

---

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Effekte von Patienten-Unterstützungsprogrammen auf die  
Adhärenz bei verlaufsmodifizierenden Arzneimitteltherapien  
von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Lenz  
aus Bielefeld

Datum der Promotion:  
17. September 2021

---

## **INHALTSVERZEICHNIS**

ABSTRACT (DEUTSCH, ENGLISCH) .....	3
MANTELTEXT .....	5
1 EINFÜHRUNG UND FORSCHUNGSSTAND .....	5
1.1 Therapie der Multiplen Sklerose .....	5
1.2 Adhärenz .....	7
1.3 Patienten-Unterstützungsprogramme .....	8
1.4 Fragestellung und Studienziel .....	11
2. METHODEN .....	12
2.1 Studiendesign, Ethik .....	12
2.2 Methodik der Datenerhebung .....	12
2.2.1 Studienprotokoll und Fragebögen .....	12
2.2.2 Untersuchungsgegenstand und Studienendpunkte .....	14
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenkollektiv .....	15
2.3 Analysen und Testverfahren .....	17
3. ERGEBNISSE .....	18
3.1 Patienten und PSP-Teilnahme .....	18
3.2 Adhärenzraten und -effekte .....	19
3.3 PSP-Nutzung und Einstellungen der Teilnehmer .....	20
4. DISKUSSION UND WEITERFÜHRENDE FRAGESTELLUNGEN .....	21
5. LITERATURVERZEICHNIS .....	26
6. ANHANG .....	30
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	34
AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG .....	35
AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST .....	38
PUBLIKATION .....	42
LEBENS LAUF .....	54
PUBLIKATIONS LISTE .....	54
DANKSAGUNG .....	56

---

## ABSTRACT (DEUTSCH, ENGLISCH)

**Einleitung:** Die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) erfolgt neben der Behandlung des akuten Schubes und gegebenenfalls der jeweiligen Symptome insbesondere über den Einsatz verlaufsmodifizierender Arzneimitteltherapien, sogenannter „Disease Modifying Therapies“ (DMTs). Das breite Spektrum von DMTs bietet differenzierte Behandlungsmöglichkeiten. Unterschiede bei Wirksamkeit und Sicherheit, Darreichungsformen und Therapieregimen führen jedoch zu mehr Komplexität der Therapieentscheidungen. Die Adhärenz (oder Therapietreue) der Patienten zur DMT ist wichtig für den Behandlungserfolg, ihre alltägliche Einhaltung jedoch oftmals schwierig. Daher bieten Hersteller von DMTs Patienten-Unterstützungsprogramme (PSPs) an, um die Adhärenz der MS-Patienten über edukative Angebote zu steigern. Studien zeigen mangelnde Adhärenz und Unterstützungsbedarfe für DMTs, Daten zu Adhärenz-Effekten und Teilnahmequoten der Programme sind jedoch begrenzt und vorwiegend für einzelne DMTs und begrenzte Zeiträume verfügbar. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung möglicher Adhärenz-Effekte von PSPs für ein Spektrum vergleichbarer Self-injectable und Oral DMTs, unabhängig von der Behandlungsdauer mit DMTs, sowie die Untersuchung von Teilnahmequoten an den Programmen im ambulanten Versorgungsumfeld in Deutschland.

**Methoden:** Adhärenz-Effekte von PSPs wurden durch einen Vergleich der Adhärenz von PSP-Teilnehmern gegenüber Nicht-Teilnehmern in einer prospektiven, nicht-interventionellen, querschnittsbasierten, multi-zentrischen Studie untersucht. Patienten, die mit einer zur Erstlinien-Therapie der milden/moderaten schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose empfohlenen DMT behandelt wurden, berichteten mit Adhärenz-Fragebögen an vier Beobachtungspunkten über einen Zeitraum von 24 Wochen; ob die Patienten an einem PSP teilnahmen wurde am vierten Beobachtungspunkt erhoben.

**Ergebnisse:** Für 184 Patienten wurden Daten erhoben und analysiert. Die Adhärenzrate (Anteil der Patienten mit 100% Einnahme der DMT) war für alle DMTs betrachtet signifikant höher für PSP-Teilnehmer (92,9%) als für Nicht-Teilnehmer (61,8%;  $P$ -Wert: 0,0197). Der Anteil der PSP-Teilnehmer (7,6%) war signifikant geringer als in früheren, vergleichbaren Studien in Deutschland ( $P < 0,0001$ ); die Bekanntheit der PSP-Angebote war bei den Patienten gering (22,3%).

**Zusammenfassung:** PSPs bieten das Potential für positive Adhärenz-Effekte bei der Behandlung mit DMTs, sind jedoch begrenzt bekannt und werden von einem geringen Anteil der MS-Patienten genutzt. Ärzte mit ihren Patienten sollten bei Therapieentscheidungen neben Wirksamkeit, Sicherheit und Monitoring-Anforderungen auch die mit einer DMT zu erwartende Adhärenz, sowie mögliche Adhärenz-Effekte aus einer PSP-Teilnahme berücksichtigen. Für eine Patiententeilnahme ist die Information zu PSP-Angeboten durch den Arzt oder die MS-Krankenpflegekraft ein wichtiger Faktor.

---

**Introduction:** Disease-modifying therapies (DMTs) are the mainstay for the treatment of multiple sclerosis (MS). A broad spectrum of DMTs is available and provides differentiated treatment strategies, but adds complexity as different factors including efficacy and safety, routes of administration and drug regimen have to be considered. In therapeutic practice, patient adherence is an important factor to achieve the desired clinical outcomes. Adherence often is difficult to achieve in patients' daily routines. In response, DMT manufacturers offer patient support programs (PSP) which provide education services targeted at increasing adherence among MS patients. Earlier studies provide data for the adherence challenge and unmet need of support with DMTs, however data that confirm adherence effects or patient participation in PSPs is limited – and typically available for single DMTs and limited treatment periods only. Aim of this thesis was to evaluate the potential adherence effects that PSPs may have for a comparable spectrum of self-injectable and oral DMTs, independent of the treatment duration with DMTs, as well as an evaluation of PSP participation rates along with standard ambulatory care in Germany.

**Methods:** Adherence effects were evaluated by comparing adherence of PSP participants with non-participants in a prospective, non-interventional, cross-sectional, multi-center study. Patients treated with a DMT supported for first-line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis reported their DMT adherence using patient adherence questionnaires at four visits during an observation period of 24 weeks; a potential PSP participation was reported at the last visit.

**Results:** One hundred eighty-four patients were analyzed. Adherence rates (% of patients that did not miss a single dose of DMT) were significantly higher for PSP participants (92.9%) versus non-participants (61.8%;  $P$ -value: 0.0197). The participation rate (7.6%) in PSPs was significantly lower than data reported in an earlier, comparable study in Germany ( $P < 0.0001$ ), and PSP awareness among patients analyzed was low (22.3%).

**Summary:** The results show that PSPs provide positive adherence effects for DMT treatment however, participation in PSPs and awareness of the programs among MS patients is low. When making treatments decisions, physicians together with their patients should in addition to the efficacy, safety and monitoring requirements consider also the expected adherence to a DMT, together with potential adherence effects from a PSP participation. An information about available PSP offerings by physicians or nurses is an important factor for patient participation.

---

## **MANTELTEXT**

Der vorliegende Manteltext stellt den Forschungsstand und die Methoden vor, und die publizierten Ergebnisse des Promovenden (Lenz F, Harms L; 2020) [1] werden in einen wissenschaftlichen Zusammenhang gestellt und diskutiert. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen werden abgeleitet.

## **1 EINFÜHRUNG UND FORSCHUNGSSTAND**

### **1.1 Therapie der Multiplen Sklerose**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische Erkrankung des Zentralen Nervensystems, die durch auftretende Entzündungen in Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet ist. Ihre Ursache wird in einer immunvermittelten Reaktion vermutet, die genaue Ursache ist bisher ungeklärt. Charakteristisch für die MS sind der schubförmige Krankheitsverlauf sowie die sich im Verlauf verstärkende Neurodegeneration. Das Spektrum der Symptome ist breit und unspezifisch, und die Verlaufsformen sind unterschiedlich. [2]

85-90% der Patienten erkranken zu Beginn an schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS), die klinisch durch periodische Schübe von Entzündungsherden in Hirn und Rückenmark und ihre Rückbildungen charakterisiert ist. Die RRMS zeigt anfänglich oftmals eine gute Rückbildung der Symptome oder Einschränkungen, und kann im Zeitverlauf in eine sekundär progrediente Form mit Krankheitsfortschritt übergehen. 10-15% der Patienten erkranken bereits zu Beginn an einer primär progredienten Form der MS mit einem fortschreitenden Krankheitsverlauf ohne Schübe. Die Erstdiagnose einer Erkrankung mit MS erfolgt typischerweise im Alter von etwa 20 bis 40 Jahren, und mit ca. 65% der Fälle überwiegend bei Frauen. [2,3] MS ist die verbreitetste chronische Erkrankung des Zentralen Nervensystems, in Deutschland mit einer Punktprävalenz von bis zu 224.000 Erkrankten [4,5,6].

Die Therapie der MS zielt heute auf die Modifikation des Krankheitsverlaufs durch Verringerung des Risikos der schubförmig auftretenden Entzündungsaktivität und somit des Krankheitsfortschritts, und erfolgt insbesondere mit **verlaufsmodifizierenden Arzneimitteltherapien (disease-modifying therapies; DMT)** [7]. Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich seit Verfügbarkeit der ersten DMTs in den

1990ern [8] durch ein wachsendes Spektrum zugelassener Therapien fortlaufend entwickelt. Die ersten verfügbaren DMTs waren biologische Wirkstoffe der Gruppe der Interferone (Glykoproteine) und Glatirameracetat (Polypeptid), ab 2006 folgten verschiedene monoklonale Antikörper wie Natalizumab und Ocrelizumab, und in den 2010ern verschiedene niedermolekulare, chemische Wirkstoffe wie Dimethylfumarat und Teriflunomid; in 2018 waren in Europa 13 DMTs zugelassen [9,10]. Das Spektrum der DMTs unterscheidet sich neben den pharmazeutischen Wirkstoffen und zugelassenen Anwendungsgebieten insbesondere in den Darreichungsformen: Hierzu zählen von Patienten durchgeführte subkutane oder intramuskuläre Selbstinjektionen („Self-injectables“) und orale Gaben („Orals“), sowie durch medizinische Fachkreise verabreichte intravenöse Infusionen. Weitere Unterschiede zwischen den DMTs bestehen zum einen bei klinischen Eigenschaften wie Wirksamkeit und Sicherheit, wesentlichen Nebenwirkungen und Monitoring-Anforderungen, und zum anderen bei den Therapieregimen, die sich nach Anzahl und Frequenz einzelner Gaben und der Komplexität der Darreichungsformen abgrenzen lassen. [11,12] Über die Deutsche Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose sind sieben Self-injectable und Oral DMTs zur Erstlinien-Behandlung von RRMS-Patienten mit milder/moderater Verlaufsform empfohlen, die in der Vergangenheit auch als „Basistherapien“ bezeichnet wurden [5]. Tabelle I zeigt diese DMTs mit ihren wesentlichen Eigenschaften.

**Tabelle I** Self-injectable und Oral DMTs

<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Therapieregime, Wirkstärke</b>	<b>DMT Markenname, Hersteller<sup>a</sup></b>
<b>Self-injectable DMT</b>	Glatirameracetat sc	20mg 1xT/ 40mg 3xW	Clift®, Mylan; Copaxone®, Teva
	Interferon beta-1a im	30µg 1xW	Avonex®, Biogen
	Peg-interferon beta-1a sc	125µg x2W	Plegridy®, Biogen
	Interferon beta-1a sc	22/44µg 3xW	Rebif®, MerckSerono
	Interferon beta-1b sc	250µg x2T	Betaferon®, Bayer; Extavia®, Novartis
<b>Oral DMT</b>	Dimethylfumarat	240mg 2xT	Tecfidera®, Biogen
	Teriflunomid	14mg 1xT	Aubagio®; Sanofi-Genzyme

Sc: subkutan; im: intramuskulär; 1xT: einmal täglich; 2xT: zweimal täglich; 1xW: einmal wöchentlich; 3xW: dreimal wöchentlich; x2T: jeden zweiten Tag; x2W: alle zwei Wochen.

<sup>a</sup> Eingetragene Markennamen der Hersteller.

Quelle: Lenz F, Harms L 2020 [1]; Abkürzungen übersetzt

---

Das Spektrum verfügbarer DMTs bietet die Möglichkeit zunehmend differenzierter Behandlungsstrategien, ist jedoch in der Therapiepraxis aufgrund der vielfältigen, unterschiedlichen Eigenschaften auch mit erhöhter Komplexität verbunden [13]. Bei der Therapiewahl sollten hinsichtlich der Eigenschaften, insbesondere des Therapieregimes und der Darreichungsform, auch die damit einhergehenden Anforderungen an die Therapieumsetzung durch den Patienten beurteilt werden [1].

## 1.2 Adhärenz

DMTs sind Bestandteil langfristiger Behandlungsstrategien. Über die fortlaufende Anwendung der Arzneimittel soll die Entzündungsaktivität kontinuierlich unterdrückt werden. In der Umsetzung ergeben sich für Patienten im Zeitverlauf häufig Herausforderungen, das verordnete Therapieregime der DMT einzuhalten und somit die **Adhärenz** (oder Therapietreue) zu erfüllen [1]. Adhärenz ist wichtig für den Behandlungserfolg, da größere Adhärenz zu besseren klinischen Ergebnissen führt [14-16], und die fortlaufende Anwendung von DMTs erfordert Adhärenz des Patienten auch über lange Zeiträume.

Ergebnisse einer Befragung von Ärzten und MS-Patienten zu Therapieentscheidungen durch Riñon et al. in 2011 haben gezeigt, dass Ärzte das Ausmaß mangelnder Adhärenz möglicherweise unterschätzen, und sich dies auf die Einschätzung von Behandlungseffekten und ein etwaiges Erfordernis zur Therapieeskalation auswirken kann. Adhärenz wird hier im Ergebnis als wichtiger Gegenstand für das Arzt-Patientengespräch herausgestellt. [17]

Adhärenz ist vom Konzept der Persistenz abzugrenzen, da auf unterschiedliche Aspekte der Therapieumsetzung abgestellt wird. Von Persistenz wird typischerweise für den Zeitraum bis zu einem Therapieabbruch oder im Falle größerer Therapiepausen gesprochen. Dagegen beschreibt das Konzept der Adhärenz den Grad, mit dem ein Patient in einem definierten Zeitraum die einzelnen Injektionen bzw. oralen Gaben einer DMT entsprechend dem Therapieregime tatsächlich durchgeführt hat. [18,19] Dies kann für einen Zeitraum mit Therapiepausen auch Effekte einer mangelnden Persistenz beinhalten. Adhärenz eignet sich daher konzeptionell insbesondere für eine Beurteilung von Patientenverhalten im (längeren) Zeitverlauf, während sich über Persistenz vor allem bestimmte Therapiephasen beurteilen lassen, z.B. nach Ersteinstellung oder Umstellung auf eine DMT [1]. Zum Zusammenhang der Konzepte haben Studien

---

gezeigt, dass MS-Patienten bei längerer Persistenz mit einer Erstlinien DMT-Therapie auch höhere Adhärenzraten aufwiesen [20].

