

Miriam Kip
Tonio Schönfelder
Hans-Holger Bleß *Hrsg.*

Weißbuch Multiple Sklerose

Versorgungssituation in Deutschland

OPEN

 Springer

Weißbuch Multiple Sklerose

M. Kip
T. Schönfelder
H.-H. Bleß
(Hrsg.)

Weißbuch Multiple Sklerose

Versorgungssituation in Deutschland

Unter Mitarbeit von Judith Haas , Uwe Meier,
Iris-Katharina Penner, Dorothea Pitschnau-Michel, Dieter Pöhlau,
Christoph J. Rupprecht, Heinz Wiendl

Mit 25 Abbildungen

Herausgeber

Dr. med. Miriam Kip
IGES Institut GmbH, Berlin

Dr. rer. medic. Tonio Schönfelder
IGES Institut GmbH, Berlin

Hans-Holger Bleß
IGES Institut GmbH, Berlin

ISBN 978-3-662-49203-1 978-3-662-49204-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-49204-8

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en) 2016. Dieses Buch ist eine Open-Access-Publikation.

Open Access Dieses Buch wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede kommerzielle Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature
Die eingetragene Gesellschaft ist Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg

Geleitwort

Die Diagnose »Multiple Sklerose« löst noch immer einen Schock bei den Betroffenen aus. Die Ungewissheit, welchen individuellen Verlauf die Erkrankung nehmen wird, weckt Ängste, verunsichert die Erkrankten, ihre Angehörigen und Freunde zutiefst und wirft viele Fragen auf: Wie wird es weitergehen? Kann ich meinen Arbeitsplatz behalten? Wie wird meine Belastungsfähigkeit sein? Mit welchen Beeinträchtigungen werde ich leben müssen? Wie wird die Familie mit der Krankheit zurechtkommen? Welche Behandlungsmethoden gibt es? Aus eigener Erfahrung kann ich persönlich sehr gut nachempfinden, was diese Diagnose für eine betroffene Familie bedeutet.

Dieses Weißbuch kann in einer solchen Situation ein hilfreicher Wegweiser sein. Es ist eine aktuelle Standortbestimmung und informiert auf wissenschaftlicher Basis über die diagnostischen und therapeutischen Fortschritte und die aktuelle Versorgungssituation der Multiple-Sklerose-Erkrankten in unserem Land. Es zeigt auf, was erreicht wurde und was noch erreicht werden sollte. Es gibt damit sehr komprimiert vielfältige Antworten auf brennende Fragen.

Als Schirmherr des Bundesverbandes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft freue ich mich, dass zu diesem Buch ganz wesentlich Autoren aus den Reihen des DMSG-Bundesverbandes beigetragen haben. Ich wünsche dem Weißbuch eine weite Verbreitung und hoffe, dass es viele Leser findet. Das Weißbuch bietet interessierten MS-Erkrankten, aber vor allem auch Entscheidungsträgern aus dem Bereich der Medizin, der Krankenkassen, der Rentenversicherer, der Pflegekassen, der Gesundheitswirtschaft und der Politik die Möglichkeit, sich umfassend und auf hohem wissenschaftlichen Niveau zu informieren.

Die Stärke der DMSG liegt darin, mit immer neuen Angeboten MS-Erkrankten Mut zu machen, damit sie nicht etwa resignieren, sondern beginnen, ihr Leben neu zu gestalten und sich intensiv dazu auszutauschen. Dabei wünsche ich von Herzen alles Gute.

Christian Wulff

Bundespräsident a. D.

Schirmherr der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.

Geleitwort

Die Multiple Sklerose ist eine Erkrankung, die Menschen in der Mitte oder zum Teil auch schon zum Anfang des Lebens trifft. Die Krankheit kann mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität oder Behinderungen einhergehen. Gleichwohl gab es in den vergangenen Jahrzehnten enorme Fortschritte in Forschung und Versorgung, die vielen Patienten ein normales Leben ermöglichen. Als Vorstandsvorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Neurologen freue ich mich deshalb außerordentlich über das vorliegende Weißbuch, das einen Überblick über die aktuelle Versorgungssituation der Multiplen Sklerose in Deutschland gibt und Verbesserungspotenziale aufzeigt.

