

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Neuroimmunologie und Klinische Multiple-Sklerose-Forschung

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Dietmar Kuhl

## **Patienteninformation und Risikowahrnehmung zur Prognose und Therapie bei Multipler Sklerose: Evaluation eines OLAP-Instruments zur Prognose und Untersuchung zur Risikowahrnehmung bei Natalizumab**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Franziska Quynh-Nhu Nguyen  
aus Hamburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.11.2012**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Heesen**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. M. Rosenkranz**

**Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Dr. M. Friese**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Einführung in die Thematik</b>	1
1.2	Zielsetzung und Fragestellung	2
1.2.1	Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1)	3
1.2.2	Risikowahrnehmung der PML (Studie 2)	5
1.3	<b>Multiple Sklerose</b>	6
1.3.1	Epidemiologie der MS	6
1.3.2	Ätiologie und Pathogenese der MS	6
1.3.3	Symptomatik der MS	7
1.3.4	Verlaufsformen der MS	8
1.4	<b>Diagnostik der MS</b>	10
1.4.1	Diagnostische Methoden	10
1.5	<b>Therapie der MS</b>	12
1.6	<b>Prognose der MS</b>	15
1.6.1	Prognosestudien	15
1.6.2	Prognosefaktoren	18
1.7	<b>Patienteninformation bei MS</b>	20
1.7.1	Evidenzbasierte Medizin und Patienteninformation	20
1.7.2	Shared decision-making (Partizipative Entscheidungsfindung)	21
1.7.3	Ansatzpunkte der EBM, EBPI und PEF bei Multiple Sklerose	23
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1	<b>Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1)</b>	24
2.1.1	OLAP-Tool und Fragebogen	24
2.1.2	Studienteilnehmer	24
2.1.3	Durchführung der Datenerhebung	25
2.1.4	Statistische Auswertung	26
2.2	<b>Risikowahrnehmung der PML (Studie 2)</b>	27
2.2.1	Informationsfaltblatt und Fragebogen	27
2.2.2	Studienteilnehmer	27
2.2.3	Durchführung der Datenerhebung	28
2.2.4	Statistische Auswertung	29

<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1	<b>Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1).....</b>	30
3.1.1	Demografische Daten der Studienteilnehmer.....	30
3.1.2	Einschätzungen zur Prognose.....	31
3.1.3	Akzeptanz des OLAP-Tools.....	37
3.2	<b>Risikowahrnehmung der PML (Studie 2) .....</b>	39
3.2.1	Demografische Daten der Studienteilnehmer.....	39
3.2.2	Natalizumab-Nutzen .....	40
3.2.3	Risikoverständnis und Risikotoleranz .....	41
3.2.4	Akzeptanz des Informationsfaltblattes .....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
4.1	<b>Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1).....</b>	49
4.2	<b>Risikowahrnehmung der PML (Studie 2) .....</b>	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>80</b>
9.1	<b>MS-Diagnosekriterien .....</b>	80
9.2	<b>Fragebögen zur Prognosewahrnehmung .....</b>	83
9.3	<b>Evaluationsbogen zum OLAP-Tool .....</b>	86
9.4	<b>Bildschirmabbild des OLAP-Tools .....</b>	88
9.5	<b>Informationsfaltblatt zu Natalizumab .....</b>	91
9.6	<b>Fragebögen zur Risikowahrnehmung .....</b>	94
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>103</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>104</b>
<b>12</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>104</b>

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Einführung in die Thematik

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, neurologische Erkrankung. Sie ist durch einen sehr variablen Verlauf sowie Ungewissheiten in Bezug auf Diagnose, Prognose und Nutzen von Immuntherapien gekennzeichnet (Whiting et al., 2006; Filippini et al., 2003).

Der sehr variable Verlauf mit einer individuell stark unterschiedlichen Prognose stellt eine große Herausforderung für die Patienten und behandelnden Ärzte dar. Die Patienten sind sich bewusst, dass die Erkrankung einen sehr schwerwiegenden Verlauf annehmen und zu starken Einschränkungen im Leben führen kann. Allerdings ist es bislang nicht möglich den Patienten eine individuelle Prognose mitzuteilen. Dabei stellen, insbesondere in den frühen Stadien der MS, prognostische Informationen einen empfindlichen Faktor dar. Eine starke Befürchtung bezüglich einer Rollstuhlabhängigkeit geht beispielsweise mit einer erhöhten Rate an Besorgnis und Depressionen einher. Der Mangel an Informationen kann die Entscheidung der Patienten bezüglich Therapieoptionen verändern (Boeije and Janssens, 2004; Janssens et al., 2004). Somit stellt die evidenzbasierte Patienteninformation bei der MS die Grundvoraussetzung für die Kommunikation mit Patienten dar. Patienten wünschen sich eine offene Kommunikation und Informationen über wissenschaftliche Ergebnisse und Unklarheiten (Kasper et al., 2006; Heesen et al., 2009). Für MS-Betroffene liegen jedoch bislang keine evidenzbasierten Patienteninformationen zur Prognose vor. Zudem sind die bislang vorliegenden Informationen nicht individuell auf den Patienten ausgerichtet (Heesen et al., 2007).

Gleichzeitig gibt es für die MS zahlreiche Therapieoptionen (Filippini et al., 2003), hier ist es wichtig frühzeitig mit den Patienten eine individuelle Therapieentscheidung zu treffen. Es liegen Daten vor, die Hinweise darauf geben, dass die Prognose für MS-Patienten besser ist, wenn früh mit einer Immuntherapie begonnen wird (Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006; Trojano et al., 2009). Jedoch gehen insbesondere die neuen Therapieoptionen für die MS mit Nebenwirkungen einher. Je wirkungsvoller das Medikament ist, desto schwerwiegender sind die möglichen Nebenwirkungen (Atkas et al., 2010; Martin, 2010; Kachuck, 2011). Es zeigt sich daher eine besondere Dringlichkeit eine individuelle Therapieentscheidung mit gewissenhafter Kosten-Nutzen Abwägung zu treffen. Verdeutlichen lässt sich diese Bedeutsamkeit an dem MS-Medikament Natalizumab (Tysabri®) (Thompson et al., 2008). Es handelt sich hierbei um einen

monoklonalen Antikörper, welcher gegenwärtig das potenteste zugelassene Immuntherapeutikum für Patienten mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf der MS darstellt. Seit seiner Zulassung hat man Natalizumab jedoch verstärkt mit der PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie) als schwerwiegende Nebenwirkung in Verbindung gebracht, sodass sowohl sorgfältige Risikoabwägungen als auch evidenzbasierte Patienteninformationen und partizipative Entscheidungsfindungen unumgänglich sind. Wichtig ist hierbei, dass der individuellen Risikotoleranz und –wahrnehmung des Patienten Rechnung getragen werden muss.

## 1.2 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser Arbeit sollen zwei Aspekte der Patientenkommunikation bei MS betrachtet werden, die eine entscheidende Rolle zur angemessenen Therapieentscheidung spielen könnten. Zum einen die Patienteninformation zum Thema Prognose, zum anderen die individuelle Risikowahrnehmung. Die Arbeit gliedert sich in zwei Teilprojekte, die diese beiden Dimensionen in der Patientenkommunikation bei MS untersucht:

1. Informationen zur Prognose der MS
2. Risikowahrnehmung

Die beiden Teilstudien werden im Verlauf getrennt dargestellt und ausgewertet, sodass diese Arbeit jeweils zwei getrennte Kapitel für Material und Methoden, Ergebnisse sowie Diskussion aufweisen wird. Die Zusammenfassung erfolgt unter der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien.

### 1.2.1 Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1)

Es ist nach wie vor unmöglich, die Prognose von MS-Patienten individuell und exakt vorherzusagen. Dies hat jedoch eine große Bedeutung für die Beratung von Patienten, sowie für das Abwägen von Therapieoptionen. Das Sylvia Lawry Center for Multiple Sclerosis Research (SLCMSR) hat aus diesem Grund Daten nahezu aller Placebo behandelten Patienten der größeren randomisiert kontrollierten Studien zwischen 1993 und 2003 zusammengetragen. Die Datenbank umfasst über 20.000 Patienten sowie mehr als 100.000 Patientenjahre und ist die Grundlage für das sogenannte OLAP-Tool ("Online analytical processing" Tool; Englisch), welches ein individuelles Risikoprofil für Patienten darstellen soll. Ein interdisziplinäres Team aus Neurologen, Informationstechnikern und Biostatistikern entwickelte dieses Instrument (im Folgenden als „OLAP-Tool“ bezeichnet) womit sich, mithilfe eines analytischen Informationssystems, virtuelle Placebo-Patientengruppen errechnen lassen. Durch diese Placebo-Gruppen lässt sich der Krankheitsverlauf unbehandelter Patienten darstellen, modellieren und die wahrscheinliche Entwicklung der Erkrankung abschätzen. Das OLAP-Tool ermöglicht Patienten und Ärzten einen theoretischen Krankheitsverlauf für die nächsten drei Jahre zu rekonstruieren, der auf den individuellen Patientencharakteristika beruht. Die Nutzer können auf die Datenbank zugreifen, individuelle demografische und klinische Merkmale eingeben (Verlaufsform, Beeinträchtigungsgrad (EDSS-Wert (siehe 1.6), Erkrankungsalter, Erkrankungsdauer, Schübe im letzten Jahr) und erhalten Informationen einer Subpopulation der Placebo-Patienten mit den ähnlichsten oder übereinstimmenden Daten. Dabei werden die demografischen Daten der gesamten Studienpopulation sowie der gewählten Subpopulation abgebildet. Der klinische Verlauf der Subpopulation wird anhand des jeweiligen Verlaufes des EDSS-Wertes über 35 Monate dargestellt. Die Einschätzungen und Vorhersagen zur Prognose erfolgen anhand einer Abbildung zum durchschnittlichen Krankheitsverlauf mit zusätzlicher Darstellung der Schubraten (Krankheitsaktivität) der Subpopulation sowie je einer Kaplan-Meier Kurve zur Illustration des Zeitraums bis eine anhaltende Progression (Verschlechterung um 0,5 bzw. 1 Punkt des EDSS-Wertes) bzw. bis eine Progression zum EDSS-Wert 6 stattgefunden hat (siehe 9.5). Basierend auf diese Information kann eine hypothetische Prognoseeinschätzung stattfinden (Daumer et al., 2007).

In dieser Arbeit soll geklärt werden, ob die Präsentation individualisierter Informationen zur Prognose (mit Hilfe des OLAP-Tools) hilfreich und sinnvoll für die Patienten ist, oder ob es die Besorgnis und Unsicherheit verstärkt. Hierbei wurde insbesondere Wert auf die Faktoren „Verständlichkeit“ und „Relevanz“ des OLAP-Tools sowie „zunehmendes Interesse“ oder „zunehmende Beunruhigung“ durch das OLAP-Tool gelegt. Weiterhin soll untersucht werden, ob sich die Prognoseeinschätzung von Patienten und Ärzten unterscheiden, wie sich die Prognoseeinschätzung von Patienten vor und nach Nutzung des Instrumentes verhält, ob unterschiedliche Patientengruppen divergierende Prognoseeinschätzungen zeigen und ob die Einschätzungen von Patienten und Ärzten mit denen des OLAP-Tools übereinstimmen.

Für diese Studie wurden folgende Hypothesen gestellt:

- Patienten und Ärzte zeigen ähnliche Einschätzungen zur Prognose
- Die Arbeit mit dem OLAP-Tool führt zu einer Veränderung der Prognoseeinschätzung der Patienten
- Unterschiedliche Patientenkollektive zeigen, je nach Krankheitscharakteristika, eine differierende Prognoseeinschätzung. Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer, einem höheren EDSS-Wert oder einer höheren Schubrate zeigen eine negativere Prognoseeinschätzung
- Die Akzeptanz des OLAP-Tools zur Prognoseberatung bei den Patienten ist hoch
- Das OLAP-Tool stellt ein geeignetes Instrument für die Patientenkommunikation dar

### 1.2.2 Risikowahrnehmung der PML (Studie 2)

In der Dimension der Risikowahrnehmung soll das allgemeine Risikowissen sowie die individuelle Risikobewertung bei Natalizumab-Patienten und behandelnden Ärzten analysiert werden. Achtzig Prozent aller MS-Patienten wünschen eigenständige und partizipative Rollen bei Therapieentscheidungen (Heesen et al., 2007). Dabei ist es wichtig, dass Patienten und Ärzte eine sorgfältige Kosten-Nutzen Abwägung durchführen, bevor sie mit einem Medikament wie Natalizumab, welches die PML als gravierende Nebenwirkung zeigt, beginnen. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten häufig nur ein mangelndes Risikoverständnis vorliegt, doch auch Ärzte zeigen häufig Verständnisprobleme mit probalistischen Aussagen im Zusammenhang mit therapeutischen Effekten (Gingerenzer et al., 2007). Daher scheint es zwingend notwendig, den Patienten evidenzbasierte Patienteninformationen (beispielsweise zu Prognose und Therapieformen) zu geben, damit sie im Entscheidungsprozess eine aktive Rolle spielen können (Sackett et al., 1996). Anhand dieser Arbeit sollen die Voraussetzungen für eine partizipative Entscheidungsfindung im Rahmen einer Natalizumab-Therapie untersucht werden. Auf der Basis einer evidenzbasierten Patienteninformation zu Natalizumab soll in dieser Arbeit das Risikowissen sowie die Risikobewertung, von MS Patienten und behandelnden Ärzten, in Bezug auf die Immuntherapie vergleichend ausgewertet werden. Dabei wurde insbesondere die Risikotoleranz im Verhältnis zum Risikoverständnis sowie der persönlichen Einschätzung des Natalizumab-Nutzen betrachtet. Weiterhin wurde die Akzeptanz einer solchen Patienteninformation untersucht. Hier wurde speziell Wert auf die Faktoren „Verständlichkeit“ und „Relevanz“, „Informationsgehalt“ und „Informationsumfang“ der Patienteninformation sowie „zunehmende Beunruhigung“ durch die Patienteninformation gelegt.

Für diese Studie wurden folgende Hypothesen gestellt:

- Patienten erwarten einen höheren Nutzen von der Natalizumab-Therapie als Ärzte
- Das Risikoverständnis der Patienten ist schlechter als das der Ärzte
- Patienten bewerten ihr persönliches Risiko geringer, als das allgemeine Risiko an einer PML zu erkranken
- Patienten zeigen eine höhere Risikotoleranz als Ärzte
- Patienten zeigen eine höhere Bereitschaft eine Therapie mit Natalizumab zu beginnen bzw. fortzusetzen
- Die Akzeptanz der Patienteninformation ist bei Patienten und Ärzten hoch

## 1.3 Multiple Sklerose

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Primär handelt es sich dabei um eine entzündliche Erkrankung mit fokaler Infiltration von Lymphozyten, welche zur Demyelinisierung der Axone führt. Zunächst ist eine begrenzte Remyelinisierung möglich. Die Konsequenz der dauerhaften oder immer wieder auftretenden Entzündungsreaktion ist jedoch eine Schädigung der Axone mit einer postinflammatorischen Bildung von Gliose und Neurodegeneration. Daher wird die Multiple Sklerose auch mit den Schlagwörtern „Entzündung und Degeneration“ beschreiben (Compston and Coles, 2008).

### 1.3.1 Epidemiologie der MS

Multiple Sklerose ist mit einem Lebenszeitrisiko von 1 zu 400 ist die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems die zu bleibenden Beeinträchtigungen führt. Zugleich ist sie häufigste Ursache einer neurologischen Behinderung im jungen Erwachsenenalter (Compston and Coles, 2002). Das Manifestationsalter der MS liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei Frauen ungefähr doppelt so häufig betroffen sind wie Männer (Noseworthy et al., 2000). Weltweit sind derzeit etwa 2,5 Millionen Personen an der MS erkrankt. In Deutschland sind etwa 120.000 Personen von der MS betroffen, dies entspricht etwa einer Prävalenz von 150 Erkrankten auf 100.000 Einwohner. Jährlich erkranken etwa 2500 Personen neu an MS. Dies entspricht einer Inzidenz von 3-5 Neuerkrankten pro 100.000 Einwohner (Atlas of MS Database, 2008). Mit dieser Inzidenz entspricht Deutschland einem Hochrisikogebiet für MS (Kurtzke, 2000).

### 1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der MS

Die Ursachen der MS sind nach wie vor ungeklärt. Epidemiologische Daten sprechen derzeit dafür, dass sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren eine Rolle spielen (Ramagopalan et al., 2010). Auf den Einfluss exogener Umweltfaktoren weist die Häufigkeitsverteilung, in Abhängigkeit des geografischen Breitengrades, der MS. Man kann diese verallgemeinernd als Zunahme der Prävalenzrate in Richtung der Pole und einem Minimum am Äquator beschreiben, wobei es Regionen mit disproportional hohen oder niedrigen Prävalenzrate gibt, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden sollen. Migrationsstudien unterstützen die Hypothese von exogenen Einflussaktoren (Compston and Coles, 2008; Kurtzke, 2000; Egbers, 2007). Desweiteren geht man von einer genetischen Prädisposition aus (Compston and Coles, 2008;

Ramagopalan et al., 2009). Ungenügende Lichtexposition, virale und bakterielle Auslöser sowie toxische oder metabolische Ursachen als Trigger für die MS sind immer wieder Gegenstand von Diskussionen (Kurtzke, 1993; Hayes and Acheson, 2008; Beretich and Beretich, 2009).

Bezüglich der Pathogenese ist die am weitesten verbreitete Hypothese, dass es sich bei der MS um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung des ZNS handelt, bei der es zu einer erhöhten Migration autoreaktiver Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke kommt. Die aktivierten T-Lymphozyten können über eine Kaskade eine Entzündungsreaktion an myelinhaltigen Strukturen auslösen (Compston and Coles, 2008). Das Hauptaugenmerk auf die T-Zellen rührt vor allem von der Detektion aktivierter T-Zellen in MS Plaques her. In den vergangenen Jahren wurde jedoch auch die Rolle von B-Zellen und Plasmazellen sowie Immunglobulinen diskutiert und aufgezeigt, dass die humorale Immunantwort eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielt (Correale et al., 2002). Die Konsequenz dieser Autoimmunreaktion sind die oben beschriebenen Folgereaktionen mit Demyelinisierung, Entzündung, Remyelinisierung und Degeneration (Kuhlmann et al., 2002).

### **1.3.3 Symptomatik der MS**

Die Patienten präsentieren sich in der Regel mit Symptomen, die die Beteiligung des motorischen, sensorischen, visuellen und/oder autonomen Systems deutlich machen (Compston and Coles, 2008). Die häufigsten Symptome sind in absteigender Reihenfolge: Schwäche (insbesondere der unteren Extremitäten), sensorische Missempfindungen (z.B. Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens oder Lageempfindens, Parästhesie), Ataxie, Blasenstörungen, Fatigue, Doppelbilder, Optikusneuritis, Schwindel, psychische Beschwerden (z.B. Depression).

Typische Frühsymptome der MS sind die Optikusneuritis, Myelitis (sensorische Missempfindungen, rasche Ermüdbarkeit der Beine, Blasenstörungen) sowie Hirnstammsyndrome (Schwindel, Doppelbilder, Sprechstörungen). Aufgrund der Vielzahl von möglichen Symptomen wird die MS auch die „Krankheit der tausend Gesichter“ genannt.

Verschiedene Symptomkombinationen werden für die MS als charakteristisch betrachtet, sie kommen in der Praxis jedoch selten in voller Ausprägung vor. Die Marburg-Trias mit Paraspastik, einer temporalen Papillenabblassung und erloschenen Bauchhautreflexen wird im Anfangsstadium beschrieben. Die Charcot-Trias weist auf eine Kleinhirnaffektion

mit Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache hin. Durch die Demyelinisierung der Axone entstehen für die MS charakteristische Kennzeichen wie das Lhermitte-Zeichen. Durch passive Nackenbeugung kommt es hierbei zu Parästhesien die sich blitzartig über die Wirbelsäule und den Rücken nach kaudal ausbreiten. Bei Erhöhung der Körperkerntemperatur kann es zur vorübergehenden Verschlechterung der Symptome kommen, dies wird als Uthoff-Phänomen beschrieben (Compston and Coles, 2002; Richards et al., 2002).

#### **1.3.4 Verlaufsformen der MS**

Allgemein gültig ist nach wie vor die Klassifizierung der MS nach Lublin et al. (Lublin and Reingold, 1996). Eine Zuordnung ist jedoch nicht immer eindeutig zu treffen (Confraveux and Vukusic, 2006).

Etwa 80 % der Patienten mit MS zeigen zu Beginn der Erkrankung einen schubförmig-remittierenden Verlauf (RRMS; Englisch). Nach dem Auftreten sogenannter Schübe bilden sich die Beschwerden hierbei vollkommen oder unter Verbleib von Residuen zurück. Die Zeiträume zwischen den Schüben sind durch eine fehlende Krankheitsprogression gekennzeichnet.

Etwa 65 % der Patienten mit einem schubförmig-remittierenden Verlauf gehen in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf (SPMS; Englisch) über. Diese Verläufe sind dadurch gekennzeichnet, dass einem primären SR Verlauf eine progrediente Phase der Beeinträchtigungszunahme folgt. Diese kann durch zusätzlich überlagerte Schübe und darauf folgende Remission gekennzeichnet sein.

Etwa 20 % der Patienten zeigen von Erkrankungsbeginn an einen primär progressiven Verlauf (PPMS; Englisch). Dieser präsentiert sich von Krankheitsbeginn an mit einer kontinuierlichen Zunahme der Beeinträchtigung. Während des Krankheitsverlaufs können gelegentlich Plateaus und geringfügige Besserung beobachtet werden (Lubin and Reingold, 1996).

Ein progressiv schubförmiger Verlauf (PRMS, Englisch) ist durch eine von Beginn an bestehende Progression mit eindeutigen aufgelagerten Schüben (mit oder ohne vollständige Erholung) gekennzeichnet (Compston and Coles, 2002; Compston and Coles, 2008; Lublin and Reingold, 1996; Confraveux and Vukusic, 2006).

Die Prognose des primär progressiven und des progressiv schubförmigen Verlaufs sind gleich (Kremenutzky et al., 1999). Aus diesem Grund wird in der folgenden Arbeit auf eine Differenzierung der beiden Verlaufsformen verzichtet, sodass die Bezeichnung PPMS für Verläufe mit progressiven Beginn (PPMS und PRMS) steht.

Mit dem Einführen der McDonald Kriterien 2001, sowie der MRT zum Nachweis der zeitlichen und räumlichen Dissemination (siehe 1.4) wurde auch der Begriff des klinisch isolierten Syndroms (CIS; Englisch) vorgestellt (Sellner et al., 2010; McDonald et al., 2001). Treten MS verdächtige Beschwerden im Alter zwischen 15 und 50 Jahren erstmalig auf, und kommt es nach dem einmaligen Schub zu einer vollständigen oder deutlichen Remission der Beschwerden, so spricht man vom klinisch isolierten Syndrom. Das CIS darf nicht als Frühform der MS verstanden werden. Nicht jedes CIS muss zwangsläufig in eine MS übergehen (Fisniku et al., 2008). Ist das CIS jedoch von MRT-Veränderungen begleitet, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Schubes und damit das Erfüllens des Diagnosekriteriums des schubförmig-remittierenden Verlaufs (Compston and Coles, 2008).

## 1.4 Diagnostik der MS

Da es keine biologischen Marker gibt handelt es sich bei der MS weiterhin um eine Ausschlussdiagnose, wobei zwei Kriterien die entscheidende Rolle spielen: Die räumliche sowie die zeitliche Dissemination.

Seit den Anfängen des letzten Jahrhunderts wurden viele verschiedene Ansätze für eine standardisierte Diagnosestellung von MS formuliert. Im Folgenden kann jedoch nur auf die weltweit akzeptierten und breit angewandten Kriterien eingegangen werden (siehe 9).

Die Schumacher-Kriterien wurden 1965 als erste Diagnosekriterien für die MS eingeführt. Die Schwerpunkte dieser Kriterien liegen in der klinisch-neurologischen Untersuchung sowie des Nachweises räumlich und zeitlich disseminierter Läsionen im ZNS (Schumacher et al., 1965). Die 1983 veröffentlichten Poser-Kriterien zogen erstmals auch Liquorbefunde sowie evozierte Potentiale mit in die Diagnosestellung ein (Poser et al., 1983). Seit 2001 richtet sich die Diagnosestellung nach den McDonald-Kriterien, die die Bedeutung der Magnetresonanztomografie in der MS-Diagnostik betonen (McDonald et al., 2001). In den Jahren 2005 und 2010 wurden die McDonald-Kriterien überarbeitet und für den klinischen Alltag weiter vereinfacht. Die Darstellung der zeitlichen Dissemination kann heutzutage mit einer einzelnen MRT-Untersuchung erfolgen, somit kann die Diagnose des CIS bereits nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt werden (Polman et al., 2005; Polman et al., 2011). Der Wandel der Diagnose-Kriterien spiegelt den Eingang neuer Untersuchungstechniken in der Medizin wider. Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Diagnostik der MS aus klinischen Untersuchungen und paraklinischen Ergebnissen zusammensetzt. Zu den paraklinischen Tests gehören bildgebende Verfahren, Liquordiagnostik und elektrophysiologische Untersuchungen.

### 1.4.1 Diagnostische Methoden

Eines der Schlüsselprobleme der MS-Diagnostik ist, dass es sich um keine klar definierte Erkrankung handelt, sondern vielmehr um ein individuell variables Bild eines Syndroms. Es gibt keine sicheren diagnostischen Tests bei der MS, jeder Untersuchungsbefund könnte auch durch andere Erkrankungen verursacht sein. Die MS bleibt bis zum Beweis des Gegenteils eine Ausschlussdiagnose (Poser et al., 1983; Polman et al., 2005).

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die in der MS angewandten Untersuchungsmethoden MRT, Liquordiagnostik und evozierte Potentiale.

Der Magnetresonanztomografie (MRT) wird heutzutage ein sehr hoher Stellenwert zugesprochen und ist neben dem körperlichen Untersuchungsbefund das diagnostisch wichtigste Hilfsmittel (Barkhof et al., 1997). Mit Hilfe der MRT wird die Gegebenheit der räumlichen Dissemination belegt. Prädilektionsstellen für MS Läsionen finden sich im periventrikulären Marklager, Nervus Opticus (Sehnerv), Cerebellum (Kleinhirn), Corpus callosum (Balken) oder juxtakortikal (Frohmann et al., 2003). In der MRT beschriebene Läsionen sind jedoch nicht pathognomonisch für MS und können durch andere Erkrankungen imitiert werden, sodass falsch positive Diagnosestellungen möglich sind (Nielsen et al., 2005). Mit paramagnetischen Kontrastmitteln wie das Gadolinium können Aussagen über die Krankheitsaktivität getroffen werden. Eine Gadolinium-Anreicherung erfolgt nur in Bereichen mit einer gestörten Blut-Hirn-Schranke. Diese Störungen sind Ausdruck einer frischen inflammatorischen Krankheitsaktivität. Strenge Korrelationen zwischen dem MRT-Befund und der klinischer Beeinträchtigung sind nur jedoch bedingt gegeben (Goodin, 2006).

Die 1983 eingeführten Poser-Kriterien nahmen unter anderem den Liquorbefund zur Diagnosestellung der MS auf. Die Liquoruntersuchung weist die entzündliche Genese der MS nach. Charakteristische, jedoch nicht spezifische Befunde für eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS sind der Nachweis einer isolierten, intrathekalen Immunglobulin G (Ig G)-Synthese sowie der Nachweis liquorspezifischer, oligoklonaler Banden (OKB, Sensitivität 95-100 %). Eine leichte Zellzahlerhöhung (maximal 150/3 Zellen) im Liquor kann auftreten. Meist handelt es sich dabei um Lymphozyten (Lymphoplasmozytäre Pleozytose). Höhere Zellzahlen sprechen eher gegen eine MS (Link and Huang, 2006; Correal et al., 2002; Jin et al., 2003). Desweiteren wurden seit der Veröffentlichung der Poser-Kriterien evozierte Potentiale (EVOP) zur Diagnosestellung eingeführt. Als evoziertes Potential wird die Hirnstrom- oder EEG- (Elektroenzephalografie) Aktivität bezeichnet, die durch einen Sinnesreiz ausgelöst wird. Verlangsamte Leitgeschwindigkeiten können Hinweise auf den Demyelinisierungsgrad sowie die Lokalisation der Schädigung geben und können so klinisch „stumme“ Entzündungsherde aufweisen. Die evozierten Potentiale dienen der Darstellung der Polytopie (räumlichen Dissemination) der MS. Visuell evozierte Potentiale (VEP) haben unter den EVOP die beste Sensitivität und Spezifität (Gronseth and Ashmann, 2000). Außerdem werden somatosensibel evozierte Potentiale (SEP), motorisch evozierte Potentiale (MEP) und akustisch evozierte Potentiale (AEP) eingesetzt, wobei diese eine niedrigere Sensitivität aufweisen als die VEP (Beer et al., 1997).

## 1.5 Therapie der MS

Eine medikamentöse Therapie ermöglicht derzeit keine Heilung oder Besserung bestehender Defizite bei MS-Patienten. Kurzzeitige Verbesserungen während eines akuten Schubs können durch die Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon erreicht werden (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003). In vielen Situationen steht jedoch eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund. Hierbei sollen die individuellen Probleme wie Blasenstörungen, Potenzstörungen, Schmerzen oder psychische Beschwerden berücksichtigt werden. Eine weitreichende Therapie unter Einbeziehung unterschiedlicher Gesundheitsexperten sollte daher angestrebt werden (Compston and Coles, 2008).

Die wichtigsten zugelassenen Medikamentengruppen, die heutzutage zur Behandlung von MS angewandt werden sollen im folgenden Abschnitt dargestellt werden:

**Interferone** (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Betaferon<sup>®</sup>) sind vor allem von Leukozyten und Fibroblasten gebildete Zytokine. Es werden  $\alpha$  (Alpha-) Interferone,  $\beta$  (Beta-)Interferone und  $\gamma$  (Gamma-) Interferone unterschieden. Sie wirken antiviral, antiproliferativ und immunmodulatorisch. Seit 1995 ist in Deutschland das Interferon- $\beta$ 1B Betaferon<sup>®</sup> zur Behandlung der RRMS zugelassen. Seit 1997 und 1998 stehen mit Avonex<sup>®</sup> und Rebif<sup>®</sup> auf dem deutschen Markt zudem zwei Interferone- $\beta$ 1A zur Therapie der RRMS Verfügung. 1998 erhielt Betaferon<sup>®</sup> eine erweiterte Zulassung zu Therapie der SPMS.

**Azathioprin** (Imurek<sup>®</sup>, Zytrim<sup>®</sup>, Azadamac<sup>®</sup>, Azafalk<sup>®</sup>) ist seit dem Jahr 2000 zur Therapie der MS zugelassen. Es wirkt immunsuppressiv durch unspezifische Hemmung der Zellproliferation und wird bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von  $\beta$ -Interferon oder Glatirameracetat in der Therapie der SRMS oder SPMS angewandt.