Für die Therapie mit Self-injectable DMTs liegen publizierte Adhärenzraten im Bereich von 49% bis 88%, mit Unterschieden in Abhängigkeit vom Studiendesign und der Definition der gemessenen Adhärenzraten; die Ergebnisse zeigen Zusammenhänge zwischen Adhärenz und den Dosierungsfrequenzen/-komplexitäten und Darreichungsformen verschiedener DMTs. Als Gründe für eine mangelnde Adhärenz wurden insbesondere das Vergessen, eine mangelnde Motivation sowie erwartete Nebenwirkungen einer Anwendung der Self-injectable DMTs berichtet, die sich aus den Einstellungen und Verhaltensweisen der Patienten ergeben. [18,19,21]

Mit der Einführung der Oral DMTs wurden seitens der medizinischen Fachkreise und Patienten vielfach positive Effekte für die Adhärenz erwartet; Tabletten erscheinen für die Therapieumsetzung einfacher als Injektionen. Verfügbare Daten zeigen jedoch, dass die tatsächlichen Adhärenzraten, die berichteten Zusammenhänge zu Dosierungsfrequenz/-komplexität, sowie die Gründe für eine mangelnde Adhärenz eher vergleichbar zu denen für Self-injectable DMTs sind [22-24].

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass Adhärenz und die sie beeinflussenden Einstellungen und Verhaltensweisen der Patienten bedeutsam für den Therapieerfolg gleichermaßen für Self-injectable und Oral DMTs sind. Die Werte der Adhärenzraten zeigen einen Bedarf für ein wirksames Versorgungsmanagement bzw. die Unterstützung von MS-Patienten. Hierauf haben die Hersteller der DMTs mit unterschiedlichen Strategien reagiert, um so zu mehr Adhärenz bei der verlaufsmodifizierenden Therapie beizutragen. Dazu zählen neben der Vereinfachung von Therapieregimen (z.B. bei der Dosierung und Frequenz von Gaben) und Innovationen bei Injektionssystemen insbesondere Patienten-Unterstützungsprogramme. [1]

### **1.3 Patienten-Unterstützungsprogramme**

**Patienten-Unterstützungsprogramme (patient support programs; PSPs)** sind strukturierte Service-Angebote, die MS-Patienten als optionale, typischerweise kostenfreie Angebote durch die Hersteller der DMTs zur Verfügung gestellt werden. Hierdurch unterscheiden sich PSPs von den Leistungen der ambulanten Regelversorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen (*disease management*

programs) der Kostenträger. Das Angebot und die Umsetzung von PSPs seitens der Hersteller richten sich nach den geltenden rechtlichen und ethischen Anforderungen für die Interaktion mit Patienten und medizinischen Fachkreisen. Zielsetzung der PSPs ist, MS-Patienten im Umgang mit der Erkrankung zu unterstützen und die Adhärenz über die direkte Edukation der Einstellungen und Verhaltensweisen zu steigern. [1]

In Deutschland ist für MS-Patienten eine Vielzahl von PSPs verfügbar, eine einheitliche Definition besteht aber nicht. Die über die Programme verfügbaren Leistungen unterscheiden sich insbesondere in folgenden Bereichen:

- Inhaltliche Angebote, z.B. Krankheitsinformationen, Ernährungsempfehlungen, Patiententagebücher, Medikationserinnerungen, Trainings (Kognition, Bewegung), und Ratgeber zu sozialen oder rechtlichen Aspekten mit einer Erkrankung;
- Angebotene Kommunikations- und Unterstützungswege für Patienten, z.B. Telefon-Hotlines, strukturierte Telefon-Coachings, persönliche Trainings/ Coachings durch MS-Krankenpflegekräfte, Online-Plattformen/ Foren und mobile Anwendungen;
- Zugang zu den Leistungen, die teilweise öffentlich zugänglich sind, teilweise jedoch nur von Patienten genutzt werden können, die sich für ein PSP registrieren oder mit einer DMT des anbietenden Herstellers behandelt werden. [25-31]

Die Leistungen lassen sich jedoch vereinfachend in vergleichbare Service-Angebote zusammenfassen (siehe Tabelle II).

**Tabelle II** PSPs der DMT-Hersteller in Deutschland

Hersteller	PSP Name <sup>a</sup>	PSP Service-Angebote <sup>b</sup>			
		Pflegeservice/ Trainings	Telefon- Services	Online- Angebote	Mobile Angebote
Bayer	Betaplus, MS Gateway [25]	X	X	X	X
Biogen	MS Life, GemeinsamStark [26]	X	X	X	X
MerckSerono	Adveva (Rebistar) [27]	(X)	X	X	X
Mylan	Mein MS Service [28]	(X)	X	X	
Novartis	MSUNDICH, Extracare [29]	X	X	X	X
Sanofi-Genzyme	MS Begleiter [30]	(X)	X	X	X
Teva	Aktiv mit MS [31]	X	X	X	X

“X” für bestätigte, “(X)” für auf Basis der öffentlich zugänglichen Informationen seitens des DMT-Herstellers angenommene Verfügbarkeit der Service-Angebote [25-31]; Anmerkung: einzelne Angebote stehen möglicherweise nicht dauerhaft oder uneingeschränkt zur Verfügung.

Quelle: Lenz F, Harms L 2020 [1]

---

Die Programme haben gemeinsam, dass die Hersteller zusätzlich zu den direkten digitalen und telefonischen Kontaktmöglichkeiten für Patienten typischerweise den behandelnden MS-Zentren Informations- und Einschreibematerialien zur Verfügung stellen, um Patienten bei der Ersteinstellung oder Umstellung auf eine DMT über ein PSP zu informieren. Für eine PSP-Teilnahme besteht hier ein wichtiger Ansatzpunkt. [1]

In der ambulanten Therapiepraxis in Deutschland ordnen Ärzte und Patienten PSPs oftmals einen positiven Effekt auf die Adhärenz und Versorgung der MS-Patienten zu. Wissenschaftliche Untersuchungen solcher Effekte sind jedoch begrenzt. Verfügbare Studien wurden vorwiegend für einzelne Self-injectable DMTs durchgeführt, in verschiedenen Ländern bzw. Gesundheitssystemen, und oftmals zur Untersuchung von entweder Persistenz in der frühen Phase nach Therapiebeginn oder von Patientenzufriedenheit; für die einzelnen PSPs wurden vorwiegend positive Effekte berichtet [32-37]. Hieraus lassen sich einzelne, spezifische Erkenntnisse ableiten, jedoch mit begrenzter Vergleichbarkeit zueinander. Eine Untersuchung möglicher Effekte auf die Adhärenz für ein Spektrum von DMTs mit Self-injectables und Orals, und in einem vergleichbaren Versorgungskontext ist bisher nicht bekannt [1].

Die Ergebnisse eines systematischen Reviews von Ganguli et al. zeigen eine vergleichbare Einschätzung zu den Effekten von PSPs für ein Spektrum therapeutischer Indikationen mit insbesondere Stoffwechsel- und Herz-Kreislaufkrankungen, Infektionskrankheiten und Atemwegserkrankungen. PSPs werden hier als heterogene Angebote charakterisiert, die mit wachsender Verfügbarkeit insbesondere für einzelne Arzneimitteltherapien bzw. Arzneimittelklassen und durch die Pharmazeutische Industrie angeboten werden. Hinsichtlich der Effekte von PSPs auf die Adhärenz zeigten 46% der für den Review berücksichtigten Studien signifikant positive Ergebnisse, 20% positive und negative Ergebnisse; insgesamt wird die verfügbare Studien- bzw. Erkenntnisbasis jedoch als limitiert eingeschätzt („limited in evidentiary strength“). [38]

Für die Multiple Sklerose sind auch Daten über die Teilnahme von MS-Patienten an PSPs begrenzt, besonders für längere Therapiezeiträume. Verfügbare Studien zeigen Teilnahmequoten bei kontinuierlicher Programmteilnahme von 37% nach zwölf Monaten in Deutschland, und von bis zu 70% über einen Zeitraum von 24 Monaten in den Vereinigten Staaten von Amerika [32,33]. Auch hier sind die Erkenntnisse und Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse eingeschränkt, da PSPs zu verschiedenen DMTs einzeln und in verschiedenen Ländern untersucht wurden [1].

---

## 1.4 Fragestellung und Studienziel

Aus den vorstehenden Ergebnissen lassen sich zwei wichtige Fragestellungen zur Untersuchung der Versorgungssituation von MS-Patienten ableiten:

- Welche Effekte haben PSPs auf die Adhärenz von MS-Patienten zu DMTs im ambulanten Versorgungskontext?
- In welchem Umfang nehmen MS-Patienten an PSPs als zusätzlichen Angeboten zur ambulanten Regelversorgung teil?

Das Ziel der im Folgenden ausgeführten Studie war daher zu untersuchen, ob PSPs einen positiven Effekt auf die Adhärenz von MS-Patienten haben, für ein Spektrum vergleichbarer Self-injectable und Oral DMTs, unabhängig von der bereits erfolgten Behandlungsdauer mit DMTs. Hierzu wurden ausschließlich MS-Patienten mit milder/moderater RRMS untersucht, die im Rahmen der ambulanten Regelversorgung mit einer DMT behandelt wurden (*real-world data*). Im Ergebnis sollten so in der therapeutischen Praxis anwendbare Erkenntnisse für Behandlungsstrategien mit DMTs gewonnen werden, die sich bei Therapieentscheidungen durch Ärzte mit ihren Patienten anwenden lassen. [1]

---

## **2. METHODEN**

### **2.1 Studiendesign, Ethik**

Übereinstimmend mit dem Studienziel und nach Prüfung verschiedener Methoden zur Datenerhebung wurde ein prospektives, nicht-interventionelles, querschnittsbasiertes, multi-zentrisches Studiendesign entwickelt, um mögliche Effekte von PSPs auf die Adhärenz bei DMTs zu untersuchen. Untersucht wurden RRMS-Patienten mit milder/moderater Verlaufsform, die mit einer für diese Patienten empfohlenen Erstlinien-DMT behandelt wurden. Die Studie wurde in acht ambulanten MS-Zentren in Berlin und Brandenburg durchgeführt, die an der ambulanten Regelversorgung teilgenommen haben und die Patienteninformation und den Patienteneinschluss durchführten; die Charité Campus Mitte, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie war koordinierendes Studienzentrum. Die Daten wurden mit dem für die Studie entwickelten Adhärenz-Fragebogen als Prüfbogen über einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen erhoben (siehe 2.2.1). Der Fragebogen wurde den Patienten direkt in Papierform oder elektronischer Form zur Verfügung gestellt, und an die Charité zurückgesendet (*patient-reported outcomes*). [1]

Die Studiendurchführung wurde durch die Ethikkommissionen der Charité Berlin und der Landesärztekammer Brandenburg genehmigt. Die teilnehmenden Patienten haben schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme und Datenverarbeitung/ Datenschutz erklärt. [1]

### **2.2 Methodik der Datenerhebung**

#### **2.2.1 Studienprotokoll und Fragebögen**

Die Patienten wurden durch die teilnehmenden MS-Zentren unter Durchführung der Patienteninformation und -aufklärung, sowie der Vereinbarung der schriftlichen Einverständniserklärungen eingeschlossen. Die Zentren dokumentierten die Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie aktuelle und frühere DMT Behandlungen, informierten die Patienten über das Studienprotokoll, und erfassten die Patientenpräferenzen zur Befragung (Papierform vs. elektronische Form). Die MS-Zentren sprachen gegenüber den teilnehmenden Patienten keine studienbezogene Information oder Empfehlung hinsichtlich einer PSP-Teilnahme aus, um so die Studienergebnisse nicht zu verzerren. [1]

---

Die Patientenbefragung erfolgte mit dem für die Studie entwickelten Patient Adherence Questionnaire (PAQ) als Prüfbogen an vier Beobachtungszeitpunkten („Visits“) über einen Beobachtungszeitraum von jeweils 24 Wochen (168 Tagen). Bei der Auswahl von Zeitraum und Zeitpunkten wurden verschiedene Überlegungen berücksichtigt. Hierzu zählen das Ziel, das Therapieverhalten der Teilnehmer im Zeitverlauf zu beurteilen, die Erhebung anhand einer eher sensitiven Adhärenz-Kennzahl (vergleiche Abschnitt 2.2.2), sowie Erkenntnisse aus der Analyse früherer Studiendesigns (vergleiche Menzin et al.) [18]; zudem sollten aufgrund der direkten Patientenbefragung etwaige Effekte von Therapieabbrüchen (vergleiche Abschnitt 1.2) oder Therapieumstellungen auf die erhobene Adhärenz zutreffend erfasst und berücksichtigt werden können. Hiervon ausgehend wurde eine wiederholte Erhebung in den ersten 12 Wochen (Visits 1 bis 3) in Verbindung mit einer Folgerhebung nach 24 Wochen (Visit 4) gewählt, was auch für den Versorgungsalltag als angemessen eingeschätzt wurde. Die Patientenbefragung erfolgte mit dem PAQ als nicht validiertem Fragebogen, da verfügbare validierte Adhärenz-Fragebögen wie z.B. der Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4/8) hinsichtlich des Untersuchungsgegenstandes (vergleiche Abschnitt 2.2.2) als nicht spezifisch genug und für die Datenerhebung und -auswertung ungeeignet eingeschätzt wurden. Bei der Gestaltung des PAQ wurde auf eine übersichtliche Struktur und klar zu beantwortende Fragen geachtet, die durch die Teilnehmer in den meisten Fällen mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten waren und spezifisch die für den Untersuchungsgegenstand relevanten Studienendpunkte erheben ließen. Tabelle III fasst das Studienprotokoll zusammen, die in der Studie verwendete Vorlage des PAQ ist im Anhang aufgeführt. [1]

Der PAQ wurde den Patienten in Papierform oder elektronischer Form direkt durch die Charité zugesendet, und von diesen an die Charité zurückgesendet und in einer Datenbasis erfasst. Der PAQ für die Visits 1 bis 3 umfasste 16 Fragen (Teil I) zu den Bereichen DMT Adhärenz, Therapieverhalten und Einstellungen der Patienten, bezogen auf einen Zeitraum von 14 Tagen vor dem jeweiligen Visit; dieser Zeitraum ergibt sich einerseits aus den Therapieregimen, spezifisch der längsten möglichen Frequenz zwischen einzelnen Gaben der DMTs, und andererseits aus der Überlegung, dass Teilnehmer einen solchen Zeitraum im Rahmen einer direkten Befragung aussagekräftig rückblickend beurteilen können sollten. Der PAQ für Visit 4 umfasste zusätzlich 12 Fragen (Teil II) zur Teilnahme an PSPs, bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Hierdurch konnten die Ergebnisse ohne Verzerrung für die

Kohorten „PSP-Teilnehmer“ und „Nicht-Teilnehmer“ ausgewertet werden. Die praktische Ausführung der Patientenbefragung mit dem Versand des durch die Charité entwickelten PAQ in Papierform und elektronischer Form, als auch der administrativen Erfassung der Teilnehmerantworten und der Dokumentation des MS-Zentren in einer einheitlichen Datenbasis wurden durch ein Auftragsforschungsinstitut unterstützt. [1]

