

Aus der Abteilung Neurologie  
(Prof. Dr. med. M. Bähr)  
im Zentrum Neurologische Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Evaluation des Patientenbetreuungsprogramms  
BETAPLUS® zur begleitenden Unterstützung der Therapie mit  
Betaferon® (Interferon beta-1b)**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
für Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen  
vorgelegt von

Katharina Maria Ständer

aus

Göttingen

Göttingen 2012

**Dekan: Prof. Dr. M. P. Schön**

**I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Simons**

**II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. disc. pol. Himmel**

**III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Nitsche**

**IV. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. dent. Mausberg**

**Tag der mündlichen Prüfung: 04.09. 2012**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 MS- Pathogenese und Epidemiologie.....	1
1.2 Verlaufsformen der MS.....	2
1.2.1 Der rezidivierend-remittierende Verlauf (RRMS).....	3
1.2.2 Der primär progrediente Verlauf (PPMS).....	4
1.2.3 Der sekundär progrediente Verlauf (SPMS).....	5
1.2.4 Das klinisch isolierte Syndrom (CIS).....	5
1.2.5 Der Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	6
1.3 Therapieformen der Multiplen Sklerose.....	7
1.3.1 Interferone.....	8
1.3.2 Betaferon®.....	10
1.4 Einschränkung der Lebensqualität und die gegebenen Versorgungsstrukturen für MS-Patienten.....	15
1.4.1 Der multimodale Betreuungsansatz.....	16
1.4.2 Betreuungsbedarf im Laufe einer immunmodulatorischen Therapie.....	17
1.4.3 Das BETAPLUS®-Programm.....	19
1.4.3.1 Funktionen eines Patientenbetreuungsprogramms.....	19
1.4.3.2 Unterstützung bei der Therapie mit Betaferon®.....	19
1.4.3.3 Motivational Interviewing (MI) und das transtheoretische Modell (TTM).....	21
1.4.3.4 Der BETAPLUS®-Schwesternservice.....	21
1.4.3.5 Direkter Zugang zu adäquatem Informationsmaterial.....	22
1.4.3.6 Angebote für Neurologen, Hausärzte und anderes medizinisches Personal.....	23
1.5 Patientenbetreuungsprogramme für andere chronische Erkrankungen.....	24
1.6 Fragestellung und Zielsetzung.....	25
<b>2. Material und Methoden</b> .....	27
2.1. Erhebung der Daten.....	27
2.2. Herkunft und Qualität der Daten.....	28
2.3. Form der grafischen Darstellung.....	29
<b>3. Ergebnis</b> .....	32
3.1. Übersicht über die Patienten des BETAPLUS®-Programms.....	32
3.2 Aspekte zur Lebensqualität.....	36
3.3 Nebenwirkungen.....	39
3.3.1 Grippe-symptome.....	40
3.3.2 Hautreaktionen an den Einstichstellen.....	41
3.3.3 Depression.....	42
3.4 Compliance.....	43
3.5 Kontaktstatistik Hotline.....	45
3.6 Dropoutpatienten.....	46
3.6.1 Abbruchgründe.....	46
3.6.2 Therapiedauer und Programmdauer der Dropoutpatienten.....	49

<b>4. Diskussion</b> .....	54
4.1. Das transtheoretische Modell (TTM) .....	55
4.2. Kritik der Methodik .....	57
4.3. Diskussion der Ergebnisse .....	58
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	71
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b> .....	74
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	75
<b>8. Anhang: Kontaktstatistik BETAPLUS®-Hotline</b> .....	86

# Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatous-polyposis-coli-Protein
ca.	zirka
CDMS	Clinically definite Multiple Sclerosis
CIS	Clinically isolated syndrom
CMMS	Clinically manifested Multiple Sclerosis
CIITA	Gen, welches den Histokompatibilitätskomplex II kodiert
DMP	Disease Management Program
DMSG	Deutsche Multiple-Sklerose-Gesellschaft
EDSS	Expanded Disability Status Scale
e.g.	exempli gratia (= zum Beispiel)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FST	Faces-Symbol-Test
GA	Glatirameracetat
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)
IFN	Interferone
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IU	International Unit
i.v.	intravenös
i.m.	intramuskulär
JC-Virus	Humanes Polyomavirus 2, JC-Polyomavirus
KG	Körpergewicht
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MI	Motivational Interviewing
MMP	Matrixmetalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie

MS	Multiple Sklerose
MSDS	Material Safety Data Sheets
MSTKG	Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe
NAB	Natural antibody
NMSS	National MS Society
NSAP	Nicht steroidale Antiphlogistika
NW	Nebenwirkung
PCP	Patient Compliance Program
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
RRMS	Rezidivierend-remittierende (schubförmige) Multiple Sklerose
s.c.	subkutan
s.c.t.i.w.	subcutaneously twice in a week
s.h.	siehe
SPMS	Sekundär progrediente Multiple Sklerose
Th1-Helferzellen	T-Helferzellen Typ 1
Th2-Helferzellen	T-Helferzellen Typ 2
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UV	Ultraviolettstrahlung
VLA	Integrin Typ VLA
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 MS - Pathogenese und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) zählt zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Für junge Erwachsene in Nordeuropa stellt sie sogar die häufigste zu permanenten Behinderungen führende Krankheit dar (Compston und Coles 2002). Es handelt sich bei der Multiplen Sklerose um eine neurodegenerative entzündliche Autoimmunerkrankung, die besonders die weiße Substanz des zentralen Nervensystems befällt. Es treten multiple Entmarkungsherde in Gehirn und Rückenmark auf, die durch Zerstörung der Myelinscheiden der Nervenfortsätze entstehen. Diese Läsionen zeichnen sich außerdem durch perivaskuläre Infiltrate, aktivierte Monozyten und Lymphozyten aus. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf finden sich zunehmend Myelinabbauprodukte wieder, die als lipidbeladene Makrophagen identifiziert werden konnten (Raine 1994).

Durch diese im Gehirn und Rückenmark lokalisierten Entzündungsherde können unterschiedliche Körperfunktionen dauerhaft beeinträchtigt werden. Lücken in den Myelinscheiden der kurzen axonalen Segmente, den Ranvier-Schnürringen, beeinträchtigen in besonderer Weise die Erregungsleitung. Die Ranvier-Schnürringe beinhalten zahlreiche Natriumkanäle. Der Natriumeinstrom ist verantwortlich für die saltatorische Erregungsleitung nach elektrischen Impulsen, die sogenannte Depolarisation der Nervenzelle. Durch diffuse Demyelinisierung geht die physiologische Isolierung verloren. Der Informationsfluss wird verlangsamt, die Erregungsleitung in einzelnen Axonen blockiert und führt letztendlich zu den verschiedenen Symptomen der MS (Klapps et al. 1992). Sekundär wirken inflammatorische Faktoren wie Zytokine, oxidativer Stress und Komplement negativ auf das Neuron ein (Coles et al. 1999).

Zu den häufigsten Symptomen der Multiplen Sklerose zählen zu ca. 30% Empfindungsstörungen der Gliedmaßen, partieller oder totaler Sehverlust (ca.15%), Bewegungseinschränkungen der Gliedmaßen bis zur vollständigen Immobilität, Doppelbilder (ca.7%) und Beeinträchtigungen im Bereich des Magen-Darm-Trakts bei ca. 5% aller Patienten (Stüve und Oksenberg 2006).

Ätiologische Aspekte der Erkrankung sind nach wie vor nicht bekannt. Vermutet wird eine multifaktorielle Krankheitsentstehung. Hierbei handelt es sich um ein sehr komplexes Geschehen, welches auf immunologischen, genetischen und hormonellen Störungen beruht (Hafler 1999). Als Beispiele für Umweltfaktoren ist der schützende Faktor Vitamin D zu sehen, sowie die Risiken einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion und das Rauchen (~70% höheres Risiko bei starken Rauchern mit >25 pack-years) (Hernán et al. 2001; Ascherio und Munger 2008).

Für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland geht man statistisch von 120 000 bis 140 000 MS-Patienten aus (ca. 149 Erkrankungen auf 100 000 Einwohner), wobei die exakte Anzahl nicht bekannt ist (Hein und Hopfenmüller 2000; Flachenecker et al. 2008). Die höchste Inzidenz scheint in Nordeuropa vorzuliegen (Rothwell und Charlton 1998; Noseworthy et al. 2000).

In Asien, Afrika, Mexiko und der Karibik ist sie deutlich geringer, hier wurden weniger als 5 Fälle pro 100 000 Einwohner gezählt (Kurtzke 1975). Weltweit wird von 2,5 Millionen Patienten ausgegangen. Jedes Jahr werden rund 10 000 Neuerkrankungen diagnostiziert (Twork und Kugler 2007).

Bei ca. 70% tritt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Es sind aber auch Manifestationen im Kindesalter und bei den Altersstufen der über 60-Jährigen bekannt. Besonders die Diagnosehäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen ist in den vergangenen Jahren gestiegen (Banwell et al. 2007). Frauen sind zweieinhalb Mal häufiger betroffen als Männer (Stüve und Oksenberg 2006). Obwohl keine pathophysiologischen Untersuchungen hierfür vorliegen, kann eine hormonelle Komponente des Krankheitsprozesses vermutet werden (Ickenstein und Höhlig 2007).

### 1.2 Verlaufsformen der MS

Ein besonderes Merkmal der MS ist, dass ihre Verlaufsform eine große Vielseitigkeit aufweist (Bitsch und Brück 2002). Bei der „malignen“ MS sind die Patienten von Beginn an von motorischen und sensorischen Beeinträchtigungen geplagt, während die an der „benignen“ Form Erkrankten oft nicht einmal bemerken, dass eine MS vorliegt (Pittock et al. 2004).



Seit 1995 sind von der Nationalen MS-Gesellschaft der USA (NMSS) die Verlaufsformen festgelegt worden (Lublin et al. 1996a). Eine Zuordnung zu diesen Verlaufsformen über eine MRT-Untersuchung (McDonald Kriterien) ist jedoch nicht möglich (Chen et al. 2007). Verschiedene biologische oder genetische Marker zu definieren, ist Inhalt der aktuellen MS-Forschung (Zuvich et al. 2009).

Bei den Verlaufsformen handelt es sich um

1. den rezidivierend-remittierenden Verlauf (RRMS),
2. den primär progredienten Verlauf (PPMS),
3. den sekundär progredienten Verlauf (SPMS).

### 1.2.1 Der rezidivierend-remittierende Verlauf (RRMS)

Die RRMS ist gekennzeichnet durch ein wiederholtes Auftreten von Schüben. Ein Schub ist eine kurze Episode neurologischer Fehlfunktionen, die:

- mindestens 24 Stunden anhält,
- mit einem Zeitintervall von  $\geq 30$  Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftritt,
- nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar ist,
- sich in der Regel vollständig zurückbildet, oder nur geringe Symptome zurücklässt, die sich jedoch nicht weiter verschlechtern (Chan et al. 2008).

Zurückbilden bedeutet in diesem Fall, dass die Integrität der Bluthirnschranke wieder hergestellt wird, der Entzündungsprozess nachlässt, und die Schäden der Myelinscheiden vom Körper repariert werden (Zajicek 2005). Wenn neu aufgetretene Beschwerden über 6 Monate persistieren, sinkt die Rückbildungswahrscheinlichkeit auf unter 5 % (Ellison et al. 1994).

Bei den Symptomen handelt es sich um sensorische und motorische Beschwerden. Die Schübe können Tage und Wochen, aber auch bis zu Monaten andauern. Wird die Krankheit nicht behandelt, liegt die initiale Schubrate bei ca. 1,8 pro Jahr, in den Folgejahren nimmt sie kontinuierlich ab (Tremlett et al. 2008).

Die schubförmige Verlaufsform ist die häufigste und tritt bei 85% aller Patienten auf. Ein großer Anteil dieser Patienten entwickelt jedoch in einem Zeitraum von ca. 10 bis

15 Jahren einen sekundär progredienten Krankheitsverlauf (s.u.) (Weinshenker et al. 1989).

### 1.2.2 Der primär progrediente Verlauf (PPMS)

Rund 15% aller MS-Patienten leiden unter der primär progredienten Verlaufsform (PPMS). Es treten hier keine Schübe auf, sondern die Patienten zeigen von Beginn an eine Vielfalt an neurologischen Symptomen, die nur leichten Schwankungen unterliegen und sich durch eine graduelle Verschlechterung auszeichnen. Eine häufige Symptomatik sind spastische Lähmungserscheinungen der Extremitäten (80% der Patienten mit PPMS). 15% zeigen Ataxie und Koordinationsschwierigkeiten, ferner treten sensorische und motorische Einschränkungen sowie Fatigue, Schmerzen und Blasenbeschwerden auf.

Pathohistologisch ist auch für diese Verlaufsformen ein Verlust der Myelinscheiden vorzufinden. Die Reparaturfähigkeit in Form von partieller Remyelinisierung erweist sich in diesen Fällen jedoch deutlich eingeschränkter als bei anderen Verlaufsformen. Die genaue Pathogenese ist unbekannt, erwiesen ist bei 90% eine erhöhte intrathekale Synthese von IgG-Antikörpern, Autoantikörpern und das Vorkommen oligoklonaler Zellpopulationen im Liquor (Messmer Uccelli 2009).

MRT-Untersuchungen weisen weniger Gadolinium-anreichernde Läsionen auf. Die Diagnose lässt sich nicht allein aufgrund eines MRT-Befundes stellen, sondern nur in Zusammenhang mit der individuellen Krankengeschichte des einzelnen Patienten und einem Bestehen der Symptome über einen Zeitraum von einem Jahr. Das Auftreten oligoklonaler Banden im Liquor muss nicht zwingend in jedem Einzelfall vorliegen.

Für die unterschiedlichen Behandlungsmethoden (s.h. 1.3, S.11) liegt die Zielsetzung in der Verzögerung der Progression und der damit verbundenen Erhöhung der Lebensqualität der Patienten.

### 1.2.3 Der sekundär progrediente Verlauf (SPMS)

Besteht zu Beginn der Erkrankung eine schubförmige Verlaufsform der MS (RRMS), die nach längerer Dauer in eine schleichende Form übergeht, liegt die so genannte sekundär progrediente Form (SPMS) vor. Nach 5 Jahren Krankheitsverlauf tritt dies bei ca. 10 %, nach 10 Jahren bei 25% und nach 30 Jahren bei 75% der Patienten mit RRMS auf (Messmer Uccelli 2009). Gemittelt erfolgt der Übergang nach zehnjähriger Krankengeschichte. Je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Primärmanifestation ist, desto länger dauert es, bis das SP-Stadium erreicht wird. Eine hohe Anzahl von Schüben innerhalb der ersten beiden Krankheitsjahre ist oft mit rascherer Progredienz verbunden (Weinshenker 1998; Lublin et al. 2003).

Der Übergang von der RRMS in die SPMS kann zur Zeit noch durch keinen immunologischen Marker angezeigt werden. Zur Diagnosesicherung hat daher die individuelle Krankengeschichte eine besondere Bedeutung.

### 1.2.4 Das klinisch isolierte Syndrom (CIS)

Das erste klinische Ereignis (Schub), das auf eine MS hinweist, nennt man Clinically Isolated Syndrom (CIS).

Bei 46% der CIS-Fälle treten Läsionen im Rückenmark auf, die meist zu sensorischen Symptomen führen. Bei 21% ist der Sehnerv betroffen. Bei 23% treten multifokale Symptome auf, die auch den Hirnstamm und die Hirnhemisphären betreffen können. 80% der Menschen mit einem auffälligen MRT entwickelten nach 20 Jahren eine klinisch bestätigte MS (Messmer Uccelli 2009). Je mehr Läsionen die Tomographie zeigt, desto größer ist diese Wahrscheinlichkeit und ebenfalls das Risiko, eine frühe Phase der sekundären Progression zu erreichen.

Um Differentialdiagnosen auszuschließen, gehört nach aufgetretenem CIS eine Liquoruntersuchung zum heutigen Standard. Das Auftreten oligoklonaler Banden zeigte hierbei eine Sensitivität von 91%.

Eine Behandlung wird bereits in diesem Vorlaufstadium der MS empfohlen (Jacobs et al. 2000; Comi et al. 2001).

### 1.2.5 Der Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der Schweregrad der jeweiligen MS-Form lässt sich definieren nach dem Expanded Disability Status Scale, kurz EDSS, der den Grad der Behinderung eines Patienten klassifiziert. Die Einstufung des Patienten erfolgt nach Untersuchung folgender Funktionssysteme des zentralen Nervensystems:

- Pyramidenbahn: Motorik und Willkürbewegungen (zum Beispiel Lähmungen)
- Kleinhirn: Bewegungskoordination und Gleichgewicht (Ataxie, Tremor, ...)
- Hirnstamm: Funktionen wie Augenbewegungen, Gefühl und Motorik des Gesichts, Schlucken (Sprachstörungen,...)
- Sensibilität (eingeschränkter Berührungssinn)
- Blasen- und Mastdarmfunktionen
- Sehfunktion (eingeschränktes Gesichtsfeld)
- zerebrale Funktionen: Gedächtnis, Konzentration, Stimmung (Wesensveränderung, Demenz)
- andere Funktionen (bisher nicht genannte Befunde, die mit der MS zusammenhängen, zum Beispiel Schmerzen oder Einschränkungen des kardiovaskulären Systems) (Kurtzke 1983).

Der Untersucher stuft den Patienten für das jeweilige Funktionssystem in eine Graduierung von 0= normal bis 5= völliger Funktionsverlust ein. Die so ermittelten Werte werden kombiniert mit einer „*Bewertung für Mobilität und Einschränkungen im täglichen Leben*“ und schließlich der EDSS-Skala zugeordnet. Hier bedeutet 0= „*keine neurologischen Defizite*“ und 10= „*Tod infolge Multipler Sklerose*“. Ab Punkt 4 werden die Mobilitätsdefizite mit einbezogen, ab Punkt 7 der Grad der Pflegenotwendigkeit des Patienten (Zajicek 2005). Die Skala ist seit 1983 ein Maßstab, um Veränderungen im Krankheitsverlauf abzubilden, Therapieentscheidungen adäquat treffen zu können und einheitliche Standards für Studien zu schaffen (Kurtzke 1983). Jedoch ist neben anderen Faktoren in Ermangelung zu stellen, dass konjunktive Fähigkeiten und die Beurteilung der Lebensqualität hier nicht einbezogen werden und die Skala sehr „erbarmungslos“ berechnet wird (Zajicek 2005).

### 1.3 Therapieformen der Multiplen Sklerose

Nach heutigem Stand der Forschung ist eine kurative Behandlung der Multiplen Sklerose nicht möglich. Das Defizit der genauen Ätiologie der Krankheit stellt einen Nachteil für das Erforschen neuer Therapieformen dar.

Die gegenwärtigen Hauptziele sind laut Deutscher Gesellschaft für Neurologie folgendermaßen definiert:

- „1. die möglichst vollständige Rückbildung schubassoziierter Symptome,
2. die Vorbeugung weiterer Krankheitsschübe,
3. die Unterbindung bzw. Verlangsamung der Entwicklung dauerhafter neurologischer Defizite (Krankheitsprogression) und
4. bei eingetretenen dauerhaften Ausfällen eine Stabilisierung der funktionellen Einschränkung auf möglichst niedriger Beeinträchtigungsstufe.“

(Chan et al. 2008,S.9).

Neben der Schubtherapie (hochdosierte Kortikosteroide) sind in Deutschland für die schubförmige Verlaufsform der MS, laut der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2008), folgende Präparate als verlaufsmodifizierende (Disease modifying) Basistherapien zugelassen:

- „ Interferon-beta-1b (Betaferon: 8 MIU jeden 2. Tag s. c.)
- Interferon-beta-1a (Avonex: 30 µg 1x pro Woche i. m.; Rebif: 22 µg oder 44 µg 3x pro Woche s. c.)
- Glatirameracetat (Copaxone: 20 mg täglich s. c.)
- Natalizumab (Tysabri: 300 mg i. v. alle 4 Wochen, bei Schüben unter obigen Basistherapien oder auch bei unbehandelten Patienten mit hoher Krankheitsaktivität)
- Mitoxantron (Ralenova: 12 mg/m<sup>2</sup> KO i. v. alle 3 Monate bei Versagen der Basistherapie)“. (Chan et al. 2008,S.10)

Im April 2011 erfolgte die Zulassung für den oralen Wirkstoff *Fingolimod* (Gilenya: 0,5mg Hartkapsel täglich).

### 1.3.1 Interferone

Die neusten Forschungsergebnisse lassen eine inflammatorische Komponente der MS als sehr wahrscheinlich erscheinen. Der Evidenzgrad hierfür lässt sich jedoch nur aus autoimmunologischen Tiermodellen ableiten (Wekerle et al. 1994; Lassmann und Wekerle 1998).

Experimente haben unterschiedliche immunologische Mechanismen aufgezeigt. Es ist zu vermuten, dass unterschiedliche MS-Verlaufsformen auch von unterschiedlichen pathologischen Mechanismen getriggert werden (Hohlfeld 1999). Immunmodulatorische Medikamente wurden basierend auf dem Einfluss des Zytokingleichgewichts und der Immunzellinteraktion in der MS entwickelt. Interferone (IFN) leiten ihren Namen aus der Interferenz mit Virusinfektionen in Zellkulturen ab, sie gehören zur Familie der Zytokine. Zytokine dienen dem Informationsaustausch zwischen Zellen, sie haben neben antiviralen, antiproliferativen und wachstumshemmenden Faktoren weitere positive Effekte auf das zelluläre Immunsystem, wie die reduzierte Transkription von Haupthistokompatibilitätskomplex(MHC)-Klasse-2-Molekülen (Arnason und Reder 1994; Weinstock-Guttman et al. 1995; Hall et al. 1997; Yong et al. 1998). MHC bestimmt die immunologische Identität eines Individuums. Er kennzeichnet körpereigene Zellen, damit sie nicht von Immunzellen zerstört werden.

Interferone werden eingeteilt in Klasse-1-Interferone (Alpha-IFN aus Leukozyten, Beta-IFN aus Fibroblasten), da sie Komponenten des gleichen Rezeptors teilen, und Klasse-2-Interferon (Gamma-IFN aus Lymphozyten), welches einen eigenen Rezeptor besitzt. Die Signalkette der beiden Gruppen ist unterschiedlich, überlappt sich jedoch in manchen Abschnitten (Darnell et al. 1994; Briscoe et al. 1996).

Beta-IFN haben einen Antagonismus zu Gamma-IFN. Gamma-IFN aktivieren Makrophagen und Monozyten. Außerdem steigern sie die Aktivität des MHC Klasse 1 und 2, was die Antigenpräsentation vereinfacht und damit die Immunantwort verstärkt (Hohlfeld 1999). Eine MS-Therapie mit Gamma-IFN hat sich dementsprechend als nicht wirksam erwiesen (Panitch et al. 1987).

Man geht davon aus, dass Beta-IFN die Antigenpräsentation in der Peripherie und die Proliferation autoreaktiver T-Zellen hemmen. Sie unterdrücken den Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse 2, indem sie den Transaktivator CIITA

abschwächen (Lu et al. 1995). Die Antigenpräsentation und die folgende Immunantwort werden geschwächt.

Weiterhin sind sie in der Lage, die Matrixmetalloproteinase (MMP) zu hemmen. Dadurch wird die Adhäsion und Migration von autoreaktiven TH-Zellen durch die Bluthirnschranke ins ZNS vermindert. Die geringere Anzahl der autoreaktiven TH-Zellen im ZNS kann nicht reaktiviert werden, da die Effektorzellen ebenfalls von Beta-Interferonen unterdrückt werden (Weinstock-Guttman et al. 1995; Yong 2002; Zhang et al. 2002).

Bei den zugelassenen Interferonpräparaten handelt es sich um Avonex® (Biogen Idec, zur intermuskulären Injektion 30 µg einmal pro Woche), Betaferon® (Bayer Vital GmbH, zur subkutanen Injektion, 300 µg jeden zweiten Tag) und Rebif® (Merck-Serono, zur subkutanen Injektion 22 oder 44 µg dreimal pro Woche).

Bei allen drei Medikamenten konnte die Schubfrequenz, der Schweregrad der Schübe und die Anzahl der aktiven Entzündungsherde im MRT signifikant gesenkt werden (Goodin et al. 2002). Dies konnte auch in der QUASIMS-Studie aus dem Jahre 2007 gezeigt werden (Limmroth et al. 2007).

Ein weiteres Behandlungsziel dieser immunmodulierenden Therapien ist es, den möglichen Beginn der sekundär progressiven Verlaufsform hinauszuzögern oder sogar zu verhindern. Dies konnte ebenfalls in der QUASIMS-Studie aus dem Jahre 2007 gezeigt werden (Limmroth et al. 2007).

Mit der Betaferon®-Therapie setzt sich ein zentraler Teil dieser Arbeit auseinander, die Medikation wird daher in Abschnitt 1.3.2 (S.14) näher vorgestellt.

Avonex® enthält den Wirkstoff Interferon beta-1a (6,6 Mio. IU). Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung (entspricht 1 Dosis) 30 µg (6 Mio. IU) Interferon beta-1a. Die Interferone sind glykosyliert, welches ihre Stabilität, Aktivität, biologische Verteilung, Halbwertszeit im Blut und die Wirkung beeinflusst. Des Weiteren enthalten sie eine komplexe Kohlenhydratkomponente, die mittels Stickstoff verknüpft ist. Sie werden durch rekombinante Techniken aus *Chinese-Hamster-Ovary-Zellen*, die ein gentechnisch hergestelltes Plasmid mit einem humanen Interferon-beta-1a-Gen enthalten, gewonnen.

Der Wirkungsmechanismus des Präparates wird nach heutigem Wissensstand so erklärt, dass das Substrat an spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche bindet und

dadurch eine komplexe Kaskade intrazellulärer Interaktionen auslöst, die schließlich zur Expression von 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase,  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Neopterin und von anderen interferoninduzierten Genprodukten und Markern führen.

Avonex® ist für die schubförmige Verlaufsform der MS zugelassen.

Das Medikament wird einmal wöchentlich per Fertigspritze intramuskulär injiziert.

In der CHAMPS-Studie über 2 Jahre und der Folgestudie CHAMPIONS (5 Jahre) konnten die positiven Resultate dieser Therapie belegt werden (Kinkel et al. 2006).

Ein weiteres klinisch etabliertes Präparat ist IFN beta-1a 22 oder 44 $\mu$ g (Rebif®). Dieser Wirkstoff wird in Säugerzellen produziert und entspricht der natürlichen Form des humanen IFN  $\beta$ . Für therapeutische Zwecke wird es biotechnologisch hergestellt. Anders als Avonex® wird Rebif® jeden dritten Tag in einer Dosis von 22 oder 44 $\mu$ g subkutan injiziert. Es ist in Fertigspritzen mit einer Festnadel zur Selbstinjektion verfügbar.

Die IMPROVE-Studie zeigte, dass die durch MRT-Scan bestimmte Anzahl einzelner aktiver Hirnläsionen pro Patient bei Behandlung mit Rebif um 69 % niedriger ausfiel als in der Placebogruppe (De Stefano et al. 2011).

### 1.3.2 Betaferon®

Die in dieser Arbeit untersuchte Patientengruppe ist auf die immunmodulierende Basistherapie Betaferon® eingestellt. Interferon beta (IFN $\beta$ )-1b wird als Pionier dieser Therapieformen bezeichnet, da sie die erste zugelassene Therapieform der schubförmigen und bis heute die einzige der sekundär progredienten Verlaufsform der MS ist (Paolicelli et al. 2009).

Die empfohlene Dosierung entspricht hier 250 $\mu$ g/ml (8,0 Mio. IE) und wird jeden zweiten Tag subkutan injiziert. Diese Applikation führt zu einem konstanten Wirkspiegel, der als biologischer Marker der Response der Interferon-beta-1b-Therapie angesehen werden kann (Williams und Witt 1998).

Betaferon® ist geeignet für Patienten mit einem 1. Schub und hohem Risiko, eine klinisch manifestierte MS zu entwickeln. Dies ist laut der BENEFIT-Studie bei monofokaler Erstmanifestation, wenn mindestens 9 T2-Läsionen oder eine Gadolinium-aufnehmende Läsion im MRT vorliegen, oder bei multifokaler Erstmanifestation der Fall. Die Risikoreduktion beträgt 50% (Kappos et al. 2005).



Des Weiteren umfasst der Anwendungsbereich Patienten mit schubförmig-remittierender MS oder sekundär progredienter MS.

Die Anwendung in der Schwangerschaft, sowie bei Kindern unter 12 Jahren ist kontraindiziert.

