapie uneindeutig und schwach ist. In diesem Zusammenhang steht auch der dritte Beitrag, der zu einer weiteren publizierten Übersichtsarbeit kritisch Stellung nimmt.

Zwei weitere Studien (die Beiträge 2 und 6) beschreiben Befragungen, Interviews und Fokusgruppen mit MS-Betroffenen, welche wichtige Ergebnisse zu Entscheidungspräferenzen, Wissen und Informationsbedürfnissen der Betroffenen liefern. Außerdem werden das Verständnis von Informationen und damit verbundene emotionale Reaktionen untersucht.

Die Beiträge 4 und 5 stellen Kriterien für EBPI dar bzw. beurteilen Instrumente zur Bewertung dieser Informationen, welche, wie gezeigt wird, hierfür nur ungenügend geeignet sind.

In der vorliegenden Dissertation werden verschiedene Forschungsarbeiten dargestellt, die sich auf den ersten drei Stufen des „Kontinuums steigender Evidenz zur Entwicklung und Evaluation komplexer Interventionen“ verorten.

Die auf der vierten Stufe verortete randomisiert-kontrollierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit der entwickelten Entscheidungshilfe wurde kürzlich abgeschlossen.

Die abschließende Langzeit-Implementierung der Entscheidungshilfe, welche die letzte Stufe des Kontinuums darstellt, ist Gegenstand eines noch laufenden Forschungsprojekts an der Fachwissenschaft Gesundheit.

2 Abstract

This dissertation comprises the results of different studies on “evidence-based patient information (EBPI)” and “shared decision making” in patients with multiple sclerosis (MS)”. The above-stated terms have recently been recognized as important prerequisites for patient-oriented health care in Germany, e.g. reflected by the “research network on shared decision making” funded by the German Ministry of Health.

Based on the „framework for design and evaluation of complex interventions to improve health”, research results of original studies are shown that were used for the development and evaluation of a decision aid for patients with MS. The decision aid comprises an educational booklet and a 4-hour patient education programme.

The results of the studies described in this dissertation led to the evaluation of the decision aid’s effectiveness within a randomised controlled trial. This study has recently been finished and submitted for publication to reputable international journal. In the study 150 participants in three study centres were allocated to one of two groups. Participants in the intervention group took part in the educational programme that has been developed on the basis of the preparatory work. After two years of follow-up, participants in the intervention group showed higher autonomy preferences. More autonomous decisions were made and less physician-controlled relapse therapies conducted. The intervention led to no adverse side effects.

The recently updated educational booklet is (as seventh contribution) included in this dissertation. Further contributions have been published in peer-reviewed journals.

The first contribution, a systematic review, analyses the scientific evidence on relapse treatment in MS. It is shown that the evidence for the effectiveness of corticoid therapies is ambiguous and weak. Also, the third contribution is connected to this issue critically commenting on another systematic review on corticoid therapies in MS.

Two further studies (contributions 2 and 6) report the results of questionnaire surveys, interviews and focus group studies with MS-patients, providing important results on decision preferences, knowledge and information interests. Also, comprehension of information and emotional reactions are reported.

Contributions 4 and 5 provide criteria for EBPI and evaluate instruments for the appraisal of patient information. It is shown that the instruments can only inadequately assess EBPI.

In conclusion, this dissertation comprises various research studies that can be attributed to the first three steps of the „continuum of increasing evidence for design and evaluation of complex interventions”.

The randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of the decision aid has recently been finished and can be assigned to the fourth step of the continuum.

As the final step, the long-term implementation of the decision aid is currently evaluated in an ongoing research project conducted at the “Unit of Health Sciences and Education”.

3 Einleitung und Präzisierung der Forschungsfragen

Die vorliegende Dissertation umfasst verschiedene Arbeiten zur „Evidenz-basierten Patienteninformation (EBPI)“ und zur „Partizipativen Entscheidungsfindung (PEF)“ für Betroffene der Multiplen Sklerose (MS).

Der Begriff der EBPI beschreibt die Information von Patienten* auf Basis des besten wissenschaftlichen Beweises (der „Evidenz“) als Voraussetzung für eine informierte Entscheidung und eine aktive Teilnahme an medizinischen Entscheidungsprozessen. Coulter (6) fordert, dass Informationen, welche Betroffenen eine aktive Rolle im Entscheidungsprozess ermöglichen sollen, dem aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand entsprechen müssen. Die Präsentation muss für die Betroffenen angemessen und potentiell nützlich sein. Basierend auf dem Begriff der „evidenzbasierten Medizin“ nennt Coulter diese Art der Information „evidenzbasierte Patienteninformation (EBPI)“(6).

Charles et al. (5) beschreiben, neben der autonomen Patientenentscheidung, vier Modelle der Arzt-Patienten-Interaktion. Während das paternalistische sowie das „Professional as Agent“-Modell wenig Einbeziehung der Patienten verlangen, setzen die Modelle des „Shared Decision Making“ und der „Informed Decision“ bzw. der „Informed Choice“ einen autonomen, aktiv am Entscheidungsprozess beteiligten Patienten voraus.

Im Rahmen des Förderschwerpunkts des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess“ (2) wurden ab 2001 an verschiedenen Standorten in Deutschland 10 Projekte zur PEF bei unterschiedlichen Erkrankungen durchgeführt. Der international gebräuchliche Begriff des „Shared Decision Making“ (7,21) wurde im Rahmen der Methodenarbeitsgruppe des Förderschwerpunktes mit „Partizipativer Entscheidungsfindung (PEF)“ übersetzt. Zu diesem Konzept gibt es seither im deutschsprachigen Bereich zahlreiche Veröffentlichungen (30).

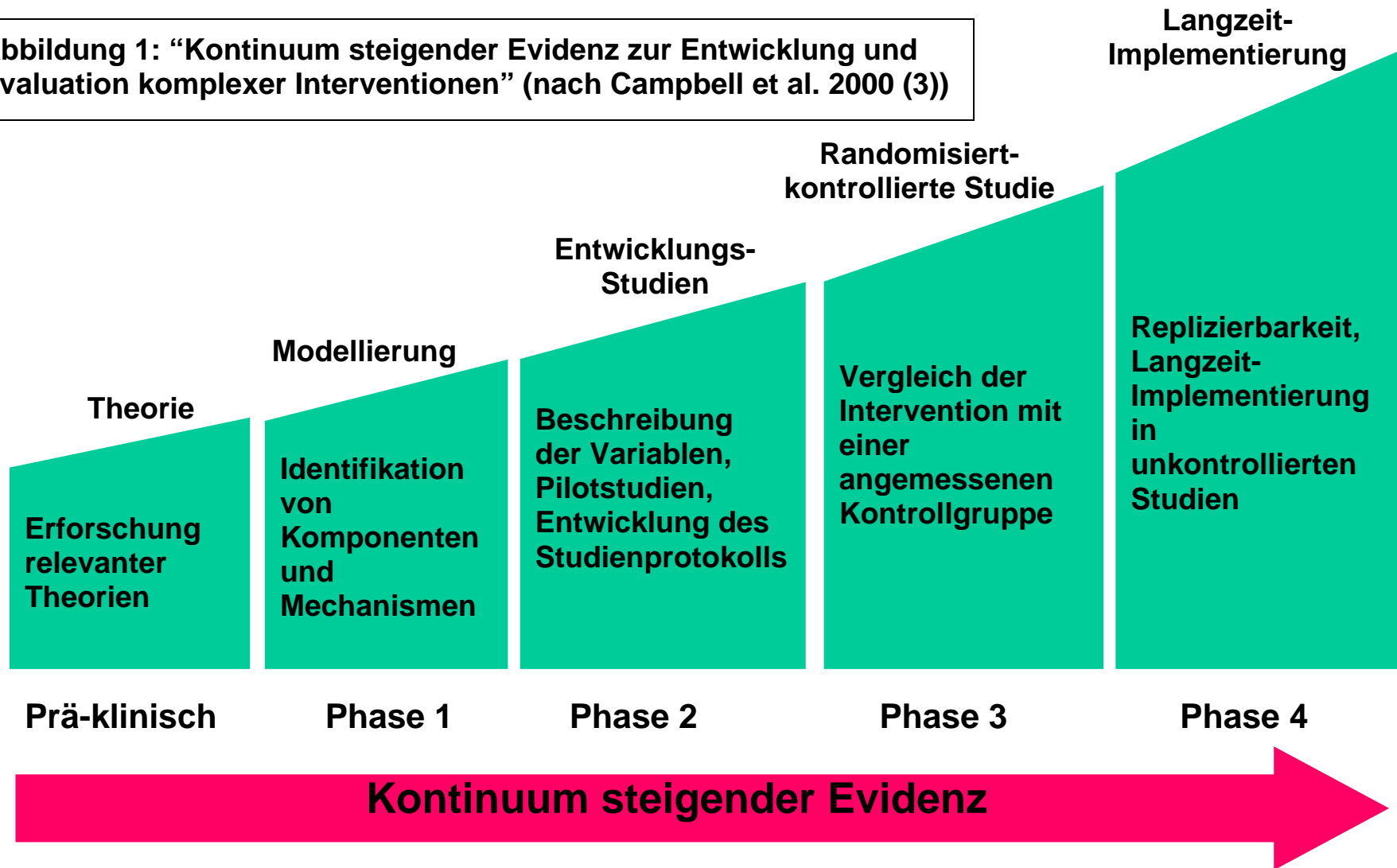
An der Universität Hamburg wurde in einer Kooperation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und der Fachwissenschaft Gesundheit ein Projekt zur PEF bei MS durchgeführt. Die Relevanz dieses Projektes ergibt sich aus dem Verlauf dieser häufig bei jüngeren Menschen auftretenden, z.T. zu schweren Beeinträchtigungen führenden neurologischen Erkrankung. Nach Charles et al. (5) ist eine Beteiligung

* Die im Folgenden zur besseren Lesbarkeit verwandte männliche Form schließt jeweils die weibliche ein.

von Betroffenen an Entscheidungen besonders gefordert, wenn es sich um eine schwere Erkrankung mit schwer zu bestimmender Prognose handelt, bei der verschiedene Behandlungsoptionen mit ungewissem Nutzen bzw. Schaden zur Verfügung stehen. Demnach erscheint die MS prädestiniert für die Untersuchung der Rolle von Betroffenen in medizinischen Entscheidungsprozessen. MS-Betroffene sind mit einer Vielzahl von Ungewissheiten konfrontiert. Es ist kaum möglich, Aussagen über den Verlauf der Erkrankung zu machen. Betroffene können auch nach Jahren noch ohne Einschränkungen sein oder aber schwere Symptome, wie Gehstörungen oder auch kognitive Einschränkungen entwickeln. Die nicht vorhersehbaren Krankheitsschübe bilden eine weitere Ungewissheit, ebenso wie die nur begrenzt wirksamen Therapien. Über den Wert des Einsatzes von Immunmodulatoren und Immunsuppressiva zur Verzögerung der Krankheitsprogression sowie von Glukokortikoiden zur Therapie akuter Krankheitsschübe wird kontrovers diskutiert (8,9,12,25,33). MS-Betroffene klagen über ein Informationsdefizit bzgl. der Versorgung (34), sie sind mit zahlreichen Entscheidungssituationen konfrontiert, die Interventionen zur Förderung der PEF bzw. der Autonomie der Betroffenen notwendig erscheinen lassen. Im Hamburger Projekt wurden zwei zentrale Entscheidungssituationen bei MS bearbeitet, bei denen PEF-Interventionen einen Nutzen für Betroffene erwarten lassen: die Kortisontherapie im akuten Schub sowie langfristige Immuntherapien.

Interventionen zur Ermöglichung von PEF sind „komplexe Interventionen“. Sie bestehen aus mehreren Komponenten, die z.T. nicht identifiziert oder explizit benannt werden können (3, 4). Der Versuch einzelne Komponenten herauszustellen und gesondert zu bewerten, wird der Komplexität nicht gerecht (19,24) und führt zu Problemen z.B. bei der Reproduzierbarkeit der Interventionen. Die Entwicklung und Evaluation einer PEF-Intervention bedarf daher einer rigorosen, schrittweisen Erarbeitung. Ein Konzept hierzu wurde vom britischen Medical Research Council (22) vorgeschlagen. Die 5 Phasen der Entwicklung und Evaluation einer komplexen Intervention nach diesem Konzept sind in Abbildung 1 dargestellt. Die randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) ist demnach also weder der erste noch der letzte Schritt zur Prüfung der Wirksamkeit einer komplexen Intervention.

Abbildung 1: "Kontinuum steigender Evidenz zur Entwicklung und Evaluation komplexer Interventionen" (nach Campbell et al. 2000 (3))



Die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Publikationen beschreiben Arbeiten auf verschiedenen Stufen des Kontinuums zur Entwicklung und Evaluation eines Schulungsprogramms als Entscheidungshilfe zur Schubtherapie der MS. Diese münden in einem RCT zur Evaluation der Entscheidungshilfe.

Die erste hier vorgestellte Studie stellt einen grundlegenden Schritt auf dem Kontinuum dar. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und -analyse kann gezeigt werden, dass für die Kortisontherapie des akuten Schubes ein klinischer Vorteil gegenüber Placebo lediglich in Bezug auf die Verkürzung der Schubdauer nachgewiesen ist. Effekte auf andere relevante Zielparameter wie die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs können nicht nachgewiesen werden. Kurzfristige Nebenwirkungen treten häufig auf, schwere Nebenwirkungen sind möglich. Der derzeitige Forschungsstand erlaubt also keine Empfehlung bezüglich der zu bevorzugenden Art der Kortisongabe in Bezug auf Applikationsform (oral, intravenös), Beginn und Dauer der Gabe oder Wirkstoff. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zu starken Empfehlungen von Expertengremien für eine frühe intravenöse hochdosierte Kortisontherapie (12,25).

Die zweite Studie dient ebenfalls der grundlegenden „Modellierung“ der zu entwickelnden Interventionen. Mittels einer Befragung von 219 MS-Betroffenen kann bestätigt werden, dass die Mehrzahl der Betroffenen eine aktive Rolle (d.h. eine autonome, informierte oder partizipative Entscheidung) bei MS-relevanten Entscheidungen wünschen, wobei v.a. partizipative sowie informierte Entscheidungen präferiert werden. Es kann des weiteren gezeigt werden, dass Betroffene einen niedrigen MS-spezifischen Informationsstand haben und Informationsbedürfnisse maßgeblich durch den Krankheitsverlauf bedingt sind. Die Studie bestätigt außerdem dass die Informationsbedürfnisse von MS-Betroffenen nur ungenügend erfüllt werden (34).

Die dritte Publikation ist ein ausführlicher Brief als Antwort auf eine Übersichtsarbeit zur Kortisontherapie der MS (27). Es werden die Schwächen des Artikels aufgezeigt und mit der eigenen Übersichtsarbeit (vgl. Abschnitt 5) kontrastiert. Es wird nachgewiesen, dass die in dem Artikel erfolgte verzerrte Darstellung der Evidenz die Entscheidungsfindung für Ärzte und Betroffene erschwert. Diese Ansicht wurde in

einer Antwort der Autoren auf den Brief bestätigt. Diese räumen Schwächen und Unklarheiten des ursprünglichen Artikels ein (28).

Die vierte hier beschriebene Studie stellt einen weiteren grundlegenden Baustein bei der Entwicklung der Interventionen zu PEF und EBPI dar. Trotz des bereits seit mehreren Jahren gebräuchlichen Begriffs der EBPI (6) fehlten bislang Kriterien zur Beschreibung des Konzepts. Wir haben auf Basis einer systematischen Literaturanalyse Kriterien für EBPI identifiziert und diese zusammengestellt anhand der drei Bereiche Inhalt der Information, Art der Darstellung sowie Erstellung der Information.

Ebenfalls mit der Patienteninformation befasst sich der fünfte hier dargestellte Artikel. Es werden in Deutschland gebräuchliche Instrumente zur Bewertung von Patienteninformationen untersucht. Das Ergebnis der Analyse ist, dass diese Instrumente kaum inhaltliche Aspekte der Patienteninformationen berücksichtigen. Diese Tatsache lässt die Instrumente ungeeignet für die Bewertung der von uns entwickelten Informationen erscheinen.

Die nächste aufgeführte Studie beschreibt weitere wichtige Erkenntnisse für die Phasen 1 und 2 des Kontinuums steigender Evidenz. In einer Befragung von 169 MS-Betroffenen kann gezeigt werden, dass eine beispielhafte Information zu einer wichtigen Therapieentscheidung bei MS die Befragten befähigt, Informationen über den Therapieerfolg und damit verbundene Ungewissheiten zu verstehen. Als wichtiger Aspekt kann gezeigt werden, dass die Informationen dabei nicht zu emotionalen Belastungen bei den Betroffenen führen.

Die als siebte Publikation enthaltene Schulungsbroschüre ist ein zentraler Teil des entwickelten Patientenschulungsprogramms zur Schubtherapie der MS. Diese Broschüre wird den Schulungsteilnehmern ca. zwei Wochen vor der Schulung zur Vorbereitung zugeschickt. Hier werden auf Basis der oben beschriebenen Vorarbeiten alle relevanten Aspekte zu Schüben und zur Schubtherapie nach den Kriterien der EBPI dargestellt.

Die auf der vierten Stufe bzw. als Phase 3 des Kontinuums steigender Evidenz zu verortende Untersuchung der Entscheidungshilfe innerhalb eines RCT wurde vor kurzem abgeschlossen und zur Publikation eingereicht. Die abschließende fünfte Stufe des Kontinuums ist ebenfalls Gegenstand eines Forschungsprojektes an der Fachwissenschaft Gesundheit, welches in Kürze abgeschlossen sein wird (2). Das von mir federführend durchgeführte RCT repräsentiert den zentralen Schritt des Evaluationsprozesses. Vor der Darstellung der Publikationen werden daher im Folgenden die Studie und die Studienergebnisse ausführlich dargestellt und diskutiert.

3.1. Randomisiert-kontrollierte Studie zur Evaluation einer Entscheidungshilfe zur Förderung der Patientenautonomie im akuten Schub der Multiplen Sklerose

Wir bereits beschrieben, erscheint die Entscheidung über eine Therapie des akuten Schubes der MS prädestiniert für Interventionen zur Ermöglichung von PEF. Zusätzlich zu den bestehenden Ungewissheiten bezüglich Diagnose, Therapie, Verlauf und Prognose der MS (vgl. Abschnitte 6 und 10) werden Betroffene im Falle eines akuten Krankheitsschubes mit weiteren Ungewissheiten konfrontiert. Schübe unterscheiden sich zum Teil erheblich von einander (35), die Diagnose erscheint häufig zweifelhaft (20). Die hochdosierte intravenöse Therapie mit Glukokortikoiden (im Folgenden: Kortison) wird als Standardtherapie empfohlen. Die von Experten präferierte frühe Hochdosistherapie (25), beruht allerdings nicht auf konsistenter eindeutiger Evidenz qualitativ hochwertiger Studien (8). Die wissenschaftliche Beweislage ist im Gegensatz dazu inkonsistent und schwach, wie wir mittels einer systematischen Übersichtsarbeit nachweisen konnten (vgl. Abschnitte 5 und 7). Diese Situation, sowie die nebenwirkungsreiche und aufwändige intravenöse Kortisontherapie belasten Patienten z.T. in starkem Maße, wie wir in weiteren Forschungsarbeiten zeigen konnten (vgl. Abschnitte 6 und 10). Internationale Forschungsergebnisse zeigen, dass MS-Patienten aktiv an Therapieentscheidungen teilhaben wollen (26) und einen ausgeprägten Bedarf an Informationen äußern, der bislang jedoch weitgehend unerfüllt bleibt (34). Diese Situation verlangt die Beteiligung von Patienten am Krankheitsmanagement und die Ermöglichung informierter Entscheidungen durch die Bereitstellung Evidenz-basierter Entscheidungshilfen sowie die Unterstützung des Selbstmanagements der Patienten (26). Hierbei gilt es Informationen zur Verfügung zu stellen, welche die von

uns beschriebenen Kriterien der Evidenz-basierten Patienteninformation berücksichtigen (siehe Abschnitt 8).

Der Untersuchung liegt die Hypothese zugrunde, dass das Schulungsprogramm eine Erhöhung der Patientenautonomie im Entscheidungsprozess über eine Schubtherapie bewirkt. Die Vorarbeiten haben gezeigt, dass trotz starker Empfehlungen für eine hochdosierte intravenöse Kortisontherapie aufgrund der Evidenz alternativ auch eine ärztlich verordnete oder selbst verabreichte orale Kortisontherapie gerechtfertigt erscheint. Dies gilt auch für den Verzicht auf eine Kortisontherapie. Hieraus ergibt sich die Wahl des primären Endpunkts, des Anteils der Schübe mit oraler oder ohne Kortisontherapie als Patienten-relevanter Indikator für die Entscheidungsautonomie. Weitere Ergebnisparameter adressieren Applikationsart und -ort der Kortisontherapie sowie die Entscheidungsautonomie und die Zufriedenheit mit dem Entscheidungsprozess. Außerdem wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, der Krankheitsverlauf und das Ausmaß der Beeinträchtigungen erfasst.

Wie bereits beschrieben, wurde als angemessene Methode zur Evaluation der Wirksamkeit eine randomisiert-kontrollierte Studie mit einer zweijährigen Beobachtungszeit gewählt.

Die Stichprobe wurde auf Basis des primären Endpunktes (Anteil der Schübe mit oraler oder ohne Kortisontherapie) kalkuliert. Es wurde angenommen, dass alle Teilnehmer während des Studienverlaufs bei einer mittleren Schubrate von 2 Schüben mindestens einen Schub berichten und dass in der Kontrollgruppe der Anteil nicht oder oral behandelter Schübe 30% beträgt. Durch die Intervention wurde ein Anstieg dieses Anteils auf 50% erwartet. Daraus folgend wurden bei einer Power von 90% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% pro Gruppe 67 Teilnehmer benötigt. Unter der Annahme von 10% Studienabbrechern wurden demnach 74 Teilnehmer pro Gruppe benötigt.

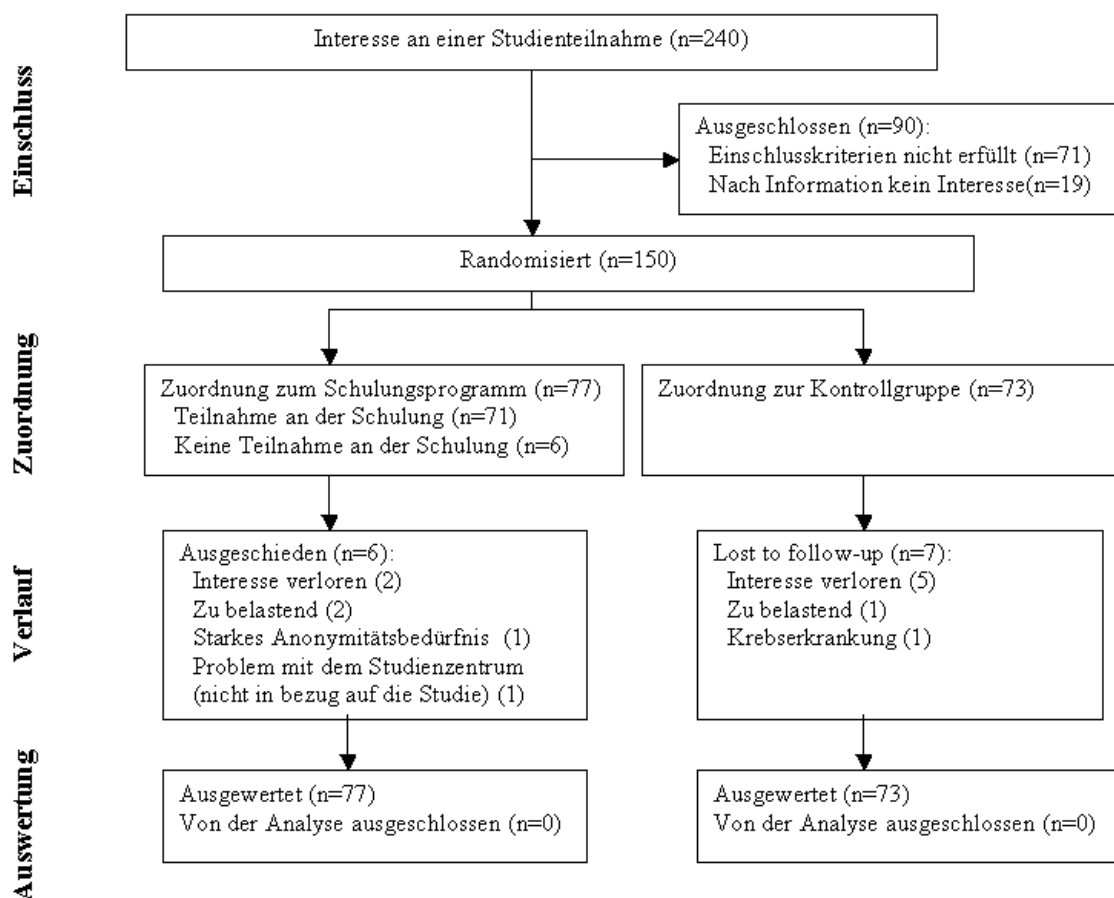
Als Einschlusskriterien wurden ein Alter von mindestens 18 Jahren sowie mindestens ein Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder zwei Schübe in den zwei Jahren zuvor festgelegt. Ausschlusskriterien waren starke kognitive Beeinträchtigungen sowie eine bekannte Kortisonunverträglichkeit.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer vorgelegt und in einem internationalen Studienregister veröffentlicht (15).

Teilnehmer wurden durch Aufrufe in Zeitungen sowie direkt über die drei Studienzentren (Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Krankenhaus Osnabrück und eine neurologische Praxis in Herborn) rekrutiert.

Die Randomisierung erfolgt durch ein externes Studienzentrum anhand Computer-generierter Randomisierungslisten. Insgesamt wurden 150 Teilnehmer rekrutiert. Der Studienverlauf ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Studienverlauf



Die Teilnehmer in der Interventionsgruppe (IG) nahmen an einem 4-stündigen Schulungsprogramm teil. Zur Vorbereitung erhielten die Teilnehmer ca. 14 Tage vor der Schulung die in Abschnitt 11 dargestellte Schulungsbroschüre. Der Ablauf und die Inhalte des Schulungsprogramms sind in Tabelle 1 kurz dargestellt. Dem Curriculum zugrunde liegt die Schutzmotivationstheorie nach Rogers (29) angewandt auf die Zurkenntnisnahme von Entscheidungsautonomie (18). Die Schulungsgestaltung orientiert sich an der „handlungsorientierten Didaktik“ (23). Um den Teilnehmer die Selbstbehandlung mit Kortison im Falle eines Schubes zu ermöglichen, wurde am Ende der Schulung die Mitnahme eines Rezeptes über

Methylprednisolon-Tabletten für einen dreitägigen Zyklus hochdosierter Kortisontherapie angeboten. Teilnehmer in der Kontrollgruppe (KG) erhielten ein Informationsblatt zur Schubtherapie, das auch die Optionen der oralen Therapie und des Verzichts auf die Therapie enthielt.

Tabelle 1: Struktur und Inhalt des Schulungsprogramms

Teil	Dauer	Thema	Inhalt / Materialien
1	45 min	Eigene Erfahrungen	Einführungsgespräch zu Erfahrungen der Teilnehmer mit Schüben und Schubtherapien
2	30 min	Schübe	PowerPoint Präsentation
3	60 min	Schubtherapie	PowerPoint Präsentation, Schulungsbroschüre, Poster mit Internetempfehlungen zur Kortisontherapie, Gruppenarbeit, Teilnehmerpräsentationen zu Vor- und Nachteilen der Kortisontherapie
4	15 min	Orale Kortisontherapie	PowerPoint Präsentation, Informationsblatt zur oralen Kortisontherapie (inkl. möglicher schwerer Nebenwirkungen)
5	30 min	Handlungsmöglichkeiten	Entscheidungsbaum / Management-Algorithmus (Poster and Arbeitsblätter), Einzelarbeit zum Umgang mit Schüben, Teilnehmerpräsentationen
6	45 min	Reflexion	Moderierte Diskussion mit dem Schwerpunkt Ungewissheit und Umgang mit der Ungewissheit im Zusammenhang mit Schüben und Schubmanagement, Katalysierung individueller Ziele, "Take Home Frage"
7	15 min	Evaluation	Evaluationsbögen

Die Erhebung der oben bereits dargestellten Zielparameter erfolgte über standardisierte Fragebögen sowie durch 3-monatliche Anrufe bei den Teilnehmern über die gesamte Studiendauer.

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS 12.0. Es kamen deskriptive Methoden zur Beschreibung der Teilnehmercharakteristika zur Anwendung. Für die Hauptzielparameter wurden Intention-to-Treat (ITT)- und Per-Protocol-Analysen (PPA) durchgeführt. Analysen von Nominaldaten erfolgten mittels Pearsons Chi²-Test, für metrische Daten kamen ANOVA und unpaarige t-Tests zur Anwendung.

Die Ergebnisse zeigen eine geringe Rate von Studienabbrechern über 2 Jahre (siehe Abbildung 2). Bezüglich der Teilnehmercharakteristika bei Studienbeginn zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Insgesamt wurden von den Teilnehmern 318 Schübe berichtet, davon 179 in der KG (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schübe und Schubtherapien.

Werte sind absolute Zahlen (Prozent), falls nicht anders angegeben

Ergebnisparameter	IG (n=77)	KG (n=73)	Unterschiede der Anteile, falls nicht anders angegeben* (95% KI)	P -Wert
Schübe				
Schübe	139	179		
Teilnehmer mit mindestens einem Schub	55 (71)	58 (79)	-8 (-21 to 6)	0,2
Mittlere (SD) Schubanzahl pro Teilnehmer	1,9 (1,6)	2,7 (2,1)	* -0,8 (-1,4 to – 0,1)	0,017
Kortisontherapie (KT)				
Schübe mit oraler oder ohne KT (ITT)	108 (78)	101 (56)	22 (11 to 31)	<0,0001
Schübe mit oraler oder ohne KT (PPA)	105 (79)	101 (56)	23 (9 to 29)	<0,0001
Schübe ohne KT	78 (56)	73 (41)	15 (4 to 26)	0,001 (über alle Optionen)
Schübe mit oraler KT	30 (22)	28 (16)	6 (-3 to 15)	
Schübe mit ambulanter i.v.-KT	29 (21)	66 (37)	-16 (-25 to -6)	
Schübe mit stationärer i.v.-KT	2 (1)	12 (7)	-6 (-10 to -1)	
Schubmanagement				
Schübe mit aktiver Rolle im Entscheidungsprozess [†]	93 (69)	74 (42)	27 (16 to 37)	<0,0001
Schübe mit zufrieden stellendem Entscheidungsprozess [‡]	122 (97)	162 (93)	4 (-1 to 10)	0,29
Weitere				
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der KT	5 (4)	13 (7)	-3 (-9 to 2)	0,44
Median (Range) der Arztbesuche	13 (0 to 236)	19 (0 to 75)	* -6 (n/z)	0,03 [¶]
Mittlere (SD) Anzahl der Arzttelefonate	9,1 (8,8)	12,4 (10,3)	* -3,3 (-0,1 to – 6,5)	0,04

KT = Kortisontherapie; i.v. = intravenös; ITT = Intention-to-Treat Analyse; PPA = Per-protocol Analyse; n/z = nicht zutreffend ; [†] N = 312, [‡]N = 301; [¶]Mann-Whitney U-Test

Der Umgang mit Schüben bzw. das Schubmanagement unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. In der Interventionsgruppe wurde mehr Schübe mit Kortison-Tabletten oder ohne Kortisonbehandlung durchgeführt (Unterschied 22%, 95% Konfidenzintervall [KI] 11% - 31%), entsprechend einer „Number needed to treat“ von 5. Die Effekte der ITT- Analyse und PPA waren vergleichbar. Teilnehmer in der IG wählten häufiger weniger invasive Therapien. Mehr Teilnehmer in der IG berichteten Schübe mit einer aktiven Rolle im Entscheidungsprozess (Unterschied 27%, 95% KI 16% - 37%). Die Zufriedenheit mit dem Entscheidungsprozess war in beiden Gruppen vergleichbar hoch. Es wurden in beiden Gruppen wenig Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Kortisontherapie berichtet. Teilnehmer in der IG berichteten weniger Arztbesuche und -telefonate.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Haquams-Instrument) (11), zum Ausmaß der Beeinträchtigungen (UNDS-Instrument) (31) sowie zum selbstbewerteten Krankheitsverlauf. Bezüglich Lebensqualität und Beeinträchtigungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen, so dass angenommen wird, dass die Intervention keine unerwünschten Wirkungen verursacht hat. Teilnehmer in der IG haben den Verlauf der Erkrankung über zwei Jahre weniger negativ beurteilt als Teilnehmer in der KG:

Table 3: Lebensqualität, Ausmaß der Beeinträchtigungen, Krankheitsverlauf

Mittlere Unterschiede (SD) zwischen den Gruppen zu Beginn und nach 2 Jahren

	IG (n=77)	KG (n=73)	Unterschied* (95% KI)	P-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HAQUAMS)	n=70	n=66		
Gesamt	0,5 (0,4)	0,2 (0,4)	0,3 (-17,1 to 11,6)	0,17
Ausmaß der Beeinträchtigungen (UNDS)	n=71	n=66		
Gesamt	-0,9 (4,1)	0,6 (4,8)	-1,5 (-6,5 to 0,9)	0,29
Selbstbewerteter Krankheitsverlauf, absolute Zahlen (%)	n=71	n=66	Unterschied [†] (95% KI)	
Besser	10 (14)	10 (15)	-1 (-13 to 11)	0,027
Unverändert	38 (54)	21 (32)	22 (5 to 37)	
Schlechter	23 (32)	35 (53)	-21 (-36 to -4)	

HAQUAMS = Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis; UNDS = United Kingdom Neurological Disability Scale ; * Mittlere Unterschiede; † Unterschiede der Anteile

Mit der Untersuchung wurde erstmals eine Entscheidungshilfe in Form eines Schulungsprogramms bei Multipler Sklerose in einem RCT evaluiert. Die Intervention hatte einen bedeutenden Einfluss auf den Umgang mit akuten Schüben sowie das Entscheidungsverhalten und das Krankheitsmanagement der Teilnehmer. Die positiven Ergebnisse der Studie können auch als Erfolg der rigorosen, Theoriegeleiteten Entwicklung der Intervention anhand des Kontinuums steigender Evidenz gewertet werden.

2 Index der präsentierten Beiträge

- **Köpke S**, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I: Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision making. *Acta Neurologica Scandinavica* 110: 1-5 (2004)
- Heesen C, Kasper J, Segal J, **Köpke S**, Mühlhauser I: Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10: 643-650 (2004)
- **Köpke S**, Heesen C: Corticosteroids treatment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 234: 117-118 (2005)
- Steckelberg A, Berger B, **Köpke S**, Heesen C, Mühlhauser I: Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 99: 343-351 (2005)
- **Köpke S**, Berger B, Steckelberg A, Meyer G: In Deutschland gebräuchliche Bewertungsinstrumente für Patienteninformationen – eine kritische Analyse. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 99: 353-357 (2005)
- Kasper J, **Köpke S**, Mühlhauser I, Heesen C: Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis. A phase one study on comprehension and emotional responses. *Patient Education and Counselling* 62: 56-63 (2006)
- **Köpke S**, Richter T, Kasper J, Heesen C: Schubtherapie der Multiplen Sklerose – Schulungsbroschüre. Universität Hamburg (2006)

5 Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I: Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision making. Acta Neurologica Scandinavica 110: 1-5 (2004)

Review article

Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision-making

Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I. Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision-making.
Acta Neurol Scand 2004; 110: 1–5. © Blackwell Munksgaard 2004.

Objectives – Therapy of acute relapses in multiple sclerosis with corticosteroids (CC) remains uncertain with respect to route, dosage and effectiveness. This makes the treatment of relapses a clinical field where ‘shared decision-making (SDM)’ could be of advantage for the patients. A prerequisite for SDM is the provision of evidence-based information for the patients. The British General Medical Council (GMC) has published ethical guidelines on seeking patients’ consent for medical interventions, formulating topics of information patients need in order to make an informed treatment decision. **Methods** – Medical databases were searched for evidence on the treatment of acute relapses with CC. **Results** – The available evidence on relapse treatment is ambiguous and weak. It does not provide enough evidence to sufficiently inform patients following the topics formulated by the GMC. **Conclusion** – Good evidence is lacking, supporting the concept of SDM in the therapy of relapses.