**Glatirameracetat** (Copaxone<sup>®</sup>) ist seit dem Jahr 2001 in Deutschland zugelassen. Es wirkt immunmodulierend bei der MS. Durch die Induktion von Th2-Zytokinen und neurotropher Faktoren in T-Lymphozyten führt zur Reduktion der Schubfrequenz, Schubschwere und Krankheitsaktivität in der MRT und wird daher bei der RRMS eingesetzt.

**Mitoxantron** (Ralenova®) ist ein starkes, unselektives Immunsuppressivum. Es ist seit dem Jahr 2003 in Deutschland zur MS-Therapie bei RRMS oder SPMS zugelassen. Es hemmt die DNA Reparatur und Synthese durch Inhibition der DNA-Topoisomerase-II und führt zur Reduktion von Schubfrequenz, Schubschwere und Krankheitsaktivität in der MRT (Compston and Coles, 2002)

**Natalizumab** (Tysabri®) ist ein biotechnologisch hergestellter monoklonaler Antikörper, welcher an das  $\alpha$ 4-Integrin der Leukozyten bindet und eine Migration der Leukozyten aus den Gefäßen in das Gewebe verhindert. Inflammatorische Prozesse, die zu Schüben und einer Symptomprogredienz führen werden dadurch verhindert oder verringert. Eine Studie mit dem Nachweis für die positive Wirkung von Tysabri® auf die Krankheitsaktivität im MRT (Miller et al., 2003), sowie zwei weitere randomisiert-kontrollierte Studien (Polman et al., 2006; Rudick et al., 2006), mit Bestätigung der positiven Effekte wurden durchgeführt. Tysabri® wurde 2005 zur Behandlung von Patienten mit einer therapieresistenten RRMS zugelassen. Obwohl Natalizumab eine hohe Wirksamkeit aufweist und als ausgezeichnetes Medikament zur Eskalationstherapie der hochaktiven RRMS angesehen wird, ist die Verwendung in der vergangenen Zeit durch das Auftreten der Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) limitiert.

Die PML ist eine seltene aber schwerwiegend verlaufende Enzephalitis, die durch das JC-Virus hervorgerufen wird. Das JC-Virus kann bei fast allen Menschen nachgewiesen werden, bei einer Immunsuppression kann es jedoch zum Auslösen der opportunistischen Enzephalitis kommen, die zum Tode führen kann (Major, 2010). Die Mehrzahl der PML-Fälle findet sich bei HIV-infizierten Patienten, generell kann die PML aber auch bei anderen stark immunsupprimierten Patienten vorkommen. Klinisch imponiert die PML mit subakuten Symptomen wie Hemianopsie oder Ataxie, aber auch neuropsychologische Symptome wie Apraxie oder Depressionen können zu Beginn dominieren. Die PML führt in den meisten Fällen zum Tod, bei den Überlebenden zeigen sich schwerwiegende Residuen (Hellwig and Gold, 2011). Endgültige Aussagen zu Verlauf bei MS-Patienten, die unter der Therapie mit Natalizumab eine PML entwickeln, können noch nicht getroffen werden. Den Angaben der Firma Biogen-Idec zufolge, die Natalizumab unter dem Namen „Tysabri®“ vertreibt, sind bis zum November 2011 insgesamt 38 der 159 PML-Patienten (21 %) verstorben. Die überlebenden Patienten weisen Residuen unterschiedlicher Schweregrade auf.

Nach bekannt werden von 3 PML-Fälle in der Zulassungsstudie, wurde das Medikament vorläufig vom Markt genommen, bis eine Risikoanalyse 2007 zur Wiederaufnahme der Vermarktung führte. In den letzten Jahren hat die Fallzahl der PML bei Patienten unter der Therapie mit Natalizumab stetig zugenommen. Im November 2006 lag die Risikorate etwa bei 0,85:1000 , im November 2011 wurde von 181 PML-Fällen auf 92.000 behandelte MS-Patienten berichtet, welches einer Risikorate von etwa 2:1000 bei Patienten mit einer Therapie von zwei oder mehr Jahren entspricht (Tysabri PML Inzidenz, 2010).

**Fingolimod** (Gilenya®) wurde in Europa im Jahr 2011 als erstes orales Immuntherapeutikum zur Eskalationsbehandlung von Patienten mit einer RRMS zugelassen. In Deutschland ist Fingolimod nur als Zweitlinientherapie zugelassen. Fingolimod reduziert die Schubrate und erhöht die Rate an Patienten ohne jegliche Krankheitsaktivität. Fingolimod scheint mit einem erhöhten Risiko einer Virus-Infektion (insbesondere Herpesviren) verbunden zu sein. Während der Studien wurden zwei tödlich verlaufende Herpesvirus-Infektionen beschrieben. Weiterhin wurden unter anderem als relevante Nebenwirkungen auch Bradykardien, AV-Blöcke und Makulaödeme beobachtet (Cohen et al., 2010; Kappos et al., 2010).

## 1.6 Prognose der MS

In der Medizin versteht man unter dem Begriff Prognose die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit oder des Risikos des einzelnen Betroffenen, einen bestimmten Krankheitszustand innerhalb eines bestimmten Zeitraums zu entwickeln. (Moons et al., 2009). Das Beschreiben einer Prognose ist insbesondere dann von großer Bedeutung, wenn eine Erkrankung das weitere Leben nachhaltig (z.B. Tod oder schwerwiegende Beeinträchtigungen) beeinflussen kann. Die MS ist durch einen unvorhersehbaren und einen ausgeprägt individuellen Verlauf gekennzeichnet. Ein ganzes Spektrum von Beeinträchtigungen, von benignen, asymptomatischen bis zu schwerwiegenden Verläufen ist möglich (Confraveux et al., 2003). Für viele Kliniker ist eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs und der Prognose eine schwierige, schier unmögliche Aufgabe (Confraveux and Vukusic, 2006).

### 1.6.1 Prognosestudien

Prognosestudien untersuchen den natürlichen Verlauf einer Erkrankung oder den klinischen Verlauf unter einer bestimmten Therapieform. Die wesentlichen Ziele von Prognosestudien sind die Verbesserung des Verständnisses des Krankheitsprogresses, die Hilfestellung für klinische Entscheidungen (Therapieauswahl, evidenzbasierte Patienteninformation (EBPI)), die Definition von Risikogruppen basierend auf Prognosen, die genauere oder einfachere Vorhersage des Krankheitsverlaufs/-ausgangs sowie die Verbesserung der Planung und Analyse klinischer Studien (Altman and Lyman, 1998).

#### Zielvariablen (Endpunkte)

Bedeutsam für eine Prognosestudie ist die klare Definition von objektiv messbaren und angemessenen Endpunkten, beispielsweise der Tod (Mortalität) durch eine Erkrankung (Altman, 2001). In den meisten MS-Prognosestudien wird die Entwicklung bleibender Beeinträchtigungen über die Zeit als Zielvariable gewählt. Die Beeinträchtigung von MS Patienten wird anhand einer neurologischen Skala gemessen, der „Expanded-Disability-Status-Scale“ (EDSS), zu Deutsch „Erweiterte Beeinträchtigungsskala“ nach Kurtzke. Die EDSS geht von 0= „Keine Beschwerden“ in Schritten von 0,5 bis hin zu 10,0= „Tod durch MS“ (Kurtzke, 1983). Im Vordergrund der Skala steht die Beeinträchtigung des Gehens. In der Regel werden bei der Betrachtung des MS-Verlaufs so genannte „Meilensteine“ der Beeinträchtigung als Zielvariable gewählt. Dies sind die Gehstrecke bis 500m (EDSS-Wert 4,0), bis 100m (EDSS-Wert 6,0) und bis 5m (EDSS-Wert 7,0) (Confraveux and Vukusic, 2006a).

## **Problematik von Prognosestudien**

Eines der wesentlichen Probleme der Prognosestudien ist, dass diese im Vergleich zu anderen Forschungsbereichen in Puncto Qualitätsverbesserung vernachlässigt wurden (Altman and Riley, 2005). Da keine allgemeingültigen Qualitätskriterien für Prognosestudien bestehen, ist die Konsequenz, dass eine Vielzahl von unterschiedlichen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsmethoden angewandt werden. Prognosestudien haben vielmals geringe Fallzahlen sowie mangelhafte Qualitätskriterien und weisen daher eine geringe Reliabilität auf (Altman, 2001).

Da es sich bei der MS um eine chronische Erkrankung mit einem langwierigen Verlauf handelt, und dauerhafte Beeinträchtigungen erst nach mehreren Dekaden auftreten können sollten Prognosestudien idealerweise über längere Zeiträume von mindestens zehn Jahren laufen. Beispielsweise um kurzzeitige Beschwerdeverschlechterung von Langzeitfolgen zu unterscheiden. Weiterhin problematisch ist, dass in es in den Studienzentren, durch das Erfassen von vor allem von schwerwiegenden Krankheitsverläufen, zu einer Auswahlverzerrung kommen kann. Ob diese Studienpopulationen repräsentativ für die breite Population sind bleibt fraglich (Tremlett et al., 2010).

Optimaler Weise erfolgt eine Prognosestudie populationsbasiert, d.h. die Studie erfasst in diesem Fall das gesamte Patientenkollektiv (die „Population“) einer bestimmten Region. Es sind derzeit vier große populationsbasierte oder quasi populationsbasierte Studien in der Literatur zu finden, die im Folgenden kurz dargestellt werden sollen.

### **1.6.1.1 London, Ontario MS-Kohorte**

Diese Kohorte besteht die seit 1972. Die Daten der Originalkohorte wurden zwischen den Jahren 1972 und 1984 erhoben und dokumentiert. Es wurden 1099 Betroffene mit einer wahrscheinlichen MS (nach Poser et al., 1983) aus der kanadischen Stadt London sowie deren Einzugsgebiet in die Kohorte eingeschlossen. Die primären Erkenntnisse über diese Kohorte wurden zwischen 1989 und 1991 in einer Serie von Publikationen in der Zeitschrift *Brain* publiziert. (Ebers, 2000).

### **1.6.1.2 Lyon MS-Kohorte**

Die französische Lyon MS-Kohorte umfasst 1844 MS-Betroffene mit sicherer oder wahrscheinlicher MS (klinisch oder laborunterstützt nach Poser et al., 1983), die zwischen den Jahren 1979 und 1997 mindestens einmal in der „*Lyon Clinique de Neurologie*“

untersucht worden sind. Der Einzugsbereich der Klinik erstreckte sich auf Lyon und die gesamte „Rhône-Alpes“ Region (Confraveux and Vukisic, 2006a). Es handelt sich hierbei streng genommen nicht um eine populationsbasierte sondern um eine Klinik-bezogene Studie (Tremlett et al., 2010).

#### **1.6.1.3 British-Columbia MS-Kohorte**

Eine weitere große MS-Kohorte stammt aus der „University of British Columbia MS Clinics“ in Kanada. Die einzigen vier MS-Kliniken von British-Columbia waren im Zeitraum zwischen 1980 und 2003 an die Datenbank angeschlossen. Es wurden Daten von 2837 MS Betroffenen mit einer sicheren MS (nach Poser et al., 1983) und einer mittleren Erkrankungsdauer von 20,1 Jahren analysiert. Schätzungsweise wurden mehr als 80 % der MS Betroffenen der kanadischen Provinz eingeschlossen (Tremlett et al., 2005; Tremlett et al., 2009; Sayo, Devonshire and Tremlett, 2007). Es handelt sich hierbei um eine der größten und quasi populationsbasierten MS-Kohorte.

Die drei oben genannten Studien sind quasi populationsbasiert, das heißt sie erfassen den Hauptanteil der MS-Betroffenen der jeweiligen Region. Die Studien geben an mehr als 80 % der Betroffenen der Region eingeschlossen zu haben. Sicher populationsbasiert ist nur die Göteborg-Studie.

#### **1.6.1.4 Göteborg MS-Kohorte**

Der Umstand, dass es in dem schwedischen Göteborg nur eine neurologische Klinik gab, ermöglichte die Realisierung einer streng populationsbasierten Inzidenzkohorte, mit Patienten die in den Jahren zwischen 1950 und 1964 die Diagnose einer sicheren oder wahrscheinlichen MS (nach Poser et al., 1983) erhielten. Eingeschlossen wurden 308 MS Betroffene, größtenteils medikamentös unbehandelt, die über mindestens 25 Jahre nachverfolgt wurden (Runmarker and Andresen, 1993; Eriksson et al., 2003).

Das Problem der oben genannten Studien ist, dass ihre Datenbanken vor mehreren Jahren (1984, 1997, 2003, 1964) geschlossen wurden. Zum einen hat sich die medizinische Versorgung im Allgemeinen verbessert, zum anderen gibt es seit 1995 die ersten Zulassungen für MS-Medikamente. Ob Studien, bei denen die Studienpopulation nicht oder nur mit Kortikosteroiden (wie in der London MS-Kohorte (Ebers, 2000)) behandelt wurden, derzeit noch die gültigen Prognosen widerspiegeln bleibt unklar (Degenhardt et al., 2009).

### 1.6.2 Prognosefaktoren

Eine Vielzahl von Prognose beeinflussender Faktoren werden diskutiert, jedoch gibt es keine einheitliche Studienlage. Wenn man die verschiedenen Prognosestudien betrachtet und vergleicht, so scheint der Konsens zu sein, dass die primäre Verlaufsform als negativer Prognosefaktor gilt. Weiterhin scheint für alle Formen der MS der Beeinträchtigungsgrad (gemessen anhand der EDSS) nach 2 oder 5 Jahren eine Rolle zu spielen (Degenhardt et al., 2009). Bezüglich anderer Prognosefaktoren liefert die Studienlage keine klaren Ergebnisse (Tremlett et al., 2010). Die am häufigsten diskutierten Faktoren sollen nachfolgend beschrieben werden.

Eine rasche Progression der Erkrankung und die damit verbundene Beeinträchtigungszunahme wurde in vielen Studien als prognostisch negativer Faktor dargestellt. Als Endpunkte wurden der Beeinträchtigungsgrad nach 2 und 5 Jahren betrachtet (Degenhardt et al., 2009). Ein primär progressiver Verlauf (PPMS) führt im Vergleich zum schubförmig-remittierenden Verlauf (RRMS) zu einer schnelleren Progression der Beeinträchtigung. Sobald die RRMS jedoch in einen sekundär progredienten Verlauf (SPMS) übergeht ist kein Unterschied mehr in Bezug auf die oben genannten Punkte zu sehen (Confraveux et al., 2003; Tremlett et al., 2006).

Das Erkrankungsalter wird in vielen Studien untersucht, wobei die Ergebnisse hier ambivalent sind. Es wird berichtet, dass Betroffene in jungen Lebensjahren eine bessere Prognose für die nächsten 10 Jahre haben als Betroffene in höheren Lebensjahren (Tremlett et al., 2010). Zu beachten ist jedoch, dass Betroffene mit einem Erkrankungsbeginn in jungen Lebensjahren zwar einen langsameren Progressionsverlauf haben, allerdings aufgrund ihres längeren Krankheitsverlaufs im Mittel bereits in jüngerem Alter gewisse Beeinträchtigungen entwickelt haben. Ein frühes Erkrankungsalter prognostiziert also möglicherweise eine langsamere Progression, aufgrund der kumulativ längeren Erkrankungsdauer erreichen diese Patienten dennoch in einem früheren Lebensalter einen höheren Beeinträchtigungsgrad (Confraveux and Vukusic, 2006a; Tremlett, Paty and Devonshire, 2006; Confraveux, Vukusic and Adeleine, 2003; Weinshenker et al., 1991).

Das Geschlecht stellt einen der am häufigsten untersuchten prognostischen Faktoren dar. Einige Studien sprechen für eine ungünstigere Prognose der MS bei Männern. Ein rascheres Erreichen bestimmter Meilensteine der Beeinträchtigung (EDSS-Wert 4, 6 und 7) wird bei dem männlichen Geschlecht beschrieben (Confraveux et al., 2003).

Bei Betroffenen, mit einem Übergang von der RRMS in die SPMS gibt es allerdings keine einheitlichen Studienergebnisse in Bezug auf das Geschlecht. Männer scheinen auch nach dem Übergang in die SPMS eine raschere Beschwerdepogredienz aufzuweisen als Frauen, jedoch wird dies nicht in allen Studien aufgezeigt (Tremlett et al., 2010). Insgesamt spricht die derzeitige Studienlage nicht dafür, dass das männliche Geschlecht einen negativen prognostischen Faktor darstellt (Degenhardt et al., 2009).

Auch die Schubrate und das Schubintervall finden in den Studien immer wieder Beachtung. Die höchste prognostische Aussagekraft hat die Schubrate in den ersten fünf Jahren der Erkrankung (Confraveux et al., 2003; Ramersaring and De Keyser, 2007). Eine höhere Schubrate scheint die weitere Entwicklung der Erkrankung negativ zu beeinflussen (Degenhardt et al., 2009). Allerdings ist dieser Effekt nur in dem Zeitraum bis zu dem Erreichen eines EDSS-Wertes von 4 beschrieben, für eine spätere Progression verliert die Schubcharakteristik in Bezug auf die Prognose ihre Relevanz. Das Schubintervall beschreibt die Zeitspanne zwischen den ersten beiden Schüben und wird ebenfalls häufig als prognostischer Faktor diskutiert. Einige Studien beschreiben eine ungünstigere Prognose bei kürzeren Schubintervallen (Confraveux et al., 2003; Weinshenker et al., 1991), andere sehen keinen Zusammenhang zwischen der Länge des Schubintervalls und der Prognose (Ramersaring and De Keyser, 2007).

Weiterhin weisen einige Untersuchungen auf eine ungünstigere Prognose beim Vorliegen einer unvollständigen Remission der Beschwerden nach dem ersten Schub hin (Weinshenker et al., 1991; Runmarker and Andresen, 1993; Confraveux et al., 2003; Debouverie et al., 2008; Tremlett et al., 2010; Degenhardt et al., 2009). Trotz zahlreicher Untersuchungen lässt sich bei Betrachtung der derzeitigen gesamten Studienergebnisse kein klarer Zusammenhang zwischen der anfänglichen Symptomatik und der Prognose erschließen (Tremlett et al., 2010). Beim Betrachten weiterer diagnostischer Untersuchungen erweist sich die erste MRT Untersuchung als bislang einziger Faktor, der möglicherweise einen prognostischen Wert für den Verlauf einer MS hat. Die Wahrscheinlichkeit einer bleibenden Beeinträchtigung ist bei einer Anzahl von mehr als zehn Entzündungsherden in der MRT erhöht (Fisniku et al., 2008). Grundsätzlich liefern Studien jedoch keine eindeutigen Erkenntnisse in Bezug auf die prognostische Aussagekraft von Befunden der MRT, des evozierten Potentials sowie der Liquordiagnostik (Tremlett et al., 2010).

## 1.7 Patienteninformation bei MS

### 1.7.1 Evidenzbasierte Medizin und Patienteninformation

Die evidenzbasierte Medizin (EBM) wurde von David Sackett geprägt, der 1967 das erste Institut für klinische Epidemiologie in Kanada an der McMaster Universität und später das Oxford Center for Evidence-based Medicine gründete und als Pionier der EBM gilt. Der Begriff der Evidenz im Kontext der evidenzbasierten Medizin leitet sich vom englischen Begriff „evidence“ (Nachweis, Beweis, Zeugnis) ab und bezieht sich dabei auf Sachverhalte, die durch klinische Studien erhärtet oder widerlegt wurden. Nach Sacketts Definierung ist die EBM „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“ (Sackett et al., 1996).

Als bestmögliche externe Evidenz wird der aktuelle Stand der klinischen Medizin sowie der wissenschaftlichen Grundlagenforschung bezeichnet. Die individuelle klinische Expertise beschreibt den durch die klinische Praxis erworbene Erfahrung des Arztes und das daraus resultierende Urteilsvermögen. Unter EBM versteht man in der Medizin somit die Verfahrensweise, Patienten individuell und auf der Basis der besten verfügbaren Methoden zu behandeln (DNEbM, 2010). Die externe klinische Evidenz soll die individuelle klinische Erfahrung ergänzen, jedoch nicht ersetzen. Die individuelle Expertise entscheidet darüber, ob die externen Evidenzen überhaupt auf die einzelnen Patientenpräferenzen anwendbar und in die (Therapie-) Entscheidungen integrierbar sind (Sackett et al., 1996).

Die evidenzbasierte Patienteninformation (EBPI) ist der Brückenschlag zwischen naturwissenschaftlicher Medizin und Patientenorientierung. Der Grundsatz der EBPI ist, den Patienten Zugang zu allen notwendigen Informationen zu liefern, welche eine aktive Teilnahme an medizinischen Entscheidungsprozessen ermöglichen. Dieses Konzept setzt die in den europäischen Patientenrechten verankerte ethische Normen um und strebt die umfassende, verständliche und patientenorientierte Darstellung der aktuellen wissenschaftlichen Lage an (Steckelberg et al., 2005; European Charta of Patients' Rights, 2002). Die von Steckelberg formulierten Kriterien für das Erstellen einer EBPI sollen anhand der nachfolgenden Tabelle exemplarisch dargestellt werden.

<p><b>Inhaltliche Kriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berücksichtigung der Anforderungen an Informationen</li> <li>- Einbeziehung von Evidenzgraden</li> <li>- Kommunikation fehlender Evidenz bezüglich patientenrelevanter Endpunkte</li> </ul> <p><b>Darstellung der Inhalte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ergänzung durch angemessene grafische Darstellungen</li> <li>- Parallele Darstellung von Verlust und Gewinn</li> <li>- Berücksichtigung kultureller Besonderheiten</li> <li>- Berücksichtigung von Layout-Aspekten</li> <li>- Verwendung einer, der Zielgruppe angepassten Sprache</li> </ul> <p><b>Prozess der Informationserstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einbeziehen der Patienten in die Informationserstellung</li> </ul>
--

Tabelle 1: Kriterien für das Erstellen von EBPI nach Steckelberg et al., (2005)

### 1.7.2 Shared decision-making (Partizipative Entscheidungsfindung)

Die Begriffserklärungen der evidenzbasierten Medizin und –Patienteninformation deuten darauf hin, dass eine klinische und individuelle Entscheidungsfindung auf einen integrativen Prozess angewiesen ist. In diesem Zusammenhang steht das Konzept des „shared decision-making“ (SDM; zu Deutsch: partizipative Entscheidungsfindung, PEF). Das Konzept des SDM wurde in den 90er Jahren von Cathy Charles entwickelt. Kernelement dieses Konzepts ist, dass mindestens zwei Teilnehmer (in der Regel Patient und Arzt) beteiligt sind und der Informationsfluss in beide Richtungen stattfindet. Der Patient soll hierbei in jede Phase des Entscheidungsprozesses eingebunden werden. Bei diesem Konzept sind sowohl Arzt als Patienten Experten für ihre jeweiligen Erfahrungen. Der Arzt gilt als Experte auf seinem medizinischen Fachgebiet und der Patient als Experte seiner persönlichen Lebensumstände und Erwartungen. Beide Partner bringen ihre Entscheidungskriterien aktiv und gleichberechtigt in den Abwägungs- und Entscheidungsprozess ein und übernehmen folglich auch für die Entscheidung Verantwortung (Charles et al., 1997; Heesen et al., 2007). Die SDM ist somit ein Prozess in dem der Patient ermutigt wird, aktiv am Geschehen der Therapie- und Behandlungsauswahl und Entscheidungsfindung teilzunehmen.

Das SDM wurde ursprünglich für chronische Erkrankungen und für medizinische Entscheidungen, bei denen mehrere Therapieoptionen zur Auswahl stehen, konzipiert. Cathy Charles hebt hervor, dass das SDM nicht das universelle Konzept für jede klinische Entscheidungsfindung darstellt. Bei chronischen Erkrankungen, bei der es nicht nur eine

einzigste „optimale“ Therapie gibt, sondern verschiedene Therapieoptionen mit möglichen Nebenwirkungen, wird die SDM jedoch zunehmend als ideales Modell der Arzt-Patienten-Kommunikation angesehen (O'Connor et al., 2007). Der Ansatz des SDM wird durch den Förderungsschwerpunkt des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherheit (BMGS) „Der Patient als Partner im Medizinischen Entscheidungsprozess“ unterstützt. Im deutschen Sprachgebrauch hat sich der Begriff der „Partizipativen Entscheidungsfindung“ (PEF) durchgesetzt. Seit dem Jahr 2001 wurden in verschiedenen Standorten in Deutschland Projekte zur PEF bei unterschiedlichen Erkrankungen durchgeführt (Härter et al., 2011). In der folgenden Arbeit wird der Begriff „Partizipativen Entscheidungsfindung“ als Synonym für das „shared decision-making“ verwendet.

### 1.7.3 Ansatzpunkte der EBM, EBPI und PEF bei Multiple Sklerose

Die MS mit ihrem lebenslangen, chronischen und oftmals progressiven Verlauf, ihren vielgestaltigen Symptomen, ihrer wandelnden Diagnosekriterien sowie ihrer widersprüchlichen Evidenz zur Prognose scheint folglich prädestiniert für die PEF zu sein (Whiting et al., 2006; Vickrey et al., 2005). Jedoch weisen Studien auf eine unbefriedigende Kommunikation und Informationsvermittlung bei MS-Patienten hin (Heesen et al., 2007; Vickrey et al., 2005). Die „NICE MS Management Guidelines for the UK“ unterstreicht die Bedeutung der PEF und hebt die Notwendigkeit der Einbeziehung von MS-Betroffenen in die Entscheidungsfindung hervor (NICE-Guidelines, 2003). Jedoch erfüllen die derzeitigen Patienteninformationen überwiegend nicht die erforderlichen Kriterien zur Erstellung der EBPI (siehe Tabelle 1). Insbesondere die Kosten-Nutzen-Kommunikation, beispielsweise anhand Darstellungen von der Anzahl notwendiger Behandlungen, um das gewünschte Therapieziel bei einem Patienten zu erreichen („number need to treat“; Englisch), sowie von der Anzahl notwendiger Behandlungsvorgänge, um bei einem Patienten einen Schaden zu verursachen („number need to harm“; Englisch), wird nicht adäquat umgesetzt (Heesen et al., 2007).

Die andauernde Kontroverse über den Nutzen von Immuntherapien (Filippini et al., 2003) erfordert eine intensive Arzt-Patienten-Interaktion mit partizipativer Entscheidungsfindung. So ist beispielsweise Natalizumab (Tysabri®) eine Therapiemöglichkeit, bei der ein hoher Nutzen mit einem schwerwiegenden Risiko einhergeht (siehe 1.5). Hier ist die PEF offenbar der beste Weg, um einen Therapiebeginn bzw. eine Therapiefortsetzung zu beschließen. Mit dieser Zielsetzung ist es unbedingt notwendig, dass sowohl Patienten als auch Ärzte ein gutes Verständnis in Bezug auf die Vor- und Nachteile haben, die mit einer Tysabri® Therapie in Verbindung stehen.

Die Mehrheit der MS-Patienten (80 %) wünscht eine eigenständige und partizipative Rolle bei Therapieentscheidungen, jedoch liegt oft nur ein mangelndes Risikoverständnis vor (Heesen et al., 2004). Gleichzeitig geht höheres Risikoverständnis mit einem größeren Wunsch nach Partizipation in der Entscheidungsfindung einher (Heesen et al., 2007). Nach dem aktuellen Forschungsstand beunruhigen evidenzbasierte Informationen (MS-)Patienten nicht und zeigen damit keinen negativen Effekt, sondern fördern eine aktive Beteiligung am Entscheidungsprozess (O'Connor et al., 1999; Heesen et al., 2007).

Die EBM und EMPI sind demnach Grundvoraussetzungen für eine angemessene Entscheidungsfindung von Arzt und Patienten (Bunge, et al., 2009; GMC, 2008).

## **2 Material und Methoden**

---

### **2.1 Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1)**

#### **2.1.1 OLAP-Tool und Fragebogen**

Für diese Studie wurde auf die offene Datenbank des Sylvia Lawry Center for Multiple Sclerosis (SLCMSR) zugegriffen. Um mit dem OLAP-Tool arbeiten zu können, wurden folgende Daten für jeden Patienten erhoben: Verlaufsform, Beeinträchtigungsgrad (gemessen anhand des EDSS-Wertes), Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer, Schübe in den letzten 12 Monaten. Mithilfe eines Fragebogens (siehe 9.2) wurde die Prognoseeinschätzung der Studienteilnehmer erhoben.

#### **2.1.2 Studienteilnehmer**

Zur Untersuchung der Prognoseeinschätzung von Ärzten und Patienten vor und nach Nutzung des OLAP-Instrumentes wurden zwischen August und Dezember 2009 im Rahmen der Multiple Sklerose-Sprechstunde der Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), konsekutiv Patienten (n=114) angesprochen und gebeten an einer Beratung mit Hilfe des OLAP-Tools teilzunehmen. Einschlusskriterium war eine Mindestgehstrecke von >100m (entspricht einem EDSS-Wert <6,00). Nach Zustimmung der Patienten erhielten die Teilnehmer jeweils einen Fragebogen bezüglich der Prognoseeinschätzung vor und nach der Benutzung des OLAP-Tools. Die Durchführung der Arbeit mit dem OLAP-Tool erfolgte unter meiner Anleitung. Gleichzeitig erhielten die behandelnden Ärzte (n=6) einen Fragebogen, mit denselben Fragen zur Prognoseeinschätzung und wurden gebeten diesen im Hinblick auf den betroffenen Patienten auszufüllen. Dabei kannten die Ärzte weder die Angaben der Patienten, noch die des OLAP-Tools. Nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool erhielten alle Patienten einen zweiseitigen Evaluationsbogen zum OLAP-Tool, um die Akzeptanz und die Relevanz des OLAP-Tools für die Patienten zu erfassen.