Es handelt sich um eine Langzeittherapie, die bei Erfolg und regelmäßiger neurologischer Untersuchung fortgeführt werden sollte, so lange keine den Patienten in seiner Lebensqualität einschränkenden Nebenwirkungen auftreten (Williams und Witt 1998).

Bei dem Wirkstoff von Betaferon® handelt es sich um Interferon beta-1b, für den antivirale und immunregulatorische Wirkungen nachgewiesen werden konnten. Anders als bei Avonex® handelt es sich hier um ein nichtglykosyliertes Bakterienprodukt der *Escherichia coli*, in welches Serin anstelle von Cystein an Position 17 substituiert wurde. Durch die Kombination mit Mannitol und Albumin hat es einen neutralen pH-Wert von 7,2 (Polmann und Uitdehaag 2000; Paolicelli et al. 2009).

Der genaue Wirkmechanismus ist im Detail noch nicht genau bekannt, man geht davon aus, dass zunächst Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren stattfinden. Die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen während der MS wird durch verringerte Antigenpräsentation, Proliferation und Differenzierung durch Absinken des MHC sowie des IL-2R- und IL-12- Spiegels verringert. Bei Aktivierung könnten diese Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke gelangen, was durch Betaferon® über ein Absinken des Chemokingradienten, der Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen und Adhäsionsmolekülen inhibiert wird (Leppert et al. 1996; Stüve et al. 1996; Paolicelli et al. 2009).

Über die ebenfalls verringerte MHC-II-Expression auf Antigenpräsentierenden Zellen (APCs), welches IFN $\gamma$  –induziert geschieht, wird im ZNS ein antiinflammatorisches Milieu mit geringerem IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  und Interleukin 10- und erhöhtem Interleukin 4- Spiegel geschaffen (Rudick et al. 1996). Dies beugt einer Demyelinisierung und axonalem Schaden vor. Es findet ein Shift von Th1 zu Th2 statt, also eine Transformation zu einem Überwiegen der Th2-Lymphozytenpopulation. Das bedeutet, dass die humorale Immunantwort die zelluläre übertrifft, was bei unbehandelter MS entgegengesetzt der Fall ist. Die Th1-implizierte IFN $\gamma$ - Produktion und die damit verbundene Aktivitätssteigerung natürlicher Killerzellen und die antimikrobielle Aktivität von Makrophagen wird so unterdrückt (Roitt 1993).

Der Nutzen von Betaferon® bei schubförmiger MS ließ sich im Vergleich mit Placebo in Studien nachweisen. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie aus dem Jahr 1993 mit 372 Patienten zeigte, dass nach 2 Jahren in der Patientengruppe mit niedrig dosiertem (50µg) Betaferon® und in der mit hochdosiertem (250µg) eine deutlich geringe Progredienz im Gegensatz zur Placebogruppe festzustellen war (*High dosage vs. Placebo P=0,0001; Low dosage vs. Placebo P=0,01; High dosage vs. Low dosage P= 0,0086*) (Paolicelli et al. 2009). In den 2-Jahresdaten zeigte sich eine Schubreduktion von 34%, nach 5 Jahren von 30% (Rieckmann et al. 1996).

94% der Patienten waren komplett schubfrei. Die Anzahl aktiver Läsionen im MRT ließ sich um 83% reduzieren (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993).

Die EU-SPMS und die NA-SPMS-Studien lieferten signifikante Ergebnisse für die Behandlung der sekundär progredienten MS. In der EU-SPMS-Studie konnte ein signifikanter Therapieeffekt von Interferon beta-1b auf den Verlauf der SPMS nachgewiesen werden. Dies betraf sowohl die Krankheitsprogression, die Schübe in Frequenz und Schweregrad, als auch zahlreiche kernspintomographische Parameter. Dies konnte in MRT-Untersuchungen dargestellt werden. In dieser Studie waren die Probanden jünger, hatten eine kürzere Krankengeschichte, eine schnellere Progression und eine größere Anzahl Schübe und MRT-Läsionen. In weiteren Studien, wie der SPECTRIMS-Studie oder der amerikanischen SPMS-Studie, konnte dies nicht bestätigt werden. Der genaueren Analyse der Studiendaten zufolge beruht dies vermutlich auf unterschiedlichen Studienpopulationen (Kappos et al. 2004).

Nach heutigem Wissensstand ist es besonders wirksam, die Therapie möglichst in einem frühen Stadium der MS zu beginnen. Die BENEFIT-Studie zeigte, wie bereits erwähnt, eine Risikoreduktion von 50% vom 1. Schub zur Entwicklung einer CDMS.

Der BEST-Studie zufolge senkt Betaferon® die jährliche Schubrate von 0,9 auf 0,44 – entsprechend einer Verringerung um 51% (5-Jahreswert). Weiter zeigten sich 91% der Patienten nach einjähriger Behandlung progressionsfrei, 72% waren schubfrei und bei 68% kam es weder zur Progression noch zu Schüben (Kappos et al. 2005).

Die Langzeitergebnisse mit Betaferon® gehen auf 16 Jahre Erfahrung zurück. Hierbei handelt es sich um die längsten Nachbeobachtungen eines Immunmodulators in der MS-Therapie. Dabei zeigte sich eine signifikante Verzögerung von 4,7 Jahren bis zum Erreichen des EDSS Grad 6 (=rollstuhlpflichtig) bei 16 jähriger Betaferonanwendung und eine 6,6 jährige Verzögerung bis zur Entwicklung einer SPMS (Paolicelli et al. 2009).

Was bei der Betaferontherapie und auch bei anderen immunmodifizierenden MS-Therapeutika zu beachten ist, ist eine mögliche Immunogenität, zu der es im Laufe der Therapie kommen kann. Neben anderen unterschiedlichen Studien zeigte die BENEFIT-Studie eine Inzidenz positiver NAB-Titer von 16,5%-25,2%. Die europäische Zulassungsbehörde nimmt zur Relevanz von Antikörpern gegenüber Betaferon® folgendermaßen Stellung: *„Solange keine prospektiven Daten zum Management antikörperpositiver Patienten vorliegen, sind (...) die aktualisierten Leitlinien der MSTKG weiterhin gültig, nach denen die individuelle Therapieentscheidung anhand von Schubrate, Behinderungsprogression und MRT-Aktivität getroffen werden sollte.“* (Flachenecker und Toyka 2006, S.20).

Wie bei allen Interferontherapien kann es auch bei Betaferon® zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Die häufigste ist die grippeähnliche Symptomatik, die anfangs bei bis zu 75% (52% in der Pivotalstudie) der Patienten auftritt. Dazu zählen Fieber, Muskelschmerzen, Fatigue, Kopfschmerz und Schüttelfrost (IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995). Die Symptome resultieren wahrscheinlich aus der temporären Hochregulation der Immunantwort durch IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  (Dayal et al. 1995; Brod et al. 1996). Die Symptome beginnen meist 3-6h nach der Injektion und können bis zu 24h andauern. Dauer und Intensität sind von Patient zu Patient und von Injektion zu Injektion unterschiedlich. Nach drei Monaten Therapiedauer werden sie in der Regel weniger oder verschwinden ganz (Pivotalstudie: 8% nach 1 Jahr Therapie) (Paolicelli et al. 2009). Fieber tritt meist nur in den ersten Tagen der Therapie auf (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993). Im Allgemeinen wird zu Beginn der Therapie eine Auftitrierung der Dosis empfohlen. So konnten laut BENEFIT-Studie (2002) im Gegensatz zur RRMS Studie (1988) Fieber von 59% auf 13%, Schmerzen von 52% auf 4%, Schüttelfrost von 46% auf 5% und Asthenie von 49% auf 22% gesenkt werden. Zusätzlich empfiehlt es sich, den Patienten die abendliche Injektion anzuraten, so dass Nebenwirkungen „weggeschlafen“ werden können. Als Begleitmedikation können nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAPs) verabreicht werden, Paracetamol (500mg- 1000mg) oder Ibuprofen (400mg) jeweils zur Injektion und ggf. 3-4h nach der Injektion (Lublin et al.1996b).

Eine weitere Nebenwirkung des subkutanen Injizierens stellt die dermale Reaktion an der Einstichstelle dar. Diese tritt laut der RRMS- Studie bei bis zu 85% der Patienten auf. 5% zeigten Hautnekrosen (Lublin et al. 1996a).

Die Hautreaktionen gehen von leichten erythematösen Effloreszenzen bis zu ulzeröser und sarkoidähnlicher granulomatöser Dermatitis. In der Regel verschwinden diese nach den ersten Monaten der Therapie. Bei diesen Reaktionen handelt es sich wahrscheinlich um eine lokale unspezifische Immunantwort auf die IFN- $\beta$ , die auch von der Injektionstiefe abhängt. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass Injektionen in Arme und Beine stärkere Hautreaktionen auslösen als die Injektionen in Bauch- und Gesäßbereiche (IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995). Es gibt unterschiedliche Risikofaktoren, die die Probleme an den Einstichstellen verstärken, dazu zählen eine falsche Injektionstechnik, eine insuffiziente Nadellänge, fehlender Wechsel der Injektionsstellen, Sonnen- und UV-Lichtexposition und eine zu kalte Injektionslösung. Durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement und spezielle Betreuung z.B. durch eine BETAPLUS®-Schwester (eine geschulte Assistenz zur Hilfestellung bei der Betaferontherapie) können diese Reaktionen deutlich reduziert werden, was einen großen Einfluss auf die Therapieadhärenz hat.

Eine schwedische Studie aus dem Jahre 2000 konnte nachfolgende Ergebnisse über Nebenwirkungen unter Interferontherapie aufzeigen. Vierzig Patienten wurden hierzu befragt, dabei waren 17 auf Avonex® und 23 auf Betaferon® eingestellt. 62% der Patienten beurteilten die Begleiterscheinungen der Therapie als „mild“ (66% Betaferon®, 59% Avonex®). Als die schwerwiegendsten Nebenwirkungen wurden in absteigender Reihenfolge Fatigue, Asthenie, Kopfschmerz und Unwohlsein genannt. Asthenie, Fatigue und Antriebslosigkeit waren jedoch als Symptome bereits vor der Therapie bekannt (Gottberg et al. 2000). Sie stellen generell MS-Symptomatiken mit großer Prävalenz dar (Whitlock und Siskind 1980; Schapiro 1994; Krupp 1997).

Die Patienten wurden außerdem befragt, welchen Einfluss die unerwünschten Nebenwirkungen auf ihr tägliches Leben haben. 64% der Probanden gaben hierfür „ein wenig“, 28% „recht viel“ und 7% „großen“ Einfluss an. Zu den belastendsten Nebenwirkungen wurden auch hier wieder Asthenie, Fatigue, Kopfschmerz und Unwohlsein genannt. Bei 60% der Betaferonpatienten und 73% der Avonexpatienten zählte auch Fieber dazu.

Für 39-52% der Betaferonpatienten stellten Hautreaktionen eine unerwünschte Nebenwirkung dar. Diese imponierten vor allem durch Rötung und Schmerz an der Einstichstelle. Ihr Auftreten wurde als stark schwankend zwischen „sofort“ und „Tage später“ angegeben und auch die Dauer variierte zwischen 1 Woche bis 2 Monate. 65-78% der Patienten bewerten die Therapie als unangenehm, zeigen jedoch zwischen 94-100% eine positive Einstellung zu ihrer Medikation.

### 1.4 Einschränkung der Lebensqualität und die gegebenen Versorgungsstrukturen für MS-Patienten

Ein Ziel dieser beschriebenen Basistherapien zur Behandlung der Multiplen Sklerose ist es, den negativen Einfluss der Krankheit zu verringern und die Lebensqualität zu steigern (Opara et al. 2010). Ein anhaltender Anstieg der Lebensqualität unter krankheitsmodifizierenden Therapien konnte bereits in einer Studie von Lily et al. (2006) nachgewiesen werden. Therapiebedingte Nebenwirkungen hingegen können den Patienten zusätzlich zu den Krankheitssymptomen belasten. Somit stellt die Therapie einen weiteren Faktor dar, der in die Selbsteinschätzung der Lebensqualität eines jeden behandelten Patienten mit einfließen kann. Lebensqualität umschreibt ein *„multidimensionales Konzept (...), das körperliche, mentale, emotionale und soziale Dimensionen des individuellen Wohlbefindens umfasst.“* (Voigt und Worm 2007, S.63). Wichtige Faktoren sind zudem die Fähigkeit, am aktiven Leben teilzunehmen, der Grad an Zufriedenheit und Begeisterung im Leben und der Effekt, den krankheitsbedingte Symptome auf diese Parameter haben (Schipper et al. 1996). Diese subjektiv empfundene Lebensqualität hat unter Berücksichtigung psychosomatischer Zusammenhänge Einfluss auf die Therapiecompliance und damit indirekt auf den Krankheitsprozess (Mohr et al. 1996).

*The Canadian Burden of Illness Study Group* (1998) berichtete darüber, dass MS einen tiefgreifenden Effekt auf die Lebensqualität hat. Im weiteren Verlauf der Krankheit haben die psychosozialen Folgen und die Unvorhersehbarkeit des Verlaufs negativen Einfluss auf diese Einschätzung (Forbes et al. 2006)

Eine schriftliche Befragung zur Erfassung der Lebens- und Versorgungsqualität der Mitglieder des Sächsischen Landesverbandes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft aus dem Jahre 2003 mit 757 verwertbaren Rückläufern zeigte einen

Einfluss der MS-Erkrankung auf den Lebensalltag von 90% der Studienteilnehmer. Besonders eingeschränkt in ihrer Lebensqualität fühlten sich Patienten mit Gehunfähigkeit, hohem Alter, Blasen- und Stuhlproblemen, sowie Patienten mit psychischen Problemen (Voigt und Worm 2007). Diese Patientengruppen gaben auch eine größere Unzufriedenheit mit der Behandlung der MS an, was laut Voigt und Worm (S.74) als „*Indiz für eine Unterversorgung*“ zu bewerten ist.

Bewertungen der Lebensqualität werden von behandelnden Ärzten und ihren Patienten jedoch oft unterschiedlich eingeschätzt (Rothwell et al. 1997).

Um die Versorgungsstrukturen für MS-Patienten zu verbessern wird es in Zukunft immer wichtiger, dass „*eine patientenorientierte Sicht die klinische Betrachtungsweise ergänzen sollte.*“ (Voigt und Worm 2007, S.64).

### 1.4.1 Der multimodale Betreuungsansatz

Im Verlauf der MS-Erkrankung gibt es unterschiedliche Phasen, die einen erhöhten Betreuungsaufwand eines Patienten erfordern. Zu diesen Abschnitten zählen Diagnosestellung, Krankheitsverarbeitung, akute Schübe, Einleitung immunmodulatorischer Therapiemaßnahmen, funktionell beeinträchtigende Symptome oder zunehmende Behinderung. Von großer Wichtigkeit hierfür ist ein multimodaler Betreuungsansatz. Dieser umfasst Neurologe, Hausarzt, Urologe, Augenarzt, aber auch Krankengymnasten, Ergotherapeuten, Logopäden, Psychologen, Neuropsychologen, Sozialarbeiter und Pflegekräfte, wie auch entsprechend geschulte MS-Schwester und gegebenenfalls die Teilnahme an Patientenbetreuungsprogrammen. Jede Maßnahme des multimodalen Betreuungsansatzes sollte zeit- und situationsgerecht erfolgen und somit die Lebensqualität des Patienten und die Compliance verbessern.

Die standardisierte Erfassung des individuellen Krankheitsverlaufs im klinischen Alltag ist gerade bei den heutigen Optionen der kostenintensiven immunmodulatorischen und symptomatischen Behandlung von beachtlichem Vorteil. Hier liegt noch erhebliches Verbesserungspotential. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt daher, dass „*Patienten bereits frühzeitig nach ersten MS-verdächtigen Symptomen und bei diagnostischen Unklarheiten sowie anstehenden Therapieentscheidungen, aber mindestens 1x pro Jahr in einem regionalen MS-Kompetenzzentrum (möglichst mit Beteiligung am Registerprojekt der Deutschen*



*Multiple Sklerose Gesellschaft, www.dmsg.de) vorgestellt werden.“ (Chan et al. 2008, S.23).*

Die Therapieentscheidung sollte vom behandelnden Neurologen getroffen werden. Dies ist laut einer Online-Umfrage unter 1746 Patienten bei 48,6% der Patienten der Fall (Messmer Uccelli 2009). Empfohlen wird ergänzend das so genannte „*shared decision making*“, welches eine gemeinsame Diskussion der einzelnen Therapieoptionen vor der Entscheidung voraussetzt. So wird der erste Schritt für die Annahme einer Therapie und die fortlaufende Compliance erleichtert (Mendel et al. 2011).

### 1.4.2 Betreuungsbedarf im Laufe einer immunmodulatorischen Therapie

Laut der Studie von Mohr et al. aus dem Jahre 1996 zeigte sich für die Therapie mit Betaferon® eine Abbruchrate von 42%. Es konnten vier Hauptgründe für den Therapieabbruch definiert werden: 1. Nebenwirkungen (52%), 2. Fortschreitende Progression der Krankheit (40%), 3. „Unwirksamkeit“ aus Sicht des Patienten (20%) und 4. die Kosten (4%). Diese Gründe konnten, abgesehen vom Faktor „Kosten“, in einer weiteren Studie von Kimberly et al. aus dem Jahre 2005 bestätigt werden. Die bereits angegebene Studie zur Lebensqualität des Sächsischen Landesverbands der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft verdeutlichte ebenso eine hohe Abbruchrate bei immunmodulatorischen Therapieformen. Hier gaben 70% der Probanden mit schubförmig remittierender Verlaufsform an, dass sie bereits eine Beta-Interferontherapie genutzt haben. Lediglich 16% gaben diese jedoch als momentane Basistherapie an. Therapieabbrüche und Gründe für die Unzufriedenheit mit der Medikation wurden jedoch nicht thematisiert.

Bekannt ist, dass die Betreuung des Patienten und das dazugehörige Nebenwirkungsmanagement besonders in den ersten drei Therapiemonaten von besonderer Wichtigkeit sind. Viele Patienten sind in dieser Zeit noch zu sehr mit der Verarbeitung der Diagnose beschäftigt und belastet, da immunmodulatorische Medikamente nach dem ersten Schub empfohlen werden.

Im Laufe der Therapie stellen dann mangelnde Compliance und Adhärenz ein großes Problem dar. Compliance wird im Allgemeinen mit den Begriffen „Therapietreue“ oder „konsequentes Befolgen“ übersetzt. Adhärenz bezeichnet

weitergehend das aktive, eigenmotivierte und eigenverantwortliche Umsetzen eines komplexen Behandlungsregimes bei chronischen Erkrankungen. Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Nicht-Adhärenz als wichtigster Faktor zur verringerten Effektivität einer MS-Therapie gezählt. Laut Bernd Kieseier, Leiter des „Global Adherence Project“ (GAP) aus dem Jahre 2006 spielen *„(...) die Wahl der Therapie (...), die Häufigkeit der Medikamentengabe, die Applikationsart der Therapie, Nebenwirkungen und die Wahrnehmung der Wirksamkeit der Therapie durch die Patienten (...).“* für die Adhärenz eine Rolle (Pressekonferenz 2006, S.234). Die GAP-Studie verdeutlicht, dass adhärente Patienten eine bessere Lebensqualität, weniger kognitive Beeinträchtigungen und weniger Probleme mit Injektionsnebenwirkungen haben.

Dabei stellt die Non-Compliance eine Folge von Demotivation dar, welche aus Überforderung, Angst und Desorientierung resultiert. Genährt wird mangelnde Motivation auch durch das Fehlen adäquater Informationen (Matti et al. 2010). Diesen Sachverhalt formulierte der Sachverständigenrat für die konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen in seinem Gutachten aus dem Jahre 2003 folgendermaßen: *„Bessere Information, Beratung und Schulung befähigt (...) PatientInnen zu selbstbestimmterem Handeln, zur kritischeren Nutzung von Gesundheitsdienstleistungen und führt dazu, dass Betroffene sowohl zu einem effizienteren Umgang mit Ressourcen als auch zur Verbesserung der Versorgungsqualität beitragen können. Informierte Patientinnen und Patienten sind nicht nur zufriedener, sie sind auch kooperativer. Der ‚informierte Patient‘ bzw. die ‚informierte Patientin‘ werden bislang unzureichend als eine wichtige Kraft zur Lösung von Problemen im Gesundheitswesen erkannt, obgleich wissenschaftliche Studien nicht nur Zufriedenheits-, sondern auch ökonomische Vorteile belegen. (...).“* (Sachverständigenrat für die konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen 2003, S.220).

Auffällig ist, dass ein generelles Defizit an Informationen vorherrscht und ein Defizit an wichtigen Detailinformationen besteht. Dies wurde in einer Studie von Matti et al. aus dem Jahre 2010 festgestellt. Hierbei wurde herausgestellt, dass es Patienten besonders an Informationen über die Symptomaten der MS, Schübe und Sehnerventzündungen mangelt.



### 1.4.3 Das BETAPLUS®-Programm

#### 1.4.3.1 Funktionen eines Patientenbetreuungsprogramms

Um diese Lücken durch flankierende Unterstützung und evidenzbasierte Fachinformationen zu füllen und die Therapietreue zu verbessern, nutzen Pharmafirmen medizinische Call-Center und den Einsatz von mobilen Schwesternservices als Bestandteil von Patientenbetreuungsprogrammen. Seit den 1960er Jahren gilt das Telefon als *"a convenient vehicle for patient care management"* (Robinson et al. 1997, S.179). Überall dort wo es heute keine funktionierende Unterstützung für Patienten gibt und überall, wo morgen zusätzliche Unterstützung notwendig ist, sollen solche patientenorientierte Programme eingesetzt werden.

Seit 2004 gibt es das BETAPLUS®-Programm der Firma Bayer Vital GmbH® zur Unterstützung bei der Therapie mit Betaferon®.

Das Betreuungsprogramm ersetzt naturgemäß nicht die medizinische Versorgung durch einen Neurologen oder Hausarzt, hilft jedoch dabei diesen zu entlasten. Es hat ähnliche Funktion wie Disease Management Programme (DMP), die der koordinierten Betreuung einer spezifischen Erkrankung dienen -unabhängig von der Medikation- und bei denen ebenfalls der Grundsatz lautet, *„Die Rekrutierung der Patienten, die Sicherung der Compliance und die Koordination des Behandlungsgeschehens sind Aufgaben, für die es innerhalb der ärztlichen Berufsstruktur keine Alternative zum Hausarzt gibt.“* (Gerlinger et al. 2005, S.38). Der Nutzen dieser DMPs für MS-Patienten und ihre Therapieadhärenz wurde bereits 2010 belegt (Stockl et al. 2010).

#### 1.4.3.2 Unterstützung bei der Therapie mit Betaferon®

Patienten, die mit Interferon beta 1b (Betaferon®) behandelt werden, haben die Möglichkeit sich per Anmeldekarte für das BETAPLUS®-Programm anzumelden. Dies geschieht in der Regel am Anfang der Therapie, da dieser Zeitraum erfahrungsgemäß die meisten Probleme bereitet und somit hohen Unterstützungsbedarf beim Patienten erfordert. In dieser Zeit ist es nicht nur wichtig, mit der neuen Medikation umzugehen und Hilfestellung für das

Nebenwirkungsmanagement zu bekommen, sondern auch die Diagnose zu verarbeiten. Der Patient *„muss sein Kranksein in seine Biografie integrieren, die biografischen Konsequenzen verstehen und akzeptieren, und seiner Biografie für die (...) Lebenszeit eine neue Richtung geben.“* (Gerlinger et al. 2005, S.38). Die Unterstützung hierfür in einem Arzt-Patientengespräch von einer Durchschnittsdauer von 7,6 Minuten in Deutschland (Maguire und Pitceathly 2002) zu finden, erweist sich als schwieriges Unterfangen.

Eine mögliche Unterstützung bietet hier das Serviceteam des BETAPLUS®-Programms. Patienten haben die Möglichkeit sich telefonisch an die kostenfreie Servicehotline zu wenden (Inbound-Kontakt) und/oder können von den kostenlosen Serviceanrufen des Betreuungsteams Gebrauch machen (Outbound-Kontakt). Das Serviceteam setzt sich aus geschulten Mitarbeitern (Agents) eines medizinischen Expertencallcenters zusammen. Sie sind Ansprechpartner für Fragen, die die MS, das tägliche Leben mit der Krankheit, die Injektionstechnik von Betaferon®, die Nutzung der Injektomaten (Injizierhilfen), das Nebenwirkungsmanagement mit besonderem Augenmerk auf die Hautreaktionen an den Einstichstellen und die Beschaffung von Pflegehilfsmitteln betreffen. Seit 2010 wird jedem neu registrierten Patienten ein persönlicher Mitarbeiter (Agent) als Betreuer zugeteilt. Fragen können auch per E-Mail gestellt werden.

Sollten Fragen den Kompetenzgrad der Mitarbeiter überschreiten, kann diese an die medizinische Information von Bayer Vital GmbH® übergeben werden. Von großer Bedeutung ist es jedoch, den behandelnden Neurologen immer in die Entscheidungsprozesse des Patienten zu integrieren. Das Gespräch zwischen Arzt und Patient hat Priorität und kann durch medizinische Call-Center nicht ersetzt werden.

Motivation und Energie, die in die krankheitsbezogene Arbeit des Patienten gesteckt werden, erfordern oft viel Information und aktives Zuhören. *„Dies bedeutet auch, dass Zuhören als eine professionelle Arbeit in der Gesundheitsversorgung betrachtet und bewertet werden muss.“* (Gerlinger et al. 2005, S.79).

### 1.4.3.3 Motivational Interviewing (MI) und das transtheoretische Modell (TTM)

Die Mitarbeiter des Serviceteams verfügen ebenfalls über Kenntnisse im Bereich des Motivational Interviewing (MI). Laut Definition der Entwickler Rollnick und Miller (1995) ist *„Motivational Interviewing ein klientenzentrierter, direkter Beratungsstil, der die Eigenmotivation zur Verhaltensänderung anregt und stärkt, indem er Klienten hilft, ihre Ambivalenz zu explorieren und aufzulösen.“* (Miller und Rollnick 2002, S.47). Das Fehlen von Motivation wird in den Theorien des MI als ungelöste Ambivalenz betrachtet. Die vier wesentlichen Gesprächstechniken „offene Fragen, Bestätigung, aktives Zuhören und Zusammenfassungen“ können ein Mittel sein dieses aufzulösen und so kann neu gewonnene Motivation einen positiven Effekt auf die Compliance erzielen (Miller und Rollnick 1991). Dies kann sowohl für Neudiagnostizierte als auch für Altfälle, die schon länger der Betaferontherapie unterliegen, sinnvoll sein.

Definierte Parameter (Compliance, Handhabung, Unterstützung durch Dritte, Vertrauen in den Arzt, Grippesymptome, Hautreaktionen, Depression, Zustimmung zur Therapie) werden von den Agents in Abwandlung zum transtheoretischen Modell in den Abstufungen rot, gelb, grün (je nach Aufmerksamkeitsgrad) eingestuft. Beim transtheoretischen Modell werden intentionale Verhaltensänderungen beschrieben (s.h. 4.1, S.59). Das BETAPLUS®-Serviceteam arbeitet adaptiert auf dieses Konzept darauf hin, die Patienten in den einzelnen Parametern auf „grün“ zu stufen. Dies wird durch intensive Gespräche, gebende Hilfestellung und andere umfassende, konstante Informations-, Beratungs- und Dokumentationsleistungen versucht zu erzielen.

### 1.4.3.4 Der BETAPLUS®-Schwesternservice

Ein weiterer Service des Patientenbetreuungsprogramms ist die Betreuung durch die sogenannten BETAPLUS®-Schwestern und -Betreuer. Diese sind speziell für die Beta-Interferonbehandlung der MS geschult. Sie besuchen bei Bedarf die Patienten Zuhause und schulen dort die Zubereitung der Injektionslösung und die Injektionstechnik, die dadurch sehr individuell auf die spezifische Patientensituation abgestimmt werden kann. Das heißt, dass die Schwestern in der Lage sind zwischen

den beiden zur Verfügung stehenden Injizierhilfen (Injektomaten) oder dem Handspritzen zu variieren, wie auch in der Auswahl der Injektionsstellen und der Injiziertiefe. Eine Befragung unter 46 Betaferonpatienten, die den Schwesternservice nutzen, ergab, dass 96% der Befragten sich in der Grundeinweisung und in der Aufbereitung der Injektion unterstützt fühlten. 85% fanden die Nachkontrolle und Hilfestellung mit der Injektion im Alltag als besonders hilfreich und 72% die Hilfestellungen und Ratschläge im Umgang mit der Erkrankung (Mehrfachnennungen waren jeweils möglich). Die Betreuung durch den Schwesternservice stellte sich bei dieser Studie als wichtigster Faktor des BETAPLUS®-Programms heraus (Muschel et al. 2010). Der Benefit für den Patienten durch spezialisierte MS-Schwester konnte auch in anderen Studien bereits deutlich belegt werden (Keating und Ostby 1996; Madonna und Keating 1996; De Broe et al. 1999).