**S. Köpke^{1,2}, C. Heesen¹,
J. Kasper^{1,2}, I. Mühlhauser²**

¹Department of Neurology, University Hospital Eppendorf; ²Unit of Health Sciences and Education, University of Hamburg, Hamburg, Germany

Key words: multiple sclerosis; drug therapy; glucocorticoids; patient information; decision-making; review

Sascha Köpke, Unit of Health Sciences and Education, University of Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6, D-20146 Hamburg, Germany
Tel.: +4940428387224
Fax: +4940428383732
e-mail: sascha.koepke@uni-hamburg.de

Accepted for publication January 7, 2004

Multiple sclerosis (MS) is a chronic recurrent inflammatory disorder of the central nervous system. Aetiology and pathogenesis have still not been clarified. The course of the disease is variable and hardly predictable. Usually the disease starts with the relapsing–remitting course, which is characterized by relapses (exacerbations, bouts). Even with improved neuroradiological tests, relapses are still not easily defined and are sometimes hard to distinguish from fluctuations (pseudobouts), temporary neurological deteriorations (1). Relapses are of great importance for most of the patients. There is a high level of anxiety and uncertainty associated with the unpredictable occurrence and the possible long-term effects of relapses (1). Treatment is also an area of uncertainty. In recent years the use of short-term high-dose methylprednisolone (MP) has been proposed as the standard therapy, although recommendations and actual prescription practice are inconsistent (2–4). Nevertheless, there seems to be a trend,

especially in Germany, towards a ‘hit hard and early’ approach (3).

Our clinical experience as well as preliminary results of a pilot study show that patients tend to feel obliged to submit themselves to early intervention with corticosteroids (CC), but feel ambiguous and distressed about this obligation. Especially, this becomes evident when the relapse starts on a weekend or during a holiday. This stands in contrast to the uncertainty that remains with respect to route, dosage, duration, and effectiveness of CC therapy for the acute relapse. Given these unsettled issues, the handling of relapses is a clinical field where a process of shared decision-making (SDM) according to Charles could be of advantage for patients (and physicians) (5).

The basis for informed patient decision-making is the communication of evidence-based scientific data in a format that can be understood by patients. In the UK, the General Medical Council

(GMC) has produced ethical guidelines for the procedures necessary to obtain patients' informed consent prior to undergoing any medical intervention (6). These guidelines are quite specific in stating that patients must be given sufficient information in order to enable them to make informed decisions about their care. The information needs to include details of the diagnosis and the likely prognosis if the condition is left untreated. For each therapeutic option, including the option not to treat, the probabilities of success, the risks of failure or harm, as well as any lifestyle changes which may be caused by or necessitated by the treatment need to be explained using accurate data. Physicians should discuss matters with patients rather than making assumptions about patients' views. Patients need to be asked if they have received enough information to make a decision, if they have understood the given information, and if they need more information or time to make a decision. Information must not be withheld, because of the possibility that the patient might refuse the treatment.

Clearly, these claims go far beyond the current practice in the therapy of acute relapses in MS. This obvious discrepancy led us to the development of a patient information programme¹ that meets the criteria of the GMC's ethical guidelines. This programme aims at enabling the participants to take part in decisions on the treatment of relapses with CC. An essential requirement for the development of such a programme is to identify and critically appraise the best available evidence to be communicated to the participants. In the present study, we discuss the available evidence on the treatment of acute relapses following the topics formulated by the GMC.

Methods

A literature search was performed in MEDLINE, the 'Cochrane Database of Systematic Reviews' and the 'Cochrane Central Register of Controlled Trials' for the years 1966–2002, based on the recommendations of the 'Cochrane Multiple Sclerosis Group' and the 'Cochrane Consumers and Communication Group' for electronic MEDLINE searching. A systematic review on the topic was identified in the 'Cochrane Database of Systematic Reviews' (most recent substantive update: July 2000, last search: October 2002) (7).

¹This programme is part of a research project supported by a grant from the German Ministry of Health: 'Informed shared decision-making in the therapy of multiple sclerosis'.

In addition, studies on 'adverse effects' of corticosteroid therapy and 'alternative forms of treatment' of acute relapses in MS were identified.

Results

The Cochrane review summarizes the results of six randomized controlled trials (RCTs) with a total of 377 participants (199 treatment, 178 placebo) (7). The majority of patients (two trials, 237 patients) were treated with adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which is no longer used in the therapy of relapses, leaving four small studies on treatment with MP with 22, 23, 44 and 51 participants, respectively. This review is the best evidence available, as no recent additional RCTs could be identified. In the following based on the available evidence, answers are provided to relevant questions that patients might pose according to the GMC's guidelines.

What are the goals of the treatment?

Three main questions arise concerning the goals of treatment.

Does the therapy reduce short-term disability after a relapse? – Five studies (330 participants) have reported data on this issue. They found a significant reduction in the risk of the disease being worse or not improved within 5 weeks after initiation of treatment. At different points of time within this 5-week period, 63 of 175 (36%) patients in the treatment groups vs 94 of 155 (61%) in the placebo groups had not improved by at least one point on the 'Expanded Disability Status Scale (EDSS)' (8). The EDSS is a specific disability scale with a range from 0 to 10. As the scale does not proceed linearly, a change of one point may have different meanings for different patients. In addition, the EDSS focuses on mobility and is therefore insensitive to other impairments. Furthermore, it does not report patients' views on impairment which might differ substantially from physicians' judgments (9).

Does the therapy prevent new relapses? – Only one study with 51 participants reported data on this issue (10). It found a non-significant result for the prevention of relapses after 6 months and after 1 year. Due to the small number of patients included in the study, a relevant effect can still not be excluded.

Does the treatment have an effect on the course of the disease? – The same study reported that 1 year after randomization fewer patients in the CC group deteriorated or remained stable, a result not statistically significant (10). In addition, the use of CC in the treatment of optic neuritis, a possible first exacerbation of MS, showed no long-term benefit of the treatment with respect to further relapses (11).

Are there different treatment options in the therapy with CC?

The studies included in the Cochrane review substantially varied in the way the therapy was delivered. This concerns the type of drug, the dosage, the route of administration, and the period of treatment. The review shows that there is no evidence strongly favouring any of the different treatment regimens. However, due to overall small sample size of the studies, relevant differences might not have been identified.

Type of drug – Methylprednisolone is commonly used in the therapy of the acute relapse. Currently, there is no evidence that MP is superior to other steroid formulas.

Dosage – There are three different regimens: low dose (< 100 mg MP/day), high dose (500–1000 mg MP/day) and ultrahigh dose (> 1500 mg MP/day). All have shown a certain effect in controlled studies (most of them with few participants), but most studies dealt with the high-dose regimen.

Route of administration – ACTH is usually administered i.m., while MP can be given i.v. or orally. Although, the studies of the review could not identify significant advantages of any of the routes, in the conclusion the review favours the i.v. route due to allegedly less adverse effects compared with the oral administration.

Length of treatment – High and ultrahigh dose therapies are usually given over a short period of time (3 or 5 days) with a possible period of tapering, while low-dose therapies are given over a longer period of time. Clinical studies do not show an advantage for any possible duration of treatment. The same applies to any period of tapering.

Time point of initiating treatment – Guidelines propose that the therapy should be initiated within 3–5 days after symptom start, referring to MRI and experimental evidence (3). Still, there is no evidence from studies directly comparing different onsets of therapy. The review found that there is no

relation between the effect of the therapy and the point of time when treatment is started.

What are the probabilities of success?

As stated above, the only effect as identified by the Cochrane review is a reduction of short-term disability after a relapse: one of four (247 of 1000) patients might expect this effect when taking CC for an acute relapse.

What is the risk of failure?

Three of four patients being treated with CC will not experience the expected effect. This means they will not have the CC specific effect on short-term disability.

What is the risk of harm?

Adverse effects were reported in four of the studies in the review. This refers to 103 patients treated with ACTH, 26 patients treated with oral MP and also 26 patients treated with i.v. MP. From the evidence available it can only be concluded that moderate adverse effects like dysphoria, euphoria, hot flushes, gastrointestinal symptoms, as well as insomnia are to be found regularly in patients being treated with high-dose CC. It is impossible to give exact numbers from the available data.

Because of the scarce reporting of adverse effects in the studies reviewed in the Cochrane review we searched for further studies dealing with high-dose steroid treatment in MS or optic neuritis. We could not identify a systematic review of adverse effects on high-dose steroid therapy. Furthermore, only scarce data could be derived from RCTs on the therapy of MS or optic neuritis. Regularly, adverse effects are insufficiently reported. In addition, the study population is usually too small to expect valid information. The RCT with the highest number of participants reports two serious adverse effects (depression, pancreatitis) in 151 patients being treated with high-dose MP for acute optic neuritis (12). Due to lack of data, we can only roughly estimate that about one in 100 patients treated with high-dose MP has to expect a severe adverse effect. In addition, the limited evidence on adverse effects does not favour a special treatment regimen.

Are there alternative options of treatment?

Plasmapheresis has been considered for severe courses of MS, although good evidence is lacking. There is also no compelling evidence for the use of

complementary medicine or any other intervention in acute relapses of MS.

Discussion

It has been shown that the evidence concerning CC for the treatment of the acute relapse is ambiguous and weak. Considering the importance relapses have for the individual patient as well as the commonness of steroid treatment in neurological departments this finding is both surprising and disturbing. Clearly, this fact and the various uncertainties related with the acute relapse overwhelmingly support an approach of SDM. The basis for SDM must be an evidence-based decision aid, translating and communicating the relevant evidence and thereby enabling patients to make informed treatment decisions as proposed by the GMC (6). Based on the results of our literature analyses we have developed a patient information programme, which communicates the evidence on relapse treatment to the participants. The programme is currently evaluated in a RCT.

Patients should understand that the only effect that can be clearly related to the therapy with CC is that of a short-term benefit in the speed of functional recovery. All other possible benefits suggested by MRI and experimental studies have not been proven by RCTs. Therefore, patients must not be given the impression that they are obliged to take CC as early as possible when experiencing symptoms of an acute relapse.

At present, the Cochrane review is the best available evidence (7). Although it fulfils high quality criteria, we do not agree with some of its conclusions. In particular, this refers to the interpretation of the evidence on oral CC therapy. The authors of the review conclude that the oral administration of MP is 'not acceptable' due to 'frequent adverse effects, mainly gastrointestinal symptoms and psychic disorders'. Unexpectedly, none of the included studies on i.v. MP reported any gastrointestinal side-effects, which, given the commonly known frequency of these adverse effects comes as a surprise (13). In contrast, the recent study on high-dose oral therapy has reported the expected frequency of adverse effects (10). The most likely explanation for this discrepancy is a difference in the thoroughness of documentation rather than real differences in side-effects.

We agree with the authors' view that there is a need for further research. Since the publication of the review, there has been virtually no relevant clinical publication on this issue. There are no

relevant RCTs listed in the Controlled Trials Register (14). It seems that in the scientific community the legitimacy of high-dose steroids in relapse treatment is taken as being crossed off. Further studies are urgently needed. Currently, we do not feel that we can sufficiently provide our patients with valid information.

Conclusion

We have made the point that it is important to provide patients with information about the evidence concerning relapse treatment in MS. A central piece of information is that there is no need for patients to feel guilty about not rapidly or not at all consenting to treatment with CC. The available evidence about relapses and relapse treatment shows many uncertainties. This gives patients the opportunity to make a shared or even autonomous treatment decision. Such an approach requires thorough evidence-based patient education.

Acknowledgements

This study was funded by a grant from the German Ministry of Health: Grant No. GMQQ01019401; 'Informed shared decision-making in the therapy of multiple sclerosis'.

References

1. LIU C, BLUMHARDT LD. Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better? *Multiple Sclerosis* 1999;**5**:22–28.
2. GOODIN DS, FROHMAN EM, GARMANY GP et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;**58**:169–178.
3. Multiple Sklerose Konsensus Gruppe (2002) Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Neue Aspekte und praktische Umsetzung, März 2002. *Nervenarzt* **73**:556–563.
4. TREMLETT HL, LUSCOMBE DK, WILES CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;**65**:362–365.
5. CHARLES C, WHELAN T, GAFFNI A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ* 1999;**319**:780–782.
6. General Medical Council. Seeking patients' consent: the ethical considerations. [Article online] <http://www.gmc-uk.org/standards/default.htm>. Accessed on 29/9/03.
7. FILIPPINI G, BRUSAFERRI F, SIBLEY WA et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software, 2003.
8. KURTZKE JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;**33**:1444–1452.

9. ROTHWELL PM, McDOWELL Z, WOG CK, DORMAN PJ. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perception and assessments of disability in multiple sclerosis. *Br Med J* 1997;**314**:1580–1583.
10. SELLEBJERG F, FREDERIKSEN JL, NIELSEN PM et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;**51**:529–534.
11. KAUFMAN DI, TROBE JD, EGGENBERGER ER et al. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;**54**:2039–2044.
12. BECK RW, CLEARY PA, ANDERSON MM et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;**326**:581–588.
13. BRUSAFERRI F, CANDELISE L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000;**247**:435–442.
14. Controlled Trials Register: <http://www.controlled-trials.com>. Accessed on 29/9/03.

**6 Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I:
Decisional role preferences, risk knowledge and information
interests in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis
10: 643-650 (2004)**

Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis

Christoph Heesen^{*1}, Jürgen Kasper^{1,2}, Julia Segal³, Sascha Köpke^{1,2} and Ingrid Mühlhauser²

¹Department of Neurology, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany; ²Department of Health Sciences, University of Hamburg, Hamburg, Germany; ³Senior Counsellor, CMH MS Unit, North West London Hospitals NHS Trust, London, UK

Objective: Shared decision making is increasingly recognized as the ideal model of patient–physician communication especially in chronic diseases with partially effective treatments as multiple sclerosis (MS). To evaluate prerequisite factors for this kind of decision making we studied patients' decisional role preferences in medical decision making, knowledge on risks, information interests and the relations between these factors in MS. **Methods:** After conducting focus groups to generate hypotheses, 219 randomly selected patients from the MS Outpatient Clinic register (n = 1374) of the University Hospital Hamburg received mailed questionnaires on their knowledge of risks in MS, their perception of their own level of knowledge, information interests and role preferences. **Results:** Most patients (79%) indicated that they preferred an active role in treatment decisions giving the shared decision and the informed choice model the highest priority. MS risk knowledge was low but questionnaire results depended on disease course, disease duration and ongoing immune therapy. Measured knowledge as well as perceived knowledge was only weakly correlated with preferences of active roles. Major information interests were related to symptom alleviation, diagnostic procedures and prognosis. **Conclusion:** Patients with MS claimed autonomous roles in their health care decisions. The weak correlation between knowledge and preferences for active roles implicates that other factors largely influence role preferences.

Multiple Sclerosis (2004) 10, 1–8

Key words: shared decision making; multiple sclerosis; role preferences; risk information; information interests

Introduction

Patient autonomy in medical treatment decisions is increasingly emphasized by health authorities and in medical literature.^{1,2} Multiple sclerosis (MS) seems predestined for research on the patients' role in medical decision as the controversy on the value of immune therapies is still ongoing.^{3–5} The conflicting evidence represents a typical condition in which, according to Charles,⁶ a shared decision making process between patient and physician would represent the ideal decision model. Recently, the need for balanced information and patient participation in MS decision making has been acclaimed by the NICE MS Management Guidelines for the UK.⁷

It is assumed that patients cannot express informed preferences unless they are given sufficient and appropriate information.² Carefully developed information about the prognosis of the disease and the effects of medications, i.e., the knowledge of risks are important prerequisites for decisional competencies. This evidence-

based information may lead to an autonomous participation in the decisional encounter with the physician.

It has been hypothesized that evidence-based risk communication increases the sense of control, alleviates anticipatory reflection and induces a reflection on personal values leading to a two way exchange between physicians and patients.^{2,8} A systematic review has shown that risk information reduces decisional conflicts and stimulates patients to be more active, although the effect on outcome of decisions is uncertain.⁹

There is increasing consensus, that patients' participation in medical decision making needs to be facilitated. But, the impact of the information status on patients' interpersonal roles in the decision process is not clear. Furthermore, MS patients' perception of their disease differs from the physicians' views as Rothwell *et al.*¹⁰ have shown. Mobility restrictions appear to be less worrisome to patients than to physicians, while with mental disability it is the other way round. Thus, patients might also have different views on prerequisites for decision processes than physicians.

Recent studies have outlined communication and information deficits in the care of patients with MS.^{11–14} Studies on patient information in MS have focused on diagnostic issues.^{15,16} Since immune therapies are now often started while the disease is at an early stage the question about the early need for information and its influence on decision processes becomes more urgent. On the other hand, at this early stage information may be

*Correspondence: Christoph Heesen, MD, Department of Neurology, University Hospital Eppendorf, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Germany.

E-mail: heesen@uke.uni-hamburg.de

Received 9 February 2004; revised 14 June 2004; accepted 14 July 2004

disturbing leading to an early overmedicalization. Relevance of the subject is also underlined by the fact that especially patients with unrealistically optimistic expectations might stop treatment early.¹⁷ Thus, knowledge has a direct impact on treatment adherence.

This study is part of a project about shared decision making (SDM) in MS supported by the German Ministry of Health. In this first study we looked at possible prerequisite factors for patient participation such as patients' role preferences, MS risk knowledge, perceived subjective knowledge level and information interests.

A pilot study¹⁸ with focus groups showed a paucity of knowledge about risks among 56 MS patients despite a preference of for active roles in medical decision making. Results depended on factors such as course of the disease and current medication. Subsequently we performed a survey among randomly selected MS patients with two different disease courses based on the following hypotheses: MS patients prefer active roles in treatment decisions and role preferences might correlate with measured and perceived knowledge. Degree of MS knowledge may depend on disease courses and whether patients are on immune therapies. And MS patients' weights of different areas of MS knowledge might place mental health and symptom alleviation higher than immune therapies.

Methods

Survey sample

Based on the findings of the focus groups¹⁸ we carried out a survey among 1374 patients from the MS Outpatient Clinic of the University Hospital Hamburg, Eppendorf who were registered in a database. According to the hypothesis that the disease course is a major determinant of the risk knowledge we included 100 randomly selected patients in each group, primary progressive (PP), and relapsing–remitting (RR) disease. In addition, all patients with a disease duration of less than one year were recruited.

All patients received a cover letter delineating the background and funding of the study and clarifying anonymous data protection policy. Survey letters contained the MS risk knowledge (MSK) questionnaire, an information interest questionnaire, a role preference scale,¹⁹ and a stamped return envelope. Furthermore, patients were provided with a risk information leaflet about one single pivotal interferon trial and a questionnaire on the perception of this information. Results of this part of the study will be presented in a separate publication. After 4 weeks patients who did not respond were contacted by telephone and a second copy was mailed if requested. Returned letters that for any reason did not reach their recipients were substituted by further randomly selected patients from the database.

Instruments

For the assessment of risk knowledge about prognosis and treatment we developed a 19-item MSK questionnaire as a multiple-choice instrument (see appendix). It was con-

structed by clinical experts of the MS Outpatient Clinic of the University Hospital Hamburg according to the guidelines relevant in risk communication^{2,8} with a focus on pharmacological MS treatment (i.e., steroids, interferons, mitoxantrone). Items were checked in a group of five patients for relevance and clarity. In particular, patients were asked for risk calculations filling in percentages. Items were collected and repeatedly checked by the physician team of the MS Outpatient Clinic and in the focus groups. Patients were also asked to rate their perceived level of knowledge (PLK) relevant to therapeutic decisions on a visual analogue scale.

A second questionnaire contained 30 possible information areas in MS. Information preferences were surveyed by patients being asked to choose ten personally most important out of these 30 information areas. Patients then had to rank these ten items by subjective relevance. Data were analysed by grouping single fields under headings: diagnosis and prognosis (three items), immune therapy (six items), management of symptoms (nine items), complementary medicine (four items), validity of MS studies (two items) and rehabilitation (six items). Ranking scores were calculated as an arithmetical mean of the item group.

Decisional role preferences were investigated by applying an authorized translated German version of the Control Preference Scale.¹⁹ The scale refers to five different interaction styles in the physician–patient encounter as for example described by Charles:⁶ a paternalistic style, a professional as agent style, a shared decision style, an informed choice style and a concept of pure autonomy (see Table 1 for overview).

Patients had to rank these styles according to their preferences. The theoretical construct of the five styles along a continuum from paternalistic to autonomous has been shown by Degner *et al.*¹⁹ as the best fitting model to their data.

A 12-item instrument was used to obtain MS demographic data.

Statistical analysis

For the 19 items of the risk knowledge questionnaire (MSK) a range or a selection of possible answers were defined to classify them as right or wrong. A mean knowledge score was calculated from the knowledge questionnaire by adding up correct answers. Thus, 19

Table 1 The Control Preferences Statement Set (Degner *et al.*, 1997)

Active roles

- A. I prefer to make the decision about which treatment I will receive. (Pure autonomy)
- B. I prefer to make the final decision about my treatment after seriously considering my doctor's opinion. (Informed choice)
- C. I prefer that my doctor and I share responsibility for deciding which treatment is best for me. (Shared decision making)

Passive roles

- D. I prefer that my doctor makes the final decision about which treatment will be used, but seriously considers my opinion. (Professional-as-agent)
- E. I prefer to leave all decisions regarding treatment to my doctor. (Paternalistic)

was the maximum score. Missing answers were classified as wrong. A quadrosplit was used to compare patient groups of different MSK levels and different disease duration. MSK levels and years of disease duration were listed with rising numbers and were then split in four parts of equal size. Item difficulty and item correlation were analysed to describe psychometric properties. The ranking of ten issues of interest out of 30 was coded with '0' up to '10' and calculated as average ranking positions. Role preference ranking sequences were checked concerning construct-validity by checking model fit. Theoretically, only 16 of 120 possible sequences can be regarded as suited to the autonomy continuum.^{19,20} For 145 out of 169 valid replies the model continuum represented the best fitting order to explain the answering profile. The suitable sequences were categorised into five preference categories according to the theoretical differentiated interaction styles, using the first priority as criterion.

Group comparisons were calculated with ANOVA. According to our primary aim to show risk knowledge and information interest differences among different patient groups only correlational analyses were performed between possible factors determining role preferences. Pearson and Spearman correlation coefficients were analysed. Rank scores were calculated for information interests. Results are presented as means \pm standard deviation.

Results

Demographic data (Table 2)

Focus group patients did not differ from survey patients in general demographic characteristics. The response rate of the survey was 79% (169 out of 213): 75 patients with RR and 75 with PP disease. In addition we included 19 patients with a disease course of less than one year. Non-responders of the survey ($n=44$) had longer disease duration but no other demographic factors differing from the studied patients. Six patients did not respond because they felt too ill, 27 declined to participate without giving any specific reason and from 11 patients we received no reply. For further demographic data see Table 1.

Table 2 Demographic data

	Survey ($n = 169$)	Non-responder ($n = 44$)
Female/male (n)	106/63	25/19
Age (years, SD)	44 \pm 11	50 \pm 12
RR-MS (n)	75	21
PP-MS (n)	75	23
Early disease (n)	19	0
Disease duration (years, SD)	7.7 \pm 6.9	12.4 \pm 8.7
Higher education# (n)	69	n.d.
MS immune therapy (n)	103	n.d.

12 or more years of school, n.d. = not determined.
Results as mean \pm SD.

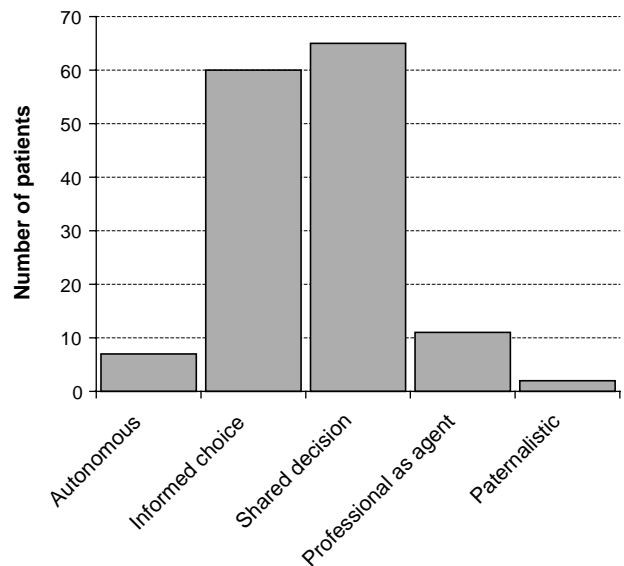


Figure 1 Autonomy preferences among 168 patients with MS. Indicated is the first choice decision making style. Highest priorities were shared decision and informed choice.

Decisional role preferences (Figure 1)

Data on decisional role preferences are given in Figure 1. Most patients ranked the shared decision and the informed choice style highest ($n=65$ and $n=60$, respectively). Taken together 79% (132 out of 168) of patients preferred active roles (i.e., autonomous, informed choice or shared decision) in medical decision making. Despite significant different MSK scores in patient groups with different role preferences (ANOVA $F(4; 140) = 2.9$, $P = 0.024$, see Figure 2) the correlation between knowledge and autonomy was weak (Pearson $r=0.15$). By post hoc grouping of patients according to disease duration

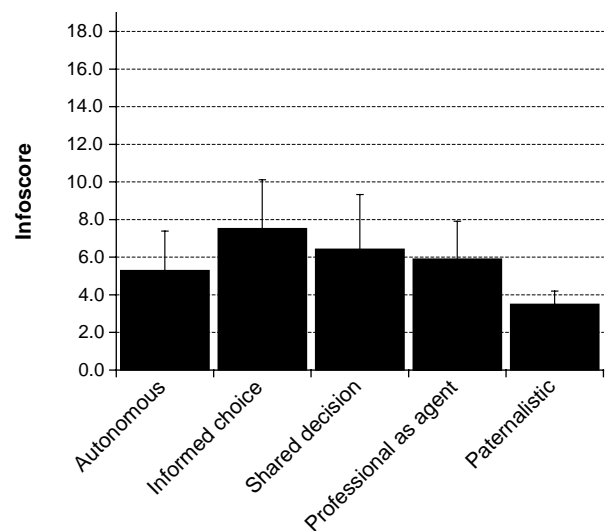


Figure 2 Autonomy preference and knowledge scores among 168 patients with MS. Indicated is the mean knowledge score of each subgroup (\pm SD). Highest scores were among patients preferring informed choice and shared decision. MSK range 0–19, meaning that up to 19 items could be answered correctly.

Role preferences and knowledge in MS

C Heesen *et al.*

4

(quadrosplit), the strongest correlation (Pearson $r=0.4$, $P=0.05$) of MSK and role preferences was found in the patient group with the shortest disease duration (with 0–2 years, $n=42$). As a possible explaining factor knowledge scores were highest among patients with short disease duration. This might be explained by the fact that knowledge may be acquired through the passage of time incidentally. In earlier stages knowledge on the contrary might be more connected to a decision-making process.

Different levels of subjective perceived knowledge (PLK) were also significantly correlated to different role preferences, again supporting the link between autonomy and knowledge (ANOVA $F(4; 135)=3.1$, $P=0.018$). But again the correlation was weak (Pearson $r=0.12$). There were no differences in role preferences when comparing different disease courses and different groups according to the time since diagnosis.

MSK and PLK (Figure 2)

The 19-item knowledge instrument showed satisfactory psychometric properties: difficulty of 13 items was in the range between 0.30 and 0.70. The total item correlation was low (<0.3) for most of the items, indicating that there was not one underlying latent variable explaining the answering pattern. The survey confirmed the focus group findings of the MSK questionnaire. The mean knowledge score was 6.4 (SD 2.4) representing 34% of possible correct answers. One hundred and fifty eight out of 169 patients completed the PLK. Participants rated their subjectively PLK as 63% (where 100% represented maximal knowledge). Both scores, MSK and PLK, differed quantitatively and were only weakly intercorrelated (Pearson $r=0.18$).

MSK scores were associated with the actual relevance of such knowledge for a single patient. This was reflected by significant interactions with indicator variables. Firstly, the highest MSK score was seen in patients with a recent (max. 1 year) MS diagnosis, followed by RR and PP patients (mean score 8.2 ± 3.0 , 7.2 ± 2.6 and 5.2 ± 2.6 , ANOVA $F(2; 166)=15.9$, $P=0.001$). Thus, 38% of the questions in the RR subgroup were answered correctly compared to 27% in the PP group. Secondly, patients on interferon therapies differed in their ability to calculate therapeutic effects of their therapies from patients without

these therapies (mean score 7.3 ± 2.7 versus 6.1 ± 2.8 , ANOVA $F(1; 167)=9.5$, $P=0.002$). Thirdly, by comparing four groups of patients categorised according to their disease duration, recently diagnosed patients had the highest MSK scores (diagnosed within the past 2 years ($n=41$): 7.6 ± 3.1 , diagnosed more than 11 years ago ($n=45$): 4.9 ± 2.3 , ANOVA $F(3; 163)=7.1$, $P=0.000$). In addition, age was negatively correlated with knowledge (Pearson $r=-0.46$; $P<0.000$).

Information interests (Table 3)

According to the questionnaire, patients' interests are to be interpreted as weights of importance not as knowledge requirements. Major information interests were related to alleviation of symptoms (treatment gait disorder, physiotherapy) and magnetic resonance imaging (MRI), followed by knowledge about relapses, including knowledge about steroids, and Eastern complementary medicine (see Table 3). By comparing different disease courses we saw considerable differences. MRI was a prominent interest in recently diagnosed and RR patients. Knowledge about relapses, and Eastern complementary medicine were the first and third choices of RR patients. PP patients showed a strong interest in the treatment of gait disturbances and physiotherapy, followed by experimental therapies. Immunomodulatory therapies were among the lower half of the chosen areas in the whole cohort as well as in the subgroups. Patients with knowledge scores in the upper quartile rated the knowledge item 'validity of studies' among the first three. In the three other patient groups this item was not mentioned among the first ten.

Discussion

This survey is to our knowledge the first to study the correlation of decisional role preferences with subjective and objective knowledge and information interests in a chronic neurological disease.

Decisional role preferences

Most MS patients voted for active roles in medical decision making. In contrast to dichotomous approaches

Table 3 Ranking of information areas according to their relevance to patients

Area	Sample* (n = 169)	Rank (SD) ^o	First year MS* (n = 19)	RR-MS* (n = 75)	PP-MS* (n = 75)
1 Treatment of gait problems	85	2.9 (2.1)	9	28	48
2 Magnet resonance imaging and diagnosis/prognosis	79	5.1 (2.8)	16	37	26
3 Physiotherapy	78	6.1 (2.7)	8	29	41
4 Relapses and prognosis/disease course	75	5.1 (2.9)	14	48	13
5 Eastern complementary medicine	71	6.6 (2.4)	6	37	28
6 Steroid treatment	69	5.7 (2.7)	10	36	23
7 Experimental therapies	64	4.9 (3.2)	7	30	30
8 Fatigue treatment	56	5.1 (2.5)	8	26	22
9 Interferons	55	5.6 (3.0)	6	29	20
10 Knowledge on study evidence	55	6.3 (3.0)	8	23	24

* Number of patients who chose the item at any position among ten preselected items.

^o Mean rank among those patients who chose the item, maximum 1, minimum 10.

(active versus passive role choice) ordering of roles as in the control preference scale may lead to more robust estimates of patient preferences. Other ways of evaluating control preferences have shown to seriously overestimate the percentage of people who want to participate in decision making.²¹ Studies have shown that compared to scenarios involving potential mortality, patients prefer more involvement in scenarios with chronic conditions or quality of life issues.²² So the specific question involved has a major impact. As MS is a chronic condition our findings are in line with this study.

Hypothetical role preferences might not anticipate patients' behaviour in real life decisions as Entwistle *et al.*²³ have shown in hysterectomy decision-making processes. Nevertheless, control preferences reflect a sense of control if the desired role is active. This may yield positive effects on disease outcome, if only on psychological factors, regardless whether this hypothetical preference may lead to a real autonomous decision or not.^{24,25} Degner²⁶ compared desired and actual roles by comparing patient ratings before and after a decision has been made in breast cancer treatment. Only 42% of women believed they had achieved their preferred level of control in decision making. Thus, our results are relevant but might not be a strong predictor for real participation.

MS risk knowledge

Overall, risk knowledge was low in our survey. We especially asked for risk calculation abilities requiring filling in percentages. This is not the usual way patients are informed for example by brochures from pharmaceutical companies. Is the knowledge of absolute risks necessary for decision processes from the patient perspective? It has been repeatedly shown that this kind of information increases the proportion of patients who have a realistic perception of benefits and risks.²⁷ Agreement between chosen treatment and patient values could be increased by giving patients percentage estimates of risk, leading to an improved treatment adherence. We therefore think that information about risks and uncertainties which includes communicating numbers should be made available for patients. On the other hand patients might have been much better informed about disability issues which we did not ask for. This corresponds to the findings in the information interest questionnaire giving symptom alleviation a high priority. The fact that MS frequently leads to cognitive deficits may also account for lower knowledge scores with longer disease duration.

According to our hypothesis knowledge should depend on disease factors such as disease course, disease duration and ongoing therapy. Thus, it seems plausible that knowledge of MS therapies should be less in PP, as there is no proven therapy for this group of patients. Recently diagnosed patients had highest knowledge scores and knowledge did not increase with age or disease duration in our sample. We conclude that risk knowledge levels depend on the actual relevance of this knowledge, which is higher in early disease stages where more therapies are available.

Perceived level of knowledge

Subjective knowledge was only weakly correlated to the knowledge evaluated by the questionnaire. Patients' role preferences in decision processes may be mediated by important factors apart from MSK. Patient assessment of subjective knowledge in our study may point to those additional factors, as it may partly reflect personality factors such as self-efficacy. As a limitation our study did not study personality and psychological factors in more detail. The study supports the assumption that personal attitudes and beliefs have a large impact on role preferences in decision processes. But, as subjective knowledge was assessed with a visual analogue scale compared to a 19-item questionnaire for MS knowledge, the weak correlation with the MSK should be considered with caution. Prosser *et al.*²⁸ have shown that therapy initiation among MS patients depends on risk attitudes as assessed by a standard gamble question. Risk-seeking patients were less likely to choose treatments compared to risk-averse patients supporting the suggestion that personal factors have a large impact on decisional processes.

Correlation of decisional role preferences and knowledge

Higher knowledge scores were only weakly correlated to preferences for more active roles. Thus, we can not conclude a strong relationship between these factors. Knowledge might lead to a preference for active roles. On the other hand, patients preferring autonomous roles may take more active steps to discover information. However, since the association between the MSK and active roles is weak, its contribution to autonomy is limited. This corresponds to a systematic review of informed decision-making interventions of Bekker *et al.*,²⁹ who recommended measures of reasoning, affect and information processing as possibly important factors influencing the effect of an intervention with an information tool. The same has recently been shown by O'Connor *et al.*³⁰ The authors demonstrated that, apart from knowledge, unclear personal values, social pressure, readiness and decision-making skills were major factors contributing to decisional conflict in health decisions among 635 Canadians, randomly interviewed by telephone. Thus, a well-balanced evidence-based information tool is clearly only one factor enabling patient participation in health care.

Information interests

Information interests were largely influenced by disease stage and disease course, but treatment of gait disorder was the most frequently mentioned item. Symptom alleviation is easy to judge in its efficacy and obvious in its intent to increase quality of life. On the other hand, immune therapies might negatively influence current quality of life in relation to an uncertain goal to be achieved in the future. It seems plausible that people affected by a chronic disease turn to therapeutic concepts that promise reduction of uncertainty and alleviation in coping with everyday life. Our results are supported by another study also reporting symptom alleviation as the major unmet information need.¹³ Thus, we suspect that in

the areas rated most important, there is nearly always an unmet information need. This may indicate patients' hope and need for information about an effective treatment option.

There was a strong interest in MRI knowledge in early MS disease phases, as MRI is increasingly considered the most adequate method of diagnosing MS and of giving some estimate concerning prognosis. The lower rating of immune therapies may point to the critical appraisal of these. Another explanation might have been the fact that patients think they already know enough about these which is to some extent contrary to our MSK results.