Multiple Sklerose ist mit rund 144.000 bis 200.000 Betroffenen in Deutschland die häufigste entzündliche neurologische Erkrankung junger Menschen und betrifft hauptsächlich Frauen im Alter vom 20. bis zum 40. Lebensjahr. Dennoch können genauso Kinder und Jugendliche an Multipler Sklerose erkranken und auch späte Manifestationen im Alter sind nicht ungewöhnlich. Zwar ist die Multiple Sklerose nicht heilbar, und die Ursachen sind trotz großer Forschungsanstrengungen noch nicht vollständig geklärt, das Krankheitsverständnis und die Therapiemöglichkeiten haben sich jedoch dramatisch verändert: Einerseits steht heute der Begriff der Krankheitsaktivität im Fokus der therapeutischen Bemühungen; weil eine Vielzahl an zum Teil hochwirksamen Immuntherapien zur Verfügung steht, gilt es, die Krankheitsaktivität frühzeitig und vollständig individuell zu erfassen, um die jeweils wirksamste Therapie zu identifizieren und damit die Krankheit so gut wie möglich zu kontrollieren. Andererseits gilt ein weiterer Fokus der Kontrolle von Krankheitssymptomen und den nichtmedikamentösen Maßnahmen, Lebensstilfaktoren sowie der Rehabilitation. Bestehende Beschwerden und Beeinträchtigungen müssen einer ganzheitlichen, d.h. an Lebensqualität und Teilhabe orientierten Therapie zugänglich gemacht werden.

Die Krankheitsaktivität kann sich durch neue Symptome im Rahmen von Schüben bemerkbar machen, sie kann aber auch vom Patienten unbemerkt verlaufen. Neben der Erfassung der Schubhäufigkeit spielt daher die Diagnostik mittels MRT nicht nur zu Beginn der Erkrankung, sondern auch im Verlauf eine bedeutsame Rolle. Aufgrund der zunehmenden Relevanz von MRT-Daten für Therapieentscheidungen sind standardisierte Untersuchungsprotokolle wichtig, um die Vergleichbarkeit von MRT-Bildern zu ermöglichen. Daher besteht ein dringender Bedarf an einem in der Fachwelt konsentierten Standard, der praktikabel ist und damit die Chance hat, sich in der Regelversorgung zu etablieren.

Für die Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose ist die Erfassung der Behinderungsprogredienz ein wichtiges Kriterium. In Studien und in der Versorgung ist die EDSS bis heute Goldstandard. Die EDSS bildet in erster Linie motorische Beeinträchtigungen ab, kognitive und affektive Elemente werden hingegen nicht ausreichend berücksichtigt. Ein wichtiger und notwendiger Trend im Verständnis der Multiplen Sklerose gilt daher zunehmend der Neuropsychologie. Nicht wenige Patienten im frühen Verlauf der Erkrankung, die ansonsten symptomlos sind, leiden erheblich unter Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Fatigue und Depressionen, ohne dass sich dies adäquat in den Standardassessments abbildet. Dabei ist bekannt, dass gerade diese unsichtbaren Symptome der Multiplen Sklerose zu den Beschwerden führen, die die psychosoziale und berufliche Teilhabe am meisten einschränken. Neuro-

psychologische Symptome können nicht nur Ausdruck einer entzündlichen Krankheitsaktivität etwa in Form von kognitiven Schüben sein, die heute noch vielfach übersehen werden, sie sind auch Ausdruck einer schleichenden neurodegenerativen Veränderung des Gehirns, die erst in letzter Zeit das Verständnis der Pathologie der Multiplen Sklerose bereichert hat. In der Versorgung werden dringend Standards in der Diagnostik und Therapie von neuropsychologischen und affektiven Symptomen sowie der Fatigue benötigt, die auch im Versorgungsalltag fest etabliert werden können. Auch Edukationsansätze zur Krankheitsverarbeitung sollten fester Bestandteil der Regelversorgung werden.

Anders als bei vielen nichtmedikamentösen Therapien ist der Zugang zu den Immuntherapien in Deutschland in der Regel auf hohem Niveau möglich. Dabei werden aufgrund der wachsenden Anforderungen an die Durchführung und die Therapieüberwachung Spezialisierungen und Vernetzung der Versorgungsstrukturen an Bedeutung gewinnen. Zugangsbarrieren spielen bisher in diesem Bereich keine große Rolle. Allerdings hat der Gemeinsame Bundesausschuss bei einer Vielzahl neuer verlaufsmodifizierender Therapien keinen Zusatznutzen anerkannt. Festzuhalten ist, dass die eingesetzten methodischen Verfahren zur Nutzenbewertung dem heterogenen Krankheitsbild und den interindividuell unterschiedlichen Krankheitsverläufen der Multiplen Sklerose oft nicht gerecht werden können. Es werden auch Stimmen von Kostenträgerseite laut, die eine Erstattung von Medikamenten ohne Zusatznutzen ablehnen. Dies wäre jedoch fatal, da eine ausschließlich mittelwertbasierte Herangehensweise in der Bestimmung eines Zusatznutzens eine mitunter nicht geringe Anzahl an Patienten vernachlässigt, die dennoch von einzelnen Therapien profitieren könnten oder einen Zuwachs an Lebensqualität gewinnen. Daher sollten patientenrelevante Outcomes verstärkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und vor allem weiterhin die Bewertung des individuellen Nutzens für den einzelnen Patienten möglich sein. Hierzu sind interne Evidenz, sprich Erfahrungswissen, und eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung erforderlich, die jenseits von Mittelwertbetrachtungen eine individuelle Sicht unter Berücksichtigung des Studienwissens ermöglichen.