Die Schwestern dienen auch der Hilfe beim Nebenwirkungsmanagement. Sie sehen den Patienten vor Ort und haben so die Möglichkeit nützliche Tipps bei Hautreaktionen an den Einstichstellen zu geben und können mit Hilfe eines Patiententagebuchs das Rotationsprinzip der Einstichstellen näher erläutern. Sollte es bei der Injektion zu nekrotisierenden Erscheinungen kommen, sollte der behandelnde Neurologe konsultiert werden.

Injektomaten, Anmischstation, Patiententagebücher, Kühlkissen und Kanülenabwurfbehälter sind kostenfrei über die Betaferonschwester und die Servicehotline erhältlich.

### 1.4.3.5 Direkter Zugang zu adäquatem Informationsmaterial

Neben diesen beiden Hauptbestandteilen der Unterstützung durch das BETAPLUS®-Programm, besteht ein weiterer Vorteil für den Patienten in dem direkten Zugang zu adäquatem Informationsmaterial. Zahlreiche Informationsbroschüren, die sich mit unterschiedlichen Thematiken des täglichen Lebens mit MS auseinandersetzen (Ernährung, berufliche Perspektiven, Sport, Reisen, Hautpflege, Partnerschaft etc.) werden zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus gibt es Informationsquellen, die sich mit der Vereinfachung der Betaferontherapie für den einzelnen Patienten beschäftigen. Dazu zählt zusätzlich die Nutzung der Injektomaten, die abgesehen von der individuellen Schulung durch

die Schwestern zusätzlich durch Print- und Bildinformationen erweitert werden können.

Neben den Informationen für die Betroffenen gibt es auch Aufklärungsmaterialien für die Angehörigen von MS-Patienten, die helfen sollen einen Einblick in ein Leben mit Multiple Sklerose zu bekommen. Speziell für Kinder ist ein Buch erschienen, welches spielerisch und behutsam die Krankheit erläutert. Die Materialien sind für die Patienten kostenfrei.

So auch die Zeitschrift „Lidwina“ -Magazin für Menschen mit und ohne MS-, welche viermal im Jahr erscheint. Die Zeitschrift beschäftigt sich mit der chronischen Erkrankung MS, bezieht jedoch wechselnd weitere Themengebiete in das Spektrum mit ein. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse werden ebenso wie notwendige medizinische Therapien abgehandelt. Erfahrungen von MS-Patienten in spezifischen Situationen werden dargestellt und Hilfestellungen zur Bewältigung eventueller Einschränkungen und Schwierigkeiten gegeben. Aktuelle gesundheits- und sozialpolitische Entscheidungen werden dabei nicht außer Acht gelassen. (<http://www.ms-gateway.de/lidwina-295.htm>).

Die Website MS-Gateway enthält in einem passwortgeschützten, Betaferonnutzern vorbehaltenen Bereich, tagesaktuelle Informationen in Bezug auf MS und die Therapie mit Interferon beta-1b. Hier sind auch zahlreiche Diskussionsforen zum Austausch mit anderen MS-Patienten zu finden.

### 1.4.3.6 Angebote für Neurologen, Hausärzte und anderes medizinisches Personal

Der BETAPLUS®-Service enthält darüber hinaus ein Angebot für Neurologen und Hausärzte. Dazu zählen kompetente Außendienstbetreuung, umfangreiche Fortbildungsprogramme, monatliche Literatur-Updates, einfache Scoring-Tools für die tägliche Arbeit (FST-, EDSS-Bögen) und Hilfe bei Langzeitdokumentation der MS-Patienten (MSDS-Praxis). Dieses Angebot dient dazu, dem Arzt zu verdeutlichen, dass das Serviceprogramm einen Zusatz an Unterstützung darstellt und keinen Ersatz für neurologische Konsile darstellt.

Krankenschwestern und -pfleger können von diesem Angebot ebenfalls profitieren. Auch sie haben die Möglichkeit sich durch eine Betaferonschwester in die Aufklärung

und Anleitung der Betaferontherapie einweisen zu lassen und die Literatur hierfür zu nutzen.

### 1.5 Patientenbetreuungsprogramme für andere chronische Erkrankungen

Betreuungsprogramme für chronisch Kranke müssen unterteilt werden in die sogenannten Disease-Management-Programme (DMP) der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und die Programme, die an die Einnahme eines bestimmten Medikaments gekoppelt und von der herstellenden Pharmafirma initiiert sind.

DMPs sind seit Dezember 2001 in die Satzungen der GKV aufgenommen. Ziele dieser strukturierten Behandlungsprogramme ist es eine kontinuierliche und qualitativ hochwertige Versorgung nach neuestem Stand der Wissenschaft zu sichern, so dass langfristig entstehende Kosten gesenkt werden. DMPs werden momentan für die chronischen Erkrankungen Asthma bronchiale, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Brustkrebs, Diabetes Typ I und II und koronare Herzerkrankungen angeboten. Ihre Inhalte sind jeweils programmspezifisch. Wichtige Komponenten sind Aufklärung, Information, häusliche Betreuung, mobiler Schwesternservice, telefonische Beratungen, Online-Datenbanken, Reminder und Mittel zur Compliancestärkung wie Newsletter, telefonische Hotline und E-Mailservice. Die Implementierung einer Experten-Hotline hat sich hierbei als äußerst qualitativ hochwertig erwiesen. Besonders in Kombination mit anderen Informationssystemen zeigten sich verbesserte Outcomes, Kostenstabilisierung und höhere Complieraten in Bezug auf die Versorgung der Patienten mit diesen chronischen Erkrankungen (Lauterbach et al. 2001).

Bereits in den 90er Jahren starteten Pharmafirmen mit Disease-Management-Programmen (Heimhoff 2000). In dieser Zeit gab es einen Gewinnrückgang im klassischen Arzneimittelbereich. Neue Geschäftsbereiche mussten erschlossen werden und ein Mehrwert für pharmazeutische Produkte geschaffen werden (Hildebrandt und Domdey 1996). Bis heute sind Patientenbetreuungsprogramme ein

fester Bestandteil in den Marketingstrategien der Pharmafirmen. Profitiert wird von einer Steigerung der Therapietreue und damit verbundenen gesteigerten Umsatzerlösen.

Pharmazeutische Patientenbetreuungsprogramme sind verfügbar für die chronischen Erkrankungen Alzheimer, Asthma, Atemwegserkrankungen, Depression, Diabetes mellitus, Epilepsie, HIV-Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Morbus Crohn, onkologische Erkrankungen, rheumatoide Arthritis und Multiple Sklerose.

### 1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, die Annahme von Servicehotlines als Bestandteil von Patientenbetreuungsprogrammen am Beispiel des BETAPLUS®-Programms zur Begleitung bei der Therapie mit Betaferon® zu untersuchen. Analysiert wird die Anzahl der Patienten, die am Programm teilnehmen und in welcher Form diese den Service aktiv nutzen:

Wie häufig rufen Patienten bei der Hotline an? (Inbound-Kontakte)

Wie häufig werden Patienten von der Hotline kontaktiert? (Outbound-Kontakte)

Wie viele Patienten nutzen den Schwesternservice?

Von zentraler Bedeutung ist dabei die Frage, ob und in welchem Umfang Patientenbetreuungsprogramme der Pharmafirmen einen positiven Effekt auf die Compliance der Patienten in Bezug auf immunmodulatorische Therapien haben und wie sich dieser äußert.

Diese Arbeit soll weiterhin einen Überblick über die Patienten im BETAPLUS®-Programm geben. Das setzt voraus, dass die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Verlaufsformen dargestellt wird.

Die Lebensqualität der Teilnehmer in Bezug auf den Umgang mit der Therapie und ihre gesundheitliche- und private Unterstützung soll anhand der Parameter „Handhabung“, „Zufriedenheit mit dem Neurologen“ und „Unterstützung durch Dritte“ verdeutlicht werden. Ein weiteres Ziel ist es diese Aspekte über das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Betaferontherapie zu untersuchen. Wie werden die Patienten in Bezug auf Grippesymptome, Hautreaktionen und Depressionen in das modifizierte transtheoretische Modell in die Abstufungen rot (Nebenwirkungen treten

auf und stellen eine Belastung dar), gelb (Nebenwirkungen treten bedingt auf und stellen eine leichte Belastung dar) und grün (Nebenwirkungen treten nicht auf) eingeordnet?

Des Weiteren behandelt diese Arbeit die Abbruchgründe der Patienten. Die Patienten, die in den Jahren 2004-2010 die Therapie mit Betaferon® abgebrochen haben (Dropoutpatienten), werden auf die Gründe zum Therapieabbruch untersucht. Darüber hinaus gilt es herauszufinden, wie lange die einzelnen Dropoutpatienten auf die Therapie eingestellt waren und wie lange sie von ihrer Therapiezeit im Patientenbetreuungsprogramm angemeldet waren.

Die zu untersuchende Hypothese lautet: Das Patientenbetreuungsprogramm BETAPLUS® trägt eine erfolgreiche Unterstützung zur Compliance, Lebensqualität und zum Nebenwirkungsmanagement der Therapie mit Betaferon® bei.

Mit der Beantwortung dieser Frage soll der Nutzen des Patientenbetreuungsprogramms BETAPLUS® beispielhaft für andere Patientenbetreuungsprogramme im Bereich Multiple Sklerose evaluiert werden.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Erhebung der Daten

In dieser Arbeit werden 8141 Patienten betrachtet, die unter Multiple Sklerose leiden und mit dem Basistherapeutikum Betaferon® (Wirkstoff Interferon beta-1b) behandelt werden. Die Patienten sind weiterhin im Patientenbetreuungsprogramm BETAPLUS® registriert und werden in unterschiedlich regelmäßigen Abständen von der Servicehotline, sowie zum großen Teil von einer BETAPLUS®-Schwester betreut. Die Einverständniserklärung zur anonymisierten Verwendung der Daten erteilt jeder Patient per Unterschrift auf der Registrierungskarte zu Beginn des Programms.

Bei dem Kollektiv handelt es sich um Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts, die mit wenigen Ausnahmen alle in der Bundesrepublik Deutschland ansässig sind.

Die Patienten werden bei Therapiebeginn alle 2 Wochen und nach Ablauf von 6 Wochen in der Regel alle 3 Monate durch das Expertenteam der BETAPLUS®-Hotline kontaktiert. Seit 2010 steht jedem neu registrierten Patienten ein persönlicher Betreuer zur Verfügung.

Die gewonnenen Informationen werden in der internen Datenbank „PCP“ (Patient Compliance Program) dokumentiert. Für jeden Patienten besteht ein Datensatz.

Jeder der registrierten Patienten im BETAPLUS®-Programm, dokumentiert in der PCP, wurde auf unterschiedliche Parameter in Bezug auf die unterschiedlichen Fragestellungen ausgewertet. Bei diesen Parametern handelt es sich um:

- Die Verlaufsform der MS,
- die Nutzung eines Injektomaten,
- die Zuordnung einer Betaferonschwester,
- die Handhabung des Spritzensystems,
- die Zufriedenheit mit dem behandelnden Neurologen,
- die Unterstützung durch „Dritte“,
- Nebenwirkungen (Grippe-symptome + Hautreaktionen + Depression) und die Compliance.

Zur Beantwortung der Fragestellung bediente man sich zusätzlich der Anzahl der Telefongespräche, die sowohl an der Servicehotline zu Stande kommen, als auch im sogenannten Outbound geführt werden. Diese werden von der PCP gezählt.

Des Weiteren wurden die Patienten ausgewertet, die im Zeitraum 2004 bis 2010 die Therapie abgebrochen haben. Es handelt sich dabei um 4440 Personen. Diese Patienten werden als sogenannte „Dropoutpatienten“ bezeichnet. Mit jedem bekanntwerdenden Therapieausstieg wird auch automatisch die Teilnahme am Betreuungsprogramm beendet, da dieser Service nicht zuletzt aus juristischen Gründen den Anwendern der Therapie vorbehalten wird. Das Datum des Therapieausstiegs ist also immer gleichzeitig das Enddatum im Patientenbetreuungsprogramm. Natürlich ist auch ein freiwilliger Ausstieg aus dem Programm, ohne Beendigung der Therapie möglich.

### 2.2. Herkunft und Qualität der Daten

Zunächst wurde die Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS hin ausgewertet. Dabei ist zu beachten, dass das Ergebnis auf den jeweiligen Wissensstand des einzelnen Patienten beruht. Es handelt sich dabei also nicht um eine neurologisch abgesicherte Diagnose. Dies sollte daher entsprechend dem Gesamtkonzept der Arbeit in Hinblick auf Compliancefaktoren, wie in diesem Fall den Informationsgrad des Patienten in Bezug auf seine Krankheit, interpretiert werden.

Anders ist es bei der Zuordnung zu einer BETAPLUS®-Schwester oder der Frage der Injektomatennutzung. Dieses ist den Patienten meistens bewusst und erfordert kein Fachwissen zur Krankheit.

Die Abstufungen der genannten Parameter (Handhabung, Zufriedenheit mit dem Neurologen, Unterstützung durch „Dritte“, Nebenwirkungen (Grippe-symptome + Hautreaktionen + Depression) und die Compliance) werden im Sinne des modifizierten transtheoretischen Modells (TTM, s. h. Einleitung) eingestuft. Hierzu dient die Farbskalierung „rot, gelb, grün“. Die jeweiligen Mitarbeiter des Expertenteams, die in Kontakt mit dem Patienten stehen, wählen nach jedem Kontakt eine Farbeinstufung des Patienten für die jeweiligen Parameter. Hierbei bedeutet „grün“ ein positives, „gelb“ eine mittlere Variante und „rot“ ein schlechtes Resultat, welches den Zufriedenheitsgrad des Patienten verdeutlicht. Kommt es in den

Telefonkontakten mit dem Patienten nicht zur Ansprache der jeweiligen Thematik wird dieser Punkt als „keine Angabe“ gewertet. Da jeder Agent seinen eigenen Stil in der Durchführung der Telefonate besitzt und es sich bei den Gesprächen nicht um einheitliche, vorgefertigte Interviews handelt, ist diese Angabe keine Seltenheit. Auf der einen Seite stellt dieser Sachverhalt eine Schwachstelle in der Methodik der Auswertung dar, da die Punkte bei vielen Patienten kein Ergebnis liefern. Auf der anderen Seite kann man jedoch in Betracht ziehen, dass eine Thematik, die in den Gesprächen mit den persönlichen telefonischen Betreuern nicht zur Sprache kommt, beim Patienten nicht von großer Wichtigkeit ist. Deshalb lässt die Einstufung „keine Angabe“ auch in geringerem Maße eine Form der Auswertung zu.

Die Dropoutpatienten wurden nach Grund ihres Therapie- oder Programmabbruchs befragt. Die Datenbank des Patientenbetreuungsprogramms (PCP) ist nur in der Lage einen Abbruchgrund zu registrieren, so dass sich im Ermessen des Mitarbeiters, der dies in die PCP eingibt, sich für einen Hauptgrund entschieden werden muss. Sollten mehrere Gründe für den Abbruch vorgelegen haben, liegt hier eine Limitation des Ergebnisses vor.

Die Dauer der Therapie bis zum Abbruch und die Zeit im Patientenbetreuungsprogramm wurden mit genauer Datumangabe des Anfangs und des Endes berechnet.

### 2.3. Form der grafischen Darstellung

Die Zuordnung jedes Patienten zu einer Verlaufsform der MS wurde in Abb.1 (S.37) dargestellt.

Ob der einzelne Patient von einer BETAPLUS®-Schwester betreut wurde, wurde in einer „ja-nein“-Entscheidung gegenübergestellt. Dasselbe Darstellungsverfahren wurde auch für die Injektomatennutzung angewandt. Als Injektomat werden die beiden Injizierhilfen „Betaject Lite“ und „Betaject Comfort“ bezeichnet.

Die Parameter, die die Handhabung, die Zufriedenheit des Patienten mit seinem Neurologen und die Unterstützung durch „Dritte“ (Angehörige, Freunde, Krankenschwestern- und Pfleger etc.) in seinem sozialen Umfeld verdeutlichen,

wurden erhoben und die Verteilung auf die Skalierung des TTM „rot, gelb, grün und keine Angabe“ für das gesamte Patientenkollektiv prozentual dargestellt.

Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung der Nebenwirkungen für die 8141 Patienten des BETAPLUS®-Programms. Hierbei wurde sich auf die häufigsten Nebenwirkungen „Grippe-symptome“, „Hautreaktionen“ und „Depression“ beschränkt. Bei dem Punkt „Depression“ ist zusätzlich zu erwähnen, dass es sich dabei nicht immer um eine vorliegende ärztliche Diagnose handelt, sondern zum größten Teil eine Einschätzung des jeweiligen Patientenbetreuers des BETAPLUS®-Programms ist. „Depression“ bedeutet damit in erster Hinsicht, dass der Patient angibt, dass es ihm öfter oder sogar chronisch sehr schlecht geht und damit eine Depression, wenn auch im schwachen Maße, nicht auszuschließen ist. Der Ausdruck ist somit nicht immer passend gewählt und darf nicht in seiner ursprünglichen Bedeutung interpretiert werden.

Die drei Nebenwirkungsgruppen wurden prozentual für die bekannten Gruppen „rot, gelb, grün“ berechnet und jeweils grafisch dargestellt. Hier ist jeweils wieder die Möglichkeit „keine Angabe“ vertreten.

Mit dieser Arbeit soll herausgefunden werden, welche Bedeutung der Baustein des Patientenbetreuungsprogramms, die telefonischen Kontakte, für die Therapieadhärenz und den Behandlungserfolg hat. Einen wichtigen Punkt hierbei stellt die Compliance des Patienten dar. Compliance bedeutet, dass der Patient ein kooperatives Verhalten zu seiner Basistherapie zeigt. In diesem Fall würde er in die „grüne“ Einstufung fallen. Treten Schwierigkeiten auf, die eine gesicherte Compliance zur Therapie in Frage stellen, fällt er in die „gelbe“ Gruppe. Bei „rot“ besteht eine sehr ungesicherte Compliance, das Fortdauern der Therapie ist bei diesen Patienten alles andere als gesichert. Als Darstellung wurde auch hier wieder das Säulendiagramm mit der Skalierung „rot, gelb, grün, keine Angabe“ gewählt.

4440 Patienten haben seit 2004 die Therapie abgebrochen. Als grafisches Darstellungsmittel wurde hier das Liniendiagramm gewählt, um die große Datenmenge für den Zeitraum von 1989 (erster Therapiebeginn) bis 2010 aufzuzeigen. In zwei Liniendiagrammen wurden die Therapiedauer und die Dauer des Patientenbetreuungsprogramms, für jeden Patienten, der seit 2004 die Therapie abgebrochen hat, gegenübergestellt. Dies erfolgte einmal in einer Sortierung nach Länge der Therapiedauer, der Dauer des Programms und einmal unsortiert für jeden

einzelnen Patienten. Aus Gründen der Übersicht wurde die X-Achsen-Skalierung in Monaten gewählt.

Des Weiteren zeigt ein nächstes Säulendiagramm die Gründe auf, die zum Abbruch der Therapie oder/und somit zum Ausstieg aus dem Patientenbetreuungsprogramm geführt haben. Die häufigsten Gründe bilden Obergruppen, zu denen die Patienten jeweils zugeordnet wurden. Es handelt sich dabei in absteigender Reihenfolge um: Nebenwirkung, Wechsel der Medikation, keine Wirkung, andere Gründe, Krankheitsweiterentwicklung, Hautreaktionen an den Einstichstellen, Veränderung der Laborwerte, Antikörper, Schmerzen bei der Injektion, Injektionsermüdung, Schwangerschaft, Ausstieg aus dem Programm, allgemeine Unverträglichkeit des Medikaments, Tod des Patienten, Schmerzen bei der Injektion, Rauswurf aus dem Programm (zum Beispiel bei der Einnahme eines anderen Präparates) und Probleme mit dem Injektomaten.

## 3. Ergebnis

### 3.1. Übersicht über die Patienten des BETAPLUS®-Programms

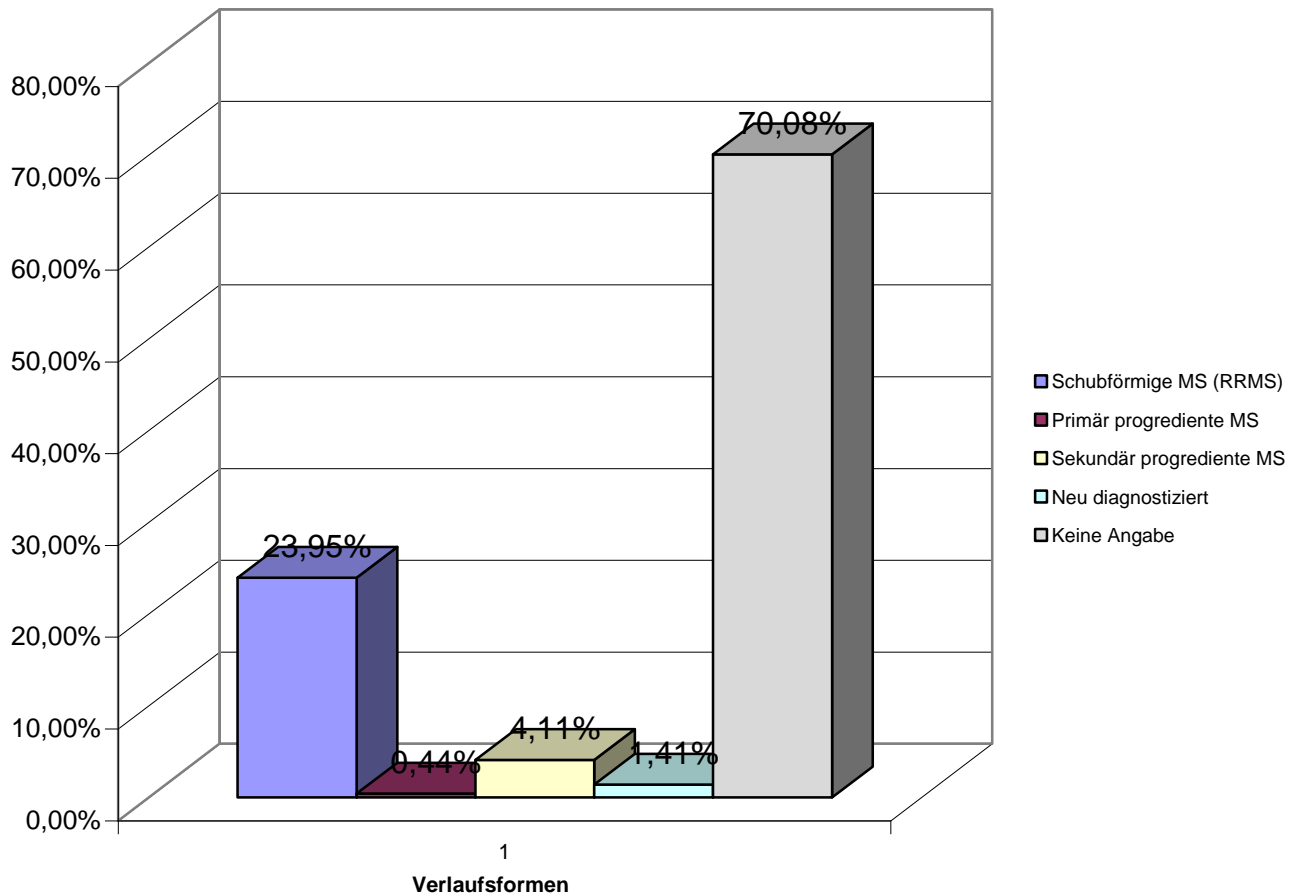
In dieser Arbeit wurden 8141 Patienten untersucht, sie alle wurden mit der immunmodulatorischen Basistherapie Betaferon® (Interferon beta-1b) behandelt und nahmen zum Zeitraum der Erhebung der Ergebnisse am Patientenbetreuungsprogramm BETAPLUS® teil.

Betaferon ist indiziert bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS), bei schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (Relapsing-Remitting MS) und bei Patienten mit sekundär progredienter MS.

Um einen Überblick über die Behandlung der unterschiedlichen Verlaufsformen zu geben, wurde zunächst untersucht, wie sich der untersuchte Patientenstamm auf die unterschiedlichen MS-Typen verteilt. Dabei wurden nicht nur die zugelassenen Verlaufsformen für Betaferon® von den Patienten genannt, sondern auch die primär progrediente Form. Eine weitere Rubrik nennt sich „neu diagnostiziert“. Damit ist der erste Schub gemeint, welcher für die Rechtfertigung der Betaferontherapie so schwerwiegend sein muss, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie nach sich zu ziehen. Differentialdiagnosen wurden hierbei ausgeschlossen und das Auftreten einer klinisch manifestierten MS als sehr wahrscheinlich eingestuft.

Es besteht weiterhin die Möglichkeit, dass die Patienten diese Information nicht angaben oder auch nicht wussten.

## Verteilung der MS-Typen



**Abbildung 1** Prozentuale Verteilung der Patienten des BETAPLUS®-Programms auf die unterschiedlichen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose mit eigener Rubrik für neu diagnostizierte Patienten.

Das Diagramm zeigt deutlich, dass „keine Angabe“ zur Verlaufsform der MS mit 70,08% am häufigsten vertreten ist.

Die schubförmige Verlaufsform (Relapsing-remitting MS) hat einen Anteil von 23,95% der Patienten des BETAPLUS®-Programms zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Der dritthöchste Wert von 4,11% ergibt sich für die sekundär progrediente Verlaufsform und mit etwas Abstand dazu folgt die Kategorie „Neu diagnostiziert“ (1,41%). Die Primär progrediente Verlaufsform beträgt 0,44%.

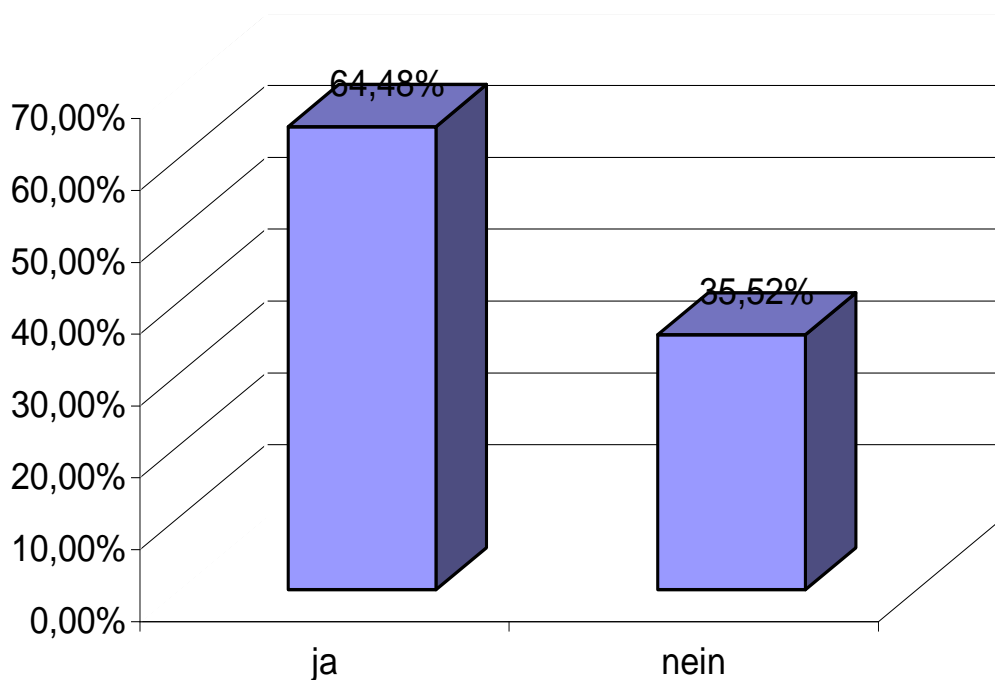
Der hohe Anteil der Patienten, der unter der schubförmigen Verlaufsform leidet, entspricht der generellen Verteilung auf die MS-Formen. Es handelt sich dabei auch

um den MS-Typ zu deren Behandlung die Betaferontherapie als erstes 1993 zugelassen wurde.