### 2.1.3 Durchführung der Datenerhebung

Um die individuelle Risikobewertung zu ermitteln wurden die teilnehmenden Patienten gebeten, einzuschätzen wie viele Schübe sie in 6 bzw. 18 Monaten erwarten. Zudem wurden sie aufgefordert anhand einer 5-stufigen Likert Skala anzugeben, wie stark ihre Beeinträchtigung durch die MS in den nächsten 4 Wochen bzw. im nächsten Jahr zunehmen wird. Die möglichen Antworten waren 1= gar nicht, 2= ein bisschen, 3= etwas mehr, 4 stark und 5=sehr stark. In einem ähnlichen Format wurde, anhand einer weiteren 5-stufigen Likert Skala, der subjektive Effekt der Immuntherapie (sofern die Patienten einer Immuntherapie unterlagen) erhoben. Die Rollstuhlabhängigkeit wird als hochrelevanten Faktor, der die Risikowahrnehmung bei MS beeinflusst, dargestellt (Boeije and Janssens, 2004). Aus diesem Grund zielen die Fragen zur Risikobewertung bei MS in dem vorgelegten Fragebogen auch auf die Dimensionen „Gehstrecke von maximal 100 Meter“ (entspricht einem EDSS-Wert von 6,0) und „Rollstuhlabhängigkeit“ ab. Die Patienten wurden gebeten abzuschätzen, wie viel Prozent von 100 Patienten, die in der gleichen klinischen Situation wie die befragten Patienten sind, in 1 Jahr bzw. 3 Jahren nur noch 100m gehen können. Ferner wurde erfragt bzw. wie viele von 100 Patienten in 2 bzw. 10 Jahren von einer Rollstuhlabhängigkeit betroffen sein werden. Weiterhin wurden die Patienten anhand einer visuellen Analogskala befragt wie schwerwiegend eine Rollstuhlabhängigkeit für sie persönlich sein würde. Die Endpunkte der VAS waren „gar nicht schlimm“ (0) und „das Schlimmste was ich mir vorstellen kann“ (10).

Die behandelnden Ärzte erhielten einen Fragebogen mit identischen Fragen und Antwortmöglichkeiten in Bezug auf die erwarteten Schübe in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten, die Beeinträchtigungszunahme in nächsten 4 Wochen bzw. im nächsten Jahr sowie die Gehstrecke und Rollstuhlabhängigkeit. Sie wurden gebeten den Fragebogen im Hinblick auf den betreffenden Patienten auszufüllen.

Zunächst wurden die Angaben zur Prognoseeinschätzung von Patienten und Ärzte im Vergleich zu den Aussagen des OLAP-Tools ausgewertet. Hier wurden die Angaben zur Krankheitsprogression (erwartetes Risiko eines EDSS-Wertes von 6 oder höher) in 1 bzw. 3 Jahren, sowie die Einschätzungen zur Schubrate in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten untersucht. Zudem wurden die Angaben der Patienten und Ärzte vergleichend ausgewertet. Da der Fragebogen für die Studienteilnehmer mehr Faktoren der Krankheitsprogression berücksichtigt als das OLAP-Tool wurden diese (Rollstuhlabhängigkeit und erwartete Krankheitsprogression in den nächsten 4 Wochen bzw. 12 Monaten) für Patienten und Ärzte zusätzlich betrachtet und verglichen. Weiterhin

wurden die Angaben der gesamten Patientenpopulation hinsichtlich Veränderungen bei der Beantwortung der Fragebögen vor und nach dem OLAP-Tool betrachtet. Um zu evaluieren ob die Dauer der Erkrankung, der Beeinträchtigungsgrad oder die Dynamik der Erkrankung die Wahrnehmung und Risikobewertung beeinflussen wurde die Patientenpopulation im Anschluss in Untergruppen (Verteilung nach Erkrankungsdauer, EDSS-Wert und Schubrate) aufgeteilt und erneut ausgewertet.

Um die allgemeine Akzeptanz des OLAP-Tools bei den Patienten zu ermitteln wurde den teilnehmenden Patienten ein einseitiger Evaluationsbogen ausgehändigt (siehe 9.4). Anhand des Evaluationsbogens wurden die Patienten befragt, ob:

- a) sie bereits ein Beratungsgespräch zum Thema Prognose hatten
- b) sie gern mehr prognostische Informationen wünschen
- c) die Arbeit mit dem OLAP-Tool verständlich war
- d) die Arbeit mit dem OLAP-Tool relevant war
- e) die Arbeit mit dem OLAP-Tool Interesse für mehr Prognose-Informationen weckte
- f) die Arbeit mit dem OLAP-Tool Befürchtungen weckten oder beruhigend wirkten
- g) die individuelle MS-Verlaufsform sowie Beeinträchtigungsdauer gut erfasst wird
- h) die Patienten das OLAP-Tool gern eher genutzt hätten
- i) die Patienten das OLAP-Tool weiterempfehlen würden

#### **2.1.4 Statistische Auswertung**

Alle Berechnungen zur Auswertung der Daten wurden mit SPSS für Windows, Version 15.0 durchgeführt.

Die demografischen Daten wurden mit dem Median sowie Interquartilsabstand dargestellt. Die Angaben der Ärzte und Patienten wurden analysiert und mit den Daten des OLAP-Tools verglichen. Zunächst wurde berechnet, wie dicht die Einschätzungen der Studienteilnehmer an denen des OLAP-Tools liegen. Zunächst wurden die absoluten Differenzen zwischen den Angaben von Patienten (vor und nach Nutzung des OLAP-Tools), Ärzten und dem OLAP-Tool berechnet und mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Tests verglichen. Unter Verwendung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten wurden zudem die Korrelationen der Angaben der Patienten, Ärzte und des OLAP-Tools dargestellt. Diese Berechnung zeigt auf, wie sehr die Angabe von Patienten und Ärzten die Rangfolge der Risikoeinschätzung des OLAP-Tools reflektieren und entsprechen. Der Vergleich der Untergruppen innerhalb der Patientengruppe erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Tests.

## 2.2 Risikowahrnehmung der PML (Studie 2)

### 2.2.1 Informationsfaltblatt und Fragebogen

Ein dreiseitiges Informationsblatt (im Folgenden auch als „Faltblatt“ bezeichnet) wurde erstellt um den zum August 2009 aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zur Natalizumab-assoziierten Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) darzulegen. Anhand eines Fragebogens wurde der Umgang mit Risikozahlen (anhand allgemeiner Fragen als auch anhand Fragen zum PML-Risiko), den eingeschätzten Nutzen von Natalizumab, die Risikotoleranz und die Bewertung des Informationsfaltblattes ermittelt. Da beide Gruppen häufig Verständnisprobleme mit probabilistischen Aussagen im Zusammenhang mit therapeutischen Effekten haben (Gingerenzer et al., 2007), erhielten Patienten und Ärzte einen Fragebogen mit den gleichen Fragen zu den Wahrscheinlichkeitsaussagen sowie zur persönlichen Risikowahrnehmung (siehe 9.7).

### 2.2.2 Studienteilnehmer

Zur Untersuchung der Risikowahrnehmung in der Immuntherapie erhielten alle konsekutiven Patienten der MS-Sprechstunde des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (n=45) sowie dem kooperierenden Universitätsklinikum Regensburg (n=24), die im Zeitraum zwischen September und November 2009 mit Natalizumab therapiert wurden oder im Entscheidungsprozess einer Natalizumab waren, das Informationsblatt und den Fragebogen. Die Patienten wurden gebeten das Faltblatt zu lesen und den Fragebogen vor der Natalizumab-Infusion (n=64) oder während des Entscheidungsprozesses die Natalizumab-Therapie zu beginnen (n=5) auszufüllen. Alle Patienten willigten ein an der Untersuchung der Risikowahrnehmung teilzunehmen. Zudem erhielten alle Neurologen des Universitätsklinikum in Regensburg (n=32) sowie alle Neurologen niedergelassener Praxen und neurologischer Institute in Hamburg und Umgebung (n=160) ein Informationsfaltblatt als auch einen Fragebogen und wurden gebeten an der Studie teilzunehmen. Die Rücklaufquote der Ärzte lag bei n=26 (81,0 %) in Regensburg und n=40 (25,0 %) in Hamburg.

### 2.2.3 Durchführung der Datenerhebung

Die Teilnehmer wurden nach dem grob geschätzten, aktuellen PML-Risiko von Natalizumab-therapierten Patienten gefragt. Die möglichen Lösungsvorschläge waren 1:100.000, 2:10.000; 1:1000 und 5:1000. Zum aktuellen Stand des Studienbeginns (September 2009) betrug die PML Fallzahl 15 auf 60.000 Natalizumab-behandelte Patienten. Im Oktober 2009 waren es 23 PML-Fälle auf 60.000 Patienten, sodass sich ein PML-Risiko zwischen 1:4000 und 1:3000 ergab. Das Informationsfaltblatt wurde im Oktober 2009 entsprechend verändert (siehe 9.6). Ein geschätztes Risiko von „1:1000“ wurde zu Studienbeginn und ab Oktober 2009 ein geschätztes Risiko von „ca. 1:1000“ und „ca. 2:10.000“ als richtig angesehen.

Darüber hinaus wurde die allgemeine Risikoverständnis anhand einer Frage aus dem Risikofragebogen „Medical Data Interpretation Test“ (Frage 9) (Schwartz et al., 2005) beurteilt.

Um die Risikowahrnehmung zu untersuchen, wurden die Patienten anhand einer visuellen Analogskala (0=geringes Risiko, 10=hohes Risiko) nach dem erwarteten persönlichen PML-Erkrankungsrisiko als auch nach dem Erkrankungsrisiko einer Referenzgruppe gefragt. Beim direkten Vergleich sollten die Patienten ihr Erkrankungsrisiko mit einer vergleichbaren MS-Patienten-Kohorte (vergleichbarer Krankheits- und Behandlungsverlauf sowie Dauer der Therapie mit Natalizumab) gegenüberstellen. Bei dem indirekten Vergleich sollten die Patienten anhand von zwei Fragen angeben, wie groß ihr persönliches Risiko an einer PML zu erkranken und wie groß das allgemeine Risiko zu erkranken sei. Dabei wurden die Methoden aus der gesundheitspsychologischen Forschung nach Weinstein sowie Perloff und Fetzer angewendet (Weinstein, 1980; Perloff and Fetzer, 1986).

Um die individuelle Risikotoleranz zu beurteilen, wurden die Teilnehmer gefragt, ab welchem PML-Risiko sie ihre eigene Behandlung (Patienten) bzw. die Behandlung ihrer Patienten (Ärzte) mit Natalizumab beenden/nicht beginnen würden. Die möglichen Antwortvorschläge waren ein PML-Risiko von 1:100.000, 2:10.000, 1:100 und 1:10. Um insbesondere den Patienten eine geläufigere Erkrankung zu nennen, wurden die Studienteilnehmer gebeten zu beantworten, ab welchem Risikoverhältnis sie die Therapie mit einem fiktiven neuen MS-Medikament abbrechen würden, dass so wirksam sei wie Natalizumab aber als Nebenwirkung eine mögliche Leukämie („Blutkrebserkrankung“) zeige. Die möglichen Antwortmöglichkeiten entsprachen den oben genannten.

Die persönliche Wahrnehmung der Schwere der Erkrankung MS wurde anhand einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) bewertet. Die Endpunkte der VAS waren „MS ist eine schwere Erkrankung“ (0) und „MS ist eine eher gutartige Erkrankung“ (10). Da auch hier der Aspekt der maximalen Gehstrecke sowie der Rollstuhlabhängigkeit in die Untersuchung einbezogen werden sollte (siehe 2.1.3) zielen die Fragen zur individuellen Risikobewertung bei MS unter Natalizumab ebenfalls auf diese Kriterien ab. Um die wahrgenommene Effektivität der Natalizumab-Therapie der Studienteilnehmer zu analysieren, wurden Patienten und Ärzte gebeten zu beurteilen, wie viele Patienten mit und ohne Natalizumab-Therapie in einem Jahr eine maximale Gehstrecke von unter 100m erreichen bzw. in 10 Jahren rollstuhlabhängig sind. Für jede Frage wurden 11 Antwortmöglichkeiten vorgeschlagen: <10, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 oder 100 von 100 Patienten. Weiterhin wurden die Patienten mit denselben Antwortvorschlägen gebeten, einzuschätzen wie viele von 100 Patienten durch eine Natalizumab-Therapie keine Beeinträchtigungszunahme ausweisen. Die Patienten wurden zudem anhand einer 5-stufigen Likert Skala zu ihrer Einschätzung des persönlichen Nutzens von Natalizumab befragt (1= hilft sehr, 2= hilft etwas, 3= hilft wenig, 4= hilft eher nicht, 5= weiß ich nicht). Um den Effekt der Stimmungslage auf die Risikowahrnehmung zu untersuchen wurden die Patienten anhand einer 5-stufigen Likert Skala befragt ob sie sich in den letzten zwei Wochen deprimiert gefühlt hätten oder Interessenlosigkeit wahrgenommen hätten (1= gar nicht, 2= ein wenig, 3= mäßig, 4= ziemlich, 5= sehr).

Die Patienten und Ärzte wurden anhand des Evaluationsbogens befragt, ob:

- a) Die Informationen des Faltblattes relevant waren
- b) Die Informationen des Faltblattes verständlich waren
- c) Die Informationen des Faltblattes bekannt waren
- d) Die Informationen des Faltblattes Befürchtungen weckten oder beruhigend wirkten
- e) Der Umfang des Faltblattes angemessen war

### **2.2.4 Statistische Auswertung**

Alle Berechnungen zur Auswertung der Daten wurden mit SPSS für Windows, Version 15.0 durchgeführt.

Der Median sowie die Interquartilsabstände wurden berechnet. Die Antworten der Patienten und Ärzte wurden durch den parameterfreien Mann-Whitney-Test verglichen. Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Das Geschlecht und das Risikowissen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

## 3 Ergebnisse

---

### 3.1 Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1)

#### 3.1.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer

Die demografischen Daten, der Beeinträchtigungsgrad (anhand der EDSS nach Kurtzke gemessen), sowie die derzeitige Behandlungsform (Immuntherapie) der Patienten wurden erhoben. Von den konsekutiv angesprochenen Patienten der MS-Sprechstunde willigten 114 Patienten ein, an der Beratung mit dem OLAP-Tool teilzunehmen. Aufgrund unvollständiger Informationen wurden die Datensätze von 4 Patienten für den Vergleich mit den Einschätzungen des OLAP-Tools nicht berücksichtigt. Für 92 (80,7 %) Patienten liegen Prognoseeinschätzungen der behandelnden Ärzte vor.

Zweiundachtzig Teilnehmer (71,9 %) waren weiblichen Geschlechts, 32 (28,1 %) männlichen Geschlechts. Bei der Auswertung der Verlaufsform wurde die Einteilung nach Poser et al. (1983) verwendet (siehe 1.3.4). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag bei 92 (79,8 %) Patienten die Diagnose einer RRMS vor, 13 (11,4 %) Patienten hatten eine SPMS, 5 (4,4 %) Patienten eine PPMS und 4 (3,5 %) Patienten ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS).

Der Beeinträchtigungsgrad des Patientenkollektivs wurde anhand der EDSS bestimmt. Der Median des EDSS-Wertes der Stichprobe war 2 (interquartile range (IQR), zu Deutsch „Interquartilsabstand“ 1-3,5) und weist auf eine mäßig beeinträchtigte Kohorte hin. Der Median des Erkrankungsalter der Patienten betrug 30 Jahre (IQR 25-38,25). Die mediane Erkrankungsdauer in Monaten betrug 84 (IQR 43,5-132). Unter den Patienten blieben 65 (57,0 %) in den letzten 12 Monaten schubfrei, 33 (29,2 %) gaben einen Schub an und 15 (13,0 %) erlitten zwei oder mehr Schübe. Der Median innerhalb der Studienpopulation lag bei 1 Schub innerhalb der letzten 12 Monate (IQR 0-1).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 48 (42,1 %) Patienten eine Immuntherapie. Darunter erhielten 17 (14,9 %) Patienten Glatirameracetat, 20 (17,5 %) Interferone, 2 (1,8 %) Mitoxantron, 8 (7,0 %) Natalizumab und 1 (0,9%) Azathioprin. Davon sahen 13 (11,4 %) einen sehr großen, 26 (22,8 %) einen großen und 9 (7,9 %) einen unklaren, geringen oder nur sehr geringen persönlichen Therapienutzen. Die übrigen Studienteilnehmer (n=66) wurden mit keiner der oben genannten Substanzklassen therapiert.

Anhand einer 5-stufigen Likert Skala sollten die teilnehmenden Patienten angeben, wie stark ihre subjektive Beeinträchtigung innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. des letzten Jahres zugenommen habe. Die möglichen Antworten waren „gar nicht“, „ein bisschen“, „etwas mehr“, „stark“ und „sehr stark“. Es gaben 65 (57,0 %) Patienten an, gar keine Beeinträchtigungszunahme während der letzten 4 Wochen verspürt zu haben. Nur 12 (10,5 %) Patienten gaben eine starke oder sehr starke Beeinträchtigungszunahme an. Innerhalb des vergangenen Jahres kam es bei 43 (37,7 %) Patienten zu keiner und bei 19 (16,7 %) zu einer starken bzw. sehr starken Beeinträchtigungszunahme.

Die Patienten stuften eine Rollstuhlabhängigkeit als eine bedeutsame Lebenseinschränkung ein. Diese Beeinträchtigung wurde anhand einer VAS beurteilt. Der Median lag bei 8 (IQR 6,5-9,5), wobei der Endpunkt 10 „das Schlimmste was ich mir vorstellen kann“ bedeutete.

Im Folgenden werden die demografischen Daten des Patientenkollektivs tabellarisch dargestellt.

<b>Patientenkollektiv (n=114)</b>	
weiblich/männlich	82/32
RRMS	91
SPMS	13
PPMS	5
CIS	4
EDSS <sup>a</sup>	2 (1-3,5)
Erkrankungsalter (Jahre)	30 (25-38.25)
Anzahl Schübe in den letzten 12 Monaten	0 (0-1).
Immuntherapie/Keine Therapie	48/66

Die Daten stellen den Medianwert sowie den Interquartilsabstand in Klammern dar.

<sup>a</sup> EDSS= Expanded-Disability-Status-Scale

**Tabelle 2: Demografische Daten des Patientenkollektivs**

### 3.1.2 Einschätzungen zur Prognose

Im Hinblick auf die Auswertung zur Einschätzung der Prognose wurden verschiedene Parameter der Krankheitsprogression betrachtet. Die Einschätzungen einen EDSS-Wert von 6 oder höher in den kommenden 1 bzw. 3 Jahren zu erreichen, sowie die erwartete Schubrate in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten wurden betrachtet und vergleichend für Patienten, Ärzte und das OLAP-Tool ausgewertet. Da auf dem Fragebogen für die

Studienteilnehmer mehr Faktoren der Krankheitsprogression abgefragt wurden als durch das OLAP-Tool dargestellt werden, werden diese Aspekte am Ende dieses Kapitels gesondert erwähnt und betrachtet.

### 3.1.2.1 Krankheitsprogression

Es wurde die Fähigkeit von Patienten und Ärzten untersucht, inwieweit sie das individuelle Risiko einen EDSS-Wert von 6 oder höher innerhalb von 1 bzw. 3 Jahren zu erreichen, einschätzen können. Diese Angaben wurden mit denen des OLAP-Tools verglichen. Bei der Berechnung der absoluten Differenzen zwischen den Angaben von Patienten und Ärzten sowie des OLAP-Tools zeigte sich, dass die Angaben der Ärzte näher an denen des OLAP-Tools lagen als die der Patienten. Während die Patienten einen Unterschied von 12 Prozentpunkten (EDSS-Wert 6 in 1 Jahr) bzw. 18 Prozentpunkten (EDSS-Wert 6 in 3 Jahren) zum OLAP-Tool aufwiesen, lagen die Angaben der Ärzte signifikant dichter an denen des OLAP-Tools (Differenz von 5 Prozentpunkten bzw. 11 Prozentpunkten; Wilcoxon Test  $p < 0,001$  und  $p = 0,008$ ).

Im Hinblick auf die Einschätzung einen EDSS-Wert von 6 oder höher im nächsten Jahr zu erreichen, wurden die Korrelationen zwischen dem OLAP-Tool und den Patienten/Ärzten berechnet. Es zeigten sich folgende Korrelationen zwischen dem OLAP-Tool und

- a) den Patienten vor der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(108) = 0,33$ ;  $p = 0,001$
- b) den Patienten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(108) = 0,38$ ;  $p < 0,001$
- c) den Ärzten:  $\rho(90) = 0,59$ ;  $p < 0,001$

Im Hinblick auf die Einschätzung einen EDSS-Wert von 6 oder höher in den nächsten drei Jahren zu erreichen zeigten sich folgende Korrelationen zwischen dem OLAP-Tool und

- a) den Patienten vor der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(108) = 0,45$ ;  $p < 0,001$
- b) den Patienten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(108) = 0,42$ ;  $p < 0,001$
- c) den Ärzten:  $\rho(90) = 0,62$ ;  $p < 0,001$

Weiterhin lässt sich feststellen, dass die Patienten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool keine signifikante Veränderung in der Risikoeinschätzung im Vergleich zu vorher zeigten (nach 1 Jahr: 11,6 % vs. 11,5 %;  $p = 0,341$  bzw. nach 3 Jahren: 15,2 % vs. 14,0 %;  $p = 0,694$ ).

Zusammenfassend zeigte sich eine übereinstimmende Einschätzung im Hinblick auf die Progressionsrate, zwischen Patienten, Ärzten und dem OLAP-Tool. Die absoluten Differenzen zwischen den Studienteilnehmern und dem OLAP-Tool waren bei den Patienten größer als bei den Ärzten. Bei beiden Gruppen waren die absoluten Differenzen

zum OLAP-Tool im Langzeitverlauf (EDSS-Wert 6 oder höher in 3 Jahren) etwas schlechter, als für den Kurzzeitverlauf (EDSS-Wert 6 oder höher in 1 Jahr). Bezogen auf die Korrelationen von den Einschätzungen der Studienteilnehmer und dem OLAP-Tool gab es keinen Unterschied im Kurz- oder Langzeitverlauf. Die Ärzte zeigten jedoch gegenüber den Patienten einen stärkeren Zusammenhang zu den Angaben des OLAP-Tools. Weiterhin kam es bei den Patienten durch die Arbeit mit dem OLAP-Tool zu keiner Veränderung der Einschätzung der Prognose.

### 3.1.2.2 Schubrate

Bei der Einschätzung zur Schubrate lagen die Erwartungen der Studienteilnehmer geringfügig unter denen des OLAP-Tools. Im Hinblick auf die Einschätzung der Schubrate in den kommenden 6 Monaten zeigten sich keine Unterschiede in der absoluten Differenz zum OLAP-Tool zwischen den Patienten und Ärzten. Die Ärzte lagen mit Ihrer Einschätzung der Schubrate in den kommenden 18 Monaten jedoch dichter an denen des OLAP-Tools als die Patienten. Die absolute Differenz zwischen den Einschätzungen der Patienten und denen des OLAP-Tools lag bei etwa einem halben Schub in 6 Monaten (0,47 vor und 0,45 nach der Nutzung des OLAP-Tools) und 1 Schub (1,07 vor und 1,07 nach der Nutzung des OLAP-Tools) in 18 Monaten. Auch bei den Ärzten lag die absolute Differenz bei etwa einem halben Schub (0,44) in 6 Monaten und 1 Schub (0,7) in 18 Monaten. Patienten und Ärzte unterschieden sich in ihren absoluten Differenzen zum OLAP-Tool nicht signifikant.

Im Hinblick auf die Einschätzung wie viele Schübe in den nächsten 6 Monaten erwartet werden, wurden die Korrelationen zwischen dem OLAP-Tool und den Patienten/Ärzten berechnet. Es zeigten sich folgende Korrelationen zwischen dem OLAP-Tool und

- a) den Patienten vor der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(110)=0,26$ ;  $p=0,005$
- b) den Patienten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(110)=0,29$ ;  $p=0,002$
- c) den Ärzten:  $\rho(92)=0,31$ ;  $p=0,003$

Im Hinblick auf die Einschätzung wie viele Schübe in den nächsten 18 Monaten erwartet werden, zeigten sich folgende Korrelationen zwischen dem OLAP-Tool und

- a) den Patienten vor der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(110)=0,41$ ;  $p<0,001$
- b) den Patienten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool:  $\rho(110)=0,41$ ;  $p<0,001$
- c) den Ärzten:  $\rho(92)=0,3$ ;  $p=0,004$

Die Patienten zeigten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool keine Veränderung hinsichtlich ihrer erwarteten Schübe in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten (0,19 vs. 0,17;  $p=0,249$  bzw. 0,58 vs. 0,61;  $p=0,257$ ).

Zusammenfassend lassen sich folgende Beobachtungen festhalten: Die Einschätzungen der Studienteilnehmer bezüglich der erwarteten Schübe im kurzzeitigen Verlauf (6 Monate) als auch die Einschätzungen im Langzeitverlauf (18 Monate) lagen nur geringfügig unter denen des OLAP-Tools. Dabei unterschieden sich die absoluten Differenzen zum OLAP-Tool zwischen den Patienten und den Ärzten nicht. Die Einschätzungen der Patienten veränderten sich nach der Exposition mit dem OLAP-Tool nicht. Weiterhin zeigt sich, dass die Kalibration der Studienteilnehmer auf das OLAP-Tool hinsichtlich der Schubrate unerheblich schlechter ist als die Kalibration der Einschätzung einen EDSS-Werte von 6 oder höher innerhalb von 6 bzw. 12 Monaten zu erreichen ( $\rho=0,26-0,41$  vs.  $\rho=0,33-0,62$ ).

### **3.1.2.3 Weitere Parameter der Krankheitsprogression**

Die nachfolgenden Parameter werden durch das OLAP-Tool nicht berücksichtigt, sodass hier nur eine Auswertung der Angaben von Ärzten und Patienten erfolgt. Betrachtet wurden die Angaben zur Progression der Erkrankung in den nächsten 4 Wochen bzw. 12 Monaten sowie die erwartete Rollstuhlabhängigkeit in den nächsten 2 bis 10 Jahren.

Die Patienten zeigen nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool eine Veränderung bezüglich der Einschätzungen zur Progression der Erkrankung. Dabei veränderte sich die erwartete Rollstuhlabhängigkeit nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool. Der geschätzte Anteil von 100 MS Patienten, die innerhalb von 10 Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen sind, war bei den Patienten nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool geringer als zuvor (14,6 % vs. 11,2 %;  $p=0,002$ ). Die Ärzte erwarteten nach 10 Jahren signifikant mehr rollstuhlabhängige Patienten, als die Patienten vor und nach der Nutzung des OLAP-Tools (18 % vs. 14,6 %;  $p=0,036$  bzw. 18 % vs. 11,2 %;  $p=0,001$ ).

Um die geschätzte Progression der Erkrankung in den nächsten 4 Wochen bzw. 12 Monaten zu untersuchen wurden die Studienteilnehmer gebeten anhand einer 5-stufigen Likert Skala anzugeben, wie stark die geschätzte Krankheitsprogression sein wird. Dabei bedeutete 0=gar nicht und 4=sehr stark. Insgesamt gaben sowohl Patienten als auch Ärzte an, dass sie innerhalb der kommenden 4 Wochen eher gar keine Beeinträchtigungszunahme erwarten und in den nächsten 12 Monaten mit einer geringen Zunahme der Beeinträchtigung rechnen. Es zeigten sich weder signifikante

Veränderungen in den Angaben der Patienten vor und nach der Nutzung des OLAP-Tools, noch lagen signifikante Unterschiede in den Angaben der Patienten und behandelnden Ärzte vor

Anhand der nachfolgenden Tabelle werden die Einschätzungen von Patienten vor und nach der Nutzung des OLAP-Tools gegenüber gestellt. Weiterhin werden die Einschätzungen der Patienten denen der Ärzte vergleichend dargestellt.

	Patienten vor OLAP n=110	Patienten nach OLAP n=110	p Patienten vor OLAP vs. Patienten nach OLAP	Ärzte n=92	p Patienten vor OLAP vs. Ärzte	P Patienten nach OLAP vs. Ärzte
<b>Progression in den nächsten</b>						
4 Wochen	0,35 (0,71)	0,32 (0,78)	0,29	0,11 (0,35)	0,002	0,012
12 Monaten	0,67 (0,88)	0,60 (0,92)	0,147	0,73 (0,61)	0,557	0,102
<b>Rollstuhlabhängigkeit (%) in</b>						
2 Jahren	5,7 (13,3)	5,1 (10,0)	0,798	6,2 (11,1)	0,382	0,444
10 Jahren	14,6 (23,3)	11,21 (17,5)	0,002	18,0 (22,9)	0,036	0,001

Die Daten stellen den Mittelwert oder die Prozentzahl dar, in Klammern ist die SD dargestellt. Alle p-Werte basieren auf den Wilcoxon-Rangsummen-Test

Tabelle 3: Risikoeinschätzungen von Patienten und Ärzten

### 3.1.2.4 Aufteilung der Studiengruppe nach Patientencharakteristika

Um zu untersuchen, ob Patienten mit unterschiedlichen Charakteristika bezogen auf Erkrankungsdauer, EDSS-Wert und Schubrate in den vergangenen 12 Monaten differente Ansichten bezüglich der Risikoeinschätzung aufweisen wurde das Patientenkollektiv zusätzlich in Untergruppen aufgeteilt und die Prognoseeinschätzung der jeweiligen Gruppen verglichen.

Das Patientenkollektiv wurde in Untergruppen mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren (<2 Jahre, n=23), zwischen 2 und 10 Jahren (>2<10 Jahre, n=60) sowie mehr als 10 Jahren (>10 Jahre, n=31) aufgeteilt. Weiterhin erfolgte eine Unterteilung nach dem EDSS-Wert. Das Patientenkollektiv wurde in Untergruppen mit einem EDSS-Wert

von 0,0-2,5 (n=65) und einem EDSS-Wert von 3,0-5,0 (n=40) aufgeteilt und auf signifikante Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen bewertet. Zuletzt wurde das Patientenkollektiv, je nach Anzahl der stattgehabten Schübe in den letzten 12 Monaten, in zwei Untergruppen aufgeteilt. Patienten mit keinem Schub in den letzten 12 Monaten (n=65) und Patienten mit mindestens einem Schub (n=48) wurden einander gegenübergestellt, um zu untersuchen, ob aus einer unterschiedlichen Dynamik der Erkrankung eine abweichende Risikobewertung resultiert.

Bei allen drei Aufteilungen des ursprünglichen Patientenkollektivs wurden die Aussagen der Patientenuntergruppen vor der Benutzung des OLAP-Tools verglichen. Untersucht wurden hierbei die Fragen nach den erwarteten Schüben in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten, sowie nach der Prozentzahl von MS-Patienten, die nach 1 bzw. 3 Jahren einen EDSS-Wert von 6 oder höher erreicht haben bzw. innerhalb der nächsten 2 bzw. 10 Jahre rollstuhlabhängig sind.

Bei der Betrachtung der Untergruppen fällt auf, dass Patienten mit einer Erkrankungsdauer von <2 Jahren signifikant mehr Schübe in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten erwarteten, als Patienten mit einer Erkrankungsdauer von >2<10 Jahren. Der Mittelwert lag bei 6 Monaten bei 0,52 vs. 0,10 Schüben;  $p=0,02$  und bei 18 Monaten bei 1,35 vs. 0,40 Schüben;  $p=0,034$ . Auch im Vergleich zu Patienten mit einer Erkrankungsdauer von >10 Jahren erwarteten Patienten mit einer Erkrankungsdauer von <2 Jahren signifikant mehr Schübe in den nächsten 6 Monaten (0,43 vs. 0,13;  $p=0,038$ ).