Information seeking could be looked at as a coping style. This might explain the fact that information deficits and unmet information needs have been repeatedly acknowledged in MS^{13,31} despite a large array of information sources such as the Internet. There are situations when it might even be more helpful to distract oneself from and psychologically blunt threatening cues thereby blocking information uptake.³² This again stresses the fact that information is just one factor enabling patient participation in decision making.

A limitation of our study is a 20% non-responder rate. But as different patient groups with high patient numbers were randomly selected we do not think that our results are biased by these dropouts. Furthermore demographic data of the non-responder group did not indicate that these form a special subgroup. The non-randomly included 19 patients with early disease did not influence the overall main results (data not shown). So we do not think that they biased our findings.

In conclusion patients with MS claimed they wanted active roles in their health care decisions. This role preference correlated only weakly to patients' knowledge about MS and related medication. Risk information is essential to enable autonomous decisions, but other factors are also important. We speculate that these results are also attributable to other chronic neurological conditions. To clarify to what extent such role preferences predict decisions in real life and to weight the impact of scientific risk information on patient role preferences and autonomy, controlled trials are needed.

Acknowledgement

This study was funded by a grant from the German Ministry of Health: 'Informed shared decision-making in the therapy of multiple sclerosis' Grant No. GMQ01019401.

References

- 1 General Medical Council: Protecting patients, guiding doctors. Seeking patients' consent: the ethical considerations. London W1N 6JE, 1999 (<http://www.gmc-uk.org>). Last accessed 2 September 2004.
- 2 Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Sharing decisions with patients: is the information good enough? *Br Med J* 1999; **318**: 318–22.

- 3 Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the united kingdom. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; **65**: 362–65.
- 4 Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R *et al.* Interferons in multiple sclerosis. a systematic review. *Lancet* 2003; **61**: 45–52.
- 5 Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I. Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision making. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**: 1–5.
- 6 Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician–patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1999; **49**: 651–61.
- 7 National Institute for Clinical Excellence: Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8, November 8, 2003, available at the NICE Website: <http://www.nice.org.uk>
- 8 Edwards A, Elwyn G, Mulley AL. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *Br Med J* 2002; **324**: 827–30.
- 9 O'Connor A, Rostom A, Fiset V, Tetroe J, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H *et al.* Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review. *Br Med J* 1999; **319**: 731–34.
- 10 Rothwell PM, McDowell D, Wong CK, Dorman PJ. Doctors and patients do not agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *Br Med J* 1997; **314**: 1580–83.
- 11 Freeman JA, Thompson AJ. Community services in multiple sclerosis: still a matter of chance. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; **69**: 728–32.
- 12 Wollin J, Dale H, Spenser N, Walsh A. What people with newly diagnosed MS (and their families and friends) need to know. *Int J MS Care* 2000; **2**: 4–14.
- 13 Vickrey BG, Shatin D, Wolf SM, Shapiro MF, Delrahim S, Belin TR *et al.* Management of multiple sclerosis across managed care and fee-for-service systems. *Neurology* 2000; **55**: 1341–49.
- 14 Heesen C, Kolbeck J, Gold SM, Schulz H, Schulz KH. Delivering the diagnosis of MS – results of a survey among patients and neurologists. *Acta Neurol Scand* 2003; **107**: 363–68.
- 15 Mushlin DH, Mooney C, Grow V, Phelps CE affiliated with the Rochester–Toronto MRI Study Group. The value of diagnostic information to patients with suspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; **51**: 67–72.
- 16 O'Connor P, Detsky ASA, Tansey C, Kucharczyk W and the Rochester–Toronto MRI-Study group. Effect of diagnostic testing for multiple sclerosis on patient health perceptions. *Arch Neurol* 1994; **51**: 46–51.
- 17 Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neilley LK, Griffin C *et al.* Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon-beta 1-b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler* 1996; **5**: 222–26.
- 18 Heesen C, Kasper J, Busche J, Koepke S, Mönch A, Mühlhauser I. Risk communication in multiple sclerosis: information needs, autonomy preferences and effects of an evidence-based information. The 2nd International Shared Decision Making Conference 2–4 September 2003, Swansea, University of Wales.
- 19 Degner LF, Sloan JA, Venkatesh P. The control preference scale. *Can J Nurs Res* 1997; **29**: 21–43.
- 20 Zysno PV. Ordinale Entfaltung. In Zysno PV ed. *Qualitative Verbundmessung*. Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Leipzig, Riga, Scottsdale, Wien, Zagreb: Papst Sciences Publishers, 1999: 83–111.

Role preferences and knowledge in MSC Heesen *et al.*

7

- 21 Blanchard CG, Labrecque MS, Ruckdeschel JC, Blanchard EB. Information and decision-making preferences of hospitalized cancer patients. *Soc Sci Med* 1980; **7**: 1139.
- 22 Deber RB, Kraetschmer N, Irvine J. What role do patients wish to play in treatment decision making? *Arch Int Med* 1996; **156**: 1414.
- 23 Entwistle VA, Skea ZC, O'Donnell MT. Decisions about treatment: interpretations of two measures of control by women having a hysterectomy. *Soc Sci Med* 2001; **53**: 721–32.
- 24 Morris J, Royle GT. Offering patients a choice of surgery for early breast cancer: a reduction in anxiety and depression in patients and their husbands. *Soc Sci Med* 1988; **26**: 583.
- 25 Fallowfield, Hall A, Maguire GP, Baum M. Psychosocial outcomes of different treatment policies in women with early stage breast cancer outside a clinical trial. *Br Med J* 1990; **301**: 575.
- 26 Degner LF, Kristjanson L, Bowman D, Sloan JA, Carriere KC, O'Neil J *et al.* Decisional preferences and information needs in women with breast cancer. *J Am Med Assoc* 1997; **277**: 1485.
- 27 O'Connor AM, Légaré F, Stacey D. Risk communication in practice: the contribution of decision aids. *Br Med J* 2003; **327**: 736–40.
- 28 Prosser LA, Kuntz KM, Bar-OR A, Weinstein MC. The relationship between risk attitude and treatment choice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Med Decis Making* 2002; **22**: 506–13.
- 29 Bekker H, Lilleyman J, Thornton JG, Connolly JB, Hewison J, Robinson MB *et al.* Informed decision making: an annotated bibliography and systematic review. *Health Technol Assess* 1999; **3**: 1–158.
- 30 O'Connor AM, Drake ER, Wells GA, Tugwell P, Laupacis A, Elmslie. A survey of the decision making needs of Canadians faced with complex health decisions. *Health Expect* 2003; **6**: 97–109.
- 31 Sommerset M, Campbell R, Sharp DJ, Peters TJ. What do people with MS want and expect from health-care services? *Health Expect* 2001; **4**: 29–37.
- 32 Baker LM. A new method for studying patient information needs and information seeking patterns. *Top Health Inform Manage* 1995; **16**: 19–28.

Appendix A questionnaire MSK

(Several answers could be correct, ● = the correct answers(s), in some questions several combinations have been considered correct)

How would you in general rate your knowledge about MS? (visual analogue scale)

Being not informed at all _____
Being very well informed

- What are relapses?
 - New symptoms which develop within days or weeks)
 - Old symptoms, which reappear just for some hours
 - Worsening of old symptoms or new symptoms which appear and remain for at least 24 hours
 - Worsening of symptoms which sometimes are difficult to differentiate from daily fluctuations
(3 and any other excluding the 2nd answer also weighted as correct)
- When could a diagnosis of MS be made?
 - After the first symptoms
 - Only when certain symptoms are given
 - After the first symptoms appeared with additional tests
 - From the disease course
 - Possibly never for certain
(3 and any other than the first and 2nd also weighted as correct)
- The disease course of MS has been studied amongst people attending different MS centres. From these studies prognostic factors have been delineated. Based

on these studies what is the level of impairment after 15 years of MS?

- About 30% able to walk without help
- About 50% of patients able to walk without help
- About 70% of patients able to walk without help
- I do not know
(only the 2nd correct)

- Are these results applicable to the whole group of MS patients in one geographical region?
 - Yes
 - No
 - I do not know
(only 2 correct)
- Which factors do correlate with the rate of progression and the level of impairment in the long-term in MS, i.e., the prognosis?
 - Gender
 - Disease course
 - Kind of first symptoms
 - Relapse rate in the first years
 - Age
 - A minor impairment during the first 5 years
 - Severity of the first symptoms
 - Number of lesions on the first MRI
(at least 3 should be correct)
- Which MS therapies have been approved by the German health institutions?
 - Interferons
 - Copaxone
 - Methotrexate
 - Azathioprine
 - Mitoxantrone

Role preferences and knowledge in MS

C Heesen *et al.*

8

- Immunoglobulines
○ I do not know
(all should be correct)
7. Disability without therapy
Imagine you have a relapsing-remitting disease course. You have two relapses per year. In....% (out of 100) patients there is no worsening of impairments **without** treatment during 2 years of follow-up. (Please fill in)
(Correct would be 65–85%)
8. Disability on treatment
Imagine you have a relapsing-remitting disease course. You have two relapses per year. A recently initiated interferon treatment should slow down the worsening of impairments. In....% (out of 100) patients there is no worsening of impairments **with** treatment during 2 years of follow-up. (Please fill in)
(Correct would be 70–90%)
9. Asked differently
In question 7 you calculated the patients remaining stable without therapy. How many patients additionally remain stable due to an interferon treatment? Answer: Out of 100 patients....% additionally remain stable during 2 years of follow-up
(Correct would be 10–30%)
10. What is the effect of copaxone on relapse rates?
● Similar to interferons
○ Less than interferons
○ More than interferons
○ I do not know
(the first answer would be correct)
11. In the following you will find statements on the comparison of interferons and azathioprine. Which are correct?
○ Interferons are more effective
● Some studies have shown an increased cancer risk on azathioprine treatment
○ Side effects of interferons are much more tolerable than those of azathioprine
● As no direct comparative trials exist it is not possible to answer which drug is more effective
○ I do not know
(4 alone would be correct)
12. Studies on the effect of interferons in secondary MS have shown
○ No stabilizing effect on the disease course
○ A stabilizing effect on the course
● A minor stabilizing effect on the disease course
● Contradictory results
(3 alone would be correct)
13. If 100 patients start an interferon treatment, ... would have flu-like symptoms in the beginning? (Please fill in)
(60–80% would be correct)
14. If 100 patients with secondary-progressive MS start mitoxantrone treatment, how many patients will have a benefit during 2 years therapy?
● 10
● 20
○ 30
○ 40
○ More than 40
○ I do not know
(1 or 2 alone would be also correct)
15. What is the effect of the above mentioned ms therapies in general?
○ Healing the disease
○ Stopping the progress
● Slowing the progress
● Fewer relapses
(3 or 4 would be also correct)
16. Which disease course of MS is still without any convincing therapeutic study?
○ First bouts, so called isolated clinical symptoms
○ Secondary progressive MS
● Primary progressive MS
(3 would be correct)
17. If you experience a relapse, what effect do you expect from a steroid treatment?
● Shortening of the relapse-time
○ Fewer remaining symptoms than without treatment
○ A slowing of the disease progress
(the first answer would be correct)
18. What is a double-blind placebo-controlled trial?
○ A study in which new drug is compared with an old one
● A study in which a drug (Verum) is compared to a fake-drug (placebo). Physician and patient do not know who receives which. Patients will be given one of the drugs randomly.
○ A trial in which a drug is studied in comparison to a placebo. Patients will be randomly put on these drugs. But physicians know who is treated with which drug.
○ A trial in which patients are blindfolded twice and who then try different medications.
○ I do not know
(2 would be correct)
19. A double-blind placebo controlled trial
● Gives the best information about the effectiveness of a drug
○ Always proves if a drug is beneficial or not
● Often only gives effectiveness data for a selected group of patients
○ I do not know
(1 alone would be correct)

7 Köpke S, Heesen C: Corticosteroids treatment of multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 234: 117-118 (2005)

Letter to the Editor

Dear Editor,

Studying the article by Pozzilli et al. on corticosteroid therapy [1] in MS, the reader invariably gets the impression that there is strong evidence to support the beneficial effect of this widely used treatment. Also, the authors claim that a “hit hard and early” therapy with high-dose i.v.-corticosteroids is to be preferred according to the recent evidence. Adverse effects, the authors imply, can be ignored due to the transient nature of their occurrence.

As the paper’s aim is a review of the “beneficial actions of corticosteroids in MS,” the authors may have intentionally avoided furnishing evidence casting a more balanced light on the treatment with corticosteroids in MS. This may be due to the need for “clear” treatment decisions that a patronising physician makes and a compliant patient happily accepts.

This is, of course, not congruent with recent views on the patient–physician relationship as, for example, stated by the GMC [2]. The way the evidence is presented by Pozzilli et al. does not enable physicians to put patients in the position to make an informed treatment decision. This inevitably requires a more critical and wider review of the current best evidence.

Incidentally, we have argued, at the same time, that the evidence on corticosteroid therapy in cases of acute relapses in MS is not at all clear and should not be crossed of [3]. Moreover, this is especially true for other therapeutic fields, e.g., the “chronic administration” of corticosteroids in secondary progressive MS.

Considering all this, we feel that the review by Pozzilli et al. ought not remain unchallenged.

Firstly, it is surprising that the article lacks a methods section and consequently, the reader is not given any information about a search strategy to identify the best evidence. This, of course, gives the impression that the aim of the review was in fact to state evidence for a result that had been established in advance.

Also, there is a special focus on the possible pharmacological effects of corticosteroids. It is indisputable that research in this area is extremely valuable. Nevertheless, results gained from *in vitro* and especially animal research can only be used to generate concepts for clinical research and can only lead to expert-opinion based evidence (class V) for a treatment concept in the absence of evidence from good clinical trials. This implies that these results do not

particularly help the patient and/or the physician to make a treatment decision.

If the laboratory evidence is as strong as reported, one wonders why the clinical patient-related effects of this concept remain so minimal. In fact, the postulated effects have not been sufficiently investigated in clinical trials.

Another important point not considered by the authors is that surrogate parameters, i.e., the level of MBP in the cerebrospinal fluid, cannot be used to claim a benefit for corticosteroid therapy as up until the present no biological parameter has been consistently proven to be a clinically relevant disease activity marker.

Once more the study by Beck et al. [4] is presented as evidence for the beneficial effect on the time it takes from conversion to definite MS. Not only did this study include patients with optical neuritis which was not even once reproduced but also its methodological problems have already been comprehensibly shown by Goodin [5] et al.

Concerning the effects of short-term therapies, it is not clear why there is no consideration of the Cochrane review by Fillipini et al. on this issue [6]. Included in this review is the study by Sellebjerg et al. on oral corticosteroids [7] which shows a similar effect of high-dose oral steroids compared to i.v.-application. Also, another study by Sellebjerg et al. on positive treatment effects of oral steroids in optic neuritis [8] has been omitted by the authors. Instead, Pozzilli et al. claim that studies on optic neuritis have shown that there is no beneficial effect of oral treatments.

The guidelines issued by the American Academy of Neurology [9] are cited twice. Pozzilli et al. give the impression that these, in conjunction with the meta-analysis by Miller et al. [10], do support the high-dose i.v.-therapy with methylprednisolone which is not the case. On the contrary, the guidelines state that ‘there is no compelling evidence to indicate that these clinical benefits are influenced by the route of glucocorticoid administration, the particular glucocorticoid prescribed, or the dosage of glucocorticoid’ [9].

In this critique, we have focussed on the therapy of the acute relapse, although it should be mentioned that in our view the authors’ conclusions on chronic use, use with interferon beta and effects on neutralising antibodies are also not supported by strong evidence.

Also, we consider the way adverse effects are tackled by the authors as not appropriate. Although potential side effects of the high-dose therapy are mentioned, this issue is

not discussed in any detail and possible implications for the patients are not mentioned at all. This is especially so in reference to the frequency of side effects. It is not made clear that side effects of this therapy are very common and as our own experiences show are fundamental for the patients and of course have to be weighted against the limited effects of the therapy. In contrast, in the conclusion, only the effects on bone density are considered which do not seem to be relevant in the therapy of acute relapses, the most common form of corticoid treatment in MS.

In conclusion, the article by Pozzilli et al. tackles an issue of extreme relevance for patients with MS and their carers. Regrettably, the authors fail to point out that there is an urgent need for more well-designed clinical trials. The way the authors embark upon this important matter does not help the clinician (and the patient accordingly) to make a decision about the therapy with corticosteroids in MS.

References

- [1] Pozzilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F. Corticosteroids treatment. *J Neurol Sci* 2004;223:47–51.
- [2] General Medical Council. Seeking patients' consent: The ethical considerations. [Article online] <http://www.gmc-uk.org/standard/default.htm>. Assessed on December 15, 2004.
- [3] Kopke S, Heesen C, Kasper J, Muhlhauser I. Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis—the evidence urges shared decision-making. *Acta Neurol Scand* 2004;110:1–5.
- [4] Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995;113:136–7.
- [5] Goodin DS. Perils and pitfalls in the interpretation of clinical trials: A reflection on the recent experience in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1999;18:53–63.
- [6] Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 CD001331.
- [7] Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529–34.
- [8] Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, Olesen J. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999;52:1479–84.
- [9] Goodin DS, Frohman EM, Garmany Jr GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169–78.
- [10] Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267–73.

Sascha Köpke

*Unit of Health Sciences and Education,
University of Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6,
D-20146 Hamburg, Germany*

E-mail address: sascha.koepke@uni-hamburg.de.

Corresponding author. Tel.: +49 40428387224;

fax: +49 40428383732.

Christoph Heesen

*Department of Neurology, University Hospital Eppendorf,
Hamburg, Germany*

23 November 2004

**8 Steckelberg A, Berger B, Köpke S, Heesen C, Mühlhauser I:
Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. Zeitschrift
für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 99: 343-351
(2005)**

Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen

Schwerpunkt

Anke Steckelberg*, Bettina Berger*, Sascha Köpke*, Christoph Heesen** und Ingrid Mühlhauser*

* Universität Hamburg, Fachwissenschaft Gesundheit

** Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Poliklinik für Neurologie

Zusammenfassung

Evidenzbasierte Patienteninformationen (EBPI) sind eine Voraussetzung für die informierte Entscheidung des Patienten. Eine Auseinandersetzung darüber, was von EBPI zu erwarten sein könnte oder sollte, steht jedoch aus. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über aktuell benutzte bzw. diskutierte Kriterien zur Entwicklung von EBPI. Nach ethischen Leitlinien sind allen Patienten EBPI anzubieten und zur Verfügung zu stellen. Die Informationen sollen umfassend und verständlich sein und Erkenntnisse der Risikokommunikation berücksichtigen. Patienten sollen in die Erstellung von EBPI einbezogen werden.

Sachwörter: Informierte Entscheidung – Evidenzbasierte Patienteninformation – Framing of data – Patienteneinbeziehung

Criteria for Evidence-Based Patient Information

Summary

Evidence-based patient information (EBPI) is a prerequisite for informed patient choice. However, there is as yet no discussion as to what can be expected of EBPI. The present paper provides an overview of the criteria presently used or discussed for the development of EBPI. Ethics guidelines demand that EBPI are offered and made available to all patients. The presentation of information should be clear and consider risk communication as a source of framing of data. Patients should be involved in the process of development and evaluation.

Key words: Informed choice – Evidence-based medicine – Patient information – Framing of data – Patient involvement

lität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein eigenes Ressort „Patienteninformation“ errichtet, welches mit der Herausgabe von EBPI betraut ist. Eine Auseinandersetzung darüber, was von EBPI zu erwarten sein könnte oder sollte, steht jedoch aus. Welche Charakteristika zeichnet eine EBPI aus, die sie von anderen Patienteninformationen unterscheidet?

Im vorliegenden Artikel versuchen wir Kriterien für eine EBPI zusammenzustellen. Diese könnten bei der Entwicklung von EBPI Verwendung finden. Manche der Kriterien sind wissenschaftlich gut fundiert, für andere ist die wissenschaftliche Beweislage schwach und es kann nur ein weiterer Forschungsbedarf formuliert werden. Auch wenn nicht alle Patienten in allen Situationen EBPI abfragen wollen [4], so besteht dennoch die ethische Verpflichtung, solche Informationen bereitzustellen.

Der Artikel diskutiert Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen, die folgende Fragen betreffen:

1. Welche Inhalte sollte eine evidenzbasierte Patienteninformation enthalten?
2. Wie sollten diese Inhalte dargestellt werden?
3. Wie sollte der Prozess der Informationserstellung gestaltet werden?

Methoden

Literatursuche

Für die drei Bereiche Inhalt, Darstellung des Inhalts und Erstellung der Informa-

Einführung

Die Einführung des Begriffs *Evidence Based Patient Choice* (EBPC) kennzeichnet einen weiteren Meilenstein im Brückenschlag zwischen naturwissenschaftlicher Medizin und Patientenorientierung [1, 2]. EBPC bietet eine konzeptionelle Ausgestaltung dafür, was in den europäischen Patientenrechten als ethische Norm verankert ist [3]: Das Recht der Patienten auf Zugang zu allen notwendigen Informatio-

nen, die eine aktive Teilnahme an medizinischen Entscheidungsprozessen ermöglichen. Dies beinhaltet auch das Recht auf freie Auswahl der Behandlung. Den inhaltlichen Aspekten von Patienteninformationen kommt hierbei eine zentrale Bedeutung zu. Die Informationen sollen evidenzbasiert sein. Tatsächlich erfreut sich das Label „evidenzbasierte Patienteninformation“ (EBPI) zunehmend an Popularität. Für Deutschland wurde vom Gesetzgeber mit der Errichtung des Instituts für Qua-

tion, wurde in den Datenbanken der Cochrane Collaboration (Cochrane Database of Systematic Reviews; Ausgabe 4/2004), MEDLINE (PubMed; bis 15.11.2004) und in relevanten Internetquellen recherchiert.

Suchbegriffe: Evidence-Based Medicine [MESH]; Decision Making [MESH], Health Education/methods [MESH], "Health Education/standards" [MESH], Communications Media/standards [MESH], Information services/standards [MESH], Patient Education/standards [MESH], Quality Assurance, Health Care/standards [MESH], Teaching Materials/standards [MESH], Biomedical Research/standards [MESH], Information Dissemination [MESH], Patient Education Handout [MESH], Patient Information, Risk Communication, Framing of Data, Consumer, Patient, Client, Non-Professional, Non-Medical, User, Participat*, Involv*, Educat*

Ergebnisse der Literatursuche

Ergänzend zu den Kriterien des General Medical Councils (GMC), die als internationaler Standard angesehen werden, wurden für den Bereich Inhalte weitere Quellen identifiziert, von denen 10 in die Erstellung der Kriterien eingeflossen sind.

Für die Darstellung des Inhalts liegen umfangreiche Reviews vor. In einem ersten Schritt wurden 7 relevante Re-

views ausgewählt. Soweit die Evidenz zu einzelnen Aspekten auf randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs) basierte, wurden die Reviews als Referenz verwandt. Wenn lediglich schwächere Evidenzen vorlagen, wurde in einer weiteren Recherche überprüft, ob neuere Studien mit stärkerer Evidenz vorliegen, die die Effekte der Darstellungsweise untersucht haben. Ergänzend wurden 13 weitere Studien und Internetquellen einbezogen.

Für den Bereich Erstellung der Information liegen themenbedingt keine quantitativen Studien und Reviews vor. Einbezogen wurde deshalb ein qualitativer systematischer Review sowie eine weitere Referenz.

Ergänzend wurden die Referenzlisten der identifizierten Artikel durchsucht.

1. Welche Inhalte sollte eine evidenzbasierte Patienteninformation enthalten?

Bei der Beurteilung der Qualität von Patienteninformationen werden inhaltliche gegenüber formalen Aspekten häufig vernachlässigt [5]. Die Genauigkeit (*accuracy*) der Inhalte ist jedoch Grundlage für EBPI. Relevante Aspekte sind inhaltliche Komponenten und die wissenschaftliche Beweislage.

Inhaltliche Kriterien

Die ethischen Leitlinien des GMC [6] in Großbritannien definieren Kriterien für die Inhalte von EBPI. Sie werden zunehmend als Bewertungskriterien für EBPI benutzt [4, 7–12]. Die Leitlinien beschreiben wie Patienten bezüglich therapeutischer, diagnostischer oder Screeningmaßnahmen aufgeklärt werden sollen. Die Entwicklung der Leitlinien erfolgte anhand des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses [11, 13], legitimiert sich jedoch auch aus einem ethischen Anspruch. Es gibt keine Verpflichtung der Inanspruchnahme für den Patienten, aber die Informationen müssen angeboten werden. Tabelle 1 nennt analog zu den GMC-Kriterien wichtige Punkte bezüglich der Inhalte von EBPI.

Darüber hinaus wird gefordert, Transparenzkriterien zu beachten [14], sog. Metainformationen, die die GMC-Kriterien ergänzen (Tabelle 2).

Kriterium 1: Anforderungen an Informationen (Tabelle 1) und Metainformationen (Tabelle 2) werden berücksichtigt.

Qualität der wissenschaftlichen Beweislage

Die Einbeziehung von Evidenzgraden wird häufig für EBPI gefordert [15]. Evidenzgrade bzw. -hierarchien versuchen die Stärke der Evidenz mithilfe einer Zahl, eines Buchstabens oder eines Symbols darzustellen [16]. Es liegen mehr als 100 unterschiedliche Graduierungssysteme vor [17]. Es ist jedoch strittig, ob Evidenzgrade überhaupt geeignet sind, die komplexen Sachverhal-

Tabelle 1. Inhalte von Informationen zu therapeutischen, diagnostischen und Screeningmaßnahmen (modifiziert nach den Ethischen Leitlinien des GMC) [6]

- Vor therapeutischen, diagnostischen und Screeningmaßnahmen muss informiert werden über:
 - Ziel der Maßnahme
 - Prognose bei Nichtintervention
 - Behandlungsoptionen (inkl. Nichtbehandlung): Objektive Daten bzgl. patientenorientierter Ergebnisse
 - Wahrscheinlichkeiten für Erfolg, Misserfolg und Nebenwirkungen der Maßnahme
 - Wahrscheinlichkeiten für falsch negative/falsch positive Ergebnisse
 - Medizinische, psychosoziale oder finanzielle Folgen
 - Planung des weiteren Vorgehens
 - Beratungs- und Unterstützungsangebote
- Die Informationen müssen verständlich sein.
- Interessenkonflikte (z.B. finanzieller Art) müssen offengelegt werden.
- Für die Entscheidung muss ausreichend Zeit sein.
- Die Möglichkeit, dass die Maßnahme abgelehnt wird, darf kein Grund sein, die Information vorzuenthalten.

Tabelle 2. Angaben bezüglich Metainformationen.

- Verfasser
- Sponsoren
- Finanzielle Abhängigkeiten
- Ziele der Publikation
- Informationsquellen
- Aktualität der Information
- Hinweise auf Adressen für weitere Informationsquellen
- Hinweise auf Unterstützungsangebote/Selbsthilfegruppen

te klinischer Evidenz ausreichend abzubilden [18]. Ein besonderes Problem besteht hinsichtlich der traditionellen Ausrichtung der Hierarchien auf Interventionsstudien und deren Fokus auf Wirksamkeit. So können Nutzen und Schaden kaum adäquat gegenübergestellt werden. Bisher liegen häufig für Studien zur Wirksamkeit Untersuchungen der höchsten Evidenzgrade vor (RCTs, Metaanalysen von RCTs). Nebenwirkungen sind in RCTs unzureichend untersucht und erreichen daher einen geringeren Evidenzgrad [18]. Klassische Graduierungssysteme wie z.B. SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) [19] sind somit für Patienteninformationen nicht ausreichend. Es gibt derzeit verschiedene Ansätze, dieser Problematik gerecht zu werden. Die SORT-Taxonomie (*Strength*

of Recommendation Taxonomy) [17] und der Entwurf der GRADE *Working Group (Grades of recommendation Assessment, Development and Evaluation)* [20] ziehen sowohl die Nebenwirkungen als auch die Relevanz der Ergebnisse für die Patienten, gemessen an patientenrelevanten Endpunkten, in die Bewertung mit ein. Bedeutsam sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität [17]. Das Methodenpapier des IQWiG berücksichtigt bereits diese Kriterien zur Beurteilung der Qualität der wissenschaftlichen Beweislage [21].

Kriterium 2

Die Kommunikation der Qualität der wissenschaftlichen Beweislage orientiert sich an patientenrelevanten Endpunkten. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen werden gleichwertig kommuniziert.

Fehlende Evidenz

Ist keine ausreichende Evidenz vorhanden, so gilt es dieses aufzuzeigen [22]. Die Zulassung eines Medikamentes bedeutet z.B. nicht, dass Daten über Langzeitwirkungen und -nebenwirkungen vorliegen.

Kriterium 3

Das Fehlen von Evidenz bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wird kommuniziert.

2. Wie sollten die Inhalte dargestellt werden?

Die Art und Weise wie Informationen dargestellt werden, das *Framing of Data*, beeinflusst das Verständnis und Entscheidungsverhalten [23, 24]. In der

Tabelle 3. Bevorzugte Darstellungen von Zahlen und Ergebnissen mit Erläuterungen an Beispielen.

1. Allgemeines

Natürliche Häufigkeiten

5 von 100

5 von 100 entspricht 5%. Prozentangaben werden jedoch häufig missverstanden [25].

Vergleichbarkeit von Zahlen

1 von 100; 5 von 100; etc.

Für die Darstellung mehrerer Risiken sind die Vergleichsgruppen konstant zu halten [24]. Zahlenangaben mit unterschiedlichen Nennern führen zu Fehleinschätzungen [26].

Darstellung mit Bezugsgröße

Jedes Jahr trifft es etwa 5 von 10.000 Personen.

Die übliche Darstellung: Jedes Jahr trifft es 50.000 Personen in Deutschland ist irreführend. Die Bezugsgrößen müssen jeweils genannt werden.

2. Risiken

Lebenszeitrisiko

Für Personen, die das 85. Lebensjahr erreichen, gilt, dass 1 von 18 an Darmkrebs erkrankt und für 1 von 26 die Todesursache Darmkrebs ist.

Die Aussage „Jeden 18ten trifft es“ führt zu einer Überschätzung des Risikos.

Risiko für verschiedene Altersgruppen

- Bis zum 50. Lebensjahr wird bei etwa 3 von 1000 Personen Darmkrebs festgestellt.
- Für Personen, die gerade das 50. Lebensjahr erreicht haben gilt, dass in den nächsten 10 Jahren 9 von 1000 Personen die Diagnose Darmkrebs erhalten und 4 von 1000 Personen an Darmkrebs versterben.

Die Darstellung des Lebenszeitriskos sollte altersabhängige Unterschiede berücksichtigen [27].

Personen ohne Ereignis

Bis zum Alter von 50 Jahren erkranken 997 von 1000 Personen nicht an Darmkrebs.

Eine ausgewogene Darstellung erfordert die Information für beide Bezugsgrößen: Gesunde und Erkrankte.

Risiken im Vergleich zu anderen Gesundheitsrisiken und zu Alltagsrisiken

Für Männer, die rauchen und gerade das 50. Lebensjahr erreicht haben, werden in den nächsten 10 Jahren etwa 150 von 1000 versterben, davon etwa 2 an Darmkrebs, 1 an Prostatakrebs, 30 an Lungenkrebs, etwa 35 an Herz-Kreislaufkrankungen und 4 durch Unfälle [28].

Die zusätzliche Darstellung bietet den Vergleich mit anderen Risiken. Entsprechend aufbereitete Daten stehen für Deutschland nicht zur Verfügung [28].



Tabelle 3. (Fortsetzung).

3. Ergebnisse

Absolute Risikoreduktion (ARR)

Die Teilnahme an der Darmkrebsfrüherkennung senkt die Darmkrebssterblichkeit um 0,1%.

Die Darstellung von Daten als ARR führt im Vergleich zur RRR zu besserem Verständnis [25].

Relative Risikoreduktion (RRR)

Die Teilnahme an der Darmkrebsfrüherkennung senkt die Darmkrebssterblichkeit um 20%.

Die Angabe als RRR führt zu einer Überschätzung der Wirksamkeit einer Maßnahme. Patienten entscheiden sich deshalb häufiger für eine Intervention [29, 30]. Die Darstellung der RRR sollte nur zusammen mit der ARR benutzt werden.

NNT (NNS)

Etwa 1000 Personen müssten über 10 Jahre alle 2 Jahre an der Früherkennung mit dem Haemokkulttest teilnehmen, damit 1 Todesfall durch Darmkrebs verhindert wird.

Die Darstellung der NNT (NNS, NNH) (number needed to treat, number needed to screen, number needed to harm) ist vergleichbar mit der ARR im Hinblick auf die Verständlichkeit der Information [29]. Die NNT gibt die Zahl der Personen an, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden müssen, um einen Endpunkt zu vermeiden. Die NNH gibt die Zahl der Personen an, bei deren Behandlung mit einem zusätzlichen unerwünschten Ereignis gerechnet werden muss.

NNH

Von je 100 Patienten, die Aspirin 2 Jahre lang einnehmen, erleidet etwa 1 Patient eine Magen-Darmblutung, die auf das Medikament zurückzuführen ist [31].

Unsicherheit der Ergebnisse

Etwa 1000 Personen müssten über 10 Jahre alle 2 Jahre an der Früherkennung mit dem Haemokkulttest teilnehmen, damit 1 Todesfall durch Darmkrebs verhindert wird. Es könnten aber auch nur etwa 70 oder aber auch etwa 3000 sein [32].

Mit dem 95% Konfidenzintervall werden die Unsicherheiten der Ergebnisse kommuniziert [33].

Nutzen und fehlender Nutzen

Von 1000 Personen mit Okkultbluttest-Früherkennung alle 2 Jahre über einen Zeitraum von 10 Jahren, hat etwa 1 Person insofern einen Nutzen, als sie in dieser Zeit nicht an Darmkrebs stirbt. Etwa 999 von 1000 Personen haben keinen Nutzen: 993 Personen wären auch ohne Okkultbluttest-Früherkennung in diesen 10 Jahren nicht an Darmkrebs verstorben und 6 versterben trotz Okkultbluttest-Früherkennung an Darmkrebs.

Nutzen und fehlender Nutzen der Maßnahme sollten dargestellt werden.

Zunahme des Anteils an Personen ohne Ereignis

Mit einer Bypass Operation überleben 99,88% der Behandlungsgruppe, im Vergleich zu 99,82% in der Kontrollgruppe. Der Anteil der Personen, die nicht sterben, nimmt um 6 von 10 000 zu [13].

Die Effekte einer Intervention sollten als Gewinn und Verlust dargestellt werden. Eine Darstellung des Gewinns ist beispielsweise die Zunahme des Anteils von Personen ohne Ereignis.

Mittlere Lebensverlängerung

Über 10 Jahre betrachtet haben Patienten mit Bypass-Operation eine durchschnittliche Lebensverlängerung von 2 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne Operation.

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung des Gewinns ist die mittlere Lebensverlängerung im Gegensatz zur üblicherweise dargestellten Mortalitätsreduktion [34].

4. Medizinische Tests

Sensitivität

Von 100 Personen mit Darmkrebs werden mit dem Okkultbluttest 46 richtig erkannt. Die anderen 54 werden übersehen.

Testgütekriterien sollten kommuniziert werden.

Die Sensitivität ist die Fähigkeit des Tests, Kranke als krank zu identifizieren, d.h. richtig positiv zu testen. Das Beispiel zeigt die Darstellung einer Sensitivität von 46%.

Spezifität

Von 100 Personen ohne Darmkrebs werden mit dem Okkultbluttest 99 richtig erkannt. 1 Person wird fälschlicherweise positiv getestet.

Die Spezifität ist die Fähigkeit des Tests, Gesunde als gesund zu identifizieren, d.h. richtig negativ zu testen. Das Beispiel zeigt die Darstellung einer Spezifität von 99% [27].

Positiv Prädiktiver Wert (PPV)

Von 1000 Personen mit einem positiven Testergebnis haben 100 tatsächlich Darmkrebs und 900 keinen Darmkrebs.

Der PPV stellt den Anteil der Personen mit positivem Testergebnis dar, bei denen die Erkrankung auch tatsächlich vorliegt.