Für jeden Patienten im BETAPLUS®-Programm besteht die Möglichkeit, durch eine BETAPLUS®-Schwester in die Injektionstechnik eingeführt zu werden und im Laufe der Betaferontherapie betreut zu werden. Jede der rund 50 BETAPLUS®-Schwestern ist dabei für einen Postleitzahlenbereich zuständig.

Die Annahme dieses Service des BETAPLUS®-Programms zeigt folgende Grafik:

### Zuordnung BetaPlus-Schwester



**Abbildung 2 zeigt die prozentuale Anzahl der Patienten, die eine BETAPLUS®-Schwester zugeordnet bekamen, und die, die von dieser Art der Betreuung keinen Gebrauch machen.**

Es zeigt sich, dass 64,48% der registrierten Patienten eine BETAPLUS®-Schwester zugeordnet haben. Darunter fallen sowohl die Patienten, die einmalig einen Kontakt in Anspruch genommen haben, als auch die Patienten, die regelmäßig im Austausch mit ihrer BETAPLUS®-Schwester stehen.

35,52% der Patienten machen von dem angebotenen Service keinen Gebrauch. Darunter fallen die Patienten, die diese Betreuungsform im häuslichen Umfeld

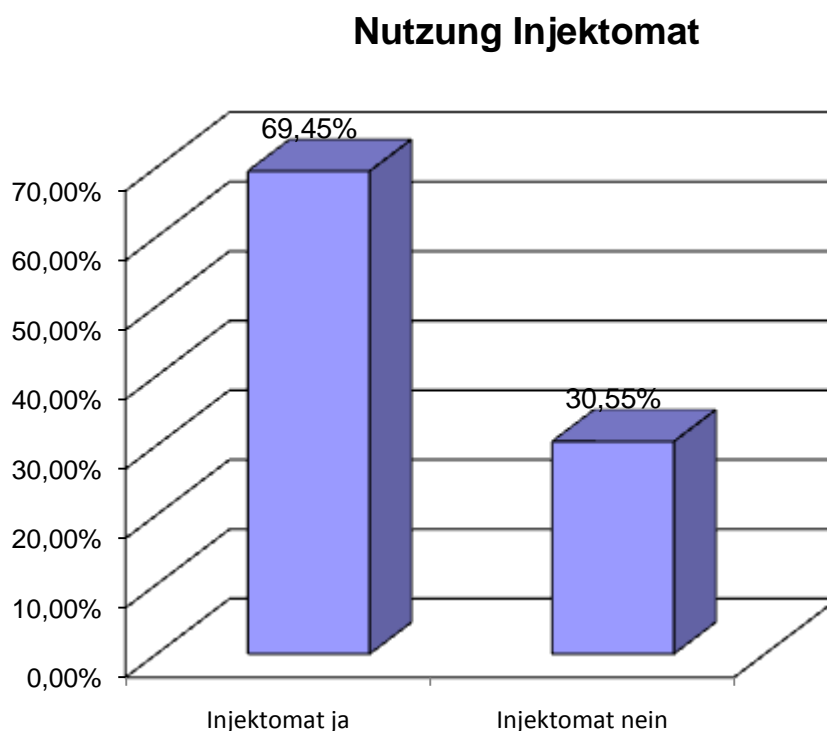


ablehnen und diejenigen, die mit der Betaferontherapie keine Probleme haben, die einen Betreuungsservice durch eine Schwester erfordern und die ggf. von einer MS-Schwester bei ihrem Neurologen betreut werden.

Zur Injektion von Interferon-beta 1b stehen die beiden Injizierhilfen (Injektomaten) Betaject Lite® und Betaject Comfort® zur Verfügung. Sie bieten folgende Vorteile:

- Verringerung der Hautreaktionen an den Einstichstellen
- die Injektion ist schmerzfreier als per Handinjektion
- einfachere Anwendung an schwer zugänglichen Stellen
- Hilfe bei Patienten mit Spritzenphobie.

Die Injektomaten können kostenlos beim Serviceteam angefordert werden. Sie stellen einen wesentlichen Faktor des Nebenwirkungsmanagements dar.



**Abbildung 3** Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten in Bezug auf die Injektomatennutzung.

Die Grafik zeigt, dass 69,45% der Patienten im BETAPLUS®-Programm einen der beiden Injektomaten zur Betaferoninjektion benutzen und damit ein Hilfsmittel zum Nebenwirkungsmanagement des BETAPLUS®-Service in Anspruch nehmen.

Lediglich 30,55% spritzen per Hand. Dies liegt letztendlich im jeweiligen Ermessen des Patienten, wie er die Injektion durchführen möchte. Ein Teil der Patienten erfährt die genannten Vorteile auch beim Handspritzen.

### 3.2 Aspekte zur Lebensqualität

Betaferon® wird jeden zweiten Tag subkutan injiziert. Das Medikament wird davor frisch angemischt. Für die Patienten, die Betaferon® spritzen, stellt dies also einen Faktor dar, der zunächst in den Alltag integriert werden muss und der sich gegebenenfalls positiv oder negativ auf die Lebensqualität auswirkt. Dieser Aspekt wurde anhand des TTM-Feldes „Handhabung“ ausgewertet und lieferte folgendes Ergebnis:

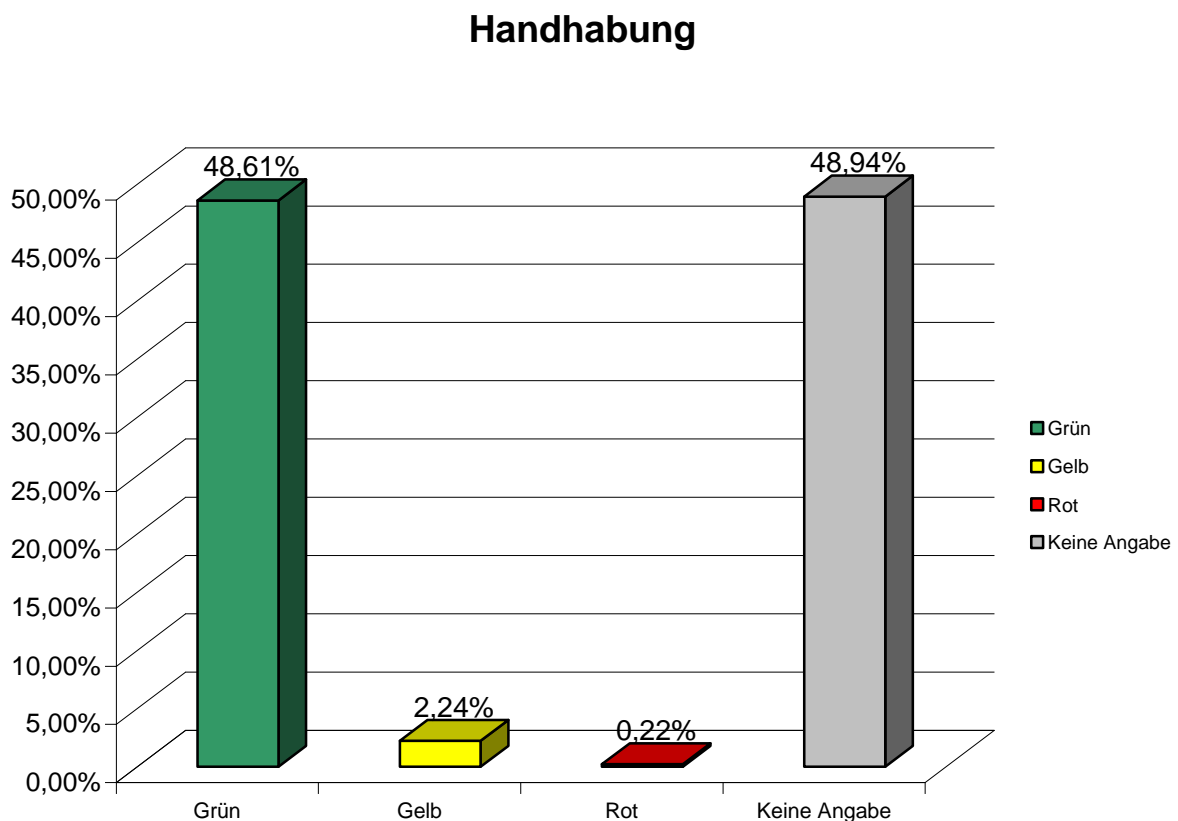
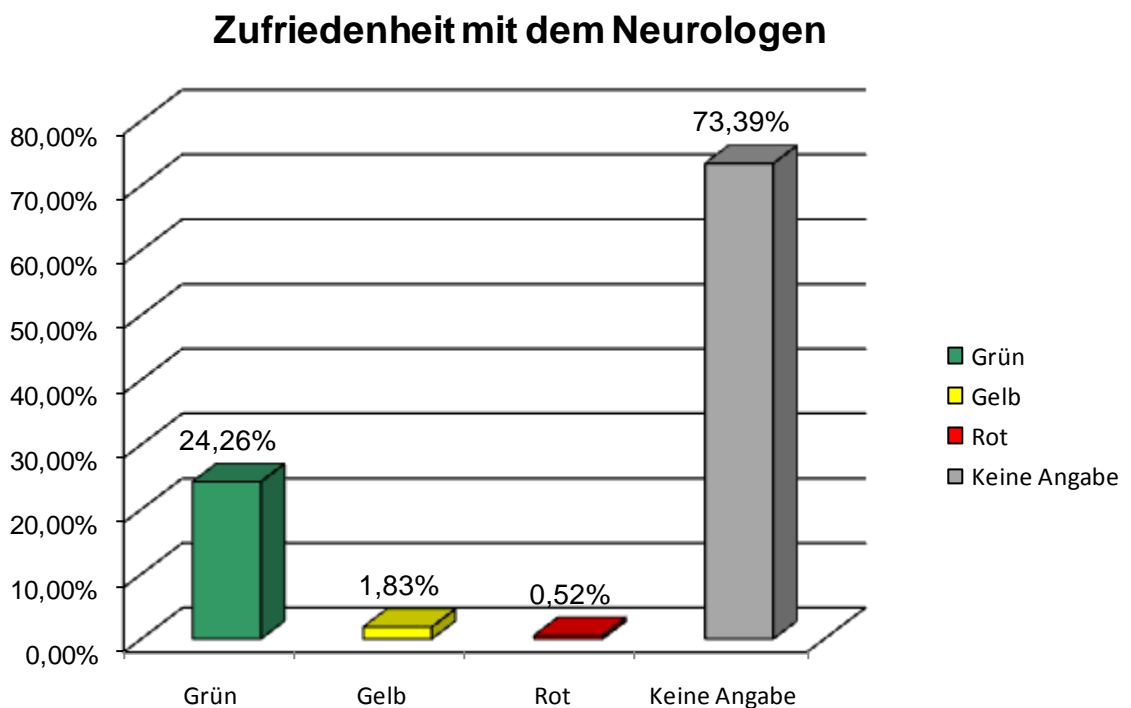


Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Handhabung des Injektionssystems von Betaferon®.

Die Grafik verdeutlicht, dass 48,61% das Injektionssystem in der TTM-Skala auf „grün“ eingestuft haben. Die abstrahierte Bezeichnung „grün“ steht dafür, dass der

Patient in diesem Fall mit der Handhabung keine Probleme und einen hohen Zufriedenheitsgrad hat. Demgegenüber stehen die geringen Werte in der „gelben“ und „roten“ Sparte, die bei 2,24% und 0,22% liegen. Bei 2,24% der Patienten stellt die Handhabung von Betaferon® eine leichte Beeinträchtigung dar und für 0,22% macht es größere Probleme. Hierbei ist der Aspekt der „Spritzenangst“ in die Interpretation der Daten mit einzubeziehen.

Neben der Handhabung der Therapie hat die begleitende medizinische Versorgung eine große Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten. In einigen Gesprächen mit den Betaferonpatienten, die über die In- und Outboundanrufe an der Hotline geführt werden, kommt die Frage der Zufriedenheit mit dem Neurologen zur Sprache.



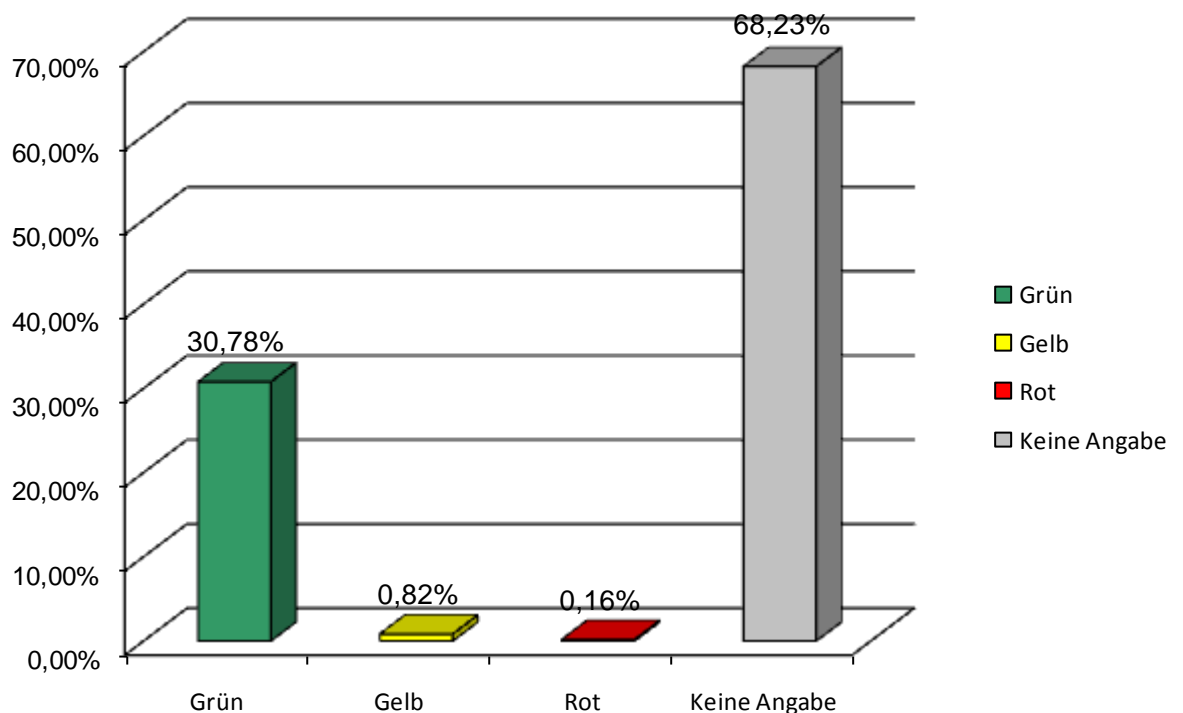
**Abbildung 5** Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Zufriedenheit mit dem behandelnden Neurologen bzw. mit dem einstellenden Hausarzt.

Das Ergebnis zeigt einen sehr hohen Wert für die Kategorie „keine Angabe“ (73,39%), da dieses Thema in den Betreuungsgesprächen sehr selten behandelt wird. Lediglich 26,61% der Patienten im Betreuungsprogramm erhielten eine TTM-Einstufung für die Neurologenzufriedenheit. Die Verteilung liegt dabei bei 24,26% für „grün“, 1,83% für „gelb“ und 0,52% für „rot“. Es zeigt sich also, dass die

hohe Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung durch den behandelnden Arzt überwiegt.

Einer der wichtigsten Faktoren, die Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat, ist die Integrität in ihrem sozialen Umfeld. Dies wird zusammenfassend in der Datenbank PCP mit dem Begriff „Unterstützung durch Dritte“ dokumentiert. Der abstrahierte Begriff „Dritte“ steht für Familie, Freunde und Angehörige, sowie sonstige Menschen, die den Patienten, abgesehen vom medizinischen Versorgungspersonal, unterstützen.

### Unterstützung durch Dritte



**Abbildung 6** Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Unterstützung des einzelnen Patienten in seinem sozialen Umfeld.

Es liegt hier für 31,76% der 8141 Patienten ein Ergebnis vor. Davon zeigen 30,78% der Patienten im BETAPLUS®-Programm eine sehr hohe Zufriedenheit in Bezug auf die Unterstützung in ihrem sozialen Umfeld.

0,82% gaben einen „gelben“ Wert und 0,16% einen „roten“ Wert in den Gesprächen mit der Servicehotline des Programms an. „Gelb“ bedeutet in diesem Fall, dass sich die Patienten mehr Unterstützung wünschen würden und „rot“, dass sie sich sehr

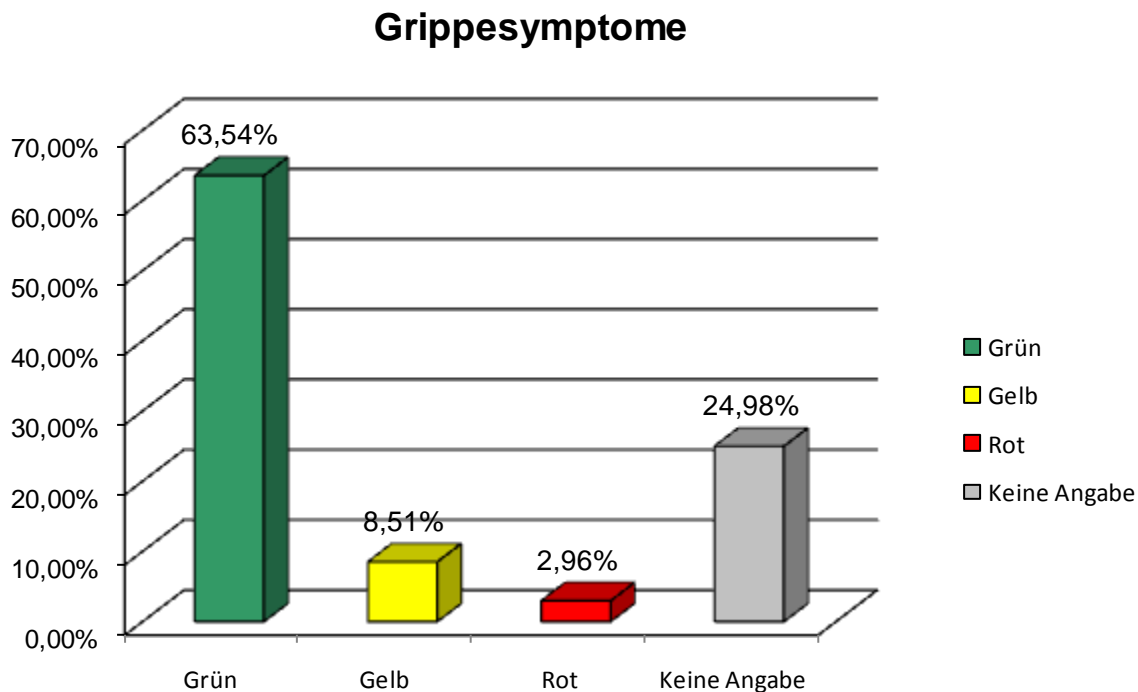
allein und auf sich gestellt fühlen und zumindest subjektiv jegliche Unterstützung durch Freunde, Familie oder andere Angehörige fehlt. Diesen Patienten ist eine höhere Aufmerksamkeit im Betreuungsprogramm zu widmen, so dass sie besondere Unterstützung durch das Serviceteam erfahren sollten.

### 3.3 Nebenwirkungen

Einen hohen Anteil Arbeit mit den Patienten, für das Serviceteam an der BETAPLUS®-Hotline wie für die betreuenden Schwestern, nimmt das Nebenwirkungsmanagement ein. Nebenwirkungen, die besonders in den ersten drei Monaten der Betaferontherapie auftreten können, wurden bereits in der Einleitung beschrieben. Die mögliche Hilfe durch den BETAPLUS®-Service beschränkt sich auf die häufigsten Nebenwirkungen der „Grippe-symptome“, „Hautreaktionen“ und sehr eingeschränkt für den Bereich „Depression“. Die übrigen seltenen Nebenwirkungen werden an die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung von Bayer Vital GmbH® zur Dokumentation als „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ aufgenommen.

### 3.3.1 Grippesymptome

Die Auswertung der TTM-Skala für den Bereich der grippeähnlichen Symptomatik lieferte folgendes Ergebnis:



**Abbildung 7** Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die grippalen Nebenwirkungen unter der Betaferontherapie.

Abb. 7 zeigt deutlich, dass die Problematik der Grippesymptome in den Gesprächen zwischen den Patienten und den Betreuern an der Hotline einen sehr viel größeren Stellenwert hat, als der im vorherigen Abschnitt untersuchte Aspekt Lebensqualität. 75,01% der Patienten lieferten hierfür ein Ergebnis. Die Grafik zeigt deutlich, dass mit 63,54% zum Zeitpunkt der Auswertung der Anteil an Patienten, die keine Probleme mit Grippesymptomen („grün“) haben überwiegt. Bei 8,51% treten leichte Probleme diesbezüglich auf und 2,96% haben starke Grippesymptome, die ein Aussetzen bzw. Abbrechen der Therapie zur Folge haben können. Durch die „gelbe“ und die „rote“ Einstufung erhalten die Patienten einen höheren Aufmerksamkeitsgrad, der Kontakt mit ihnen wird intensiviert, um problemorientierte Unterstützung zu leisten und durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement die

Grippesymptome einzudämmen. Überschreitet dies die medizinischen Kompetenzen der Mitarbeiter an der Servicehotline wird der Patient an seinen einstellenden Neurologen verwiesen.

### 3.3.2 Hautreaktionen an den Einstichstellen

Einen hohen Benefit aus dem BETAPLUS®-Service erhalten die Patienten, die nach den Injektionen unter Hautirritationen an den Einstichstellen leiden. Diese belastende Nebenwirkung ist oftmals durch gezielte Hinweise und Maßnahmen vor, während und nach der Injektion deutlich einzudämmen oder zu eliminieren. Dieser Service kann per Telefon durch das Serviceteam und noch effektiver vor Ort durch die mobilen BETAPLUS®-Schwestern geleistet werden.

#### Nebenwirkung Hautreaktionen

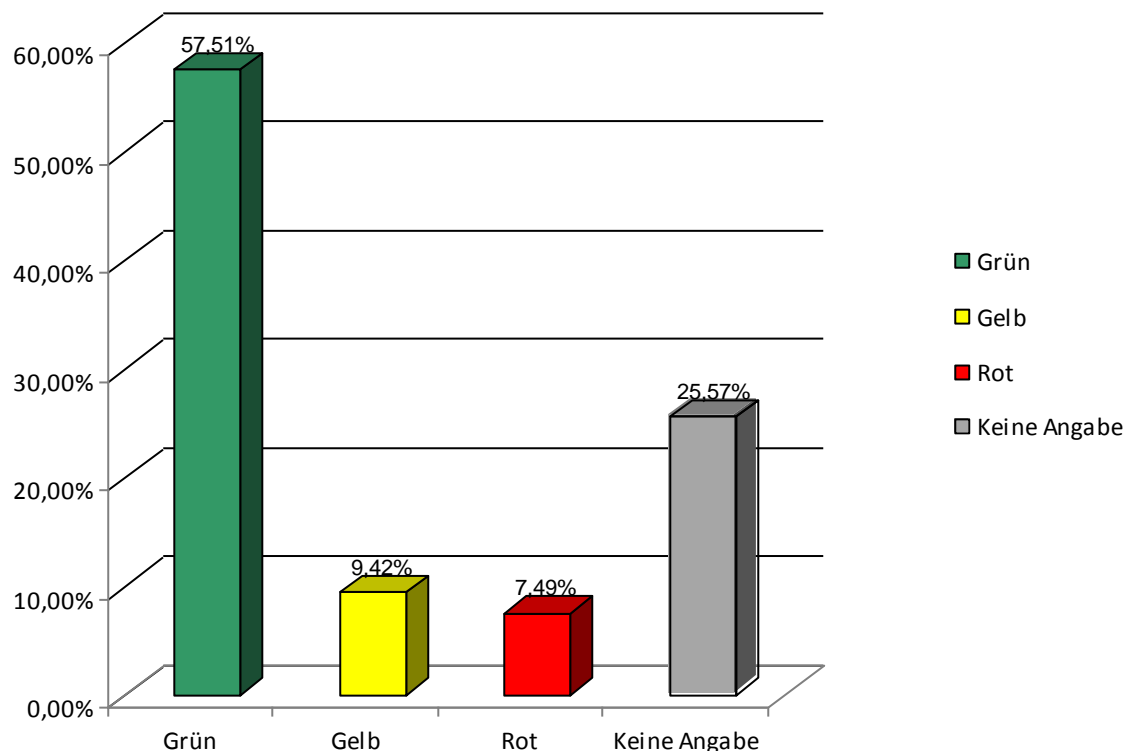


Abbildung 8 Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Hautirritationen an den Einstichstellen nach der Betaferoninjektion.

Das Ergebnis zeigt, dass 57,51% der Patienten einen „grünen“ Wert zugeteilt haben und daher unter keinerlei Problemen mit Hautreaktionen leiden oder diese bereits eindämmen konnten.

Die prozentuale Verteilung der „gelben“ und „roten“ Werte zeigt mit 9,42% beziehungsweise 7,49% höhere Werte, als dies für die Thematik der Grippe Symptome der Fall war. Besonders für die 7,49%, die einen „roten“ Wert zugeteilt haben, ist die Compliance nicht gesichert und es bedarf einer intensiveren Betreuung in Bezug auf die Problematik der Hautreaktionen. Der Kontakt zu einer BETAPLUS®-Schwester wird diesen Patienten also äußerst dringlich empfohlen. Bei nekrotischen Hautreaktionen und ähnlichen stärkeren Formen der Irritation sollte der behandelnde Neurologe zu Rate gezogen werden.

### 3.3.3 Depression

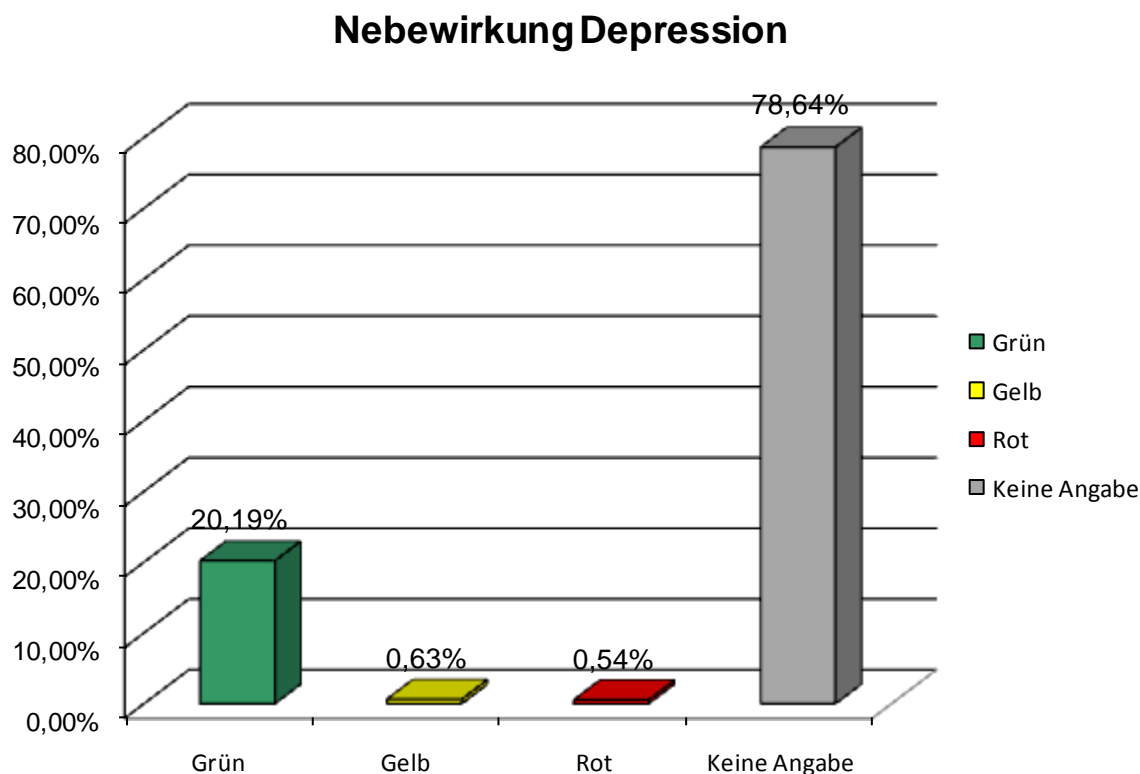
Eine weitere mögliche Nebenwirkung der Betaferontherapie stellt das Aufkommen depressiver Zustände dar.