**Tabelle III** Studienprotokoll

	<b>Einschluss</b>	<b>Beobachtung</b>			
<b>Visit</b>	Visit 0	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
<b>Tag</b>	T0	T28	T56	T84	T168
<b>Woche</b>	W0	W1	W2	W3	W4
<b>MS-Zentren</b>					
Patienteninformation/-einschluss	X				
<b>Patientenbefragung (Charité)</b>					
PAQ Teil I „DMT Adhärenz, Therapieverhalten, Einstellungen		X	X	X	X
PAQ Teil II „PSP Teilnahme“					X

Quelle: Eigene Darstellung auf Grundlage von Lenz F, Harms L 2020 [1]

### 2.2.2 Untersuchungsgegenstand und Studienendpunkte

Untersuchungsgegenstand war die Beurteilung möglicher Effekte von PSPs auf die Adhärenz zu DMTs, über einen Vergleich der Adhärenz von MS-Patienten mit Teilnahme an einem PSP („PSP-Teilnehmer“) und Patienten ohne Teilnahme an einem PSP („Nicht-Teilnehmer“) [1]. Zur Messung der Adhärenz wurden verschiedene, bereits in der MS eingesetzte Kennzahlen verglichen; bei Menzin et. al finden sich Ergebnisse eines entsprechenden Literaturreviews [18]. Vor dem Hintergrund der direkten Patientenbefragung wurde eine leicht nachvollziehbare, robuste Adhärenz-Kennzahl gewählt, die eine angemessene Sensitivität für den Untersuchungsgegenstand bietet: die vollständige Einnahme der einzelnen Gaben bzw. Injektionen einer DMT (100%; „not missing a single dose of DMT“) entsprechend dem jeweiligen Therapieregime, in einem definierten Zeitraum. Diese Adhärenz-Kennzahl wurde bereits in früheren Studien verwendet, was eine vergleichende Einordnung der Studienergebnisse ermöglicht. In der Literatur findet sich kein klarer Anhaltspunkt dafür, welches Toleranzniveau für die Kennzahl geeignet ist; in den meisten Studien wurden 80 bis 100% verwendet. [18,21] Im Folgenden wird als **Adhärenzrate** der Anteil der Patienten bezeichnet, der die

---

Adhärenz-Kennzahl mit 100% erfüllt. Die Erhebung der Adhärenzrate als Studienendpunkt erfolgte über Teil I „DMT Adhärenz, Therapieverhalten, Einstellungen“ des PAQ (siehe Anhang). Zur Adhärenzrate wurden dabei alle Teilnehmer gezählt, die für jeden berichteten Visit sowohl die aktuelle Fortführung ihrer Therapie mit der DMT bestätigten (PAQ Frage 9: „Ja, ich führe die Therapie durch“) als auch verneinten, in den jeweils zurückliegenden 14 Tagen einzelne Injektionen bzw. Tabletten nicht angewendet bzw. eingenommen zu haben (PAQ Frage 12: „Nein“). [1]

Untersuchungsgegenstand war zudem die **Teilnahmequote** der MS-Patienten an PSPs, definiert als Anteil der PSP-Teilnehmer an allen untersuchten Patienten. Die Erhebung der Teilnahmequote als Studienendpunkt erfolgte über Teil II „PSP Teilnahme“ des PAQ (siehe Anhang). Als PSP-Teilnehmer wurden dabei alle Teilnehmer gezählt, die an Visit 4 bestätigten, aktuell an einem PSP teilzunehmen oder in den vergangenen 6 Monaten teilgenommen zu haben (Frage 21: „Ja, ich nehme aktuell an einem solchen Patientenprogramm teil“ oder „Ja, ich habe in den vergangenen 6 Monaten teilgenommen, tue dies aber heute nicht mehr aktiv“). Ergänzend wurden über die PAQ Fragen 21-25 das Nutzungsverhalten und die Einstellungen von PSP-Teilnehmern erhoben und ausgewertet. [1]

### **2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenkollektiv**

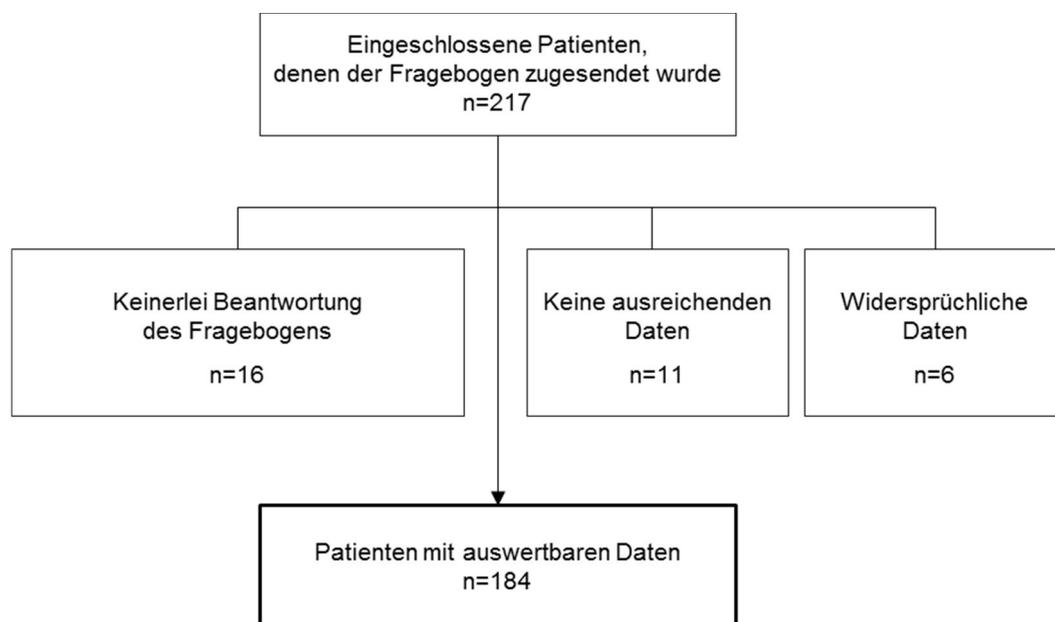
In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren, mit einer durch die MS-Zentren gesicherten Diagnose einer milden/moderaten RRMS und einer Therapie mit einer der in Tabelle 1 aufgeführten DMTs. Für die Therapieregime und Dosierungen der DMTs wurden die in Deutschland gültigen Fachinformationen berücksichtigt. Der Patienteneinschluss erfolgte unabhängig von der bereits vorliegenden Behandlungsdauer mit einer DMT, oder einer Vorbehandlung mit anderen DMTs. Ausschlusskriterien waren schwere kognitive Störungen sowie die Diagnose von entweder schubförmig remittierender Multipler Sklerose mit (hoch-)aktiver Verlaufsform, oder primär oder sekundär progredienter Multipler Sklerose. [1]

Insgesamt wurden 217 Patienten über einen Gesamtstudienzeitraum von 16 Monaten eingeschlossen, denen der PAQ entsprechend dem Studienprotokoll zugesendet wurde. Für die Analysen wurden Daten von Patienten berücksichtigt, von denen für mindestens zwei Visits und für Visit 4 (Teil II) auswertbare Fragebögen erhalten wurden. Nach diesen Kriterien waren Daten von 184 Patienten für die Analysen auswertbar

---

(vergleiche Abbildung 1). Für 33 Patienten wurden keine Daten berücksichtigt: Hiervon wurden für 16 Patienten keine Daten erhalten (keinerlei Beantwortung des PAQ), für 11 waren die Daten nicht ausreichend (im Verlauf wurde die Beantwortung der PAQ eingestellt; hiervon haben 3 Patienten die DMT Behandlung fortgesetzt, einer hat diese abgebrochen; für 7 war diesbezüglich keine Information verfügbar), und für 6 lagen widersprüchliche Daten vor (hiervon wurden 3 Patienten im Beobachtungszeitraum auf eine andere DMT eingestellt). Die Rücklaufquote der Fragebögen für die Visits 1 bis 4 betrug 84 bis 86%. 56,0% der Patienten berichteten mit der Papierform, 44,0% mit der elektronischen Form des PAQ. [1]

**Abbildung 1** Auswertbare Patientendaten



Quelle: Eigene Darstellung auf Grundlage von Lenz F, Harms L 2020 [1]

Von den 184 analysierten Patienten wurden 118 (64,1%) mit einer Self-injectable DMT behandelt, 66 (35,9%) mit einer Oral DMT. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen DMTs spiegelt die ambulante Versorgungsrealität in Deutschland angemessen wider. Das Alter der Patienten lag bei durchschnittlich 44,6 Jahren, 73,4% waren Frauen und die bereits erfolgte Gesamtbehandlungsdauer mit DMTs lag bei durchschnittlich 7,2 Jahren. [1] Tabelle IV zeigt die Ergebnisse zum Patientenkollektiv. Den Patienten standen die in Tabelle II gezeigten PSPs im gesamten Beobachtungszeitraum zur Verfügung; mögliche vorübergehende Einschränkungen oder Veränderungen der PSP-Angebote wurden nicht fortlaufend geprüft. [1]

**Tabelle IV** Patientenkollektiv, Kohorten

Patientenmerkmale	PSP Teilnahme			Gesamt
	PSP-Teilnehmer	Nicht-Teilnehmer	<i>P-Wert</i> <sup>a</sup>	
Alter (Jahre), Mittelwert; (SD)	42,9 (7,9)	44,7 (10,8)	0,53	44,6 (10,6)
Weiblich/ männlich (%)	71,4/ 28,6	73,5/ 26,5	0,86	73,4/ 26,6
Behandlungsdauer aktuelle DMT (Jahre), Mittelwert; (Min-Max)	5,3 (0,1-17,3)	4,7 (0,1-22,2)	0,86	4,8
Gesamtbehandlungsdauer DMT (Jahre), Mittelwert; (Min-Max)	7,0 (0,1-17,3)	7,2 (0,2-22,2)	0,77	7,2
<b>DMT, n (% Teilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer)</b>	<b>14 (7,6)</b>	<b>170 (92,4)</b>		<b>184</b>
<i>Self-injectable DMT</i>	13 (11,0)	105 (89,0)		118
Glatirameracetat sc 20mg Teva	1 (7,7)	12 (92,3)		13
Glatirameracetat sc 40mg Teva	6 (24,0)	19 (76,0)		25
Interferon beta-1a im	0	16 (100,0)		16
Peg-interferon beta-1a sc	1 (10,0)	9 (90,0)		10
Interferon beta-1a sc 22/44µg	1 (4,8)	20 (95,2)		21
Interferon beta-1b sc Bayer	4 (13,3)	26 (86,7)		30
Interferon beta-1b sc Novartis	0	3 (100,0)		3
<i>Oral DMT</i>	1 (1,5)	65 (98,5)		66
Dimethylfumarat	0	33 (100,0)		33
Teriflunomid	1 (3,0)	32 (97,0)		33

SD: Standardabweichung (standard deviation); Sc: subkutan; im: intramuskulär.

<sup>a</sup> *P*-Werte: Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten, T-test/ Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Daten.

Quelle: Lenz F, Harms L 2020 [1]

### 2.3 Analysen und Testverfahren

Die statistische Signifikanz für Datenanalysen wurde mit einem  $\alpha$ -Niveau von 0,05 getestet. Die Analyse normalverteilter Daten erfolgte über Varianz-Analysen. Kontinuierliche, nicht normalverteilte Daten wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U Tests analysiert. Dichotome bzw. kategoriale Daten wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat Tests oder des Binomial-Tests analysiert. Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte unter Verwendung von SPSS Statistik-Software (Version 26). [1]

---

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Patienten und PSP-Teilnahme

Von den 184 analysierten Patienten berichteten 14 (7,6%) die Teilnahme an einem PSP, 170 (92,4%) waren Nicht-Teilnehmer; von den Nicht-Teilnehmern berichteten 27 (14,7%) eine aktive Entscheidung gegen eine Teilnahme und 143 (77,7%), im Beobachtungszeitraum keine Kenntnis von einem PSP gehabt zu haben. Die Kohorten „PSP-Teilnehmer“ und „Nicht-Teilnehmer“ waren statistisch vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer mit der aktuellen DMT sowie Gesamtbehandlungsdauer mit DMTs ( $P$ -Werte: 0,53; 0,86; 0,86; 0,77), und über die teilnehmenden MS-Zentren verteilt. Die Behandlungsdauer der Patienten entsprach dem Querschnittscharakter der Studie. [1] Tabelle IV zeigt die Angaben zu den Kohorten.

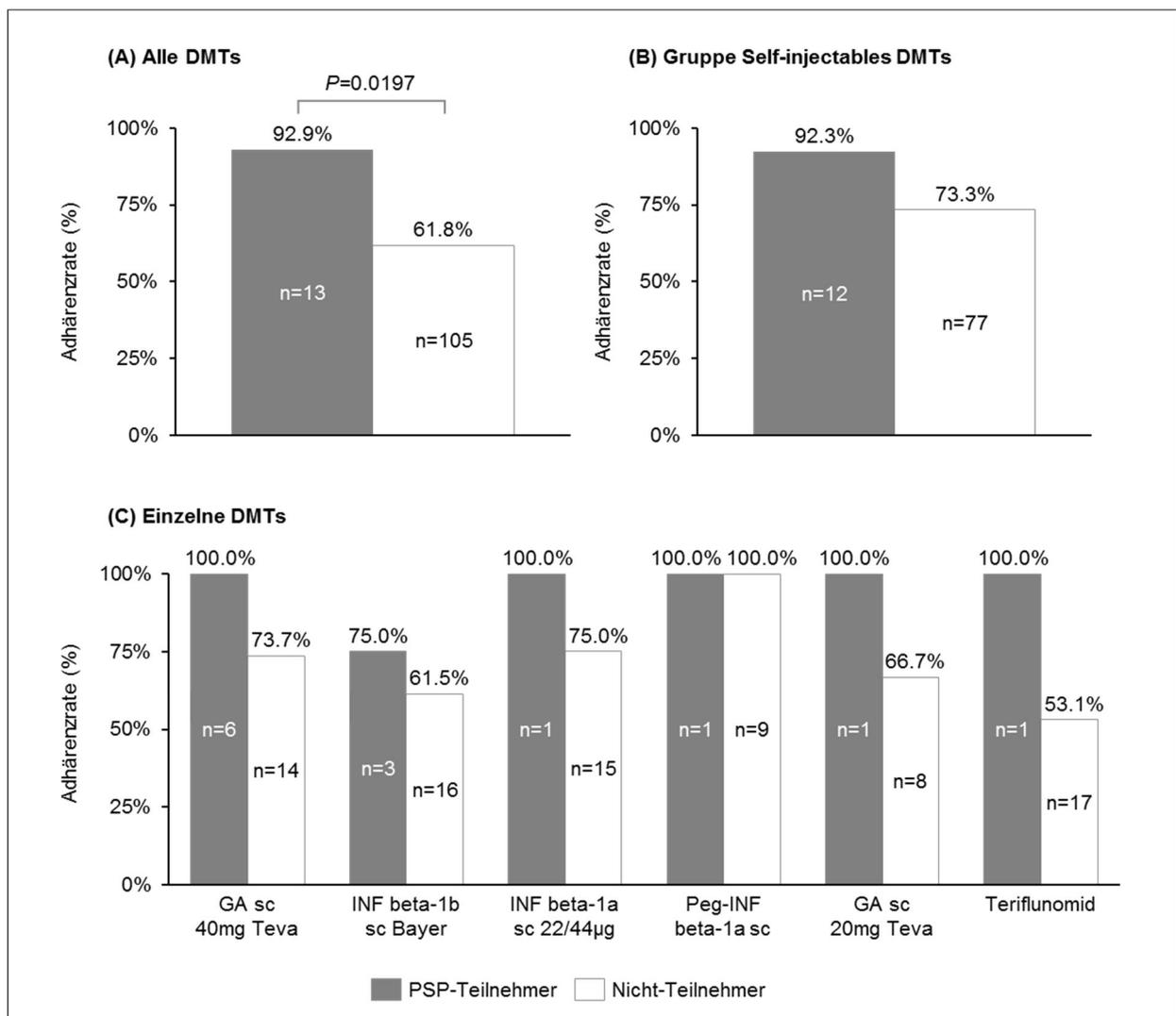
Die PSP-Teilnahmequote für alle DMTs lag bei 7,6% und war signifikant geringer (-29,4 Prozentpunkte; „%P“;  $P < 0,0001$ ) als Daten aus einer früheren Studie in Deutschland, für die Katsarava et al. eine Teilnahmequote von 37% für eine Self-injectable DMT bei kontinuierlicher Teilnahme für einen 12-Monatszeitraum berichteten [1,32].