Negativ Prädiktiver Wert (NPV)

Von 1000 Personen mit negativem Testergebnis hat etwa 1 Darmkrebs und 999 haben keinen Darmkrebs.

Der NPV stellt den Anteil der Personen mit negativem Testergebnis dar, bei denen die Erkrankung auch nicht vorliegt. Die Beispiele (PPV 10%; NPV 99%) gelten für den Okkultbluttest in der Altersgruppe der 40–59-jährigen [27].

EBPI geht es insbesondere um die Kommunikation von Ergebnissen wissenschaftlicher Studien und somit häufig um die Darstellung von Zahlen. Im Folgenden werden Beispiele vorgestellt, wie Informationen adäquat für Patienten und Verbraucher kommuniziert werden können.

Darstellung von Zahlen und Ergebnissen

Das Verständnis statistischer Informationen, die in Zahlen kommuniziert werden, kann verbessert werden, wenn für die Präsentation der Daten Erkenntnisse der Kommunikationspsychologie berücksichtigt werden. Tabelle 3 gibt eine Übersicht zu bekannten Problemen von Zahlendarstellungen.

Kriterium 4

Erkenntnisse über die Darstellung von Zahlen und Ergebnissen werden berücksichtigt.

Zahlen versus Sprache

Es gibt keinen Konsens darüber, wie Häufigkeiten sprachlich darzustellen sind. Die Interpretation von Darstellungen sind unterschiedlich und kontextabhängig [24]. Es gibt Ansätze einer Standardisierung der Risikosprache [35]. Die von der EU 1998 verabschiedete Leitlinie zur Lesbarkeit von Informationen zu Medizinprodukten sieht eine sprachliche Beschreibung der Risiken und Nebenwirkungen vor [36]. Sprachliche Darstellungen führen jedoch zu einer Überschätzung der Risiken [37] (Tabelle 4).

Kriterium 5

Keine alleinige sprachliche Darstellung von Risiken.

Graphische Darstellungen

Graphische Darstellungen können das Verständnis von Risikoinformationen verbessern, aber auch zu Verzerrungen von Informationen führen. Die einzelnen Methoden sind unzureichend auf ihre möglichen Effekte untersucht [29]. In Tabelle 5 werden Beispiele vorgestellt.

Kriterium 6

Die Ergänzung durch angemessene grafische Darstellungen ist sinnvoll.

Verlust versus Gewinn

Risikoinformationen, die den „Verlust“ (z.B. Mortalität) statt den „Gewinn“ (z.B. Überleben) darstellen, scheinen besser geeignet, Personen zu einem bestimmten Verhalten zu überreden, wie z.B. der Teilnahme am Screening [40]. Diesem Effekt kann begegnet werden, indem beide Darstellungsweisen nebeneinander gestellt werden.

Kriterium 7

Darstellung von Verlust und Gewinn nebeneinander.

Kulturelle Besonderheiten

Die Erstellung von Patienteninformationen sollte unterschiedliche Kulturstandards berücksichtigen. Eine Präsentation von Patienteninformationen in der jeweiligen Muttersprache stellt einen

ersten Schritt dar. Vor dem Hintergrund verschiedener Kommunikations- und kognitiver Stile werden langfristig Kriterien benötigt, die über die einfache sprachliche Übersetzung hinausgehen.

Kriterium 8

Berücksichtigung kultureller Besonderheiten.

Layout

Das Layout einer Patienteninformation soll das Lesen erleichtern und das Verständnis unterstützen. Die *Harvard School of Public Health* [41] hat wegen der Fülle an Empfehlungen für die Gestaltung von Patienteninformationen eine Übersicht bereitgestellt, die Vorgaben zu drei Bereichen gibt (Tabelle 6).

Kriterium 9

Berücksichtigung von Layout Aspekten.

Bedeutung von Sprache

Im angloamerikanischen Bereich werden Lesbarkeit und *Plain Language* auch für den Bereich Patienteninformation diskutiert. Die linguistischen Elemente, mit denen ein patronisierender bzw. paternalistischer Stil erzeugt wird, sind bislang weitestgehend unberücksichtigt. Gefordert wird die Nutzung einer nicht-angsterregenden (*non-alarmist*) und nicht-bevormundenden (*non-patronising*) Sprache [14]. Zudem bevorzugen Patienten einen aktiven Sprachstil gegenüber einem passiven [42].

Kriterium 10

Verwendung von Partizipation unterstützender Sprache, die zudem der Zielgruppe angepasst wird.

3. Wie sollte der Prozess der Informationserstellung gestaltet werden?

Die Einbeziehung von Patienten in die Erstellung von Patienteninformationen wird als Qualitätskriterium gefordert [15, 43]. Ziel ist die Beachtung von Patientenbedürfnissen und -präferenzen.

Tabelle 4. EU-Richtlinie zur Lesbarkeit von Beipackzetteln: Einfluss auf die Risikoeinschätzung von Patienten zu Nebenwirkungen [36].

EU-Richtlinie: Verbale Darstellung der Häufigkeiten (dt. Übersetzung)	EU-Richtlinie: Numerische Darstellung der Häufigkeiten	Schätzung der Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (n = 268) MW(SD)
sehr häufig	> 10%	65 (24)%
häufig	1% – 10%	45 (22)%
gelegentlich	0,1% – 1%	18 (13)%
selten	0,01% – 0,1%	8 (8)%
sehr selten	< 0,01%	4 (7)%

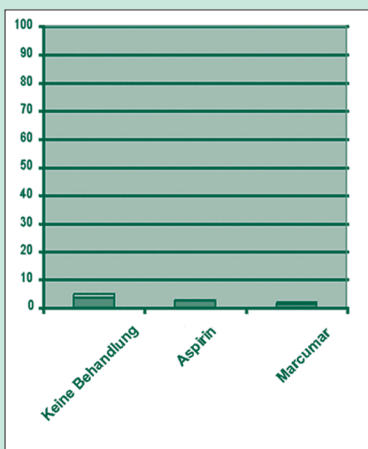
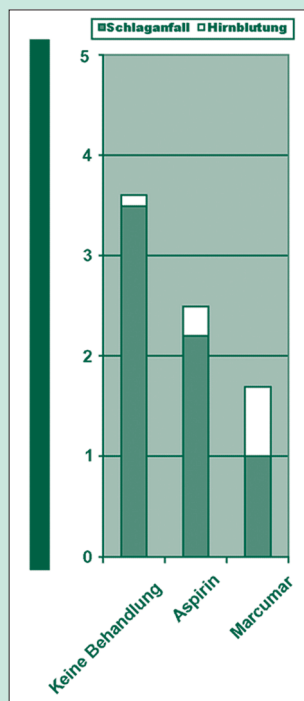
Tabelle 5. Beispiele grafischer Darstellungen.

100 Personen



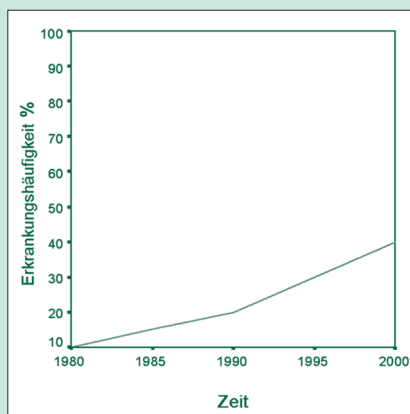
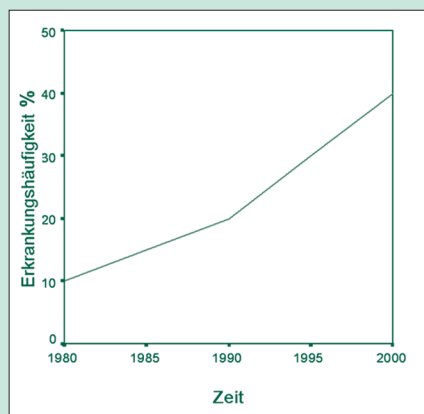
Die Darstellung von 100 Personen (bei sehr seltenen Ereignissen ist die Bezugsgröße entsprechend größer) ermöglicht eine anschauliche Präsentation der Bezugsgröße und die Darstellung der Zufallsverteilung [38]. Die Darstellung wird auch mit Strichmännchen oder Gesichtern verwandt. Die Schaubilder haben den Nachteil, dass sie sehr viel Platz in der Information benötigen [24].

Balkendiagramm



Zwei unterschiedliche Darstellungen desselben Therapieeffektes [modifiziert nach 23]: Reduktion von Schlaganfällen. In der linken Grafik erscheint der Effekt größer, die Skalierung ist jedoch irreführend. Balkendiagramme werden von Patienten und Verbrauchern gut verstanden und als hilfreich empfunden [39].

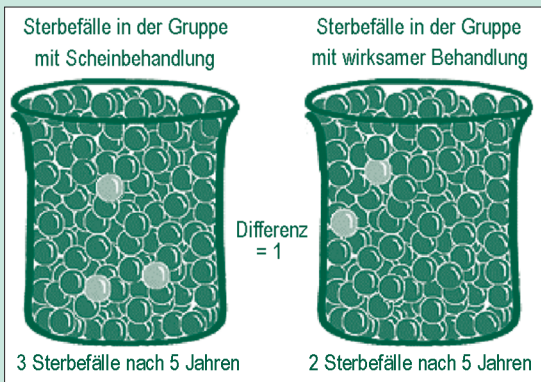
Liniendiagramm



Das Liniendiagramm wird u.a. für die Darstellung kumulativer Risiken verwandt. Auch hier ist die Skalierung von Bedeutung. Je größer das Feld unter der Kurve ist, umso größer wird das Risiko empfunden [39].

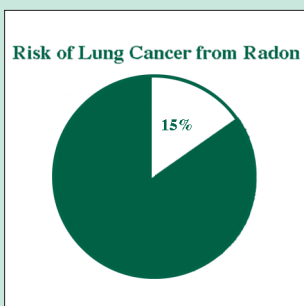
Tabelle 5. (Fortsetzung).

Perlen



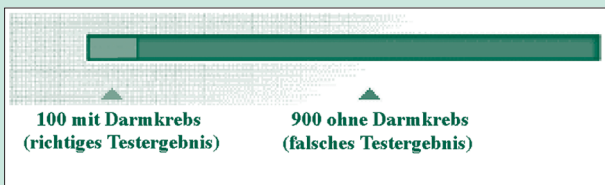
Die Darstellung von Risiken oder Therapieeffekten mit Hilfe von Perlen-gläsern ermöglicht eine dreidimensionale Präsentation. Die zufällige Verteilung wird hier anschaulich vermittelt. Das Beispiel zeigt eine RRR von 30%, die hier einer ARR von 0,1% entspricht [27].

Tortendiagramm



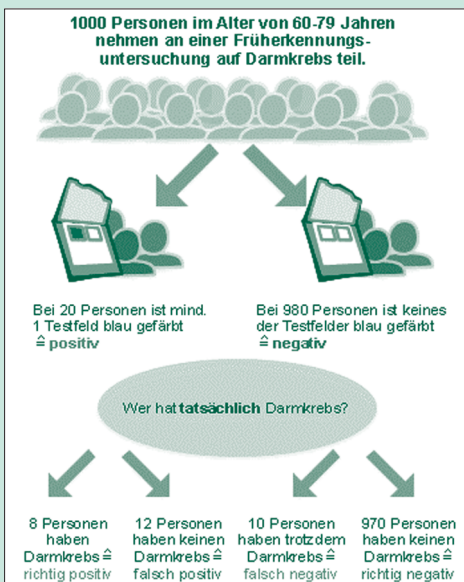
Tortendiagramme werden von Patienten weniger gut verstanden [39]. Daher sollten andere Darstellungen bevorzugt werden.

Balken



Der Balken stellt den positiv prädiktiven Wert des Okkultbluttests für die Zielgruppe der 40–59-jährigen dar. Statt Prozentangaben werden hier absolute Zahlen verwandt [27].

Sensitivität und Spezifität



Das Schaubild zeigt am Beispiel des Okkultbluttests Sensitivität und Spezifität des Tests [27].

Tabelle 6. Layoutkriterien [38].

1. Schriftgestaltung

- Leserlicher Schrifttyp, für Printmedien die Serifenschrift – z.B. *Times* bzw. *Times New Roman* und *Bookman*, Schriftgröße 12 Punkte
- Zeilenabstand 1,5 zeilig
- Kontrast zwischen Papier und Text
- Keine Schrift auf schattiertem oder gemusterten Hintergrund
- genügend freien Platz lassen

2. Zeilen

- Zeilenlänge sollte 12 cm nicht überschreiten
- Linksbündig formatieren
- Keine Worttrennungen

3. Design

- Konsistenz herstellen
- Durcheinander vermeiden
- Leitfaden zum Auffinden von Schlüsselinformationen bereitstellen
- Klare Beschriftung aller Bilder und Grafiken
- Erklärungen anbieten
- Legenden verdeutlichen
- Grafiken so nah wie möglich zum erklärenden Text positionieren
- Text nicht um Grafiken positionieren
- Konsistente und leicht lesbare Überschriften verwenden
- Hauptpunkte fett hervorheben

[22]. Entwistle et al. [44] schlagen ein Schema vor, in dem die Erhebung der Patientenbedürfnisse und Kontextinformationen gleichberechtigt neben der Erhebung der externen Evidenz steht. Der Erstentwurf der evidenzbasierten Patienteninformation wird sowohl durch Verbraucher als auch Experten geprüft. In einer anschließenden Pilotphase wird der überarbeitete Entwurf erneut von der Zielgruppe evaluiert. Informationsbedürfnisse sind bisher wenig untersucht. [45]. Das Informationsbedürfnis der Patienten unterscheidet sich häufig deutlich von der verfügbaren Evidenz aus wissenschaftlichen Studien. Patienten mit Polyarthritiden wünschten z.B. Untersuchungen zu chirurgischen, physiotherapeutischen oder ernährungsbezogenen Interventionen im Gegensatz zu den Ärzten, die im Auftrag industrieller Partner vorrangig Medikamente untersuchten [46].

Die Einbeziehung von Patientenvertretern führt zur Veränderung im Angebot von Patienteninformationen [47]. Klare Bewertungskriterien für die Ziele der Beteiligung und für die Evaluation der Einbeziehungsprozesse fehlen jedoch.

Kriterium 11

Patienten werden in den Prozess der Informationserstellung einbezogen.

Schlussfolgerungen

Wir haben versucht, die zurzeit in der Literatur benutzten oder diskutierten Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen zusammen zu stellen. Für manche dieser Kriterien gibt es eine gute wissenschaftliche Basis, andere sind unzureichend evaluiert. Manche Kriterien mögen von Patienten weniger bedeutsam erachtet werden als von Informationsherstellern und umgekehrt. Auch mögen nicht alle Patienten umfassende evidenzbasierte Informationen mit komplexen Zahlendarstellungen wünschen oder zu schätzen wissen. Trotzdem sollten diese Informationen zugänglich sein und allen Betroffenen angeboten werden.

Evidenzbasierte Patienteninformationen sollten sich sowohl der umfassenden Darstellung der wissenschaftlichen Beweislage als auch der Patientenorientierung und somit der verständlichen Darstellung wissenschaftlicher Informationen verpflichtet fühlen. Die Berücksichtigung der hier vorgeschlagenen Kriterien bei der Erstellung von Patienteninformationen könnte einen wichtigen Beitrag zur Transparenz und Verständlichkeit von wissenschaftlichen Informationen für Patienten leisten. Dieser Artikel möchte zu einer regen Diskussion anregen.

Literatur

- [1] Elwyn G, Edwards A. Evidence-based patient choice? In: Edwards A, Elwyn G, editors. Evidence-based patient choice. Oxford: University press 2001;3–18.
- [2] Ford S, Schofield T, Hope T. What are the ingredients for a successful evidence-based patient choice consultation? A qualitative study. *Social Science & Medicine* 2003;56:589–602.

- [3] European Charter of Patients' Rights. 2002 http://home.online.no/~wkeim/files/european_charter.htm (Zugriff am 25.11.2004).
- [4] Steckelberg A, Kasper J, Redegeld M, Mühlhauser I. Risk information – barrier to informed choice? A focus group study. *Soz Präventivmed* 2004;49: 375–80.
- [5] Coulter A. Evidence based patient information. *BMJ* 1998;317:225–6.
- [6] General Medical Council. Protecting patients, guiding doctors. Seeking patients' consent: the ethical considerations. www.gmc-uk.org (Zugriff am 1.09.2004).
- [7] Mühlhauser I, Berger M. Evidence-based patient information in diabetes. *Diabet Med* 2000;17:823–9.
- [8] Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I. Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision making. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 1–5.
- [9] Howard K, Salkeld G. Home bowel cancer tests and informed choice – is current information sufficient? *Aust N Z J Public Health* 2003;27:513–6.
- [10] Jørgensen KJ, Gøtsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *BMJ* 2004;328:148–53.
- [11] Slaytor E, Ward J. How risks of breast cancer and benefits of screening are communicated to women: analyses of 58 pamphlets. *BMJ* 1998;317:261–4.
- [12] Steckelberg A, Balgenorth A, Mühlhauser I. Analyse von deutschsprachigen Verbraucher-Informationsbroschüren zum Screening auf kolorektales Karzinom. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001;95:535–8.
- [13] Fahey T, Griffiths S, Peters TJ. Evidence based purchasing: understanding results of clinical trials and systematic reviews. *BMJ* 1995;311:1056–9.
- [14] Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Informing Patients: an assessment of the quality of patient information materials. London: King's Fund; 1998.
- [15] Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Sharing decisions with patients: is the information good enough? *BMJ* 1999;318:318–22.
- [16] Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003;169:677–80.
- [17] Ebell MH, Siwek J, Barry D. Strength of recommendation taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:59–67.
- [18] Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ* 2001;328:39–41.

- [19] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323: 334–6.
- [20] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328: 1490–6.
- [21] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden. http://www.iqwig.de/media/_ber_uns/institut/files/2005_03_01_IQWiG_Methoden.pdf (Zugriff am 1.04.2000)
- [22] Entwistle VA, Sheldon TA, Sowden A, Watt IS. Evidence-informed patient choice. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14:212–25.
- [23] Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003;327:741–4.
- [24] Burkell J. What are the chances? Evaluating risk and benefit information in consumer health materials. *J Med Libr Assoc* 2004;92:200–8.
- [25] Hoffrage U, Lindsey S, Hertwig R, Gigerenzer G. Communicating statistical information. *Science* 2000;290:2261–2.
- [26] Yamagishi K. When a 12.86% mortality is more dangerous than 24.14%: implication for risk communication. *Appl Cogn Psychol* 1997;11:495–506.
- [27] Wissensplattform Fachwissenschaft Gesundheit der Universität Hamburg. www.gesundheit.uni-hamburg.de (Zugriff am 28.11.2004).
- [28] Woloshin S, Schwartz LM, Welch G. Risk Charts: Putting cancer in context. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:799–804.
- [29] Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002;324: 827–30.
- [30] Slovic P, Fischhoff B, Lichtenstein S. Facts versus fears: understanding perceived risks. In: Kahnemann D, Slovic P, Tversky A. *Judgement under uncertainty: heuristics and biases*. Cambridge UK: Cambridge University Press 1982: 463–89.
- [31] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000 321:1183–7.
- [32] Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ* 1998; 317:559–65.
- [33] Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Risk Communication in clinical practice: Putting cancer in context *Monogr Natl Cancer Inst* 1999;25:124–33.
- [34] Tan LB, Murphy R. Shifts in mortality curves: saving or extending lives. *Lancet* 1999; 354:1378–81.
- [35] Calman KC, Royston G. Risk language and dialects. *BMJ* 1997;315:939–42.
- [36] European Commission. A guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use. European Commission, Directorate-General III, 1998. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/C/gl981002.pdf> (Zugriff am 28.11.2004)
- [37] Berry D, Raynor T, Knapp P, Bersellini E. Over the counter medicines and the need for immediate action: a further evaluation of European Commission recommended wordings for communicating risk. *Patient Educ Couns* 2004; 53:129–34.
- [38] Heesen C, Schwickert Y, Kasper J, Köpke S, Scheunemann D, Meyer G et al. Immuntherapien der Multiplen Sklerose. Hamburg: 2004.
- [39] Lipkus IM, Hollands JG. The visual communication of risk. *Monogr Natl Cancer Inst* 1999; 25:149–56.
- [40] Edwards A, Elwyn G, Covey J, Matthews E, Pill R. Presenting risk information – a review of the effects of “framing” and other manipulation on patient outcomes. *J Health Commun* 2001;6:61–82.
- [41] Harvard School of Public Health: Health Literacy Website. http://www.hsph.harvard.edu/healthliteracy/how_to/create_mat.html. (Zugriff am 29.11.2004).
- [42] Winkelman C. Writing consent forms in language that patients and research subjects understand. International Conference on Communication in Healthcare (EACH) 2004 (Poster), Bruges, Belgium (Abstractbook).
- [43] CHIQ – The Center for Health Information Quality. http://www.hfht.org/chiq/producers_guidelines.htm (Zugriff: 25.11.2004).
- [44] Entwistle VA, Watt IS, Davis H (1998) Developing information materials to present the findings of technology assessments to consumers. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14:47–70.
- [45] O’Connor AM, Stacey D, Rovner D, Holmes-Rovner M, Tetroe J, Llewellyn-Thomas H et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2003 1. CD001431.
- [46] Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037–40.
- [47] Crawford MJ, Rutter D, Manley C, Weaver T, Bhui K, Fulop N et al. Systematic review of involving patients in the planning and development of health care. *BMJ* 2002; 325:1263–5.

Korrespondenzadresse:

Anke Steckelberg, Universität Hamburg,
 FB 13, IGTW Fachwissenschaft Gesundheit,
 Martin-Luther-King Platz 6, 20146 Hamburg
 Tel.: 040/42838-3528
 Fax: 040/42838-3732
 e-mail: ASteckelberg@uni-hamburg.de



9 Köpke S, Berger B, Steckelberg A, Meyer G: In Deutschland gebräuchliche Bewertungsinstrumente für Patienteninformationen – eine kritische Analyse. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 99: 353-357 (2005)

In Deutschland gebräuchliche Bewertungsinstrumente für Patienteninformationen – eine kritische Analyse

Sascha Köpke, Bettina Berger, Anke Steckelberg und Gabriele Meyer
Universität Hamburg, Fachwissenschaft Gesundheit

Zusammenfassung

Der Nutzen von Instrumenten zur Beurteilung der Qualität von Gesundheits- bzw. Patienteninformationen wird kontrovers diskutiert. Ziel dieses Artikels ist es, diese Instrumente anhand zuvor identifizierter Qualitätskriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen zu untersuchen. Es wird geprüft, in wie fern in Deutschland gebräuchliche Instrumente empfohlen werden können. Anhand einer systematischen Literatursuche und einer Internet-Suchmaschinen-suche wurden relevante internationale Übersichtsarbeiten und in Deutschland gebräuchliche Instrumente identifiziert. Für Deutschland wurden 4 Instrumente ermittelt: die Qualitätssiegel „AFGIS“ und „HON“, sowie die Checklisten „Discern“ und „Check-In“. Diese werden anhand der Kriterien analysiert. Die Instrumente fragen vor allem Strukturaspekte ab. Die Bewertung inhaltlicher Aspekte sowie die Darstellung dieser Inhalte bleiben weitgehend unberücksichtigt. Die Instrumente vernachlässigen somit entscheidende Qualitätsaspekte einer evidenzbasierten Patienteninformation.

Sachwörter: Patientenschulung – Evidenzbasierte Medizin – Qualitätsstandards – Informierte Entscheidung – Evidenzbasierte Patienteninformation

Evaluation Tools for Patient Information commonly used in Germany – A Critical Analysis

Summary

The value of instruments for the evaluation of health- or patient information is a controversial issue. This article examines instruments that evaluate information materials on the basis of predefined quality criteria for evidence-based patient information. The aim is to prove whether the instruments commonly used in Germany can be recommended. A review of the literature and an internet search engine search were conducted to identify relevant international systematic reviews and instruments commonly used in Germany. Four instruments were identified for Germany: The quality seals "AFGIS" and "HON" and the checklists "Discern" and "Check-In". These were evaluated on the basis of the predefined criteria. The instruments predominantly address structural aspects. Aspects of content and content presentation are rarely considered. The instruments neglect relevant quality criteria for evidence-based patient information.

Key words: Patient education – Evidence-based medicine – Quality assurance – Health care/standards – Informed choice – Evidence-based patient information

Einleitung

„Don't just do something, stand there!“ [1]

Dieses Zitat beschreibt einen der beiden Extrempole in Bezug auf die Beurteilung von Patienteninformationen mittels eines Instruments. Delamothe [1] vergleicht den Versuch, Patienteninformationen valide zu bewerten, mit dem Unterfangen, den Westwind mit Qualitätssiegeln („kitemarks“) beurteilen zu wollen. Ein Problem bei der Beurteilung von Patienteninformationen ist das Fehlen eines Goldstandards für das Konstrukt „Qualität“ [2]. Das vor kurzem gegründete „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) spricht sich in seinem Positionspapier sowohl gegen die Nutzung vorliegender als auch gegen die Entwicklung neuer Instrumente zur Beurteilung von Patienteninformationen aus [3]. Demgegenüber werden zahlreiche Instrumente angeboten. Das „Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin“ (ÄZQ) empfiehlt den Gebrauch eines Instruments und führt im Rahmen von Schulungen für Patientenberater in den Gebrauch des Discern-Instruments ein. Qualitätssiegel sollen anzeigen, dass es sich um qualitätsgeprüfte, hochwertige Patienteninformationen handelt. Zu unterscheiden sind

Instrumente für Nutzer und für Entwickler von Patienteninformationen. Wir haben Qualitätskriterien evidenzbasierter Patienteninformationen (EBPI) zusammengestellt (Abb. 1 und Artikel von Steckelberg in diesem Heft, Seiten 343–351). Die Berücksichtigung der vorgeschlagenen Kriterien könnte einen wichtigen Beitrag zu Transparenz und Verständlichkeit von Patienteninformationen leisten [4]. Diese Kriterien können zur Beurteilung von Patienteninformationen herangezogen werden. Die Frage, ob es überhaupt möglich ist, „Qualität“ von Patienteninformationen zu messen, kann so jedoch nicht beantwortet werden. Ziel dieses Artikels ist es, vorhandene Instrumente zur Bewertung von Patienteninformationen anhand der Kriterien für EBPI (Abb. 1) zu prüfen. Wir beschränken uns hierbei auf in Deutschland empfohlene und gebräuchliche Instrumente.

Methoden

Zur Identifizierung von relevanten Publikationen und aktuellen Instrumenten wurde eine Suche in PubMed (1997–2004) mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

Communications [MESH], Media/standards [MESH], Evaluation Studies/standards [MESH], Information Services/standards [MESH], Internet/standards [MESH], Patient Education/standards [MESH], Pamphlets [MESH], Quality Assurance, Health Care/standards [MESH], Teaching Materials/standards [MESH], (top OR rate OR rating OR rank* OR best), (quality OR reliab* OR valid*). Die Referenzlisten der identifizierten Publikationen wurden gesichtet.

Um in Deutschland gebräuchliche Instrumente zu identifizieren wurde in den Suchmaschinen Google und MetaGer mit folgenden Begriffen gesucht: (Patienteninformation* OR Gesundheitsinformation*) AND Bewertung AND Instrument*.

Ergebnisse

Mehrere systematische Übersichtsarbeiten zum Thema Beurteilung von Patienteninformationen liegen vor [2,

Kriterium 1

Die Punkte zu Inhalten werden berücksichtigt:

- Vor therapeutischen, diagnostischen und Screeningmaßnahmen muss informiert werden über:
 - Ziel der Maßnahme
 - Prognose bei Nichtintervention
 - Behandlungsoptionen (inkl. Nichtbehandlung): Objektive Daten bzgl. patientenorientierter Ergebnisse
 - Wahrscheinlichkeiten für Erfolg, Misserfolg und Nebenwirkungen der Maßnahme
 - Wahrscheinlichkeiten für falsch negative / falsch positive Ergebnisse
 - Medizinische, psychosoziale oder finanzielle Folgen
 - Planung des weiteren Vorgehens
 - Beratungs- und Unterstützungsangebote
- Die Informationen müssen verständlich sein
- Interessenkonflikte (z.B. finanzieller Art) müssen offengelegt werden
- Für die Entscheidung muss ausreichend Zeit sein
- Die Möglichkeit, dass die Maßnahme abgelehnt wird, darf kein Grund sein, die Information vorzuenthalten

Die Punkte zu Metainformationen werden berücksichtigt:

- Verfasser
- Sponsoren
- Finanzielle Abhängigkeiten
- Ziele der Publikation
- Informationsquellen
- Aktualität der Information
- Hinweise auf Adressen für weitere Informationsquellen
- Hinweise auf Unterstützungsangebote/Selbsthilfegruppen

Kriterium 2

Die Kommunikation der Qualität der wissenschaftlichen Beweislage orientiert sich an patientenrelevanten Endpunkten. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen werden gleichwertig kommuniziert

Kriterium 3

Das Fehlen von Evidenz bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wird kommuniziert

Kriterium 4

Erkenntnisse über die Darstellung von Zahlen und Ergebnissen werden berücksichtigt

Kriterium 5

Keine alleinige sprachliche Darstellung von Risiken

Kriterium 6

Die Ergänzung durch angemessene grafische Darstellungen ist sinnvoll

Kriterium 7

Darstellung von Verlust und Gewinn nebeneinander

Kriterium 8

Berücksichtigung kultureller Besonderheiten

Kriterium 9

Berücksichtigung von Layout Aspekten

Kriterium 10

Verwendung von Partizipation unterstützender Sprache, die zudem der Zielgruppe angepasst wird

Kriterium 11

Patienten werden in den Prozess der Informationserstellung einbezogen

Abb. 1. Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen [4]

5–8]. Die Zahl der Instrumente, welche Nutzern und Entwicklern von Patienteninformationen zur Verfügung stehen wächst. Während Jadad und Gagliardi 1998 [5] 47 Instrumente identifizierten, fanden die Autoren bei einer erneuten

Recherche vier Jahre später bereits 98 Instrumente zur Beurteilung von Internetseiten [2]. Es gibt unterschiedliche Arten von Instrumenten zur Beurteilung von Gesundheitsinformationen, Tabelle 1 gibt einen Überblick [9, 10].

Internationaler Stand

Die neueren Übersichtsarbeiten von Eysenbach et al. [8] sowie Gagliardi und Jadad [2] untersuchen international gebräuchliche Instrumente zur Beurteilung von Patienteninformationen im Internet.

Eysenbach et al. [8] analysieren 79 empirische Studien, Gagliardi und Jadad [2] 98 Instrumente zur Beurteilung von Gesundheitsinformationsseiten im Internet. Die Beurteilung erfolgt deskriptiv, keine der Übersichtsarbeiten analysiert die Instrumente kritisch-analytisch. Es wurde bisher nicht untersucht, ob die Instrumente die Beurteilung der Kriterien einer EBPI einschließen.

In Deutschland gebräuchliche Instrumente

Die Suche nach in Deutschland gebräuchlichen Instrumenten mittels Internetsuchmaschinen erbrachte 4 Instrumente: Die Nutzeranleitungen „Discern“ und „Check-In“, das Qualitätssiegel des Gesundheitsinformationsforums „AFGIS“ sowie das Qualitätssiegel „HON“.

Diese Instrumente werden im Folgenden anhand der aufgestellten Kriterien für EBPI betrachtet.

Discern

Das Discern-Instrument [11] soll Nutzern und Entwicklern von Patienteninformationen eine Einschätzung der Qualität von Informationen ermöglichen. Das Instrument eignet sich jedoch ausschließlich zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen. Diagnostische und prognostische Informationen können anhand des Instrumentes nicht beurteilt werden.

Check-In

Check-In [12] ist eine Weiterentwicklung des Discern-Instrumentes und bisher nicht validiert und publiziert, aber über das Internet verfügbar. Es ist ein Instrument zur Bewertung der Qualität von gedruckten und elektronischen Gesundheitsinformationen (z.B. Diagnose, Therapie, rehabilitative Maßnahmen). Es kann im Entwicklungsprozess, nach Fertigstellung, vor der Veröffentlichung und in der Eignungsprüfung von Informationen eingesetzt werden. Es dient nicht als Grundlage für eine Zertifizierung [13].

Inhalte: Discern berücksichtigt nur einen kleinen Teil der Kriterien zu Inhalten von EBPI [4]. Check-In schließt die Beurteilung der Inhalte gänzlich aus.

Metainformation: Discern und Check-In konzentrieren sich bei der Beurteilung

des Inhaltes auf Metainformationen. Nicht berücksichtigt werden bei Discern die Finanzierung/das Sponsoring der Information und bei Check-In der Aspekt weiterer Informationsquellen und Beratungsangebote.

Darstellung der Informationen:

Discern überprüft die Ausgewogenheit der Information, es gibt hierfür jedoch keine Kriterien. Bezüglich des Layouts verweist Discern auf die Empfehlungen des britischen Center for Health and Quality (Chiq) [14]. Diese sind mit den Kriterien für EBPI vergleichbar. Check-In sieht keine Überprüfung von Aspekten der Informationsdarstellung vor. Es werden lediglich Verständlichkeit (Fachbegriffe, Textgliederung) und Nutzerfreundlichkeit von Internetseiten (Ausdruckmöglichkeit der Seiten) erhoben. Check-In fordert eine verbale Darstellung des Nutzens oder alternativ eine nutzerfreundliche Darstellung von Zahlen, welche aber nicht definiert wird. Aspekte der sprachlichen Darstellung von Zahlen werden nicht berücksichtigt.

Patienteneinbeziehung: Beide Instrumente berücksichtigen die Beteiligung von Zielgruppen: Discern fordert Nutzer auf, Probleme und Erfahrungen zu dokumentieren und zurückzumelden. Check-In fordert die Einbeziehung von 4 Verbrauchern in den Erstellungsprozess von Patienteninformationen

Tabelle 1. Klassifizierung von Bewertungsinstrumenten [9, 10].

Instrument	Beispiel	Beschreibung	Ziel
Einfacher Verhaltenskodex	eHealth Code of Ethics	Im Konsens verschiedener Gruppen (z.B. Wissenschaftler, Industrie, Verbraucher) aufgestellte Qualitätskriterien	Ermöglichung eines Selbstbewertungsprozesses für Produzenten von Gesundheitsinformationen
Qualitätssiegel	HON, AFGIS	Verhaltenskodex für Produzenten von Gesundheitsinformationen	Für Patienten schnell erkennbares Qualitätsmerkmal
Nutzeranleitung	DISCERN, CHECK-IN	Fragebogen mit Bewertungsskala	Überprüfung der Informationen durch Nutzer
Filter	OMNI	Internetportal für expertengeprüfte Gesundheitsinformationen	Erleichterung für Patienten bei der Suche nach Qualitätsseiten
Zertifizierung von Drittanbietern	MedCIRCLE, MedCERTAIN	Expertengeprüfte Qualität von Gesundheitsinformationen im Internet	Erleichterung für Patienten bei der Suche nach qualitativ hochwertigen Seiten

sowie von 2 Verbrauchern für die Überprüfung vorhandener Informationen. Check-In ist bisher nicht validiert. Die Validierung des Discern-Instruments ergab für die Gesamtbewertung einer Patienteninformation eine mäßige (Experten) bis schwache (Verbraucher) Übereinstimmung [15].

Aktionsforum Gesundheitsinformationssysteme (AFGIS)

AFGIS [16] wurde 1999 auf Initiative des Bundesgesundheitsministeriums als ein koordinierendes, offenes Forum für ein umfassendes, qualitätsgesichertes und bedarfsorientiertes Gesundheitsinformationsnetz in Deutschland gegründet. 181 Kooperationspartner aus den Bereichen Behörden, Medizin und Wissenschaft, Patienten und Verbraucher, Wirtschaft und Industrie sind beteiligt. Die Mitgliedschaft ist kostenpflichtig. Qualitätskriterien sind Transparenz, Vermittlungsqualität sowie Daten- und Persönlichkeitsschutz. AFGIS versteht sich als prozesshaftes Aktionsforum, in dem Qualitätskriterien entwickelt und überprüft werden.

Metainformationen: Der Bereich Metainformationen (hier Transparenzinformationen) wird ausführlich gewürdigt. Zu den 10 Transparenzkriterien gehören u.a. die Rückmeldemöglichkeiten für Verbraucher und Hinweise zur Kooperation und Vernetzung der einzelnen Angebote.