Patienten mit einer Erkrankungsdauer von >10 Jahren erwarteten signifikant mehr Fälle einer Rollstuhlabhängigkeit in den kommenden 2 Jahren, als Patienten mit einer Erkrankungsdauer von <2 Jahren (2,9 % vs. 10,4 %;  $p=0,023$ ).

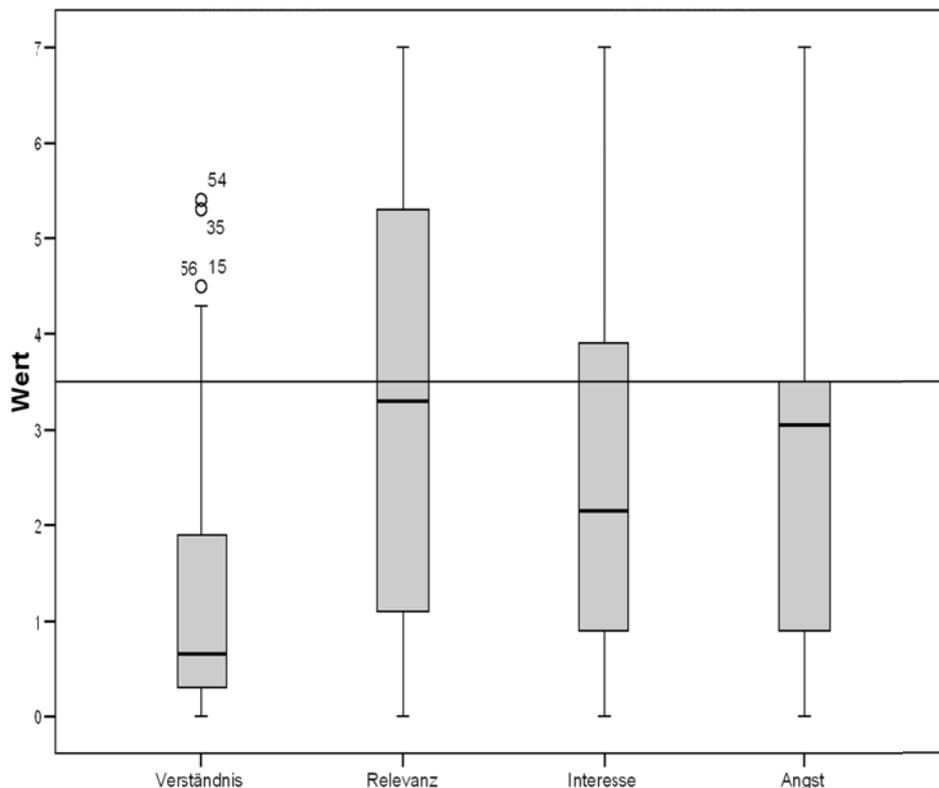
Patienten mit einem EDSS-Wert von 3,0-5,0 erwarteten im Vergleich zu Patienten mit einem EDSS-Wert von <3,0, signifikant mehr Rollstuhlabhängige in den nächsten 2 bzw. 10 Jahren (3,6 % vs. 8 %;  $p=0,05$  bzw. 7,8 % vs. 16,8 %;  $p=0,029$ ).

Bei der Untergliederung der Patienten nach ihrer Anzahl stattgehabter Schübe in den letzten 12 Monaten zeigte sich, dass Patienten in der Untergruppe mit mindestens 1 Schub in den vergangenen 12 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne Schub, signifikant mehr Schübe in den kommenden 6 bzw. 18 Monaten erwarteten als Patienten ohne Schub (0,062 vs. 0,354;  $p=0,005$  bzw. 0,169 vs. 1,042;  $p=0,001$ ).

### 3.1.3 Akzeptanz des OLAP-Tools

In der Befragung gaben 80 (73 %) Patienten an, dass sie zuvor kein ärztliches Gespräch bezüglich ihrer Prognose geführt haben. Wiederum nur 12 (11 %) Patienten gaben an, dass sie gern mehr Informationen bezüglich ihrer Prognose hätten.

Anhand einer 7 cm visuellen Analogskala (VAS) beurteilten die Patienten inwieweit die Arbeit mit dem OLAP-Tool verständlich (0=gut verständlich, 7=schwer verständlich), relevant (0=unwichtig, 7=wichtig), Interesse weckend (0=Interesse weckend, 7=kein Interesse weckend) und beruhigend (0=beruhigend, 7=Befürchtungen weckend) war.



Verständnis: 0=gut verständlich; 7=schwer zu verstehen  
 Relevanz: 0=unwichtig; 7=wichtig  
 Interesse: 0=Interesse weckend; 7=kein Interesse weckend  
 Angst: 0=beruhigend; 7=Befürchtungen weckend

Abbildung 1: Akzeptanz OLAP-Tool

Das Verständnis wurde mit einem Median von 0,65 (IQR 0,28-1,65) eingestuft. Die Beurteilung der Relevanz des OLAP-Tools wurde mit einem Median von 3,3 (IQR 1,1-5,4) angegeben. Ein Median von 2,15 (IQR 0,9-4,0) wurde in der Kategorie Interesse benannt. Das Angstgefühl wurde mit einem Median von 3,05 (IQR 0,9-3,5) bewertet.

Die Studienteilnehmer wurden weiterhin gefragt, ob das OLAP-Tool ihre persönliche klinische Situation (Verlaufsform, Dauer und Beeinträchtigung) gut erfasst. Nur 53 (46,5 %) Patienten gaben an, dass die Erfassung ihrer Situation angemessen war, 46 (40,6 %) waren sich unsicher und 12 (10,5 %) Patienten gaben an, dass ihre klinische Situation nicht korrekt erfasst wurde. Das OLAP-Tool anderen MS-Patienten weiterempfehlen, würden nur 54 (47,4 %) Teilnehmer, 37 (32,5 %) waren sich unsicher und 21 (18,4 %) würden das OLAP-Tool nicht weiterempfehlen. Insgesamt gaben nur 17 (14,9 %) Patienten an, dass sie gerne früher einen Zugang zu dem OLAP-Tool gehabt hätten.

## 3.2 Risikowahrnehmung der PML (Studie 2)

### 3.2.1 Demografische Daten der Studienteilnehmer

Die demografischen Daten sowie der Beeinträchtigungsgrad der Patienten (anhand der EDSS nach Kurtzke gemessen) wurden erhoben. Die Ärzte wurden nach ihrer klinischen Erfahrung (anhand von Jahren gemessen) und MS-Expertise (anhand einer 4-stufigen Likert Skala gemessen; 1=sehr große, 4=geringe Expertise) gefragt.

In dem Patientenkollektiv (n=69) waren 45 (65,2 %) Teilnehmer weiblichen Geschlechts und 24 (34,8 %) männlichen Geschlechts. Davon wiesen 53 (76,8 %) einen RRMS Verlauf und 9 (13 %) einen SPMS Verlauf mit Schüben auf. Bei 7 (10,1 %) war der Verlauf unbekannt.

Das Alter der Studienteilnehmer lag im Median bei 40 (IQR 34-46) Jahren. Die Erkrankungsdauer betrug im Median 11 (IQR 6-7) Jahre. Der Beeinträchtigungsgrad der Patienten wurde anhand der EDSS bestimmt. Der mediane EDSS-Wert der Stichprobe lag bei 4 (IQR 2,5-5). Die Natalizumab-Therapie wurde im Median seit 21 (IQR 17-33) Monaten durchgeführt.

Im Folgenden werden die demografischen Daten des Patientenkollektivs aus Hamburg denen aus Regensburg tabellarisch gegenübergestellt.

	Alle (n=69)	Regensburg (n=24)	Hamburg (n=45)	p
Alter (Jahre)	40 (34-46)	42 (33-46)	38 (34-46)	0,605
weiblich/männlich	45/24	19/5	26/19	0,085
Erkrankungsdauer (Jahre)	11 (6-17)	15 (10-19)	8 (5-15)	<0,001
EDSS <sup>a</sup> (n=56)	4 (2,5-5)	4 (3-6)	3,5 (2,5-5)	0,410
Natalizumab-Therapie (Monate)	23 (17-33)	31(23-34)	20 (12-31)	0,002

Die Daten stellen den Medianwert sowie den Interquartilsabstand in Klammern dar.

Alle p-Werte basieren auf Mann-Whitney-U-Tests, mit Ausnahme der Gegenüberstellung der Geschlechter, die auf dem Chi-Quadrat-Test basieren.

<sup>a</sup> EDSS= Expanded-Disability-Status-Scale

**Tabelle 4: Demografische Daten des Patientenkollektivs**

Sechshundsechzig Neurologen nahmen bei der Untersuchung zur Risikowahrnehmung teil. Das Alter der teilnehmenden Ärzte lag im Median bei 40 (IQR=31,5-48,5) Jahren, die mediane Berufserfahrung lag bei 11 (IQR=3,5-20) Jahren. Anhand einer 4-stufigen Likert Skala wurden die Neurologen gebeten, ihre persönliche MS-Expertise einzuschätzen (1=sehr große Expertise, 4=geringe Expertise). Der Median lag hier bei 1 (IQR=1-2). Dreißig (45 %) Ärzte gaben eine sehr große bis große MS-Expertise vorweisen zu können, 27 (40,9 %) gaben eine mäßige MS-Expertise an und nur 9 (13,6 %) sahen eine geringe persönliche MS-Expertise. Insgesamt zeigt sich hier ein Ärztekollektiv mit einer hohen MS-Expertise.

Im Folgenden werden die demografischen Daten des Ärztekollektivs aus Hamburg denen aus Regensburg tabellarisch gegenübergestellt.

	Alle (n=66)	Regensburg (n=26)	Hamburg (n=40)	p
Alter (Jahre)	40 (31,5-48,5)	33 (28-41)	45 (33-52)	0,003
weiblich/männlich	31/35	10/16	21/19	0,261
Ärztlich tätig seit (Jahre)	11 (3,5-20)	8 (1-15)	16 (5-23)	0,017
MS-Expertise <sup>a</sup>	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,02

Die Daten stellen den Medianwert sowie den Interquartilsabstand in Klammern dar. Alle p-Werte basieren auf Mann-Whitney-U-Tests, mit Ausnahme der Gegenüberstellung der Geschlechter, die auf dem Chi-Quadrat-Test basieren.

<sup>a</sup> Bezieht sich auf eine 4-stufige Likert Skala; 1=sehr große, 2=große, 3=mäßige, 4=geringe Expertise

**Tabelle 5: Demografische Daten des Ärztekollektivs**

### 3.2.2 Natalizumab-Nutzen

Die MS wurde von den Patienten als schwerwiegendere Erkrankung angesehen als von Ärzten. Den Schweregrad der Erkrankung wurde anhand einer visuellen Analogskala beurteilt. Ebenfalls wurde die Wirksamkeit von Natalizumab bei Patienten höher eingeschätzt als von den teilnehmenden Ärzten. In Bezug auf das Risiko der Verminderung der Gehstrecke auf weniger als 100m in 1 Jahr gaben die Patienten an, dass Natalizumab eine Reduktion des Risikos von 40 % auf 10 % erreicht. Die Ärzte hingegen erwarteten eine weit geringere Reduktion des Risikos (10 % auf <10 %).

Anhand der nachfolgenden Tabelle werden die Angaben von Patienten und Ärzten gegenübergestellt.

	Patienten	Ärzte	p
MS ist eine schwerwiegende Erkrankung (VAS) <sup>a</sup>	8,5 (6,5-9,5)	6,5 (5,7-8,2)	<0,001
Risiko einer maximalen Gehstrecke <100m in 1 Jahr <sup>b</sup>			
- Ohne Natalizumab	40 % (20-50)	10 % (0-30)	<0,001
- Mit Natalizumab	10 % (<10-30)	<10 % (<10-20)	0,062
Risiko einer Rollstuhlabhängigkeit in 1 Jahr <sup>b</sup>			
- Ohne Natalizumab	40 % (20-60)	30 % (20-40)	0,081
- Mit Natalizumab	10 % (<10-30)	10 % (<10-20%)	0,956
Patienten ohne Progression der Erkrankung unter Natalizumab in 2 Jahren Therapie <sup>b</sup>	50 % (30-70)	50 % (30-70)	0,931
Fortsetzen/Beginnen der Therapie mit Natalizumab (VAS) <sup>a</sup>	9,0 (5,1-9,5)	6,1 (3,7-7,5)	<0,001

Die Daten stellen den Medianwert sowie den Interquartilsabstand in Klammern dar. Alle p-Werte basieren auf Mann-Whitney-U-Tests

<sup>a</sup> Visuelle Analog Skala (VAS), 10 cm. 10= schwerwiegende Erkrankung; hohe Bereitschaft die Therapie fortzusetzen.

<sup>b</sup> Prozentzahlen bewertet als: <10, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 oder 100

**Tabelle 6: Wahrnehmung des Nutzen von Natalizumab von Patienten (n=69) und Ärzten (n=66)**

Anhand einer 5-stufigen Likert Skala wurden die Patienten gebeten ihren persönlichen Nutzen unter Natalizumab zu bewerten (1= hilft sehr, 2=hilft etwas, 3=hilft wenig, 4=hilft eher nicht, 5= weiß ich nicht). Insgesamt stuften die Patienten ihren persönlichen Nutzen einer Natalizumab-Therapie als hoch ein. Der Median lag bei 1 (IQR 1-2). Fünfzig (73,5 %) Patienten gaben an, dass die Therapie ihnen sehr oder etwas helfe, 8 (11,7 %) sahen nur wenig oder eher keinen Nutzen, 10 (14,7 %) waren sich unschlüssig.

### 3.2.3 Risikoverständnis und Risikotoleranz

Das Risikoverständnis, sowie der Umgang mit Risikozahlen wurden anhand einer allgemeinen Frage sowie einer Frage zu dem PML-Risiko untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Ärzten und Patienten. Die allgemeine Risikofrage wurde von 63 (95,5 %) Ärzten und von 54 (78,3 %) Patienten korrekt beantwortet (95,5 % vs. 78,3 %, p=0,005). Die Frage zu dem PML-Risiko wurde, unter Berücksichtigung der Veränderungen des Informationsfaltblattes und der darauf folgenden Anpassung des geschätzten Risikos, von 61 (92,4 %) Ärzten und von 52 (75,4 %) Patienten richtig beantwortet (92 % vs. 76 %, p=0,01).

Nach der dem Durcharbeiten des Informationsfaltblattes wurden die Patienten anhand einer visuellen Analogskala (0=geringes Risiko, 10=hohes Risiko) nach dem erwarteten PML-Erkrankungsrisiko gefragt. Im Vergleich zu einer analogen Kohorte von MS Patienten wurde das persönliche Erkrankungsrisiko von den Studienteilnehmern mit einem Median von 3,50 (IQR 0,2-4,0) geringer eingestuft als das der Referenzgruppe. Bei dem indirekten Vergleich bewerteten die Patienten ihr persönliches Erkrankungsrisiko mit einem Median von 2,70 (IQR 0,75-5,0) und das allgemeine Erkrankungsrisiko mit einem Median von 4,5 (IQR 1,7-6,0). Die Patienten beurteilten ihr persönliches Risiko signifikant niedriger als das allgemeine Risiko an einer PML zu erkranken (2,70 vs. 4,50,  $p < 0,001$ ). Die nachfolgende Abbildung stellt das erwartete persönliche und allgemeine Erkrankungsrisiko grafisch dar.

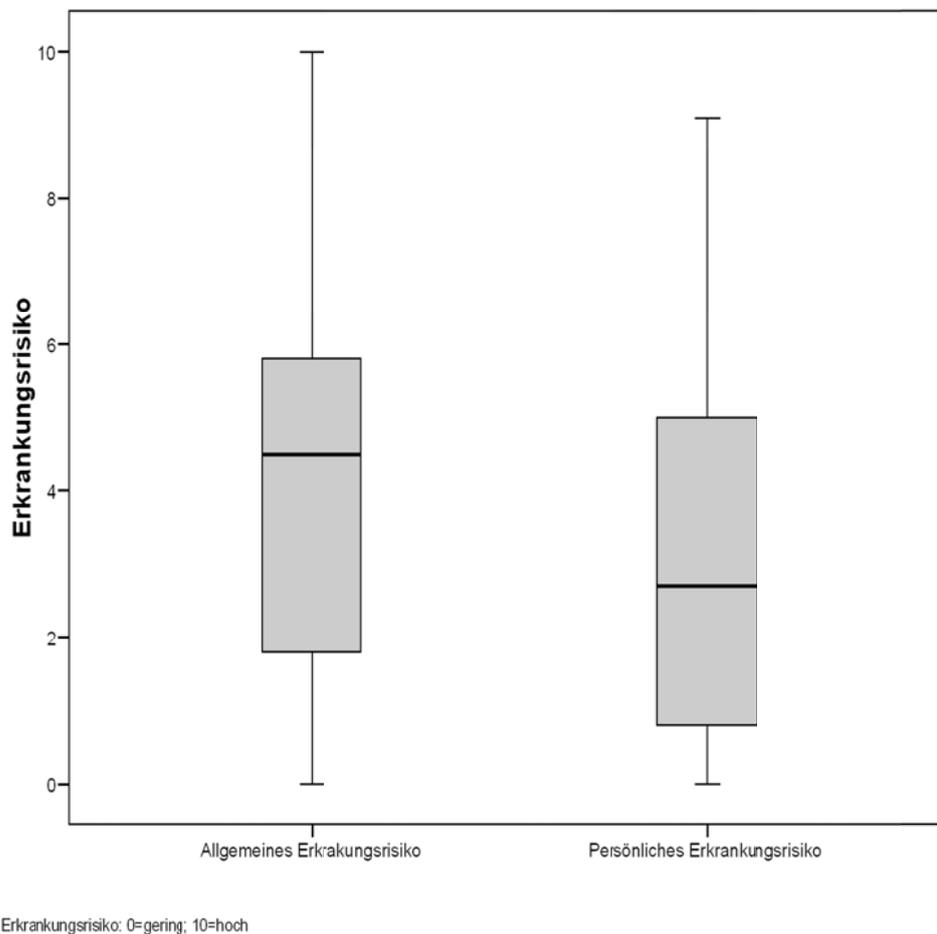
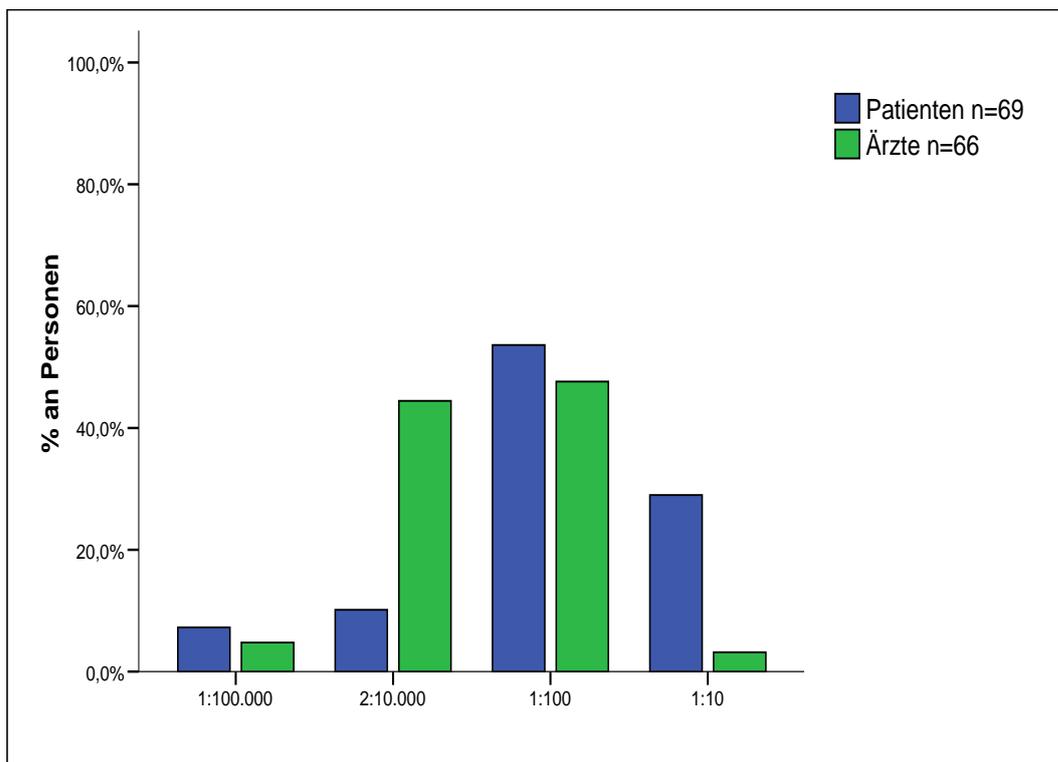


Abbildung 2: Risikoeinschätzung von Patienten (n=69)

Im Hinblick auf die Risikotoleranz und Kosten-Nutzen Abwägung einer Natalizumab-Therapie mit dem begleitenden Risiko einer PML zeigten die Patienten eine signifikant höhere Risikotoleranz im Vergleich zu den Ärzten ( $p < 0,001$ ). Bei den Ärzten würden 31 (47,0 %) die Therapie bereits ab einem PML Risiko von 2/10.000 beenden, nur 2 (3,0 %) würden erst ab einem Risiko von 1/10 die Therapie abbrechen. Wohingegen lediglich 12 (17,3 %) Patienten bereits ab einem PML Risiko von 2/10.000 die Therapie einstellen würden und 20 (29,0 %) erst ab einem PML Risiko von 1/10 einen Therapieabbruch erwägen würden. Die nachfolgende Abbildung stellt Patienten und Ärzte im Hinblick auf das PML Risiko, bei dem sie die Therapie mit Natalizumab beenden würden, gegenüber.



**Abbildung 3: Therapieabbruch bei PML Risiko: Patienten vs. Ärzte**

Bei der Auswertung der Risikotoleranz bei einem fiktiven, mit Natalizumab vergleichbar wirksamen MS-Medikament, das eine Leukämie als mögliche Nebenwirkung aufweist, gaben 19 (27,5 %) Patienten an, dass sie bei einem Leukämie Risiko ab 2/10.000 die Therapie beenden würden. Unter den Patienten würden 31 (44,9 %) ab einem Risiko von 1/100 und noch 17 (24,6 %) erst einem Leukämie Risiko von 1/10 einen Therapieabbruch erwägen. Anhand der nachfolgenden Tabelle wird die Risikotoleranz der Patienten bezüglich eines PML- und Leukämie Risikos gegenübergestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Risikotoleranz von PML oder Leukämie bei den Patienten ( $p=0,227$ ).

Abbruch bei	PML	Leukämie
1/100.000	7,2 % (5)	8,7 % (6)
2/10.000	10,1 % (7)	18,8 % (13)
1/100	53,6 % (37)	44,9 % (31)
1/10	29,0 % (20)	24,6 % (17)

Tabelle 7: Therapieabbruch bei PML- und Leukämie Risiko: Patienten (n=69)

Bei der Betrachtung der Risikotoleranz der Ärzte zeigte sich, dass 37 (58,1 %) Ärzte bei einem Leukämie Risiko ab 2/10.000 und, entsprechend der PML, nur 2 (3,0 %) Ärzte erst bei einem Risiko von 1/10 die Therapie beenden würden. Anhand der nachfolgenden Tabelle wird die Risikotoleranz der Ärzte bezüglich eines PML- und Leukämie Risikos gegenübergestellt. Bei den Ärzten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Duldung von Risiken bei PML oder Leukämie ( $p=0,235$ ).

Abbruch bei	PML	Leukämie
1/100.000	4,5 % (3)	9,1 % (6)
2/10.000	42,4 % (28)	47,0 % (31)
1/100	45,5 % (30)	36,4 % (24)
1/10	3,0 % (2)	3,0 % (2)

Tabelle 8: Therapieabbruch bei PML- und Leukämie-Risiko: Ärzte (n=66)

Die Patienten zeigten sowohl im Hinblick auf Natalizumab und der möglichen PML als auch auf das fiktive MS-Medikament mit möglicher Leukämie eine signifikant höhere Risikotoleranz als die Ärzte ( $p<0,001$  und  $p<0,001$ ). Um auszuschließen, dass die signifikant höhere Risikotoleranz der Patienten im Vergleich zu den Ärzten aufgrund eines erschwerten Umgangs mit Risikozahlen entstanden ist, wurde zusätzlich untersucht, ob es eine unterschiedliche Risikotoleranz zwischen den Patientengruppen gab, die die allgemeine Risikofrage und die PML Risiko Frage korrekt bzw. falsch beantworteten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,807$  bzw.  $p=0,341$ ).

Weiterhin zeigte sich sowohl bei den Patienten ( $\rho=-0,15$ ;  $p=0,216$ ) als auch bei den Ärzten ( $\rho=-0,02$ ;  $p=0,889$ ) keine Korrelation zwischen der persönlichen Wahrnehmung über die Schwere der Erkrankung MS und der PML-Risikotoleranz unter einer Natalizumab-Therapie.

Ebenfalls zeigte sich keine Korrelation zwischen dem erwarteten Natalizumab-Nutzen (im Hinblick auf die verbesserte Gehstrecke sowie das verminderte Risiko einer

Rollstuhlabhängigkeit) und der Risikotoleranz einer PML bei Patienten und Ärzten ( $\rho=0,08$ ;  $p=0,337$  bzw.  $\rho=0,13$ ;  $p=0,153$ ).

Anhand einer 10 cm visuellen Analogskala wurden Patienten und Ärzte befragt, ob sie nach dem Durcharbeiten des Informationsfaltblattes zu Natalizumab und dem PML-Risiko die Therapie mit Natalizumab eher fortsetzen/beginnen oder abbrechen/nicht beginnen würden. Dabei bedeuteten die Endpunkte der VAS: 10= fortsetzen/beginnen und 0= abbrechen/nicht beginnen. Insgesamt lässt sich aufzeigen, dass die Patienten eine signifikant höhere Bereitschaft (9,0 vs. 6,1;  $p<0,001$ ) zeigten eine Natalizumab-Therapie zu beginnen oder die begonnene Therapie fortzusetzen, als die Ärzte.

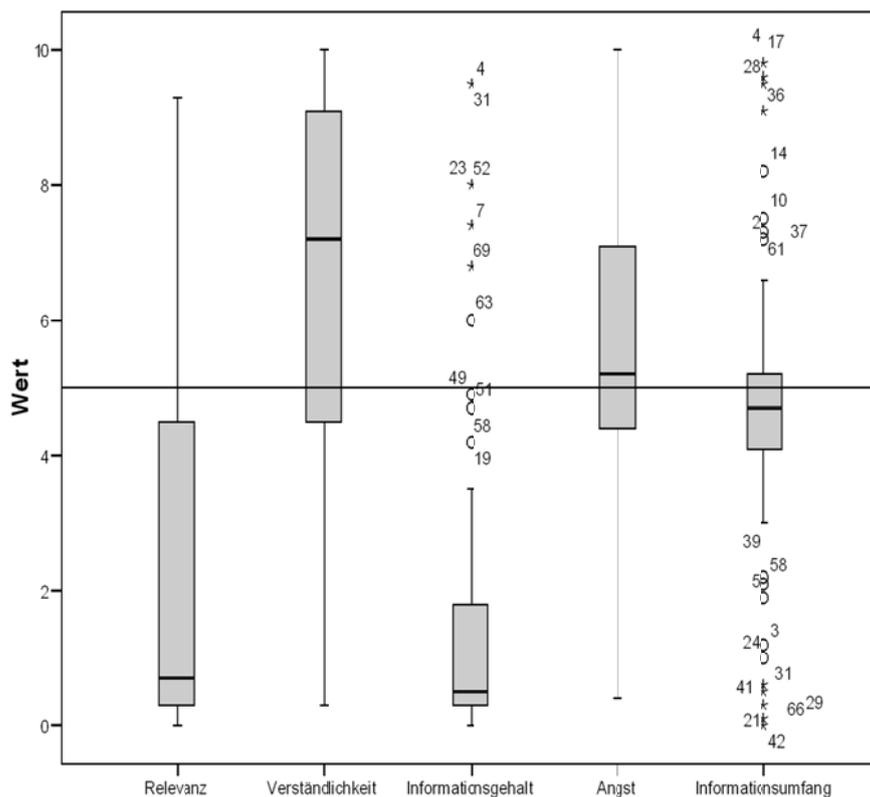
Die Patienten zeigten eine höhere Bereitschaft eine Natalizumab-Therapie fortzusetzen, wenn sie das allgemeine oder ihr persönliches PML Risiko (anhand einer 10 cm visuellen Analogskala gemessen) als gering einstufen ( $\rho=-0,55$ ;  $p<0,001$  bzw.  $\rho=-0,70$ ;  $p<0,001$ ), der erwartete persönliche Nutzen einer Natalizumab-Therapie als sehr groß eingestuft wurde ( $\rho=0,51$ ;  $p<0,001$ ), wenn sie eine höhere Risikotoleranz zeigten ( $\rho=0,38$ ;  $p=0,001$ ) oder wenn sie erwarteten, dass das Risiko einer Rollstuhlabhängigkeit durch Natalizumab reduziert würde ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,004$ ).

Anhand einer 5-stufigen Likert Skala wurden die Patienten zu ihrer Stimmung in den vorausgegangenen zwei Wochen befragt. Dabei wurde insbesondere auf eine bedrückte Stimmungslage und Interessenlosigkeit eingegangen. Bei der Auswertung der Stimmungslage gaben 51 (73,9 %) Patienten an, dass sie gar keine oder nur eine ein wenig bedrückte und deprimierte Stimmung in den vergangenen zwei Wochen wahrgenommen hätten. Es hätten sich 9 (13,0 %) mäßig und weitere 9 (13,0 %) ziemlich oder sehr deprimiert gefühlt. Ähnlich zeigte sich die Auswertung des Interessenverlustes in den vergangenen zwei Wochen. Es verspürten 51 (73,9 %) Patienten gar keinen oder nur ein wenig, 8 (11,6 %) mäßigen und 10 (14,5 %) ziemlichen oder sehr starke Interessenlosigkeit.

Bei der getrennten Betrachtung von Patienten mit ausgeprägt schlechter Stimmungslage bzw. ausgeprägtem Interessenverlust und Patienten ohne depressiven Symptomen zeigten sich kein signifikanter Unterschied in der Risikotoleranz zwischen den beiden Patientengruppen ( $p=0,65$  bzw.  $p=0,78$ ). Ebenfalls zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied in dem erwarteten persönlichen Nutzen durch Natalizumab ( $p=0,53$  bzw.  $0,53$ ).