Die PSP-Teilnahmequote unterschied sich im Vergleich einzelner DMTs; für 6 DMTs wurde mindestens ein Teilnehmer berichtet, für 3 DMTs nicht. Die Teilnahmequote war höher für Patienten in der Gruppe *Self-injectable DMTs* (11,0%) als für die Gruppe *Oral DMTs* (1,5%). Die höchsten Teilnahmequoten wurden für Glatirameracetat (GA) 40mg Teva (24,0%) und Interferon (INF) beta-1b sc Bayer (13,3%) berichtet, die geringsten Teilnahmequoten wurden für INF beta-1a im, INF beta-1b sc Novartis und Dimethylfumarat berichtet (jeweils 0%). Im Vergleich zum vorstehenden durch Katsarava et. al berichteten Referenzwert von 37% [32] war die berichtete Teilnahmequote signifikant geringer für die Gruppe *Self-injectable DMTs* (Differenz -26,0%P; Wert 11,0%;  $P < 0,0001$ ), und geringer für die DMT mit der höchsten berichteten Teilnahmequote, GA 40mg Teva (-13,0%P; 24,0%;  $P = 0,1334$ ). [1]

### 3.2 Adhärenzraten und -effekte

Die Adhärenzrate (Anteil der Patienten mit 100% Einnahme der DMT; vergleiche Abschnitt 2.2.2) war für alle DMTs betrachtet signifikant höher für PSP-Teilnehmer (Differenz +31,1%P; Wert 92,9%, entspricht 13 von 14 Patienten) als für Nicht-Teilnehmer (61,8%, 105 von 170) ( $P=0,0197$ ; siehe Abbildung 2,A); für PSPs wurde somit ein signifikant positiver Effekt auf die Adhärenz bei DMTs gezeigt. [1]

**Abbildung 2** Adhärenzraten PSP-Teilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer



Sc: subkutan; <sup>a</sup> P-Werte: Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten

Quelle: Lenz F, Harms L 2020 [1]; Darstellung modifiziert

Für die Gruppe *Self-injectable DMTs* war die Adhärenzrate für PSP-Teilnehmer höher (+19,0%P; 92,3%, entspricht 12 von 13 Patienten) als für Nicht-Teilnehmer (73,3%; 77 von 105) ( $P=0,1339$ ; vergleiche Abbildung 2,B) und zeigte somit einen positiven

---

Effekt von PSPs auf die Adhärenz. Mögliche Effekte für die Gruppe *Oral DMTs* wurden aufgrund der geringen PSP-Teilnahmequote (n=1) nicht analysiert. [1]

Für fünf einzelne DMTs war die Adhärenzrate für PSP-Teilnehmer höher (Bereich: +13,5%P bis +46,9%P) als für Nicht-Teilnehmer und zeigte somit positive Adhärenzeffekte der PSPs; für eine DMT war sie gleich. Für die DMTs mit den höchsten berichteten Teilnahmequoten der jeweiligen PSPs wurden positive Effekte von +26,3%P (GA 40mg Teva;  $P=0,1601$ ) und 13,5%P (INF beta-1b sc Bayer;  $P=0,6387$ ) im Vergleich PSP-Teilnehmer versus Nicht-Teilnehmer berichtet (vergleiche Abbildung 2,C). Adhärenzraten für DMTs, für die keine PSP-Teilnahme berichtet wurde, lagen bei 87,5% (entspricht 14 von 16 Patienten) für INF beta-1a, 33,3% (11 von 33) für Dimethylfumarat und 33,3% (1 von 3) für INF beta-1b sc Novartis (Daten nicht abgebildet). Die Adhärenzraten für Nicht-Teilnehmer waren signifikant höher für die Gruppe *Self-injectable DMTs* (73,3%; entspricht 77 von 105 Patienten) als für die Gruppe *Oral DMTs* (43,1%; 28 von 65; Daten nicht abgebildet) ( $P<0,0001$ ). [1]

### 3.3 PSP-Nutzung und Einstellungen der Teilnehmer

Ergänzend wurden die Nutzung der PSP-Angebote und die Einstellungen der teilnehmenden Patienten zu PSPs untersucht. Von den 14 PSP-Teilnehmern haben 11 (78,6%) die Nutzung des PSP bei Behandlungsbeginn mit der aktuellen DMT begonnen, 2 (14,3%) in einem Zeitraum von 0,7 bis 2,0 Jahren danach; für einen Teilnehmer (7,1%) wurden keine Angaben berichtet. 2 Teilnehmer (14,3%) berichteten eine regelmäßige Nutzung der PSP-Angebote von einmal bis mehrmals wöchentlich, 11 (78,6%) eine unregelmäßigere, weniger als wöchentliche Nutzung; ein Teilnehmer (7,1%) machte keine Angaben. Die am häufigsten genutzten PSP-Angebote waren Telefon-Services (85,7%; 12 von 14 Teilnehmern), eine geringere Nutzung wurde für Pflegeservices/Trainings (42,9%; 6 von 14), Online-Angebote (42,9%; 6 von 14) und Mobile Angebote (7,1%; 1 von 14) genannt. [1]

Zehn PSP-Teilnehmer (71,4%) berichteten, dass sich aus persönlicher Sicht die PSP-Angebote positiv auf die eigene Adhärenz zur DMT ausgewirkt haben; 3 Teilnehmer (21,4%) waren diesbezüglich unentschieden, ein Teilnehmer (7,1%) machte keine Angaben. 12 Teilnehmer (85,7%) berichteten, mit den PSP-Angeboten zufrieden zu sein, ein Teilnehmer (7,1%) war unentschieden; kein Teilnehmer berichtete diesbezüglich eine Unzufriedenheit, ein Teilnehmer (7,1%) machte keine Angaben. [1]

---

#### 4. DISKUSSION UND WEITERFÜHRENDE FRAGESTELLUNGEN

Der Adhärenz bei verlaufsmodifizierenden Arzneimitteltherapien, den DMTs, kommt in der MS eine entscheidende Bedeutung zu, da sie Einfluss auf den klinischen Behandlungserfolg hat [14-16]. MS-Patienten stehen im Therapiealltag oftmals vor Herausforderungen, Adhärenz einzuhalten; ihre Einstellungen und Verhaltensweisen wirken sich direkt auf diese aus. Hier setzen durch die Hersteller der DMTs angebotene Programme, die PSPs an mit der Zielsetzung, die Adhärenz der Patienten über edukative Service-Angebote zu steigern. Bisher liegen nur begrenzte Daten zu den Effekten dieser Programme vor, mit zumeist spezifischen Ergebnissen zu einzelnen DMTs und Versorgungssituationen [32-37]. Untersuchungen für ein vergleichbares Spektrum von Self-Injectable und Oral DMTs, in einem einheitlichen Versorgungskontext sind nicht bekannt.

Über die durchgeführte Studie wurden die Fragestellungen untersucht, welche Effekte PSPs auf die Adhärenz von MS-Patienten zu DMTs haben und wie hoch die Teilnahmequote der Patienten an den Programmen ist. Die Untersuchung erfolgte für ein Spektrum von Self-injectable und Oral DMTs für eine therapeutisch vergleichbare Patientenpopulation mit milder/moderater Verlaufsform der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Um praxisrelevante Einblicke zur ambulanten Versorgungssituation (*real-world data*) zu erhalten wurde die Adhärenz unabhängig von der erfolgten Behandlungsdauer mit DMTs, und über eine direkte Befragung der Patienten erhoben (*patient-reported outcomes*). [1]

PSP-Teilnehmer zeigten für alle DMTs betrachtet eine signifikant höhere Adhärenzrate (93%;  $P=0,0197$ ) als Nicht-Teilnehmer (62%). Dieses Ergebnis lässt sich über einen Vergleich zu Devonshire et al. einordnen, die in einer internationalen Studie mit derselben Adhärenz-Kennzahl für eine größere Patientenzahl ( $n=2566$ ) mit Self-injectable DMTs, jedoch ohne Erhebung einer möglichen PSP-Teilnahme, für alle DMTs insgesamt eine Adhärenzrate von 75% zeigen [21]; die Adhärenzrate für PSP-Teilnehmer war im Vergleich hierzu höher (+18%P) und für Nicht-Teilnehmer geringer (-13%P), was Anhaltspunkte für eine Bestätigung der ermittelten positiven Adhärenzeffekte von PSPs ableiten lässt. Frühere Studien, in denen ein Spektrum von Oral DMTs untersucht wurde, erfolgten mit anderen Adhärenz-Kennzahlen oder zur Beurteilung von Persistenz, und waren daher nicht vergleichbar [22,24]. 71% der Teilnehmer berichteten, den PSPs persönlich auch einen positiven Effekt auf die Adhärenz zuzuordnen, und 86% der

---

Teilnehmer waren mit den Service-Angeboten zufrieden. Herauszustellen ist, dass die Ergebnisse einen Adhärenz-Effekt der PSPs für einen längeren Zeitraum und Behandlungsverlauf zeigen, da die durchschnittliche Gesamtbehandlungszeit der Teilnehmer mit einer oder verschiedenen DMTs bei 7 Jahren lag. [1]

Die Ergebnisse zeigten weiter, dass lediglich 8% der in der Studie untersuchten Patienten PSP-Teilnehmer waren, was einer signifikant geringeren Teilnahmequote (-29,4%P;  $P < 0,0001$ ) entspricht als Ergebnisse, die in der Vergangenheit für eine einzelne DMT in Deutschland berichtet wurden (37%; vergleiche Katsarava et al.) [1,32]. Im Vergleich zu diesem Referenzwert war die Teilnahmequote für Self-injectable DMTs signifikant geringer (11,0%; -26,0%P;  $P < 0,0001$ ). Für einzelne DMTs wurden bis zu 24% Teilnahmequote berichtet, was einem geringeren Wert (-13,0%P;  $P = 0,1334$ ) gegenüber dem Referenzwert entspricht. Zudem waren PSP-Angebote lediglich 22% der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten bekannt. [1]

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich, dass MS-Patienten durch eine PSP-Teilnahme eine sinnvolle Unterstützung für die Therapieumsetzung erhalten können, die zu mehr Adhärenz und so zu besseren klinischen Ergebnissen führen kann, die jedoch wenig bekannt ist und nur begrenzt genutzt wird. Ärzte und MS-Krankenpflegekräfte sollten daher gemeinsam mit ihren MS-Patienten die Möglichkeit einer PSP-Teilnahme in Therapieentscheidungen und die Wahl einer DMT einbeziehen, und die Patienten bei der möglichen Einschreibung in ein PSP unterstützen [1]. Die Ergebnisse der Studie durch Katsarava et al. stützen diese Einschätzung: Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde den Patienten hier die PSP-Teilnahme aktiv angeboten, was eine mögliche Erklärung für die höhere Teilnahmequote vermuten lässt [32].

Ein weiteres Ergebnis der Studie ist, dass die Adhärenz von PSP Nicht-Teilnehmern mit einer Behandlung mit Self-injectable DMTs (73%) signifikant höher war als bei Nicht-Teilnehmern mit Oral DMTs (43%) [1]. Dabei waren die Ergebnisse für die Gruppe *Self-injectable DMTs* vergleichbar zu denen früherer Studien, die mit derselben Adhärenz-Kennzahl durchgeführt wurden [18]. Hieraus lässt sich ableiten, dass im realen Versorgungskontext bei längerer Behandlungsdauer möglicherweise höhere Adhärenz-Risiken bei einer Therapie mit Oral DMTs bestehen als bei Self-injectable DMTs; frühere Studien hatten für die frühe Phase nach Therapiebeginn eher vergleichbare Adhärenzraten für die beiden Gruppen der DMTs gezeigt [22]. Dieses Ergebnis überrascht, da die oralen Darreichungsformen in der Praxis typischerweise als anwendungsfreundlicher eingeschätzt werden als Injektionstherapien.

---

Ergänzt man dieser Überlegung höherer Adhärenz-Risiken bei Oral DMTs, dass die Studie positive Adhärenz-Effekte für PSPs und eine geringe PSP-Teilnahmequote bei Oral DMTs (<2%) gezeigt hat, und berücksichtigt einen positiven Zusammenhang zwischen Adhärenz und klinischen Ergebnissen [14-16], dann lässt sich ableiten: Eine PSP-unterstützte Therapie mit einer Self-injectable DMT führt möglicherweise zu höherer Adhärenz und somit auch zu geringeren Risiken für das Erreichen langfristiger Therapieziele als die Therapie mit einer Oral DMT. Ärzte sollten diese Überlegungen gemeinsam mit ihren MS-Patienten bei der Therapieentscheidung und Wahl einer DMT berücksichtigen, und die Einstellungen der Patienten sowie deren zu erwartendes Therapieverhalten prüfen. [1]

Für Ärzte bieten die Ergebnisse zudem praktische Anhaltspunkte zur Einschätzung der Adhärenzniveaus von Patienten mit Self-injectable oder Oral DMTs, mit einer PSP-Teilnahme oder ohne diese. Riñon et al. haben die mögliche Auswirkung eines Unterschätzens mangelnder Adhärenz auf die Beurteilung von Behandlungseffekten und ein etwaiges Erfordernis zur Therapieeskalation beschrieben [17]. Im Arzt-Patientengespräch kann so das individuelle Adhärenzniveau gezielt erörtert und für die individuelle DMT besser eingeordnet werden.

Aus den Ergebnissen der Studie lassen sich weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen ableiten:

- Für die einzelnen DMTs wurden unterschiedliche Adhärenz-Effekte und für die entsprechenden PSPs unterschiedliche Teilnahmequoten berichtet. Die Studie hat nicht untersucht, ob hier ein möglicher Zusammenhang zu Unterschieden bei den Service-Angeboten oder der Qualität einzelner PSPs besteht. Hierin könnte ein Ansatzpunkt für Versorgungsstudien bestehen, um weiterführende Erkenntnisse zum Potential von PSPs für positive Adhärenz-Effekte zu erhalten.
- Von den in der Studie erfassten 14 PSP-Teilnehmern wurde lediglich ein Teilnehmer mit einer Oral DMT behandelt, die PSP-Teilnahmequote bei Oral DMTs betrug <2%. Die Studie hat nicht untersucht, inwieweit ein möglicher Zusammenhang zwischen den oralen Darreichungsformen selbst und einer PSP-Teilnahme besteht. Hier könnte ein weiterer sinnvoller Ansatzpunkt für zukünftige Studien bestehen, um spezifische Erkenntnisse zur Adhärenz und Versorgung mit Oral DMTs zu erhalten, sowie den möglichen Einfluss der Darreichungsformen auf die vorliegenden Studienergebnisse weiter beurteilen zu können.