Inhalte: Hierzu liegen keine Kriterien vor. Die Kontrolle der Qualität und der sachlichen Richtigkeit der Informationen wird der Verantwortung der entsprechenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften übertragen.

Darstellung der Informationen: Zum Bereich Vermittlungsqualität gehören Nutzerfreundlichkeit, Verständlichkeit und Barrierefreiheit. Zu den Bereichen Nutzerfreundlichkeit und Verständlichkeit wird derzeit eine Expertise erarbeitet. Im Bereich Barrierefreiheit (Zugänglichkeit von z.B. Internetinformationen für Seh- und Hörbehinderte) wird geprüft, ob die vom „World Wide Web Consortium“ [17] erstellten „Zugänglichkeitsrichtlinien für Webinhalte“ als Qualitätskriterien übernommen werden können.

Patienteneinbeziehung: Zur Einbeziehung der angesprochenen Zielgruppe gibt es keine näheren Angaben. Allerdings wird der Rückmeldemöglichkeit für die Nutzer eine große Bedeutung beigemessen.

Health on the net (HON)

HON [18] ist eine Non-Profit-Organisation, die einen acht Punkte umfassenden Kodex für Informationshersteller anbietet. Als Qualitätslabel kann eine Internetseite das HON-Label kostenlos nach einem formalen Bewerbungs- und Begutachtungsverfahren auf der eigenen Seite platzieren. Seit der Gründung 1995 wurden ca. 4.000 Internetseiten in 72 Ländern akkreditiert. Damit ist HON das derzeit weltweit meist verbreitete und älteste Siegel für die Qualität von Gesundheitsinformationen.

Inhalte: Zwei Punkte des Kodex widmen sich inhaltlichen Aspekten: Medizinische Experten als Autoren von Informationen und „ausgewogene wissenschaftliche Quellen“ bei der Beurteilung von Therapien. Nähere Angaben zur Definition von Ausgewogenheit finden sich nicht.

Metainformationen (Transparenzdaten) werden hier bezüglich Transparenz, Sponsoren, Quellen usw. abgefragt.

Darstellung der Informationen: Es wird verlangt, Informationen so klar wie möglich darzustellen. Kontaktadressen für Benutzer mit Fragen zu weiteren Informationen oder Hilfestellung sollen angegeben werden. Nähere Angaben zur verständlichen Gestaltung werden nicht gemacht.

Patienteneinbeziehung: Patienteneinbeziehung in die Erstellung der Information wird bei HON nicht abgefragt.

Eine Reihe von Publikationen hat sich in den letzten Jahren mit der Bedeutung des HON-Qualitätssiegels befasst. Es ist nicht geklärt, wie gut das HON-Siegel wirklich zwischen qualitativ hochwertigen und weniger hochwertigen Internetseiten unterscheiden kann. Studien, die Internetseiten mit HON-Siegel überprüfen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [19, 20]. Es

finden sich auch inhaltlich falsche Informationen unter dem HON-Siegel [19]. Von Nutzern werden die Kriterien der Vergabe des HON-Siegels nicht überprüft [21].

Diskussion

Die analysierten Instrumente berücksichtigen nur zum Teil die Kriterien einer EBPI. Die Instrumente fragen vor allem Strukturaspekte ab. Die Bewertung inhaltlicher Aspekte sowie die Darstellung dieser Inhalte bleiben weitgehend unberücksichtigt. AFGIS delegiert z.B. inhaltliche Aspekte ausdrücklich an die jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Instrumente vernachlässigen somit entscheidende Qualitätsaspekte einer EBPI. Dieses bestätigt die Beurteilung von Coulter [22], die bereits 1998 feststellt, dass sich die Beurteilung von Patienteninformationen in der Regel auf strukturelle Kriterien beschränkt.

Diskussionswürdig bleibt, ob es sinnvoll ist, weitere Instrumente zu entwickeln bzw. bestehende Instrumente zu erweitern. Sowohl das IQWIG als auch internationale Experten bezweifeln die Notwendigkeit, ein weiteres Instrument zu entwickeln [1, 3, 5, 23]. Als Gründe werden u.a. die Problematik der Validierung solcher Instrumente und das Fehlen eines Goldstandards [5] sowie der mangelnde Bezug zum realen Patientenverhalten benannt [21].

Es scheint ungeklärt, ob der Nutzen der Instrumente den erhöhten Aufwand für den Patienten rechtfertigt [5, 24].

Die Kriterien für EBPI sollten bei der Erstellung von hochwertigen Informationen für Patienten berücksichtigt werden. Das IQWIG wird in Zukunft eine der möglichen Institutionen in Deutschland sein, die diese Aufgabe übernehmen. Auch andere Institutionen, z.B. die „Stiftung Warentest“ beurteilen zunehmend medizinische Maßnahmen. Die Methoden und Kriterien der Bewertung müssen offengelegt werden und sich an den Kriterien der EBPI orientieren.

Parallel zur Bereitstellung evidenzbasierter Informationen sollte Patienten der kritische Umgang mit Informationen ermöglicht werden [9]. Langfristig

erfordert dieses Konzept zur Ausbildung in „Health Literacy“ („Gesundheitsbildung“) [25, 26]. Eine Verknüpfung mit dem Ansatz der evidenzbasierten Medizin ist hierfür nötig. Erste Projekte in Deutschland liegen vor [27].

Auch die Ausbildung von Kritikfähigkeit der Bürger bzw. Patienten ist mit Aufwand verbunden. Einmal erfolgt, ermöglicht sie jedoch den Nutzern von Informationen ohne weiteren Aufwand Informationen auf Basis der eigenen subjektiven Einschätzung kritisch zu hinterfragen.

Die Limitierung des vorliegenden Beitrags liegt darin, dass keine systematische Übersicht über international vorhandene Instrumente erstellt wurde. Es wird lediglich anhand der in Deutschland gebräuchlichen Instrumente exemplarisch gezeigt, in wie weit die vorgeschlagenen Kriterien für EBPI berücksichtigt werden. Ergebnisse aus vorpublizierten Übersichtsarbeiten deuten jedoch darauf hin, dass die hier generierten Analyseergebnisse auf internationale Instrumente übertragbar sind.

Schlussfolgerung

Instrumente zur Beurteilung von Patienteninformationen berücksichtigen unzureichend die Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. Es bleibt zu diskutieren, ob angesichts der zahlreichen zur Verfügung stehenden Instrumente die Entwicklung weiterer Instrumente sinnvoll ist. Institutionen, die den Anspruch haben, evidenzbasierte Patienteninformationen bereitzustellen, sollten deutlich machen, dass sie die Kriterien für EBPI berücksichtigen. Auch andere Strategien, wie z.B. die Ausbildung der Kritikfähigkeit von Bürgern und Patienten wären zu prüfen.

Literatur

- [1] Delamothé T. Quality of websites: kite-marking the west wind. *BMJ* 2000; 321(7265):843–4.
- [2] Gagliardi A, Jadad AR. Examination of instruments used to rate quality of health information on the internet:

chronicle of a voyage with an unclear destination. *BMJ* 2002;324(7337): 569–73.

- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden. http://www.iqwig.de/media/_ber_uns/institut/files/2005_03_01_IQWiG_Methoden.pdf. Zugriff 1.4.05.
- [4] Steckelberg A, Berger B, Köpke S, Heesen C, Mühlhauser I. Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2005; 99:343–51.
- [5] Jadad AR, Gagliardi A. Rating health information on the Internet: navigating to knowledge or to Babel? *JAMA* 1998;279(8):611–4.
- [6] Kim P, Eng TR, Deering MJ, Maxfield A. Published criteria for evaluating health related web sites: review. *BMJ* 1999; 318(7184):647–9.
- [7] Risk A, Dzenowagis J. Review of internet health information quality initiatives. *J Med Internet Res* 2001;3(4):E28.
- [8] Eysenbach G, Powell J, Kuss O, Sa ER. Empirical studies assessing the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. *JAMA* 2002;287(20):2691–700.
- [9] Wilson P. How to find the good and avoid the bad or ugly: a short guide to tools for rating quality of health information on the internet. *BMJ* 2002; 324(7337):598–602.
- [10] Kommission der europäischen Gemeinschaften. eEurope 2002: Qualitätskriterien für Websites im Gesundheitswesen. <http://www.bmgs.bund.de/downloads/03-01-EU-Webs-Gesundheit.pdf>. Zugriff 12.12.04.
- [11] <http://www.discern.de>. Zugriff 12.12.04.
- [12] http://www.patienten-information.de/pdf/check_in_patientenforum.pdf. Zugriff 12.12.04.
- [13] <http://www.patienten-information.de/6projekte/patientenforum/uebersicht/qualitaetsprojekt/view>. Zugriff 12.12.04.
- [14] <http://www.hfht.org/chiq/>. Zugriff 12.12.04.
- [15] Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(2): 105–11.
- [16] <http://www.afgjs.de>. Zugriff 12.12.04.
- [17] <http://www.w3c.de/Trans/WAI/webinhalt.html>. Zugriff 12.12.04.
- [18] <http://www.hon.ch>. Zugriff 12.12.04.
- [19] Meric F, Bernstam EV, Mirza NQ, Hunt KK, Ames FC, Ross MI, Kuerer HM, Pollock RE, Musen MA, Singletary SE. Bre-

ast cancer on the world wide web: cross sectional survey of quality of information and popularity of websites. *BMJ* 2002;324(7337):577–81.

- [20] Fallis D, Fricke M. Indicators of accuracy of consumer health information on the Internet: a study of indicators relating to information for managing fever in children in the home. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9(1):73–9.
- [21] Eysenbach G, Kohler C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *BMJ* 2002;324(7337):573–7.
- [22] Coulter A. Evidence based patient information. is important, so there needs to be a national strategy to ensure it. *BMJ* 1998;317(7153):225–6.
- [23] Risk A, Petersen C. Health information on the internet: quality issues and international initiatives. *JAMA* 2002; 287(20):2713–5.
- [24] Fricke M, Fallis D. Verifiable health information on the internet. *Journal of Education for Library and Information Sciences* 2002;43(4):262–9.
- [25] Arbeitsbibliographie Gesundheitsmündigkeit/Health Literacy. <http://www.ruhr-uni-bochum.de/zme/healthliteracy/bibliographie1.htm>. Zugriff 12.12.04.
- [26] Healthy People 2010. <http://www.healthypeople.gov>. Zugriff 12.12.04.
- [27] Berger B, Kasper J, Mühlhauser I. Patienteneinbeziehung auf der Mesobene: Training in wissenschaftlicher Kompetenz als wichtige Voraussetzung. Abstract: 2. Tagung des Förderschwerpunktes „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess“. Freiburg 25.–27.3.2004. <http://www.egms.de/en/meetings/pat2004/04pat08.shtml>. Zugriff 12.12.04.

Korrespondenzadresse:

Sascha Köpke, Universität Hamburg, FB 13, IGTW Fachwissenschaft Gesundheit, Martin-Luther-King Platz 6, 20146 Hamburg
Tel.: 040/42838-7224
Fax: 040/42838-3732
e-mail: sascha.koepke@uni-hamburg.de

10 Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Heesen C: Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis. A phase one study on comprehension and emotional responses. Patient Education and Counselling 62: 56-63 (2006)

Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis—A phase one study on comprehension and emotional responses

Jürgen Kasper^{a,b,*}, Sascha Köpke^a, Ingrid Mühlhauser^a, Christoph Heesen^b

^a Unit of Health Sciences and Education, University of Hamburg, Martin Luther King Platz 6,
20146 Hamburg, Germany

^b Department of Neurology, University Hospital Hamburg Eppendorf, Germany

Received 25 November 2004; received in revised form 31 May 2005; accepted 4 June 2005

Abstract

Objective: This study analysis the comprehension and emotional responses of people suffering from multiple sclerosis when provided with an evidence-based information module. It is a core module of a comprehensive decision aid about immunotherapy. The core module is designed to enable patients to process scientific uncertainty without adverse effects. It considers existing standards for risk communication and presentation of data.

Methods: Using a mailing approach we investigated 169 patients with differing courses of disease in a before–after design. Items addressed the competence in processing relative and absolute risk information and patients' emotional response to the tool, comprising grade of familiarity with the information, understanding, relevance, emotional arousal, and certainty.

Results: Overall, numeracy improved ($p < 0.001$), although 99 of 169 patients did not complete the numeracy task correctly. Understanding depended on the relevance related to the course of disease. A moderate level of uncertainty was induced. No adverse emotional responses could be shown, neither in those who did comprehend the information, nor in those who did not develop numeracy skills.

Conclusion: In conclusion, the tool supports people suffering from multiple sclerosis to process evidence-based medical information and scientific uncertainty without burdening them emotionally.

Practice implications: This study is an example for the documentation of an important step in the development process of a complex intervention.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Patient education; Evidence-based medicine; Multiple sclerosis; Uncertainty; Decision; Decision making

1. Background

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and neurodegenerative disorder affecting young adults in their most productive years. It is the most common reason for neurological disability in young people in developed countries. MS appears in different types of disease course of which the relapsing remitting course (RRMS) is most common at time of diagnosis (approx. 85%); 50% of those diagnosed with MS will develop a secondary progressive

course within 10 years from onset [1]; approximately 15% have a primary progressive (PPMS) course. Various kinds of immunotherapy are available aiming at reducing progress and frequency of relapses [2]. They differ in extent of benefits, side effects and route of administration. Not all of them are licensed for all disease courses, indeed for patients with PPMS effective treatment does not exist. Overall the evidence for the benefit of immunotherapy is not very strong, effects are modest, and side effects unpleasant and frequent [2]. The treatment decision about immunotherapy highly depends on individual appraisal of the uncertain consequences of each option. The condition predestines a participative decision process between

* Corresponding author. Tel.: +49 40 42838 7231; fax: +49 40 428383732.
E-mail address: k@sper.info (J. Kasper).

patient and physician [3]. This challenges the patients to deal with difficult and complex information and scientific uncertainty.

The present paper outlines a part of the development process of a decision aid for MS patients about immunotherapy. The final version of the tool is currently evaluated in a randomised controlled trial [4]. The part tested in this study represents the core module which exemplarily explains benefits and harms of immunotherapy using a representative clinical study. The development of the decision aid considered standards for patient information materials [5–7], ethical standards [8] and evidence on the presentation of data in an unbiased and balanced fashion [7,9]. The evaluation steps follow the *continuum of increasing evidence* of the framework for design and evaluation of complex interventions [10]. Similar to the clinical testing of a drug the framework consists of a phased approach that defines a sequence of five steps for the evaluation of a complex intervention. A preclinical theory building is followed by phase 1: this includes the modelling in which the components of an intervention and its underlying mechanisms are evaluated. During phases 2 and 3 the intervention is tested in clinical trials. Long term implementation is evaluated during phase 4. It has been argued that all phases of evaluation are equally important and should be reported [10].

The present paper reports a phase 1 study. This evaluation step had to involve the target group of MS patients for the following reasons. There is no evidence to determine the amount and complexity of information which patients with MS need in order to make an informed choice. The degree of information may interfere with patients' tolerance towards complexity, particularly if there are various options available and the evidence is ambiguous. This is the case in MS-immunotherapy [11]. Furthermore, it is not clear how the information material can support patients to handle numerical information rather than just mediating knowledge. Limitations in information processing may arise from the phenomenon of 'public innumeracy' according to which people are lacking competences in dealing with numbers and proportions [12]. Also, patients' information processing could be blocked or distorted anticipating adverse emotions associated with the disclosure of scientific uncertainty. Considering the weak evidence for available treatments, this could apply to MS patients. Developers of patient information have to account for different needs. This implies a strategy accounting for patients preferring different levels of complexity. This is particularly relevant for patients with MS who may be hampered due to fatigue. The challenge is to offer complex evidence-based information understandably without inducing stress in those with fewer information needs.

The aim of this study was to analyse comprehension and emotional responses to the core module designed for the development of a decision aid about MS-immunotherapy. We assessed whether MS-patients are able to process the numerical information presented in the core module. We

expected that the presentation of evidence-based information would enhance numeracy competence. Furthermore, the study should reveal possible adverse effects of the tool. Patients who understand the material may be disturbed by the new knowledge. Patients who do not comprehend the material may be disturbed by a higher degree of uncertainty and confusion. Motivation to deal with the material might vary with the course of disease. We hypothesized that compared to patients with RRMS patients suffering from the PPMS-type of the disease would be less motivated to process the information since no immunotherapy has been approved for them. We studied control beliefs which are a central element in *action motivation* and which could influence the comprehension and the emotional perception of the information [13].

2. Methods

2.1. Development of the core module

The overall development process was guided by the *continuum of increasing evidence* [10]. As recommended by Coulter, patients were involved in all steps of the evaluation beginning with the selection of the contents and finishing in readability tests of the final version of the tool [14]. The protocol was approved by the ethics committee of the Hamburg chamber of physicians.

The panel of developers consisted of a neurologist, a psychologist, health scientists, an MS-study nurse and three patients with additional professions as nurse, journalist and linguist. An initial draft was discussed and revised several times. Furthermore, questionnaires for the postal investigation were composed and items developed (see below).

In the next step the core module was presented to 54 patients with MS in six focus groups using a Power Point Presentation. Participants were asked to complete items concerning numeracy and emotional responses to the presentation as well as items assessing self-efficacy. The face validity and understanding of the questionnaire was confirmed by observation of response behaviour, in individual conversation and in context of other components of the focus group session, e.g. group discussion. The items and the answering formats were comprehensible in the intended meaning. The feedback from the focus groups informed the final version of the core module.

The preferred complexity of the module was determined through interviews with 10 patients at the MS-outpatient clinic of the University Hospital Hamburg. By comparing three versions of the core module we found that people with MS seem to be very motivated to deal with detailed and extensive materials about their condition as they voted the longest manuscript the most valuable.

Additionally, readability of the module was tested by another 10 patients visiting the outpatient clinic leading to further revision.

2.2. The core module

The core module tested in this study represents the basic concept of the more comprehensive decision aid, briefly described in Box 1. It uses the presentation form which appears in variations in all chapters of the decision aid.

It contains three pages (673 words) of information about the effects of interferon therapy for MS-patients with the remitting course of the disease. The information refers to an advertising slogan of a pharmaceutical company, promising a 37% reduction of disease progression. The numbers were taken from one pivotal study of interferon- β [15]. The core module explains the slogan by mentioning the control event rate, the experimental event rate and the absolute risk reduction. This is explained by using three pictograms with 100 differentially coloured human stick figures (Fig. 1). In contrast, common information often presents the effectiveness of a drug only in terms of relative risk which does not allow the patient to make a fully informed decision. Additionally, the core module provides information about the time frame and measuring concept of the interferon study, relevant aspects for the critical appraisal of clinical MS-studies.

2.3. Design and sample

The core module was tested in a mail investigation from October 2002 to April 2003. It was designed as a before–after study. Participants received an envelope containing a cover letter, the core module, a before- and after questionnaire assessing numeracy competence, a post-questionnaire assessing emotional responses, a self-efficacy questionnaire and a self-addressed return envelope. The cover letter delineated the background and funding of the study and clarified the anonymous data protection policy. Participants were instructed to work through the material by

Box 1. Evidence-based decision aid on decision-making about immunotherapy in MS.

MS patients are provided with the decision aid in preparation for a decision about immunotherapy. It is designed as a comprehensive (90 pages) patient information tool to be used in combination with a working sheet.

Following a needs analysis in the target group and the evidence of the impact of patients' risk knowledge on role preferences and on treatment or screening choices the decision aid focuses mainly on the users' understanding of risk knowledge. It contains information about diagnosis and course of MS as well as risk information about possible benefits, side-effects, critical appraisal of relevant studies, information about clinical pharmacology and routes of administration of all available disease-modifying therapies. Presentation of estimations follows standards published by Edwards [7].

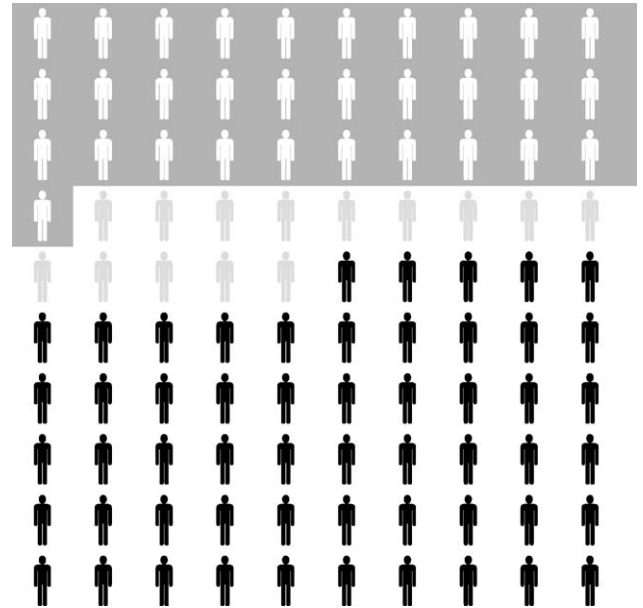


Fig. 1. Presentation form used in the example. The proportions of the different coloured human stick figures represent the effect of an interferon medication on disease impairment over 2 years. The 31 \square figures represent patients who would not impair even without medication, the black figures \blacksquare represent patients who would impair despite medication, the 14 grey \square figures represent patients who will benefit from therapy by not suffering an impairment in the study time window.

keeping the given order. By this, a before–after study including two measuring-points was conducted in one step and post-intervention data were likely to be immediately related to the core module. In addition, patients were sent the Control Preference Questionnaire [16] and a set of items assessing information needs. Results of this part of the study have been published elsewhere [11].

We included a random sample of 213 patients out of a pool of 1374 patients registered in the MS outpatient database of the University Hospital Hamburg. We contacted 100 patients each suffering the RR type and 100 with the PP type of the disease. Randomisation was provided by a priori creation of two groups out of the database and by random sampling out of the MS Clinic Outpatient database. In addition, all patients in the database with a disease duration of less than 1 year were included.

After 4 weeks non-responders were contacted by telephone and a second copy was mailed if requested; 31 patients declined to participate, most on grounds of ill health; 12 patients were randomly selected to replace those whose letters were not returned for other reasons.

2.4. Measurement of numeracy competencies

The core module implicitly highlights the difference between absolute and relative risk. Therefore, numeracy competencies were determined by using three items which differentiated patients' understanding of event rates (Table 1). Patients were asked to estimate the rates of

Table 1
Questionnaire items referring to treatment efficacy parameters

	Translated items assessing numeracy competence
Control event rate	Imagine you have a relapsing-remitting disease course. You have two relapses per year. In . . . out of 100 patients there is no worsening of impairment without treatment during 2 years of follow-up. (Please fill in) (Correct would be 65–85%)
Experimental event rate	Imagine you have a relapsing-remitting disease course. You have two relapses per year. A recently initiated interferon treatment should slow down the worsening of impairments. In . . . out of 100 patients there is no worsening of impairment with treatment during 2 years of follow-up. (Please fill in) (Correct would be 70–90%)
Absolute risk reduction	Asked differently: In the above task you calculated the patients remaining stable without therapy. How many patients additionally remain stable due to an interferon treatment? Answer: Out of 100 patients an additional . . . remain stable during 2 years of follow-up. (Please fill in) (Correct would be 10–30%)

impairment with interferon- β therapy (*experimental event rate*) and without therapy (*control event rate*) and then to determine the net benefit of this therapy (*absolute risk reduction*). The patients' determination of this net benefit demonstrates understanding of relative and absolute risks. Answers in a range of 10% to each side of the true relapse rate were valued as correct. The same questions were asked before and after the intervention. In the second questionnaire the patients were instructed to refer to interferons in general rather than the specific drug presented in the example. Thus, intended answers referred to different numbers than the numbers presented in the example of the core module. By this, we intended to measure competencies abstracted from the knowledge gained from the given example. Results were analysed based on the conservative assumption, that estimations identical to the presented example did not indicate the skill.

2.5. Measuring emotional response and control beliefs

Due to the limited amount of information provided, the core module did not have the potential to substantially change the general mood of the participants. Furthermore, due to the unselected study sample, we had no reason to assume any emotional priming e.g. decisional conflict or anxiety. Established instruments for state affect measurement were unlikely to show any emotional changes. To assess direct emotional responses we decided to use easily understandable visual analogue scales (VAS) which were presented only after the core module. This answering format is considered to allow more spontaneous responses compared to stepped answering formats. Furthermore, since VAS' provide continuous data, possible differences are more likely to be observed due to enhanced variance [17]. The development panel defined five dimensions as relevant for emotional appraisal of evidence-based medical-information: grade of familiarity with the information, subjective understanding, relevance, emotional arousal, and certainty. These dimensions were presented by labelling the extreme poles with pairs of adjectives, "unfamiliar" versus "already familiar with the information", "complete understanding" versus "no understanding", "highly relevant" versus "not relevant", "did make me curious" versus "did not make me

curious" and "wary" versus "encouraged". Responses were ascertained as percentage scores, which represented the proportion of the distance between the two poles. Scores were projected on a -50 to $+50$ scale.

To assess degrees of control beliefs the patients were also asked to complete a five item set out of the general self-efficacy scale [18]. The selection of five items out of 10 was advised by the author of the scale. To define high and low values a median split was conducted with the individual mean score values.

2.6. Statistical analyses

Change in the numeracy competencies were calculated using three paired *t*-tests each comparing before- and after-intervention values for the risk calculation items. Extend and direction of emotional responses were analysed descriptively. Differences in emotional responses in relation to high or low degree of self-efficacy and emotional responses in relation to the two types of disease course were analysed using *t*-tests. Differences in development of numeracy skills due to degrees of self-efficacy or due to types of disease course were calculated by use of *t*-tests of mean differences. To determine interactions between numeracy and emotional responses, three groups of numeracy responses were predefined: participants with correct answers before and after the intervention, without any correct answers and those who answered correctly after the intervention but not before. These groups built up three factor steps in an ANOVA on emotional responses. All procedures were calculated with SPSS 11.5 for WINDOWS.

3. Results

3.1. Description of the sample

The response rate to the mail investigation was 79% (169 out of 213): 75 patients with RRMS, 75 with PPMS disease and 19 patients with a disease course of less than 1 year (Table 2).

Non-responders ($n = 44$) showed similar demographic profiles compared to responders with exception of age and

Table 2
Demographic data

	Responders (n = 169)	Non-responders (n = 44)
Female/male (n)	106/63	25/19
Age in years (mean ± S.D.)	44 ± 11	50 ± 12
Relapsing remitting-MS (n)	75	21
Primary progressive-MS (n)	75	23
Early disease (n)	19	0
Disease duration in years (mean ± S.D.)	7.7 ± 6.9	12.4 ± 8.7
Higher education (n)	69	Not determined
MS immune therapy (n)	103	Not determined

disease duration. Non-responders tended to be older and to have a longer disease duration.

3.2. Numeracy competencies

Most of the study participants were apparently not familiar with relative risk statements as they are usually presented. At baseline assessment 134 of 169 (79%) did not complete item 3 (absolute risk reduction) in a range of 10% around the correct value. After reading the information, the number of correct answers for this item increased from 35 to 70 (21–41%). Still 99 participants were not able to answer this item correctly. The differences between the two measurements were significant for all three numeracy items (control event rate, 10–43%, $p < 0.001$; experimental event rate, 33–43%, $p = 0.043$, absolute risk reduction, 21–41%, $p < 0.001$, see Fig. 2). Results of four patients just repeating the earlier presented values were not counted as correct answers.

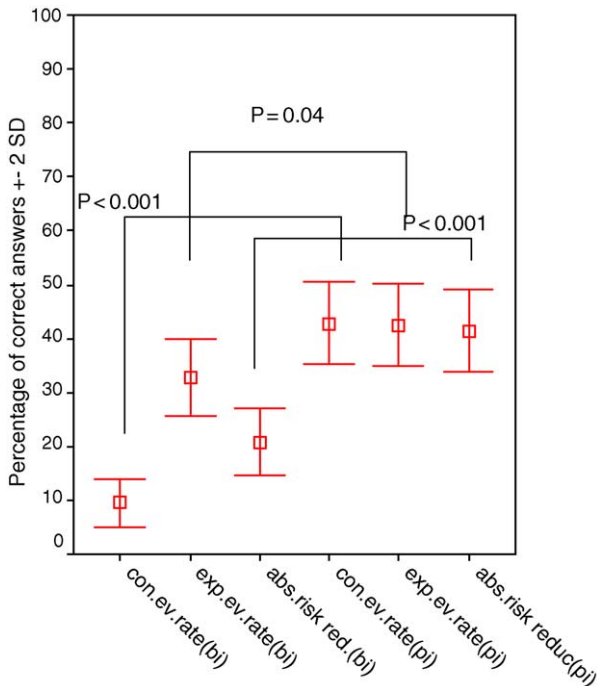


Fig. 2. Increase of calculation abilities (N = 169). Percentages of patients with correct answers to a set of three items (mean ± 2S.D.) presented before intervention (bi) and post-intervention (pi). They are: “control event rate”, “experimental event rate” and “absolute risk reduction”.

3.3. Emotional responses

Up to 42 of the 169 participants (25%) answered the VAS-items incompletely. Analyses of frequencies of the 127 remaining marks on each of the five dimensions showed no alarming mean value at all (Fig. 3). The most pronounced mean values were 18 for “understanding” and 9 for “emotional arousal” which are to be interpreted as desired responses to the information. The “certainty” scale showed a mean of –6 which can be interpreted as a minor degree of evoked uncertainty (Fig. 3).

3.4. Control beliefs

The self-efficacy items were completed by all participants. Cronbachs α values (0.71–0.75), item difficulty (2.6–3.0 on a scale ranging from 1 to 4) and variance (S.D. 0.75–0.90) were all comparable to the psychometric

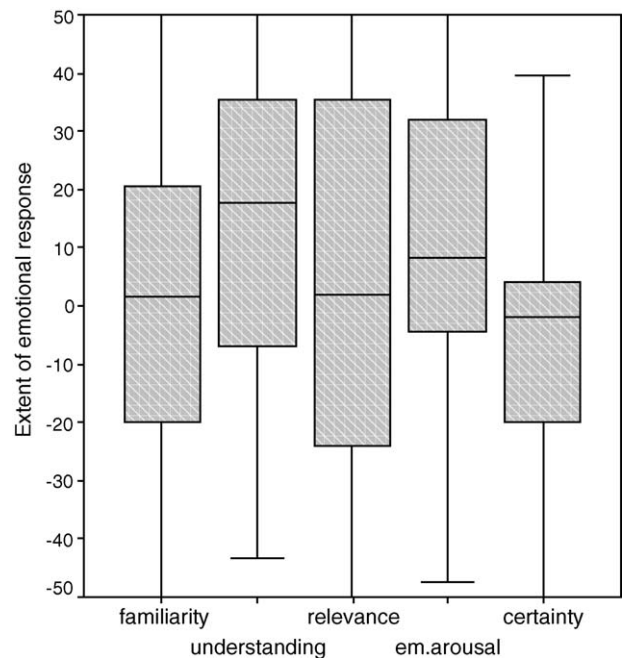


Fig. 3. Emotional response to the risk-information (n = 127). The figure shows the emotional responses on the five selected dimensions. Median, interquartile range and extreme values are presented, as they resulted from the assigned Visual Analogue Scales (VAS).

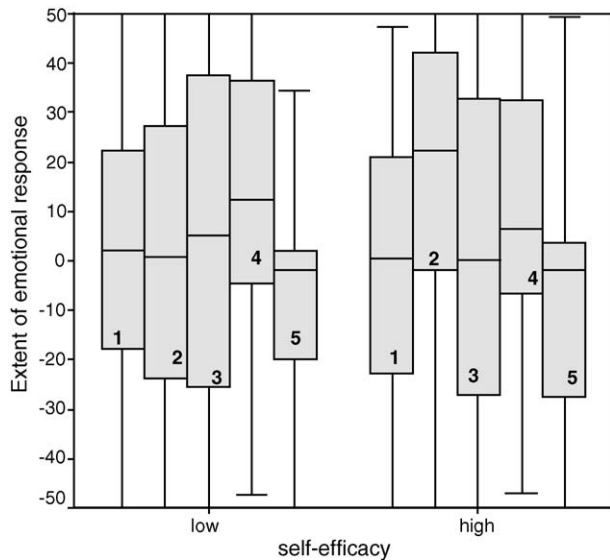


Fig. 4. Emotional response in relation to self-efficacy. Emotional responses to the information in participants with high versus low (median split) belief in their own self-efficacy. Median, interquartile range and extreme values are presented. Presentation of the bars: 1, familiarity; 2, understanding; 3, relevance; 4, emotional arousal; 5, certainty.

properties published by Schwarzer [18] for the complete version of his questionnaire.

The analyses of patients with high versus low self-efficacy related to emotional response showed a significant difference in the dimension “understanding” (Fig. 4). Patients feeling highly self-efficient reported greater understanding than patients with the belief of low self-efficacy ($p = 0.009$ /d.f. = 132). Other dimensions showed no differences. Furthermore, no associations were found between beliefs in self-efficacy and change of numeracy competencies. This was determined by independent *t*-tests of the mean differences. Thus, differences in subjective understanding could not be objectified as differences in mean knowledge increase.

3.5. Course of disease

We compared RR- and PPMS patients ($n = 75$ each), to test the hypothesis that information processing varies with the relevance of the information subject. There were no statistically significant differences comparing the emotional responses. However, while at baseline the groups did not differ in their numeracy skills in the post-intervention numeracy task, MS patients with the RR-course showed significantly higher numeracy compared to PPMS patients (independent *t*-test of mean differences control event rate: $p = 0.007$ /d.f. = 154, experimental event rate: $p = 0.06$ /d.f. = 153, absolute risk reduction $p = 0.24$ /d.f. = 155).

3.6. Adverse side effects of the information

We examined statistical interaction between emotional responses and the change of numeracy. We conducted

variance analyses of emotional responses between three factor groups of participants: patients who were already familiar with the information ($n = 27$), those acquiring the competence by reading the core module ($n = 43$), and patients not able to calculate absolute risk before intervention and without learning effect ($n = 99$). As anticipated by their results in the numeracy task, the groups showed distinctive differences concerning their subjective “understanding” ($p < 0.001$). Patients who were already familiar with the information and patients who benefited from the core module reported more “understanding” than patients, who did not comprehend the underlying message and did not develop the skill to deal with absolute and relative risk statements ($p < 0.001$). However, there were no differences regarding any of the four other response dimensions. Thus, we did not observe any adverse effects of the intervention even if it failed to impart the intended information.

4. Discussion and conclusions

4.1. Discussion

This study aimed to prove sustainable responses to evidence-based medical information on immunotherapy for patients with MS as part of a decision aid development process. It focused on the ability to recognise and understand risk information referred to as numeracy in the literature. This numeracy competence indicates a deeper understanding, which goes beyond “knowledge” usually taken as effect measure. Such skill is likely to exhibit meaningful support for medical decision making [12].

A part of the study group showed comprehension of the inherent message concerning numerical risk information. This can be interpreted as an indicator that the material mediates the skill to process absolute and relative risks. Still, a substantial part of the patients did not solve the risk calculation task. This may be due, at least in part, to the specific characteristics of the patient sample and setting. Participants were in different stages of their disease and not necessarily in a real decisional process about immunotherapy. Furthermore, the information given in the core module was limited. Therefore, the study most likely underestimates the potential effect of the comprehensive decision aid if presented to patients who are actually in a decision process about immunotherapy. This assumption is supported by higher rates of comprehension in the RRMS group compared to the PPMS group. Since immunotherapy is not proven effective for patients with PPMS and therefore of limited relevance, the findings might indicate motivational bias.

Patients’ decision making is not only a rational process. Process quality does not solely depend on patients’ degree of dealing with numbers. Our decision aid does not claim to cover all components of patients’ needs when deciding on treatment. Nevertheless, our results concerning numeracy

competencies show that this approach could contribute to a reflexive use of medical information by the patients [19].