### 3.2.4 Akzeptanz des Informationsfaltblattes

Anhand einer 10 cm visuellen Analogskala wurden die Patienten sowie Ärzte gebeten das Informationsfaltblatt zu evaluieren. Hierbei wurden die Aspekte Relevanz (0=relevant, 10=nicht relevant), Verständlichkeit (0=verständlich, 10=unverständlich), Informationsgehalt (0=neu, 10=bekannt), Effekt (0=Befürchtungen weckend, 10=beruhigende Wirkung), Informationsumfang (0=zu umfangreich, 10=angemessen) untersucht. Die Patienten stufen die Informationen des Faltblattes als relevant ein. Der Median lag bei 0,7 (IQR 0,3-4,5). Das das Faltblatt war zudem gut verständlich, der Median lag hier bei 0,5 (IQR 0,3-1,8), wobei der Informationsgehalt nur bedingt neu war, Median 7,2 (IQR 4,5-9,1). Das Faltblatt hatte weder eine Befürchtungen weckende noch eine beruhigende Wirkung, Median 5,2 (IQR 4,4-7,1) auf die Patienten, der Informationsumfang wurde mit einem Median von 4,7 (IQR 4,1-5,2) ebenfalls eher neutral bewertet.



Relevanz: 0=relevant; 10=nicht relevant  
 Verständlichkeit: 0=verständlich; 10=unverständlich  
 Informationsgehalt: 0 =neue Informationen; 10=bekannte Informationen  
 Angst: 0=Befürchtungen weckend; 10=beruhigend  
 Informationsumfang: 0=zu umfangreich; 10=nicht ausreichend

Abbildung 4: Akzeptanz Informationsfaltblatt: Patienten (n=69)

Bei der Betrachtung der Weiterempfehlungsrate zeigte sich, dass 53 (76,8 %) Patienten das Informationsfaltblatt anderen MS Patienten, die eine Natalizumab-Therapie erhalten oder sich in der Phase der Therapieentscheidung befinden, (unbedingt) weiterempfehlen würden. Nur 5 (7,2 %) würden das Faltblatt eher nicht (5,8 %) oder auf gar keinen Fall (1,4 %) weiterempfehlen.

Bei den Ärzten wurde die Relevanz des Faltblattes mit einem Median von 1,3 (IQR 0,2-3,5) hoch bewertet, die Verständlichkeit wurde mit einem Median von 0,35 (IQR 0-0,8) als leicht verständlich eingestuft. Der Informationsgehalt wurde von den Ärzten mit einem Median von 8,3 (IQR 6,1-9,7) in noch geringerem Maße als neu befunden als es bei den Patienten der Fall war. Die Wirkung des Informationsfaltblattes auf die Ärzte war eher neutral, es zeigte sich mit einem Median von 5,1 (IQR 4,7-6,8) dass von dem Faltblatt weder eine besonders beruhigende noch verunsichernde Wirkung ausging. Wie bei den Patienten wurde der Umfang der Informationen neutral bewertet, Median 4,9 (IQR 4,5-5,2).

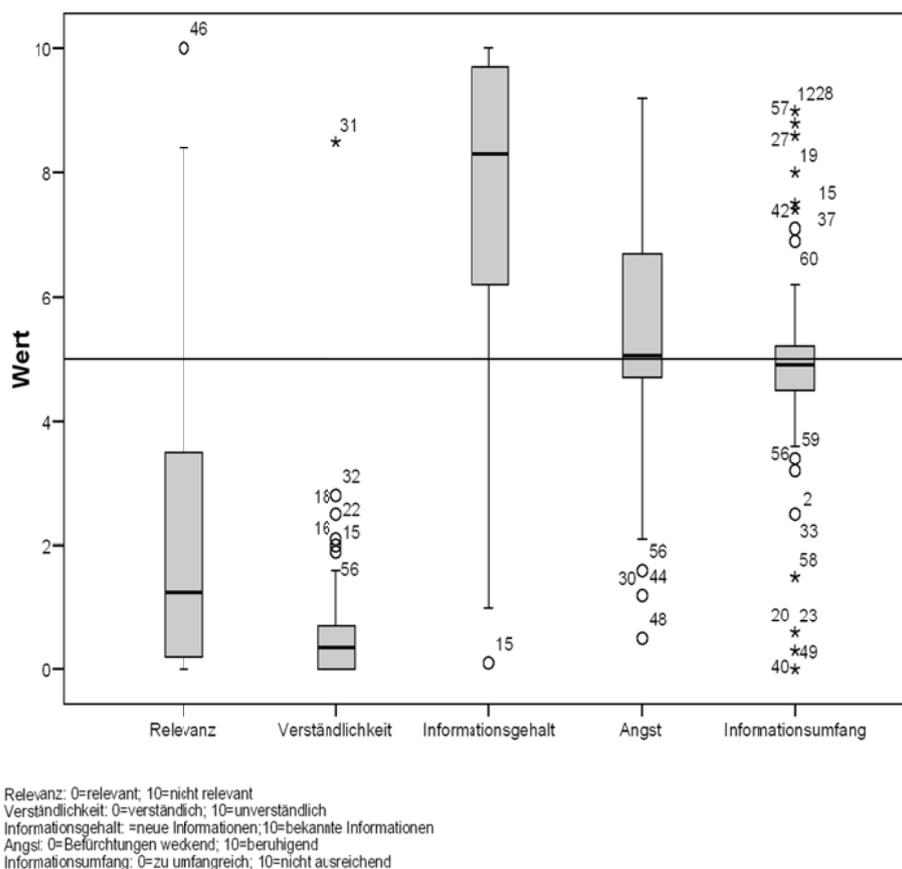


Abbildung 5: Akzeptanz Informationsfaltblatt: Ärzte (n=66)

Bei den Ärzten gaben 54 (81,8 %) Studienteilnehmer an, dass sie das Informationsfaltblatt weiterempfehlen würden, nur 4 (7,6 %) würden das Informationsblatt eher nicht für Patienten empfehlen, die sich im Entscheidungsprozess oder bereits in Therapie unter Natalizumab befinden.

Die vergleichende Auswertung der Evaluation von Patienten und Ärzten zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Beurteilung der Relevanz ( $p=0,85$ ), Verständlichkeit ( $p=0,02$ ), Informationsgehalt ( $p=0,87$ ), beunruhigenden/beruhigenden Wirkung ( $p=0,83$ ) und Informationsumfang ( $p=0,36$ ). In beiden Gruppen würde die Mehrheit das Informationsfaltblatt an MS Patienten weiterempfehlen, die im Entscheidungsprozess zum Beginn einer Natalizumab-Therapie bzw. bereits in Therapie sind.

## 4 Diskussion

---

### 4.1 Individuelle Prognoseeinschätzung (Studie 1)

Anhand dieser Arbeit wurden die Prognoseeinschätzungen von MS Patienten, ihren behandelnden Ärzten und dem so genannten OLAP-Tool verglichen. Des Weiteren wurde eine Evaluation zur Akzeptanz eines solchen Hilfsmittels zur Präsentation individualisierter Informationen durchgeführt.

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Die Studienpopulation mit 114 Patienten ist klein. Das Einschlusskriterium für die Patienten in die Studie war eine klinische Beeinträchtigung mit einem EDSS-Wert unter 6,0. Der EDSS-Wert der Studienkohorte lag bei einem Median von 2 (IQR 1-3,5) und entspricht somit einer milden bis mäßigen Beeinträchtigung. Es wurden alle konsekutiven Patienten, die im Zeitraum zwischen August und Dezember 2009 in der MS-Sprechstunde des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vorstellig waren, angesprochen. Unter der Annahme, dass Patienten mit einem gewissen Vorinteresse zu dem Thema „Prognose der MS“ eher dazu geneigt waren, an dieser Studie teilzunehmen ist die die Evaluation des OLAP-Tools möglicherweise positiver ausgefallen als es innerhalb der gesamten Population von MS-Betroffenen der Fall gewesen wäre.

Das Hauptergebnis dieser Studie zeigt, dass Patienten, Ärzte und das OLAP-Tool eine ähnliche Prognoseeinschätzung bezüglich des Risikos einen EDSS-Wert von 6 oder höher innerhalb der nächsten 1 bzw. 3 Jahre zu erreichen aufwiesen. Im Hinblick auf die absoluten Differenzen zwischen den Studienteilnehmern und dem OLAP-Tool lagen die Patienten mit ihren Einschätzungen weiter von denen des OLAP-Tools entfernt als die behandelnden Ärzte. Bei beiden Gruppen (Patienten und Ärzte) waren die absoluten Differenzen zum OLAP-Tool in der Beurteilung der im Langzeitverlauf von 3 Jahren (18 bzw. 11 Prozentpunkte) größer als im Kurzzeitverlauf von 1 Jahr (12 bzw. 5 Prozentpunkte). Die Kalibration der Studienteilnehmer auf das OLAP-Tool (bezogen auf die Rangkorrelation) unterschieden sich nicht zwischen den Einschätzungen zum Kurzzeitverlauf und Langzeitverlauf, war jedoch für die Ärzte besser als für die Patienten.

Die Einschätzungen von Patienten und Ärzten bezüglich der erwarteten Schubrate in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten waren geringfügig niedriger als die Einschätzungen des OLAP-Tools. Auch hier zeigte sich eine Korrelation zwischen den Angaben von Ärzten und Patienten und denen des OLAP-Tools, wenn auch etwas geringer als in Bezug auf

den erwarteten EDSS-Wert von 6 oder höher. Ursachen für die differierenden Angaben der Studienteilnehmer zum OLAP-Tool könnten darin liegen, dass die Patienten mit einem RRMS Verlauf in meiner Studienkohorte teilweise einer Immuntherapie unterliegen (42,1 %), wohingegen die RRMS Patienten aus dem Datensatz des OLAP-Tools nicht einer natürlichen MS-Kohorte entsprechen, sondern Patienten mit einer hochaktiven MS sind, die einer Placebo-Gruppe kontrollierter Studien angehörten.

Weiterhin war der Endpunkt „Schubrate“ unter Umständen schwerer für die Studienteilnehmer zu erfassen, als die so genannten „Meilensteine“ der Beeinträchtigung (anhand der EDSS gemessen), da diese in den meisten Prognosestudien als Endpunkte gewählt werden (siehe 1.6.1). Dies könnte die höhere Korrelation zwischen den Angaben der Studienteilnehmer sowie des OLAP-Tools hinsichtlich des EDSS-Wertes von 6 gegenüber der Schubrate erklären.

Studien zu Patienten im terminalen Stadium eines Karzinoms zeigen, dass die Einschätzung zur Prognose (Endpunkt: Mortalität) sowohl bei Patienten als auch bei Ärzten fehlerhaft ist. Ein Großteil zeigt sich zu optimistisch (Parkes, 1972; Heyse-Moore and Johnson-Bell, 1987; Mackillop and Quirt, 1997; Weeks et al., 1998). Die Rate an richtigen Einschätzungen korreliert positiv mit der Expertise und klinischen Erfahrung des Arztes. Ein engeres Verhältnis zwischen Arzt und Patienten führt jedoch zu vermehrten überoptimistischen Prognoseeinschätzungen der Ärzte (Christakis and Lamont, 2000). Diese Faktoren könnten möglicherweise auch in meiner Studie, in Bezug auf die Schubrate, Einfluss genommen haben. Die an meiner Studie teilnehmenden Ärzte waren Neurologen in Weiterbildung (n=5) und der ärztliche Leiter (n=1) der Multiple Sklerose-Sprechstunde der Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Da das Ärztekollektiv sehr klein war, und die Prognoseeinschätzungen der Ärzte nicht separat ausgewertet wurden, ist jedoch kein Rückschluss auf die Expertise und den Zusammenhang mit einer größeren prognostischen Genauigkeit möglich. Zudem wurden die Angaben zur persönlichen Einschätzung der klinischen Expertise sowie das Verhältnis zu den Patienten nicht erhoben.

Insgesamt konnte die Hypothese, dass Patienten und Ärzte eine ähnliche Prognoseeinschätzung aufweisen, bestätigt werden. Die Ärzte lagen mit ihren Einschätzungen zwar dichter an den Angaben des OLAP-Tools, dennoch wiesen die Patienten eine Korrelation mit den Angaben der Ärzte und dem OLAP-Tool auf. Entgegen der aufgestellten Hypothese führte die Arbeit mit dem OLAP-Tool jedoch, abgesehen von

---

einem Teilaspekt (Rollstuhlabhängigkeit nach 10 Jahren), zu keiner signifikanten Veränderung der Prognoseeinschätzung von den Patienten.

Die der Unterteilung des Patientenkollektivs ergab, dass die Patienten je nach Charakteristika unterschiedliche Einschätzungen zur Prognose zeigen und bestätigt die Ausgangshypothese dieser Arbeit. Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer erwarteten mehr Schübe in den nächsten 6 bzw. 18 Monaten als Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als zwei Jahren. Dieses steht im Einklang mit der Auffassung, dass zu Erkrankungsbeginn mehr Schübe auftreten, und dass im zeitlichen Verlauf die Schubrate abnimmt (Tremlett et al., 2008). Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 10 Jahren oder einem EDSS-Wert von mehr als 3,0 erwarteten hingegen weitaus mehr Fälle einer Rollstuhlabhängigkeit in den kommenden 2 Jahren als neuerkrankte Patienten und Patienten mit einem geringeren EDSS-Wert. Dieses ist gut nachzuvollziehen, da Patienten mit einem längeren Erkrankungsverlauf bereits einen höheren Beeinträchtigungsgrad aufweisen können und somit potentiell näher an einer Rollstuhlabhängigkeit sind als ein Patient mit einem sehr geringen EDSS-Wert. Patienten mit mindestens einem Schub in den vergangenen 12 Monaten erwarteten signifikant mehr Schübe im kommenden Zeitraum (6 bzw. 18 Monate) als Patienten ohne Schübe. Das Patienten mit einem längeren Erkrankungsverlauf, einem höheren Beeinträchtigungsgrad oder einer hohen Schubrate eine negativere Prognosebewertung zeigen als neu oder milder betroffene MS Patienten erklärt sich möglicherweise durch ihre persönlichen Erfahrungen. Studien weisen darauf hin, dass die Risikowahrnehmung der Patienten von persönlichen Erfahrungen mit schwerwiegenden Symptomen, kürzlich vorausgegangenen Schüben oder einer Rollstuhlabhängigkeit durch MS im näheren Umfeld abhängig sein kann. Auch psychologische Faktoren wie Angst oder Hoffnung können, insbesondere bei der Aussage zur Langzeitprognose, eine entscheidende Rolle spielen (Boeije and Janssens, 2004).

Die Evaluation des OLAP-Tools zeigte, dass die Akzeptanz des OLAP-Tools bei den Patienten ambivalent war. Die Arbeit mit dem OLAP-Tool war zwar verständlich und nicht beängstigend, die Relevanz für die Patienten und das Interesse wurden jedoch nur als mäßig bewertet. Insgesamt gaben nur 14,9 % der Patienten an, dass sie gerne schon frühzeitiger Zugriff zu dem OLAP-Tool gehabt hätten, und nur 47,4 % der Patienten würden die Arbeit mit dem Prognoserechner anderen MS-Patienten weiterempfehlen. Diese Angaben könnten damit zusammenhängen, dass das OLAP-Tool nur zeitlich begrenzte Aussagen machen können, die MS aber eine chronische Erkrankung mit einem

lebenslangen Verlauf zeigt. Beeinträchtigungen können erst nach mehreren Dekaden der Erkrankung auftreten. Weiterhin gaben nur 46,5 % der befragten Patienten an, dass sie ihr klinische Situation angemessen vom OLAP-Tool erfasst wurden. Ein möglicher Grund hierfür wäre, dass das OLAP-Tool keine medikamentösen Interventionen mit in die Berechnung der Prognose einbezieht. In einem Update des OLAP-Tools sollen ein Langzeitverlauf des natürlichen MS-Verlaufes sowie die Daten zur Therapie implementiert werden. Weiterhin wurden Daten der Interferon- $\beta$  Studie mit einer 16-jährigen Therapiedauer veröffentlicht (Ebers et al., 2010), möglicherweise könnten auch diesen Daten in den Algorithmus des OLAP-Tools ein gepflegt werden. Die Schwierigkeit besteht dennoch weiterhin in den sich immerzu verändernden Therapieoptionen für die MS, welches die Frage in den Raum stellt, ob die Daten aus den Prognosestudien, mit denen das OLAP-Tool arbeitet, die derzeitigen möglichen Prognosen korrekt darstellt. Zum anderen erklärt sich damit die Schwierigkeit einen langfristigeren und individuelleren Prognoseverlauf darstellen zu können. Als weiteren Grund für das mäßige Interesse für das OLAP-Tool gaben die Patienten an, dass sie die Relevanz klinischer Studien oder epidemiologischer Daten für eine individuelle Prognoseberatung in Frage stellten. Es wurde die Meinung vertreten, dass eine individuelle Angabe zur Prognose unmöglich sei. Diese Einstellung könnte eine Strategie der Krankheitsbewältigung („Coping“) von MS Patienten darstellen, denn wenngleich keine individuelle Prognose gestellt werden konnte, so war zumindest eine Bandbreite denkbarer Verläufe darstellbar. Seit Beginn der 80er-Jahre wurden Modelle zur Krankheitsbewältigung entwickelt, wobei das Stresskonzept von Lazarus und Folkman prägend war. In diesem Modell werden chronische Erkrankungen wie die MS als Stressoren bezeichnet, denen die Patienten mit verschiedenen Bewältigungsstrategien gegenüberstehen. Nach Folkman und Lazarus sind beim MS-Coping zwei Strategien zu finden. Das problemorientierte, instrumentelle (Veränderung des Handelns oder Verhaltens, Informationssuche) und das emotionale Coping (Wunschdenken, Schuldzuweisung an die eigene Person, Ablenkung, Vermeidung, Verleugnung) (Lazarus and Folkman, 1984). Ob in meiner Studie emotional-fokussierende Coping-Strategien zum Tragen gekommen sind kann nur vermutet werden und muss unbeantwortet bleiben. In nachfolgenden Arbeiten könnte der Einfluss von Bewältigungsstrategien auf die Prognosewahrnehmung und der Wunsch nach prognostischer Information eingehender untersucht werden, da das Coping bei MS Patienten mit ihrem chronischen, variablen und unvorhersehbaren Verlauf einen relevanten und komplexen Faktor darstellen (Thomas et al., 2006). Je nach Bewältigungsstrategie des Patienten sollte die Beratung zur Prognose individuell

angepasst werden. So könnte die Darstellung von evidenzbasierten Daten zur Prognose bei einem informationssuchenden Patienten hilfreich sein, wohingegen sie bei einem Patienten, dessen Coping-Strategie die Verdrängung ist, eher kontraproduktiv wäre.

Studien zeigen, dass Informationen zur Erkrankung und insbesondere zur Prognose der MS hochrelevant und von Patienten erwünscht sind (Heesen et al., 2004). In der von mir durchgeführten Studie gaben jedoch 73 % der Patienten an, dass zuvor keine Gespräche zur Prognose ihrer Erkrankung geführt wurden. Dies entspricht den Annahmen von Studien, dass die Kommunikation und Informationsvermittlung bei MS-Patienten unbefriedigend und verbesserungsbedürftig sei (Vickrey et al., 2005; Heesen et al., 2007) und unterstreicht die Notwendigkeit einer Verbesserung in dieser Hinsicht. Denn insbesondere eine frühzeitige und offene Kommunikation mit dem Patienten ist nötig, um eine gemeinsame Therapieentscheidung, im Sinne einer PEF, zu treffen (NICE-Guidelines, 2003). Es ist unumgänglich, dass die Patienten (und Ärzte) eine angemessene Vorstellung von der möglichen individuellen Krankheitsprogression haben, um eine Therapie mit ihren Vor- und Nachteilen richtig zu bewerten. In meiner Arbeit war die Nachfrage der Patienten nach weiterer prognostischer Information lediglich moderat. Es gaben nur 11 % der Patienten an, dass sie gern mehr Informationen bezüglich ihrer Prognose gehabt hätten. Im Vergleich zu bisherigen Studien zur Akzeptanz von Patienteninformationen bei MS-Patienten war der Anteil interessierter Patienten in meiner Arbeit deutlich geringer (Heesen et al., 2004; Heesen et al., 2006). Dies erklärt aber unter Umständen die nur mäßige Relevanz des OLAP-Tools für die Patienten. Zu beachten ist jedoch, dass die Patienten in meiner Studie erst nach der Arbeit mit dem OLAP-Tool auf dem Evaluationsbogen angeben sollten, ob sie noch weiteres Interesse an Gesprächen zur Prognose hätten. Damit bleibt offen, ob die Patienten die zuvor motiviert und interessiert waren an der Studie und Beratung mit dem OLAP-Tool teilzunehmen, nun aufgrund ausreichender Informationen oder aber durch negative Bewertung des OLAP-Tools keine weitere Informationen zur Prognose wünschen. Dies lässt sich anhand der erhobenen Daten leider nicht klären.

In der Onkologie finden sich viele Studien zu Prognosegesprächen, bei denen das Verhalten von Ärzten als auch der Wunsch der Patienten nach prognostischer Information untersucht wird. Die ärztliche Gesprächsführung unterliegt in der Regel einer der folgenden drei Strategien: Realismus, Optimismus, Vermeidung. Die realistische Gesprächsführung verhilft hierbei zu vernünftigen Entscheidungsfindungen. Hier wird die Kenntnis zur Prognose als entscheidender Faktor beschrieben (Lamont and Christakis,

2001). Eine realistische Prognoseberatung kann aber von Patienten als brutal und schonungslos empfunden werden, sodass bis zu 20 % der Patienten keine weiteren prognostischen Gespräche wünschen (Curtis et al., 2002; Fried et al., 2003; Leydon et al., 2000). Die optimistische Strategie der Gesprächsführung ist häufig erwünscht, kann jedoch im Nachhinein, bei zu optimistischen und übertriebenen prognostischen Einschätzungen, zu einem Vertrauensverlust der Patienten führen (Clayton et al., 2005; Fallowfield et al., 2002). Wie bei der MS wünschen viele Patienten in der Onkologie Gespräche zur Prognose, sodass ein Vermeiden des Themas, beispielsweise aufgrund von Sorge vor der Belastung der Patienten, sich nachteilig auswirken kann. Hagerty et al. geben zudem an, dass die Mehrheit der onkologischen Patienten ihrer Studie eine möglichst realistische und individualisierte Prognoseinformation wünschen (Hagerty et al., 2005). Anhand der Studien lässt sich keine einzig „richtige“ Strategie für Prognosegespräche festlegen. Um einen guten, für den Patienten individuellen Weg zu finden, schlagen Autoren vor, dass der Patient offen und direkt gefragt wird, wie viel prognostische Informationen er wünscht, da diese Frage über eine Entscheidungsfrage mit den Antworten „ja“ und „nein“ hinaus geht (Back and Arnold, 2006). Auf dem von mir ausgewerteten Evaluationsbogen wurde der Wunsch nach weiterer prognostischer Information zur MS gefragt, jedoch nicht detailliert in welchem Ausmaß und in welcher Form (Informationsfaltblätter, Arbeit mit Hilfsmitteln wie dem OLAP-Tool, ärztliche Gespräche), sodass hier Raum für weitere Untersuchungen bleibt. Die Kenntnis über die individuellen Ziele und Werte der Patienten kann dem Arzt dabei helfen, die angemessene Strategie der Gesprächsführung zu wählen (Hagerty et al., 2005).

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Arbeit mit dem OLAP-Tool nur auf eine moderate Akzeptanz der Patienten trifft, weiterhin wird die Wahrnehmung der Patienten zur Prognose nicht verändert, sodass die Relevanz eines solchen Hilfsmittels zur Patienteninformation zu klären bleibt. Die Hypothesen, dass das OLAP-Tool auf eine hohe Akzeptanz der Patienten trifft und ein geeignetes Instrument für die Patientenkommunikation darstellt, konnten mit diesen Ergebnissen nicht unterstützt werden. Zumindest gilt es aber festzuhalten, dass die Arbeit mit dem OLAP-Tool keine befürchtende oder negativ beeinflussende Wirkung auf die Patienten hat.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie stellt sich die Frage, ob MS-Patienten wirklich eine möglichst realistische Angabe zu ihrer Prognose wünschen und wenn ja in welchem Format diese dargestellt werden sollte. Die Ergebnisse dieser Studie könnten der erste Schritt zur Beantwortung dieser Fragen sein. In weiteren Studien könnte dieser Frage

weiter nachgegangen werden. Denkbar wären Untersuchungen zur Relevanz und Akzeptanz des OLAP-Tools nach Implementierung von den Langzeitdaten zur Darstellung der Prognose. Die psychologischen Faktoren, die eine Wirkung auf die Risikowahrnehmung und Prognoseeinschätzung haben, sowie verschiedene Coping-Strategien sollten dabei ein besonderes Augenmerk erhalten. In diesem Zuge könnte weiterhin die Übereinstimmung der Angaben von Ärzten und dem OLAP-Tool weiter geprüft werden. Weiterführend scheint es von Notwendigkeit zu sein, die Art und den Zeitpunkt der Vermittlung von Informationen zur individuellen Prognose für Patienten zu ermitteln.

## 4.2 Risikowahrnehmung der PML (Studie 2)

Anhand der Arbeit sollte das allgemeine Risikowissen sowie die individuelle Risikobewertung und –toleranz von MS-Patienten und Ärzten untersucht werden, nachdem ihnen eine evidenzbasierte Patienteninformation zur Natalizumab-Therapie und dem damit verbundenen PML-Risiko vorgelegt wurde.

Diese Studie hat einige Einschränkungen. Die Studienpopulation mit 69 Patienten ist klein. Da jedoch alle konsekutiven Patienten aus zwei verschiedenen Universitätskliniken in Deutschland, die im Zeitraum zwischen September und November 2009 mit Natalizumab therapiert wurden oder sich im Entscheidungsprozess befanden, in die Studie eingeschlossen wurden, gehe ich dennoch davon aus, dass diese Studienpopulation repräsentativ für Patienten mit MS ist. Ebenfalls ist die Kohorte der Ärzte mit 66 Teilnehmern klein, zudem lag die Rücklaufquote für die Fragebögen unter den Ärzten in Hamburg nur bei 25 %. Darunter sind überwiegend niedergelassene Neurologen. Die Rücklaufquote bei den Ärzten aus Regensburg lag bei 81 %, jedoch handelt es sich hierbei ausschließlich um Ärzte aus dem dortigen Universitätsklinikum. Bei den Ärzten aus meiner Studie handelt es sich um ein Kollektiv mit einer hohen MS-Expertise, bei der Selbsteinschätzung gaben 45,0 % der Ärzte eine sehr große bis große MS-Expertise an. Wenn angenommen wird, dass Ärzte mit einer höheren MS-Expertise eher geneigt waren, an dieser Studie teilzunehmen und eher über die aktuelle Entwicklung von Natalizumab im Bilde sind als Kollegen mit einer geringeren MS-Expertise, so kann es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen. Eine kritische Haltung gegenüber Natalizumab könnte in einer repräsentativen Kohorte möglicherweise noch höher sein und würde die Ergebnisse weiter verschärfen.

Entgegen der aufgestellten Annahme, dass Patienten einen höheren Nutzen von der Therapie mit Natalizumab erwarten, wurde der Nutzen der Therapie von Patienten und Ärzten etwa gleich eingestuft. Lediglich auf die Gehstrecke bezogen, erwarteten die Patienten eine signifikant höhere Risikoreduktion unter Natalizumab als die Ärzte. Insgesamt überschätzten sowohl Ärzte als auch Patienten den nachgewiesenen Nutzen der Natalizumab-Therapie in den durchgeführten Studien, die zu der Zulassung von Natalizumab geführt haben. Beide Gruppen gaben an, dass unter einer zweijährigen Natalizumab-Therapie 50 % der behandelten Patienten keine Krankheitsprogression zeigen. Die AFFRIM-Studie zeigt jedoch, dass lediglich 12 % der Patienten Natalizumab-bedingt keine Progression zeigen (Polman et al., 2006). Einschränkend muss erwähnt werden, dass meine Studienteilnehmer hinsichtlich des Nutzens von Natalizumab nur

---

allgemein nach der „Verhinderung einer Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren“ befragt wurden. Der zweite Endpunkt der AFFIRM-Studie, die verminderte Schubrate innerhalb eines Jahres durch Natalizumab, wäre möglicherweise, insbesondere für die Patienten, ein besser greifbareres Beispiel gewesen.

Im Hinblick auf das Risikoverständnis, sowie auf dem Umgang mit Risikozahlen zeigten die Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Ärzte. Dies unterstützt die Hypothese meiner Arbeit sowie die Annahmen vorheriger Studien, dass Patienten Schwierigkeiten mit probabilistischen Aussagen zeigen (Gingerenzer et al., 2007; Heesen et al., 2007). Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen falscher Beantwortung der Fragen zum Umgang mit Risikozahlen und der hohen Risikotoleranz der Patienten. Dadurch konnte ausgeschlossen werden, dass die signifikant höhere Risikotoleranz der Patienten mit einem mangelnden allgemeinen Risikoverständnis einher gingen. Die falsche Interpretation statistischer Daten kommt bei Patienten (aber auch bei Ärzten) häufig vor. Durch die Fehlinterpretation von Risikozahlen, Überlebens- und Mortalitätsraten sowie weiteren essentiellen Fakten kann es zu unangemessenen Therapieentscheidungen mit gesundheitlichen Konsequenzen kommen. Eine effektive und sinnvolle Risikokommunikation mit partizipativer Entscheidungsfindung kann nur dann erfolgen, wenn sowohl Patienten als auch Ärzte den Umgang mit statistischen Daten beherrschen (Gingerenzer et al., 2007). In der von mir durchgeführten Studie lag fast jeder vierte Patient mit seiner Antwort zum Risikoverständnis falsch. Auch wenn in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem mangelnden Risikoverständnis und der Risikotoleranz aufzeigen ließ, sollte bei der Kommunikation mit Patienten aber auch bei der Erstellung von schriftlichen Informationen auf eine evidenzbasierte, transparente und verständliche Darstellung der Risiken geachtet werden. Durch ein mangelndes Verständnis für Risikozahlen könnten die Patienten eine, durch Ängsten und Hoffnungen veränderte Risikowahrnehmung zeigen. In nachfolgenden Arbeiten könnten vertiefend der Aspekt des Risikoverständnisses im Hinblick auf die Risikotoleranz und –wahrnehmung untersucht werden, da die richtige Einschätzung von Risiken und Nutzen für eine adäquate Entscheidungsfindung unverzichtbar ist.

In der Studie schätzten die Patienten ihr persönliches Risiko signifikant geringer ein, als das allgemeine Risiko an einer PML zu erkranken. Auch im Vergleich zu einer entsprechenden Referenzgruppe sahen die Patienten ein geringeres persönliches Erkrankungsrisiko. Dies bestätigt die aufgestellte Annahme meiner Arbeit und spiegelt den in der Gesundheitspsychologie von Weinstein eingeführten Begriff des

„unrealistischen Optimismus“ wider. Dieses Phänomen beschreibt, dass die individuellen Erkrankungsrisiken im Vergleich zum allgemeinen Risiko unterschätzt werden (Weinstein, 1980).