- 
- Die Studie hat nicht einen möglichen Zusammenhang zwischen Adhärenz-Effekten von PSPs und klinischen Ergebnissen für Self-injectable und Oral DMTs untersucht. Hier könnte ein Ansatzpunkt für weiterführende klinische Untersuchungen bestehen, zum Beispiel zu den vorstehend diskutierten möglichen Adhärenz-Risiken bei längerer Behandlungsdauer mit Oral DMTs.
  - Adhärenz-Effekte von PSPs wurden hinsichtlich der Versorgungssituation von MS-Patienten untersucht; unklar ist, welche möglichen Effekte auf die Versorgungskosten in der MS insgesamt bestehen. Hier könnte ein Ansatzpunkt für weiterführende gesundheitsökonomische Untersuchungen bestehen.

Für die Ergebnisse der Studie lassen sich mögliche Limitationen herausstellen. Kritisch betrachtet ist die berichtete Teilnahmequote an PSPs (8%) geringer als erwartet, wodurch sich möglicherweise eine Verzerrung bzw. begrenzte Aussagefähigkeit der Ergebnisse ergibt. Einerseits muss bei der Beurteilung dieser Teilnahmequote berücksichtigt werden, dass in der Studie Patienten mit einer DMT-Behandlungsdauer von bis zu 22 Jahren eingeschlossen wurden, die möglicherweise eine PSP- Teilnahme im Zeitverlauf abgebrochen haben. Andererseits deuten die Bekanntheit von PSP-Angeboten bei lediglich 22% der Teilnehmer (früheren PSP-Teilnehmern sollten diese Angebote zumindest bekannt sein) sowie der hohe Anteil von PSP-Teilnehmern, die PSP-Angebote seit Behandlungsbeginn mit der aktuellen DMT nutzen (79%; vergleiche Abschnitt 3.3), darauf hin, dass der Anteil solcher früherer PSP-Teilnehmer eher begrenzt sein könnte. Studien mit deutlich größeren Teilnehmerzahlen oder fokussierte Studien für ausgewählte DMTs könnten erlauben, die vorliegenden Ergebnisse weiterführend zu untersuchen. Zudem wurde die Adhärenz in der Studie direkt durch die teilnehmenden Patienten berichtet, jeweils für einen Zeitraum von 14 Tagen vor jedem Beobachtungszeitpunkt, unter Anwendung einer eher sensitiven Adhärenz-Kennzahl (100%, vollständige Einnahme entsprechend Therapieregime). Dabei wurde ein Spektrum von DMT-Therapieregimen von zweimal-täglicher bis zu einmal-zweiwöchentlicher Gabe untersucht. Der berichtete jeweils 14-tägige Beobachtungszeitraum wird als angemessen für sowohl eine zuverlässige Angabe bzw. Erinnerung durch die Patienten wie auch die Sensitivität der gewählten Adhärenz-Kennzahl betrachtet. Zudem wird das Toleranzniveau von 100% als angemessen für den Untersuchungsgegenstand eingeschätzt. Ein geringeres Toleranzniveau von 80% oder eine andere Adhärenz-Kennzahl, z.B. Anteil der tatsächlich eingenommenen

---

Einzel Dosen, könnten zu abweichenden absoluten Ergebnissen führen, lassen jedoch vergleichbare Ergebnisse für den Vergleich PSP-Teilnehmer versus Nicht-Teilnehmer erwarten. Hinsichtlich der verschiedenen DMT-Therapieregime können mit dem gewählten 14-tägigen Beobachtungszeitraum mögliche Unterschiede bei der durch die Patienten ermittelten und berichteten Adhärenz nicht vollständig ausgeschlossen werden, jedoch gilt dies gleichermaßen für PSP-Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer, und führt so zu vergleichbaren Ergebnissen. Kritisch anzumerken ist weiter, dass die berichteten Adhärenzraten möglicherweise durch die direkte Befragung der Patienten in Verbindung mit der eher sensitiven Adhärenz-Kennzahl beeinflusst wurden. Ein solcher Effekt bleibt jedoch fraglich, da die Befragung in zeitlichen Abständen und jeweils für einen zurückliegenden Zeitraum von 14 Tagen vor jedem Beobachtungszeitpunkt erfolgte. Zudem lässt die vorstehend diskutierte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen früherer Studien mit derselben Adhärenz-Kennzahl vermuten, dass ein möglicher Effekt auf die Aussagekraft der Adhärenzraten als eher gering einzuschätzen ist. Hinsichtlich des Vergleiches von PSP-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern ergeben sich wiederum vergleichbare Ergebnisse. Bei den PSP-Teilnehmern berichtete ein geringerer Anteil (21,4%) mit der elektronischen Form des PAQ als bei den Nicht-Teilnehmern (45,9%). Anhaltspunkte für einen möglichen Einfluss auf den Vergleich der Ergebnisse für PSP-Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer konnten nicht gefunden werden. Eine mögliche methodische Limitation besteht im Einsatz des PAQ als nicht validiertem Fragebogen, der jedoch hinsichtlich des Untersuchungsgegenstandes eine spezifische Datenerhebung und -auswertung ermöglichte. [1]

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass PSPs ein Potential für positive Adhärenz-Effekte bei der Behandlung mit DMTs bieten, die Programme jedoch nur durch einen geringen Anteil der MS-Patienten genutzt werden – und diesen auch nur begrenzt bekannt sind. Daher sollten Ärzte und Patienten bei der Therapieentscheidung im ambulanten Versorgungsalltag neben der Wirksamkeit und Sicherheit auch die mit einer DMT zu erwartende Adhärenz, sowie etwaige positive Adhärenz-Effekte aus einer PSP-Teilnahme berücksichtigen. Die Information der Patienten über ein PSP Angebot seitens des Arztes bzw. der MS-Krankenpflegekraft ist dabei ein relevanter Faktor für die Teilnahme der Patienten. [1]

---

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Lenz F, Harms L. The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study. *Adv Ther* 2020; 37: 2999-3009.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343: 938-952.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept, *Brain* 2006; 129: 606-616.
4. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, Khalil IA, Krohn KJ, Liang X, Naghavi M, Mokdad AH, Nixon MR, Reiner RC, Sartorius B, Smith M, Topor-Madry R, Werdecker A, Vos T, Feigin VL, Murray CJL. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 269-285.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2e Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose> (abgerufen 05.04.2019; inzwischen außer Kraft/ in Überarbeitung, Informationen über Deutsche Gesellschaft für Neurologie).
6. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der MS. Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland, *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09*. Berlin 2017. <https://doi.org/10.20364/VA-17.09>.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: 96-120.
8. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1604-1611.
9. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Multiple%20Sclerosis](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Sclerosis) (abgerufen 13.03.2019).

- 
10. European Medicines Agency.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/glatiramer-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001529/201711\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/glatiramer-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001529/201711_en.pdf) (abgerufen 13.03.2019).
  11. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23: 18-27.
  12. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019; 26: 27-40.
  13. Ghezzi A. European and American guidelines for multiple sclerosis treatment. *Neurol Ther* 2018; 7: 189-194.
  14. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011; 28: 51-61.
  15. Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: A cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 75-82.
  16. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017; 9: 251-260.
  17. Riñon A, Buch M, Holley D, Verdun E. The MS Choices Survey: findings of a study assessing physician and patient perspectives on living with and managing multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 629-643.
  18. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative Review of the Literature on Adherence to Disease-Modifying Therapies Among Patients with Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013; 19 (1 Suppl A): S24-S40.
  19. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, Jeffery D, Cohen B, Mankowski K, Guarnaccia J, Schaeffer L, Kanter R, Brandes D, Kaufman C, Duncan D, Marder E, Allen A, Harney J, Cooper J, Woo D, Stueve O, Racke M, Frohman EM. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; 256: 568-76.
  20. Melesse DY, Marrie RA, Blanchard JF, Yu BN, Evans C. Persistence to disease-modifying therapies for multiple sclerosis in a Canadian cohort. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 1093-1101.
  21. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, Suchet L, Hyde R, Balla I, Frohman EM, Kieseier BC, for the GAP Study Group. 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*. 2011; 18: 69-77.
22. Munsell M, Freaan M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 55-62.
  23. Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-World Adherence and Persistence to Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Patients Over 1 Year. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23: 844-852.
  24. Yoon EL, Cheong WL. Adherence to oral disease-modifying therapy in multiple sclerosis patients: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 104-108.
  25. Bayer, BETAPLUS Programm. <https://www.ms-gateway.de/patienten/betaplus> (abgerufen am 30.06.2019).
  26. Biogen, MS Service Programm. <http://www.ms-life.de/ms-service/> (abgerufen am 30.06.2019).
  27. MerckSerono, ADVEVA Programm: <https://www.leben-mit-ms.de/service> (abgerufen am 30.06.2019).
  28. Mylan, MeinService Programm. <https://www.mein-ms-service.de/de-de/patienten> (abgerufen am 30.06.2019).
  29. Novartis, MSUNDICH Programm. <https://www.msundich.de/fuer-patienten/service/uebersicht/> (abgerufen am 30.06.2019).
  30. Sanofi-Genzyme, MS-Begleiter Programm. <https://ms-begleiter.de/Patient/Login#> (abgerufen am 30.06.2019).
  31. Teva, Aktiv-mit-MS Programm. <https://www.aktiv-mit-ms.de/aktiv-mit-ms-programm/> (abgerufen am 30.06.2019).
  32. Katsarava Z, Ehlken B, Limmroth V, Taipale K, Patel SN, Niemczyk G, Rehberg-Weber K, Wernsdörfer C and for the C.A.R.E Study Group. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol* 2015 Sep22; 15: 170.
  33. Jones JL, Scheidt DJ, Kaushal RS, Carroll CA. Assessing the role of patient support services on adherence rates in patients using glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ* 2013; 16: 213-220.
  34. Roche J, McCarry Y, Mellors K. Enhanced patient support services improve patient persistence with multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:805-11.

- 
35. Monterroso J, Curlis J, Gribben L. THUR 180 Patient support program for RRMS patients treated with DMF. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: A24.
  36. Kohlmann T, Wang C, Lipinski J, Hadker N, Caffrey E, Epstein M, Sadasivan R, Gondek K. The Impact of a Patient Support Program for Multiple Sclerosis on Patient Satisfaction and Subjective Health Status, *J Neurosci Nurs* 2013; 45: E3-14.
  37. Freidel M, Ortler S, Fuchs A, Seibert S, Schuh K. Acceptance of the Extracare Program by Beta Interferon-Treated Patients With Multiple Sclerosis: Results of the Explore Study. *J Neurosci Nurs* 2015; 47: E31-39.
  38. Ganguli A, Clewell J, Shillington AC. The impact of patient support programs on adherence, clinical, humanistic, and economic patient outcomes: a targeted systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2016;10: 711-725.

---

## 6. ANHANG

### Patient Adherence Questionnaire (PAQ) - Prüfbogen

#### TEIL I DMT Adhärenz, Therapieverhalten, Einstellungen

---

##### Einstellungen

1. Haben Sie Vertrauen in die Wirksamkeit Ihres MS-Medikaments?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

2. Sind Sie aus Ihrer Sicht ausreichend über Wirkweise und Anwendung Ihres MS-Medikaments informiert?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

3. Ist die Injektion bzw. Einnahme Ihres MS-Medikaments für Sie grundsätzlich einfach?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

4. Ist die zeitgerechte Injektion bzw. Einnahme Ihres MS-Medikaments für Sie einfach?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

5. Gelingt es Ihnen, die Injektion bzw. Einnahme Ihres MS-Medikaments in Ihren Alltag zu integrieren?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

6. Überwiegen die Vorteile der Einnahme Ihres MS-Medikaments für Sie die Nachteile?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

7. Sind Sie motiviert, die Therapie mit Ihrem MS-Medikament fortzusetzen?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

8. Sind Sie motiviert, Ihr MS-Medikament entsprechend der Therapievorgaben Ihres Arztes zu injizieren bzw. einzunehmen?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

##### Therapieverhalten

9. Führen Sie die Therapie mit Ihrem MS-Medikament aktuell durch und haben diese nicht abgebrochen?

Ja, ich führe die Therapie durch

Nein, ich habe die Therapie nach vorheriger Rücksprache mit meinem Arzt abgebrochen

Nein, ich habe die Therapie inzwischen ohne Rücksprache mit meinem Arzt abgebrochen

Wenn Nein, Gründe für den Abbruch waren: \_\_\_\_\_

---

10. Vergessen Sie gelegentlich, Ihr MS-Medikament zu injizieren bzw. einzunehmen?

ja       nein

11. Injizieren bzw. nehmen Sie Ihr MS-Medikament ab und zu bewusst nicht, z.B. wenn es Ihnen gut geht?

ja       nein

12. Wenn Sie an die vergangenen 14 Tage zurückdenken, haben Sie einzelne Injektionen bzw. Tabletten Ihres MS-Medikaments nicht gemacht bzw. eingenommen? Bitte rechnen Sie dabei vom heutigen Tag zurück

ja       nein

13. Wie häufig haben Sie Ihr MS-Medikament in den vergangenen 14 Tagen insgesamt tatsächlich injiziert bzw. eingenommen? Bitte rechnen Sie dabei vom heutigen Tag zurück

Für Injektionstherapien: \_\_\_\_\_ Injektionen

Für Tabletten: \_\_\_\_\_ Einzeltabletten (bitte bei mehrmals täglicher Einnahme einzeln zählen)

14. Was waren die wesentlichen Gründe dafür, dass Sie Ihr MS-Medikament in den vergangenen 14 Tagen wie angegeben (Frage 13) nicht injiziert bzw. eingenommen haben? Bitte nennen Sie max. 2 Gründe

Injektion bzw. Einnahme vergessen

Nebenwirkungen des Medikaments und/ oder der Injektion

Keine Motivation, die Injektion bzw. Einnahme durchzuführen

Keine Möglichkeit, die Injektion bzw. Einnahme durchzuführen

Ich habe nach vorheriger Rücksprache mit meinem Arzt die Therapie für \_\_\_\_\_ Tage unterbrochen und dadurch \_\_\_\_\_ Injektionen/ Tabletten nicht gemacht bzw. eingenommen

Sonstige Gründe: \_\_\_\_\_

15. Haben Sie einen festen Tageszeitpunkt, zu dem Sie Ihr MS-Medikament injizieren bzw. einnehmen?

ja       nein

16. Gelingt es Ihnen, diesen Tageszeitpunkt regelmäßig einzuhalten?

ja       eher ja       ich bin unentschieden       eher nein       nein

---

## TEIL II PSP-Teilnahme

---

### Unterstützungsangebote

17. Haben Sie durch Ihr behandelndes MS-Zentrum eine unterstützende Einführung in die Injektion bzw. Einnahme Ihres aktuellen (oder zuletzt genommenen) MS-Medikaments erhalten?

Ja             Nein

Wenn Sie Frage 17 mit „Ja“ beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen 18 bis 20. Ansonsten machen Sie bitte mit Frage 21 weiter.