Bei der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose wird auf verschiedenen Wegen in die ärztliche Entscheidungsfindung zu stark eingegriffen, sodass Arzt und Patient in ein Spannungsfeld zwischen finanziellen Interessen und einer am Patienten orientierten medizinischen Versorgung geraten. So führen Quoten über Aut-idem-Ausschlüsse oder Richtgrößen dazu, dass sich Ärzte für bestimmte Therapieentscheidungen rechtfertigen müssen, auch wenn sie leitliniengerecht behandeln. Ökonomische Überlegungen und Preisgestaltungen dürfen Therapieentscheidungen nur dann beeinflussen, wenn diese im Einzelfall für den Patienten nicht schädlich sind. Die Patientenorientierung muss auch und gerade im Einzelfall stets Vorrang haben vor primär ökonomischen Betrachtungen oder reinen Mittelwertbewertungen.

Ein erhebliches Versorgungsproblem besteht leider immer noch bei der Behandlung von Patienten mit progredienten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose aufgrund der geringen Verfügbarkeit wirksamer Medikamente und evidenzbasierter Empfehlungen. So sind für die primär progrediente Multiple Sklerose derzeit in Deutschland formal keine verlaufsmodifizierenden Arzneimittel zugelassen, dennoch werden in der Praxis individuell Behandlungsversuche unternommen. Neben dem Zugang zu wirksamen Therapien besteht aus Sicht dieser Patienten Versorgungsbedarf hinsichtlich infrastruktureller Aspekte. Durch verbesserte Transportmöglichkeiten oder kürzere Wartezeiten könnte den Betroffenen zufolge der Zugang zu Einrichtungen der spezialisierten Versorgung erhöht werden.

Zu guter Letzt ist eine adäquate Informiertheit und die Einbeziehung des Patienten in Therapieentscheidungen eine notwendige Voraussetzung für eine »gute Versorgung«. Jeder Mensch möchte ein möglichst selbstbestimmtes Leben führen, ganz besonders gilt das auch im Krankheitsfall. Viele Patienten verlassen sich daher nicht nur auf ihre Ärzte und suchen Rat im Internet, machen Erfahrungen mit komplementären Therapiemethoden und nehmen ihr Leben selbst in die Hand. Edukationsprogramme verbessern den Grad der Informiertheit. Auch Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen wie die DMSG spielen hier eine unverzichtbare Rolle. Zur Selbstbestimmung zählt es aber auch, einen gesunden Lebensstil zu haben. Was für Gesunde erwiesenermaßen wichtig ist, gilt für den Patienten mit Multipler Sklerose noch viel mehr: Sport und Bewegung, der richtige Umgang mit Stress und das Erlernen von Entspannungstechniken, sei es Autogenes Training oder Meditation, und nicht zuletzt eine gesunde und ausgewogene, möglichst entzündungshemmende Ernährung sind wichtige Elemente eines selbstbestimmten Lebens. Die Forschung wendet sich nur sehr langsam diesen Themen zu. Dabei sind die wenigen Studien durchaus vielversprechend.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass wir in Deutschland einen hohen Standard in der Versorgung der Multiplen Sklerose vorhalten, was den Zugang zu Versorgungsstrukturen und medikamentösen Therapien betrifft. Die Forschung, die Diagnostik und die Therapie der Multiplen Sklerose sollten nicht nur die Immuntherapie fokussieren, sondern auch sehr viel teilhabeorientierter sein, um den individuellen Patientenbedürfnissen gerecht zu werden. Wie bereits erwähnt, fehlen hier Behandlungsangebote mit neuropsychologischen Therapien, Therapien der Fatigue und der Krankheitsverarbeitung fast vollständig. Diesbezüglich besteht ein dringender Entwicklungsbedarf. Die Regelversorgung bietet hierzu bisher keine Leistungskomplexe oder Vergütungsanreize, die dem erhöhten Betreuungsaufwand Rechnung tragen. Dabei existieren in Selektivverträgen, wie etwa der Integrierten Versorgung in Nordrhein, ausgesprochen interessante Vertragsmodelle. Diesbezügliche Evaluationsdaten zeigen, dass eine bessere und patientenorientierte Versorgung möglich und auch mit Kosteneinsparungen durch Vermeidung von Fehllokationen vereinbar ist, indem etwa überflüssige Krankenhausaufenthalte bei einfachen Schüben vermieden werden.