The presented evidence-based medical information seems suitable for most of the patients as no extreme emotional statements were observed. This result confirms our previous observations with MS-patients using the focus group method. In the present study patients perceived the information as new, understandable and relevant. Also, it made participants feel curious. Even in the group of patients who did not understand the material, adverse emotional responses were not observed. This is an important result as it could convince physicians who are worried about confronting patients with complex medical information that could elicit uncertainty. The results are in accordance with other studies showing that decision aids do not provoke any adverse emotional effects [20,21]. Most studies report a decreased or unchanged state of anxiety, no differences in well being, psychological distress or worries after exposure to a decision aid [22,23].

However, the core module did induce uncertainty among participants to a moderate extent as assessed by the VAS. In most other studies, uncertainty as measured by the decisional conflict scale was decreased after an informed choice [24,20]. As we did not measure uncertainty in the context of a decision, but as response to information, these results are not comparable with studies using the decisional conflict scale. Reduction of a decisional conflict may not always be an appropriate criterion to evaluate an informed choice. Certainty could be illusive. Moderate exposure to uncertainty might even motivate patients to overtake autonomy and to participate in relevant decisions. Recently, McNutt argued that a main reason for involving patients in decision making should be the fact that the consequences of choice are unknown in the individual case in most clinical settings [25].

Patients with higher beliefs in self-efficacy estimated their understanding higher than patients with lower self-efficacy, while objective comprehension showed no difference. This can be explained by optimistic perception which corresponds to the construct of self-efficacy. No other emotional responses were affected by self-efficacy, indicating that the core module is suitable for users with different grades of belief in their own action control.

The present study has some limitations. Although we provided a clear instruction for test performance some participants may not have adhered to the order of handling the material. If so, they could have read the information before completing baseline items. This would have led to underestimation of the core module effect. In addition, results shown for the study population are not necessarily representative for other MS-populations. The demographic data indicate that young MS patients with comparably little disease progression were over-represented in this study. Emotional involvement or the workload of completing the questionnaire could be possible explanations for missing

data in the VAS. However, in our previous focus group study with MS-patients most VAS were filled in and no strong emotional reactions had appeared.

The decision about the complexity of an information tool to be developed has to consider target group and setting. To appraise this criterion we relied on the development process. This was performed stepwise by involving patients in the evaluation of the material to ensure its applicability as proposed by Coulter [14].

All results are shown for the particular tool and are not generalisable to other tools or target groups. Standards for the development of decision aids request a proof of effectiveness for every single tool [14].

The recently finished comprehensive decision aid [4] is currently being tested in a randomised controlled trial evaluating the tool under routine care conditions regarding target group, setting and decisional situation. The results of this study will allow further appraisal of benefit, risk and harm of evidence-based patient information in MS.

4.2. Conclusion

The presentation form tested as the core module of a more comprehensive decision aid supports people suffering from multiple sclerosis to process evidence-based medical information and scientific uncertainty without burdening them emotionally.

4.3. Practical implications

Details of the development process, the analysis of contextual conditions and the pilot testing of elements of a decision aid are important background information for the critical appraisal of a decision aid. This study is an example for the documentation of an important step in the development process of a complex intervention.

Acknowledgements

This study was funded by a grant from the German Ministry of Health: 'Informed shared decision-making in the therapy of multiple sclerosis' Grant No. GMQQ0 1019401. The authors are grateful to Matthias Lenz, Anke Steckelberg, Alexander Williams, Thomas Hacker and Jake of the Town for advice and comments on the drafting of this paper. We want to thank the many MS patients for participation in the study and for participating in the development panel.

References

- [1] Lublin F, Reingold S. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907–11.

- [2] Filippini G, Munari L, Incurvaia B, Ebers G, Polman C, D' Amico R, Rice GP. Interferons in multiple sclerosis. A systematic review. *Lancet* 2003;61:45–52.
- [3] O'Connor A, Stacey D, Entwistle V, Llewellyn-Thomas H, Rovner D, Holms-Rovner M. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Library Syst Rev* 2003;CD001431.
- [4] Heesen C. Informed shared decision making in multiple sclerosis immunotherapy (ISDIMS). A randomised controlled trial to investigate the effects of an evidence-based decision aid on decision-making about immunotherapy in multiple sclerosis. *Curr Control Trials* 2004. <http://www.controlled-trials.com/isrctn/trial/HEESEW0/25267500.html>. Accessed on 04/19/2005.
- [5] Entwistle V, Sowden A, Watt I. Evaluating interventions to promote patient involvement in decision-making: by what criteria should effectiveness be judged? *Health Serv Res Policy* 1998;3:100–7.
- [6] Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone, 2000.
- [7] Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002;324:827–30.
- [8] General Medical Council. Seeking patients' consent: ethical considerations. [Article online] <http://www.gmc-uk.org/standards/default.htm>. Accessed on 09/29/03.
- [9] Joergensen K, Goetzsche P. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *BMJ* 2004;328:1–6.
- [10] Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth A, Sandercock P, Spiegelhalter D, Tyrer P. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000;321:694–6.
- [11] Heesen C, Kasper J, Segal J, Köpke S, Mühlhauser I. Decisional role preferences, knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:1–8.
- [12] Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003;327:741–4.
- [13] Ajzen I, Madden T. Prediction of goal directed behaviour: attitudes intention and perceived behavioural control. *J Exp Soc Psychol* 1986;22:453–74.
- [14] Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Sharing decisions with patients: is the information good enough? *BMJ* 1999;318:318–22.
- [15] Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, Herndon R, Richert J, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan AL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer 3rd FE, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285–94.
- [16] Degner L, Sloan J, Venkatesh P. The control preference scale. *Can J Nurs Res* 1997;29:21–43.
- [17] Müller H. A Rasch model for continuous ratings. *Psychometrika* 1987;52:165–81.
- [18] Schwarzer R. Selbstwirksamkeitserwartung [Self-efficacy]. In: Schwarzer R, Jerusalem M, Weber, editors. *Gesundheitspsychologie Von A bis Z*, Göttingen. Germany: Hogrefe; 2002. p. 521–4.
- [19] Dixon-Woods M. Writing wrongs? An analysis of published discourses about the use of patient information leaflets. *Soc Sci Med* 2001;52:1417–32.
- [20] O'Connor A, Stacey D, Rovner D, Holms-Rovner M, Tetroe J, Llewellyn-Thomas H, Entwistle V, Rostom A, Fiset Barry M, Jones J. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Library* 2001;3.
- [21] Molenaar S, Sprangers M, Postma-Schuit F, Rutgers E, Noorlander J, Hendriks J, De HHaes H. Feasibility and effects of decision aids. *Med Decis Making* 2000;20:112–27.
- [22] O'Connor A, Jacobsen M. Decisional conflict: assessing and supporting patients experiencing uncertainty about choices affecting their health. [Article online] <http://204.187.39.28/docs/ReadinsDecisionalConflict2003.pdf>. Accessed on 03/16/2004.
- [23] Bekker H, Hewison J, Thornton J. Understanding why decision aids work: linking process with outcome. *Patient Educ Couns* 2003; 50:323–9.
- [24] O'Connor A. Validation of a decisional conflict scale. *Med Decis Making* 1995;15:25–30.
- [25] McNutt R. Shared medical decision making, problems, process. *JAMA* 2004;292:2516–8.

**11 Köpke S, Richter T, Kasper J, Heesen C: Schubtherapie der
Multiplen Sklerose – Schulungsbroschüre. Universität Hamburg
(2006)**



SCHUBTHERAPIE

DER

MULTIPLER SKLEROSE

Schulungsbroschüre



S. Köpke, T. Richter, J. Kasper, C. Heesen

Diese Broschüre ist auf Anfrage auch als Großdruck erhältlich.

MS-Sprechstunde

Telefon: 040 / 428 03 27 94

multiplesklerose@uke.uni-hamburg.de



VORWORT

Liebe Leserin, lieber Leser,

Diese Broschüre soll allgemein verständlich die wissenschaftlichen Belege für die Wirkungen und Nebenwirkungen von Kortison in der Therapie der MS darstellen. Damit kann sie eine Hilfe bei Entscheidungen im Umgang mit akuten Schüben der MS sein. Neben den Belegen aus Studien spielen sowohl eigene Wertvorstellungen als auch Therapieerfahrungen eine große Rolle für eine Therapieentscheidung. Die Erfahrungen behandelnder Ärzte und Therapieerfahrungen anderer Patienten kommen hinzu. Diese werden hier nicht dargestellt.

Hamburg, Juni 2006


INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung		
Was habe ich von der Broschüre zu erwarten?	5	EINLEITUNG/ SCHUB
2. Vorweg		
Fragen zu Schüben	6	
3. Geschichte		
Seit wann werden Schübe der MS mit Kortison behandelt?	7	
4. Behandlungserfolg		KORTISON
Hilft Kortison beim akuten Schub der MS?	8	
5. Auswahl		
Welches ist das wirksamste Kortison?	13	
6. Dosis		
Welche ist die beste Dosis?	14	
7. Einnahmeweg		
Wie soll Kortison zugeführt werden?	15	
8. Therapiedauer		
Wie lange soll Kortison genommen werden?	16	
9. Ausschleichen		
Muss Kortison nach einer Hochdosistherapie ausgeschlichen werden?	17	
10. Therapiebeginn		
Ist es wichtig, möglichst schnell mit der Therapie zu beginnen?	18	
11. Nebenwirkungen		
Welche sind häufige unerwünschte Wirkungen?	19	
12. Alternativen		ALTERNATIVEN
Welche Therapiemöglichkeiten gibt es noch?	21	
13. Ungewissheiten		STUDIEN- ERGEBNISSE
Welche Ungewissheiten bestehen bei der Bewertung der Studienergebnisse?	22	
14. Zusammenfassung		ZUSAMMMEN- FASSUNG
.....	23	
15. Anhang 1		ANHANG
Weitere Fragen	24	
16. Anhang 2		
Hintergrund – Was ist Kortison?	26	
17. Anhang 3		
Kleiner Leitfaden zu klinischen Studien	28	
18. Anhang 4		
Literaturverzeichnis	29	

- Diese Broschüre vermittelt den Forschungsstand bezüglich der Schubtherapie.
- Diese Informationen sollen Ihnen ermöglichen, eine aktive Rolle bei einer anstehenden Therapieentscheidung einzunehmen.

1. EINLEITUNG

Was habe ich von der Broschüre zu erwarten?

- Die Broschüre fasst den derzeitigen Forschungsstand zur Behandlung des akuten Schubes der MS zusammen.
- Der Inhalt ist in 14 Kapitel unterteilt. Eine Zusammenfassung des Inhaltes findet sich jeweils am Anfang des Kapitels. Zusätzliche Informationen finden Sie in den 4 Anhängen. Textabschnitte unter dem Zeichen der Lupe  enthalten für einzelne Kapitel ergänzende, etwas detailliertere Informationen.
- Auf die Anhänge wird im Text (*siehe Anhang*) hingewiesen.
- Im Anhang 4 findet sich das Literaturverzeichnis, auf welches mit den hochgestellten Zahlen (zum Beispiel **88**) hingewiesen wird.
- Auswahl und Bewertung der Studien erfolgen nach den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin (*EBM siehe Anhang 3*).
- Die Qualität der jeweiligen Studien wird durch die Anzahl der Sterne symbolisiert (1 Stern ★ = geringe Qualität bis 3 Sterne ★★★ = hohe Qualität). Die Vergabe der Sterne erfolgte nur für Studien, welche die Wirkung einer Therapie untersuchten. Die Beurteilung der Studiengüte bezieht sich auf den Aufbau der Studie (zum Beispiel Gruppenzuteilung und Verblindung) (*siehe Anhang 3*). Die Vergabe von Sternen steht nicht für die Wirksamkeit der Kortisontherapie.
- Der Einfachheit halber wird im Folgenden der Begriff „Kortison“ für alle Kortisonpräparate benutzt.
- Das Lesen dieser Broschüre soll Sie dabei unterstützen, Ihren eigenen persönlichen Weg beim Umgang mit Schüben zu finden.

- Schübe können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.
- Es fällt sowohl Ärzten als auch Betroffenen teilweise schwer, Schübe von so genannten Scheinschüben zu unterscheiden.
- Es gibt keine Faktoren, die sicher Schübe auslösen.
- Die Anzahl von Schüben hat wahrscheinlich geringen Einfluss auf den langfristigen Verlauf der MS.

2. VORWEG

Was sind Schübe?

Das Auftreten von Erkrankungsschüben kennzeichnet die schubförmige MS. Schübe können mit **unterschiedlichen Beschwerden** verbunden sein. Häufige Beschwerden sind zum Beispiel Schwäche, Gefühlsstörungen, Koordinationsstörungen, Blasenstörungen, Abgeschlagenheit. ³⁷

Schübe können sich **unterschiedlich schnell** entwickeln. Teilweise tritt die Symptomatik innerhalb weniger Stunden, teilweise langsam über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis hin zu Wochen auf. ²⁴ Die Beschwerden bilden sich vollständig oder teilweise zurück. Die Rückbildung kann mehrere Monate beanspruchen. ²⁸

Wie kann man Schübe erkennen?

Schwankungen im Krankheitsverlauf oder so genannte **Scheinschübe** (auch **Fluktuationen** genannt) sind oft nur schwer von Schüben zu unterscheiden. Häufig handelt es sich um die Zunahme bereits bestehender Beschwerden, welche durch Temperaturerhöhung oder Fieber hervorgerufen wird. Auch Infekte und andere Krankheiten können zu Beschwerden führen, die denen eines Schubes ähneln. ³⁷ Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ausprägung von Schüben fällt es besonders bei geringen Beschwerden sowohl Betroffenen als auch Ärzten häufig schwer, einen Schub sicher als solchen zu erkennen. Neu aufgetretene Entzündungsherde in bildgebenden Untersuchungen (Magnetresonanztomographie (MRT), im folgenden auch Kernspin-Untersuchung genannt), sind nicht gleich bedeutend mit einem Schub. Dies gilt unabhängig davon, ob mit oder ohne Kontrastmittel untersucht wurde. Ebenso geht nicht jeder Schub mit neuen Entzündungsherden einher.

Wodurch werden Schübe ausgelöst?

Eine Reihe von Faktoren werden mit dem Auftreten von Schüben in Verbindung gebracht. Dieses sind im Besonderen Belastungen wie Stress, virale Infekte, Verletzungen, Operationen und Impfungen. Es gibt hierzu jedoch widersprüchliche Studienergebnisse. Am ehesten gibt es Belege für Stress ³⁴ sowie virale Infekte ⁹ als mögliche Auslöser von Schüben.

Welche Auswirkungen haben Schübe auf den Verlauf der MS?

Ob die **Schubrate** (Anzahl der Schübe pro Jahr) mit der Entwicklung von langfristigen Beeinträchtigungen zusammenhängt, ist fraglich. ¹³

Langjährige Verlaufsbeobachtungen liefern hierzu keine einheitlichen Informationen. ²⁸ Eine Studie gibt Hinweise dafür, dass Betroffene mit mindestens 5 Schüben in den ersten zwei Jahren der Erkrankung darauf folgend häufig einen schwereren Krankheitsverlauf mit schnellerer Zunahme der Beeinträchtigungen haben. ³⁷ Über die Bedeutung der **Schwere von Schüben** (Ausmaß der Beeinträchtigungen im Schub) für den weiteren Verlauf der MS lassen sich aufgrund fehlender Untersuchungen keine Aussagen machen.

- Seit der Entwicklung des Kortisons wird dieses zur Behandlung akuter Schübe der MS eingesetzt.
- Es werden verschiedenste Behandlungskonzepte angewandt.
- Eine Studie zur Behandlung der akuten Sehnerventzündung führte maßgeblich zur heutigen Standardtherapie des akuten Schubes der MS.

3. GESCHICHTE

Seit wann werden Schübe der MS mit Kortison behandelt?

Bereits kurz nach der „Entdeckung“ des Kortisons in den 50er Jahren wurden erste nicht-kontrollierte Studien zur Schubtherapie mit Kortison durchgeführt. Nachdem erste randomisiert- kontrollierte Studien (*siehe Anhang 3*) die Möglichkeit einer schnelleren Rückbildung von Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen (*siehe Anhang 3*) zeigten, **z.B. 31 ***, **38 ***** setzte sich in den 70er Jahren die Kortisonbehandlung bei MS in großem Umfang durch. Dabei zeigte sich bereits, dass diese Therapie keinen deutlichen Effekt auf den längerfristigen Verlauf der Erkrankung hat. Bis Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre wurde vornehmlich mit ACTH (*siehe Anhang 2*) oder niedrigdosiertem Kortison in Tablettenform (oral) therapiert. Studien zur Therapie mit hochdosiertem Kortison als Infusion (intravenös = i.v.) gab es ab 1980. Diese zeigten ebenfalls, dass die Kortisontherapie zu einer schnelleren Rückbildung von Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen führen kann. **33 ****, **14 ****

Eine Studie von Beck und Kollegen **4 ***** führte 1992 zur Einführung der hochdosierten intravenösen Therapie mit Methylprednisolon (z.B. Urbason®, *siehe Seite 13*) als Standardtherapie. Hier wurden allerdings keine Patienten mit MS, sondern Patienten mit akuter Sehnerventzündung (ein mögliches erstes Anzeichen von MS) untersucht. Die Studie zeigte, dass bei Patienten mit akuter Sehnerventzündung die Gabe von hochdosiertem intravenös verabreichtem Methylprednisolon zu einem schnelleren Rückgang der Beschwerden führen kann als die Gabe von niedrigdosiertem oral verabreichtem Prednison (z.B. Decortin®, *siehe Seite 13*) oder die Gabe eines Scheinmedikaments (Placebo).

On der von Beck und Kollegen beschriebenen Studie stellten sich folgende Ergebnisse dar: Einen Rückgang der Beschwerden im Bereich der Sehschärfe nach 30 Tagen gab es in der Gruppe mit i.v.-Methylprednisolon für 26 %, in der Gruppe mit oral verabreichtem Prednison für 21%, in der Placebo-Guppe für 17% der Patienten. Einen Rückgang der Beschwerden nach 6 Monaten gab es in der mit i.v.-Methylprednisolon behandelten Gruppe für 62%, in der mit oralem Prednison behandelten Gruppe für 57%, in der Placebo-Guppe für 54% der Patienten. Es profitierten nach 30 Tagen in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 5 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 9 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Nach 6 Monaten profitierten 8 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 5 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Für den Bereich des Kontrastsehens profitierten nach 30 Tagen in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 5 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 9 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe. Nach 6 Monaten profitierten in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 8 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 7 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Für den Bereich der Gesichtsfeldeinschränkung profitierten nach 30 Tagen in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 13 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 30 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe. Nach 6 Monaten profitierten in der i.v.-Methylprednisolon-Gruppe 5 von 100 Patienten im Vergleich zur oralen Kortison-Therapie und 6 von 100 Patienten im Vergleich zur Placebo-Gabe.

Weiterhin wurde behauptet, dass die Patienten, die mit Prednison-Tabletten behandelt wurden eher zu neuen Sehnerventzündungen und sogar eher zur Entwicklung einer MS neigen. **5** Diese Behauptungen sind jedoch so nicht haltbar **19** und wurden seither von keiner weiteren Studie bestätigt.

Dennoch führten sie zur weiten Verbreitung der hochdosierten intravenösen Therapie mit Methylprednisolon bei der Behandlung des akuten Schubes der MS, auch wenn die Ergebnisse nur in einer großen Studie und bei einer sehr speziellen Gruppe erzielt wurden.

- Es gibt keine Studien, die ohne Zweifel die Wirksamkeit von Kortison zur Therapie des akuten Schubes der MS beweisen.
- Die Gabe von Kortison bei akuten Schüben der MS bewirkt vermutlich ein schnelleres Abklingen der Beeinträchtigungen.
- Klare Belege, welches die beste Dosis oder die beste Art der Einnahme ist, liegen nicht vor.

4. BEHANDLUNGSERFOLG

Hilft Kortison beim akuten Schub der MS?

Dieses ist der zentrale Abschnitt der Broschüre. Mit Hilfe einer 2002 erschienen Übersichtsarbeit (*Metaanalyse, siehe Anhang 3*) wird versucht, drei wichtige Fragen zur Kortisontherapie bei MS zu beantworten:

- Führt Kortison zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes?
- Kommt es durch die Kortisontherapie zu einem schnelleren Abklingen des Schubes?
- Werden durch die Kortisontherapie weitere Schübe verhindert bzw. hinausgezögert?

Einführung

Seit der Studie von Beck und Kollegen **4***** zur Therapie der akuten Sehnerventzündung gilt die hochdosierte intravenöse Therapie mit Methylprednisolon als Standardtherapie (s.o.). Die Wirksamkeit dieser Therapieform wurde seither praktisch nicht mehr durch weitere aussagekräftige Studien überprüft. Eine mögliche alternative Form dieser Therapie ist die Gabe von **hochdosiertem oral verabreichtem Kortison**. Hierzu liegen zwei Studien **1****, **41**** vor, welche vergleichbare Effekte wie bei der intravenösen Gabe zeigen.

Heute werden Patienten im akuten Schub der MS mit einer Vielzahl unterschiedlicher Kortisontherapien behandelt. Je nach Befinden des Patienten und Vorliebe des behandelnden Arztes werden sowohl **unterschiedliche Medikamente**, **unterschiedliche Einnahmewege**, als auch **unterschiedliche Behandlungszeiträume** gewählt.

Dieses ist zum Teil auch damit zu erklären, dass der genaue Wirkmechanismus von Kortison beim akuten Schub der MS weiterhin nicht vollständig geklärt ist (*siehe Anhang 2*).

Eine 2002 erschienene Übersichtsarbeit **17***** fasst die Ergebnisse von 6 Studien zusammen, welche bestimmte wissenschaftliche Qualitätskriterien erfüllen.

Führt Kortison zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes?

Die Frage, ob die Kortisontherapie zu einer geringeren Beeinträchtigung nach Ende des Schubes führt, kann wegen fehlender Studiendaten nicht beantwortet werden.

Nur eine der Studien **41**** hat die Studienteilnehmer über einen vergleichsweise langen Zeitraum von einem Jahr beobachtet. Das Ergebnis ist jedoch nicht aussagekräftig, da zu diesem Zeitpunkt bereits viele Patienten in beiden Gruppen der Studie neue Schübe erlitten hatten und zum Teil mit Kortison behandelt wurden. Dieses führt zu einer Verfälschung des Ergebnisses.

Bei der Behandlung der akuten Sehnerventzündung (Optikusneuritis) mit Kortison konnte kein Langzeiteffekt der Therapie gezeigt werden. **23*****

Da es sich bei der Sehnerventzündung um eine spezielle Erkrankungsform handelt, können diese Ergebnisse allerdings höchstens Hinweise liefern.

Kommt es durch die Kortisontherapie zu einem schnelleren Abklingen des Schubes?

- Die Kortisontherapie führt bei einem von vier Behandelten zu einem schnelleren Abklingen des Schubes. Die Wirksamkeit innerhalb von 5 Wochen ist dabei möglicherweise später nicht mehr nachweisbar.
- Es gibt Vorbehalte, welche die Aussagekraft der Studienergebnisse einschränken.




5 der 6 Studien der Übersichtsarbeit bedienen sich der **EDSS-Skala** nach Kurtzke **26** (siehe Seite 12) zur Bewertung der Wirksamkeit der Kortisontherapie auf das Ausmaß der Beeinträchtigungen.

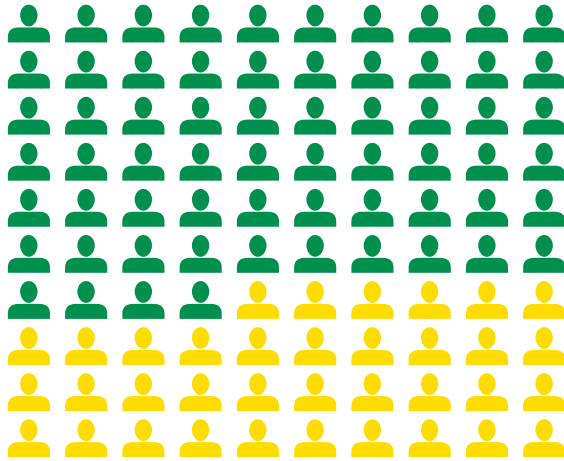
Die Studien haben untersucht, bei wie vielen Patienten sich die Beeinträchtigungen zu einem bestimmten Zeitpunkt um mindestens einen Punkt auf der EDSS zurückgebildet haben.


In 5 ausgewerteten Studien mit insgesamt **175 Patienten**, die mit Kortison oder ACTH behandelt wurden, hatte sich die Beeinträchtigung bei **112 Patienten** (= 64 %) nach bis zu 4 Wochen um mindestens einen Punkt auf der EDSS verringert.

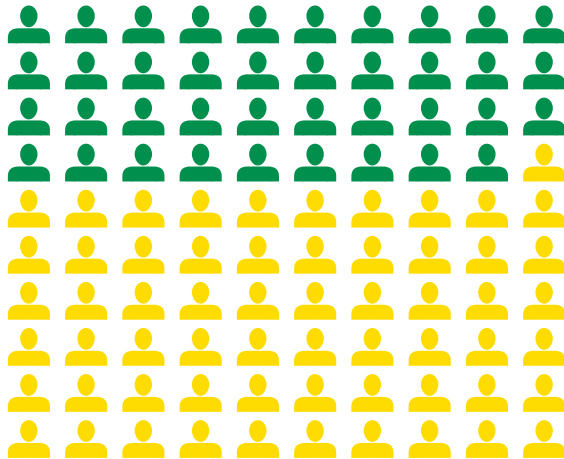
Von den **155 Patienten**, die ein Placebo erhielten, hatte sich die Beeinträchtigung bei **61 Patienten** (= 39 %) um mindestens einen Punkt auf der EDSS verringert.


Überträgt man diese Ergebnisse auf eine Gruppe von **200 Personen**, von denen **100 mit Kortison** und **100 mit Placebo behandelt werden**, so würde sich die Zahl der Patienten, deren Beeinträchtigung sich um mindestens einen Punkt auf der EDSS zurückgebildet hat, wie folgt verteilen:

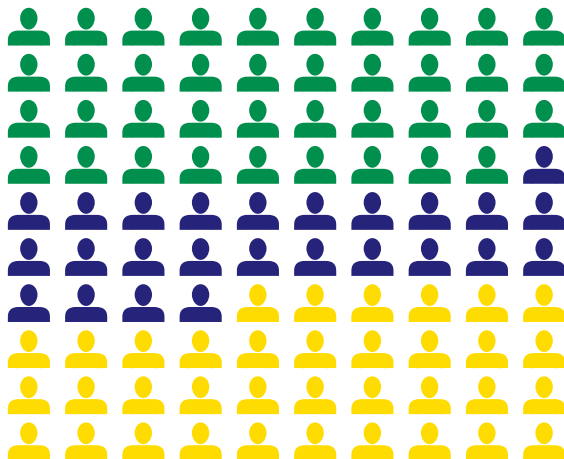
-  Patienten, deren Beeinträchtigung zurückgegangen ist.
-  Patienten, deren Beeinträchtigung gleich geblieben oder verstärkt aufgetreten ist.
-  Patienten, die von einer Kortisontherapie profitiert haben.






Kortison: bei 64 () von 100 Patienten ist die Beeinträchtigung nach bis zu 4 Wochen zurückgegangen



Placebo: bei 39 () von 100 Patienten ist die Beeinträchtigung nach bis zu 4 Wochen zurückgegangen



Therapieeffekt: 25 () von 100 Patienten haben von der Kortisontherapie profitiert. 75 von 100 Patienten ( + ) haben nicht von der Therapie profitiert.

Nach diesen Ergebnissen hat einer von vier Behandelten (25 von 100) einen gewissen Nutzen von der Therapie mit Kortison zu erwarten.

Nur eine kleine Studie **33 **** mit 22 Teilnehmern berichtet darüber, bei wie vielen Patienten die Beeinträchtigung im Verlauf der Studie nicht ab, sondern zugenommen hat, hierüber kann also keine klare Aussage gemacht werden.

Werden durch die Kortisontherapie weitere Schübe verhindert bzw. zeitlich verzögert ?

Die Kortisontherapie führt wahrscheinlich nicht zu einer Verhinderung oder einer Verzögerung neuer Schübe.

Diese Feststellung bezieht sich auf kleinere Untersuchungen, deren Ergebnisse nur begrenzt aussagekräftig sind. In einer der eingeschlossenen Studien **41 **** der Metaanalyse wurden Kortison- und Placebogruppe nach einem halben und nach einem Jahr noch einmal untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied (siehe Anhang 3) zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden. Das heißt, die Entscheidung für oder gegen eine Schubtherapie mit Kortison veränderte nicht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer Schübe. Auch andere Studien bei MS (und Sehnerventzündung) haben keinen solchen Effekt gezeigt. **8**

Einige Untersuchungen haben den Nutzen von wiederholten regelmäßigen Kortisongaben auf den weiteren Verlauf der MS untersucht. Ein Effekt in Bezug auf die Verhinderung oder Verzögerung von Schüben konnte nachgewiesen werden, die Studie zeigte aber methodische Schwächen. **49**

Vorbehalte bei der Beurteilung der Ergebnisse der Übersichtsarbeit

Vorbehalte bei der Beurteilung der Ergebnisse der Metaanalyse ergeben sich durch die Tatsache, dass verschiedene Kriterien in den einzelnen einbezogenen Studien unterschiedlich umgesetzt wurden.

Die in der Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien:

- haben zum Großteil wenige Teilnehmer untersucht.

- haben mit verschiedenen Wirkstoffen behandelt.
- haben verschiedene Dosierungen und Einnahmewege benutzt.
- haben den Effekt der Behandlung zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen.
- haben unterschiedliche lange Zeiträume zwischen Schubbeginn und Studienbeginn festgelegt.
- haben zur Beurteilung der Beeinträchtigungen überwiegend eine Skala (EDSS, siehe Seite 12) verwendet, welche einige Beschwerden bei MS wenig berücksichtigt.
- haben Schübe unterschiedlich bzw. gar nicht definiert.

Anzahl der Studienteilnehmer

Die 6 Studien, deren Ergebnisse in die Übersichtsarbeit eingeflossen sind, hatten größtenteils sehr geringe Teilnehmerzahlen (siehe Abb. 1) Bei derart geringen Zahlen ist die Aussagekraft des Studienergebnisses stark eingeschränkt.

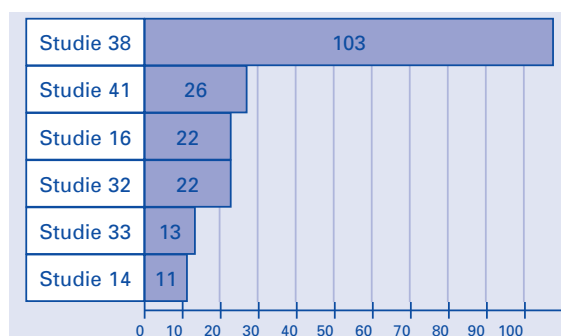


Abbildung 1: Anzahl der mit Kortison behandelten Studienteilnehmer

Unterschiedliche Wirkstoffe

Zwei von 6 Studien **32 **, 38 **** benutzten ACTH (siehe Anhang 2) zur Therapie des akuten Schubes. ACTH wird heute nicht mehr zur Schubtherapie benutzt. Die Patienten in den 4 übrigen Studien wurden mit Methylprednisolon behandelt.

Hieraus ergibt sich die Frage, inwieweit es gerechtfertigt ist, alle Ergebnisse zusammenzufassen und auf die heutige Zeit zu übertragen.

Unterschiedliche Dosierungen und Einnahmewege

Nur bei drei der sechs Studien wurde die gleiche Kortisonmenge benutzt. Bei einer von diesen wurde das Medikament als Tablette, bei den anderen beiden als Infusion gegeben.

Unterschiedliche Beobachtungszeiträume

Die Ergebnisse der Metaanalyse betreffen den Effekt der Therapie innerhalb der ersten 5 Wochen nach Studienbeginn. Dies bedeutete nicht, dass die Wirkung des Kortisons in den einzelnen Studien immer nach 5 Wochen bestimmt wurde. Die tatsächlichen Beobachtungszeitpunkte der einzelnen Studien liegen zwischen 7 und 28 Tagen, also zum Teil deutlich unter 5 Wochen.

Es ist fraglich, ob von diesen Ergebnissen tatsächlich der Stand nach 5 Wochen abgeleitet werden kann. Die einzige Studie mit einem längeren Beobachtungszeitraum wurde nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Unterschiedliche Schubdauer bei Studienbeginn

Innerhalb der 6 eingeschlossenen Studien wurde im Voraus ein Zeitraum von 2 bis 8 Wochen festgelegt, welcher längstens zwischen Schubbeginn und Studieneinschluss, bzw.- Therapiebeginn vergangen sein durfte. Es fand also ein Vergleich von Patienten in unterschiedlich fortgeschrittenen Stadien des Schubes statt (*siehe auch Kapitel 10*). Dies erschwert den Rückschluss von der Symptomentwicklung auf die Wirkung von Kortison.

Qualität der Messung von Beeinträchtigungen

In allen 6 Studien wurde das Ausmaß der Beeinträchtigungen, bzw. deren Zu- und Abnahme gemessen. Hierzu wurde in 5 der 6 Studien eine Skala zur Messung der Beeinträchtigungen (EDSS = Expanded Disability Status Scale **26**) verwendet.

Die Skala ist in Stufen von 0 -10 unterteilt. Diese reichen von „ohne Beeinträchtigung“ (0) bis „Tod durch MS“ (10).

Ein Schwerpunkt in der Einteilung der Stufen liegt in der Beurteilung der Mobilität, andere Aspekte, wie zum Beispiel die Müdigkeit / Fatigue werden nicht berücksichtigt.

Die Skala ist ein relativ ungenaues Maß, welches nur bedingt zum Vergleich individueller Beeinträchtigungen dienen kann.

Schubdefinition

Die Definition eines Schubes ist schwierig, Verwechslungen mit Scheinschüben sind möglich (*siehe Kapitel 2*). Innerhalb der 6 Studien gibt es unterschiedliche Diagnosekriterien, die zum Einschluss in die Studie geführt haben. In einer Studie wurden gar keine genannt. Verzerrungen durch die Behandlung von Scheinschüben und deren Rückgang auch ohne Medikation sind möglich.

- Methylprednisolon ist das derzeit am häufigsten verabreichte Medikament zur Schubtherapie.
- Da es keine vergleichenden Studien gibt, kann die Frage nach dem wirksamsten Kortison nicht beantwortet werden.

5. AUSWAHL

Welches ist das wirksamste Kortison?

Prednison (z.B. Decortin®), Prednisolon (z.B. Decortin H®) und vor allem Methylprednisolon (z.B. Urbason®, *siehe Tabelle unten*) werden derzeit weltweit als Standardpräparate angesehen. Bei der Therapie des akuten Schubes der MS sind diese die einzig untersuchten künstlich hergestellten Kortisonpräparate.

ACTH, das Hormon der Hirnanhangsdrüse, welches die Nebennierenrinde zur Produktion von Kortison (und anderen Stoffen) anregt (*siehe Anhang 2*), wurde in Studien der 60er und 70er Jahre zur Schubtherapie benutzt. Trotz positiver Ergebnisse dieser Studien wird es heute aus verschiedenen Gründen, wie zum Beispiel starker Nebenwirkungen nicht mehr verabreicht.

Kortisonpräparate (Auswahl) 18,22

Wirkstoff	Handelsname/n, Bsp.	Wirkungsgleiche Dosis
Kortison	Cortison CIBA®	25,00 mg
Cortisol (Hydrokortison)	Hydrocortison Hoechst®	20,00 mg
Prednison	Decortin®	5,00 mg
Prednisolon	Decortin H®	5,00 mg
Methylprednisolon	Urbason® / Medrate®	4,00 mg
Dexamethason	Fortecortin®	0,75 mg

- Für die Wirksamkeit der Hochdosistherapie gibt es am ehesten aussagekräftige Studienergebnisse.
- Bei der Niedrig- und Ultrahochdosistherapie sind diese nur eingeschränkt vorhanden.

6. DOSIS

Welche ist die beste Dosis?

Es gibt, vereinfacht gesagt, drei verschiedene Arten der Kortisondosierung. Man spricht hierbei von:

- **Niedrigdosistherapie**
(Dosis < 100 mg Methylprednisolon pro Tag)
- **Hochdosistherapie**
(Dosis 500 – 1000 mg Methylprednisolon pro Tag)
- **Ultrahochdosistherapie**
(Dosis > 1500 mg Methylprednisolon pro Tag)


Die Hochdosistherapie stellt derzeit die übliche angewandte Therapie dar. **45** Alle Dosierungen haben in (meist kleinen) kontrollierten Studien einen positiven Effekt gezeigt. Schon bei der **Hochdosistherapie** schränken, wie oben gezeigt wurde, methodische Schwächen die Studienergebnisse ein.