18. Welche der folgenden Unterstützungsangebote des MS-Zentrums haben Sie genutzt? Bitte nennen Sie alle Angebote, die Sie genutzt haben

Information/ Festlegung der Injektions- bzw. Einnahmezeitpunkte für das MS-Medikament

Injektionstraining/ Schwesternschulung

Informationen zu Patientengruppen

Informationen zu weiteren Service-Angeboten (z.B. Patientenprogramme des Herstellers des MS-Medikaments)

Sonstige: \_\_\_\_\_

19. Sind Sie mit diesen Unterstützungsangeboten zufrieden?

ja             eher ja     ich bin unentschieden     eher nein     nein

20. Haben sich die Unterstützungsangebote des MS-Zentrums aus Ihrer Sicht positiv auf Ihre Therapietreue ausgewirkt?

ja             eher ja     ich bin unentschieden     eher nein     nein

21. Nehmen Sie aktuell an einem durch den Hersteller Ihres aktuellen MS-Medikaments angebotenen Patientenprogramm teil, oder haben Sie in den vergangenen 6 Monaten teilgenommen?

Ja, ich nehme aktuell an einem solchen Patientenprogramm teil

Ja, ich habe in den vergangenen 6 Monaten teilgenommen, tue dies aber heute nicht mehr aktiv

Nein, ich habe mich gegen eine Teilnahme an einem solchen Patientenprogramm entschieden

Nein, ich kenne ein solches Patientenprogramm nicht

Wenn ja, wie ist der Name dieses Patientenprogramms: \_\_\_\_\_

Haben Sie sich für die Nutzung dieses Patientenprogramms registriert?  Ja     Nein

Wann haben Sie mit der Teilnahme an diesem Patientenprogramm begonnen?

mit Beginn der Therapie mit meinem aktuellen MS-Medikament

ca. \_\_\_\_ Wochen nach Beginn der Therapie mit meinem aktuellen MS-Medikament

---

Wenn Sie Frage 21 mit „Ja“ beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen 22 bis 25. Ansonsten machen Sie bitte mit Frage 26 weiter.

22. Welche der folgenden unterstützenden Angebote dieses Patientenprogramms des Herstellers haben Sie bisher genutzt? Bitte nennen Sie alle Angebote, die Sie genutzt haben

Injektionstrainings/ Schwesternschulungen; wie häufig: \_\_\_\_\_ Trainings/ Schulungen

Telefonhotline (Fragen, Materialbestellung etc.)

Online-Angebote (Newsletter, Informationen/ Materialbestellung, Online-Trainings, Communities etc.)

Injektions-/ Einnahmeerinnerungen über z.B. Online-Portal, Smartphone/ Tablet-Apps

23. Wie häufig haben Sie die unterstützenden Angebote des Patientenprogramms in den letzten 6 Monaten genutzt?

täglich  wöchentlich ca. \_\_\_\_\_ mal  monatlich ca. \_\_\_\_\_ mal

ich nutze die Angebote nicht regelmäßig

24. Sind Sie mit diesen Unterstützungsangeboten des Patientenprogramms zufrieden?

ja  eher ja  ich bin unentschieden  eher nein  nein

25. Haben sich die Unterstützungsangebote des Herstellers aus Ihrer Sicht positiv auf Ihre Therapietreue ausgewirkt?

ja  eher ja  ich bin unentschieden  eher nein  nein

26. Nutzen Sie (auch) die Angebote der Patientenprogramme anderer Hersteller von MS-Medikamenten?

nein

ja, ich nutze auch die frei zugänglichen Angebote anderer Hersteller

ja, ich bin (auch) für das folgende Patientenprogramm registriert (Name): \_\_\_\_\_

27. Sind Sie Mitglied in der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) und nutzen die unterstützenden Angebote der DMSG?

Ja  Nein

Wenn ja, welche der folgenden Unterstützungsangebote der DMSG haben Sie genutzt?

Online-Informationsangebote/ Materialien

Beratungsleistungen

Vorträge, Teilnahme an Patiententreffen

Sonstige: \_\_\_\_\_

28. Sind Sie Mitglied einer lokalen Patientengruppe an Ihrem Wohnort?

Ja  Nein

---

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Florian Lenz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Effekte von Patienten-Unterstützungsprogrammen auf die Adhärenz bei verlaufsmodifizierenden Arzneimitteltherapien von Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

30. April 2021

Unterschrift des Doktoranden  
(Florian Lenz)

---

## AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG

Erklärung über den Anteil von Herrn Florian Lenz, geboren in Bielefeld, an der erfolgten folgenden Publikation:

**Publikation:** Lenz F, Harms L. The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study. *Advances in Therapy* 2020; 37: 2999-3009. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01349-3>.

### Beitrag im Einzelnen

#### *Fragestellung*

Der Promovend hatte maßgeblichen Einfluss auf die im Rahmen der Promotion untersuchten Fragestellungen. Er hat diese eigenständig auf Grundlage praxisbasierter Einblicke in die Versorgungssituation von Patienten mit Multipler Sklerose sowie Literaturrecherchen zum Forschungsstand im Themenbereich entwickelt, und dem Betreuer mit konkreten Ansatzpunkten zum Untersuchungsgegenstand und der Abgrenzung der Fragestellung als Ausgangspunkt vorgeschlagen.

#### *Konzeption der Arbeit, Methoden*

Der Publikation liegen die Ergebnisse der durchgeführten nicht-interventionellen Studie zugrunde. Ausgehend von weiterführenden Recherchen zum Forschungsstand (siehe *TREATMENT ADHERENCE*) und der Beurteilung möglicher Methoden zur Datenerhebung hat der Promovend selbstständig das nicht-interventionelle Studiendesign mit Untersuchungsgegenstand und Studienprotokoll, den in der Studie als Prüfbogen verwendeten Adhärenz-Fragebogen (PAQ) und die Materialien zur Patienteninformation/-dokumentation durch die MS-Zentren entwickelt (siehe *METHODS*). Die Statistik- und Analyseplanung hat er ebenfalls selbstständig ausgearbeitet. Das finale Studienkonzept mit den Kriterien für das Patientenmaterial (Einschluss/ Ausschluss) wurden mit dem Betreuer festgelegt, die erforderlichen Ethikfreigaben wurden vom Promovenden eingeholt. Der Promovend hat selbstständig die Umsetzung der Studie geplant und vorbereitet. Die Unterstützung der beteiligten MS-Zentren beim Patienteneinschluss wurde mit Unterstützung des Betreuers organisiert. Zudem hat der Promovend den Betreuer in der Drittmittelbeschaffung zur Durchführung der klinischen Studie unterstützt, und die Zusammenarbeit mit einem Auftragsforschungsinstitut zur praktischen, administrativen Unterstützung der Befragung und Datenerfassung organisiert.

---

### *Studiendurchführung und Datenerhebung*

Die Koordination der Durchführung der nicht-interventionellen Studie mit Information, Schulung und Materialversorgung der beteiligten MS-Zentren für den Patienteneinschluss mit Dokumentation erfolgte über den Gesamtstudienzeitraum von 16 Monaten selbstständig durch den Promovenden. Durch das beteiligte Auftragsforschungsinstitut wurde die administrative Ausführung der Patientenbefragung mit dem zeitgerechten Versand des PAQ in Papierform und elektronischer Form gemäß Studienprotokoll, sowie dem administrativen Erfassen der Antworten der Teilnehmer im Studieninformationssystem mit Datenbank unterstützt. Zudem erfasste das Auftragsforschungsinstitut die Dokumentation der MS-Zentren zum Patienteneinschluss in der Datenbank. Das Monitoring und Reporting hinsichtlich des Studienfortschritts für Charité und die beteiligten MS-Zentren erfolgte selbstständig durch den Promovenden, unter Nutzung des Studieninformationssystems des Auftragsforschungsinstitutes.

### *Analysen und Ergebnisse*

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte unter selbstständiger Auswahl und Durchführung der geeigneten statistischen Tests durch den Promovenden, mit Einsatz standardisierter SPSS Statistik-Software (siehe *Analytical Objectives and Model*). Die Aufbereitung und Darstellung der Ergebnisse (siehe *RESULTS*), deren Interpretation wie Diskussion und Formulierung möglicher Limitationen (siehe *DISCUSSION*) erfolgten ebenfalls selbstständig.

### *Literaturrecherche*

Die Literaturrecherche und Auswahl der in der Publikation verwendeten Referenzen (siehe *REFERENCES*) erfolgten selbstständig durch den Promovenden, und wurden mit dem Betreuer beraten.

### *Verfassen der Publikation (Paper)*

Die Gliederung und inhaltliche Ausarbeitung sowie Formulierung der Publikation erfolgten maßgeblich durch den Promovenden. Er hat insbesondere die Abschnitte *ABSTRACT*, *KEY SUMMARY POINTS*, *TREATMENT ADHERENCE*, *METHODS*, *RESULTS* und den überwiegenden Teil des Abschnitts *DISCUSSION* maßgeblich verfasst. Die Abschnitte *Multiple Sclerosis Therapies* und *CONCLUSIONS*, sowie Teile des Abschnitts *DISCUSSION* wurden gemeinsam mit dem Betreuer verfasst. Der Promovend hat die Tabellen 1 bis 3 sowie die Abbildungen 1 und 2 selbstständig erstellt. Er hat die Anpassungen und Korrekturen aus den Reviews des Betreuers durchgeführt.

---

Die Manuskripteingabe und Koordination der Veröffentlichung erfolgten durch den Promovenden.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers  
(Prof. Dr. Lutz Harms)

Unterschrift des Doktoranden  
(Florian Lenz)

---

## AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

(QUELLE: ISI WEB OF KNOWLEDGE)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
Selected Categories: **“PHARMACOLOGY and PHARMACY”** Selected Category  
Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 267 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY	32,266	57.618	0.054890
2	PHARMACOLOGICAL REVIEWS	12,653	18.886	0.011950
3	ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS	36,350	15.519	0.037430
4	Annual Review of Pharmacology and Toxicology	7,820	12.103	0.009900
5	DRUG RESISTANCE UPDATES	2,856	11.708	0.003590
6	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES	12,317	11.523	0.018180
7	MEDICINAL RESEARCH REVIEWS	4,560	9.791	0.004920
8	PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	15,434	9.396	0.022540
9	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE	47,630	7.901	0.052240
10	ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	20,998	7.731	0.033430
11	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	25,672	7.160	0.039090
12	DRUG DISCOVERY TODAY	14,244	6.880	0.021560
13	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	442	6.723	0.001430
14	BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY	34,006	6.583	0.033440
15	CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	16,170	6.336	0.016950
16	Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology	738	6.214	0.000540
17	Acta Pharmaceutica Sinica B	2,418	5.808	0.004930
18	PHARMACOLOGICAL RESEARCH	11,583	5.574	0.017940
19	Neurotherapeutics	4,475	5.552	0.009060
20	Expert Opinion on Drug Delivery	6,666	5.400	0.008980
21	CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY	6,511	5.203	0.010500

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	30,927	5.113	0.048620
23	DRUGS	10,520	4.993	0.013240
24	BIODRUGS	1,685	4.903	0.003370
25	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY	27,370	4.825	0.021340
26	Pharmaceutics	1,482	4.773	0.002320
27	ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY	65,138	4.715	0.086660
28	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS	16,651	4.708	0.016480
29	DRUG METABOLISM REVIEWS	2,590	4.702	0.002050
30	CLINICAL PHARMACOKINETICS	8,333	4.680	0.009020
31	EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS	4,703	4.621	0.008050
32	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	11,529	4.615	0.017010
33	Current Neuropharmacology	3,508	4.568	0.005650
34	International Journal of Nanomedicine	20,118	4.471	0.027780
35	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,488	4.468	0.015500
36	Therapeutic Advances in Chronic Disease	655	4.455	0.001750
37	Journal of Pharmaceutical Analysis	1,084	4.440	0.002050
38	Expert Opinion on Drug Discovery	3,097	4.421	0.006350
39	MOLECULAR PHARMACEUTICS	16,792	4.396	0.028020
40	NEUROPHARMACOLOGY	20,604	4.367	0.034460
41	PROGRESS IN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	10,674	4.315	0.012400
42	JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS	25,908	4.257	0.021150
43	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,460	4.221	0.010120

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
44	INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS	47,453	4.213	0.038610
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,551	4.207	0.012320
46	CNS DRUGS	4,602	4.192	0.007190
47	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,109	4.181	0.003140
48	PHYTOMEDICINE	9,672	4.180	0.008250
49	JOURNAL OF FOOD AND DRUG ANALYSIS	3,071	4.176	0.004580
50	ANTIVIRAL RESEARCH	8,440	4.130	0.015980
51	EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS	4,587	4.031	0.006810
52	Asian Journal of Pharmaceutical Sciences	1,525	4.016	0.003060
53	ACTA PHARMACOLOGICA SINICA	8,687	4.010	0.009090
54	PHARMACEUTICAL RESEARCH	21,414	3.896	0.013960
55	CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY	16,061	3.894	0.014550
56	Journal of Neuroimmune Pharmacology	2,486	3.870	0.004750
57	BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY	14,156	3.867	0.018850
58	MOLECULAR PHARMACOLOGY	17,317	3.853	0.013060
59	Frontiers in Pharmacology	11,518	3.845	0.028560
60	DRUG DELIVERY	4,394	3.829	0.006330
61	PHYTOTHERAPY RESEARCH	13,215	3.766	0.008690
62	BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY	14,983	3.743	0.023480
63	PHARMACOECONOMICS	4,775	3.705	0.009090
64	EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS	2,949	3.699	0.005460
65	SAUDI PHARMACEUTICAL JOURNAL	2,321	3.643	0.003870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
66	JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS	29,102	3.615	0.016920
67	TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY	19,624	3.585	0.016720
68	Journal of Clinical Lipidology	2,951	3.581	0.007840
69	TOXICOLOGY	13,936	3.547	0.009240
70	AAPS Journal	5,918	3.545	0.009160
71	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES	13,111	3.532	0.014740
72	DRUG SAFETY	5,301	3.526	0.006980
73	PHARMACOGENOMICS JOURNAL	2,744	3.503	0.004600
74	Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology	3,776	3.487	0.006310
75	Expert Review of Neurotherapeutics	4,057	3.453	0.006360
76	LIFE SCIENCES	21,687	3.448	0.016400
77	PSYCHOPHARMACOLOGY	23,565	3.424	0.022260
78	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY	35,034	3.414	0.025200
79	CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS	11,103	3.407	0.011810
80	CNS Neuroscience & Therapeutics	2,993	3.394	0.005990
81	INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY	12,311	3.361	0.016340
82	DRUG METABOLISM AND DISPOSITION	14,547	3.354	0.011300
83	VASCULAR PHARMACOLOGY	2,884	3.330	0.004760
84	JOURNAL OF DRUG TARGETING	3,484	3.277	0.003020
85	NEUROTOXICOLOGY	7,180	3.263	0.007100
86	ADVANCES IN THERAPY	3,008	3.260	0.006540

---

## **PUBLIKATION**

Lenz Florian, Harms Lutz. The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study. *Advances in Therapy* 2020; Volume 37: 2999-3009.

<https://doi.org/10.1007/s12325-020-01349-3>,

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



# The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study

Florian Lenz · Lutz Harms

Received: February 26, 2020 / Published online: April 24, 2020  
© The Author(s) 2020

## ABSTRACT

**Introduction:** Disease-modifying therapies (DMTs) in multiple sclerosis (MS) are chronic therapies, and patients are likely to face challenges in adhering to DMT dosing regimens over time. DMT manufacturers offer patient support programs (PSPs) to increase adherence. PSPs are managed offerings typically encompassing nurse services, phone services, online resources, or mobile offerings. This study evaluated whether PSPs have a positive impact on adherence to DMTs among patients with mild-to-moderate relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in Germany, independent of the treatment duration on DMT.