Bei der Betrachtung der Risikotoleranz konnte die aufgestellte Hypothese meiner Arbeit bestätigt werden. Die Patienten zeigten eine signifikant höhere Bereitschaft ein PML Risiko einzugehen als die Ärzte. Während 47,0 % der Ärzte die Natalizumab-Therapie bereits ab einem PML Risiko von 2/10.000 beenden würden, würden 82,6 % der Patienten ein höheres Risiko tolerieren. Nur 3,0 % der Ärzte würden erst ab einem PML Risiko von 1/10 die Therapie beenden, wohingegen 29,0 % der Patienten erst ab diesem Risiko eine Beendigung der Therapie in Erwägung ziehen würden. Einige Daten weisen darauf hin, dass Patienten eine höhere Besorgnis gegenüber Risiken zeigen, die ihnen unbekannt und unklar sind (Ghosh and Ghosh, 2005). Die Ergebnisse meiner Studie stehen mit diesen Daten nicht im Einklang. Denn auch die Risikotoleranz bei einem fiktiven MS-Medikament mit der gleichen Wirksamkeit wie Natalizumab, jedoch mit einer möglichen Leukämie als Nebenwirkung, war bei den Patienten signifikant höher als bei den Ärzten. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass die hohe Risikotoleranz der Patienten auf einem unzureichenden Wissen über die Schwere der PML als Erkrankung beruhte. Zudem wurde die PML mit ihren möglichen Konsequenzen in dem Informationsfaltblatt ausführlich beschrieben, welches von den Patienten als „leicht verständlich“ und dessen Informationsgehalt nur als bedingt neu bewertet wurde. Hauser und Johnston hoben hervor, dass Ärzte hinsichtlich ihrer Entscheidungen durch „verfügbare Entscheidungsregeln“ voreingenommen sein könnten, die auf vorausgegangene Patientenfälle und Erfahrungen (beispielsweise mit negativer Konsequenz) beruhen (Hauser and Johnston, 2009). Diese Voreingenommenheit könnte zu einer unangemessenen Therapieentscheidung und Risikotoleranz führen. Die Therapie bei einem PML Risiko von 1/10.000 zu beenden, wie fast die Hälfte (47 %) der Ärzte aus meiner Studie angegeben haben, muss nicht immer adäquat an die Bedürfnisse der Patienten angepasst sein. Denn wenn beispielsweise ein PML-Risiko von 1/10.000 einer enormen Lebensqualitätsverbesserung gegenüber steht, bleibt es letztlich immer eine individuelle Entscheidung, ob dieses Risiko in einem tragbaren Verhältnis zum Nutzen steht. Es wird hervorgehoben, dass für eine zufriedenstellende Entscheidungsfindung ausreichende Kenntnisse zu verschiedenen Optionen, Prognose und realistischen Einschätzungen zu Nutzen und Risiko vorliegen sollten. Dabei muss die Entscheidung mit den persönlichen Werten im Einklang stehen (O'Connor et al., 2003; Shaffer and Hulsey, 2009).

Der Zusammenhang zwischen der Risikowahrnehmung und dem Gesundheitsverhalten wurde in vielen Studien untersucht. Es gibt verschiedene Modelle, die der Analyse und Vorhersage gesundheitsbezogenem Verhalten dienen. Die Verhaltensmodelle gehen von der Annahme aus, dass die Wahrnehmung einer gesundheitlichen Beeinträchtigung (Risikowahrnehmung) den motivationalen Ausgangspunkt für die Änderung des Gesundheitsverhaltens darstellt. Ein Beispiel wäre, dass Patienten, die ein hohes Erkrankungsrisiko für sich selbst annehmen eher ihr Verhalten ändern als Patienten, die ein nur ein geringes Risiko wahrnehmen. Der erwartete Schweregrad der Beeinträchtigung und die angenommene Auftretenswahrscheinlichkeit beeinflussen dabei die Risikowahrnehmung (Weinstein et al., 1998; Schwarzer, 1996; Brewer et al., 2004). In meiner Studie bewerteten die Patienten die MS als signifikant schwerwiegendere Erkrankung als die Ärzte und zeigten, die Hypothese dieser Arbeit bestätigend, eine signifikant höhere Bereitschaft mit einer Natalizumab-Therapie zu beginnen bzw. sie fortzusetzen als die Ärzte. Diese Bereitschaft war unter den Patienten meiner Studie insbesondere dann hoch, wenn das persönliche oder allgemeine PML Risiko als gering und der erwartete Nutzen als hoch eingestuft wurde. Die Mehrheit der Patienten (73,5 %) gab an, dass sie einen persönlichen Nutzen durch Natalizumab sehen. Dies entspricht der Annahme, dass die Risikowahrnehmung durch Faktoren wie erwartete Auftretenswahrscheinlichkeit (hier der PML) und erwarteten Nutzen bestimmt und verändert wird und in diesem Fall zu einer erhöhten Bereitschaft einer Natalizumab-Therapie führen könnte. Weiterhin lässt es sich gut mit den Daten vereinbaren, dass Patienten eine Bereitschaft zeigen, ein höheres Nebenwirkungsrisiko im Austausch für größere therapeutische Effekte zu akzeptieren (Johnson et al., 2007).

Studien untersuchten die Risikowahrnehmung bei Brustkrebspatientinnen. Dabei wurden auch die Faktoren „Besorgnis“ und „Depression“ analysiert. Die Studien weisen unterschiedliche Ergebnisse auf. Während einige Studien auf eine Korrelation zwischen den affektiven Faktoren und der Risikowahrnehmung sehen, wird dieses in anderen Studien abgelehnt (Caruso et al., 2009; Tilburt et al., 2011). In meiner Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Risikotoleranz der Patienten mit bzw. ohne Symptome einer depressiven Stimmungslage. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Patienten meiner Studie anhand des Fragebogens nur zwei Fragen zur Stimmungslage beantwortet haben, wohingegen in den Untersuchungen zur Risikowahrnehmung von Brustkrebspatientinnen unter anderem Befindlichkeitsskalen wie die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS), die „Profile of Mood States“ (POMS) und „Impact of Event Scale“ (IES) verwendet wurden. In nachfolgenden Studien zur

Untersuchung der Risikotoleranz von MS-Patienten in Abhängigkeit von der Stimmungslage könnten in Anlehnung an die Skala der POMS mehr Items abgefragt werden, die den Dimensionen wie „Trauer“, „Hoffnungslosigkeit“, „Müdigkeit“, „Zorn“ und „Tatendrang“ zugeordnet werden, um das subjektive Wohlbefinden der Studienteilnehmer eingehender zu erfassen.

Sowohl Ärzte als auch Patienten bewerteten das Informationsfaltblatt als relevant, verständlich und angemessen in Umfang. Jedoch waren die Informationen des Faltblattes nur bedingt neu für beide Gruppen. Dennoch würde die Mehrheit von Ärzten (81,8 %) und Patienten (76,8 %), aufgrund der sehr hoch eingestuften Relevanz, das Informationsfaltblatt zu Natalizumab und dem verbundenen PML Risiko an MS Patienten weiterempfehlen, die im Entscheidungsprozess zum Beginn einer Natalizumab-Therapie bzw. bereits in Therapie sind. Die Akzeptanz des Informationsfaltblatts ist somit, konform mit der Hypothese dieser Arbeit, sowohl bei Patienten als auch bei Ärzten hoch. Dies entspricht dem Wunsch der Patienten, mehr Informationen zu erhalten sowie aktiv am Entscheidungsprozess teilzuhaben und hebt die Notwendigkeit von evidenzbasierten Patienteninformationen hervor (Kasper et al., 2006; Heesen et al., 2009). Die gemeinsame Therapieentscheidung ist somit abhängig von zwei wesentlichen Faktoren: Erstens von der angemessenen, evidenzbasierten Information, in der Risiken und Vorteile transparent dargestellt werden. Zweitens, wie auch Kachuck betont, von einer offenen Kommunikation. Auf diese Weise erlangt der Arzt Klarheit über seine persönlichen Werte, als auch über die Werte, Präferenzen und der Risikowahrnehmung des Patienten (Kachuck, 2011).

Seit der Zulassung von Natalizumab und dem bekannt werden der PML Fälle wird untersucht, welche Patienten einem höheren PML Risiko unterliegen. Mittlerweile liegt ein Algorithmus zur Risikostratifizierung vor, der eine neue und wichtige Möglichkeit darstellt, das individuelle Risikoprofil zu kalkulieren (Sandrock et al., 2011). Grundlage dieses Algorithmus sind drei Faktoren: Therapiedauer, JC-Virus-Antikörperstatus und vorangegangenen Immuntherapie. Mit einer zunehmenden Therapiedauer unter Natalizumab nimmt das PML-Risiko innerhalb der ersten drei Therapiejahre zu (Kappos et al., 2011). Ein positiver JC-Virus-Antikörperstatus wird bei 54 % der Natalizumab-behandelten Patienten nachgewiesen (Gorelik et al., 2010). Ein positiver Antikörperstatus bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass der Patient an einer PML erkrankt. Ebenso wenig bedeutet der negative Antikörperstatus einen Schutz gegen eine PML. Weiterhin erhöht eine Vorbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten das Risiko eine PML

zu entwickeln (Kappos et al., 2011). Auch hier gilt, dass es auch ohne Vorbehandlung zu einer PML kommen kann. Je nach individuellem JC-Virus-Antikörperstatus, Therapiedauer mit Natalizumab und immunsuppressiver Vorbehandlung kann nun näherungsweise das PML-Risiko berechnet werden. Patienten mit einer Natalizumab-Therapiedauer von mehr als 2 Jahren, einem positiven JC-Virus-Antikörperstatus und immunsuppressiver Vorbehandlung haben das höchste Risiko, Patienten mit einem negativen JC-Virus-Antikörperstatus haben das geringste Risiko eine PML zu entwickeln (Kappos et al., 2011; Sandrock et al., 2011). Zu Beginn meiner Arbeit, sowie zum Zeitpunkt der Datenerhebung, lag ein solcher Algorithmus noch nicht vor, sodass die Risikobewertung der Patienten und Ärzte unabhängig von der Kenntnis der oben genannten Faktoren stattgefunden hat. Die Kenntnis über diese Risikofaktoren würde die individuelle Risikobewertung sowie die Ergebnisse meiner Studie möglicherweise verändern. Vor dem Hintergrund der neuen Patientenaufklärungsstrategie müsste diese Studie wiederholt werden, um die Risikotoleranz der Patienten zur aktuellen Situation darzustellen. Zweifellos stellt der Algorithmus zur Risikostratifizierung eine gute Möglichkeit dar, das Risikoprofil der Patienten individuell zu erfassen, um eine angemessene Kosten-Nutzen-Analyse durchzuführen. Dennoch sollte die persönliche Risikobewertung weiterhin eine große Rolle spielen. Diese sollte mit dem Patienten offen kommuniziert werden und nicht aufgrund eines Algorithmus vernachlässigt werden.

Die Relevanz individuelle Risikowahrnehmungen zu verstehen und in einem Patientengespräch offen zu diskutieren ist auch in der Zukunft zu finden. Mit Fingolimod ist im Jahr 2011 das erste orale Immuntherapeutikum für MS Patienten auf den Markt gekommen, welches möglicherweise in einem Zusammenhang mit einer erhöhten, potentiell letal verlaufenden Infektionsrate mit Herpesviren steht. Diese Risiken sollten mit den Patienten zu dem Nutzen des Medikamentes abgewogen werden. Durch die rasant fortschreitende Entwicklung der therapeutischen Möglichkeiten und den damit eventuell verbundenen Nebenwirkungen spielt die Risikokommunikation auch zukünftig eine relevante Rolle. So liegen bereits Daten aus Phase-III-Studien von oralen Immunmodulatoren (Fumarat, Laquinimod und Teriflunomid) vor, die potentiell eine Alternative zu den bisherigen Präparaten der Erstlinientherapie bei MS darstellen können (Gold et al., 2011; Vollmer et al., 2011; O'Connor et al., 2011).

Zusammengefasst zeigt diese Arbeit, dass die Patienten die MS als schwerwiegendere Erkrankung wahrnehmen als ihre behandelnden Ärzte. Die Patienten zeigen eine höhere Risikotoleranz und Bereitschaft eine Therapie mit Natalizumab zu beginnen. Sowohl Patienten und Ärzte überschätzen die positiven Wirkungen von Natalizumab. Dies, als auch die positive Evaluation unseres Informationsfaltblattes, hebt die Notwendigkeit von evidenzbasierten (Patienten-) Informationen hervor. Ärzte sollten keine Sorge tragen, dass Patienten mit MS durch aktuelle und evidenzbasierte Informationen überfordert oder verängstigt werden - vorausgesetzt die Vorteile und Nachteile einer Therapie werden gleichermaßen transparent dargestellt. Evidenzbasierte Informationen stellen gemeinsam mit einer offenen Arzt-Patienten-Kommunikation im Sinne einer PEF, die entscheidenden Faktoren zur angemessenen Risikobewertung und anschließenden Therapieentscheidung dar.

## 5 Zusammenfassung

---

Die Multiple Sklerose ist durch einen sehr variablen Verlauf und einer ungewissen Prognose gekennzeichnet. Für Patienten und Ärzte kommt erschwerend hinzu, dass es eine Fülle von Therapieoptionen für MS Patienten gibt, bei denen zunehmend eine frühzeitige Entscheidungsfindung notwendig ist. Natalizumab ist derzeit das wirksamste Immuntherapeutikum für MS Patienten, jedoch birgt es die Gefahr einer progressiv-multifokalen Leukenzephalopathie. Eine angemessene, individuelle Therapieentscheidung sollte daher die individuelle Prognose und Risikotoleranz berücksichtigen, um eine gewissenhafte Kosten-Nutzen Abwägung zu gewährleisten. Eine sorgfältige und offene Kommunikation mit den Patienten ist unabdingbar. Hierbei spielen zwei Faktoren eine wichtige Rolle. Die geeignete Patienteninformation (beispielsweise zum Thema Prognose) und das Erfassen der individuellen Risikowahrnehmung. Mit Hilfe von evidenzbasierten Patienteninformationen sollten Unklarheiten genommen werden, und unter Berücksichtigung der individuellen Vorstellungen und Risikotoleranzen sollte eine partizipative Entscheidungsfindung erfolgen. Anhand von zwei getrennten Studien sollte in dieser Arbeit zum einen geklärt werden, wie hilfreich die Präsentation von individualisierten Informationen zur Prognose (durch das online analytical processing (OLAP)-Tool) für die Patienten sind, und wie sich Prognoseeinschätzungen von Patienten und Ärzten gegenüber denen des OLAP-Tools verhalten. Zum anderen sollte das Risikowissen und die Risikobewertung von Patienten und Ärzten in Bezug auf die Therapie mit Natalizumab gegenübergestellt werden, um die Voraussetzungen für eine partizipative Entscheidungsfindung zur Therapie mit Natalizumab zu eruieren.

Zur Evaluation des Beratungsinstrumentes (OLAP-Tool) zur Prognose füllten konsekutiv angesprochenen Patienten (n=114) der Multiple Sklerose-Sprechstunde der Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) einen Fragebogen zur Prognose vor und nach der Nutzung mit dem OLAP-Tool aus. Die behandelnden Ärzte (n=6) füllten denselben Fragebogen aus, ohne die Angaben der Patienten und des OLAP-Tools zu kennen. Es zeigte sich, dass Patienten, Ärzte und das OLAP-Tool eine ähnliche Einschätzung im Hinblick auf den erwarteten EDSS-Wert von 6 oder höher in den kommenden 1 bzw. 3 Jahren aufweisen. Patienten und Ärzte erwarteten jedoch eine geringfügig niedrigere Schubrate als das OLAP-Tool. Die Arbeit mit dem OLAP-Tool veränderte die Prognosewahrnehmung von Patienten nicht. Verschiedene Patientencharakteristika beeinflussen die Einschätzung der Krankheitsprogression. In der

Evaluation wurde das OLAP-Tool von den Patienten als verständlich und nicht beängstigend, jedoch nur mit mäßigem Interesse und mäßiger Relevanz bewertet.

Für den Faktor „Risikowahrnehmung“ erhielten konsekutive Patienten (n=69), die sich in der Therapie/-entscheidung mit Natalizumab befanden, sowie Neurologen (n=66) aus zwei Universitätskliniken ein dreiseitiges, evidenzbasiertes Informationsfaltblatt zum Thema PML unter Natalizumab sowie einen sich darauf beziehenden Fragebogen. Nach dem Lesen des Informationsblattes zeigte sich, dass sowohl Patienten als auch Ärzte den Nutzen von Natalizumab höher einstufen als es in der Zulassungsstudie (AFFIRM-Studie) der Fall war. Die Patienten zeigten eine signifikant höhere Bereitschaft, eine Therapie mit Natalizumab zu beginnen als die behandelnden Ärzte. Zudem war die Risikotoleranz der Patienten signifikant höher als die der Ärzte. Das Risikowissen der Ärzte hingegen war höher als die der Patienten. Die höhere Risikotoleranz der Patienten ließ sich jedoch nicht durch ein mangelndes Risikoverständnis erklären. Die Patienten stufen ihr persönliches PML-Risiko geringer ein als das allgemeine Risiko an einer PML zu erkranken. Die Evaluation zeigte, dass sowohl Ärzte als auch Patienten das Informationsfaltblatt als relevant, verständlich und angemessen im Umfang bewerteten. Beide Gruppen würden das Faltblatt an Patienten weiterempfehlen, die sich im Entscheidungsprozess für eine Natalizumab-Therapie befinden.

Schlussfolgernd zeigte sich anhand meiner Arbeit, dass weiterhin geklärt werden muss, inwieweit, wann und in welcher Form Patienten eine personalisierte Prognoseberatung und Risikokommunikation wünschen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zur Untersuchung des OLAP-Tools, als Ansatz eines individuellen Beratungsinstrumentes zur Prognose, könnten erste Hinweise zur Beantwortung dieser Frage liefern. Es bleibt weiterhin zu untersuchen, ob Verbesserungen am OLAP-Tool (beispielsweise durch Implementierung von Langzeitdaten) zu einer höheren Akzeptanz eines solchen Instrumentes führen, oder welche anderen Wege zur Darstellung individualisierter Prognose möglich sind.

Patienten bewerteten die MS als eine schwerwiegendere Erkrankung und wiesen eine höhere Risikotoleranz auf als Ärzte. Übereinstimmend mit ihren Wahrnehmungen zu Risiko und Nutzen zeigten Patienten eine höhere Bereitschaft eine Therapie mit Natalizumab zu beginnen. Bei der Kommunikation mit den Patienten ist somit zu beachten, dass die Risikobewertung einer sehr individuellen Wahrnehmung unterliegt. Evidenzbasierte Patienteninformationen zu therapiebedingten Chancen sowie Risiken werden von den Patienten geschätzt und stellen für eine partizipative Entscheidungsfindung einen unerlässlichen Baustein dar.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

---

AEP	Akustisch evoziertes Potential
bzw.	Beziehungsweise
CIS	Clinically Isolated Syndrom
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EBPI	Evidenzbasierte Patienteninformation
EDSS	Expanded-Disability-Status-Scale
EEG	Elektroenzephalografie
EVOP	Evozierte Potentiale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IES	Impact of Event Scale
Ig	Immunglobulin
IQR	Interquartile range
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
n	Anzahl
OKB	Oligoklonale Banden
OLAP	Online analytical processing
PEF	Partizipative Entscheidungsfindung
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie

POMS	Profile of Mood States
PPMS	Primary-progressive Multiple Sclerosis
PRMS	Progressive-relapsing Multiple Sclerosis
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis
SDM	Shared decision-making
SEP	Somatosensibel evoziertes Potential
SLCMSR	Sylvia Lawry Center for Multiple Sclerosis Research
SPMS	Secondary-progressive Multiple Sclerosis
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VAS	Visuelle Analogskala
VEP	Visuell evoziertes Potential
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

---

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Akzeptanz OLAP-Tool .....	37
Abbildung 2:	Risikoeinschätzung von Patienten.....	42
Abbildung 3:	Therapieabbruch bei PML Risiko: Patienten vs. Ärzte .....	43
Abbildung 4:	Akzeptanz Informationsfaltblatt: Patienten .....	46
Abbildung 5:	Akzeptanz Informationsfaltblatt: Ärzte .....	47

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Kriterien für das Erstellen von EBPI nach Steckelberg et al. ....	21
Tabelle 2:	Demografische Daten des Patientenkollektivs.....	31
Tabelle 3:	Risikoeinschätzungen von Patienten und Ärzten.....	35
Tabelle 4:	Demografische Daten des Patientenkollektivs.....	39
Tabelle 5:	Demografische Daten des Ärztekollektivs.....	40
Tabelle 6:	Wahrnehmung des Nutzen von Natalizumab von Patienten und Ärzten .....	41
Tabelle 7:	Therapieabbruch bei PML- und Leukämie Risiko: Patienten .....	44
Tabelle 8:	Therapieabbruch bei PML- und Leukämie-Risiko: Ärzte.....	44
Tabelle 9:	Übersicht über die Poser-Kriterien von 1983.....	80
Tabelle 10:	Übersicht über die McDonald-Kriterien von 2001 .....	81
Tabelle 11:	Übersicht über die revidierten McDonald-Kriterien von 2010.....	82

## 8 Literaturverzeichnis

---

Altman, D. (2001) 'Systematic reviews of evaluations of prognostic variables', *BMJ*, 323:224-228.

Altman, D. and Lyman, G. (1998) 'Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer', *Breast Cancer Res Treat*, 52(1-3):289-303.

Altman, D. and Riley, R. (2005) 'Primer: an evidence-based approach to prognostic markers', *Nat Clin Pract Oncol*, 2:466-472.

Atkas, O., Kieseier, B. and Hartung, H. (2010) 'Neuroprotection, regeneration and immunomodulation: broadening the therapeutic repertoire in multiple sclerosis', *Trends Neurosci*, 33(3):140-52.

*Atlas of MS Database* (2008), [Online], Available: [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org) [25 Jan 2012].

Back, A. and Arnold, R. (2006) 'Discussing Prognosis: "How Much Do You Want to Know?" Talking to Patients Who Are Prepared for Explicit Information', *J Clin Oncol*, 24(25):4209-13.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C., Comi, G., Adè, H., Losseff, N. and Valk, J. (1997) 'Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis', *Brain*, 120, 2059–2069.

Beer, S., Rosler, K. and Hess, C. (1997) 'Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 120 (Pt11):2059-2069.

Beretich, B. and Beretich, T. (2009) 'Explaining Multiple Sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis', *Mult Scler*, 15:891-898.

Boeije, H. and Janssens, A. (2004) "It might happen or it might not": How patients with multiple sclerosis explain their perception of prognostic risk", *Soc. Sci. Med.*, 59:861-868.

Brewer, N., Weinstein, N., Cuite, C. and Herrington, J. (2004) 'Risk perceptions and their Relation to risk behavior', *Ann Behav Med*, 27(2):125-30.

- Bunge, M., Muhlhauser, I. and Steckelberg, A. (2009) 'What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria', *Patient Educ Couns Epub.*, DOI: 10.1016/j.pec.2009.10.029.
- Caruso, A., Vigna, C., Marozzo, B., Segà, F., Sperduti, I., Cognetti, F. and Savarese, A. (2009) 'Subjective versus objective risk in genetic counseling for hereditary breast and/or ovarian cancers', *J Exp Clin Cancer Res*, 28(1):157.
- Charles, C., Gafni, A. and Whelan, T. (1997) 'Decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango)', *Soc Sci Med*, 44: 681-692.
- Christakis, N. and Lamont, E. (2000) 'Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study', *BMJ*, 320:469–73.
- Clayton, J., Butow, P., Arnold, R. and Tattersall, M. (2005) 'Fostering coping and nurturing hope when discussing the future with terminally ill cancer patients and their caregivers', *Cancer*, 103(9):1965-75.
- Cohen, J., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H., Khatri, B., Montalban, X., Pelletier, J., Ruggiero, C., Gallo, P., Izquierdo, G., Tiel-Wilck, K., de Vera, A., Jin, J., Stites, T., Wu, S., Aradhye, S. and Kappos, L. (2010) 'Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis', *N Engl J Med*, 365(5):402-415.
- Compston, A. and Coles, A. (2002) 'Multiple sclerosis', *Lancet*, 359:1221-1231.
- Compston, A. and Coles, A. (2008) 'Multiple sclerosis', *Lancet*, 372:1502-1517.
- Confraveux, C. and Vukusic, S. (2006a) 'Age at disability milestones in multiple sclerosis', *Brain*, 129:595-605.
- Confraveux, C. and Vukusic, S. (2006) 'Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept', *Brain*, 129:606-616.
- Confraveux, C., Vukusic, S. and Adeleine, P. (2003) 'Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process', *Brain*, 126:770-782.
- Correale, J., de los Milagos Bassani, M. and Molinas (2002) 'Oligoclonal bands and antibody responses in Multiple Sclerosis', *J Neurol*, 249:375-389.

- Curtis, J., Wenrich, M., Carline, J., Shannon, S., Ambrozy, D. and Ramsey, P. (2002) 'Patients' perspectives on physician skill in end-of-life care: Differences between patients with COPD, cancer, and AIDS', *Chest*, 122(1):356-62.
- Daumer, M., Neuhaus, A., Scholz, M., Wolinsky, J. and Heiderhoff, M. (2007) 'Prognosis of the individual course of disease - steps in developing a decision support tool for Multiple Sclerosis', *BioMed Central*, 7:11.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S. and Guillemin, F. (2008) 'Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort', *Eur J Neurol*, 15:916-921.
- Degenhardt, A., Ramagopalan, S., Scalfari, A. and Ebers, G. (2009) 'Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review', *Nat Rev Neurol*, 5(12):672-82.
- DNEbM (2010) *Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.*, [Online], Available: <http://www.ebm-netzwerk.de/> [04 Jan 2012].
- Ebers, G. (2000) 'The natural history of multiple sclerosis', *Neurol Sci*, pp. 21:S815-S817.
- Ebers, G., Traboulsee, A., Li, D., Langdon, D., Reder, A., Goodin, D., Bogumil, D., Backmann, K., Wolf, C. and Konieczny, A. (2010) 'Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial', *J Neurol Neurosurg Psych.*, 81(8):907-12.
- Egbers, G. (2007) 'Environmental factors and multiple sclerosis', *Lancet*, 7(3): 268 - 277.
- Eriksson, M., Andresen, O. and Runmarker, B. (2003) 'Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis', *Mult Scler*, 9(3):260-274.
- European Charta of Patients' Rights* (2002), [Online], Available: [http://www.patienttalk.info/european\\_charter.pdf](http://www.patienttalk.info/european_charter.pdf) [4 Dec 2011].
- Fallowfield, L., Jenkins, V. and Beveridge, H. (2002) 'Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care', *Palliat Med*, 16(4):297-303.
- Filippini, G., Munari, L., Incorvaia, B., Ebers, G.C., Polman, C., D'Amico, R. and Rice, G.P.A. (2003) 'Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review', *Lancet*, 361:545-552.

Fisniku, L., Brex, P., Altmann, D., Miszkiet, K., Benton, C., Lanyon, R., Thompson, A. and Miller, D. (2008) 'Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis', *Brain*, 131(Pt3):808-817.

Fried, T., Bradley, E. and O'Leary, J. (2003) 'Prognosis communication in serious illness: perceptions of older patients, caregivers, and clinicians', *J Am Geriatr Soc*, 51(10):1398-403.

Frohmann, E., Goodin, D., Calabresi, P., Corboy, J., Coyle, P., Fillipini, M., Frank, J., Galetta, S., Grossmann, R., Hawker, K., Kachnuck, N., Levin, M., Phillips, J., Racke, M., Rivera, M. and Stuart, W. (2003) 'The utility of MRI in suspected MS: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology*, 61:602-611.

Ghosh, A. and Ghosh, K. (2005) 'Translating evidence-based information into effective risk communication: current challenges and opportunities', *J Lab Clin Med*, (4):171-80.

Gingerenzer, G., Gaissmaier, W., Kurz-Milcke, E., Schwartz, L. and Woloshins, S. (2007) 'Helping Doctors and Patients make sense of health statistics', *Psychological Science in the Public Interest*, 8:53-96.

GMC (2008) *Consent: patients and doctors making decisions together*, [Online], Available: [http://www.gmc-uk.org/Static/documents/content/Consent\\_2008.pdf](http://www.gmc-uk.org/Static/documents/content/Consent_2008.pdf) [30 Oct 2011].

Gold, R., Kappos, L., Bar-Or, A., Arnold, G., Giovannoni, G., Selmaj, K., Yang, M. and Dawson, K. (2011) 'Clinical efficacy of BG-12, an oral therapy, in relapsing-remitting multiple sclerosis: data from the phase 3 DEFINE trial', ECTRIMS, Amsterdam.

Goodin, D. (2006) 'Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: Have we been overly harsh in our assessment?', *Ann Neurol*, 59(4):597-605.

Gorelik, L., Lerner, M., Bixler, S., Crossman, M., Schlain, B., Simon, K., Pace, A., Cheung, A., Chen, L., Berman, M., Zein, F., Wilson, E., Yednock, T., Sandroock, A., Goelz, S. and Subramanyam, M. (2010) 'Anti-JC Virus Antibodies: Implications for PML Risk Stratification', *Ann Neurol*, 68:295-303.

- Gronseth, G. and Ashmann, E. (2000) 'Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinical silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review)', *Neurology*, 54(9):1720-1725.
- Hagerty, R., Butow, P., Ellis, P., Lobb, E., Pendlebury, S., Leighi, N., MacLeod, C. and Tattersall, M. (2005) 'Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis', *J Clin Oncol*, 23(6):1278-88.
- Härter, M., Müller, H., Donner-Banzhoff, Bieber, C. and Eich, W. (2011) 'Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice', *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen*, 105:263-270.
- Hauser, S. and Johnston, S. (2009) 'Balancing risk and reward: The question of natalizumab', *Ann Neurol*, 66:A7-A8.
- Hayes, C. and Acheson, E. (2008) 'A unifying multiple sclerosis etiology linking virus infection, sunlight, and vitamin D, through viral interleukin-10', *Medical Hypotheses*, 71(1):85-90.
- Heesen, C., Kasper, J., Köpke, S., Richter, T., Segal, J. and Mühlhauser, I. (2007) 'Informed shared decision making in multiple sclerosis—inevitable or impossible?', *J Neurol Sci*, pp. 259:109-117.
- Heesen, C., Kasper, J., Segal, J., Köpke, S. and Mühlhauser, I. (2004) 'Decisional role preferences, risk knowledge and information interests in patients with multiple sclerosis', *Mult Scler*, 10:643-50.
- Heesen, C., Köpke, S., Richter, T. and Kasper, J. (2007) 'Shared decision making and self management in multiple sclerosis - a consequence of evidence', *J Neurol*, 254 (Suppl. 2) II/116-II/121.
- Heesen, C., Schäffler, N., Kasper, J., Mühlhauser, I. and Köpke, S. (2009) 'Suspected multiple sclerosis – what to do? Evaluation of a patient information leaflet', *Mult Scler*, 15(9):1103-12.
- Heesen, C., Segal, J., Reich, C., Hämäläinen, P., Broemel, F., Niemann, S., Simon, U., Gross, R. and Kasper, J. (2006) 'Patient information on cognitive symptoms in multiple sclerosis – acceptability in relation to disease duration', *Acta Neurol Scand*, 114(4):269-72.