Diese Nebenwirkung tritt weitaus seltener auf, als die vorher genannten.

Unabhängig von der Medikation sind Depressionen bei chronischen Erkrankungen und besonders bei Multiple Sklerose keine Seltenheit. Die TTM-Skalierung für diese Thematik im „Patient Compliance Programm“ differenziert nicht zwischen diesen beiden Hintergründen für eine vorliegende Depression. Wie bereits im „Material und Methoden“-Teil besprochen, ist die Überschrift „Depression“ auch nicht ausschließlich als klinische Diagnose definiert, sondern spiegelt eine Einschätzung des jeweiligen Mitarbeiters des Serviceteams oder gegebenenfalls des Patienten selbst wider. Es können also auch temporäre depressive Verstimmungen, Angst und Hoffnungslosigkeit in diese Rubrik hineinfallen.

Die folgende Grafik ist daher von diesem Hintergrund ausgehend zu interpretieren.





**Abbildung 9** Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Thematik Depression .

Der hohe Anteil von 78,64% der Patienten, die kein Ergebnis für diese Rubrik liefern zeigt, dass dies eine der Nebenwirkungen oder Begleiterscheinung der Erkrankung ist, die äußerst selten mit dem Patientenbetreuungsteam besprochen wird. 21,36% der 8141 Patienten haben ein Farbfeld der TTM-Skala zugeteilt. Dabei liegt der Anteil an „grünen“ Werten bei 20,19%. Bei diesen Patienten liegt keine Depression vor. 0,63% haben leichte depressive Erscheinungen und bei 0,54% ist das Vorliegen einer klinisch manifestierten Depression relativ wahrscheinlich.

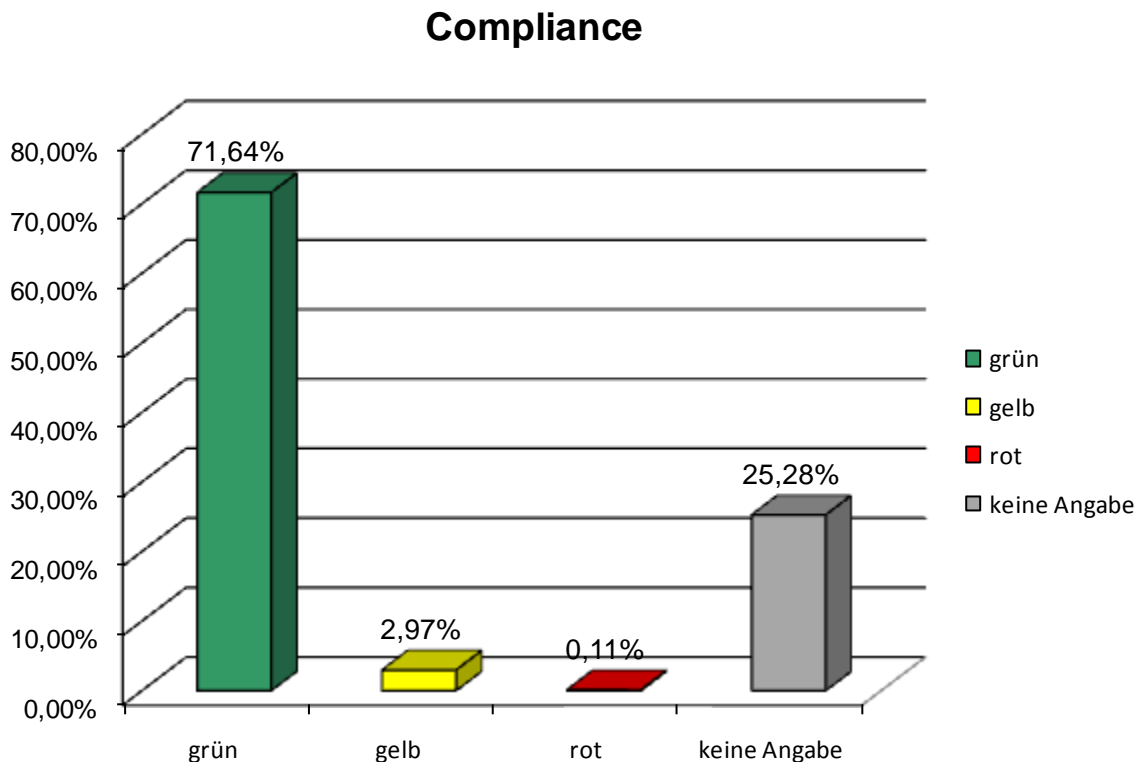
### 3.4 Compliance

Ziel eines Patientenbetreuungsprogramms ist es den Patienten therapiebegleitend zu unterstützen und somit die Compliance in Bezug auf eine bestimmte Medikation zu verbessern.

Die Einschätzung der Compliance des Patienten ergibt sich als Oberrubrik aus den bereits behandelten Faktoren der „Lebensqualität“ und der „Nebenwirkungen“. Es handelt sich dabei jedoch um eine äußerst individuelle Angelegenheit, da eine

bestehende Problematik nicht für jeden Patienten eine Einschränkung der Compliance mit sich bringt.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung lieferte die Rubrik „Compliance“ in der „PCP“ folgendes Ergebnis:



**Abbildung 10** Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Compliance zur Betaferontherapie.

71,64% der Patienten zeigen mit einem „grünen“ Wert in der „Ampelschaltung“ eine sichere Compliance in Bezug auf die Betaferontherapie. Dieser Wert belegt den Erfolg des Patientenbetreuungsprogramms.

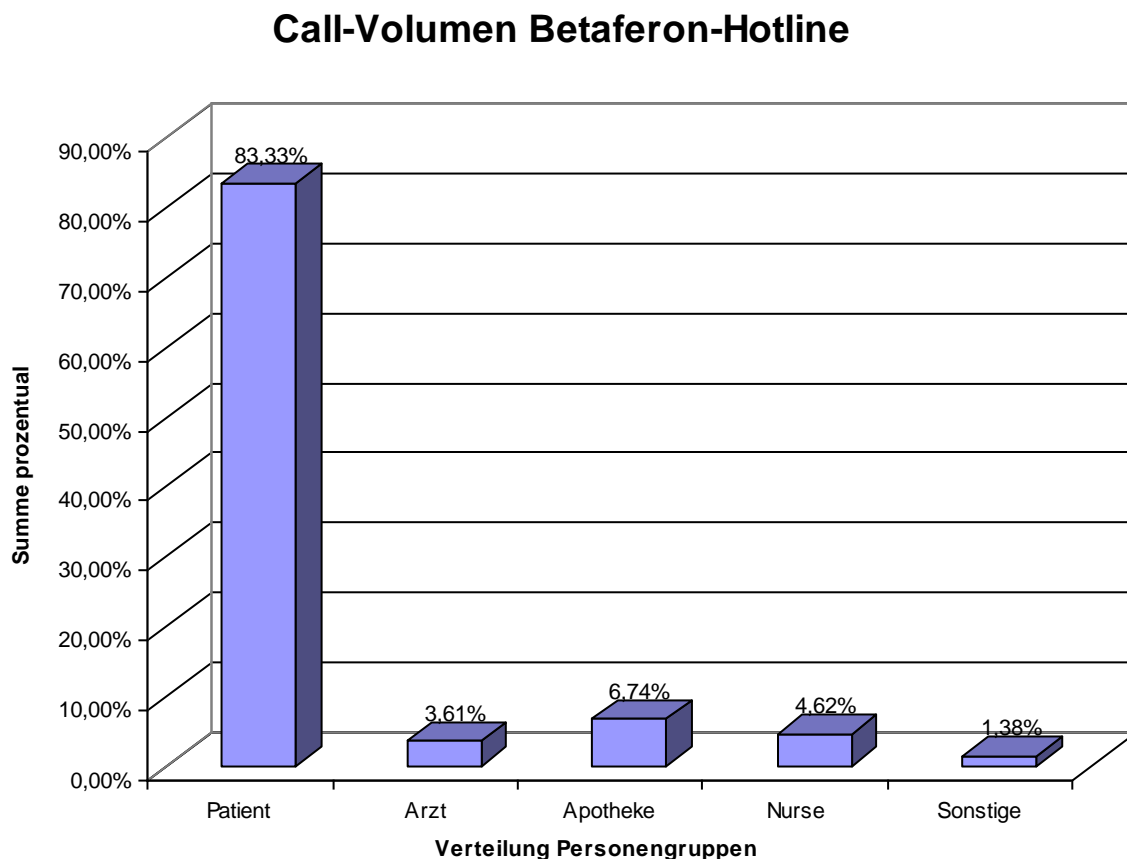
Lediglich bei 0,11% der gesamten Patienten im Programm ist die Compliance sehr eingeschränkt, so dass ein Therapieausstieg gegebenenfalls bevorstehen kann. Die möglichen Gründe, die zu diesem „roten“ Ergebnis führen zeigt das Kapitel „Abbruchgründe“.

Bei 2,97% der Patienten treten auch Probleme auf, die die Compliance einschränken, aber bei denen eine mögliche Lösung bzw. Linderung eher wahrscheinlich ist, als in der „roten“ Compliancegruppe.

Wie bei allen anderen TTM-Auswertungen auch, ist ein Wechsel der Farbskalierung nach jedem telefonischen Kontakt mit dem Patienten denkbar.

### 3.5 Kontaktstatistik Hotline

Von Juni 2004 bis Dezember 2010 wurden insgesamt 85.380 Anrufe, die im Inbound der BETAPLUS®-Hotline eingingen, geführt. Die Verteilung auf die einzelnen Gesprächspartnergruppen zeigt folgendes Ergebnis:



**Abbildung 11** Prozentuale Verteilung der eingehenden Anrufe an der BETAPLUS®-Hotline von 2004 bis 2010.

Abb. 11 zeigt, dass mit 83,33% die Hotline am meisten von MS-Patienten genutzt wird. Mit großem Abstand liegt der zweithöchste Wert mit 6,74% bei Apotheken vor, gefolgt von Ärzten (3,61%) und Schwestern (4,62%). Angehörige, die unter die Rubrik „Sonstige“ fallen machen selten von der Servicehotline Gebrauch (1,38% für „Sonstige“ insgesamt).

Besonders interessant ist der Zuwachs in der Anzahl der Anrufe. Im Juni 2004 wurden 325 gezählt an der Hotline und der letzte ausgewertete Monatswert für Dezember 2010 betrug eine Anzahl von 1160 (s. h. Abbildung im Anhang, S.90).

Im Jahr 2010 hat somit im Durchschnitt jeder Patient 1,8 Mal die Servicehotline angerufen.

Der Umfang der Outboundgespräche in dem untersuchten Zeitraum betrug 144.041 erfolgreiche Anrufe. Outbound bezieht sich hierbei auf die Programmanrufe, die in unterschiedlichen Zeitabständen mit den registrierten Patienten geführt werden. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittswert von 2,94 Outboundgesprächen pro Patient mit dem BETAPLUS®-Team. Rechnet man dazu den exemplarischen Inboundwert von Dezember 2010 pro Patient, so lässt sich von einem Durchschnittswert von ca. fünf telefonischen Kontakten pro Patient ausgehen.

Die Schwesternvermittlungen, Anrufe außerhalb der Timeline des BETAPLUS®-Programms, sowie Anfragen an Ärzte oder Apotheker berufen sich in den sechs Jahren der Ergebnisuntersuchung auf 9748.

Dies zeigt also deutlich, dass die Kommunikation mit den Betaferonpatienten überwiegt und die zahlreichen Gespräche eine sehr gute Annahme der telefonischen Betreuung belegen.

### 3.6 Dropoutpatienten

#### 3.6.1 Abbruchgründe

Von September 2004 bis Dezember 2010 haben 4440 Patienten die Betaferontherapie abgebrochen. Die Beweggründe hierfür werden für jeden Patienten in der „PCP“ festgehalten. Wird die Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen abgebrochen, wird dieses der Arzneimittelsicherheit gemeldet. Dies gilt auch für einen Abbruch aufgrund einer Schwangerschaft unter der Betaferontherapie.

Bei einem Abbruch der Betaferontherapie folgt gleichzeitig der Ausstieg aus dem BETAPLUS®-Programm, da dies nicht zuletzt aus rechtlichen Gründen ein ausschließlich auf Betaferon-Patienten spezialisierter Service ist.

Die prozentuale Verteilung der Abbruchgründe zeigt die nachfolgende Grafik.

Abbruchgründe

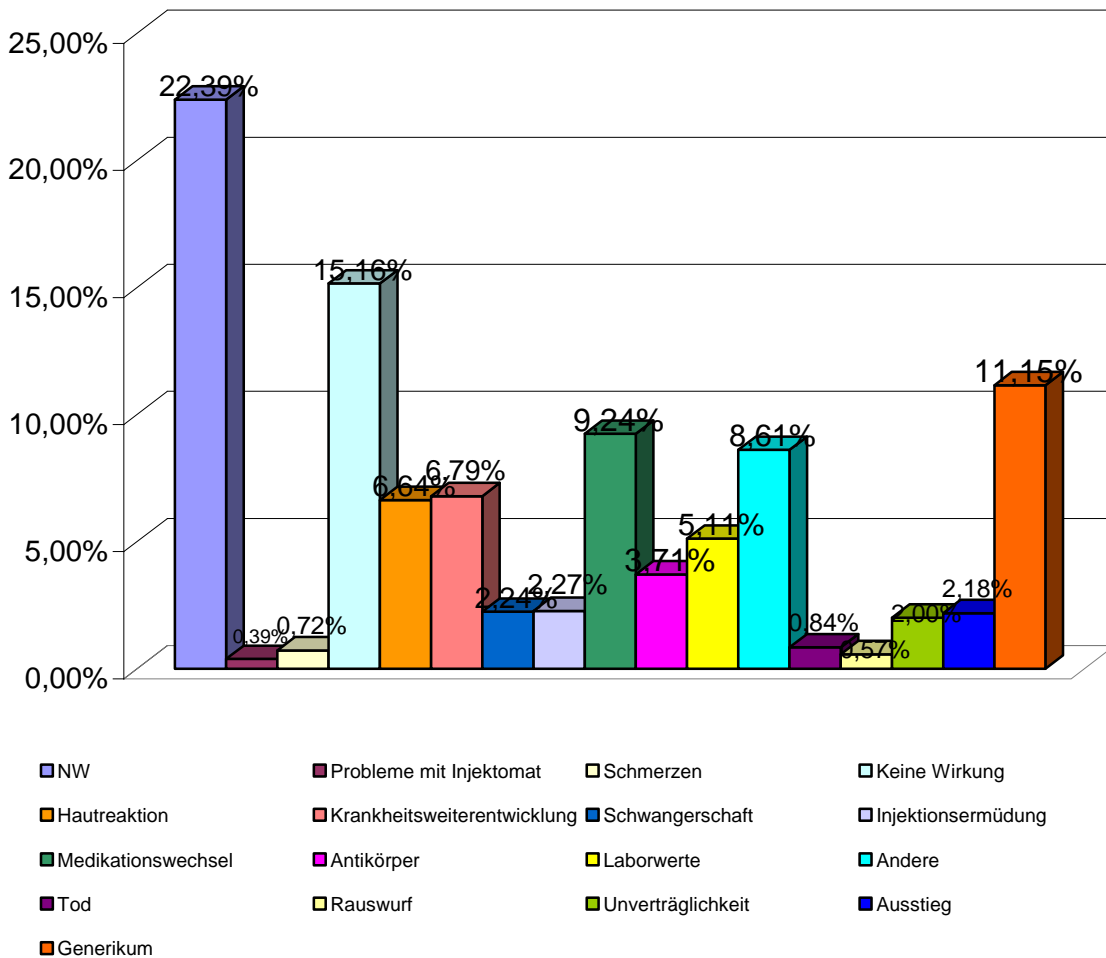


Abbildung 12 Die prozentuale Verteilung der Patienten auf die Faktoren, die zum Abbruch der Betaferontherapie führten von 2004 bis 2010. Aufbau der Legende von links nach rechts im Verlauf der einzelnen Balken.

Es zeigt sich, dass die Nebenwirkungen (NW, hier bezogen auf grippeähnliche Symptomatiken) mit 22,39% den größten Faktor darstellt, der die Patienten zum Therapieabbruch zwingt. Im Gegensatz dazu repräsentieren sich die Hautreaktionen als eine Nebenwirkung, die bei nur 6,64% der Patienten zum Abbruch der Therapie geführt hat.

Eine Unverträglichkeit außerhalb dieser häufigen Nebenwirkungen zeigte sich bei 2% der BETAPLUS®-Patienten.

Bei 15,16% Patienten schlägt die Betaferontherapie nicht an, was allerdings auch drauf hindeuten kann, dass die Patienten eine Heilung der MS durch die Therapie erwarten und somit aus Enttäuschung die Therapie abbrechen.

Injektionsermüdung, oft auch in Zusammenhang mit unüberwindbarer Spritzenangst, führte bei 2,27% der Patienten zum Therapieabbruch.

Ein mit 11,15% ermittelter Grund für den Therapieabbruch stellt die Umstellung auf das Generikum zu Betaferon® dar, gefolgt von der Umstellung auf andere Medikationen mit 9,24%.

6,79% zeigen trotz der Therapie eine rasche Progression oder auch eine gehäufte Anzahl von Schüben (Krankheitsweiterentwicklung), welches teilweise mit der Rubrik „keine Wirkung“ korreliert.

Eine Limitation der Betaferontherapie ergibt sich ggf. aus asymptomatischen Leberwerten. Bei signifikanter Erhöhung der Transaminasenwerte (über das 5-fache des Ausgangswertes) oder bei Entwicklung einer Hepatitis sollte Betaferon® abgesetzt werden. Weiterhin sind folgende kritische Grenzwerte in Bezug auf das Blutbild zu beachten:

	Normbereich
Hämoglobin (g/dl) 9,4	14,0-18,0
Leukozyten (10hoch9/l) 3,0	4,0-10,0
Thrombozyten (10hoch9/l) 75	140- 440.

5,11% der Patienten mussten aufgrund negativ veränderter Laborwerte die Therapie abbrechen.

3,71 % der Patienten bildeten neutralisierende Antikörper gegen Betaferon®. Schwangerschaften lagen bei 2,24% vor.

0,84% der Patienten verstarben.

Da der BETAPLUS®-Service nur für Patienten zur Verfügung steht, die Betaferon® spritzen, mussten 0,57% aus dem Programm genommen werden, da sie auf ein anderes Präparat eingestellt waren.

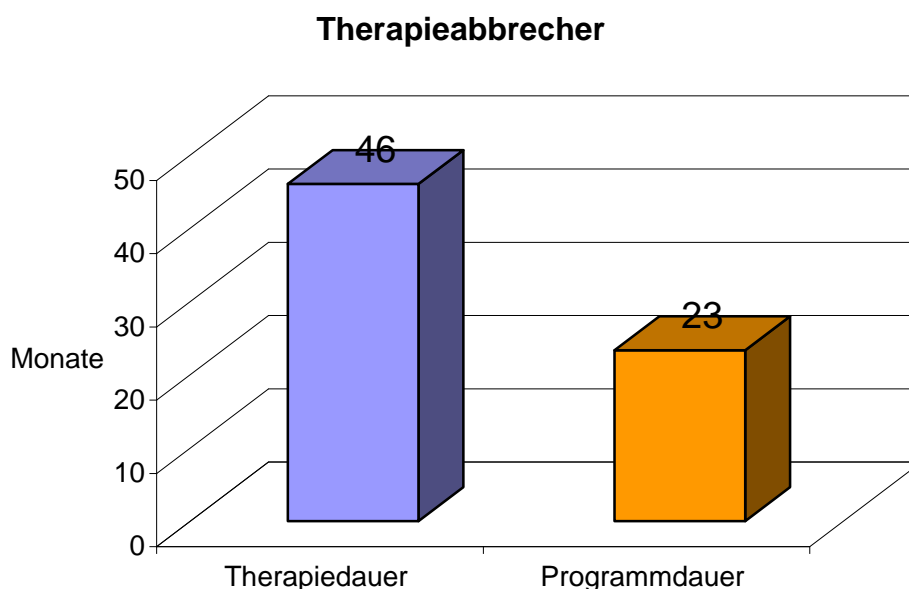
Lediglich 2,18% der gesamten Patienten verließen das Programm, weil sie den Service nicht mehr in Anspruch nehmen wollten.

### 3.6.2 Therapiedauer und Programmdauer der Dropoutpatienten

Betaferon® ist seit 1996 in Deutschland zugelassen. Da es in den USA bereits 1993 zugelassen wurde, gibt es Neurologen, die bereits zu diesem Zeitpunkt ihre Patienten in Deutschland auf diese Therapie einstellten.

Das Patientenbetreuungsprogramm trat 2004 zur Unterstützung der Therapie mit Betaferon® in Kraft.

Für die Patienten, die zwischen Juni 2004 und Dezember 2010 die Betaferontherapie abgebrochen haben, zeigte sich folgende mittlere Therapie- und Programmdauer:



**Abbildung 13 Mittelwerte der Therapie- und Programmdauer der 4440 Patienten, die zwischen Juni 2004 und Dezember 2010 die Betaferontherapie abgebrochen haben.**

Es zeigt sich, dass die Patienten im Durchschnitt 46 Monate (3 Jahre und 10 Monate) auf Betaferon® eingestellt waren. Die Teilnahme am BETAPLUS®-Programm dauerte dabei halb so lang, 23 Monate. Das bedeutet, dass die Patienten, die die Therapie abgebrochen haben im Durchschnitt nur die Hälfte ihrer Therapiezeit durch das Patientenbetreuungsprogramm unterstützt wurden. Zur Interpretation dieser Werte muss jedoch mit bedacht werden, dass der erste Therapiebeginn der Dropoutpatienten im Jahre 1989 (voraussichtlich im Rahmen einer Studie) und die erste Registrierung im Betreuungsprogramm am 15.6.2004 erfolgte.

Die nachfolgende Grafik zeigt für die 4440 Dropoutpatienten die Therapie- und Programmdauer aufsteigend sortiert.

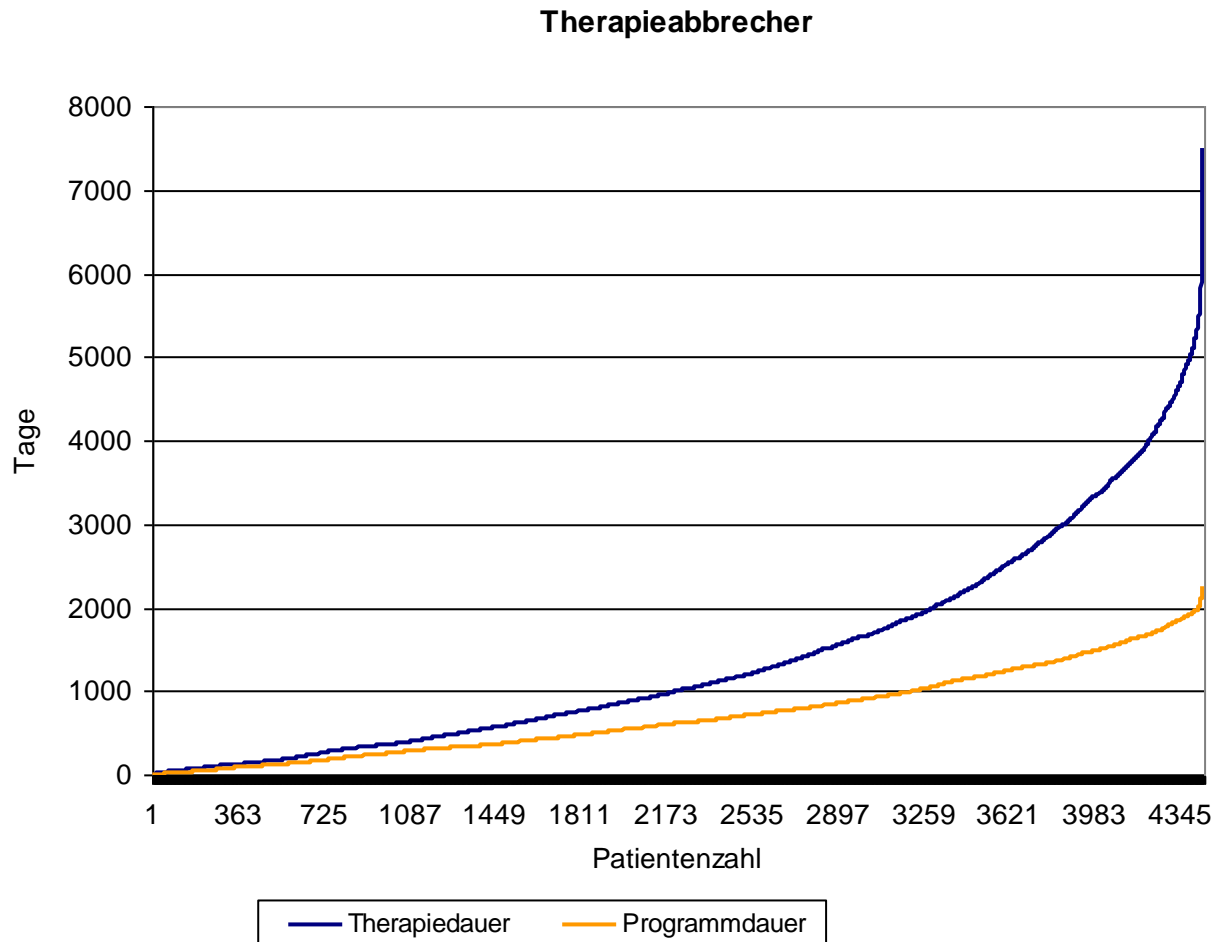
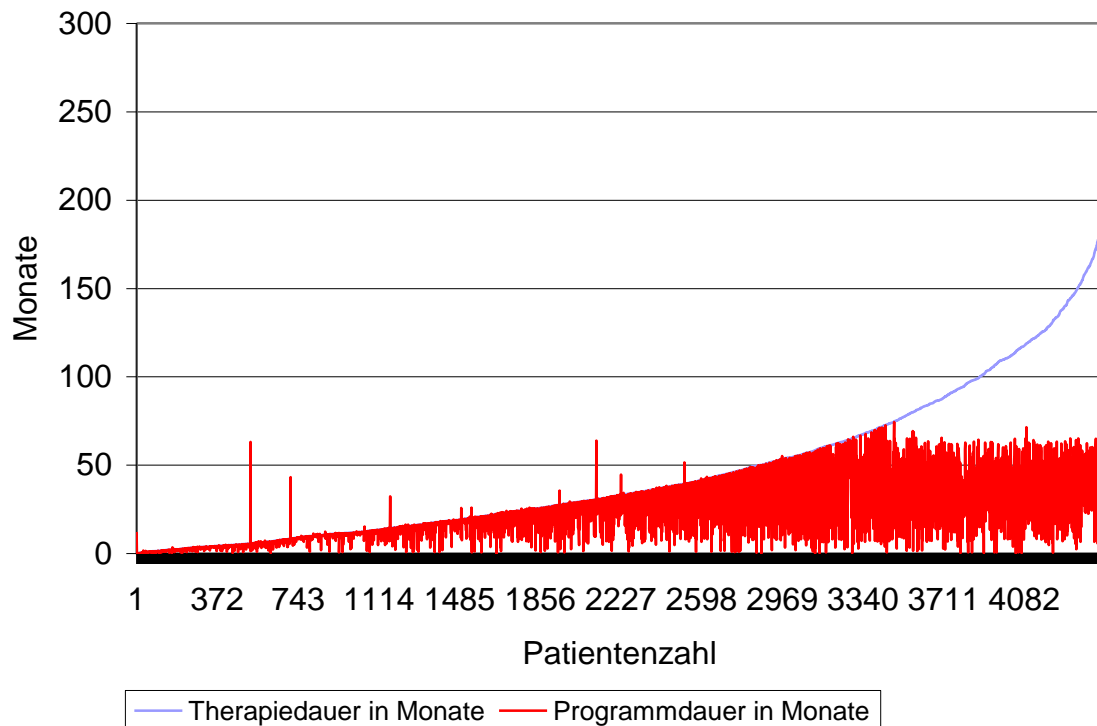


Abbildung 14 Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher aufsteigend nach Tagen sortiert.

Es ist deutlich zu sehen, dass die Diskrepanz zwischen Therapie- und Programmdauer mit längerer Laufzeit größer wird.