**Methods:** This was a non-interventional, prospective, cross-sectional, multi-center study with patient-reported outcomes. Patients reported their DMT adherence using patient adherence questionnaires at four visits during an observation period of 24 weeks; PSP participation for this period was reported at the last visit. The primary objective was to evaluate the impact of PSPs on adherence across different

DMTs by comparing patients with PSP participation versus no participation; adherence was defined as not missing a single dose of DMT.

**Results:** One hundred eighty-four patients were analyzed (mean age: 44.6 years; 73.4% female; mean time on DMT: 7.2 years). Adherence across DMTs was significantly higher for PSP participants (92.9%) compared with non-participants (61.8%) ( $P = 0.0197$ ). The observed rate of PSP participation (7.6%) was significantly lower than reported in earlier studies ( $P < 0.0001$ ); PSP awareness among patients analyzed was low (22.3%).

**Conclusion:** We consider this study to have shown that PSPs have a positive impact on adherence to DMTs in MS, independent of the treatment duration on DMT. The majority of PSP participants also believe in this positive effect. PSP participation and patient awareness were low, and real-world adherence levels were found to be higher with self-injectable DMTs than with oral DMTs. In summary, physicians should actively advise patients with MS to participate in PSPs and, together with their patients, consider achievable real-world adherence under different DMTs when deciding MS treatment strategies.

**Digital Features** To view digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12124170>.

F. Lenz · L. Harms (✉)  
Department of Neurology With Experimental  
Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin,  
Berlin, Germany  
e-mail: ms-ambulanz@charite.de

**Keywords:** Adherence; Compliance; Disease-modifying therapy; Multiple sclerosis; Patient-reported; Patient support program; Patient service; Real-world

## Key Summary Points

### *Why carry out this study?*

Patients and healthcare professionals commonly consider patient support programs (PSPs) to increase adherence to disease-modifying therapies (DMTs) in multiple sclerosis (MS). PSP impact has been evaluated mostly for persistence (continuation) and for single DMTs, less for adherence (DMT dosing behavior over time) and across a spectrum of DMTs.

The aim of this study was to evaluate whether PSPs have a positive impact on adherence across a range of DMTs for first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), independent of the treatment duration, in a real-world setting in Germany.

### *What was learned from the study?*

PSPs have a positive impact on adherence to DMTs, independent of the treatment duration on DMT.

PSP participation and patient awareness were low; real-world adherence levels were found to be higher with self-injectable DMTs than with oral DMTs.

In conclusion, physicians should actively advise patients with MS to participate in PSPs and, together with their patients, consider achievable real-world adherence under different DMTs when deciding MS treatment strategies.

## INTRODUCTION

### Multiple Sclerosis Therapies

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune inflammatory disease of the central nervous system characterized by relapsing disease activity and eventually progressive

degeneration [1]. The majority of patients (85–90%) present with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) at onset; for RRMS the periodic acute relapse followed by remission is the exclusive clinical expression without clinical disease progression. RRMS may convert to a secondary progressive MS over time. In 10–15% of patients a primary progressive form of MS is diagnosed at onset [2]. MS prevalence in Germany is approximately 120,000–224,000 cases, making MS the most common chronic disease of the central nervous system [3–5].

A curative treatment for MS does not exist. Disease-modifying therapies (DMTs) are the mainstay of current treatment strategies and aim at reducing the inflammation resulting in relapses and potentially disability progression [6]. Recent years have seen a large expansion in DMTs available in Europe, with 12 drugs approved by the end of 2017 [7, 8]. The spectrum of DMTs with (patient) self-injectable, infusion and oral formulations offers expanded opportunities, but adds complexity as several factors need to be considered in clinical practice: mechanism of action, risk profiles, route of administration, monitoring requirements, or patient expectations and routines [9]. DMT regimens differ by dosing frequency and complexity, and their integration in daily routines of patients with MS is important for successful treatment execution. German MS guidelines support the first-line treatment of RRMS patients with mild-to-moderate disease activity with self-injectable and oral DMTs as listed in Table 1 [4].

## TREATMENT ADHERENCE

DMTs are chronic therapies administered on an ongoing basis. Patients are likely to face challenges in adhering to the prescribed DMT dosing schedule; adherence leads to better clinical outcomes [10–12]. Adherence differs from persistence: persistence is most commonly reported as patients either discontinuing treatment or showing significant gaps in treatment execution, whereas the concept of adherence rates encompasses the actual amount of DMT doses

**Table 1** Self-injectable and oral DMTs

Type	Active substance	Dosing regimen, formulation	DMT brand name, manufacturer <sup>a</sup>
Self-injectable DMT	Glatiramer acetate sc	20 mg od/40 mg tiw	Clift®, Mylan; Copaxone®, Teva
	Interferon beta-1a im	30 µg weekly	Avonex®, Biogen
	Peg-interferon beta-1a sc	125 µg q2w	Plegridy®, Biogen
	Interferon beta-1a sc	22/44 µg tiw	Rebif®, MerckSerono
	Interferon beta-1b sc	250 µg eod	Betaferon®, Bayer; Extavia®, Novartis
Oral DMT	Dimethyl fumarate	240 mg twice daily	Tecfidera®, Biogen
	Teriflunomide	14 mg od	Aubagio®; Sanofi-Genzyme

Sc subcutaneous, im intramuscular, od once daily, tiw three times weekly, q2w every 2 weeks, eod every other day

<sup>a</sup> Brand names are registered trademarks

administered by patients over a defined period of time, including possible non-persistence [13].

Adherence rates published for self-injectable DMTs range from 49 to 88%, depending on the study design and definition of adherence rates, and show sensitivity to dosing frequency/complexity and route of administration. Most common factors for non-adherence are forgetfulness, lack of motivation and treatment side effects [13–15]. The recent introduction of oral DMTs was expected to benefit adherence; however, adherence rates, sensitivity to dosing frequency/complexity and factors for non-adherence have been shown to be rather comparable to those for self-injectable DMTs [16–18].

DMT non-adherence is directly affected by patient beliefs and behaviors. There is an unmet need for effective care management and support. DMT manufacturers pursue different strategies to support adherence including simplification of formulation/dosing regimens, innovative injectable devices and commonly offered patient support programs (PSPs).

### Patient Support Programs

PSPs are managed service offerings provided by DMT manufacturers; a unique definition does not exist, and PSP implementation in Europe is subject to individual country regulation. PSPs are optional services beyond insured standard of

care and aim at directly educating patient beliefs and behaviors to increase adherence.

In Germany, DMT manufacturers offer PSPs with different services types (see Table 2); details such as content, communication channels or third-party service partnerships may vary between manufacturers and individual DMTs. Patients are typically enrolled in cooperation with MS centers and selected service types may only be accessible for patients treated with an individual DMT [19–25]. Data on PSP participation in MS are limited; participation rates in studies range from 37–70% in Germany and other countries [26, 27]. DMT manufacturers in Germany cited participation rates of up to 75%.

### Study Interest

Patients and healthcare professionals commonly consider PSPs to increase adherence. PSPs have been evaluated for their impact on persistence following treatment initiation or for patient satisfaction, mostly for single DMTs, and in different countries [26–31]. The aim of this study was to evaluate whether PSPs have a positive impact on adherence to DMTs supported for first-line treatment in mild-to-moderate RRMS in Germany across a spectrum of different therapies, independent of the treatment duration on DMT.

**Table 2** Manufacturer PSPs in Germany

Manufacturer	PSP name <sup>a</sup>	PSP service types <sup>b</sup>			
		Nurse services	Phone services	Online resources	Mobile offerings
Bayer	Betaplus, MS Gateway [19]	X	X	X	X
Biogen	MS Life, GemeinsamStark [20]	X	X	X	X
MerckSerono	Adveva (Rebistar) [21]	(X)	X	X	X
Mylan	Mein MS Service [22]	(X)	X	X	
Novartis	MSUNDICH, Extracare [23]	X	X	X	X
Sanofi-Genzyme	MS Begleiter [24]	(X)	X	X	X
Teva	Aktiv mit MS [25]	X	X	X	X

“X” for confirmed, “(X)” for indicated service type availability; not all services may be continuously available

<sup>a</sup> PSP names may be registered trademarks

<sup>b</sup> Service type information per public sources

## METHODS

### Study Design

This was a non-interventional, prospective, multi-center study evaluating the impact of PSPs on adherence to DMTs supported for first-line treatment in mild-to-moderate RRMS in Germany as assessed by patient-reported outcomes. Eight participating MS centers enrolled patients and asked them to complete either paper-based or electronic case report forms of the DMT patient adherence questionnaire (PAQ), with Charité as coordinating study center.

Patients were eligible if 18–60 years of age, with a confirmed diagnosis of mild-to-moderate RRMS and treated with a DMT listed in Table 1. DMT dosages were per national requirements. Patients were enrolled independent of their time on current DMT or a prior treatment with other DMTs. Exclusion criteria encompassed severe cognitive impairment, RRMS with high disease activity and primary or secondary progressive MS.

Ethics committee approvals were obtained before study initiation from Charité Universitätsmedizin Berlin and the State Chamber of

Medicine Brandenburg. All patients provided written informed consent for study participation and data processing.

### Analytical Objectives and Model

The primary objective of this study was to evaluate whether PSPs have a positive impact on adherence across different DMTs by comparing patients with PSP participation (“participants”) versus patients without PSP participation (“non-participants”). Adherence was defined as not missing a single dose of DMT (100%) at each visit of the observation period, measured with the PAQ. A consensus on an acceptable level of DMT adherence does not exist; most studies use cutoff levels of 80–100% [14, 15]. We decided to use the 100% threshold to provide adequate sensitivity for our study objectives. Secondary objectives were to evaluate patient participation levels in PSPs and participants’ use of PSP service types and beliefs in PSP effects.

Statistical significance was tested at an  $\alpha$ -level of 0.05. Normally distributed data were analyzed using variance models. For continuous, not normally distributed data the Mann–Whitney *U* test and for dichotomous/

binary data either the chi-square or binomial test was used. Statistical analysis was performed using SPSS version 26 software.

### Protocol and Patient-Reported Outcomes

The study sites obtained written informed consent from the patients prior to initiating any study-related procedure. They enrolled eligible patients, documented inclusion and exclusion criteria, medical history and medication, and asked patients to answer the PAQ at four visits during the observation period of 24 weeks (168 days). The study sites made no study-related active indication for a PSP participation to patients.

Patients received the paper-based or electronic PAQ directly from and reported directly to Charité. The PAQ for visit 1 to visit 4 included 16 questions covering DMT dosing behavior and patient beliefs for a 14-day period before each visit. The PAQ for visit 4 comprised an additional 12 questions covering PSP participation during the whole observation period.

## RESULTS

### Participants and Patient Support

Two hundred seventeen patients were enrolled by eight MS centers over a 10-month period. Data were analyzed for 184 patients; 103 (56.0%) patients reported with paper-based and 81 (44.0%) with electronic case report forms. Thirty-three patients were excluded from analysis: 16 patients did not report any data, 11 discontinued reporting (of which 3 continued on DMT and 1 discontinued DMT; for 7 no information was available), and 6 had conflicting data (of which 3 changed DMT during reporting). Of the 184 patients analyzed, 118 (64.1%) patients were treated with self-injectable DMTs and 66 (35.9%) with oral DMTs (Table 3). Patients were well matched by individual DMT versus country-specific treatment practices. PSP offerings were available during the observation period as shown in Table 2.

Of the 184 patients analyzed, 14 (7.6%) reported a PSP participation; 170 (92.4%) patients reported no PSP participation, including 27 (14.7%) reporting an active decision against a PSP participation and 143 (77.7%) reporting no awareness of a PSP offering (data not shown). PSP participants and non-participants were statistically comparable in age, gender, duration on current DMT and total duration on DMT ( $P = 0.53$ ;  $0.86$ ;  $0.86$ ;  $0.77$ ) and well distributed across MS centers; DMT duration data reflected the cross-sectional study characteristics. PSP participation varied across DMTs and was higher for patients treated with self-injectable DMTs (11.0%) compared with oral DMTs (1.5%); it was highest with glatiramer acetate (GA) 40 mg Teva (24.0%) and interferon (INF) beta-1b sc Bayer (13.3%) and lowest with INF beta-1a im, INF beta-1b sc Novartis and dimethyl fumarate (0%).

The observed PSP participation rate for all DMTs (7.6%) was significantly lower [ $-29.4$  percent points (pp);  $P < 0.0001$ ] than data from a real-world study with a self-injectable DMT at 12-month follow-up in Germany (37%) [26]; versus these reference data, participation was significantly lower ( $-26.0$  pp) for self-injectable DMTs (11.0%;  $P < 0.0001$ ) and lower ( $-13.0$  pp) for the highest reported participation for an individual DMT (GA 40 mg Teva; 24.0%;  $P = 0.1334$ ).

### Adherence Effects

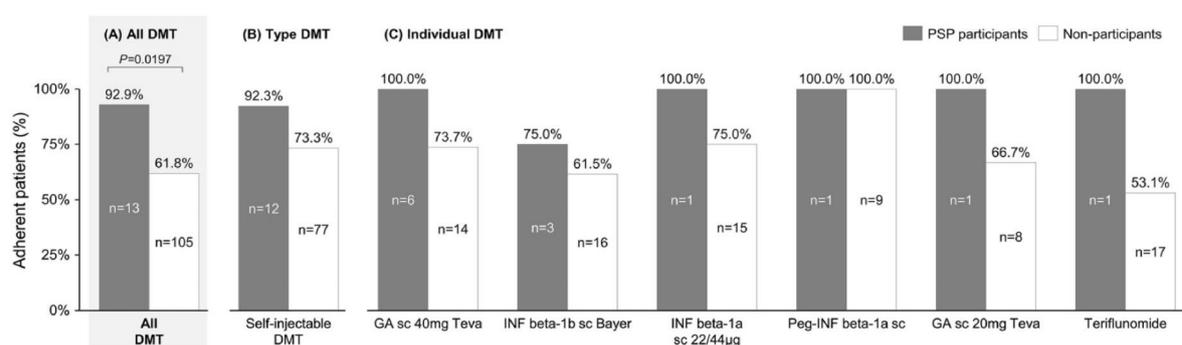
Adherence rates for all DMTs were significantly higher for PSP participants (92.9%;  $+31.1$  pp;  $n = 13$ ) compared with non-participants (61.8%;  $n = 105$ ;  $P = 0.0197$ ) (Fig. 1a). For self-injectable DMTs, adherence rates were higher ( $+19.0$  pp) for PSP participants (92.3%;  $n = 12$ ) versus non-participants (73.3%;  $n = 77$ ) ( $P = 0.1339$ ) (Fig. 1b); adherence effects for oral DMTs were not analyzed because of low PSP participation ( $n = 1$ ). PSP participation was reported for six individual DMTs; adherence rates for five DMTs were higher (range:  $+13.5$  to  $+46.9$  pp) for participants versus non-participants; for one it was similar. For DMTs with the highest reported PSP participation,