- Hellwig, K. and Gold, R. (2011) 'Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab', *J Neurol*, 258:1920-1928.
- Heyse-Moore, L. and Johnson-Bell, V. (1987) 'Can doctors accurately predict the life expectancy of patients with terminal cancer?', *Palliat Med*, 1:1656.
- Jacobs, L., Beck, R., Simon, J., Kinkel, R., Brownschidle, C., Murray, T., Simonian, N., Slasor, P. and Sandrock, A. (2000) 'Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis', *N Engl J Med*, 343:898–904.
- Janssens, A., van Doorn, P., de Boer, J., van de Meché, F., Passchier, J. and Hintzen, R. (2004) 'Perception of prognostic risk in patients with multiple sclerosis: the relationship with anxiety, depression, and disease-related distress.', *J Clin Epidemiol.*, 57(2):180-6.
- Jin, Y., de Pedro-Cuesta, J., Huang, J. and Söderström, M. (2003) 'Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset', *Mult Scler*, 9(2):135-141.
- Johnson, F., Özdemir, S., Mansfield, C., Hass, S., Miller, D., Siegel, C. and Sands, B. (2007) 'Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy', *Gastroenterology*, 133:769-779.
- Kachuck, N. (2011) 'When neurologist and patient disagree on reasonable risk: new challenges in prescribing for patients with multiple sclerosis', *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7:197-208.
- Kappos, L., Bates, D., Edan, G., Eraksoy, M., Garcia-Merino, A., Grigoriadis, N., Hartung, H.-P., Havrdová, E., Hillert, J., Hohlfeld, R., Kremenchutzky, M., Lyon-Caen, O., Miller, A., Pozzilli, C., Ravnborg, M., Saida, T., Sindic, C., Vass, K., Clifford, D., Hauser, S. et al. (2011) 'Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', *Lancet Neurol*, 10:745-58.
- Kappos, L., Radue, E.-W., O'Connor, P., Polman, C., Hohfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L. and Burtin, P. (2010) 'A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis', *N Engl J Med*, 362(5):387-401.
- Kappos, L., Traboulsee, A., Constantinescu, C., Erälinna, J., Forrestal, F. and Jongen, P. (2006) 'Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS', *Neurology*, 67(6):944-53.

- Kasper, J., Köpke, S., Mühlhauser, I. and Heesen, C. (2006) 'Evidence-based patient information about treatment in multiple sclerosis - a phase one study on comprehension and emotional responses', *Patient Educ Couns*, 62(1):56-63.
- Kremenutzky, M., Cottrell, D., Rice, G., Hader, W., Baskerville, J., Koopman, W. and Ebers, G. (1999) 'The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation', *Brain*, 122(10):1941-1949.
- Kuhlmann, T., Lingfeld, G., Brück, W. and Schuchardt, J. (2002) 'Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time', *Brain*, 125(Pt 10):2202-12.
- Kurtzke, J. (1983) 'Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)', *Neurology*, 33(11):1444-1452.
- Kurtzke, J. (1993) 'Epidemiologic Evidence for Multiple Sclerosis as an Infection', *J Neurovirol*, pp. Vol. 6, No. 4:382-427.
- Kurtzke, J. (2000) 'Multiple sclerosis in time and space - geographic clues to cause', *J Neurovirol*, Suppl 2:134-140.
- Lamont, E. and Christakis, N. (2001) 'Lamont EB, Christakis NA: Prognostic disclosure to patients with cancer near the end of life', *Ann Intern Med*, 134:1096-1105.
- Lazarus, R. and Folkman, S. (1984) *Stress, appraisal and coping*, New York: Springer.
- Leydon, G., Boutton, M., Moynihan, C., Jones, A., Mossman, J., Boudioni, M. and McPherson, K. (2000) 'Faith, hope, and charity: an in-depth interview study of cancer patients' information needs and information-seeking behavior', *West J Med*, 173(1):26-31.
- Link, H. and Huang, Y. (2006) 'Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness', *J Neuroimmunol*, 180(1-2):17-28.
- Lubin, F. and Reingold, S. (1996) 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey', *Neurology*, 46:907-911.
- Lublin, F. and Reingold, S. (1996) 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey', 46:907-911.

- Mackillop, W. and Quirt, C. (1997) 'Measuring the accuracy of prognostic judgments in oncology', *Clin Epidemiol*, 50:219.
- Major, E. (2010) 'Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients on Immunomodulatory Therapies', *Annu Rev Med*, 61:35-47.
- Martin, R. (2010) 'Multiple sclerosis: closing in on an oral treatment', *Nature*, 464(7287):360-2.
- McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y. and Wolinsky, J.S. (2001) 'Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis', *Ann Neurol*, 50:121–127.
- Miller, D., Khan, O., Sheremata, W., Blumhardt, L., Rice, G., Libonati, M., Willmer-Hulme, A., Dalton, C., Miszkiel, K. and O'Connor, P. (2003) 'A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis', *N Engl J Med*, 348:15-23.
- Moons, K., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D. and Altman, D. (2009) 'Prognosis and prognostic research: what, why, and how?', *BMJ*, 338:b375.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2003) *Multiple sclerosis: full guideline*, [Online], Available: <http://guidance.nice.org.uk/CG8/Guidance/pdf/English> [21 Feb 2012].
- NICE-Guidelines (2003) *National Institute for Health and Clinical Excellence*, [Online], Available: <http://www.nice.org.uk/CG8> [21 Feb 2012].
- Nielsen, J., Korteweg, T., Barkhof, F., Uitdehaag, B. and Polmann, C. (2005) 'Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria', *Ann Neurol*, 58:781-783.
- Noseworthy, J., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. and Weinshenker, B. (2000) 'Multiple Sclerosis', *New Engl J Med*, 343:938-952.
- O'Connor, A., Drake, E., Wells, G., Tugwell, P., Laupacis, A. and Elmslie, T. (2003) 'A survey of the decision-making needs of Canadians faced with complex health decisions', *Health Expect*, (2):97-109.

- O'Connor, A., Rostom, A., Fiset, V., Tetroe, J., Entwistle, V., Llewellyn-Thomas, H., Holmes-Rovner, M., Barry, M. and Jones, J. (1999) 'Decision aids for people facing health treatment or screening decisions', *BMJ*, 319(7212):731-34.
- O'Connor, A., Wennberg, J., Legare, F., Llewellyn-Thomas, H., Moulton, B., Sepuche, K., Sodano, A. and King, J. (2007) 'Toward The 'Tipping Point': Decision Aids And Informed Patient Choice', *Health Aff*, 26:716-725.
- O'Connor, P., Wolinsky, J., Confraveux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., Miller, A. and Freedman, M. (2011) 'Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis', *New Engl J Med*, 365:1293-303.
- Parkes, C. (1972) 'Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer', *BMJ*, 29-31.
- Perloff, L. and Fetzer, B. (1986) 'Self–other judgments and perceived vulnerability to victimization', *Journal of Personality and Social Psychology*, 50(3):505-510.
- Polman, C., O'Connor, P., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, M., Phillips, J., Lublin, F., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. and Sandrock, A. (2006) 'A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for relapsing Multiple Sclerosis', *Engl J Med*, 354:889-910.
- Polman, C., Reingold, S., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F., Montalban, M., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A., Waubant, E., Weinshenker, B. and Wolinsky, J. (2011) 'Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria', *Annals of Neurology*, 69: 292–302.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G. and Wolinsky, J.S. (2005) 'Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria', *Ann Neurol*, 58:840-846.
- Poser, C., Paty, D., Scheinberg, L., McDonald, W., Davis, F., Egbers, G., Johnson, K., Sibley, W., Silberberg, D. and Tourtelotte, W. (1983) 'New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols', *Ann Neurol*, 13(3):227-231.
- Ramagopalan, S., Dobson, R., Meier, U. and Giovannoni, G. (2010) 'Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways', *Lancet*, 9(7):727-39.

- Ramagopalan, S., Knight, J. and Egbers, G. (2009) 'Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex', *Neurol*, 22(3):219-225.
- Ramersaring, G. and De Keyser, J. (2007) 'Predictive value of clinical characteristics for 'benign' multiple sclerosis', *Eur J Neurol*, 14:885-889.
- Richards, R., Sampson, F., Beard, S. and Tappenden, P. (2002) 'A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models', *Health Technol Assess*, 6(19):1-73.
- Rudick, R., Stuart, W., Calabresi, P., Confraveux, C., Galetta, S., Radue, E.-W., Lublin, F., Weinstock-Guttman, B., Wynn, D., Lynn, F., Panzara, M. and Sandrock, A. (2006) 'Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis', *N Engl J Med*, 345:911-923.
- Runmarker, B. and Andresen, O. (1993) 'Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up', *Brain*, 116 (Pt 1): 117-134.
- Sackett, D., Rosenberg, W., Gray, J., Hayns, R. and Richardson, W. (1996) 'Evidence based medicine: what it is and what it isn't', *British Medical Journal*, 312:71-72.
- Sandrock, A., Hotermans, C., Richman, S., Natarajan, A., Lee, S., Plavina, T., Bloomgren, G., Subramanyam, B. and Bozic, C. (2011) 'Risk Stratification for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in MS Patients: Role of Prior Immunosuppressant Use, Natalizumab-Treatment Duration, and Anti-JCV Antibody Status', *Am Acad Neurol*, Honolulu poster 03.248.
- Sayo, A., Devonshire, V. and Tremlett, H. (2007) 'Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years', *Neurology*, 68(7):496-500.
- Schumacher, G., Beebe, G., Kibler, R., Kurland, L., Kurtzke, J., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W., Tourtellotte, W. and Willmon, T. (1965) 'Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis: Report by the panel of the evaluation of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis', *Annals NY Acad Sci*, Vol. 122:552-558.
- Schwartz, L., Woloshin, S. and Welch, H. (2005) 'Can Patients Interpret Health Information? An Assessment of the Medical Data Interpretation Test', *Med Decis Making*, 25:290-300.

- Schwarzer, R. (1996) *Psychologie des Gesundheitsverhaltens*, 2<sup>nd</sup> edition, Göttingen: Hogrefe.
- Sellner, J., Schirmer, L., Hemmer, B. and Mühlhau, M. (2010) 'The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered?', *J Neurol*, 257:1602–1611.
- Shaffer, V. and Hulse, L. (2009) 'Are patient decision aids effective? Insight from revisiting the debate between correspondence and coherence theories of judgment', *Judgement Decis Mak*, 4:141-146.
- Steckelberg, A., Berger, B., Köpke, S., Heesen, C. and Mühlhauser, I. (2005) 'Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen', *Z. ärztl. Fortbild. Qual. Gesundh.wes.*, 99; 343–351.
- Thomas, P., Thomas, S., Hiller, C., Galvin, K. and Baker, R. (2006) 'Psychological interventions for multiple sclerosis', *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD004431.
- Thompson, J., Noyes, K., Dorsey, E., Schwid, S. and Holloway, R. (2008) 'Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab', *Neurology*, 71(5):357-64.
- Tilburt, J., James, K., Sinicropo, P., Eton, D., Costello, B., Carey, J., Lane, M., Shawana, L., Erwin, P., Nowakowski, K. and Murad, M. (2011) 'Factors influencing cancer risk perception in high risk populations: a systematic review', *Heredit Cancer Clin Pract*, 9:2.
- Tremlett, H., Paty, D. and Devonshire, V. (2006) 'Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported', *Neurology*, 66:172-177.
- Tremlett, H., Paty, D., Devonshire, V. and. (2005) 'The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada', *Neurology*, 65(12):1919-1923.
- Tremlett, H., Zhao, Y., Devonshire, V. and Neurologists, U. (2009) 'Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities', *J Neurol*, 256:374–381.
- Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) 'Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent', *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79(12):1368-74.
- Tremlett, H., Zhao, Y., Rieckmann, P. and Hutchinson, M. (2010) 'New perspectives in the natural history of multiple sclerosis', *Neurology*, 74:2004-2015.

- Trojano, M., Pellegrini, F., Paolicelli, D., Fuiani, A., Zimatore, G. and Tortorella, C. (2009) 'Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis', *Ann Neurol.*, 66(4):513-20.
- Tysabri PML Inzidenz* (2010), [Online], Available: <http://tysabri.de/index.php?inhalt=login> [02 Nov 2011].
- Vickrey, B., Shatin, D., Wolf, S., Myers, L., Belin, T., Hanson, R., Shapiro, M., Beckstrand, M., Edmonds, Z., Delrahim, S. and Ellison, G. (2005) 'Management of multiple sclerosis across managed care and fee-for-service systems', *Neurology*, 55:1241-1349.
- Vollmer, T., Soelberg, P., Arnold, D. and BS, G.a.b.o.t. (2011) 'A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis', ECTRIMS, Amsterdam.
- Weeks, J., Cook, E., O'Jay, S., Peterson, L., Wegner, N., Reding, D., Harell, F., Kussin, P., Dawson, N., Connors, A., Lynn, J. and Phillips, R. (1998) 'Relationship Between Cancer Patients' Predictions of Prognosis and Their Treatment Preferences', *JAMA*, 279:1709-1714.
- Weinshenker, B., Rice, G., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. and Ebers, G. (1991) 'The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 3. Multivariate analyses of predictive factors and models of outcome', *Brain*, 114:1045-1056.
- Weinstein, N. (1980) 'Unrealistic optimism about future life events', *Journal of Personality and Social Psychology*, 39(5):806-820.
- Weinstein, N., Rothman, A. and Sutton, S. (1998) 'Stage theories of health behavior: Conceptual and methodological issues', *Health Psychol*, 17(3):290-9.
- Whiting, P., Harbord, R., Main, C., Deeks, J.J., Filippini, G., Egger, M. and Sterne, J.A. (2006) 'Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis of multiple sclerosis: systematic review', *BMJ*, 332: 875-884.
- Zhang, Y., Su, H., Shang, L., Duan, L., Wang, R., Zhang, R. and Xu, Y. (2011) 'Preferences and Perceived Involvement in Treatment Decision Making among Chinese Patients with Chronic Hepatitis', *Med Decis Making*, 31(2):245-253.

## 9 Anhang

### 9.1 MS-Diagnosekriterien

Poser Kriterien für die Diagnose der MS (nach Poser et al. 1983)

	Schübe	Klinischer Nachweis von Läsionen	Paraklinischer Nachweis (MRT, evozierte Potentiale)	Oligoklonale Banden im Liquor oder erhöhter IgG-Index
<b>Klinisch sichere MS</b>				
A1.	2	2		
A2.	2	1 <i>und</i>	1	
<b>Laborunterstützt sichere MS</b>				
B1.	2	1 <i>oder</i>	1	Ja
B2.	2	2		Ja
B3.	1	1 <i>und</i>	1	Ja
<b>Klinisch wahrscheinliche MS</b>				
C1.	2	1		
C2.	1	2		
C3.	1	1 <i>und</i>	1	
<b>Laborunterstützt wahrscheinliche MS</b>				
D1.	1			Ja

Tabelle 9: Übersicht über die Poser-Kriterien von 1983 (modifiziert nach Poser et al., 1983)

Klinische Präsentation	Zusätzlich erforderliche Daten für eine MS-Diagnose benötigt werden
Zwei oder mehr Schübe; objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	Keine <sup>a</sup>
Zwei oder mehr Schübe; objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT <sup>b</sup> <i>oder</i> zwei oder mehr MS-typische Läsionen plus positiver Liquorbefund <sup>c</sup> <i>oder</i> Abwarten eines weiteren klinischen Schubes, der eine weitere Lokalisierung betrifft
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT <sup>d</sup> <i>oder</i> einen zweiten klinischen Schub
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von einer Läsion (monosymptomatisches Ereignis; Klinisch isoliertes Syndrom)	Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT <sup>b</sup> <i>oder</i> zwei oder mehr MS-typische Läsionen im MRT plus positiver Liquorbefund <sup>c</sup> <i>und</i> Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT <sup>d</sup> <i>oder</i> einen zweiten klinischen Schub
Schleichende neurologische Progression, die auf eine MS hinweist (PPMS)	Positiver Liquorbefund <sup>c</sup> <i>und</i> Räumliche Dissemination, nachgewiesen in der MRT durch 1) neun oder mehr T2-Hirnläsionen, <i>oder</i> 2) zwei oder mehr Rückenmarksläsionen, <i>oder</i> 3) vier bis acht Hirnläsionen und eine Rückenmarksläsion <i>oder</i> positive visuell evozierte Potentiale <sup>e</sup> mit vier bis acht MRT-Läsionen <i>oder</i> positive visuell evozierte Potentiale mit weniger als vier Hirnläsionen plus einer Rückenmarksläsion <i>und</i> Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT <sup>d</sup> <i>oder</i> kontinuierliche Progression über ein Jahr

<sup>a</sup> **Kein zusätzlicher Test erforderlich.** Wenn die Untersuchungen (MRT; Liquorbefund) mit negativem Befund durchgeführt werden, sollte eine MS Diagnose unter Vorbehalt gestellt werden. Alternative Diagnosen sollten berücksichtigt werden.

<sup>b</sup> **Räumliche Dissemination** nachgewiesen durch das Erfüllen der Barkhof/Tintoré Kriterien

<sup>c</sup> **Positiver Liquorbefund** (oligoklonale Banden) oder erhöhter Ig G-Index.

<sup>d</sup> **Zeitliche Dissemination** nachgewiesen durch das MRT, wenn: 1. Eine erste Aufnahme drei Monate oder mehr nach Beginn des klinischen Ereignisses gemacht wird ist das Vorhandensein einer Gadolinium-anreichernden Läsion ausreichend um zeitliche Dissemination zu demonstrieren; vorausgesetzt, sie befindet sich nicht an der Stelle, die mit dem ersten klinischen Ereignis verbunden ist. Wenn es zu diesem Zeitpunkt keine anreichernde Läsion gibt, ist eine Folgeaufnahme (Empfehlung: nach weiteren drei Monaten) notwendig. Eine neue T2- oder Gadolinium-anreichernde Läsion zu diesem Zeitpunkt erfüllt dann das Kriterium der zeitlichen Dissemination. 2. Die erste Aufnahme in einem kürzeren Zeitraum als drei Monate nach dem Auftreten des ersten klinischen Ereignisses gemacht wurde, ist eine zweite Aufnahme drei Monate nach dem Ereignis oder später ausreichend für den Nachweis einer zeitlichen Dissemination, wenn eine neue Gadolinium-anreichernde Läsion abgebildet ist. Ist dies nicht der Fall, ist eine weitere Aufnahme notwendig, die nicht kürzer als drei Monate nach der ersten gemacht werden sollte. Wenn diese eine neue T2-Läsion oder eine anreichernde Läsion zeigt, ist dieses für den Nachweis ausreichend.

<sup>e</sup> **Verzögertes visuell evoziertes Potential.**

Tabelle 10: Übersicht über die McDonald-Kriterien von 2001 (modifiziert nach McDonald et al., 2001)

Klinische Präsentation	Zusätzlich erforderliche Daten für eine MS-Diagnose benötigt werden
Zwei oder mehr Schübe; objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen oder subjektiv klinischer Nachweis einer Läsion mit begründetem Verdacht eines vorausgegangenen Schubes	Keine <sup>a</sup>
Zwei oder mehr Schübe; objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: Einer oder mehr T2-Hirnläsionen in mindestens zwei von vier MS-typischen Läsionen im ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) <sup>b</sup> <i>oder</i> Abwarten eines weiteren klinischen Schubes, der eine weitere Lokalisierung betrifft
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: Gleichzeitiges Auftreten einer asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-Gadolinium-aufnehmenden Läsion, unabhängig vom Zeitpunkt. <i>oder</i> Eine neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion, nachgewiesen in einer Folge-MRT, unabhängig vom Vergleichszeitpunkt zur primären MRT Aufnahme. <i>oder</i> einen zweiten klinischen Schub
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von einer Läsion (monosymptomatisches Ereignis; klinisch isoliertes Syndrom)	Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: Einer oder mehr T2-Hirnläsionen in mindestens zwei von vier MS-typischen Läsionen im ZNS (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) <sup>b</sup> <i>und</i> Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: Gleichzeitiges Auftreten einer asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-Gadolinium-aufnehmenden Läsion, unabhängig vom Zeitpunkt. <i>oder</i> Eine neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion, nachgewiesen in einer Folge-MRT, unabhängig vom Vergleichszeitpunkt zur primären MRT Aufnahme. <i>oder</i> einen zweiten klinischen Schub
Schleichende neurologische Progression, die auf eine MS hinweist (PPMS)	Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: eine kontinuierliche Progression über ein Jahr (retrospektiv oder prospektiv) <i>und</i> zwei der folgenden drei Kriterien Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: 1) Einer oder mehr T2-Hirnläsionen in einer MS-typischen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell) Lokalisation, <i>oder</i> 2) zwei oder mehr spinalen T2-Herden, <i>oder</i> 3) einem positiven Liquor-Befund <sup>c</sup>

<sup>a</sup> **Kein zusätzlicher Test erforderlich.** Wenn die Untersuchungen (MRT; Liquorbefund) mit negativem Befund durchgeführt werden, sollte eine MS Diagnose unter Vorbehalt gestellt werden. Alternative Diagnosen sollten berücksichtigt werden.

<sup>b</sup> **Gadolinium-aufnehmende Läsionen sind nicht erforderlich**

<sup>c</sup> **Positiver Liquorbefund** (oligoklonale Banden) oder erhöhter IgG-Index.

Tabelle 11: Übersicht über die revidierten McDonald-Kriterien von 2010 (modifiziert nach Polman et al., 2011)

## 9.2 Fragebögen zur Prognosewahrnehmung

**Fragebogen vor Benutzung des OLAP-Tools**

1. Wie viele Schübe erwarten Sie in den nächsten 6 Monaten?
2. Wie viele Schübe erwarten Sie in den nächsten 18 Monaten?
3. Wie stark hat Ihre Beeinträchtigung durch die MS in letzten 4 Wochen zugenommen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
4. Wie stark hat Ihre Beeinträchtigung durch die MS im **letzten** Jahr zugenommen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
5. Wie stark wird Ihre Beeinträchtigung durch die MS in den **nächsten** 4 Wochen zunehmen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
6. Wie stark wird Ihre Beeinträchtigung durch die MS im **nächsten** Jahr zunehmen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
7. Wann erwarten Sie eine deutliche Zunahme Ihrer Beeinträchtigung? In...  
 1 Jahr     2 Jahren     5 Jahren     10 Jahren     15 Jahren     mehr als 15 Jahren
8. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in einem Jahr nur noch 100 Meter gehen können?
9. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in 3 Jahren nur noch 100 Meter gehen können?
10. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in den nächsten 2 Jahren einen Rollstuhl benötigen?
11. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?
12. Wie schlimm würde für Sie eine Rollstuhlabhängigkeit sein?  
 Bitte versuchen Sie sich auf einer Linie einzuordnen.  

Gar nicht schlimm
Das Schlimmste, was ich mir vorstellen kann



## 9.3

### Fragebogen OLAP-Tool 1

**Fragebogen nach der Benutzung des OLAP-Tools**

1. Wie viele Schübe erwarten Sie in den nächsten 6 Monaten?
2. Wie viele Schübe erwarten Sie in den nächsten 18 Monaten?
3. Wie stark wird Ihre Beeinträchtigung durch die MS in den nächsten 4 Wochen zunehmen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
4. Wie stark wird Ihre Beeinträchtigung durch die MS im nächsten Jahr zunehmen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
5. Wann erwarten Sie eine deutliche Zunahme Ihrer Beeinträchtigung? In...  
 1 Jahr     2 Jahren     5 Jahren     10 Jahren     15 Jahren     mehr als 15 Jahren
6. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in einem Jahr nur noch 100 Meter gehen können?
7. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in 3 Jahren nur noch 100 Meter gehen können?
8. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in den nächsten 2 Jahren einen Rollstuhl benötigen?
9. Wie viele von 100 Personen in Ihrer Situation werden in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?

### Fragebogen für Ärzte

1. Wie viele Schübe erwarten Sie in den nächsten 6 Monaten?
2. Wie viele Schübe erwarten Sie in den nächsten 18 Monaten?
3. Wie stark wird Ihre Beeinträchtigung durch die MS in den nächsten 4 Wochen zunehmen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
4. Wie stark wird Ihre Beeinträchtigung durch die MS im nächsten Jahr zunehmen?  
 gar nicht     ein bisschen     etwas mehr     stark     sehr stark
5. Wie viele von 100 Personen in der Situation des Patienten werden in einem Jahr einen EDSS von 6 haben?
6. Wie viele von 100 Personen in der Situation des Patienten werden in 3 Jahren einen EDSS von 6 haben?
7. Wie viele von 100 Personen in der Situation des Patienten werden in den nächsten 2 Jahren einen Rollstuhl benötigen?
8. Wie viele von 100 Personen in der Situation des Patienten werden in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?



7. Erhalten Sie zurzeit eine MS-Immun-Therapie?  Ja  Nein

7a. Wenn ja, welche und seit wann? ..... seit .....

7b. Wie groß glauben sie ist bei Ihnen der Nutzen durch die Therapie bezüglich der Prognose Ihrer MS?

sehr groß  groß  weiß nicht  eher gering  gering

8. Wird Ihre MS-Verlaufsform, Dauer und Beeinträchtigung gut vom „Prognoserechner“ erfasst?

Ja  Weiß nicht  Eher nicht  Nein

9. Hätten Sie den „Prognoseberechner“ lieber früher genutzt?

Ja  Weiß nicht  Eher nicht  Nein

10. Würden Sie den „Prognoseberechner“ anderen MS-Patienten weiterempfehlen?

Ja  Weiß nicht  Eher nicht  Nein

11. Welche war für Sie die wichtigste Information bei der Arbeit mit dem „Prognoseberechner“?

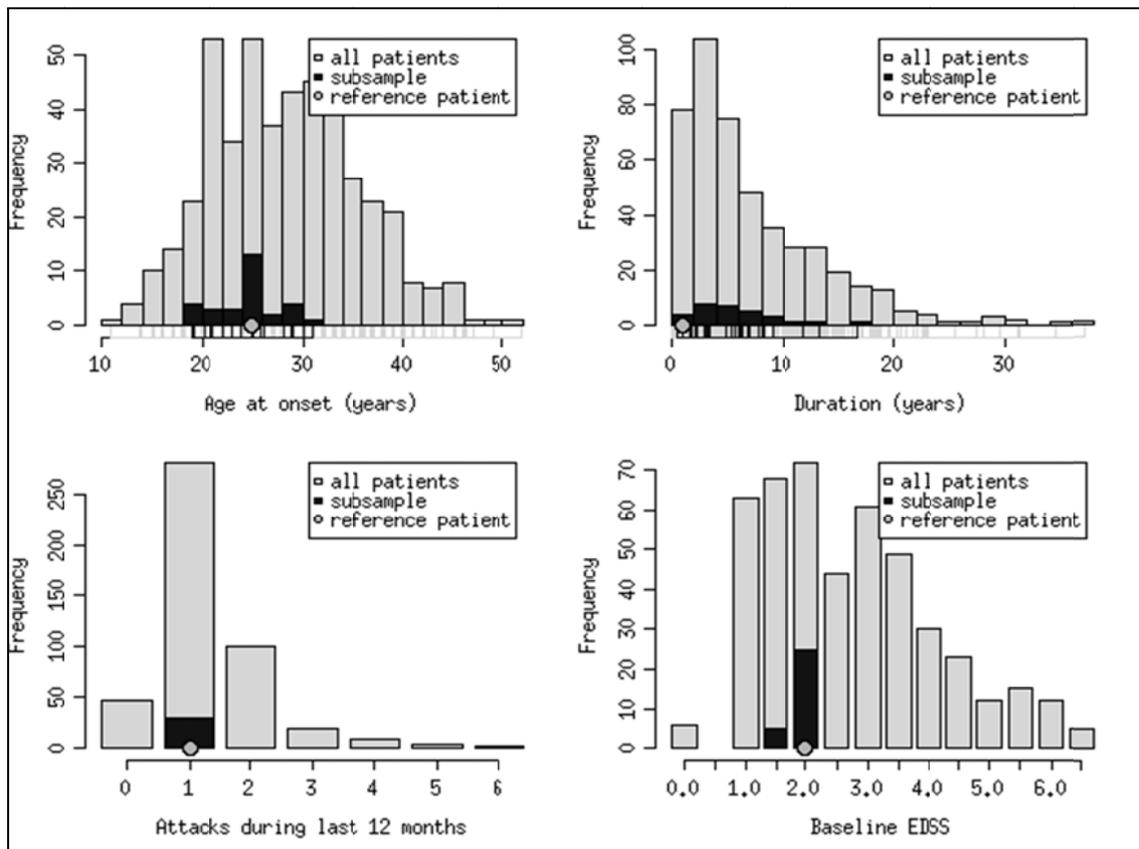
12. Hat Ihnen etwas gefehlt?