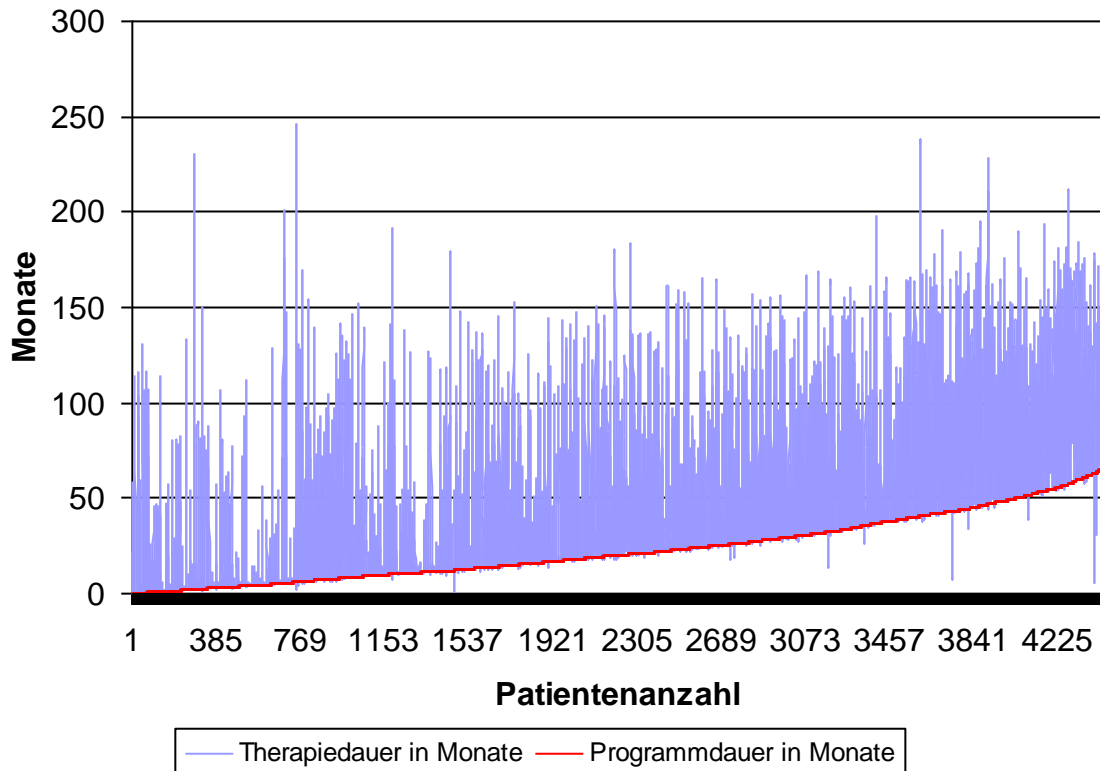
Veranschaulicht man nun beide Werte explizit für den einzelnen Patienten nach der Länge der Therapiedauer zeigt sich folgendes Ergebnis:



**Abbildung 15** Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher aufsteigend nach Länge der Therapiedauer sortiert.

Diese Abbildung zeigt, dass die Programmdauer sich ab ca. 60 Monate Therapiedauer relativ konstant verhält. Davor hat sie fast ausschließlich die gleiche Länge wie die Programmdauer. In einzelnen Fällen ist sie sogar länger, wenn erst später vom Therapieabbruch des Patienten erfahren wird. Nach ca. 60 Monaten Therapiedauer, übersteigt die Programmdauer diesen Wert nicht. Es wird deutlich, dass bei einer Therapiedauer über 60 Monate (ca. 5 Jahre), die Programmdauer nicht länger war, als nach 5 Jahren. Innerhalb dieses Zeitraumes treten jedoch erhebliche Schwankungen in der Programmdauer auf.

Die Darstellung der Patientenzahl zur steigenden Programmdauer ergibt folgendes Bild:



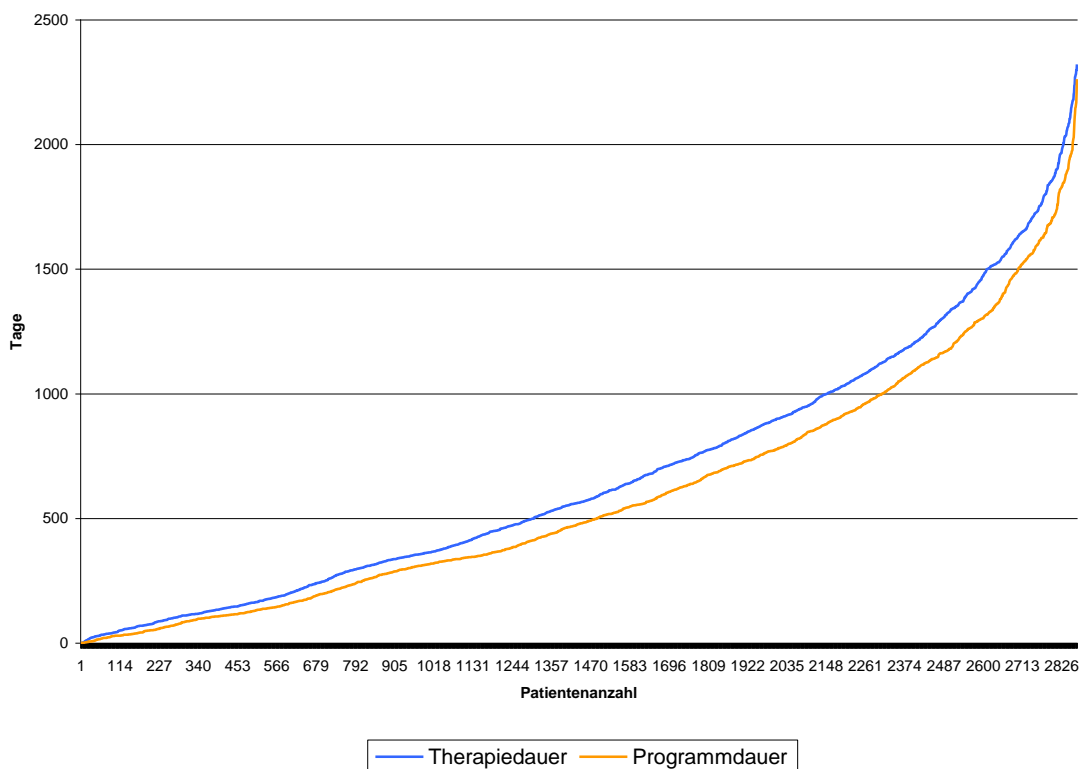
**Abbildung 16** Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher aufsteigend nach Länge der Programmdauer sortiert.

Es zeigt sich eine starke Schwankung der Therapielänge in Bezug auf die Programmlänge.

Je länger die Patienten im Programm registriert sind, desto dichter werden jedoch die Werte für eine längere Therapiedauer.

Im Gegensatz dazu sind im Bereich der kürzeren Programmdauer (bis 10 Monate) vereinzelte Werte, die eine sehr hohe Therapiedauer (bis 250 Monate, also ca. 20 Jahre, was auf Studienteilnehmer schließen lässt) aufzeigen.

Abb. 17 stellt ausschließlich die Patienten dar, die nach Start des Patientenbetreuungsprogramms BETAPLUS® am 15.6.2004 mit der Betaferontherapie angefangen haben und bis Dezember 2010 die Therapie abbrachen. Dabei handelt es sich um 2869 Patienten.



**Abbildung 17 Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrucher, die nach dem 15.6.2004 die Therapie begonnen haben, aufsteigend nach Tagen sortiert.**

Im Vergleich zur Abbildung 14 zeigt sich eine geringere Diskrepanz zwischen Therapie- und Programmdauer. Es wird deutlich, dass die Werte für die Therapie- und die Programmdauer zunächst sehr nah beieinander liegen, sich dann weiter voneinander entfernen und zum Ende wieder fast auf einen identischen Wert annähern.

## 4. Diskussion

Für Multiple-Sklerose-Patienten, die mit einer immunmodulatorischen Langzeitmedikation behandelt werden, bedeutet „Compliance“ eine Verbesserung der Schubfrequenz, eine Reduktion der neuropsychologischen Probleme und eine Aufrechterhaltung der Lebensqualität (Fraser et al. 2004; Caon et al. 2010; Devonshire et al. 2011; Halpern et al. 2011).

Patientenbetreuungsprogramme für Menschen mit chronischen Erkrankungen stellen einen momentanen Trend in den Strukturen und Investitionen der Pharmaindustrie dar. Sie sollen durch Information, Hilfsmaterialien, Schwesternservice und Telefongespräche mit speziellen Servicemitarbeitern (Agents), die sowohl über Kenntnisse im Bereich des transtheoretischen Modells (TTM), als auch des Motivational Interviewing (MI) verfügen, zur Therapiecompliance der Patienten beitragen. Es sind bereits mehrere Studien erschienen, die Patientenbetreuungsprogramme anderer therapeutischer Bereiche - wie koronare Herzerkrankungen, Asthma und Diabetes mellitus - beleuchten (Riegel et al. 2002; Taylor et al. 2003; Cloutier et al. 2009; McAlister et al. 2001). Wenig publiziert wurden hingegen Programme zur Unterstützung bei der Multiple Sklerose Erkrankung (Tan et al. 2010).

Diese Arbeit untersucht exemplarisch ein Betreuungsprogramm dieser Art, das BETAPLUS®-Programm zur Unterstützung der Therapie mit Betaferon® zur Behandlung der Multiplen Sklerose. Es wurden hierfür die 8141 Patienten, die im Patientenbetreuungsprogramm registriert sind, sowie die 4440 Patienten untersucht, die in den Jahren von 2004 bis 2010 die Therapie abgebrochen haben.

Neben hohem Forschungsaufwand und umfangreicher Literatur zur Immunpathogenese und den sich daraus ergebenden „Therapiestrategien“, zeigt sich die Studienlage hinsichtlich der allgemeinen medizinischen Versorgung und Betreuung von MS-Patienten bis auf einige Einzeluntersuchungen spärlich, und beschränkt sich auf einzelne Teilaspekte mit jeweils eher geringen Fallzahlen (Felder et al. 2011). Kaum Ergebnisse lieferte die Recherche nach Studien, die sich mit Patientenbetreuungsprogrammen und deren Auswirkung auf die Therapieadhärenz auseinandersetzen. Die Rolle der MS-Schwester, auch speziell zur Unterstützung der Therapie mit Interferon beta 1b, die meist ein fester Bestandteil in

Betreuungsprogrammen sind, ist bereits in unterschiedlichen Studien auf ihren positiven Effekt auf die Therapiecompliance belegt worden (Schapiro 2004; Webb 2008; Caon et al. 2010).

Weiterhin wurde die Effektivität des Transtheoretischen Modells und der Einsatz von Motivational Interviewing zur Steigerung der Adhärenz und Persistenz bei Patienten, die mit einer immunmodulatorischen MS-Medikation behandelt worden waren, in Studien untersucht (Berger et al. 2004; Berger et al. 2005; Klauer und Zettl 2008, Caon et al. 2010).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste Untersuchung, die das BETAPLUS®-Betreuungsprogramm mit - zum Zeitpunkt der Auswertung - 8141 Patienten umfasst. Ebenfalls die Daten der 4440 „Dropoutpatienten“ sind noch in keiner Studie veröffentlicht worden. Neben der Compliance der Patienten, fließen weiterhin der Stellenwert der Nebenwirkungen, die Unterstützung durch Arzt und Angehörige, der Umgang mit der Medikation, das Call-Volumen der Betaferonhotline und die Verteilung auf die unterschiedlichen Abbruchgründe in die Ergebnisse der Studie mit ein.

### 4.1. Das transtheoretische Modell (TTM)

Zu diesem Zweck wurde die interne Datenbank „Patient Compliance Program (PCP)“ für die bereits im „Material und Methoden“-Teil dargestellten Parameter ausgewertet. In der PCP können die Wertungen „rot“, „gelb“, „grün“ ausgewählt werden. Es handelt sich dabei um ein abgewandeltes Konzept des transtheoretischen Modells (TTM) nach Prochaska und Di Clemente aus den Jahren 1982/83 (Maurischat 2001). Dieses Modell findet besonders in den Bereichen Gesundheitsvorsorge, klinische Psychologie und in der primären, sekundären und tertiären Prävention in den USA, Großbritannien und Australien Anwendung. Das Modell ist ein Phasenmodell: Jede Phase beschreibt die Bereitschaft zu einer Einstellungs- und Verhaltensänderung in Hinblick auf ein konkret definiertes Problemverhalten. In dieser Studie handelt es sich bei dem Problemverhalten in erster Hinsicht um die Compliance zur Betaferontherapie, aber auch um die Problematik der Nebenwirkungen und der Lebensqualität für den einzelnen Patienten im BETAPLUS®-Programm. Im ursprünglichen Konzept des TTM sind sechs Stadien

der Verhaltensänderung definiert. Der Leitgedanke besteht darin, dass sich die Personen in Bezug auf den speziellen Problembereich und auf die Bereitschaft zur Verhaltensänderung einem der Gradienten zuordnen lassen. In dieser Studie gab es drei Parameter: rot, gelb und grün. In Anlehnung an die sechs originalen Abstufungen im TTM, lässt sich die Auswertung folgendermaßen zusammenfassend deuten:

Rot umfasst die Phase „Precontemplation“. In dieser Phase hat der Patient keinerlei Absicht sein Verhalten zu ändern, er ist nicht informiert und sich den Konsequenzen einer Verhaltensänderung nicht bewusst.

Etwas diffiziler wird der Zusammenhang für den „gelben“ Gradienten. Dieser entspricht einmal der Phase „Contemplation“ des TTM, also dem Nachdenken über bzw. der Erwägung einer Verhaltensänderung und der „Preparation“, also dem konkreten Vorhaben mit expliziter Äußerung vor Anderen. Es kann sich auch auf die nächste Stufe „Action“ ausweiten, das bedeutet der Patient ist gerade dabei seine Haltung und/oder sein Verhalten zu ändern, was eventuell mit Problemen verbunden sein kann.

Ist dies nicht der Fall, also läuft dieser Prozess ohne Komplikationen, so fällt das Stadium in die „grüne“ Gruppe dieser Auswertung. Zu „grün“ zählen ebenfalls die Phase „Maintenance“, also das Beibehalten der positiven Änderung für 6 Monate und die „Termination“, die Manifestation dieser über ein halbes Jahr hinaus.

Bei den Parametern handelt es sich nicht immer um ein Maß an Bereitschaft zur Verhaltensänderung, sondern die modifizierte TTM Skalierung steht auch für Zustände, also das Verharren der Patienten in einem bestimmten Stadium. Diese Stadien sind nicht immer durch den Patienten allein zu beeinflussen (z.B. Grippe-symptome) und beinhalten zum Teil äußere Umstände (z.B. Unterstützung durch Dritte). Dieses Verhältnis von Dynamik und Stabilität liegt laut Prochaska implizit bei chronischen Erkrankungen vor, ein Risikoverhalten wird meist lange Zeit ausgeübt, gleichzeitig besteht die latente Möglichkeit für eine grundlegende Veränderung (Maurischat 2001).

Die Partizipation an Patientenbetreuungsprogrammen soll die Zielbestimmung hinsichtlich der Therapiecompliance und den Umgang mit der Erkrankung definieren, und, je nach Stadium, die geeignete Information und Hilfestellung zum Erreichen des Zieles bieten.

### 4.2. Kritik der Methodik

Diese Form der genannten Datenerhebung weist einige Grenzen der Auswertung auf. Zum einen wird lediglich ein Überblick über dieses eine spezielle Betreuungsprogramm gegeben. Das bedeutet, dass kein Vergleich zu anderen MS Medikationen und deren Betreuung gestellt werden kann oder auch zu Patienten, die die Teilnahme an diesem Patientenbetreuungsprogramm verweigern.

Die Einstufungen werden von den Mitarbeitern nach jedem Betreuungsanruf bzw. bei Relevanz nach jedem eingehenden Hotlineanruf durchgeführt. Es handelt sich somit um subjektive Einschätzungen der Mitarbeiter und nicht um eine Einschätzung des jeweiligen Patienten selbst, was nicht der Natur einer empirischen Studie entspricht, und ebenfalls in die Interpretation der Daten und den Stellenwert der Arbeit mit einbezogen werden sollte.

Des Weiteren zeigen einige Parameter einen hohen Anteil ohne Ergebnisse. Da jedoch ein sehr großer Patientenstamm von 8141 registrierten Patienten untersucht wird, ist selbst bei der Auswertung der Nebenwirkung „Depression“ mit einem Wert „keine Angabe“ von 78,64%, ein Ergebnis für 160 Patienten vorliegend.

Somit liefert die Studie durch die große auswertbare Zahl von 8141 Patienten einen Einblick in die Annahme des Patientenbetreuungsprogramms BETAPLUS®, stellvertretend für andere Patientenbetreuungsprogramme zur Unterstützung bei Multiple-Sklerose-Behandlungen. Darüber hinaus gibt sie einen Überblick über die Verteilung der Verlaufsformen der MS, die Lebensqualität und die Nebenwirkungen unter Betaferon® für die Patienten des BETAPLUS®-Programms.

Die Stammdaten des großen Patientenkollektivs wurden in dieser Studie nicht ausgewertet. Es wurden lediglich über die Identifikationsnummern die ausgewählten Parameter erfasst. Es ist daher nicht möglich, die untersuchte Gruppe auf Alter, Geschlecht und Herkunftsort einzugrenzen, wobei es sich bei dem Geburtsdatum auch um eine freiwillige Angabe handelt, die nicht immer als Information in der PCP zur Verfügung steht. Laut umfassender Studien zum Thema Medikationsadhärenz, wurden dem Alter des Patienten keine Bedeutung und den demographischen Gesichtspunkten Geschlecht, ethnische Herkunft und Bildungsstand nur eine untergeordnete Rolle zugesprochen (Krueger et al. 2005; Mc Horney et al. 2009; Mc Horney et al. 2010).

### 4.3. Diskussion der Ergebnisse

Auf Basis der BENEFIT-Studie erfolgte die Zulassung von Betaferon® (IFN-b1b) für die Anwendung bei Patienten mit schubförmiger MS und „erstmaligem demyelinisierendem Ereignis und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS“ durch die EMEA. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv in dieser Arbeit machten rund 30% der Patienten eine Angabe über ihre Verlaufsform. 23,95% leiden unter der schubförmigen Verlaufsform (RRMS), 4,11% unter der sekundär progredienten Verlaufsform. 1,41% der Patienten haben MS neu diagnostiziert bekommen, bzw. erlitten ein erstes demyelinisierendes Ereignis und starten damit früh in die Therapiephase, wie es momentan auch von der DGN empfohlen wird (Chan et al. 2008).

Bei Registrierung im BETAPLUS®-Programm wird den Patienten die Unterstützung durch eine ausgebildete Betaferonschwester empfohlen. 64,48% der Patienten haben diesen Service mindestens einmal in Anspruch genommen. Meist pflegen die Schwestern sogar intensiven Kontakt mit den Patienten über einen langen Zeitraum. Der Effekt, den diese Art von Betreuung hat, wurde bereits zahlreich publiziert (Schapiro 2004; Webb 2008; Caon et al. 2010; Devonshire et al. 2011).

Wichtig ist jedoch, dass das Serviceteam des BETAPLUS®-Programms von Anfang an als Vermittler zwischen Patient und Schwester fungiert. Sie suchen für den jeweiligen Patienten eine mobile BETAPLUS®-Schwester im zugehörigen Postleitzahlbereich. Besonders am Anfang der Therapie ist diese Form der Unterstützung für den Patienten sehr hilfreich, da zunächst die Injektionstechnik richtig erlernt werden kann, und die Schwestern Tipps bei unerwünschten Hautreaktionen geben können, die besonders in den ersten drei Monaten zu den kritischen Aspekten der Therapie zu zählen sind (Devonshire et al. 2011).

Die BETAPLUS®-Schwestern sind in der Lage, den Patienten im Umgang mit den beiden Injektomaten, Betaject Lite® und Betaject Comfort®, zu schulen. Dies ermöglicht, das Auftreten von Hautreaktionen zu vermindern und auch Patienten mit Spritzenangst die Applikation zu vereinfachen (Baum et al. 2007). Spritzenangst ist ein wichtiger Faktor, der die Therapiecompliance und die Lebensqualität reduzieren und schließlich in einem Therapieabbruch gipfeln kann (Turner et al. 2009). Für die Therapieabbrecher zwischen 2004 und 2010 gaben 2,27% „Injektionsermüdung“ an,



was oft mit dem Faktor Spritzenangst einhergeht. Die Injektomateneinjektion stellt nicht immer eine Lösung der Phobie dar: 0,39% der 4440 Dropoutpatienten beendeten die Therapie aufgrund von Problemen mit dem Injektomaten.

Ziel ist es, eine unkomplizierte Handhabung sowohl des Anmischens des Medikaments, als auch des Injizierens zu schaffen. Wenn die Injektion jeden zweiten Tag einfach zu bewerkstelligen ist, ist ein wesentlicher Faktor, der zur Therapieadhärenz beiträgt, geschaffen (Devonshire et al. 2011).

Die Auswertung der Patienten im BETAPLUS®-Programm zeigt, dass 48,61% einen „grünen“ Wert für die Handhabung des Medikaments zugeteilt haben. 2,24% zeigen ein „gelbes“ Ergebnis und 0,22% sind mit der Handhabung unzufrieden und stehen auf einem „roten“ Wert. Die Mehrheit der Patienten ist folglich mit dem Injektionssystem zufrieden, was ebenfalls einen Aspekt zur Erhaltung der Lebensqualität beiträgt.

Besonders für Patienten, die einen EDSS Score unter 3 haben, bedeutet die Betaferontherapie eine Sicherung der Lebensqualität. Dies konnte in einer prospektiven Studie in Kanada für die Parameter physische Fähigkeiten, allgemeines Gesundheitsgefühl und die Möglichkeit zur Ausübung sozialer Rollen belegt werden (Rice et al. 1999).

Ein weiterer Aspekt, der Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben kann, ist die Zufriedenheit mit dem behandelnden Neurologen. Dies ist eine Thematik, die sehr selten in Gesprächen an der BETAPLUS®-Hotline fokussiert wird. Für 73,38% der Patienten lag hier keine Angabe vor. Die übrigen Patienten zeigten überwiegend eine hohe Zufriedenheit, bei 24,26% konnte ein „grünes“ Ergebnis ermittelt werden. 1,83% hatten „gelb“ und 0,52% „rot“ in der TTM-Skalierung zugeteilt. Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Studie des Lehrstuhls Gesundheitswissenschaften/ Public Health der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden: Von den 757 ausgewerteten MS-Patienten waren 68% mit den fachlichen und 75% mit den menschlichen Kompetenzen ihres behandelnden Arztes zufrieden (Twork und Kugler 2007). Diese überwiegende Zufriedenheit kann ebenfalls einen Beitrag zur Therapieadhärenz leisten (Krueger et al. 2005). Die Kommunikation mit dem behandelnden Arzt hilft dabei die Motivation zu steigern. Somit kann der Wille des Patienten, sich an das Medikationsschema zu halten, geweckt werden (Osterberg und Blaschke 2005). Im Sinne des „Shared decision making“ beanspruchen im

positiven Fall die Patienten eine „*aktivere Rolle im Behandlungsprozess, angeregt durch den in den letzten Jahrzehnten gesellschaftlich gewachsenen Trend zu mehr Autonomie, Selbstbestimmung und Selbstverantwortung. Befragungen von Bürgern und Patienten zeigen zudem, dass diese im Krankheitsfall umfassende Informationen wünschen, oft gekoppelt mit einer angemessenen Beteiligung an medizinischen Entscheidungen und der Einbeziehung ihrer eigenen Vorstellungen von Gesundheit.*“ (Klemperer und Rosenwirth 2005, S.4). Dieses Konzept ist weiterhin von Vorteil, wenn man eine Studie aus dem Jahre 2010 einbezieht. Darin wurde der Informationsbedarf von MS-Patienten in Bezug auf Symptomatik und Krankheitsbewältigung untersucht. Die meisten Patienten wünschten sich mehr Informationen vom Neurologen und auch dem Augenarzt (Matti et al. 2010). In der bereits zitierten Studie der Uni Dresden konnte dieses Informationsdefizit ebenfalls bestätigt werden: 40% der Studienteilnehmer schätzten die Informationslage nur mittelmäßig, und 11% als schlecht oder sehr schlecht ein (Twork und Kugler 2007). Wichtig ist es für die Arbeit des BETAPLUS®-Teams, dass kein Interessenskonflikt mit dem Neurologen aufkommt und die Therapieentscheidung ausschließlich diesem unterliegt. Eine nähere Zusammenarbeit zwischen Neurologen und dem BETAPLUS®-Service einschließlich der Schwestern wäre aber durchaus denkbar. In einer schriftlichen Befragung unter Patienten im Betreuungsprogramm mit 1062 Reagenten, äußerten 39,1% ein Interesse daran, dass der Neurologe über ihre Probleme informiert wird (Muschel et al. 2010).

Wichtig für den Erhalt der Lebensqualität bei MS-Patienten ist die fortlaufende Integrität in ihrem sozialen Umfeld. Eine Vernachlässigung als Folge der chronischen Erkrankung wird mit steigender Neigung zur Depression und einer geringeren Therapieadhärenz assoziiert (Krueger et al. 2005; Beckner et al. 2010). Eine mögliche Vereinsamung kann soweit gehen, dass die krankheitsbezogene Hoffnungslosigkeit in Alkoholkonsum, und die wachsenden Probleme im Umgang mit schwierigen Lebenssituationen in einer steigenden Selbstmordrate unter MS-Patienten gipfelt. In einer Studie aus Kanada wurde die Todesursache von 3126 MS-Patienten innerhalb von 16 Jahren untersucht. Die Selbstmordrate lag 7,5fach höher, als innerhalb der Gesamtbevölkerung (Sadovnick et al. 1991).

Das Ergebnis dieser Studie für den Aspekt „Unterstützung durch Dritte“ ergab, dass 30,78% von 31,76% der Patienten, die eine Angabe hierzu machten, ein positives

„grünes“ Ergebnis zeigten. Dabei ist es irrelevant, ob dies durch Familie, Freunde, Selbsthilfegruppe oder sogar den BETAPLUS®-Service mit den dazugehörigen Schwestern und persönlichen Betreuern erreicht wird. Interessant ist auch hier, dass eine „Dunkelziffer“ von 68,23% ohne Angabe vorliegt. Es handelt sich hierbei um eine sehr persönliche Angelegenheit, die somit nicht oft an der BETAPLUS®-Hotline zur Sprache kommt. Dies zeigt, dass das Medium Telefon nicht immer hilfreich ist, um eine Offenheit vom Patienten zu erlangen. Dies stellt eine generelle Problematik in der Complianceforschung dar. MS-Patienten, die eine geringe Offenheit zeigen, sind oft nicht in der Lage, ihre Probleme in Bezug auf die Therapieadhärenz bei ihrem Neurologen zum Ausdruck zu bringen (Bruce et al. 2010).

Dieses Phänomen zeigt sich anders in schriftlichen Befragungen. So konnte in der Lebensqualität-Studie der Uni Dresden ermittelt werden, dass die Erkrankung einen Einfluss auf Freundschaften (40%), Partnerschaft (37%) und Familienplanung (27%) hat (Twork und Kugler 2007).

Einen weiteren Untersuchungsmittelpunkt stellt die Problematik der Nebenwirkungen unter der Betaferontherapie dar. Nebenwirkungen sind fast grundsätzlich ein Thema, das in den Telefonaten mit den Patienten im BETAPLUS®-Programm zur Sprache kommt. Grippesymptome und Hautreaktionen zählen zu den häufigsten Abbruchgründen bei Interferontherapien (Milanese et al. 2003; Daugherty et al. 2005). In dieser Studie wurden grippeähnliche Nebenwirkungen mit 22,39% und Hautreaktionen mit 11,15% als Dropoutgrund ermittelt.

Grippesymptome treten für gewöhnlich in den ersten drei Monaten auf und können in der Regel durch zusätzliche Begleitmedikation mit Paracetamol und der Injektion am Abend so eingedämmt werden, dass die Patienten sie als „mild“ einstufen (Gottberg et al. 2000). So zeigte sich auch in dieser Studie für die Grippesymptome bei 63,54% der Patienten eine „grüne“ Einstufung. Diese Patienten sind entweder nicht von Grippesymptomen betroffen oder in der täglichen Lebensqualität beeinträchtigt. Dies kann durch gezielte Anweisungen des Neurologen, wozu auch das Einschleichen in die Therapie zu zählen ist, und durch Anregungen des Serviceteams, wie das abendliche Injizieren, begünstigt werden. Angesichts der Dropoutzahlen, ist es nicht zu unterschätzen, dass die Grippesymptome für den Patienten eine große zusätzliche Beeinträchtigung darstellen können. 8,51% der Patienten im BETAPLUS®-Programm haben einen „gelben“ Wert auf der TTM-Skala und 2,96%

wurde eine „rote“ Abstufung zugeteilt. Sie sind demnach in ihrer Compliance gefährdet.