**Table 3** Patient characteristics

Patient characteristics	PSP participation			Total
	PSP participants	Non-participants	<i>P</i> value <sup>a</sup>	
Age(years), mean; (SD)	42.9 (7.9)	44.7 (10.8)	0.53	44.6 (10.6)
Female/male (%)	71.4/ 28.6	73.5/ 26.5	0.86	73.4/ 26.6
Duration current DMT (years), mean; (min–max)	5.3 (0.1–17.3)	4.7 (0.1–22.2)	0.86	4.8
Total duration DMT (years), mean; (min–max)	7.0 (0.1–17.3)	7.2 (0.2–22.2)	0.77	7.2
DMT, <i>n</i> (% PSP vs. no PSP)	<b>14 (7.6)</b>	<b>170 (92.4)</b>		<b>184</b>
Self-injectable DMT	13 (11.0)	105 (89.0)		118
Glatiramer acetate sc 20 mg Teva	1 (7.7)	12 (92.3)		13
Glatiramer acetate sc 40 mg Teva	6 (24.0)	19 (76.0)		25
Interferon beta-1a im	0	16 (100.0)		16
Peg- Interferon beta-1a sc	1 (10.0)	9 (90.0)		10
Interferon beta-1a sc 22/44 µg	1 (4.8)	20 (95.2)		21
Interferon beta-1b sc Bayer	4 (13.3)	26 (86.7)		30
Interferon beta-1b sc Novartis	0	3 (100.0)		3
Oral DMT	1 (1.5)	65 (98.5)		66
Dimethyl fumarate	0	33 (100.0)		33
Teriflunomide	1 (3.0)	32 (97.0)		33

SD standard deviation, *sc* subcutaneous, *im* intramuscular

<sup>a</sup> *P* values calculated using chi-square test for categorical data and *t*-test or Mann-Whitney *U* test for continuous data



**Fig. 1** Adherence rates for PSP participants vs. non-participants. *Sc* subcutaneous. *P* values calculated using chi-square test for categorical data

adherence effects were + 26.3 pp (GA 40 mg Teva; *P* = 0.1601) and + 13.5 pp (INF beta-1b sc Bayer; *P* = 0.6387) (Fig. 1, C). Adherence rates

for DMTs with no reported PSP participation were 87.5% (*n* = 14) for INF beta-1a im, 33.3% (*n* = 1) for INF beta-1b sc Novartis and 33.3%

(*n* = 11) for dimethyl fumarate (data not shown). Adherence rates for non-participants were significantly higher with self-injectable DMTs (73.3%; *n* = 77) compared with oral DMTs (43.1%; *n* = 28; *P* < 0.0001).

### PSP Participants' Use and Beliefs

Of the 14 PSP participants, 11 (78.6%) started using the PSP with current DMT initiation and 2 (14.3%) during a period of 0.7–2.0 years following initiation; for 1 participant (7.1%) no information was available. Two participants (14.3%) cited a rather frequent PSP use of one or more times weekly, 11 (78.6%) a rather irregular, less than weekly use; for one participant (7.1%) no information was available. The most common service type used by participants was phone services (85.7%; *n* = 12). Nurse services (42.9%; *n* = 6), online resources (42.9%; *n* = 6) and mobile offerings (7.1%; *n* = 1) were cited less often (data not shown).

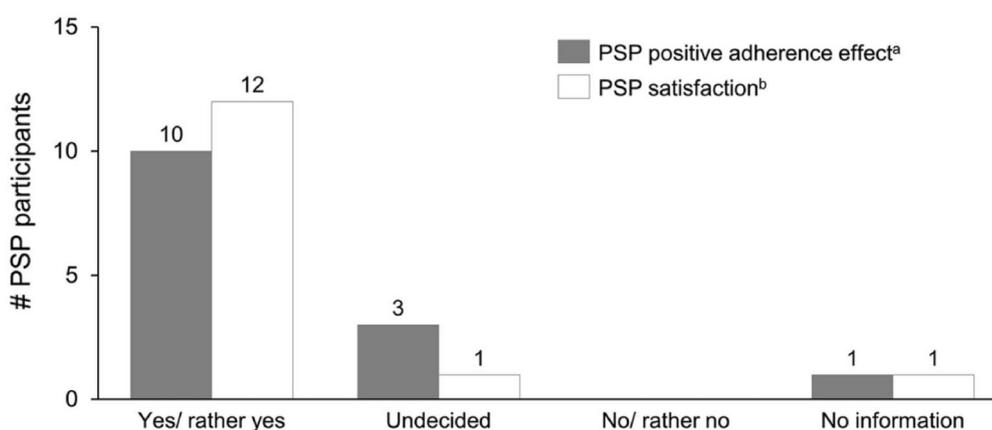
Ten participants (71.4%) considered the PSP to have a positive effect on their DMT adherence; three (21.4%) were undecided, and no participant considered no such effect; for 1 participant (7.1%) no information was available. Twelve participants (85.7%) reported satisfaction with PSP services; one (7.1%) was undecided, and no participant reported having

no satisfaction; for one participant (7.1%) no information was available (Fig. 2).

## DISCUSSION

The objective of this study was to evaluate whether PSPs have a positive impact on adherence to DMTs in mild-to-moderate RRMS across different DMTs and independent of the treatment duration on DMT. Therefore, we decided to include patients treated with a DMT supported for first-line treatment in mild-to-moderate RRMS in Germany to study a rather homogeneous patient population and spectrum of DMTs and applied a cross-sectional setup. Therefore, we chose a sensitive adherence measure and patient-reported outcomes on adherence, as assessed using DMT adherence questionnaires, as a valid and reliable measurement of real-world treatment behaviors; questionnaire return was high with > 80% consistently. By surveying PSP participation at the last visit, we consider we gained an unbiased, relevant view to evaluate adherence for PSP participants versus non-participants. Our study did not evaluate PSP impact on clinical outcomes; a positive correlation with adherence is assumed [10–12].

PSP participants showed significantly higher adherence (93%) than non-participants (62%); most PSP participants (71%) also stated a belief



**Fig. 2** PSP participant beliefs about adherence effects, satisfaction. <sup>a</sup>Question: Do you consider the PSP service offerings of the DMT manufacturer to have a positive

effect on your adherence? <sup>b</sup>Question: Are you satisfied with the service offerings of the PSP?

in such an effect and mostly (86%) satisfaction with PSP offerings. PSP participation (8%; up to 24% for individual DMTs) and patient awareness (22%) were surprisingly low; participation was significantly lower than data reported in earlier studies [26]. The positive adherence impact of PSPs was shown for patients with longer time on DMT treatment (mean duration: 7 years) and potentially a change of DMT. These results show that physicians should make PSP participation an integral part of the physician-patient dialogue and actively advise patients with MS to participate in PSP, also because physicians can support patient enrollment; participation was higher in studies where physicians actively offered PSP participation [26].

Adherence rates for PSP non-participants were significantly higher with self-injectable DMTs (73%) than with oral DMTs (43%); results for self-injectable DMTs were consistent with those from earlier studies using similar adherence measures [14]. This shows that a more pronounced real-world adherence challenge exists with oral DMTs compared with self-injectable DMTs with longer treatment duration; earlier studies showed rather comparable adherence levels for the initial phase after DMT initiation [16]. This result is unexpected as an oral formulation is easier to administer compared with a self-injectable formulation. Furthermore, PSP participants with self-injectables DMTs reported higher adherence versus non-participants (92%; + 19 pp), and PSP participation for oral DMTs was low (< 2%). This suggests that patients with self-injectable DMTs and PSP participation in the real-world setting realize higher adherence outcomes than patients with oral DMTs and, assuming a positive correlation with adherence [10–12], are more likely to achieve the desired clinical outcomes. Physicians together with their patients should consider this when deciding about MS treatment strategies.

The lower than expected PSP participation (8%;  $n = 14$ ) limited the significance of results and may introduce a bias. Furthermore, the study was not designed to evaluate PSP's impact on individual DMTs. We surveyed the use of PSP service types but did not aim at analyzing

adherence effects by service type. Focused studies that analyze or compare individual DMTs may be useful to evaluate adherence effects or quality for individual PSPs. Also, this study evaluated patient-reported adherence based on pre-defined, retrospective documentation periods of 14 days at each visit, with a rather sensitive adherence measure and for DMTs with different dosing regimens, from twice daily to once every 2 weeks. We consider the 14-day period as adequate for patients to reasonably remember their dosing behavior as well as to support the sensitivity of the adherence measure across DMTs. We consider the sensitivity of the adherence measure (not missing a single dose, 100%) as adequate for our study interest; a lower cutoff level of 80% or a different adherence measure, e.g., percent of single doses taken, may show different absolute levels of adherence but we would expect rather comparable effects for PSP participants versus non-participants. Our model cannot fully disperse differences between DMT dosing regimens; however, these exist for PSP participants and non-participants.

## CONCLUSIONS

We consider this study to have shown that PSPs have a positive impact on adherence to DMTs in MS, independent of the treatment duration on DMT. The majority of patients participating in a PSP believe in this positive effect and are satisfied with PSP offerings. PSP participation and patient awareness were low, and real-world adherence levels were found to be higher with self-injectable DMTs than with oral DMTs. In summary, physicians should actively advise patients with MS to participate in PSPs and, together with their patients, consider achievable real-world adherence under different DMTs when deciding about MS treatment strategies.

## ACKNOWLEDGEMENTS

**Funding.** This study was investigator-initiated and conducted by Charité

Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology with Experimental Neurology. Funding support including the journal's Rapid Service Fee was received in the form of a grant from TEVA GmbH, Germany.

**Authorship.** All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

**Medical Writing, Editorial and other Assistance.** The authors thank the participants of the study and the participating MS centers in Berlin and Brandenburg for their pro-bono contributions with patient information and documentation: Juergen Faiss, Asklepios Hospital Teupitz; Judith Haas, Juliane Klehmet, Berlin Jewish Hospital; Judith Bellmann-Strobl, Charité Universitätsmedizin Campus Berlin-Buch; Karl Baum, Jan Doerr, Oberhavel Hospital Hennigsdorf; Klaus Tiel-Wilck, Berlin Specialist Center for Neurology (NFZB); Dorothea Becker, Steglitz Center for Neurology and Psychiatry; Said Masri, Tempelhofer Hafen Center for Neurology (NITHB). Study operations, database management and biometrics were supported by Mediveritas GmbH, Germany.

**Disclosures.** Lutz Harms received honoraria from Biogen, Merck-Serono, Roche, Genzyme, Bayer and Alexion for speaking, compensation as an advisory board member from Novartis, Biogen, Genzyme, Alexion, Roche and TEVA, and travel support from Bayer, Celgene and Novartis. Florian Lenz provided compensated consulting services to TEVA, outside the course of this study.

**Compliance with Ethics Guidelines.** The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and ethics committee approvals were obtained before study initiation from Charité Universitätsmedizin Berlin (EA4/036/16) and the State Chamber of Medicine Brandenburg (AS60(a)/2016). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Data Availability.** The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request and in accordance with applicable guidelines by Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany.

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938–52.
2. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 2006;129:606–16.
3. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:269–85.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2e Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [S2e guideline: diagnosis and therapy of multiple sclerosis]. <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>. Accessed 05 Apr 2019.

5. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der MS. Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie [Epidemiology of MS. A population-based study throughout Germany]. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin, 2017. doi: 10.20364/VA-17.09.
6. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2018;24:96–120.
7. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Multiple%20Sclerosis](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Sclerosis). Accessed 13 Mar 2019.
8. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/glatiramer-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001529/201711\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/glatiramer-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001529/201711_en.pdf). Accessed 13 Mar 2019.
9. Ghezzi A. European and American guidelines for multiple sclerosis treatment. *Neurol Ther*. 2018;7:189–94.
10. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther*. 2011;28:51–61.
11. Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy optimization in multiple sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:75–82.
12. Burks J, Marshall TS, Ye X. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:251–60.
13. Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol*. 2009;256:568–76.
14. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. 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*. 2011;18:69–77.
15. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(1 Suppl A):S24–S40.
16. Munsell M, Freaun M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:55–62.
17. Johnson KM, Zhou H, Lin F, Ko JJ, Herrera V. Real-world adherence and persistence to oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis patients over 1 year. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23:844–52.
18. Yoon EL, Cheong WL. Adherence to oral disease-modifying therapy in multiple sclerosis patients: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:104–8.
19. Bayer, BETAPLUS Programm. <https://www.ms-gateway.de/patienten/betaplus>. Accessed 30 Jun 2019.
20. Biogen, MS Service Programm. <https://www.ms-life.de/ms-service/>. Accessed 30 Jun 2019.
21. MerckSerono, ADVEVA Programm: <https://www.leben-mit-ms.de/service>. Accessed 30 Jun 2019.
22. Mylan, MeinService Programm, <https://www.mein-ms-service.de/de-de/patienten>. Accessed 30 Jun 2019.
23. Novartis, MSUNDICH Programm. <https://www.msundich.de/fuer-patienten/service/uebersicht/>. Accessed 30 Jun 2019.
24. Sanofi-Genzyme, MS-Begleiter Programm. <https://ms-begleiter.de/Patient/Login#>. Accessed 30 Jun 2019.
25. Teva, Aktiv-mit-MS Programm. <https://www.aktiv-mit-ms.de/aktiv-mit-ms-programm/>. Accessed 30 Jun 2019.
26. Katsarava Z, Ehlken B, Limmroth V, et al. Adherence and cost in multiple sclerosis patients treated with IM IFN beta-1a: impact of the CARE patient management program. *BMC Neurol*. 2015;15:170.
27. Jones JL, Scheidt DJ, Kaushal RS, Carroll CA. Assessing the role of patient support services on adherence rates in patients using glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2013;16:213–20.
28. Roche J, McCarry Y, Mellors K. Enhanced patient support services improve patient persistence with multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:805–11.
29. Monterroso J, Curlis J, Gribben L. THUR 180 Patient support program for RRMS patients treated with DMF. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:A24.

30. Kohlmann T, Wang C, Lipinski J, et al. The impact of a patient support program for multiple sclerosis on patient satisfaction and subjective health status. *J Neurosci Nurs.* 2013;45:E3–14.
31. Freidel M, Ortler S, Fuchs A, Seibert S, Schuh K. Acceptance of the extracare program by beta interferon-treated patients with multiple sclerosis: results of the explore study. *J Neurosci Nurs.* 2015;47:E31–39.

---

## **LEBENS LAUF**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

---

## **PUBLIKATIONSLISTE**

### **A. Veröffentlichungen mit Peer Review Verfahren:**

1. Lenz F, Harms L. The Impact of Patient Support Programs on Adherence to Disease-Modifying Therapies of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: A Non-Interventional, Prospective Study. *Adv Ther* 2020; 37: 2999-3009. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01349-3>.  
Impact Factor: 3,260

### **B. Veröffentlichungen ohne Peer Review Verfahren:**

2. Rings T, Lewe T, Lenz F. Chemische Industrie: M&A Transaktionen weiterhin attraktive Wachstumsoption. *M&A Review* 2006; 17: 522-525.  
Impact Factor: k.A.

---

## DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich meinem betreuenden Hochschullehrer, **Herrn Prof. Dr. med. Lutz Harms**, für seine Unterstützung der Themenstellung, seine stets wertvollen Einschätzungen und die von ihm erfahrene Betreuung.

Weiter danke ich den Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, sowie den beteiligten MS-Zentren, stellvertretend den Ärztinnen und Ärzten, die mit ihrer Unterstützung die Studiendurchführung ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Ehefrau **Simone Lenz**, für ihre fortlaufende Unterstützung und Geduld, ohne die mein Promotionsvorhaben nicht möglich geworden wäre.