13. Was sollte man verbessern?

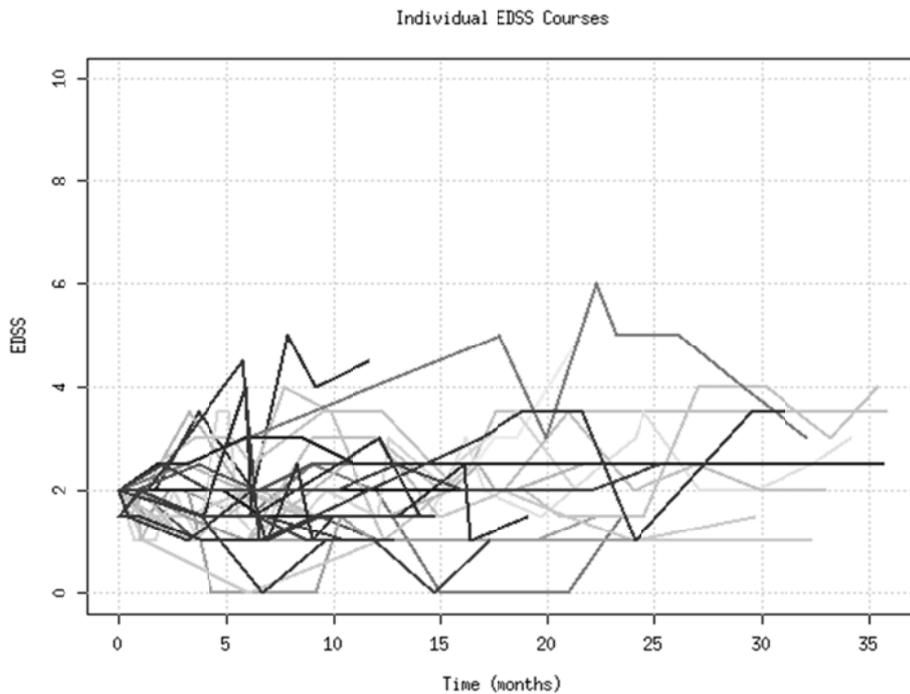
## 9.5 Bildschirmabbild des OLAP-Tools

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen beispielhaft die Darstellung der Ergebnisse des OLAP-Tools bei einem Patienten mit folgenden Charakteristika:

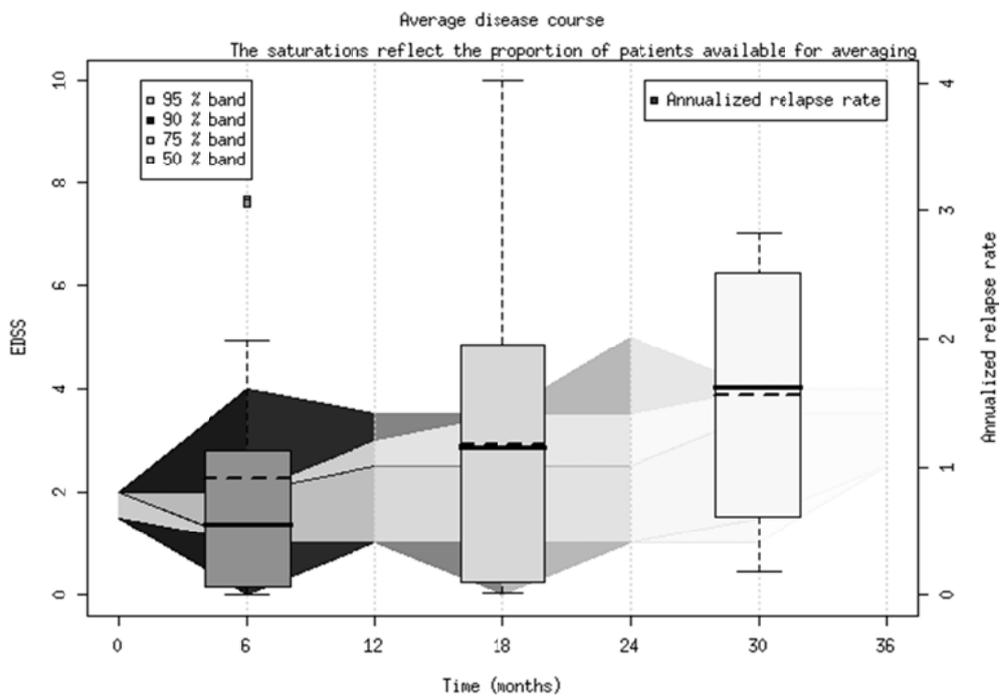
Verlaufsform RRMS; EDSS-Wert 2,0; Erkrankungsalter 25 Jahre; Erkrankungsdauer 12 Monate; 1 Schub in den letzten 12 Monaten



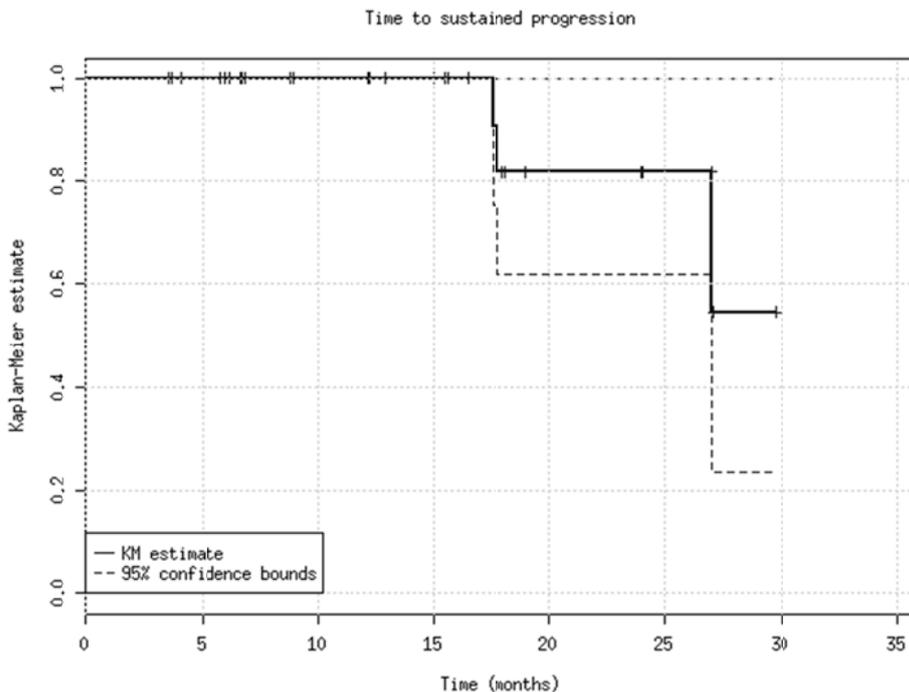
OLAP-Tool 1: Demografische Daten der 30 RRMS Patienten mit der besten Übereinstimmung



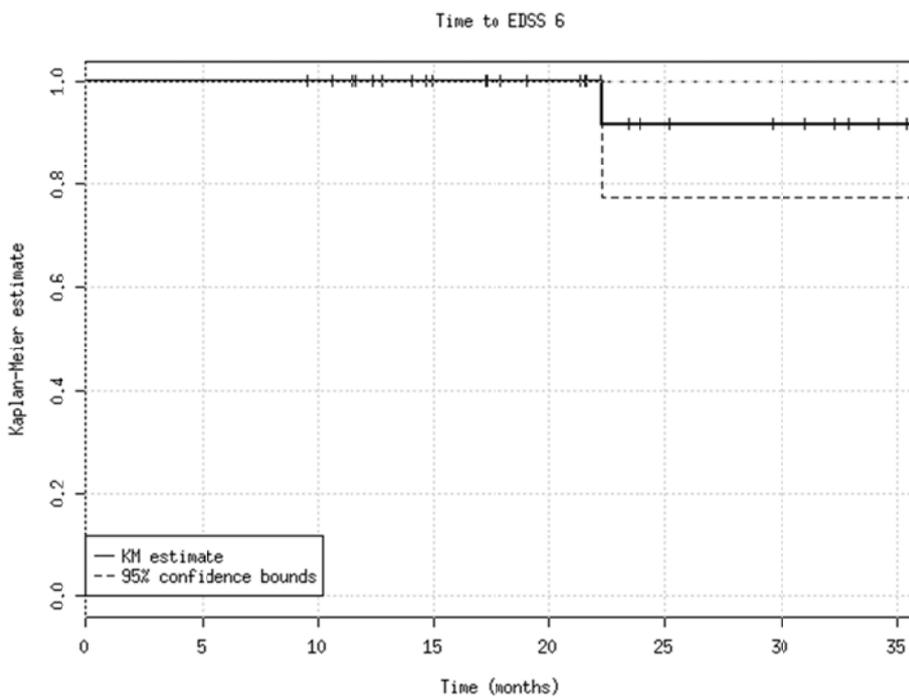
OLAP-Tool 2: Klinisches Ergebnis der 30 RRMS Patienten mit der besten Übereinstimmung; individueller EDSS-Verlauf



OLAP-Tool 3: Prognose und Einschätzungen; durchschnittlicher Erkrankungsverlauf



OLAP-Tool 4: Prognose und Einschätzungen; Zeitraum bis zur anhaltenden Progression



OLAP-Tool 5: Prognose und Einschätzungen; Zeitraum bis zum Erreichen eines EDSS-Wertes von 6

## 9.6 Informationsfaltblatt zu Natalizumab

### **Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) unter Tysabri**

**Stand:** 24-10-2009



Dieses Faltblatt wurde vom MS-Netzwerk Hamburg für Patienten erstellt, damit diese sich über die Risiken des MS-Medikaments Tysabri® informieren können. Die Informationen können Ihnen helfen mit den Ärzten zu entscheiden, ob das Medikament für Sie in Frage kommt oder ob Sie eine schon begonnene Therapie fortsetzen wollen.

Die sogenannte PML (= Progressive multifokale Leukenzephalopathie) wird durch ein Virus (JC-Virus) hervorgerufen, das bei fast allen, auch gesunden Menschen im Körper und vermutlich sogar im Gehirn vorhanden ist. Seine Vermehrung wird vom gesunden Immunsystem verhindert. Bei einer Schwächung des Immunsystems, beispielsweise bei einer AIDS-Erkrankung, bei einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie z.B. wegen einer Krebserkrankung kann sich das Virus vermehren und eine schwere Hirnentzündung auslösen. Dann können Lähmungen, Sehstörungen und Störungen von Aufmerksamkeit und Gedächtnis und andere neurologische Ausfälle auftreten. Die Verdachtsdiagnose kann man aus dem Nachweis relativ typischer Veränderungen im Kernspin stellen. Die PML kann tödlich verlaufen. Bei Wiederherstellung eines funktionierenden Immunsystems wird die Erkrankung wahrscheinlich jedoch überlebt. Dabei bleiben bislang meist schwere Beeinträchtigungen zurück: psychische Veränderungen, Lähmungen, Sehstörungen. Eine wirksame ursächliche Behandlung gibt es bislang nicht. Die Therapie besteht vor allem in einer Wiederherstellung der körpereigenen Abwehr.

#### **Risiko einer PML in den Zulassungsstudien – die Vorgeschichte**

Im Rahmen einer Zulassungsstudie gab es erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Tysabri® und dem Auftreten von PML. Zwei von 589 Patienten in der Studiengruppe, die Tysabri® zusammen mit dem Interferon Avonex® erhielten, entwickelten eine PML. Ein Patient überlebte die Infektion mit schweren bleibenden Beeinträchtigungen, eine Patientin verstarb an der PML. Auch aus der Behandlung anderer Erkrankungen gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Tysabri und dem Auftreten von PML. In einer Studie mit Tysabri® bei entzündlichen Darmerkrankungen verstarb ein 60-jähriger Patient an einer PML. Die 2 Fälle von erkrankten MS-Patienten führten zu einem vorübergehenden Stopp von Studien und Vermarktung des Medikaments. Nach einer Sicherheitsstudie und genauer Suche nach weiteren Fällen, die keine weiteren PML-Verdachtsfälle ergab, wurde Tysabri® wieder durch die Firma Biogen-Idec mit Auflagen zur Sicherheit vertrieben.

#### **Risiko einer PML nach der Wiedezulassung – aktuell**

Seit der Wiedezulassung sind nun einige weitere Fälle von PML in Zusammenhang mit der Gabe von Tysabri® bei MS bekannt geworden. Diese traten im Gegensatz zu den ersten beiden Fällen alle unter alleiniger Tysabri-Therapie auf, d.h. es war kein zusätzliches MS-Medikament verabreicht worden.

Mittlerweile stellt sich die Situation wie folgt dar:

Behandlungszahlen mit Tysabri

Juli 2009: 61.200 Patienten (MS und entzündlichen Darmerkrankungen)  
mit Tysabri® behandelt  
10.000 wurden länger als 2 Jahre behandelt  
12 weitere zu den 3 vorbekannten, also insgesamt 15:  
5 Deutschland, 3 USA, 2 Schweden, 1 Frankreich, 1 Schweiz  
Alter: 23-60 Jahre, im Mittel 41 Jahre

Nach neuesten Informationen der europäischen Zulassungsbehörden sind weitere 8 Fälle dazu gekommen, also insgesamt 23. Weitere Informationen liegen noch nicht vor.

Wie sicher sind diese Zahlen?

Diese Zahlen beruhen auf Recherchen der MS-Therapeuten, die diese Information erstellt haben, ein offizielles Register existiert nicht. Möglicherweise gibt es noch weitere nicht bekannte oder erkannte Fälle. Leider ist die Website der Fa. Biogen-Idec, die über die Neuerkrankungen informiert, seit dem 1. August „geschlossen“. Es bleibt abzuwarten, in welcher Form Informationen über weitere Fälle unter Tysabri an die Öffentlichkeit gelangen werden.

Tritt PML nach einer bestimmten Anzahl von Tysabrigaben auf?

Nein, die Anzahl der Tysabrigaben bei den Betroffenen, die eine PML entwickelten variiert von 8 bis 35, im Mittel lag sie bei 24 Gaben. Ein gesteigertes Risiko nach länger fortgesetzter Tysabritherapie lässt sich nicht belegen, ist aber nicht auszuschließen

Tritt PML nur auf, wenn man vorher eingreifende Immuntherapien gemacht hat?

Nein, nur in 4 Fällen erfolgte vorher eine Mitoxantrontherapie, einmal eine Azathioprinbehandlung, einmal eine Therapie mit Methotrexat, zwei Patienten hatten vor Tysabri keine andere Therapie erhalten. Zwei Patienten erhielten vor Tysabri® keine andere Immuntherapie, alle anderen Patienten erhielten vor Tysabri® Interferon oder Glatirameracetat, also eher eine milde Immuntherapie. Man geht davon aus, dass alle Vorbehandlungen, die das Immunsystem länger beeinträchtigen können, möglicherweise auch das Risiko der PML erhöhen. Eine PML kann aber auch ohne Vortherapie auftreten.

Wie ist es den PML-Betroffenen insgesamt ergangen?

Für 4 Fälle liegen keine Informationen zum Verlauf vor. Von den übrigen sind 3 Patienten verstorben. 7 Patienten haben die PML bislang 2-12 Monate überlebt. Dabei hat 1 Patient einen Beeinträchtigungsstand wie vor der PML, 1 Patient nur eine geringe Beeinträchtigung, 3 weitere sind gehfähig, 2 sind schwerer beeinträchtigt.

Gibt es typische PML-Zeichen?

Nein, die Betroffenen hatten oft schnell zunehmende Lähmungen, Gesichtsfeldstörungen aber auch Denkstörungen, Sprachstörungen, bisweilen eine Wesensveränderung. PML-Beschwerden sind in Einzelfällen nur schwer von einem MS-Schub- bzw. MS-Symptomen zu unterscheiden.

Wie wird die Diagnose gesichert?

Kernspin und Virusnachweis mittels der so genannten PCR, welche die Erbinformation des Virus nachweist, sind hier bedeutsam. Dabei kann die PCR (aus dem Nervenwasser) möglicherweise in einem Labor negativ sein und muss bei Verdacht weitergeschickt werden. Auch das Kernspin muss zu Beginn nicht typisch verändert sein und zeigt möglicherweise erst

im Verlauf ein Muster, das nicht zur MS passt und dann den Verdacht auf die PML lenkt. Eine PML kann insofern nicht immer sicher erkannt oder ausgeschlossen werden. In Einzelfällen kann nur eine Hirnprobenentnahme (Hirnbioptie) die Diagnose sichern.

#### Welche Therapien werden versuchsweise eingesetzt?

Es gibt derzeit keine wirksame Therapie gegen PML. Zuerst wird man bei PCR-Nachweis von Virus-DNA versuchen, das Tysabri® aus dem Körper zu entfernen. Damit soll die körpereigene Abwehr wieder in die Lage versetzt werden, das Virus zu kontrollieren. Dies wird über eine Filterung mittels einer Plasmaferese oder Immunadsorption gemacht. Bislang ist keiner der so behandelten Patienten gestorben.

Das Malariamittel Mefloquin soll darüber hinaus therapeutisch hilfreich sein. Der Nutzen wird aber noch in einer laufenden Studie getestet.

#### Wie entwickelt sich die MS nach Abbruch der Tysabritherapie?

Bedingt durch die schnelle Entfernung des Antikörpers durch die Plasmaferese kann ein so genanntes Immun-Rekonstitutionssyndrom (IRIS) auftreten. Das heißt, das Immunsystem reagiert überschießend mit Entzündungsaktivität. Es kann zum Auftreten neuer Entzündungsherde kommen und zu einer Beschwerdezunahme, bei der sich die Abwehrreaktion gegen die Viruserkrankung und neue MS-Aktivität nicht sicher trennen lassen.

#### Was heißt das für MS-Betroffene, die Tysabri® bekommen oder überlegen zu nehmen?

Vor diesem Hintergrund muss sehr kritisch überlegt werden, ob und zu welchem Zeitpunkt eine Tysabri-Behandlung neu begonnen werden sollte bzw. ob eine Behandlung weitergeführt werden soll. Zumindest alle MS-Betroffenen, deren MS unter Tysabri® weiter fortschreitet, wenn auch langsam, sollten überlegen, ob der in diesen Fällen möglicherweise geringe Nutzen die Risiken rechtfertigt. Bei MS-Betroffenen mit schubförmiger MS und hoher Entzündungsaktivität (viele Schübe, viele Anreicherungen im Kernspin) hat Tysabri® eine erwiesene Wirksamkeit. Steht die schubförmige MS an der Wende zu einem sekundär chronischen Verlauf, sollte, auch wenn noch Schübe auftreten, sehr kritisch überprüft werden, ob eine Tysabri-Therapie sinnvoll ist. Bei klar sekundär-chronischem Verlauf liegen keine Daten zur Wirksamkeit und keine Zulassung vor. Hier darf Tysabri® nicht gegeben werden.

#### Was kann man zur Früherkennung von PML unter Tysabri-Therapie tun?

Regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen unter Tysabri-Therapie sind unerlässlich. Ob systematische Kernspinkontrollen sinnvoll sind, ist unklar.

#### Machen Therapiepausen Sinn?

Manche Neurologen empfehlen, die Therapie nach 2 Jahren zu unterbrechen. Ob dadurch die Zahl an Neuerkrankungen an PML verringert werden kann, ist augenblicklich unklar. In jedem Fall sollte die Behandlung regelmäßig kritisch überprüft werden, auch wenn sie im Einzelfall sinnvoll sein kann.

#### **Autoren:**

Ärzte AG des MS-Netzwerks Hamburg

Letzte Aktualisierung: 24-10-09

Nächste Aktualisierung geplant: Nov. 2009

## 9.7 Fragebögen zur Risikowahrnehmung

Fragebogen zur Risikowahrnehmung PML unter Tysabri

Version: 24-10-09

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer!

Wir bitten Sie, uns einige Fragen zum Faltblatt über Tysabri und zu ihrer Wahrnehmung der MS zu beantworten. Damit können Sie uns helfen, die Informationen zur neuen Risikolage aus Betroffenensicht noch verständlicher zu gestalten.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Arbeitsgruppe „MS-Versorgungsnetz Deutschland“

### Basisangaben MS

Alter:.....Jahre      Geschlecht:  weiblich  männlich

Krankheitsdauer:.....Jahre

Tysabri  seit .....(Monat/Jahr)

Fragen zum Faltblatt

1. Wie hat das Faltblatt auf sie gewirkt?

(Bitte machen Sie ein Kreuz auf die Linie zwischen den beiden Aussagen.)

hat mich beruhigt	●	_____	●	hat bei mir Befürchtungen geweckt
Die Informationen in dem Faltblatt.....				
waren für mich neu	●	_____	●	waren schon bekannt
habe ich verstanden	●	_____	●	habe ich nicht verstanden
waren für mich wichtig	●	_____	●	waren für mich nicht wichtig
waren zu umfangreich	●	_____	●	reichten nicht aus

Frage zum Umgang mit Risikozahlen

2. Frau Meier wird von ihrem Arzt gesagt, dass sie ein Risiko von 1 zu 296 hat, an Krebs zu sterben und 1 zu 407, an einem Schlaganfall zu sterben. Welches Risiko ist größer?

- Schlaganfall  
 Krebs  
 Beide Risiken sind gleich

Fragen zum PML-Risiko

3. Wie groß ist das Risiko an einer PML zu erkranken, wenn man Tysabri bekommt nach derzeitigem Wissenstand? (Eine Antwort ist richtig)

- ca. 1 auf 100.000 Behandelte  
 ca. 2 auf 10.000 Behandelte  
 ca. 1 auf 1.000 Behandelte  
 ca. 5 auf 1.000 Behandelte

4. In dem Faltblatt wurden Sie über die aktuell bekannten Fälle einer PML unter Tysabri informiert. Schätzen Sie das Erkrankungsrisiko als hoch oder gering ein?

gering ●—————● hoch

5. Vor dem Hintergrund Ihrer MS-Krankengeschichte und mit Berücksichtigung Ihres Umgangs mit Risiken generell: Wie schätzen Sie das Risiko für eine PML für sich PERSÖNLICH ein?

gering ●—————● hoch

6. Stellen Sie sich eine Gruppe von MS-Patienten vor, die eine mit Ihnen vergleichbare MS-Krankheits- und Behandlungsgeschichte haben. Diese haben auch genauso viele Infusionen von Tysabri wie Sie bekommen (oder noch nicht bekommen): Wie schätzen Sie aufgrund dieser Informationen das Risiko für eine PML für sich im Vergleich zu diesen Anderen ein?

gering ●—————● hoch

7. Werden Sie mit dieser Information die Tysabritherapie eher fortsetzen/beginnen oder abbrechen/ nicht beginnen?

abbrechen ●—————● fortsetzen  
nicht beginnen nicht beginnen anfangen

8. Bei welchem PML-Risiko würden Sie die Tysabritherapie nicht fortsetzen/beginnen?

*(Bitte eine Antwort ankreuzen)*

- Wenn 1 von 100.000 Behandelten an PML erkrankt
- Wenn 2 von 10.000 Behandelten an PML erkrankt
- Wenn 1 von 100 Behandelten an PML erkrankt
- Wenn 1 von 10 Behandelten an PML erkrankt

9. Stellen Sie sich ein neues MS-Medikament X vor, das so wirksam wie Tysabri ist, genau so gegeben wird aber selten eine Blutkrebserkrankung hervorruft. Bei welchem Blutkrebs-Risiko würden Sie die neue Therapie **NICHT** beginnen?

*(Bitte eine Antwort ankreuzen)*

- Wenn 1 von 100.000 Behandelten an Blutkrebs erkrankt
- Wenn 2 von 10.000 Behandelten an Blutkrebs erkrankt
- Wenn 1 von 100 Behandelten an Blutkrebs erkrankt
- Wenn 1 von 10 Behandelten an Blutkrebs erkrankt

10. Würden Sie dieses Faltblatt anderen Menschen empfehlen, die Tysabri bekommen sollen oder schon erhalten?

Ja, unbedingt     Ja     weiß nicht     eher nicht     auf keinen Fall

Fragen zur Risikowahrnehmung bei MS

11. Folgende Fragen betreffen ihre persönliche Risikoeinschätzung bei MS:

MS ist eine  
eher **schwere**  
Erkrankung



MS ist eine  
eher **gutartige**  
Erkrankung

12. Folgende Fragen beziehen sich auf den Nutzen einer Tysabritherapie aus Ihrer Wahrnehmung. Stellen sie sich eine Gruppe von 100 MS-Betroffenen mit dem gleichen Krankheitsverlauf und Beeinträchtigungsgrad wie Sie vor. Wie schätzen sie die Weiterentwicklung der MS **OHNE** (A.1-2) Therapie oder **MIT** (B.1-2) Tysabritherapie in? Ohne Therapie heißt dabei: gar kein MS-Medikamente  
(Bitte Antwort umkreisen)

A.1 Bei wie vielen wird **OHNE** Tysabri in einem Jahr die Gehstrecke unter 100 Meter liegen?

Antwort:    bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

A.2 Wie viele werden **OHNE** Tysabri in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?

Antwort:    bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

B.1 Bei wie vielen wird **MIT** Tysabri in einem Jahr die Gehstrecke unter 100 Meter liegen?

Antwort:    bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

B. 2 Wie viel werden **MIT** Tysabri in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?

Antwort:    bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

13. Diese Frage bezieht sich auf die Studienergebnisse, die zur Zulassung von Tysabri geführt haben:

Wie viele Patienten haben bedingt durch Tysabri keine Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie?

Anwort: weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

14. Wie ist ihre persönliche Einschätzung des Nutzens von Tysabri bei ihnen selbst?

- hilft sehr
- hilft etwas
- hilft wenig
- hilft eher nicht
- ich weiß nicht

15. Fragen zur Stimmung (Bitte ankreuzen)

	gar nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Haben sie sich in den letzten 2 Wochen an den Meisten Tagen und die meiste Zeit des Tages deprimiert oder bedrückt gefühlt?	1	2	3	4	5

Haben sie in den letzten 2 Wochen kein Interesse, 1 gehabt irgendetwas zu tun oder haben sie keine Freude an Dingen gehabt, die ihnen sonst Spaß gemacht haben?	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

16. Was sollte man an dem Faltblatt **verändern**?

.....

**Arztfragebogen zur Risikowahrnehmung PML unter Tysabri**

Version: 24-10-09

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer!

Wir bitten Sie, uns einige Fragen zum Faltblatt über Tysabri und zu ihrer Wahrnehmung der MS zu beantworten. Damit können Sie uns helfen, die Informationen zur verständlicher zu gestalten.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Arbeitsgruppe „MS-Versorgungsnetz Deutschland“

**Basisangaben**

Alter:.....Jahre      Geschlecht:  weiblich  männlich

Ärztlich tätig seid:.....Jahren

MS-Expertise:       sehr groß  
 groß  
 mäßig  
 gering

Fragen zum Faltblatt

1. Wie hat das Faltblatt auf sie gewirkt?

(Bitte machen Sie ein Kreuz auf die Linie zwischen den beiden Aussagen.)

hat mich <b>beruhigt</b>	●	—————	●	hat bei mir <b>Befürchtungen geweckt</b>
Die Informationen in dem Faltblatt.....				
waren für mich <b>neu</b>	●	—————	●	waren schon <b>bekannt</b>
habe ich <b>verstanden</b>	●	—————	●	habe ich <b>nicht verstanden</b>
waren für mich <b>wichtig</b>	●	—————	●	waren für mich <b>nicht wichtig</b>
waren zu <b>umfangreich</b>	●	—————	●	<b>reichten nicht aus</b>

Frage zum Umgang mit Risikozahlen

2. Frau Meier wird von ihrem Arzt gesagt, dass sie ein Risiko von 1 zu 296 hat, an Krebs zu sterben und 1 zu 407, an einem Schlaganfall zu sterben. Welches Risiko ist größer?

- Schlaganfall  
 Krebs  
 Beide Risiken sind gleich

Fragen zum PML-Risiko

3. Wie groß ist das Risiko an einer PML zu erkranken, wenn man Tysabri bekommt nach derzeitigem Wissenstand? (Eine Antwort ist richtig)

- ca. 1 auf 100.000 Behandelte  
 ca. 2 auf 10.000 Behandelte  
 ca. 1 auf 1.000 Behandelte  
 ca. 5 auf 1.000 Behandelte

4. In dem Faltblatt wurden Sie über die aktuell bekannten Fälle einer PML unter Tysabri informiert. Schätzen Sie das Erkrankungsrisiko als hoch oder gering ein?

gering ●—————● hoch

5. Werden Sie mit dieser Information Tysabritherapien eher fortsetzen/beginnen oder abbrechen/ nicht beginnen?

abbrechen nicht beginnen ●—————● fortsetzen anfangen

6. Bei welchem PML-Risiko würden Sie die Tysabritherapie nicht fortsetzen/beginnen?

*(Bitte eine Antwort ankreuzen)*

- Wenn 1 von 10.000 Behandelten an PML erkrankt
- Wenn 1 von 1.000 Behandelten an PML erkrankt
- Wenn 1 von 100 Behandelten an PML erkrankt
- Wenn 1 von 10 Behandelten an PML erkrankt

7. Stellen Sie sich ein neues MS-Medikament X vor, das so wirksam wie Tysabri ist, genau so gegeben wird aber selten eine Blutkrebserkrankung hervorruft. Bei welchem Blutkrebs-Risiko würden Sie die neue Therapie **NICHT** beginnen?

*(Bitte eine Antwort ankreuzen)*

- Wenn 1 von 10.000 Behandelten an Blutkrebs erkrankt
- Wenn 1 von 1.000 Behandelten an Blutkrebs erkrankt
- Wenn 1 von 100 Behandelten an Blutkrebs erkrankt
- Wenn 1 von 10 Behandelten an Blutkrebs erkrankt

8. Würden Sie dieses Faltblatt anderen Menschen empfehlen, die Tysabri bekommen sollen oder schon erhalten?

Ja, unbedingt     Ja     weiß nicht     eher nicht     auf keinen Fall

#### Fragen zur Risikowahrnehmung bei MS

9. Folgende Fragen betreffen ihre persönliche Risikoeinschätzung bei MS:

MS ist eine eher **schwere** Erkrankung ●—————● MS ist eine eher **gutartige** Erkrankung

10. Folgende Fragen beziehen sich auf den Nutzen einer Tysabritherapie aus Ihrer Wahrnehmung. Stellen sie sich eine Gruppe von 100 MS-Betroffenen mit dem gleichen Krankheitsverlauf und Beeinträchtigungsgrad wie Sie vor. Wie schätzen sie die Weiterentwicklung der MS **OHNE** (A.1-2) Therapie oder **MIT** (B.1-2) Tysabritherapie in? Ohne Therapie heißt dabei: gar kein MS-Medikamente  
(Bitte Antwort umkreisen)

A.1 Bei wie vielen wird **OHNE** Tysabri in einem Jahr die Gehstrecke unter 100 Meter liegen?

Antwort: bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

A.2 Wie viele werden **OHNE** Tysabri in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?

Antwort: bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

B.1 Bei wie vielen wird **MIT** Tysabri in einem Jahr die Gehstrecke unter 100 Meter liegen?

Antwort: bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

B. 2 Wie viel werden **MIT** Tysabri in den nächsten 10 Jahren einen Rollstuhl benötigen?

Antwort: bei weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

11. Die letzte Frage bezieht sich auf die Studienergebnisse, die zur Zulassung von Tysabri geführt haben:

Wie viele Patienten haben bedingt durch Tysabri keine Zunahme der Beeinträchtigung in 2 Jahren Therapie?

Antwort: weniger als 10 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100

12. Was sollte man an dem Blatt **verändern**?

.....

## 10 Danksagung

---

Hiermit danke ich allen Personen, die mir durch ihre vielfältige Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Heesen für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie seine stets kompetente, geduldige, zuverlässige und höchst engagierte wissenschaftliche Betreuung.

Vielen Dank an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der MS-Sprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, welche die Voraussetzungen für die Durchführung der Studien geschaffen haben.

Bei meiner Familie und meinen Freunden bedanke ich mich für ihren Rat und Zuspruch sowie ihre unermüdliche Motivationsarbeit. Insbesondere meiner Schwester Tina Heinzelmann danke ich für das eingehende Korrekturlesen dieser Arbeit. Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich ganz herzlich allen MS-Patienten sowie Ärzten in Hamburg und Regensburg, die an den Studien teilgenommen haben und mir dadurch diese Arbeit ermöglicht haben.

## 11 Lebenslauf

---

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 12 Eidesstattliche Erklärung

---

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

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

Unterschrift:

.....