Unerwünschte Nebenwirkungen, wie Grippesymptome und auch das Fatiguesyndrom, sind Ereignisse, die sich im Gegensatz zu Vergesslichkeit oder Motivationslosigkeit nicht durch eine effektive Betreuung verbessern lassen. Selbst durch eine vom Neurologen verordnete Begleitmedikation lassen sich diese häufig nicht einschränken, so dass nach einer Schaden-Nutzen-Analyse durch Patient und behandelnden Arzt ggf. ein Therapieausstieg in Erwägung gezogen wird. Der Effekt, den ein Patientenbetreuungsprogramm in dieser Rubrik erzielen kann, ist demnach als gering einzustufen. Die Auswertung in dieser Studie zeigt, dass 63,54% der Patienten diese Form der Nebenwirkung nicht als Beeinträchtigung empfinden.

Anders verhält es sich mit den Hautreaktionen an den Einstichstellen nach der Injektion von Betaferon®.

Hierbei handelt es sich zunächst ebenfalls um einen der häufigsten Gründe, die sich negativ auf die Compliance auswirken und/oder zum Abbruch einer Interferontherapie führen (Klauer und Zettl 2008; Caon et al. 2010; Devonshire et al. 2011). Die lokalen Reaktionen an den Einstichstellen können sich in unterschiedlichen Formen manifestieren: Als Rötung, lokale Schmerzempfindlichkeit, Schwellung, lokales Hitzegefühl, Induration (Verhärtung), Juckreiz oder Nekrose.

Die Rötung resultiert in der Regel aus einer Gefäßerweiterung der Haut, die Durchblutung steigt und eine lokale Erwärmung im Bereich der Einstichstelle entsteht. Sich sammelnde Gewebeflüssigkeit in diesem Bereich kann eine Schwellung auslösen, die mit Schmerzen einhergehen kann. Diese Formen der Hautreaktionen klingen in der Regel in kürzerem Zeitraum wieder ab. Nekrotische Erscheinungen und lymphozytäre Infiltrationen sollten jedoch ärztlich behandelt werden.

In dieser Arbeit konnte ermittelt werden, dass unter den BETAPLUS®-Patienten 7,49% einen „roten“ Wert in der TTM-Skala zugeteilt bekommen haben und 9,42% „gelb“ eingeschätzt wurden. Für diese Patienten stellen Hautreaktionen eine große Problematik dar. Im Gegensatz zu der bereits beschriebenen Nebenwirkung der Grippesymptomatik, bietet sich hier ein zielführender Ansatz für das Serviceteam des BETAPLUS®-Programms. Durch gezielte Hinweise in Bezug auf die Injektionstechnik lassen sich eine große Zahl der Hautreaktionen nachweislich eindämmen. Dies kann sowohl durch die Servicehotline telefonisch, als auch durch

den Besuch einer Betaferonschwester erfolgen. Der Neurologe, wie auch der Hausarzt werden somit in diesem Bereich entlastet.

Oft ist es notwendig, die Patienten auf eine hygienische Injektion mit vorherigem Händewaschen hinzuweisen. Des Weiteren spielt die Auswahl einer geeigneten Injektionsstelle mit ausreichendem Unterhautfettgewebe und das Wechseln der unterschiedlichen Injektionsbereiche eine Rolle. Die richtige Injektionstechnik, die Nutzung der Injektomaten (Baum et al., 2007), sowie das Vor- und Nachbereiten der Haut durch Reinigung, Kühlung, Salben (Polidocanol oder Kortisonhaltig) und ggf. Schwarzteewickel, kann eine positive Wirkung erzielen. Ein individuelles Coaching stellt für den Patienten einen zusätzlichen Aufwand dar. Die Motivation und das Problembewusstsein diesbezüglich sind hierfür zu wecken. Das Ergebnis in dieser Arbeit zeigt, dass 57,51% der Patienten keine Probleme mit Hautreaktionen oder diese bereits überwunden haben. Dieses positive Ergebnis wird durch das Studiendesign limitiert. Es ist nicht zu eruieren, in wie weit die Teilnahme an einem Patientenbetreuungsprogramm explizit einen Effekt auf diese positive Bilanz in Bezug auf den Umgang mit Hautreaktionen hatte. Bedient man sich jedoch einer anderen Studie bezüglich der Nebenwirkungen unter Betaferon®, zeigt sich, dass 39-52% der Betaferonpatienten unter lokalen Reaktionen an der Einstichstelle leiden (Gottberg et al. 2000). Setzt man dieses Ergebnis in Bezug zum Ergebnis dieser Studie, nämlich dass 57,51% keine Probleme mit Hautreaktionen haben, dann liegt ein positiver Benefit der Patientenbetreuung nahe.

Es ist auch wahrscheinlich, dass Patienten mit einer hohen Therapieadhärenz generell weniger Probleme mit Hautreaktionen haben. Der größte Faktor, der die Compliance limitiert, ist laut einer Studie das Vergessen der Injektion (Devonshire et al. 2011). Ebenso wird häufig vergessen, die Einstichstellen zu wechseln, was durch kognitive Beeinträchtigungen gefördert wird und wiederum das Auftreten von Hautproblemen fördert (Caon et al. 2010).

Geht man von einem positiven Effekt des Patientenbetreuungsprogramms, inklusive des Schwesternservices, auf die Compliance der Betaferonpatienten aus, so lässt sich dies auf einen indirekt positiven Effekt auf die Hautprobleme nach den Injektionen ausweiten.

Dennoch lassen sich Hautreaktionen als häufiger Abbruchgrund nicht verleugnen. Nicht für alle Patienten lassen sich diese Probleme überwinden, was sich in der Dropoutrate in dieser Studie und auch in bereits aufgeführten Studien widerspiegelt.

Eine weitere Rubrik dieser Studie stellen Depressionen unter der Betaferontherapie dar. Aus den im Rahmen dieser Arbeit geschilderten Gründen kann diese Problematik nur peripher diskutiert werden. In der BENEFIT-Studie konnte diese Nebenwirkung bei 10% der Patienten, im Gegensatz zu 11% unter Placebo nachgewiesen werden. Bei dieser Thematik ist es allgemein schwierig, zu differenzieren, inwiefern Depressionen eine Symptomatik der MS, ein Resultat aus der Unvorhersehbarkeit und Unheilbarkeit der Erkrankung (Beckner et al. 2010) oder eine Nebenwirkung der Interferontherapie darstellen. Für Patienten mit bestehender schwerer Depression und/oder Suizidneigungen ist der Beginn einer Interferontherapie kontraindiziert. Sollten diese Symptome während der Behandlung auftreten, müssen diese Patienten angewiesen werden, dies unmittelbar ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen.

In Anbetracht der Schwierigkeit der Thematik und der Tatsache, dass die Agents des Beta-Plus®-Serviceteams nicht die professionelle Fachkunde besitzen die Diagnose Depression zu stellen, ergibt sich nur für 21,36% der Patienten ein auswertbares Ergebnis. In diesem Zusammenhang ist der Ausdruck „Depression“ nicht in seiner klinischen Definition nach dem gegenwärtig verwendeten Klassifikationssystem psychischer und anderer Erkrankungen (ICD 10) als *depressive Episode* oder *rezidivierende (wiederkehrende) depressive Störung* zu verstehen (WHO-ICD-10 Homepage 2011). In diese Rubrik werden in der PCP ebenfalls temporäre Tiefphasen mit Bedrückung, Freudlosigkeit, Trauer, Trübsinn, Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit, Melancholie, Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit, Gedrücktheit und Verzagtheit eingestuft.

Von den 21,36% der Patienten, die eine Angabe diesbezüglich machten, zeigen 20,19% eine positive Wertung („grün“). Diese Patienten zeigten keinerlei Anzeichen für eine bestehende Depression. 0,63% weisen eine „gelbe“ und 0,54% eine „rote“ Einstufung auf. Ob bei diesen Patienten eine Depression vorliegt, lässt sich wiederum nur vom Hausarzt, Psychiater oder einem psychologischen Psychotherapeuten verifizieren. Für die Patientenbetreuung geben diese Einstufungen jedoch einen Hinweis. Durch die intensivere Form der Betreuung mit einer kürzeren Anruffrequenz und Unterstützung durch aktives Zuhören in den Telefongesprächen, kann der Patient von seiner Motivationslosigkeit befreit werden. Dies kann weiterhin durch Selbsthilfegruppen und ärztliche Betreuung gefördert werden. Diese Formen der sozialen Unterstützung führen laut Studien zu einem



positiven Verlauf einer bestehenden Depression oder ähnlichen Erscheinungen (Keitner et al. 1997; Beckner et al. 2010).

Geht man davon aus, dass Patientenbetreuungsprogramme die Therapietreue fördern, so steigern sich laut Rice et al. (1999) auch die Lebensqualität und die soziale Integrität, was wiederum hilft, Depressionen vorzubeugen.

Treten jedoch während der Betaferontherapie klinisch diagnostizierte Depressionen auf, die ggf. Suizidgedanken implizieren, so lassen sich in einer Reihe von Fällen ein Therapieausstieg und eine gegebenenfalls medikamentöse Einstellung dieser psychischen Erkrankung nicht vermeiden.

Im Mittelpunkt dieser Studie steht die Frage, inwiefern Patientenbetreuungsprogramme einen Effekt auf die Therapieadhärenz von MS-Patienten haben. Aus den bereits beschriebenen Parametern (Lebensqualität, Unterstützung, Handhabung, Nebenwirkungen) ergibt sich zusammenfassend eine Einstufung für die Compliance des einzelnen Patienten in Bezug auf die Betaferontherapie. Für die 8141 Patienten im BETAPLUS®-Programm ergab sich in dieser Studie für 71,64% der Patienten eine intensive Therapietreue (grün). 2,97% weisen eine eingeschränkte (gelb) und 0,11% eine unstetige (rot) auf. Dieses positive Ergebnis konnte auch in anderen Studien bereits in geringerem Umfang gezeigt werden. Die Studienlage bezieht sich jedoch auf einzelne Elemente, die in Patientenbetreuungsprogrammen vereint werden (Schwesternbetreuung, Motivational Interviewing, Transtheoretical model of change, Informationsbroschüren). Die wenigen Studien, die sich zusammenfassend mit Patientenbetreuungsprogrammen von Pharmafirmen für Patienten mit Multiple Sklerose und auch für andere Erkrankungen befassen, sind sehr selten (Felder et al. 2011).

In einer Studie mit 156 MS-Patienten ließ sich bereits ein positiver Effekt des untersuchten „Disease Therapy Management Program“ in Bezug auf die Therapieadhärenz immunmodulatorischer Medikamente nachweisen (Stockl et al. 2010). Zwei Studien zu dieser Thematik wurden bereits in kleinerem Rahmen für Patienten, die auf das Interferonpräparat Avonex® eingestellt sind, durchgeführt. Hierzu wurden zunächst Patienten aus dem „Biogen’s Alliance program“ schriftlich nach ihren Pro- und Kontraaspekten und der selbsteingeschätzten Wirksamkeit im Sinne des transtheoretischen Modells befragt. Das Ergebnis der 530 auswertbaren

Rückläufer zeigte, dass mit einem geringeren Vertrauen in die Therapie die Abbruchrate der Patienten steigt. Dieser Aspekt der TTM Einteilung versprach in diesem Fall eine Grundlage zu einschreitender Hilfe durch Patientenbetreuungsprogramme. Es zeigte sich aber auch, dass sich trotz Unterstützung des Biogenteams, die Abbruchraten aufgrund von Grippe-symptomen oder der Empfindung der Unwirksamkeit des Präparates nicht durch umfangreichere Unterstützung verhindern ließen (Berger et al. 2004). Die zweite Studie unter 366 Avonex®-Patienten hat weiterführend den positiven Effekt von telefonischer Betreuung basierend auf den Techniken des transtheoretischen Modells und des Motivational Interviewing beschrieben. Ähnlich dem Konzept des BETAPLUS®-Programms wurden auch hier zusätzlich zur telefonischen Betreuung bei Bedarf ergänzend Informationsbroschüren zum Nebenwirkungsmanagement, zur Reduktion der Injektionsschmerzen und zur Produkteffizienz zugesendet. Nach Abschluss der Studie konnte eine Reduktion der Abbruchrate um 7,5% festgestellt werden (1,2% Dropouts in der Teilnehmergruppe, 8,7% Dropouts in der Kontrollgruppe) (Berger et al. 2005).

Neben dem positiven Ergebnis in Bezug auf die Compliance der Patienten im BETAPLUS®-Programm, zeigt sich die gute Annahme des Programms in der Statistik der eingehenden Anrufe. Die Servicehotline wird zu 83,33% von Patienten genutzt. Im untersuchten Zeitraum ließ sich hierfür ein deutlicher Zuwachs feststellen. Im Durchschnitt hat jeder Patient rund fünfmal pro Jahr telefonischen Kontakt mit dem Serviceteam. Vergleichswerte zu anderen Patientenbetreuungsprogrammen konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden.

Trotz der Effizienz der Patientenbetreuung in Bezug auf die Therapieadhärenz, liegt eine Dropoutquote unter Betaferon® von ca. 20% vor. In dem in dieser Arbeit untersuchten Zeitraum von 2004-2010 brachen 4440 Patienten die Therapie mit Betaferon® ab. Alle Patienten waren im BETAPLUS®-Programm registriert. Die Auswertung der unterschiedlichen Beweggründe für den Therapieabbruch zeigt, dass klinische Hintergründe deutlich überwiegen (Grippe-symptome 22,39%, keine Wirkung des Medikaments 15,16%, Krankheitsweiterentwicklung 6,79%, Laborwerte 5,11%, Antikörper 3,71%, Schwangerschaft 2,24%). Diese Kausalitäten lassen sich durch eine umfassende Unterstützung des Patienten durch ein Therapiebegleitprogramm nicht verändern.



Hohe prozentuale Werte ergaben sich auch für den Bereich Medikationswechsel (9,24%) bzw. für die Umstellung auf das Generikum (11,51%). Auch diese Entscheidungen werden vom Neurologen (ggf. in Absprache mit dem Patienten) getroffen und unterliegen nicht dem Einfluss eines Betreuungsprogramms.

Eine Wirkung in gewissem Maße kann eine gezielte Unterstützung auf die Abbruchgründe Ermüdung (2,27%) und Probleme mit dem Injektomaten (0,39%) haben. Diese im Gegensatz zu den klinischen Abbruchgründen, als „psychische“ Abbruchgründe zu benennen, können durch gezieltes Coping aufgefangen werden. Der Patient wird in seinem individuellen Problem unterstützt, so dass ein diesbezüglicher Therapieausstieg verhindert werden kann.

Eine Zwischenstellung hat das Thema „Hautreaktionen“ (6,64%). Wie bereits geschildert, gibt es in diesem Fall einige Möglichkeiten, die mit Unterstützung durch das Serviceteam und der BETAPLUS®-Schwester durchgeführt werden können, aber ein großes Maß an Motivation, Problembewusstsein und Eigeninitiative vom Patienten fordern. Treten die Hautreaktionen jedoch in einem so hohen Maße auf, dass eine gezielte Verbesserung der Injektionstechnik keine Änderung verschafft, und ist der Patient diesbezüglich einer schweren Belastung ausgesetzt, so lässt sich ein Therapieabbruch nicht verhindern. Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Studien, so zeigt sich, dass für IFN-Präparate in der Multiple Sklerose Behandlung die Abbruchgründe Nebenwirkungen (Costello et al. 2008), Krankheitsweiterentwicklung (Daugherty et al. 2005), Hautreaktionen (Devonshire et al. 2006) ebenfalls einen sehr hohen Stellenwert einnehmen. Anders verhält es sich bei Abbrüchen aus persönlichen Gründen, wie das stetige Vergessen der Injektionen, das mangelnde Vertrauen auf die Wirksamkeit der Therapie etc. Diese Ursachen haben in der Literatur einen hohen Stellenwert in Bezug auf fehlende Compliance (McHorney und Spain 2010; Devonshire et al. 2011). In dieser Studie sind sie als eigene Gruppe in den Abbruchgründen nicht aufgeführt und fallen als Teilaspekt unter „Andere Gründe“, die mit 8,61% einen deutlich geringeren Stellenwert einnehmen, als etwa die Grippe-symptome mit 22,39%. Es lässt sich demnach darauf schließen, dass diese Ursachen für einen Therapieabbruch durch die Teilnahme an einem Betreuungsprogramm wie dem BETAPLUS®-Programm aufgefangen werden können. Dies bestätigen auch die hohen Compliancewerte („grün“ 71,64%) der Patienten, die zum untersuchten Zeitpunkt im Programm registriert waren.

Die mittlere Therapie- und Programmdauer der Dropoutpatienten zeigt, dass nicht alle Patienten mit dem Therapiebeginn auch sofort dem BETAPLUS®-Programm angehören. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass auch Therapiebeginne vor 2004, also zu Zeiten in denen das Programm noch nicht existierte, mitgezählt wurden. Im Schnitt war jeder Patient also fast 4 Jahre auf die Therapie eingestellt. Dies zeigt, dass, ausgehend von Werten aus der Literatur (Devonshire et al. 2011), zwar ein Therapieausstieg im ersten Jahr der Therapie häufig ist, aber dass auch Therapieausstiege in den Folgejahren keine Seltenheit darstellen.

Es wäre interessant, explizit die Zeitpunkte herauszufiltern, in denen Patienten häufig aus der Therapie aussteigen. Dies ließ sich jedoch in dieser Arbeit nicht ermitteln. Es wird zwar deutlich, dass die Therapieausstiege sich in den ersten 6 Jahren (75 Monate) häufen (vgl. Abb. 16, S.56), aber deutliche Peaks mit mehr Aussagekraft sind nicht erkennbar. Ebenfalls ist es schwer, einen Zusammenhang zwischen der Länge der Programmdauer und der Therapiedauer herzustellen. Schaut man sich den Zeitraum von Beginn des BETAPLUS®-Service 2004 bis 2010 an, so wird deutlich, dass die Patienten, die nur sehr kurz auf Betaferon® eingestellt waren, und die Patienten, die eine lange Programmdauer (6 Jahre) hatten, fast ihre komplette Therapiezeit registriert waren. Die große Patientenzahl dazwischen zeigt eine größere Diskrepanz zwischen Therapie- und Programmdauer, die jedoch nicht über ein Jahr hinausgeht. Es wäre von Bedeutung, in weiteren Studien einen Bezug herzustellen, zwischen den Problemen, die den Patienten zum Therapieabbruch bewegen könnten, und der Frequenz, in der der Patient vom Serviceteam kontaktiert wurde. So ließe sich feststellen, ob die Hilfestellung des Patientenbetreuungsprogramms auch in eindringlichen Problemsituationen einen positiven Effekt für den Patienten und seine Therapieadhärenz darstellt.

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob das BETAPLUS®-Programm einen positiven Benefit für Betaferon®-Patienten in Bezug auf Compliance, Lebensqualität und die therapiebedingten Nebenwirkungen darstellt. Die positiven Resultate der einzelnen Parameter befürworten deutlich die Teilnahme der Patienten am Programm. Die hohe Teilnahmerate und die Anzahl der eingehenden und abgehenden Anrufe der Hotline zeigen, dass ein hoher Bedarf an Beratung und Betreuung auf der Seite der Betroffenen besteht und diese Maßnahme einen Beitrag

zur besseren Versorgung von MS-Patienten beiträgt. Die Betroffenen profitieren von dem Service bezüglich ihres physischen und psychischen Wohlbefindens.

Dies sollte jedoch auch kritisch betrachtet werden. Im deutschen Gesundheitssystem sind Behandlungs-, Betreuungs- und Informationsaufgaben Ärzten, Apothekern und Selbsthilfeorganisationen zugesprochen. Diese sind zur Qualität und Neutralität verpflichtet. Die Patientenbetreuungsprogramme, die momentan für den therapeutischen Bereich der Multiplen Sklerose existieren, sind konkret an die Verabreichung eines bestimmten Medikamentes geknüpft. Aus dem Bedürfnis der Patienten nach persönlicher Zuwendung durch den Service der externen Anbieter werden diese an das Medikament gebunden.

Die hohe Annahme des Programms impliziert, dass im direkten Arzt-Patienten-Gespräch nicht alle inhaltlichen Fragen bezüglich der Therapie geklärt werden können. Die Patienten können sich erst registrieren, wenn die Therapieentscheidung für die Therapie mit Betaferon® gefallen ist. Demnach ist es von Vorteil, dass zusätzliche Fragen, die häufig nicht von zentraler Relevanz sind, nicht die Kapazität des Neurologen belasten, sondern durch Patientenbetreuungsprogramme aufgefangen werden. Wichtig ist weiterhin die strikte Sicherstellung des Datenschutzes. Vertrauliche Patientendaten dürfen nicht an die Pharmafirmen weitergegeben werden.

Seit Dezember 2001, nach der Reform des Risikostrukturausgleichs der gesetzlichen Krankenversicherung, wurden Disease Management Programme in die Satzungen der GKV's aufgenommen. Die Ziele wurden mit verbesserten Outcomes und einer Kostenstabilisierung definiert. Dies bedeutet, dass die innerhalb des Gesundheitswesens zur Verfügung stehenden Ressourcen möglichst effektiv eingesetzt werden sollen, um eine hochwertige medizinische Versorgung gewährleisten zu können, die in einem angemessenen Kosten-Nutzen-Verhältnis steht. Die Förderung dieser Programme bezieht sich auf folgende Erkrankungen: Koronare Herzerkrankungen, Asthma, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ II und Brustkrebs (Lauterbach et al. 2001). Multiple Sklerose ist diesbezüglich nicht vertreten. Eine Studie von Tan et al. (2010) belegte bereits die Effizienz eines „Specialty care management program“ in der Behandlung von Multiple Sklerose. Hier konnten deutliche positive Bilanzen in Bezug auf Therapieadhärenz, Krankenhausaufenthalte und medikamenten- und betreuungsbedingte Kosten gezogen werden (Tan et al. 2010). Dies belegt wieder den positiven Effekt einer

solchen Betreuung für die Ressourcen des Gesundheitssystems. In dieser Studie wurden die Patienten mit unterschiedlichen immunmodulatorischen Therapien behandelt.

Es könnte daher in Erwägung gezogen werden, Patientenbetreuungsprogramme zur Unterstützung von Patienten mit Multipler Sklerose ebenfalls in die geförderten Disease-Management-Programme mit aufzunehmen. Der Nutzen für die große Anzahl der ca. 8% aller neurologischen Patienten sowie für die Entlastung der behandelnden Ärzte, ist in dieser Studie abzulesen.

## 5. Zusammenfassung

Seit der „Reform des Risikostrukturausgleichs der gesetzlichen Krankenversicherung“ wurden Disease-Management-Programme (DMP) in die Satzungen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) aufgenommen. Hierbei handelt es sich um unterstützende Betreuungssysteme in Form von mobilem Schwesternservice, Informationsmaterialien und telefonischen Beratungs- und Betreuungsgesprächen. Ziel dieser Programme ist es, verbesserte Outcomes und eine verbesserte medizinische Versorgung zu schaffen, indem die innerhalb des Gesundheitswesens zur Verfügung stehenden Ressourcen möglichst effektiv eingesetzt werden. Die Programme beziehen sich nach aktuellem Stand auf die folgenden Krankheiten: koronare Herzerkrankungen, Asthma, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ II und Brustkrebs. Für die neurodegenerative Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS) existieren bislang keine DMP der GKV in Deutschland. Es handelt sich bei der MS um eine chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei der die Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze angegriffen werden und multiple Entmarkungsherde in Gehirn und Rückenmark entstehen. MS-Patienten machen ca. 8% aller neurologischen Behandlungen aus. In Deutschland wird von rund 120000-140000 Patienten ausgegangen. Bislang liegt kein kurativer Ansatz der Behandlung dieser Erkrankung vor.

Ziel momentaner immunmodulatorischer Therapien ist es, neue axonale Schäden zu verhindern und die Verschlechterung bestehender neurologischer Defizite zu verzögern. So auch die Therapie mit Betaferon® (Interferon beta 1b), welche signifikant die Schubfrequenz, die Schwere der Schübe und die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität reduziert. Für die Patienten stellt die Therapie in Bezug auf die subkutanen Injektionen, die Nebenwirkungen und den generellen Mangel an Informationen bezüglich der Erkrankung eine große Herausforderung dar. Mangelnde Therapieadhärenz ist in den Behandlungen mit Interferonen daher keine Seltenheit. Zur positiven Beeinflussung dieses Sachverhalts existiert seit 2001 das Patientenbetreuungsprogramm BETAPLUS® zur Betreuung- und Unterstützung bei der Betaferon®-Therapie. Initiator dieses Programms ist die pharmazeutische Firma Bayer Vital GmbH®. Der Service des Programms umfasst

unter anderem einen mobilen Schwesternservice, eine kostenlose Servicehotline, telefonische Betreuungsanrufe sowie umfassende Hilfs- und Informationsmaterialien. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Patientenbetreuungsprogramm mit seinen 8141 Teilnehmern in Hinblick auf die Faktoren Lebensqualität, Nebenwirkungen und Compliance untersucht. Die Daten wurden der zugehörigen Datenbank „PCP“ entnommen, in der nach jedem telefonischen Kontakt mit den Patienten die unterschiedlichen Parameter den Abstufungen „rot“, „gelb“, „grün“ zugeordnet werden.

In Bezug auf die Nebenwirkungen unter Betaferon® ergab die Auswertung der Grippe-symptome einen „grünen“ Wert von 63,54%, für diesen Anteil der Patienten stellen Grippe-symptome keine Problematik dar. Bei 8,51% treten leichte Probleme („gelb“) diesbezüglich auf und 2,96% („rot“) haben starke Grippe-symptome, die ein Abbrechen der Therapie zur Folge haben können. Eine weitere Nebenwirkung stellen Hautreaktionen an den Injektionseinstichstellen dar. Hier zeigte sich, dass 57,51% der Patienten einen „grünen“ Wert zugeteilt haben und unter keinerlei Problemen mit Hautreaktionen leiden. Die prozentuale Verteilung der „gelben“ und „roten“ Werte lag bei 9,42% beziehungsweise 7,49%.

Die Analyse der Daten in Hinblick auf die Therapiecompliance zeigte einen deutlich positiven Effekt der Betreuung für die Patienten. 71,64% des gesamten Patientenkollektivs zeigte eine „grüne“ Compliance. Lediglich bei 0,11% konnte ein „roter“ Wert und somit eine mangelnde Compliance ermittelt werden.

Im Durchschnitt hat jeder Patient zirka fünfmal pro Jahr telefonischen Kontakt mit dem BETAPLUS®-Serviceteam.

Des Weiteren wurden die Patienten, die in der Zeit von 2004 bis 2010 die Therapie abgebrochen haben, in Bezug auf ihre Abbruchgründe untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass hier besonders die klinischen Beweggründe im Gegensatz zu den persönlichen Gründen überwiegen. Die Hauptgründe waren grippale Nebenwirkungen (22,39%), keine Wirkung des Medikaments (15,16%), Medikationswechsel (9,24%), Krankheitsweiterentwicklung (6,79%) und Hautreaktionen (6,64%). Im Durchschnitt waren die Therapieabbrecher 46 Monate auf die Interferontherapie eingestellt und 23 Monate davon im BETAPLUS®-Programm registriert.