Für die **Niedrigdosistherapie** **3 ****, **44** und besonders für die **Ultrahochdosistherapie** sind solche Ergebnisse in noch weitaus geringerem Maß vorhanden. **21**, **36 ***

Für eine von der Dosis abhängige Wirksamkeit von Kortison gibt es zum einen tierexperimentelle und Laboruntersuchungen. Deren Ergebnisse deuten auf eine Wirksamkeit hoher und sehr hoher Kortison-Dosierungen vor allem auf die so genannte Apoptose (siehe Anhang 2) hin. **27**, **40**

Zum anderen gibt es Kernspinuntersuchungen, die auf eine vorübergehende stärkere Abnahme von Kontrastmittel-anreichernden Entzündungsherden bei sehr hohen Kortisondosierungen hindeuten.

Diese Hinweise wurden allerdings nicht durch einen spürbaren Nutzen für Patienten bestätigt **31 ***, **36 ***. Weiterhin gibt es in der wissenschaftlichen Literatur auch Untersuchungen zu negativen Effekten von Kortison auf Zellen des Nervensystems **6** und auf die geistigen Fähigkeiten. **29**

 In einer klinischen Studie mit 60 Teilnehmern wurde der Einfluss von Hochdosis- Kortisongaben auf Gedächtnisfunktionen untersucht. In einem Vergleich mit gesunden Probanden wurde für eine Behandlungsgruppe mit 500 mg i.v. Kortison über 5 Tage eine vorübergehende Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses festgestellt. **7 *** In einer weiteren Studie mit 30 Teilnehmern **46 **** wurden die Gedächtnisfunktionen zweier Behandlungsgruppen, mit 500, bzw. 2000 mg i.v. Kortison über 5 Tage verglichen. Es wurde ebenfalls eine vorübergehende Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses unabhängig von der Dosierung des Kortisons festgestellt.

Es gibt keine Belege dafür, dass die intravenöse Gabe von Kortison eine bessere Wirkung hat als die Gabe von Kortison in Tablettenform.

7. WIE SOLL KORTISON ZUGEFÜHRT WERDEN?

Wie soll Kortison zugeführt werden?

Kortison kann auf zwei verschiedenen Arten zugeführt werden.

Als Infusion (intravenös / i.v.)

Dies ist weiterhin die übliche Form der hochdosierten (und ultrahochdosierten) Kortisontherapie der MS. ⁴⁵ Die meisten Studien wurden mit intravenös verabreichtem Kortison durchgeführt, teilweise mit einem Ausschleichen des Kortisons in Form von Tabletten. Diese Art der Kortisongabe verlangt das Legen eines venösen Zugangs und ist somit an die Anwesenheit von medizinischem Fachpersonal gebunden. Die Gabe der Infusion dauert ca. 30-60 Minuten und erfolgt in Deutschland entweder stationär oder ambulant im Krankenhaus bzw. der Arztpraxis.

Als Tablette (oral)

Niedrigdosierte Kortisongaben wurden und werden in der Regel mit Tabletten durchgeführt. Zur oralen Hochdosistherapie gibt es derzeit nur zwei hochwertige Studien (*RCTs* siehe Anhang 3). Eine Studie mit 35 Teilnehmern ^{1 **} vergleicht die intravenöse Gabe mit der 5-tägigen oralen Gabe von 500 mg Methylprednisolon. Fünf und 28 Tage nach Therapiebeginn war zwischen beiden Gruppen kein Unterschied bezüglich der Abnahme von Beeinträchtigungen feststellbar.

Eine weitere Studie mit 51 Teilnehmern ^{41 **} vergleicht die orale Gabe von 500 mg Urbason® (mit 10-tägiger Ausschleichzeit) mit der Gabe eines Placebos. Hier zeigt sich ein positiver Effekt des Kortisons gegenüber dem Placebo nach 1, 3 und 8 Wochen.

Neben der Frage der vergleichbaren Verfügbarkeit bezüglich der Wirkstoffmenge von oral und intravenös verabreichtem Kortison wird die schnellere Verfügbarkeit durch i.v.-Gabe diskutiert.

ⓘ Eine Studie mit 16 Teilnehmern ^{35 *} vergleicht ähnliche hochdosierte orale und i.v. Kortisongaben. Die untersuchten Dosierungen wurden als vergleichbar bezüglich der Verfügbarkeit im Blut nach 24 Stunden bewertet. Nach 4 und 8 Stunden war die Blutkonzentration des i.v. verabreichten Kortisons zunächst viel höher. Ein klinischer Nutzen für die Patienten konnte hieraus jedoch nicht abgeleitet werden. Die sehr kleine Teilnehmerzahl schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

8. THERAPIEDAUER

Wie lange soll Kortison genommen werden?

Die **Hochdosistherapie** stellt, wie oben beschrieben, derzeit die übliche Schubtherapie dar.⁴⁵ In der Regel wird diese Therapie, ebenso wie die **Ultrahochdosistherapie**, als sogenannte Stoßtherapie über einen Zeitraum von 3 oder 5 Tagen durchgeführt, teilweise gefolgt von einem langsamen Ausschleichen des Kortisons.

Die **Niedrigdosistherapie** wird über einen Zeitraum von mehreren Wochen ausschleichend durchgeführt.

Für alle Therapieformen konnte eine Wirksamkeit der Therapien in verschiedenen Studien unabhängig von der Dauer der Behandlung gezeigt werden. Das heißt über die Dauer der Therapie kann keine Aussage gemacht werden.

Es gibt keine Belege dafür, dass ein Ausschleichen von Kortison nach einer Hochdosis-Therapie erforderlich ist.

9. AUSSCHLEICHEN

Muss Kortison nach einer Hochdosis-therapie ausgeschlichen werden?

Das Ausschleichen von Kortison nach einer Hochdosis-Therapie wird derzeit sehr unterschiedlich gehandhabt. Es gibt hierzu keine aussagekräftigen Studienergebnisse. Sowohl die Dauer, als auch die Dosierung variieren in der Praxis stark.

On einer retrospektiven Studie ¹¹ * (siehe Anhang 3) mit 264 Teilnehmern wurden zwei Behandlungsgruppen verglichen: Beide Gruppen erhielten eine Hochdosistherapie mit 1000 mg Kortison über 5 Tage, eine Gruppe mit 152 Patienten erhielt im Anschluss eine ausschleichende Dosis Kortison über 14-21 Tage, die andere Gruppe mit 112 Patienten nicht. Als Endpunkt wurde die Zunahme der Beeinträchtigung nach bis zu einem Jahr auf der EDSS gemessen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht festgestellt werden.

10. THERAPIEBEGINN

Ist es wichtig, möglichst schnell mit der Therapie zu beginnen?

Therapieempfehlungen zur Kortisontherapie des akuten Schubes befürworten in der Regel, frühzeitig mit der Einnahme des Kortisons zu beginnen. Es wird zum Beispiel der Beginn der Behandlung 3 bis 5 Tage nach Auftreten der Beschwerden empfohlen. **21** Diese Empfehlungen beruhen auf experimentellen Ergebnissen, zum Beispiel von Tierversuchen. **40** Es gibt keine Studien, die Betroffene direkt verglichen haben, welche zu verschiedenen Zeitpunkten nach Schubbeginn mit der Kortisontherapie begonnen haben.

In den einzelnen Studien der Übersichtsarbeit **17** wurde die Kortisontherapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten begonnen. Das Kortison wurde bei einer Studie spätestens 2 Wochen nach Beginn der Beschwerden **32** erstmals gegeben. In einer anderen Studie beträgt dieser Zeitraum 4 Wochen **41 ****, in 3 weiteren Studien **14, 33, 38** wurde noch bis zu 8 Wochen nach Beginn des Schubes mit der Therapie begonnen.

Der Anteil der Patienten, bei denen es nach 5 Wochen zu einer Besserung der Beeinträchtigungen kam, war in allen Studien vergleichbar. Es lässt sich demnach aus den Studien der Übersichtsarbeit kein Vorteil eines frühen Therapiebeginns erkennen.

Insbesondere für Studienteilnehmer, deren Schubbeginn bereits mehrere Wochen zurückliegt, ist ein Rückgang der Beeinträchtigungen ohne Therapie möglich.

- Bei der hochdosierten kurzzeitigen Kortisontherapie treten leichte Nebenwirkungen in über 50 % der Fälle auf.

- Schwere Nebenwirkungen treten bei ca. 1 % der Patienten auf.

11. NEBENWIRKUNGEN

Welche sind häufige unerwünschte Wirkungen?

Leichte Nebenwirkungen treten bei über der Hälfte der mit Kortison behandelten Patienten auf. Diese sind vor allem:

- Magen- Darm- Beschwerden
- sogenannte vegetativ- nervöse Beschwerden, wie z.B. Schlaflosigkeit oder Herzklopfen.

Schwere Nebenwirkungen treten in ca. 1 von 100 Fällen auf.

Die Studien zur Kortisontherapie berichten meistens wenig ausführlich und teilweise auch gar nicht über die Häufigkeit und das Ausmaß von Nebenwirkungen.

Elf Studien zur hochdosierten Behandlung von MS oder akuter Sehnerventzündung **z.B. 2, 20, 41, 42** berichten über die Nebenwirkungen der hochdosierten, kurzzeitigen Kortisontherapie.

Bei mehr als 500 behandelten Patienten wird von **6 schweren Nebenwirkungen** berichtet, dabei handelt es sich um:

- 3 schwere psychische Erkrankungen, sog. Psychosen (unter anderem schwere Depressionen) **30, 20, 4**
- 1 Bauchspeicheldrüsenentzündung **4**
- 1 Schleimhautentzündung des Dünndarms **30**
- 1 Krampfanfall **30**

Weitere schwere Nebenwirkungen werden bei hochdosierter Kortisontherapie anderer Erkrankungen selten beobachtet:

- allergische Reaktionen
- Thrombose (Blutgerinnung)
- als mögliche Folge davon Schädigung des Oberschenkelkopfes. **47**

Es gibt jedoch keine Studien zur Schubtherapie bei MS, die über solche Nebenwirkungen berichten.

Die Studien von Sellebjerg **41, 42** zur oralen hochdosierten Therapie der MS und der Sehnerventzündung berichten ausführlicher als andere Studien auch über weniger schwere Nebenwirkungen. Diese Ergebnisse werden daher hier exemplarisch angeführt. Bei den insgesamt 56 Patienten in den Kortisongruppen und 55 Patienten in den Placebogruppen traten folgende Nebenwirkungen auf:

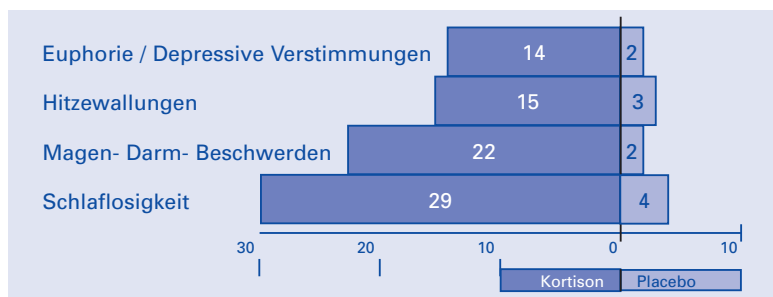


Abbildung 2: Anzahl der Nebenwirkungen in den Studien 41 und 42

Die in Abb. 2 aufgeführten Nebenwirkungen traten deutlich häufiger in den Kortison- als in den Placebogruppen auf. Des Weiteren traten noch Herzklopfen, Wassereinlagerungen, Muskelschmerzen, Gewichtszunahme und ein unangenehmer metallischer Geschmack im Mund auf. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant von denen in den Placebogruppen. Da bei einem Patienten auch mehrere Nebenwirkungen auftreten können, lässt sich nicht errechnen, bei wie vielen Patienten **keine Nebenwirkungen** auftraten.

Neben den erwähnten unerwünschten Wirkungen wird ein negativer Einfluss auf die Gedächtnisfunktion diskutiert. [29](#)

Da bei den oben angeführten Studien nur kurzzeitige Kortisongaben untersucht wurden, kam es nicht zu den klassischen **Nebenwirkungen einer Langzeittherapie** wie Bluthochdruck, Wasser- und Fetteinlagerungen, Diabetes, grünem Star usw. Diese treten auch bei wiederholter Anwendung der kurzzeitigen Therapie kaum auf. [47](#) Die Frage, ob es durch die wiederholten Stoßtherapien und einer damit einhergehenden Immunschwächung zu **Langzeitnebenwirkungen** bzw. zum verstärkten Auftreten anderer Erkrankungen kommt, kann anhand der vorliegenden Studien nicht beantwortet werden.

Die Kortisontherapie ist zur Zeit die einzige Therapie des akuten Schubes, deren relative Wirksamkeit durch größere wissenschaftliche Studien nachgewiesen ist.

12. ALTERNATIVEN


Welche Therapiemöglichkeiten gibt es noch?

Bei schweren Schüben, welche nicht auf die Behandlung mit Kortison ansprechen, wird die Möglichkeit eines **Plasmaaustauschs** (Plasmapherese) diskutiert.

Bei der Plasmapherese erfolgt die Trennung von Blutplasma (den flüssigen Blutbestandteilen) und Blutkörperchen. Über eine Schlauchverbindung (Katheter) werden die Blutkörperchen vom Plasma getrennt und über den Katheter zurückgegeben. Das Plasma wird durch eine spezielle Eiweißlösung ausgetauscht, so dass die flüssigen Blutbestandteile entfernt werden. Über den Effekt dieser Therapie gibt es bisher nur Ergebnisse aus kleinen Studien. **48, 25 ***, **39 ***

Diese deuten darauf hin, dass nur ein Teil der Behandelten mit einer speziellen Form der Erkrankung auf diese Therapie anspricht. Eine Vorhersage, welche der Patienten zu dieser Gruppe gehören, ist bislang nicht möglich.

Eine kleine Studie, welche die zusätzliche Gabe von **Immunglobulinen** zu Kortison untersucht, konnte diesbezüglich keinen Nutzen zeigen. **43 ****

 Sechzehn Teilnehmer wurden zwei Behandlungsgruppen zugeteilt: Beide Gruppen erhielten eine Hochdosistherapie mit 1000 mg Kortison über 3 Tage, eine Gruppe mit 40 Patienten erhielt 24 Stunden vor der Kortisongabe eine Einmaldosis i.v. Immunglobuline, die andere Gruppe mit 36 Patienten erhielt eine Placebolösung. Als Endpunkt wurde eine Verbesserung der Beeinträchtigung nach 12 Wochen gemessen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen konnte nicht festgestellt werden.

Zu alternativen Methoden ("Komplementärtherapien") der Schubtherapie gibt es zur Zeit keine Studien mit aussagefähigen Ergebnissen. **15**

EINLEITUNG/SCHUB

KORTISON

ALTERNATIVEN

STUDIENERGEBNISSE

ZUSAMMENFASSUNG

ANHANG

- Es besteht die Möglichkeit, dass Studien mit negativen Ergebnissen nie veröffentlicht wurden.
- Die Verblindung ist durch die häufigen Nebenwirkungen schwer durchzuführen.
- Die Skala zur Messung der Beschwerden (EDSS) ist relativ ungenau.

13. UNGEWISSEITEN

Welche Ungewissheiten bestehen bei der Bewertung der Studienergebnisse?

Die Ergebnisse der oben besprochenen wissenschaftlichen Studien deuten darauf hin, dass Patienten durch die Einnahme von Kortison im Schub profitieren könnten. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Ungewissheiten gibt es weitere, welche die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Verzerrung durch Nichtveröffentlichungen („Publication Bias“)

Wenn es, wie im Fall des Kortisons, nur relativ wenige Studien mit geringen Teilnehmerzahlen gibt, besteht die Möglichkeit, dass den positiven Ergebnissen **unveröffentlichte negative Ergebnisse** gegenüberstehen. Der Grund für die Nichtveröffentlichungen liegt in der gängigen wissenschaftlichen Praxis, eher positive Ergebnisse zu veröffentlichen.

Verblindung

Um einen „Placeboeffekt“ auszuschließen, wissen die Behandelnden und die Behandelten nicht, ob sie Kortison oder Placebo geben bzw. erhalten. Sie sind also dem Medikament gegenüber verblindet („Doppel-Verblindung“). Die Einnahme von Kortison bringt regelmäßige Nebenwirkungen mit sich, welche dazu führen könnten, dass ein großer Teil der Teilnehmer weiß, ob er Kortison erhält oder nicht. Eine echte Verblindung scheint bei der Kortisontherapie also nur eingeschränkt möglich. Denkbar ist, dass es hierdurch zu einer Überschätzung positiver Therapieeffekte kommt. Dies gilt sowohl für die Betroffenen, als auch für die behandelnden Ärzte.

EDSS

Die Skala zur Messung der Beeinträchtigungen (EDSS = Expanded Disability Status Scale) ist nur bedingt zum Vergleich individueller Beeinträchtigungen dienlich (siehe Seite 12).

- Die Gabe von Kortison bei akuten Schüben der MS bewirkt vermutlich bei einem Teil der Behandelten ein schnelleres Abklingen der Beeinträchtigungen.
- Spezifische Nebenwirkungen treten hierbei sehr häufig auf.
- Eine Beeinflussung des weiteren Verlaufs der MS durch die Kortisontherapie ist fraglich.

14. ZUSAMMENFASSUNG

Es liegen nur wenige aussagekräftige Studien zur Wirksamkeit der Kortisontherapie im Schub vor. Eine Übersichtsarbeit **17 ***** fasst 6 Studien zur Kortisontherapie bei akuten Schüben der MS zusammen.

Die Analyse deutet darauf hin, dass es durch die Gabe von Kortison beim akuten Schub bei einem von vier Behandelten zu einer schnelleren Rückbildung der Beschwerden kommt. Andere Effekte, wie zum Beispiel ein Einfluss auf die langfristigen Einschränkungen, konnten nicht gezeigt werden.

Die in der Übersichtsarbeit zusammengefassten Studien geben keinen Hinweis darauf, wie das Kortison optimalerweise gegeben werden sollte. Dies gilt sowohl für die Art (i.v., oral) und die Dauer der Gabe, als auch für den Wirkstoff und die Dosierung.

Nebenwirkungen, wie Stimmungsschwankungen oder Magen- Darm- Beschwerden treten bei mehr als der Hälfte der Behandelten auf, können also nach der gängigen Praxis als sehr häufig bezeichnet werden. Bei ca. einem von 100 Behandelten kommt es zu einer schweren Nebenwirkung.

Die derzeitig verfügbaren aussagekräftigen Studien zur Schubtherapie mit Kortison, zeigen keinen Einfluss der Therapie auf den weiteren und längerfristigen Verlauf der MS.

ANHANG 1: WEITERE FRAGEN

Profitieren MS- Betroffene von einer vorbeugenden Therapie?

Eine Studie mit 88 Teilnehmern **49 **** untersuchte die regelmäßige Verabreichung von hochdosiertem Kortison bei schubförmiger MS. Teilnehmer, die 2-3 Mal pro Jahr hochdosiertes Kortison einnahmen, hatten nach 5 Jahren geringere Beeinträchtigungen, als Teilnehmer, die keine vorbeugende Therapie erhalten hatten. Allerdings kam es unter dieser Therapie regelmäßig zu leichten, bei 2 von 43 Teilnehmern der Kortisongruppe auch zu schweren Nebenwirkungen. Die Studie weist einige methodische Mängel auf. Weitere Untersuchungen sind unbedingt nötig, um diese Frage beantworten zu können.

Welche Medikamente sollte ich während einer Kortisontherapie nicht einnehmen?

Insbesondere zu nennen sind hierbei:

- Bestimmte **Medikamente zum Schutz der Magenschleimhaut** (sog. Antazida), wie zum Beispiel **Ulcogant®** oder **Maaloxan®**. Diese vermindern eventuell die Aufnahme von Kortison, wenn es als Tablette eingenommen wird.
- Das **Antibiotikum Rifampicin** (zum Beispiel **Eremfat®**) reduziert die Wirkung des Kortisons um ca. 50 %.
- Bestimmte **Schmerzmittel**, wie **Aspirin®**, **Voltaren®** und ähnliche. Diese erhöhen in Verbindung mit Kortison die Gefahr von Magengeschwüren.

Was passiert, wenn ich bei einem Schub kein Kortison nehme?

Möglicherweise bilden sich die Beeinträchtigungen langsamer zurück. Es ist davon auszugehen, dass nach einigen Monaten das Ausmaß der Beeinträchtigungen dasselbe sein wird, wie nach einer Kortisontherapie.

Was kann ich bei einem akuten Schub noch tun?

Es wird allgemein empfohlen, während eines Schubes möglichst körperliche und psychische Anstrengung zu vermeiden. Es gibt allerdings keine aussagekräftigen wissenschaftlichen Untersuchungen hierzu.

Kann ich die Therapie vorzeitig beenden?

Das ist jederzeit möglich. Es könnte sein, dass die Beeinträchtigungen sich langsamer zurückbilden. Es gibt keine Hinweise für eine plötzliche Zunahme der Beeinträchtigungen durch Abbruch der Therapie.

Warum sollte ich während einer Infektion kein Kortison nehmen?

Kortison vermindert die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen Viren und Bakterien. Es besteht die Gefahr, dass diese sich stark vermehren und es zu einer schweren Infektion, bis hin zur Blutvergiftung (Sepsis) kommt. Daher müssen auch eventuell unerkannte Infektionen wie zum Beispiel leichte Blasenentzündungen vor Beginn der Therapie ausgeschlossen werden. Vor Beginn der Kortisontherapie müssen Infektionen erkannt und behandelt werden.

Warum darf ich während einer Schwangerschaft kein Kortison nehmen?

Kortison kann zu Fehlgeburten oder Missbildungen führen. In Anbetracht der begrenzten Wirksamkeit bei der Schubtherapie sollte hier auf eine Kortisoneinnahme insbesondere während der Früh-Schwangerschaft verzichtet werden.

Kann ich etwas gegen mögliche Nebenwirkungen tun?

Zu diesem Thema gibt es keine spezifischen Studien, sondern nur Empfehlungen. Gegen die häufigsten Nebenwirkungen der kurzzeitigen Kortisontherapie, die Schlaflosigkeit und Magenbeschwerden, wird von einigen Autoren die Einnahme entsprechender Medikamente empfohlen. **10** Je nach individuellem Empfinden können leichte Schlaf- und Beruhigungsmittel und Medikamente zur Senkung des Magensäuregehaltes genommen werden. Basierend auf ihren eigenen Erfahrungen gibt es manche Ärzte, die eine Thromboseprophylaxe mit Heparin- oder „Thrombosespritzen“ durchführen. Ob damit Thrombosen verhindert werden, ist unklar.

Hilft die Therapie nur beim schubförmigen Verlauf der MS?

In 2 Studien wurden gewisse positive Effekte bei der Therapie der primär-chronischen **12** **★****★** und der sekundär-chronischen Form der MS **20** **★****★** berichtet. Diese Effekte waren, speziell bei der primär-chronischen Form allerdings sehr gering und nur von kurzer Dauer. Für eine Wirksamkeit von Kortison bei anderen Verlaufsformen der MS gibt es bislang keine Belege.

ANHANG 2: HINTERGRUND – WAS IST KORTISON?

Kortison ist der üblicherweise benutzte Begriff für eine Gruppe von körpereigenen Hormonen. Dieser Begriff wird auch für die Gruppe der **künstlich hergestellten (synthetischen) Kortisonpräparate** benutzt, die zur Therapie verschiedener Krankheiten eingesetzt werden. Die wichtigsten Wirkstoffe sind Prednison (z.B. Decortin®), Prednisolon (zum Beispiel Decortin H®), Methylprednisolon (z.B. Urbason®), Dexamethason (z.B. Fortecortin®), sowie Cortisol (z.B. Hydrocortison®) (siehe Tabelle auf Seite 13).

Normale Kortisonwirkung

Kortison ist im Organismus unabdingbar und hat 2 wesentliche Aufgaben:

Hormon für das Leben

Kortison ist dauernd erforderlich für eine normale Funktion aller Zellen.

Hormon für den Stress

Kortison sorgt dafür, dass der Körper auf Verletzungen, Infektionen und Ähnliches angemessen reagieren kann. **22**

Vereinfachter Verlauf der Kortisonausschüttung

Die **Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)** produziert ständig und bei besonderem Bedarf (zum Beispiel Stress) ein Hormon, das ACTH. Dieses regt die **Nebennierenrinde** an, Kortison und andere Hormone auszuschütten. Das ACTH und damit auch das Kortison werden in einem bestimmten Tagesrhythmus ausgeschüttet, den man als zirkadianen Rhythmus bezeichnet. Der Höhepunkt der Kortisonkonzentration im Blut ist normalerweise zwischen 8 und 10 Uhr vormittags.

Wirkung von Kortisontherapien

Die Kortisontherapie macht sich die Wirkung des Kortisons als „Hormon für den Stress“ zunutze. Es werden also stets Dosierungen verabreicht, welche die normale Tagesproduktion übersteigen.

Dies ist der Grund dafür, dass es bei diesem körpereigenen Stoff überhaupt zu typischen Nebenwirkungen kommen kann. Bereits nach den ersten Therapien mit ACTH und Kortison war bekannt, dass es bei längerer Gabe regelmäßig zu diesen unerwünschten Wirkungen kommt.

Dies sind vor allem eine Wasseransammlung im Körper und der Verlust von Mineralstoffen. Seit 1955 gelang die Entwicklung von Wirkstoffen wie Prednison, Prednisolon sowie Methylprednisolon, bei denen diese Nebenwirkungen in deutlich geringerem Ausmaß auftreten.

Wirkungsweise von Kortison bei akuten Schüben der MS

Der genaue Wirkmechanismus von Kortison beim akuten Schub der MS ist nicht vollständig geklärt. Kortisonpräparate sind die am stärksten entzündungshemmend und antiallergisch wirkenden Medikamente.

Die Vielzahl der Wirkmechanismen gibt immer noch Rätsel auf. Im Folgenden werden vier wahrscheinlich wichtige Wirkmechanismen genannt.

Wirkmechanismen von Kortison bei MS (stark vereinfacht)

- **Bildung entzündungshemmender Stoffe**
- **Hemmung von Botenstoffen und Blutzellen**
Daraus folgt eine Veränderung der Aktivität des Immunsystems im Sinne einer Hemmung spezieller entzündlicher Immunreaktionen. Allgemeine Entzündungsreaktionen werden eher unterstützt, allergische Reaktionen gehemmt.
- **Verhinderung des Eindringens von Zellen und Blutbestandteilen in das Gehirn**
Daraus folgt unter anderem eine Verminderung der Zerstörung von Nervenhiillen.
- **Vermehrter Untergang von Abwehrzellen, auch Apoptose genannt**

ⓘ Apoptose: Eine Schlüsselrolle in der Zerstörung der Nervenhiillen bestimmter Nervenzellen spielen die so genannten T-Zellen (Abwehrzellen). Der Einfluss von Kortison auf diese Zellen wurde bisher lediglich in tierexperimentellen bzw. labortechnischen Studien untersucht. Deren Ergebnisse deuten auf einen vermehrten Untergang von T-Zellen nach der Gabe von hohen bzw. ultrahohen Dosen von Kortison hin. **40 ***

ANHANG 3: KLEINER LEITFADEN ZU KLINISCHEN STUDIEN

Was ist „Evidenz-basierte Medizin (EBM)“?

Die Methoden der **Evidenz- basierten Medizin (EBM)** ermöglichen eine objektive und nachvollziehbare Bewertung medizinischer Studien.

Bei dem Begriff **Evidenz** handelt es sich um das eingedeutschte englische Wort „evidence“ = Beweis. Zur Überprüfung von Therapien benötigt man Studien, welche diese Evidenz, also Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien erbringen.

Was bedeutet „statistisch signifikant“?

Die statistische Auswertung der Studienergebnisse hat ergeben, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Zufall beruhen.

Was ist ein „RCT“?

Diese Abkürzung steht für „randomized controlled trial“, also „**randomisiert kontrollierte Studie**“. Kontrolliert bedeutet hier, dass zusätzlich zu der Gruppe, die das Medikament erhält, eine vergleichbare „Kontrollgruppe“ kein Medikament oder ein anderes erhält. Hierbei handelt es sich oft um ein Scheinmedikament (Placebo). Man spricht dann von einer **Placebo- kontrollierten Studie**. Bei einer **randomisierten Studie** werden die Teilnehmer den Studiengruppen (zum Beispiel Medikamenten- und Placebogruppe) per Zufallsverfahren zugeordnet.

Was ist eine „Metaanalyse“?

Eine Metaanalyse fasst die **Ergebnisse mehrerer Studien** mit mathematisch- statistischen Methoden zusammen. Hierbei sollte es sich idealerweise um vergleichbare Studien handeln.

Was ist ein „Endpunkt“?

Der Endpunkt ist das Ereignis, mit welchem in einer Studie zum Beispiel die Wirksamkeit eines Medikaments beurteilt wird. Oft gibt es mehrere Endpunkte. Man spricht dann beim Hauptendpunkt vom „**primären Endpunkt**“, bei allen weiteren von „**sekundären Endpunkten**“.

Was bedeutet „retrospektiv“

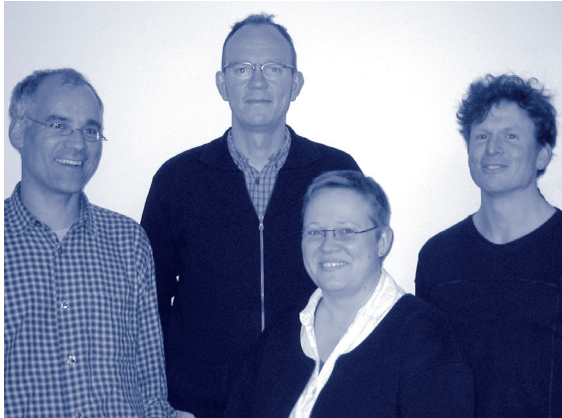
Retrospektiv bedeutet zurückblickend. In einer retrospektiven Erhebung sind die Daten schon vor Aufstellung des Versuchsplans erfasst worden, dadurch kann es zu Verzerrungen in den Ergebnissen kommen.

ANHANG 4: LITERATURVERZEICHNIS

1. Alam S, Kyriakides T, Lawden M, et al: Methylprednisolon in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 56: 1219-1220.
2. Anderson P, Goodkin E: Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 160: 16-25.
3. Barnes D, Hughes R, Morris R, et al: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-906.
4. Beck R, Cleary P, Anderson M, et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 581-588.
5. Beck R, Cleary P, Trobe J, et al: The effect of corticosteroids or acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1764-1769.
6. Behl C, Lezoualc'h F, Trapp T, et al: Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology* 1997; 138: 101-106.
7. Brunner R, Schaefer D, Hess K, et al: Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005; 64: 335-337.
8. Brusaferrri F, Candelise L: Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Neurology* 2000; 247: 435-442.
9. Buljevac D, Flach H, Hop W, et al: Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125: 952-960.
10. Calabresi P: Considerations in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58: 10-22.
11. Caon C, Ching W, Tselis A, et al: Oral Prednison taper has no effect on neurologic recovery following intravenous Methylprednisolone for the treatment of an MS relapse. *Neurology* 2003; 60: 477-478.
12. Cazzato G, Mesiano T, Antonello R, et al: Double-blind, placebocontrolled, randomized, crossover trial of high-dose methylprednisolone in patients with chronic progressive form of multiple sclerosis. *European Neurology* 1995; 35: 193-198.
13. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al: Relapses and Progression of disability in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343:1430-38.
14. Durelli L, Cocito D, Riccio A, et al: High-dose iv methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1986; 36: 238-243.
15. Ernst E (ed.): The Desktop Guide to Complementary and alternative Medicine. *Edinburgh* 2001.
16. Filipovic S, Drulovic J, Stojisavljevic N, et al: The effects of high-dose intravenous methylprednisolone on event-related potentials in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1997; 152:147-153.
17. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley W, et al: Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane review). *The Cochrane Library, Issue2, 2002. Oxford: Update Software.*
18. Gomella L et al: Clinician's Pocket Reference. *Appleton & Lange, 6. Auflage* 1989.
19. Goodin D: Perils and pitfalls in the interpretation of clinical trials: a reflection on the recent experience in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 53-63.
20. Goodkin D, Kinkel R, Weinstock-Guttman B, et al: A phase II study of iv methylprednisolone in secondary-progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 239-245.
21. Grauer O, Offenhäuser M, Schmidt J, et al: Glukokortikosteroid-Therapie bei Optikusneuritis und Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2001; 72: 577-589.
22. Kaiser H, Klay H: Cortisontherapie. *Thieme: Stuttgart, New York, 11. Auflage* 2002.
23. Kaufman D, Trobe J, Eggenberger E, et al: Practice parameter: The role of corticosteroids in the management of acute onsymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 54: 2039-2044.
24. Keegan BM, Noseworthy JH: Multiple Sclerosis. *Annual Reviews of Medicine* 2002; 53:285-302.
25. Keegan M, König F, McClelland, et al: Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579-582.
26. Kurtzke J: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
27. Leussink V, Jung S, Merschorf U, et al: High-dose Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces Apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Archives of Neurology* 2001; 58: 91-97.

28. Liu C, Blumhardt L: Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better? *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 22-28.
29. Lupien S, Fiocco A, Wan N, et al: Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 225-242.
30. Lyons P, Newman P, Saunders M: Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988; 51: 285-287.
31. Miller D, Thompson A, Morrissey S, et al: High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992; 55: 450-453.
32. Miller H, Newell D, Ridley A: Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (ACTH). *Lancet* 1961; 2: 1120-1122.
33. Milligan N, Newcombe R, Compston D: A doubleblind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1987; 50: 511-516.
34. Mohr D, Hart S, Cox D, et al: Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *British Medical Journal* 2004; 328: 731-733.
35. Morrow S, Stoian C, Dmitrovic J, et al: The bioavailability of iv methylprednisolone and oral prednisone in multiple Sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1079-1080.
36. Oliveri A, Valentino P, Russo C, et al: Randomized trial of comparing two different high doses of methylprednisolone in MS. *Neurology* 1998; 50: 1833-1836.
37. Richards R, Sampson F, Beard S, et al: A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technology Assessment* 2002; 6: 1-73.
38. Rose A, Kuzma J, Kurtzke J, et al: Co-operative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs placebo. *Neurology* 1970; 20: 1-59.
39. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al: Plasma exchange for severe optic neuritis: Treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081-1083.
40. Schmidt J, Gold R, Schönrock L, et al: T-cell apoptosis in situ in experimental autoimmune encephalomyelitis following methylprednisolone pulse therapy. *Brain* 2000; 123:1431-1441.
41. Sellebjerg F, Frederiksen J, Nielsen P, et al: Doubleblind, randomized, placebo- controlled study of oral, highdose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-534.
42. Sellebjerg F, Nielsen H, Frederiksen J, et al: A randomized, controlled trial of oral highdose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52: 1479- 1484.
43. Soelberg Sorensen P, Haas J, Sellebjerg F, et al: IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004; 63: 2028-2033.
44. Tourtellotte W, Haerer A, Arbor A: Use of an oral corticosteroid in the treatment of multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1965; 12: 536- 545.
45. Tremlett H, Luscombe D, Wiles C: Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 65: 362-365.
46. Uttner I, Muller S, Zinser C, et al: Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology* 2005; 64: 1971-1973.
47. Voltz R, Hohlfeld R: Aktuelle Therapie der multiplen Sklerose – Hochdosierte intravenöse Therapie mit Kortikosteroiden. *Nervenarzt* 1992; 63: 773-775.
48. Weinschenker B, O'Brien P, Petterson T: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology* 1999; 46: 878-886.
49. Zivadinov R, Rudick R, De Masi R, et al: Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001; 57: 1239-1247.