Die Arbeit zeigt den positiven Effekt, den Patientenbetreuungsprogramme von Pharmafirmen auf die Therapieadhärenz und die Krankheitsbewältigung der

Betroffenen haben. Ausgehend von dem Ergebnis dieser Arbeit ließe es sich zusätzlich in Betracht ziehen, MS in die Disease-Management-Programme der GKV aufzunehmen, um so dem Versorgungsbedarf der zahlreichen Patienten mit dieser komplexen chronischen Erkrankung und ihren zahlreichen Therapiemöglichkeiten gerecht zu werden.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> <u>Prozentuale Verteilung der Patienten des BETAPLUS®-Programms auf die unterschiedlichen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose mit eigener Rubrik für neu diagnostizierte Patienten.....</u>	33
<b>Abbildung 2</b> <u>Die prozentuale Anzahl der Patienten, die eine mobile BETAPLUS®-Schwester zugeordnet bekamen und die, die von dieser Art der Betreuung keinen Gebrauch machen. ....</u>	34
<b>Abbildung 3</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten in Bezug auf die Injektomatennutzung.....</u>	35
<b>Abbildung 4</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Handhabung des Injektionssystems von Betaferon®. ....</u>	36
<b>Abbildung 5</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Zufriedenheit mit dem behandelnden Neurologen bzw. mit dem einstellenden Hausarzt.....</u>	37
<b>Abbildung 6</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Unterstützung des einzelnen Patienten in seinem sozialen Umfeld. ....</u>	38
<b>Abbildung 7</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die grippalen Nebenwirkungen unter der Betaferontherapie.....</u>	40
<b>Abbildung 8</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Hautirritationen an den Einstichstellen nach der Betaferoninjektion.....</u>	41
<b>Abbildung 9</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Thematik Depression .....</u>	43
<b>Abbildung 10</b> <u>Prozentuale Verteilung der BETAPLUS®-Patienten auf die TTM-Skalierung „grün“, „gelb“, „rot“ und „keine Angabe“ in Bezug auf die Compliance zur Betaferontherapie .....</u>	44
<b>Abbildung 11</b> <u>Prozentuale Verteilung der eingehenden Anrufe an der BETAPLUSHotline von 2004 bis 2010. ....</u>	45
<b>Abbildung 12</b> <u>Die prozentuale Verteilung der Patienten auf die Faktoren, die zum Abbruch der Betaferontherapie führten von 2004 bis 2010. Aufbau der Legende von links nach rechts im Verlauf der einzelnen Balken.....</u>	47
<b>Abbildung 13</b> <u>Mittelwerte der Therapie- und Programmdauer der 4440 Patienten, die zwischen Juni 2004 und Dezember 2010 die Betaferontherapie abgebrochen haben. ....</u>	49
<b>Abbildung 14</b> <u>Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher aufsteigend nach Tagen sortiert.....</u>	50
<b>Abbildung 15</b> <u>Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher aufsteigend nach Länge der Therapiedauer sortiert. ....</u>	51
<b>Abbildung 16</b> <u>Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher aufsteigend nach Länge der Programmdauer sortiert.....</u>	52
<b>Abbildung 17</b> <u>Therapie- und Programmdauer der Therapieabbrecher, die nach dem 15.6.2004 die Therapie begonnen haben, aufsteigend nach Tagen sortiert. ....</u>	53



## 7. Literaturverzeichnis

**Arnason BGW, Reder AT** (1994): Interferons and multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 17: 495-547.

**Ascherio A, Munger K** (2008): Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention. *Semin Neurol* 28(1): 17-28.

**Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M.** (2007): Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 6: 887-902.

**Baum K, O'Leary C, Coret Ferrer F, Klímová E, Procházková L, Bugge J** (2007): Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b; for the BRIGHT Study Group\*. *Mult Scler* 13(9): 1153-60.

**Beckner V, Howard I, Vella L, Mohr DC** (2010): Telephone-administered psychotherapy for depression in MS patients: moderating role of social support. *J Behav Med* 33: 47-59.

**Berger BA, Suchanek Hudmon K, Liang L** (2004): Predictingtreatment discontinuation among patients with multiple sclerosis: application of the transtheoretical model of change. *J Am Pharm Assoc* 44(4): 445-454.

**Berger BA, Liang H, Suchanek Hudmon K** (2005): Evaluation of Software-based telephone counseling to enhance medication persistency among patients with multiple sclerosis. *J Am Pharm Assoc* 45(4): 466-472.

**Bitsch A, Brück W** (2002): Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications of treatment. *CNS Drugs* 16 6: 405-418.

**Briscoe J, Kohlhuber F, Müller M** (1996): JAKs and STATs branch out. *Trends Cell Biol* 6: 336-340.

**Brod SA, Marshall GD, Henninger EM, Sriram S, Khan M, Wolinsky JS** (1996): Interferon- $\beta$ -1b treatment decreases tumor necrosis factor- $\alpha$  and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology* 46: 1633-1638.

**Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S** (2010): Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality and cognition. *J Behav Med* 33: 219-227.

**Caon C, Saunders C, Smrtka J, Baxter N, Shoemaker J** (2010): Injectable disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: A review of adherence data. *J Neurosci Nurs* 42: 5-9.

**Chan A, Gold R, Kieseier BC, Rieckmann P**: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart 2008.

**Chen JT, Kuhlmann T, Jansen GH, Collins DL, Freedman MS, Atkins HL, Bar-Or A, Arnold DL, and the Canadian MS/BMT Study Group (2007):** Voxel-based analysis of the evolution of magnetization transfer ratio to quantify remyelination and demyelination with histopathological validation in a multiple sclerosis lesion. *Neuroimage* 36(4): 1152-1158

**Cloutier MM, Grosse SD, Wakefield DB, Nurmagambetov TA and Brown CM (2009):** The economic impact of an urban asthma management program. *Am J Manag Care* 15: 345-351.

**Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, Paolillo A, Davie CM, Hale G, Miller D, Waldmann H, Compston A. (1999):** Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 46(3): 296-304.

**Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeldrayers P, Sørensen PS, Rovaris M (2001):** Effect of early IFN treatment on conversion to definite MS: a randomised study. *Lancet* 357: 1576-1582.

**Compston A, Coles A (2002):** Multiple sclerosis. *Lancet* 359: 1221-1231.

**Costello K, Kennedy P, Scanzillo J (2008):** Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med* 10(9): 225.

**Darnell JE, Kerr, IM, Stark GR (1994):** JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to interferons and other extracellular signaling proteins. *Science* 264: 1415-1421.

**Daugherty KK, Butler JS, Mattingly M, Ryan M (2005):** Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies. *J Am Pharm Assoc* 45(3): 371-375.

**Dayal AS, Jensen MA, Lledo A, Arnason BGW (1995):** Interferon-gamma secreting cells in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology* 45: 2173-2177.

**De Broe S, Christopher F, Waugh N (1999):** The role of specialist nurses in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *JNeurosci Nurs* 31(6): 332-335.

**De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C (2012):** Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study. *JNeurol Sci* (312): 97-101.

**Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti V, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC (2006):** The Global Adherence Project- A multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* 12(Suppl): 82.

**Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC** (2011): The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 18: 69-77.

**Dompé Biogen**, Fachinformation des Arzneimittel Kompendium der Schweiz zu Avonex®, Zulassungsnummer: 54094,56735, Zug 2009.

**Ellison GW, Myers LW, Leake BD, Mickey MR, Ke D, Syndulko K, Tourtellotte WW** (1994): Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 36(Suppl): 108- 112.

**Felder TM, Palmer NR, Lal LS, Dolan Mullen P** (2011): What is the evidence for pharmaceutical patient assistance programs? A systematic review. *J Health Care Poor Underserved* 22(1): 24-49.

**Flachenecker P und Toyka KV** (2006): Interferontherapie bei Multipler Sklerose. Welchen Einfluß haben Antikörper auf den Krankheitsverlauf? *Info Neurologie Psychiatrie* 8: 20-21.

**Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P** (2008): Multiple sclerosis registry in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105(7):113-9.

**Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P** (2006): Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 20: 67-78.

**Fraser C, Margante L, Hadjimichael O, Vollmer T** (2004): A prospective study of adherence to glatiramer acetate in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 36(3): 120-129.

**Gerlinger T, Lenhardt U, Simon M** *Jahrbuch für kritische Medizin und Gesundheitswissenschaften : Jahrbuch für Kritische Medizin, Bd.41: Disease Management Programme: Behandlung nach Maß? Argument-Verlag, Hamburg 2005.*

**Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S** (2002): Disease modifying therapies in multiple sclerosis – Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 58: 169-178.

**Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S** (2000): Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. *Mult Scler J* 6: 349-354.

**Hafler DA** (1999): The distinction blurs between an autoimmune versus microbial hypothesis multiple sclerosis. *J Clin Invest* 104: 527-529.

**Hall GL, Compston A, Scolding NJ** (1997): Beta-Interferon and multiple sclerosis. *Trends Neurosci* 20: 63-67.

**Halpern R, Agarwal S, Dembek C, Borton L, Lopez-Bresnahan M** (2011): Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence* 5: 73-84.

**Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T** (2002): Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 360: 2018–2025.

**Heimhoff S** (2000): Getting out from under drug companies' shadows. *Managed Care* 9(3): 39-43.

**Hein T, Hopfenmüller W** (2000): Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany. *Nervenarzt* 71(4): 288-94.

**Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A.** (2001): Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 154: 69-74.

**Hildebrandt H, Domdey A** (1996): Disease Management. Effizienzsteigerung. Verbesserung der Qualität der Gesundheitsversorgung. Reorganisation der Behandlungsabläufe. *Die Ersatzkasse* 76(2): 50-54.

**Hohlfeld R** (1999): Therapeutic strategies in multiple sclerosis. 1. Immunotherapy. *Phil Trans R Soc Lond B* 354: 1697-1710.

**Ickenstein GW, Höhlig C** Pathogenetische Zusammenhänge und Therapieoptionen der Multiplen Sklerose; in: *Multiple Sklerose Krankheitsbewältigung, Therapiemotivation, Lebensqualität*; hrsg. v. Twork S, Kugler J; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007: 1-27.

**IFNB Multiple Sclerosis Study Group** (1993): Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43: 655-661.

**IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group** (1995): Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 45(7): 1277-85.

**Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW, and the CHAMPS Study** (2000): Intramuscular interferon beta 1 a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 898– 904.

**Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary**

**Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board** (2004): Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 63 (10): 1779-1787.

**Kappos L, Achtnichts L, Dahlke F, Kuhle J, Naegelin Y, Sandbrink R, Lindberg RL** (2005): Genomics and proteomics: role in the management of multiple sclerosis. *J Neurol* 252: 21-27.

**Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, Ravnborg M, Hauser SL, Rudick RA, Weiner HL** (2007): Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet* 6: 431– 441.

**Keating MM, Ostby PL** (1996): Education and self-management of interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *JNeurosci Nurs* 28(6): 357-358.

**Keitner, G.I., Ryan,C.E., Miller, I.W., Zlotnick, C.** (1997): Psychosocial factors and the long-term course of major depression. *J Affect Disord* 44(1): 57-67.

**Kimberly K, Daugherty JS, Butler, Mattingly M, and Ryan M** (2005): Factors leading Patients to discontinue Multiple sclerosis therapies. *J Am Pharm Assoc* 45(3): 371-375.

**Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, Bakshi R, Weinstock-Gutman B, Brod S, Cooper J, Duquette P, Eggenberger E, Felton W, Fox R, Freedman M, Galetta S, Goodman A, Guarnaccia J, Hashimoto S, Horowitz S, Javerbaum J, Kasper L, Kaufman M, Kerson L, Mass M, Rammohan K, Reiss M, Rolak L, Rose J, Scott T, Selhorst J, Shin R, Smith C, Stuart W, Thurston S, Wall M; CHAMPIONS Study Group** (2006): IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 66(5): 678-84.

**Klapps P, Seyfert S, Fischer T, Scherbaum WA** (1992): Endocrine function in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 85(5): 353-357.

**Klauer T, Zettl UK** (2008): Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol* 255: 87-92.

**Klemperer D, Rosenwirth M** (2005): Shared decision making: Konzept, Voraussetzungen und politische Implikationen. Chartbook; Bertelsmann, Gütersloh 2005.

**Krueger KP, Berger BA, Felkey B** (2005): Medication Adherence and Persistence: A Comprehensive Review. *Advances in Therapy* 22(4): 313-356.

**Krupp LB**: Mechanisms, measurements, and management of fatigue in multiple sclerosis; in: *Multiple Sclerosis: Clinical challenges and controversies*; hrsg. Thomson AJ, Polman C, Hohlfeld R (eds); Martin Dunitz, London 1997: 283-291.

**Kurtzke JF** (1975): A reassessment of the distribution of mutiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 51: 110-136.

**Kurtzke JF** (1983): Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11): 1444-52.

**Lassmann H, Wekerle H**: Experimental models of multiple sclerosis; in McAlpine's multiple sclerosis; hrsg. Alastair Compston; Churchill Livingstone, London 1998: 409-434.

**Lauterbach KW, Stock S, Redaelli M, Kühn M, Lungen M** (2001): Disease Management in Deutschland- Voraussetzungen, Rahmenbedingungen, Faktoren zur Entwicklung, Implementierung und Evaluation, Institut für Gesundheitsökonomie und klin. Epidemiologie der Universität zu Köln, VdAK/AEV-Pressesgespräch in Berlin am 17.10. 2001.

**Leppert D, Waubant E, Bürk MR, Oksenberg JR, Hauser SL** (1996): Interferon-beta-1b inhibits gelatinase secretion and *in vitro* migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Ann Neurol*.40: 846-854.

**Li DKB, Paty DW** (1999): Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-b1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 46: 197-206.

**Lily O, Mc Fadden E, Hensor E, Johnson M, Ford H** (2006): Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment. *J Mult Scler* 12: 808-813.

**Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, Koehler J, Japp G, Haller P, Elias W, Obhof W, Viehöver A, Meier U, Brosig A, Hasford J, Putzki N, Kalski G, Wernsdörfer C; QUASIMS Study Group** (2007): Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 254(1): 67-77.

**Lu HT, Riley JL, Babcock GT, Huston M, Stark GR, Boss JM, Ransohoff RM** (1995): Interferon (IFN)  $\beta$  acts downstream of IFN- $\beta$ -induced class II transactivator messenger RNA accumulation to block histocompatibility complex class II gene expression and requires the 48-kD DNA-binding protein, ISGF3-g. *J Exp Med* 182: 1517-1525.

**Lublin FD, MD, Reingold SC, PhD and National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis** (1996a): Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 46: 907-911

**Lublin FD, Whitacker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS** (1996b): Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: Report of a consensus conference. *Neurology* 46: 12-18.

**Lublin FD, Baier M, Cutter G** (2003): Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 61: 1528-1532.



**Madonna MG, Keating MM** (1996): Multiple sclerosis pathways: an innovative nursing role in disease management. *JNeurosci Nurs* 28(6): 350-352.

**Maguire P, Pitceathly C** (2002): Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 325: 697-700.

**Manfredonia F, Pasquali L, Dardano A, Iudice A, Murri L, Monzani F** (2008): Review of the clinical evidence for interferon  $\beta$  1a (Rebif®) in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4(2): 321-336.

**Matti A, McCarl H, Klaer P, Keane MC, Chen SC** (2010): Multiple Sclerosis: Patient's information sources and needs on disease symptoms and management. *Patient Prefer Adherence* 4:157-161.

**Maurischat K** (2001): Erfassung der „Stages of Change“ im Transtheoretischen Modell Prochaska's – eine Bestandsaufnahme. Forschungsberichte des Psychologischen Instituts der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. Nr. 154, s.h. <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/504/pdf/maurischat.pdf>

**McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW** (2001): Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 323: 957-962.

**McHorney CA, Spain CV** (2010): Frequency of and reasons for medication nonfulfillment and non-persistence among American adults with chronic disease in 2008. *Health Expect* 10: 1-11.

**Mendel R, Traut-Mattausch E, Frey D, Bühner M, Berthele A, Kissling W, Hamann J** (2011): Do physicians' recommendations pull patients away from their preferred treatment options?. *Health Expect* 14: 337-448

**Messmer Uccelli M** (2009): Die verschiedenen Arten des Krankheitsverlaufs bei MS. *MS in focus* 14: 4-27.

**Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, Martinelli V, Murialdo A, Zaffaroni M, Caputo D, Capra R, Bergamashi R** (2003): A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1689-1692.

**Miller WR, Rollnick S.** Motivational Interviewing. Preparing people to change addictive behavior. Guilford Press, New York 1991.

**Miller WR, Rollnick S.** Motivational Interviewing. Preparing people for change. Second edition. Guilford Press, New York 2002.

**Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Neilley LK, Griffin C, Stiebling B** (1996): Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating beta-1b: relationship to adherence to treatment. *Mult Scler* 2 (5): 222-226.

**Muschel I, Rambke B, Stachewski M Schreiner T** (2010): Zufriedenheit von MS-Patienten mit Patientenbetreuungsprogrammen, Vortrag 2010. S.h. [http://www.vitartis.de/tl\\_files/vitartis/publikationen/PosterBetaplusZufriedenheit2010.pdf](http://www.vitartis.de/tl_files/vitartis/publikationen/PosterBetaplusZufriedenheit2010.pdf)

**Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG** (2000): Multiple sclerosis. *N Eng J Med* 343(13): 938-951.

**Opara JA, Jaracz K, Broła W** (2010): Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life* 3(4): 352-358.

**Osterberg L, Blaschke T** (2005): Adherence to medication. *N Eng J Med* 353: 487-497.

**Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP** (1987): Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 37: 1097-1102.

**Paolicelli D, Drenzo V, Trojano M** (2009): Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 3: 369-376.

**Patten SB, Metz LM** (2001): Interferon $\beta$ -1a and depression in relapsing remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *J Mult Scler* 7: 243-248.

**Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, Rodriguez M** (2004): Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20Year population based follow-up study. *Ann Neurol* 56: 303-306.

**Polman CH, Uitdehaag BMJ** (2000): Drug treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 321:19-26.

**Pressekonferenz "Erfolgskriterium Langzeittherapie: MS-Patienten profitieren von Avonex," am 25. April 2006 in Düsseldorf, veranstaltet von Biogen Idec GmbH** aus Multiple Sklerose - Jeder vierte Patient bildet Antikörper gegen Interferon. *Psychoneuro* 32(5): 234.

**PRISMS study group** (1998): Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by interferon  $\beta$ -1a in Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352: 1498-1504.

**Raine CS** (1994): The Dale E. Mc Farlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 36: 61-72.

**Rice GP, Oger J, Duquette P, Francis GS, Bélanger M, Lapante S, Grenier JF** (1999): Treatment with Interferon Beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 26: 276-282.



**Rieckmann P, Hartung HP, Toyka K** (1996): Immunmodulatorische Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose. Dtsch Ärztebl 93: 3022–3027.

**Riegel B, Carlson B, Kopp Z, LePetri B, Glaser D, Unger A** (2002): Effect of a standardized nurse care-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. Arch Intern Med 162: 705-712.

**Robinson D, Anderson M, Erpenbeck P** (1997): Telephone advice: New solutions for old problems. Nurse Pract 22(3):179-192.

**Roitt IM** Leitfaden der Immunologie. 4.Auflage; Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin 1993.

**Rothwell PM, Charlton D** (1998): High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64: 730-735.

**Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, Dorman PJ** (1997): Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. BMJ 314: 1580-1583.

**Rudick RA, Ransohoff RM, Pepler R, Van der Brug S, Lehmann PV, Alam J** (1996): Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. Ann Neurol 40: 618-627.

**Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen** Gutachten 2003- Finanzierung, Nutzerorientierung und Qualität. Bd 1; Nomos-Verlag, Berlin 2003.

**Sadovnick DA, Eisen K, Ebers CG, Paty DW** (1991): Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology 41: 1193-1196.

**Schapiro RT** (1994): Symptom management in multiple sclerosis. Ann Neurol 36:123-129.

**Schapiro RT** (2004): Adherence to interferon beta-1b: BETA Nurse program. IJMSC 6: 66.

**Schipper H, Clinch JJ, Olweny CLM**: Quality of life studies: definitions and conceptual issues; in: Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, hrsg: Spilker B.; 2nd ed; Lippincott-Raven, Philadelphia 1996: 11-23.

**Stockl KM, Shin JS, Gong S, Harada ASM, Solow BK, MD, Lew HC** (2010): Improving Patient Self-Management of Multiple Sclerosis through a Disease Therapy Management Program. Am J Manag Care 16 (2): 139-144.

**Stüve O, Oksenberg J** (2006): Multiple Sclerosis overview; in Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington 2006 , s.h. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1316/>

**Stüve O, Dooley NP, Uhm JH, Antel JP, Francis GS, Williams G, Yong VW** (1996): Interferon- $\beta$ -1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. *Ann Neurol* 64: 853-863.

**Tan H, Yu J, Devries A, Singer J** (2010): Clinical and economic impact of a specialty care management program among patients with multiple sclerosis: a cohort study. *J Mult Scler* 16(8): 956-963.

**The Canadian Burden of Illness Study Group** (1998): Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. *Can J Neurol Sci* 25: 31-38.

**Taylor CB, Miller NH, Reilly KR, Greenwald G, Cuning D, Deeter A, Abascal L** (2003): Evaluation of a nurse case-management system to improve outcomes in patients with complicated diabetes. *Diabetes Care* 26: 1058-1063.

**Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V** (2008): Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(12): 1368-74.

**Turner AP, Williams RM, Sloan AP, Haselkorn JK** (2009): Injection anxiety remains a long-term barrier to medication adherence in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 54(1): 116-121.

**Twoerk S, Kugler J** Multiple Sklerose Krankheitsbewältigung, Therapiemotivation, Lebensqualität; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007

**Voigt K, Worm I** Lebensqualität von Multiple-Sklerose Patienten; in: Multiple Sklerose Krankheitsbewältigung, Therapiemotivation, Lebensqualität; hrsg. v. Twoerk S, Kugler J; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007, S.63-78.

**Webb UH** (2008): Early interferon beta treatment in multiple sclerosis: Nursing care implications of the BENEFIT study. *J Neurosci Nurs* 40(6): 356-361.

**Weinshenker BG** (1998): The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 18: 301– 307.

**Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC** (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112:133–46.

**Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA** (1995): The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 37 (1): 8-15.

**Wekerle H, Linington C, Lassmann H und Linington C** (1994): Animal models. *Ann Neurol* 36: 47-53.

**Whitlock FA, Siskind MM** (1980): Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 43: 861-865.

**WHO-ICD-10** Homepage 2011; <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

**Williams GJ, Witt PL** (1998): Comparative Study of the Pharmacodynamic and Pharmacologic Effects of Betaseron® and Avonex®. *J Interferon Cytokine Res* 18: 967-975.

**Yong VW** (2002): Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 59(6): 802-808.

**Yong VW, Chabot S, Stüve O, Williams G** (1998): Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. Mechanisms of action. *Neurology* 51: 682-689.

**Zajicek J** (2005): Diagnosis and disease modifying treatments in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 81: 556-561.

**Zhang J, Hutton G and Zang Y** (2002): A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther* 24(12): 1998-2021.

**Zuvich RL, Mc Cauley JL, Pericak-Vance MA and Haines JL** (2009): Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol* 21(6): 328-333.

## 8. Anhang

### Kontaktstatistik BETAPLUS®-Hotline

Call-Volumen Betaferon-Hotline		Verteilung der einzelnen Personengruppen:			
Jahr	Monat	Hotlinegespräche inbound:	Patient:	Arzt:	
2004	Juni		325	273	23
2004	Juli		334	275	30
2004	August		305	253	29
2004	September		285	244	19
2004	Oktober		299	240	20
2004	November		691	285	26
2004	Dezember		1.105	851	17
2005	Januar		490	379	31
2005	Februar		365	311	17
2005	März		337	286	20
2005	April		339	269	36
2005	Mai		355	286	29
2005	Juni		530	412	73
2005	Juli		588	486	45
2005	August		460	404	25
2005	September		521	467	21
2005	Oktober		538	442	29
2005	November		639	558	23
2005	Dezember		551	454	31
2006	Januar		565	471	41
2006	Februar		500	417	48
2006	März		637	535	35
2006	April		433	371	24
2006	Mai		509	414	31
2006	Juni		539	424	40
2006	Juli		644	537	30
2006	August		703	605	30
2006	September		699	544	48
2006	Oktober		641	531	40
2006	November		659	535	49
2006	Dezember		536	438	25
2007	Januar		1395	885	88
2007	Februar		1732	1120	93
2007	März		2050	1708	91
2007	April		1654	1367	65
2007	Mai		1685	1444	50
2007	Juni		1859	1500	76
2007	Juli		1365	1077	45
2007	August		1280	1029	55
2007	September		1168	944	40
2007	Oktober		1458	1195	43
2007	November		1571	1322	37
2007	Dezember		1490	1291	28
2008	Januar		2266	1887	39
2008	Februar		1572	1327	36

## Anhang

2008 März	1457	1198	59
2008 April	1383	1161	50
2008 Mai	1318	1080	48
2008 Juni	1460	1200	52
2008 Juli	1648	1270	63
2008 August	1594	1321	39
2008 September	1651	1351	56
2008 Oktober	1460	1240	44
2008 November	1186	993	38
2008 Dezember	1522	1331	32
2009 Januar	1570	1368	41
2009 Februar	1363	1183	24
2009 März	1748	1455	96
2009 April	1419	1186	44
2009 Mai	1268	1099	19
2009 Juni	1431	1226	23
2009 Juli	1588	1370	28
2009 August	1416	1224	40
2009 September	1401	1234	36
2009 Oktober	1304	1114	32
2009 November	1451	1293	37
2009 Dezember	1155	1056	25
2010 Januar	1216	1091	34
2010 Februar	1102	972	21
2010 März	1390	1240	22
2010 April	1074	966	24
2010 Mai	1108	973	33
2010 Juni	1299	1155	50
2010 Juli	1377	1221	30
2010 August	1248	1090	29
2010 September	1369	1155	48
2010 Oktober	1296	1120	39
2010 November	1281	1119	33
2010 Dezember	1160	995	26

<b>Summe:</b>	<b>85.380</b>	<b>71.143</b>	<b>3086</b>
---------------	---------------	---------------	-------------

Patient	Arzt
<b>83,33%</b>	<b>3,61%</b>

Apotheke:	Nurse:	Sonstige:	Hotlinegespräche outbound:
24	3	2	27
21	4	4	36
20	2	1	25
17	5	0	31
33	5	1	30
371	9	0	32
218	11	8	14
69	1	10	33
26	8	3	34
18	8	5	39
12	17	5	60
24	9	7	37
15	11	19	53
31	12	14	44

## Anhang

---

21	10	0	61
16	7	10	72
46	11	10	40
37	14	7	44
41	15	10	38
27	21	5	50
21	8	6	62
31	23	13	93
18	10	10	87
29	24	11	114
33	26	16	113
29	39	9	118
32	27	9	175
40	52	15	250
27	32	11	222
21	39	15	133
35	32	6	139
57	348	17	246
116	377	26	415
101	103	12	576
117	75	30	416
119	55	17	505
192	61	30	576
128	95	20	531
110	56	30	528
120	39	25	514
162	43	15	634
146	42	17	343
122	26	15	335
263	48	21	443
141	44	16	402
121	28	34	274
116	27	22	282
140	29	21	422
107	58	27	
134	128	44	
114	74	30	
108	81	54	
91	57	20	
63	56	36	
82	50	18	
93	40	28	
68	59	29	
77	73	18	
82	78	28	
66	44	28	
70	73	24	
80	82	8	
67	74	10	
60	62	9	
80	41	16	
62	46	13	
36	32	6	
46	39	6	
46	37	17	

## Anhang

---

62	38	18
28	48	8
45	48	8
40	47	7
54	61	11
41	75	12
60	98	7
42	86	9
32	87	8
43	84	12

<b>5753</b>	<b>3947</b>	<b>1179</b>	<b>9748</b>
Apotheke	Nurse	Sonstige	
<b>6,74%</b>	<b>4,62%</b>	<b>1,38%</b>	<b>Outbound gesamt:</b>

BETAPLUS outbound	Versuche gesamt:
22	70
64	151
73	211
52	171
86	255
111	288
177	428
218	549
215	521
226	475
204	543
225	598
466	1.115
518	1.238
815	1.847
830	2.022
727	1.956
752	2.116
651	1.600
543	1.212
780	1.790
679	1.476
561	1.292
739	1.678
673	1.558
1577	3.683
1303	3.057
711	1.554
790	1.622
847	1.645
711	1.469
1204	2.242
1338	2.703
1594	3.452
1073	2.465
1097	2.478
900	2.048
1407	2.803

## Anhang

---

1882	4.212
2597	5.990
2174	4.844
2292	3.827
1657	3.313
2566	4.424
3153	4.932
2606	4.623
1815	3.824
1528	3.333
1599	3.257
2077	3.729
2500	4.522
2532	4.790
2733	5.165
2346	4.433
2949	5.514
3068	5.784
4365	7.884
3916	7.496
3120	6.474
3490	7.176
3546	7.428
3354	6.828
3018	6.094
3002	6.216
2883	5.473
2357	4.545
2648	5.065
3032	5.838
3153	5.955
3358	6.942
2801	5.797
2752	5.839
2864	5.684
3743	7.992
4099	8.763
3894	8.493
3749	7.881
4154	8.679
3710	7.500

<b>144.041</b>	<b>292.939</b>
----------------	----------------

<b>153.789</b>
----------------



### Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Mikael Simons für die Ermöglichung und Realisierung dieses Projektes und für seine herausragende Betreuung. Durch seine ständige Präsenz und Erreichbarkeit sowie seine klaren und strukturierten Erläuterungen hat er wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen und meine Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten geweckt. Danke!