DIE AUTOREN



PD Dr. med. C. Heesen, Facharzt für Neurologie

Seit 1995 Aufbau der MS-Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Arbeitsschwerpunkt: Die Verbindung klinisch-wissenschaftlicher Forschung mit der Patientenversorgung. Auf diesem Hintergrund Untersuchungen zur Psychoneuroimmunologie, Lebensqualität, Aufklärung, Leiter des Projektes „Informed shared decision making bei MS“.

Dr. phil. Jürgen Kasper, Diplom-Psychologe und Psychologischer Psychotherapeut

Seit 2002 wissenschaftliche Mitarbeiter und Dozent in der in der MIN-Fakultät der Universität Hamburg - Fachrichtung Gesundheit. Arbeitsschwerpunkte als methodischer Berater, Testentwicklung und Theorie geleitete Evaluation, Kommunikationsanalysen sowie Design von Maßnahmen zur verbesserten Arzt Patient Kommunikation, unter anderem auch im Projekt "Informed shared decision making in der Therapie der Multiplen Sklerose".

Sascha Köpke, Krankenpfleger / Pflegewissenschaftler

Seit 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Dozent in der MIN-Fakultät der Universität Hamburg - Fachrichtung Gesundheit. Doktorand, Absolvent des Studienganges Lehramt Oberstufe - Berufliche Schulen, Gesundheit und Anglistik, Entwicklung des Schulungsprogramms zur Kortisontherapie bei MS im Rahmen des Projekts „Informed shared decision making bei MS“.

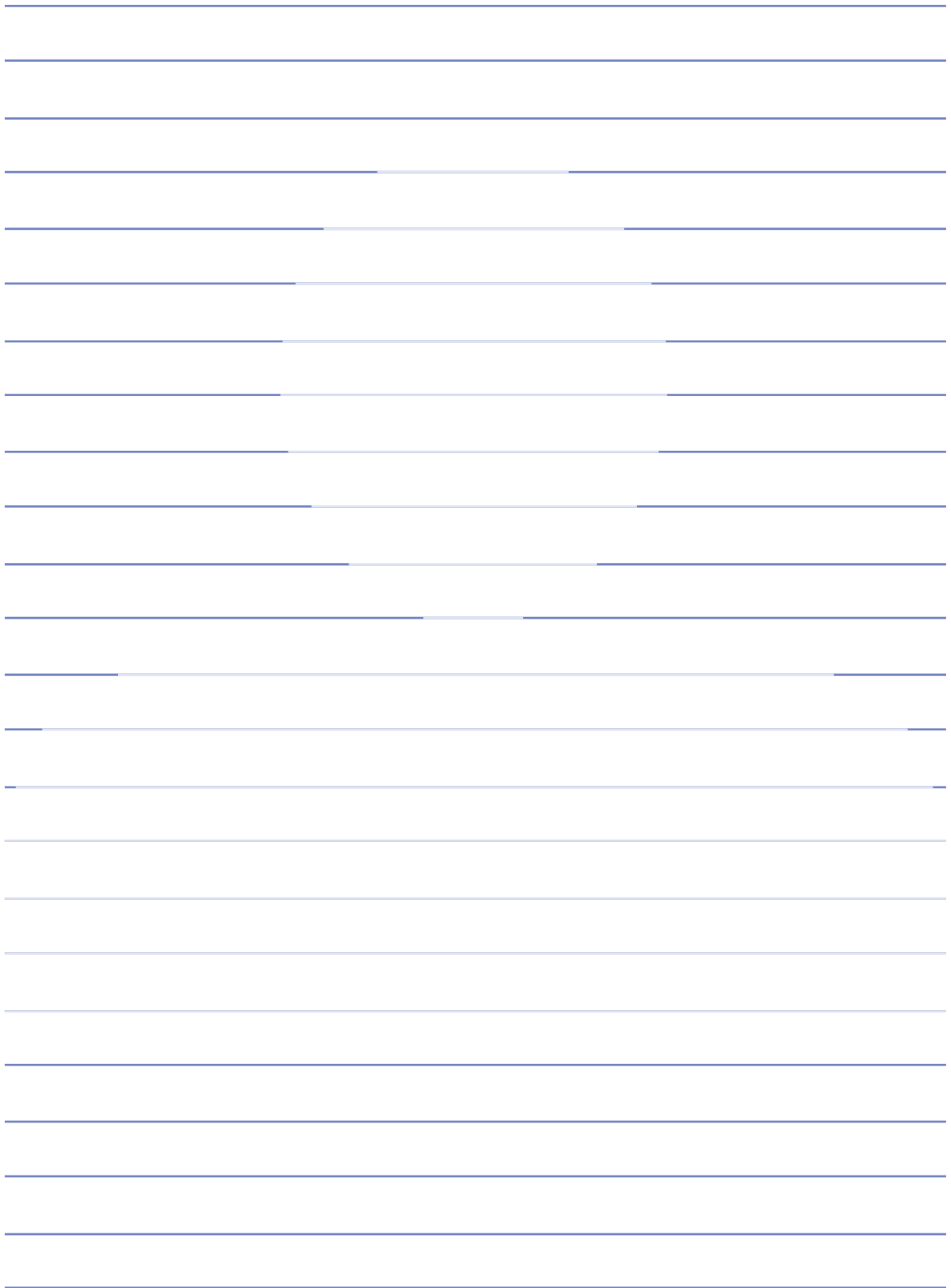
Tanja Richter, Ärztin / Gesundheitswissenschaftlerin

Seit 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin und Dozentin in der MIN-Fakultät der Universität Hamburg - Fachrichtung Gesundheit. Doktorandin, Absolventin des Studienganges Lehramt Oberstufe - Berufliche Schulen, Gesundheit und Informatik, Implementierung des Schulungsprogramms zur Kortisontherapie bei MS im Rahmen des Projekts „Informed shared decision making bei MS“.

Voreingenommenheit der Autoren:

J. Kasper, S. Köpke und T. Richter werden ausschließlich über Mittel des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung finanziert.

PD Dr. med. C. Heesen wird in seiner Tätigkeit als Leiter der MS- Ambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durch verschiedene Drittmittel aus der Industrie unterstützt. Dabei beteiligt sind die Firmen Aventis Pharma, Biogen, Schering, Serono und Teva.





Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf



Universität Hamburg



Neurologische Klinik
und Poliklinik

Fachrichtung Gesundheit

Hamburger Digitaldruck

Diese Broschüre wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung im Rahmen der Projektförderung: „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess: Informed shared decision making bei Multipler Sklerose“ erstellt.

Gestaltung: unimak, Hamburg

Verfallsdatum dieser Broschüre: 1. Juni 2011

13 Schlussbetrachtung und Ausblick

Die oben dargestellten Forschungsarbeiten zeigen Ausschnitte aus der Entwicklung und Evaluation einer Entscheidungshilfe für MS-Betroffene in Form eines Schulungsprogramms, einer „komplexen Intervention“. Es liegen darüber hinaus noch eine Reihe weiterer Vorarbeiten vor, die hier nicht näher beschrieben wurden, wie z.B. die theoretische Betrachtung zum Konzept der „partizipativen Entscheidungsfindung“ im allgemeinen (16) sowie speziell bei MS-Betroffenen (13). Weitere relevante, hier nicht aufgeführte Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe haben z.B. den Umgang mit Informationen untersucht (32) und Informationsdefizite von MS-Betroffenen aufgezeigt (14). Mit dem MATRIX-Instrument wurde ein systematisches Beurteilungsinstrument für Qualitätsgutachten von Entscheidungshilfen entwickelt (17).

Weitere nicht ausführlich publizierte Vorarbeiten, wie die Ergebnisse von Fokusgruppen und Interviews mit Betroffenen (vgl. Abschnitt 10) oder die Ergebnisse von Probeschulungen und Lesbarkeitstest der Schulungsbroschüre (18) sind bei der Entwicklung des Schulungsprogramms berücksichtigt worden.

Die vorgestellten Arbeiten stellen wichtige Schritte bei der Entwicklung und Evaluation der Intervention dar, die sich in dem eingangs vorgestellten RCT als wirksam und nützlich erwiesen hat. Es konnte gezeigt werden, dass Teilnehmer des Schulungsprogramms autonome Entscheidung beim Umgang mit MS-Schüben präferieren und berichten. Dieses Ergebnis ist an sich schon als Erfolg der Intervention zu werten. Es gilt jedoch darüber hinaus zu zeigen, dass nicht nur auf der Prozessebene eine Änderung bewirkt wird, sondern dass die Erhöhung der Entscheidungsautonomie auch in der Entscheidungssituation realisiert werden kann und sich in einer Veränderung der tatsächlichen Entscheidungen abbildet (1). Hieraus ergibt sich die Wahl des primären Endpunktes des RCTs. Dieser wurde als Anzahl der Schübe mit oraler Kortisontherapie oder ohne Kortisontherapie festgelegt und mit der vor Studienbeginn erfolgten Studienregistrierung veröffentlicht (15). Die Wahl des Endpunktes erfolgte auf Basis der Vorarbeiten, die u.a. gezeigt haben, dass Schübe und deren Therapie für MS-Betroffene eine große Belastung darstellen können, ein Informationsdefizit besteht und die Mehrzahl der MS-Betroffenen maßgeblich an einer Therapieentscheidung beteiligt sein möchte. Die Praxis der Schubtherapie in Deutschland bewegt sich in einem Spannungsfeld zwischen uneindeutiger, schwacher Evidenz und eindeutiger, starker Empfehlungen von

Fachgremien. Vor allem diese Tatsache rechtfertigt die Wahl des primären Endpunktes. Die Ergebnisse des RCTs haben dieses bestätigt.

Obwohl die gezeigten Ergebnisse für die herausragende Bedeutung der Einbeziehung Betroffener in Therapieentscheidungen sprechen, gibt es v.a. auf Seiten vieler Ärzte Vorbehalte gegenüber Interventionen, welche die Autonomie der Patienten fördern. Häufig wird argumentiert, Patienten könnten durch das Wissen um die Evidenz verunsichert werden. Ethische Prinzipien über die „wahrheitsgemäße“ Information von Patienten, wie sie z.B. vom britischen „General Medical Council“ (10) vorgeschlagen wurden, werden offensichtlich von vielen Ärzten nicht berücksichtigt. Möglicherweise ist der Grund hierfür ein tief verwurzelter (paternalistischer) Anspruch der Ärzte, die ihre Rolle eher im Vermitteln von Gewissheiten als in der Darstellung und Diskussion bestehender Ungewissheiten sehen. Diese Tatsache hat die Durchführung des RCTs insofern erschwert, als die geplante Einbindung von Praxispartnern nur in zwei Fällen erfolgreich war.

Auch bei der derzeit stattfindenden Implementierungsstudie (2) erwies es sich als schwierig in ausreichendem Maße Praxispartner für die bundesweite Implementierung der Entscheidungshilfe zu gewinnen. Dieses ebenfalls vom BMGS als eines von drei Anschlussprojekten zum Förderschwerpunkt „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess“ geförderte Projekt (2) repräsentiert die vierte und abschließende Ebene des Kontinuums: die Untersuchung der Langzeit-Implementierbarkeit. Das Schulungsprogramm wird seit Sommer 2005 in mehreren Zentren in Deutschland mit Hilfe eines „Train-the-Trainer-(TTT)-Kurses“ als Teil der Versorgung etabliert. Das bereits bestehende Schulungsmaterial wurde aktualisiert und eine zweite überarbeitete Auflage der Schulungsbroschüre erstellt (vgl. Abschnitt 11). Ein Curriculum für den TTT-Kurs wurde erarbeitet, wesentliche Bestandteile sind hier die Hospitation zukünftiger Trainer an einer Betroffenen-Schulung, die Einbettung des Schulungsprogramms in das Konzept der PEF sowie eine inhaltliche und didaktische Nachbereitung. Datenerhebung und Evaluation finden sowohl auf Betroffenen- als auch auf Trainerebene statt. Die wesentlichen Endpunkte der Evaluation auf der Betroffenen-Ebene entsprechen denen des RCTs.

In der vorliegenden Dissertation konnte anhand ausgewählter Publikationen gezeigt werden, dass es möglich und unerlässlich ist, eine komplexe Intervention, wie die Entscheidungshilfe für MS-Betroffene anhand des vorgestellten Kontinuums zu

entwickeln und zu evaluieren. Nur durch eine rigorose theoretische Fundierung und die Absicherung durch kontrollierte Studien können Aussagekraft und Übertragbarkeit der Studienergebnisse beurteilt werden.

Es bleibt zu hoffen, dass nach Publikation der Ergebnisse des RCTs und nach Abschluss der Implementierungsstudie das Programm in die Routineversorgung von MS-Betroffenen übernommen wird.

14 Literatur

1. Bekker H, Thornton JG, Airey CM, Connelly JB et al.: Informed decision making: an annotated bibliography and systematic review. *Health Technol Assess* 3:1-156 (1999)
2. BMG-Förderschwerpunkt "Patient als Partner". Online Ressource: http://www.patient-als-partner.de/index.php?article_id=66&clang=0. Zugriff 4.6.2007
3. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL et al.: Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 321: 694-696 (2000)
4. Campbell NC, Murray E, Darbyshire J, Emery J et al.: Designing and evaluating complex interventions to improve health care. *BMJ* 334:455-459 (2007)
5. Charles C, Whelan T, Gafni A: What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ* 319: 780-782 (1999)
6. Coulter A: Paternalism or partnership? Patients have grown up - and there's no going back. *BMJ* 319: 719-720 (1999)
7. Coulter A: Shared decision-making: the debate continues. *Health Expect* 8: 95-96 (2005)
8. Filippini G, Brusafferri F, Sibley WA, Citterio A et al.: Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001331 (2000)
9. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC et al.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 361: 545-552 (2003)
10. General Medical Council: Seeking patients' consent: the ethical considerations. Online Ressource: <http://www.gmc-uk.org/guidance/current/library/consent.asp>. Zugriff 4.4.2007
11. Gold SM, Heesen C, Schulz H, Guder U et al.: Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: Validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler* 7: 119-130 (2001)
12. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J et al.: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 58: 169-178 (2002)
13. Heesen C & Kasper J: Informed shared decision-making in der Therapie der Multiplen Sklerose. In: Scheibler F & Pfaff H (Hrsg.): *Shared Decision-Making: Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess*. Weinheim; Juventa: 101-108 (2003)
14. Heesen C, Kolbeck J, Gold SM, Schulz H, Schulz K.H. Delivering the diagnosis of MS - results of a survey among patients and neurologists. *Acta Neurol Scand* 107: 363-368 (2003)
15. International Standard Randomised Controlled Trial Number Register: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN73885145> Zugriff 4.6.2007
16. Kasper J, Kuch C, Heesen C: Shared decision-making als Interaktionsstil. In: Scheibler F & Pfaff H (Hrsg.): *Shared Decision-Making: Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess*. Weinheim; Juventa; 34-45 (2003)
17. Kasper J & Lenz M: Kriterien zur Entwicklung und Beurteilung von Decision Aids. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 99: 359-365 (2005)

18. Köpke S: Entwicklung eines Schulungsprogramms und Evaluationskonzepts zur Selbstbehandlung mit Kortison im akuten Schub der MS. Unveröffentlichte Examensarbeit, Hamburg; Universität Hamburg (2003)
19. Lenz M, Steckelberg A, Richter B, Mühlhauser I: Systematic reviews of complex interventions - a complex issue: Analysis of systematic reviews of diabetes and hypertension self-management programmes. *Diabetologia*, DOI 10.1007/s00125-007-0679-z [Epub ahead of print] (2007)
20. Liu C & Blumhardt LD. Assessing relapses in treatment trials of relapsing and remitting multiple sclerosis: can we do better? *Mult Scler* 5: 22-28 (1999)
21. McNutt RA Shared medical decision making: problems, process, progress. *JAMA* 292: 2516-2518 (2004)
22. Medical Research Council. A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. Online Ressource: http://www.mrc.ac.uk/pdf-mrc_cpr.pdf. Zugriff 4.6.2007
23. Meyer H. Unterrichtsmethoden. Frankfurt: Cornelsen Scriptor (1983)
24. Mühlhauser I & Berger M: Patient education - evaluation of a complex intervention. *Diabetologia* 45: 1723-1733 (2002)
25. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). *Nervenarzt* 77: 1506-18 (2006)
26. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC). Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians (2004). Online Ressource: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/MS/MSfulldocument.pdf>. Zugriff 4.6.2007
27. Pozzilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F: Corticosteroids treatment. *J Neurol Sci* 223: 47-51 (2004)
28. Pozzilli C, Bagnato F: Response to Letter to the Editor. *J Neurol Sci* 234: 119-120 (2005)
29. Rogers R. A protection motivation theory of fear appeals and attitude change. *J Psychol* 91: 93-114 (1975)
30. Scheibler F, Schwantes U, Kampmann M, Pfaff H: Shared decision-making. *GGW* 5: 23-31 (2005)
31. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 5: 223-33 (1999)
32. Steckelberg A, Kasper J, Redegeld M, Mühlhauser I: Risk information - barrier to informed choice? A focus group study. *Soz Präventivmed* 49: 375-380 (2004)
33. Toyka K, Rieckmann P, Gold R: Therapie-Compliance. Ärztlicher Beirat des DMSG Bundesverbandes gibt Empfehlungen. *AKTIV (Fachzeitschrift der DMSG)*: 17-18 (2004)
34. Vickrey BG, Shatin D, Wolf SM, Myers LW et al.: Management of multiple sclerosis across managed care and fee-for-service systems. *Neurology* 55: 1341-1349 (2000)
35. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J et al.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112: 1419-1428 (1989)

15 Anhang

Curriculum vitae

Sascha Köpke

Geburtsdatum		10.08.1966
Geburtsort		Kiel
Familienstand		Verheiratet, 4 Kinder
Allgemeine Hochschulreife	1986	Gymnasium Hebbelschule, Kiel
Berufsausbildung	1990 - 1993	Ausbildung zum Krankenpfleger, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
Hochschulstudium	1988 - 1990	Humanmedizin, FU Berlin (ohne Abschluss)
	1996-2004	Lehramt Oberstufe - Berufliche Schulen, Gesundheit und Anglistik mit dem Abschluss Erstes Staatsexamen
Berufliche Tätigkeit	1993 - 1997	Krankenpfleger, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg: Neurologische Intensivstation
	1997 - 1998	Staff Nurse (Krankenpfleger), Stobhill General Hospital NHS Trust und Southern General Hospital NHS Trust, Glasgow, Schottland
	1998 - 2003	Krankenpfleger, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg: Neurologische Intensivstation
	2003 - 2004	Studienassistent (Study Nurse), Universität Hamburg, MIN Fakultät, Fachwissenschaft Gesundheit
	Seit Juni 2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Universität Hamburg, MIN Fakultät, Fachwissenschaft Gesundheit
	Seit Oktober 2004	Hochschuldozent, Universität Hamburg, MIN-Fakultät, Fachwissenschaft Gesundheit

Sascha Köpke

Hamburg, im Juni 2007

Publikationen und Vorträge

Veröffentlichungen in begutachteten Fachzeitschriften

Heesen C, **Köpke S**, Richter T, Kasper J: Shared decision making and selfmanagement in multiple sclerosis - a consequence of evidence. J Neurol 254: 1116-1121 (2007)

Meyer G, **Köpke S**, Lenz M, Kasper J, Mühlhauser I: Evidence-based medicine for diabetes educators: a pilot study. Diabet Med: May 17 [Epub ahead of print] (2007)

Heesen C, Kasper J, **Köpke S**, Richter T, Segal J, Mühlhauser I: Informed shared decision making in multiple sclerosis – inevitable or impossible? J Neurol Sci: March 30 [Epub ahead of print] (2007)

Köpke S, Meyer G: The Tinetti test. Babylon in geriatric assessment. Z Gerontol Geriat 39: 288-291 (2006)

Meyer G, **Köpke S**: Expertenstandards in der Pflege. Wirkungsvolle Instrumente zur Verbesserung der Pflegepraxis oder von ungewissem Nutzen? Z Gerontol Geriat 39: 211-216 (2006)

Kasper J, **Köpke S**, Mühlhauser I, Heesen C: An evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis: a phase one study. Patient Educ Couns 62: 56-63 (2006)

Meyer G, **Köpke S**, Bender R, Mühlhauser I: Predicting the Risk of Falling - Efficacy of a Risk Assessment Tool compared to Nurses' Judgement: a cluster-randomised controlled trial [ISRCTN37794278]. BMC Geriatrics 5:14 (2005)

Köpke S, Heesen C: Corticosteroids treatment of multiple sclerosis. J Neurol Sci 234: 117-118 (2005)

Köpke S, Berger B, Steckelberg A, Meyer G: In Deutschland gebräuchliche Bewertungsinstrumente für Patienteninformationen – eine kritische Analyse. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 99: 353-357 (2005)

Steckelberg A, Berger B, **Köpke S**, Heesen C, Mühlhauser I: Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 99: 343-351 (2005)

Heesen C, Kasper J, Segal J, **Köpke S**, Mühlhauser I: Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 10: 643-50 (2004)

Köpke S, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I: Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis - the evidence urges shared decision-making. Acta Neurol Scand 110: 1-5 (2004)

Veröffentlichungen in nicht begutachteten Fachzeitschriften

Meyer G , Berg A, **Köpke S**, Fleischer, Langer G, Reif K, Wylegalla C, Behrens J: Kritische Stellungnahme zu den Expertenstandards in der Pflege: Chancen für die Qualitätsentwicklung nutzen. Pflegezeitschrift 59: 34-38 (2006)

Taubert K, Meyer G, **Köpke S**: Journal Club für Pflegende. Gemeinsam den Anschluss an die Wissenschaft finden. Pflegezeitschrift 58: 556-558 (2005)

Köpke S, Meyer G: Ernährung am Lebensende - PEG bei Menschen mit Demenz: Pflegende können zentrale Rolle im Entscheidungsprozess einnehmen. Pflegezeitschrift 58: 314-317 (2005)

Meyer G, **Köpke S**: Validationstherapie zur Betreuung bei Demenz: Mehr als eine Betreuungsphilosophie? Pflegezeitschrift 58: 301-303 (2005)

Köpke S, Meyer G, Dehning K, Molsen N: Stroke Units: Kritische Reflexion eines Erfolgskonzeptes. Pflegezeitschrift 58: 242-245 (2005)

Meyer G, **Köpke S**: Wechsel peripherer Verweilkanülen. Pflegezeitschrift 58: 77 (2005)

Meyer G, **Köpke S**, Mühlhauser I: Mobilitätsrestriktionen in Alten- und Pflegeheimen: eine multizentrische Beobachtungsstudie. Pflege und Gesellschaft 10: 37-39 (2005)

Meyer G, **Köpke S**, Mühlhauser I: Effizienz pflegerischer Einschätzung im Vergleich zu empfohlenen Testinstrumenten zur Vorhersage des Sturzrisikos in Alten- und Pflegeheimen. Pflege und Gesellschaft 10: 41-44 (2005)

Köpke S: Wundversorgung Teil 12 – Verbände bei intravasalen Verweilkathetern. Pflegezeitschrift 56: 904-907 (2003)

Buchbeiträge und Broschüren

Köpke S, Kasper J, Richter T, Heesen C: Schubtherapie der Multiplen Sklerose – Schulungsbroschüre. Patienteninformation. Ohne Verlag, Hamburg (2006)

Heesen C, Kasper J, **Köpke S**, Mühlhauser I: Partizipative Entscheidungsfindung bei Multipler Sklerose. In: Härter M, Loh A, Spies C (Hrsg.): Gemeinsam entscheiden - erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln; Deutscher Ärzteverlag: 155-164 (2005)

Heesen C, Schwickert Y, Kasper J, **Köpke S**, Scheunemann D, Meyer G, Mühlhauser I: Immuntherapien der Multiple Sklerose. Patienteninformation. Ohne Verlag, Hamburg (2004)

Kurzbeiträge zu Tagungsbänden und Poster

Köpke S, Meyer G: Konzepte für den Umgang mit freiheitseinschränkenden Maßnahmen in der stationären Langzeitversorgung. Poster. Fachtagung „Bewältigung chronischer Krankheit im Lebenslauf“, 21.-22.4.2007, Herford

Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Heesen C: Evaluation eines Schulungsprogramms als Entscheidungshilfe zur Schubtherapie der Multiplen Sklerose (MS). Poster. Jahrestagung des DNebM, 22.-24. März 2007, Berlin (Gewinner des 2. Posterpreises dotiert mit 250 Euro)

Köpke S, Kasper J, Mühlhauser I, Heesen C: Entwicklung und Evaluation eines Schulungsprogramms als Entscheidungshilfe zur Schubtherapie bei Multipler Sklerose (MS). 3. Tagung des Förderschwerpunktes „Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess“. 23.-25.5.2005, Berlin

Köpke S, Lange H, Meyer G: Überprüfung der methodischen Qualität von Instrumenten zur Vorhersage der Sturzgefährdung. Poster. Jahrestagung des DNebM, 4./5. März 2005, Berlin (Gewinner des 1. Posterpreises dotiert mit 300 Euro)

Köpke S, Lange H, Meyer G: Validität von Tests zur Einschätzung des Sturzrisikos älterer Menschen. Poster. Z Gerontol Geriatr 37 (Suppl. 1): I/14. Abstract, 7. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie. 7.-9. Oktober 2004, Hamburg

Wissenschaftliche Vorträge

Köpke S, Kasper J, Nübling M, Mühlhauser I, Heesen C: Evaluation of an educational programme as decision aid in multiple sclerosis relapse therapy 4th International Shared Decision Making Conference. 30.5.-1.6.2007, Freiburg.

Köpke S: Grundlagen der Evidenz-basierten Patienteninformation und –beratung. Bremer Pflegekongress. 9.-10. Mai 2007, Bremen.

Köpke S: Güte und Aussagekraft von Screening-Instrumenten am Beispiel der Screenings auf Sturz- und Dekubitusgefährdung. Bremer Pflegekongress. 9.-10. Mai 2007, Bremen.

Köpke S, Meyer G: Instrumente zur standardisierten Qualitätssicherung der pflegerischen Versorgung Hochbetagter. Dementia Fair Kongress. 7.-8. Februar 2007, Bremen

Köpke S: Sturzprophylaxe. 4. Gesundheitspflege-Kongress. 27.-28. Oktober 2006, Hamburg

Köpke S, Meyer G: Effektivität pflegerischer Einschätzung im Vergleich zu empfohlenen Testinstrumenten zur Vorhersage des Sturzrisikos in Alten- und Pflegeheimen. Kongress der Pflegeforschung. 6.-7. Oktober 2006, München

Köpke S, Meyer G: Mobilitätsrestriktionen in Alten- und Pflegeheimen: eine multizentrische Beobachtungsstudie. Kongress der Pflegeforschung. 6.-7. Oktober 2006, München

Köpke S, Meyer G, Mühlhauser I: Physical restraint use among nursing home residents - a multicentre observational study. EGREPA 10th international conference. 14.-16. September 2006, Köln.

Köpke S, Meyer G, Mühlhauser I: Effektivität pflegerischer Einschätzung im Vergleich zu empfohlenen Testinstrumenten zur Vorhersage des Sturzrisikos in Alten- und Pflegeheimen. Jahrestagung der Pflegeforschungsverbände. 17.-18. November 2005, Bremen

Köpke S, Lange H, Meyer G: Validity of instruments to predict the risk of falling in the elderly. 18th Congress of the International Association of Gerontology. 26.-30. Juni 2005, Rio de Janeiro

Köpke S: How to "realistically" evaluate the effects and adverse effects of the prediction of falls by nurses' judgement in comparison to using a functional-oriented assessment instrument in nursing home residents. 8th international MOBEX group meeting on mobility and exercise, 14.-15. Januar 2005, Barcelona

Köpke S: Fehl- und Mangelernährung in der Altersmedizin. Ernährungsgrundsätze am Lebensende aus Sicht der Pflege. Fortbildungsveranstaltung für Ärzte und Pflegenden am Klinikum Bremen Nord. 17. November 2004, Bremen

Seminare an anderen Hochschulen

Köpke S: „Multiple Sklerose“. Studiengang Pflegewissenschaft. Universität Bremen 16.1.2007 (Wintersemester (WS) 2006/07)

Köpke S: „Sturzprophylaxe“. Studiengang Pflegewissenschaft. HAW Hamburg. 6.11.2006 (WS 2006/07)

Köpke S: „Literaturrecherche in internetbasierten Datenbanken“. Studiengang Pflegewissenschaft. Universität Bremen 14.6.2006 (Sommersemester (SoSe) 2006)

Köpke S: „Gesundheitsversorgung im Alter“ Ergänzungsstudiengang Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health), Medizinische Hochschule Hannover 2.5.06 (SoSe 06)

Köpke S: „Klinische Pflegeforschung“. Studiengang Pflegewissenschaft (BScN), Universität Witten/Herdecke 1.6., 8.6., 15.6.2005 (SoSe 05)

Köpke S: „Gesundheitsversorgung im Alter“ Ergänzungsstudiengang Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health), Medizinische Hochschule Hannover 2.5.05 (SoSe 05)

Seminare an der Universität Hamburg

SoSe 07

- Literaturrecherche (2 SWS) zusammen mit A. Steckelberg

WS 06/07

- Pflegewissenschaften 3 (2 SWS)
- Gesundheits- und Krankheitslehre (Geriatric, Neurology) zusammen mit I. Mühlhauser (4 SWS)

SoSe 06

- Projektseminar 3 (3 SWS) zusammen mit G. Meyer
- Literaturrecherche (2 SWS) zusammen mit B. Berger und A. Steckelberg

WS 05/06:

- Gesundheits- und Krankheitslehre (Geriatric, Neurologie) zusammen mit I. Mühlhauser (4 SWS)
- Projektseminar 2 zusammen mit G. Meyer (2 SWS)

SoSe 05:

- Projektseminar 1 zusammen mit G. Meyer (3 SWS)
- Literaturrecherche (2 SWS)

WS 04/05:

- Gesundheits- und Krankheitslehre (Geriatric, Neurologie) zusammen mit G. Meyer (4 SWS)
- Pflegewissenschaften 3 (2 SWS) mit G. Schlömer

SoSe 04:

- Literaturrecherche (2 SWS)

Seminare und Schulungen für Angehörige von Gesundheitsfachberufen

Köpke S: Sturzprophylaxe im Krankenhaus. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. März 2007, Kiel

Köpke S: Evidenzbasierte Pflege. Deutsche Angestellten-Akademie. Kurs Pflegedienstleitungen. Januar 2007, Neumünster

Köpke S: Workshop Evidenzbasierte Pflege. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. September 2006, Lübeck

Köpke S: Evidenzbasierte Pflege. Deutsche Angestellten-Akademie. Kurs Lehrerinnen für Pflegeberufe. Januar 2006, Neumünster

Köpke S: Workshop Evidenzbasierte Pflege. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. September 2005, Lübeck

Köpke S: Studien und Statistiken in der Diabetologie. Seminar. Weiterbildungskurs Diabetesberater/-in Deutsche Gesellschaft für Diabetologie. November 2004, Rheine

Köpke S: Studien und Statistiken in der Diabetologie. Seminar. Weiterbildungskurs Diabetesberater/-in Deutsche Gesellschaft für Diabetologie. Oktober 2004, Rheine

Versicherung und Erklärung des eigenständig geleisteten Anteils an den zur Dissertation eingereichten Publikationen und Forschungsprojekten

- 1 **Köpke S**, Heesen C, Kasper J, Mühlhauser I: Steroid treatment for relapses in multiple sclerosis – the evidence urges shared decision making. *Acta Neurologica Scandinavica* 110: 1-5 (2004)

Diese Übersichtsarbeit ist eine der Vorarbeiten zu dem von Ingrid Mühlhauser (IM) und Christoph Heesen (CH) geplanten und beantragten Forschungsprojekt „Shared Decision Making bei Multipler Sklerose (SDM-MS)“ im Rahmen des BMGS-Förderschwerpunkts „Der Patient als Partner im Medizinischen Entscheidungsprozess“.

Die Entwicklung der wissenschaftlichen Fragestellungen des Übersichtsartikels. Die Planung der systematischen Literaturrecherche erfolgte zusammen mit CH und IM. Die Recherche und die Auswahl der Publikationen erfolgte im Konsensverfahren mit JK und CH. Die Analyse und Interpretation der identifizierten Publikationen sowie die Kontaktaufnahme mit Autoren der ausgewerteten Primärstudien und den Autoren der kritisch beurteilten Meta-Analyse wurde von mir durchgeführt. Die Publikationsvorlage wurde von mir eigenständig verfasst und von CH, Jürgen Kasper (JK) und IM kritisch kommentiert.

- 2 Heesen C, Kasper J, Segal J, **Köpke S**, Mühlhauser I: Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 10: 643-650 (2004)

Der Artikel beschreibt eine weitere Vorstudie im Projekt SDM-MS. Ich habe zusammen mit CH, JK und IM das Studienprotokoll für die postalische Befragung von MS-Betroffenen entwickelt. Ich war an der Planung und Durchführung der Fokusgruppen beteiligt, habe federführend die Befragung geplant und durchgeführt. Den Fragebogen habe ich zusammen mit CH entwickelt. Die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse habe ich zusammen mit CH, JK und IM vorgenommen. Den von CH verfassten Artikel habe ich kritisch kommentiert und überarbeitet.

- 3 **Köpke S**, Heesen C: Corticosteroids treatment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 234: 117-118 (2005)

Der Brief als Kommentar zu einem Übersichtsartikel über die Kortisontherapie bei MS wurde von mir und CH entworfen und von mir eigenständig verfasst. CH hat kritisch kommentiert.

- 4 Steckelberg A, Berger B, **Köpke S**, Heesen C, Mühlhauser I: Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 99: 343-351 (2005)

Diese ausführliche Zusammenschau zur Evidenz-basierten Patienteninformation habe ich zusammen mit Anke Steckelberg (AS), Bettina Berger (BB), CH und IM geplant und durchgeführt. Der Abschnitt 1 der Publikation („Welche Inhalte sollte eine evidenzbasierte Patienteninformation enthalten?“) wurde von mir eigenständig bearbeitet. Ich habe hierzu eine systematische Literaturrecherche und –analyse durchgeführt und den entsprechenden Abschnitt verfasst. AS hat den Artikel in Zusammenarbeit mit BB und mir verfasst.

- 5 **Köpke S**, Berger B, Steckelberg A, Meyer G: In Deutschland gebräuchliche Bewertungsinstrumente für Patienteninformationen – eine kritische Analyse. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 99: 353-357 (2005)

Die Entwicklung der wissenschaftlichen Fragestellungen dieser Instrumentenanalyse erfolgte zusammen mit AS, BB und Gabriele Meyer (GM). Die Planung und Durchführung der systematischen Literaturrecherche sowie die Analyse und Interpretation der identifizierten Instrumente und Publikationen wurde von mir ohne fremde Hilfe durchgeführt. Die Publikationsvorlage wurde von mir eigenständig verfasst und von BB, AS und GM kritisch kommentiert.

- 6 Kasper J, **Köpke S**, Mühlhauser I, Heesen C: Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis. A phase one study on comprehension and emotional responses. Patient Education and Counselling 62: 56-63 (2006)

Die Publikation stellt eine weitere Vorarbeit im Projekt SDM-MS dar und ein weiteres Ergebnis der durchgeführten postalischen Befragung von MS-Betroffenen, die ich federführend durchgeführt habe (s.o.). Die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse habe ich zusammen mit CH, JK und IM vorgenommen. Den von JK verfassten Artikel habe ich kritisch kommentiert und überarbeitet.

- 7 **Köpke S**, Richter T, Kasper J, Heesen C: Schubtherapie der Multiplen Sklerose – Schulungsbroschüre. Universität Hamburg (2006)

Die Schulungsbroschüre ist Kernbestandteil des von mir entwickelten Patienten-Schulungsprogramms zur MS-Schubtherapie. Die Publikation stellt eine

eigenständig anfertigte Darstellung der aktuellen wissenschaftlichen Beweislage nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin dar. Die zugrunde liegende umfassende Literaturrecherche und Literaturinterpretation wurde von mir eigenständig durchgeführt. Lesbarkeitstest mit Betroffenen wurde von mir zusammen mit JK durchgeführt. CH und Tanja Richter (TR) haben den Entwicklungsprozess mitgestaltet, kritisch begleitet und kommentiert. TR, JK und CH haben die Endversion kritisch kommentiert.

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

Sascha Köpke

Hamburg, im Juni 2007