Wie auch immer, die modernen Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig. Patienten, Therapeuten und Ärzte sollten alles tun, um der Multiplen Sklerose keine Chance zu geben, denn jeder Mensch hat nur ein Gehirn. Und dem Schutz des Gehirns sollten wir daher unsere volle Aufmerksamkeit schenken. Gerade die nichtmedikamentösen Therapien müssen allerdings viel stärker als bisher Zugang zur Regelversorgung finden. Ärzte, Kostenträger und die Politik sollten an einem Strang ziehen, um die Versorgungsangebote dem Stand des Wissens anzupassen, auszubauen und zu verbessern.

Vor diesem Hintergrund freue ich mich, dass das vorliegende Weißbuch die benannten Versorgungsdefizite aufgreift und wichtige Anstöße für die zukünftige Gestaltung des Versorgungsgeschehens von Patienten mit Multipler Sklerose gibt. In diesem Sinne wünsche ich den Herausgebern und Autoren des Weißbuches größtmöglichen Erfolg und bedanke mich herzlich für die konstruktive Zusammenarbeit.

Dr. med. Uwe Meier

Vorstandsvorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Neurologen (BDN)

Geleitwort

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des Nervensystems junger Menschen in Deutschland. Die Erkrankung nimmt an Häufigkeit insbesondere bei jungen Frauen zu. Im Alter unter 30 Jahren sind bis zu 80 % der Betroffenen weiblich. Der frühe Krankheitsbeginn beeinflusst die Lebensplanung im Einzelfall entscheidend. Die Entwicklung der letzten 20 Jahre hat die MS in der Wahrnehmung der Neurologen verändert. Sie ist eine behandelbare Erkrankung geworden. Neue diagnostische Kriterien wurden entwickelt, die heute eine frühe Therapie ermöglichen. Dennoch liegt zwischen Erstsymptom und Diagnose noch im Mittel ein Zeitraum von drei Jahren. Unser Gesundheitssystem sichert prinzipiell allen MS-Betroffenen einen Zugang zu den Fortschritten der Medizin, wenngleich im Einzelfall dies durchaus anders wahrgenommen werden kann.

Der MS-Kranke kann heute ein informierter Partner des Arztes sein und sich früh in die Entscheidungen zur Diagnose und Therapie mit einbringen. Der Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft klärt kontinuierlich über Therapiemöglichkeiten und sozialmedizinische Änderungen auf seiner Website auf. Es gibt in Deutschland mehr als 180 Neurologiepraxen, die das Zertifikat der DMSG tragen und damit ein Wegweiser für Patienten und Zuweiser sind. Aber auch Rehabilitationskliniken und Akutkliniken mit dem Schwerpunkt MS, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen, sind Träger des Zertifikats. Darüber hinaus hat der Gesetzgeber mit der Einführung des Paragraphen 116b neue Möglichkeiten der ambulanten Versorgung an Krankenhäusern mit MS-Schwerpunkt geschaffen.

Die Versorgungssituation für MS-Kranke weist in Ballungsräumen eine hohe Dichte auf. Eine flächendeckende Versorgung ist aber nicht in allen Bundesländern gleichermaßen gegeben. Dies spiegelt sich auch im Ordnungsverhalten bezüglich neuer Immuntherapien und symptomatischen Therapien wider. Seit 1995 sind zehn neue Immuntherapien zur Behandlung der MS zugelassen worden und weitere werden noch 2016 erwartet. Während mit diesen Therapien die Schubhäufigkeit in der Mehrzahl der Fälle gut bis sehr gut kontrollierbar ist, ist das Aufhalten der fortschreitenden Behinderung im Langzeitverlauf noch nicht gelungen. Aber auch hier werden aktuell neue Therapien auf den Weg gebracht, die Hoffnung auch für Patienten mit dem seltenen primär progredienten Verlauf wecken.

Immuntherapien bedeuten Eingriffe in das Immunsystem und verändern auch die Antworten des Immunsystems. Die möglichen daraus resultierenden Komplikationen werden im Weißbuch aufgeführt und Strategien zur Sicherheit der Patienten aufgezeigt. Je wirksamer die Immuntherapien sind, umso wichtiger ist die sorgfältige Überwachung und Aufklärung. Firmenunabhängige Handbücher zur Immuntherapie der MS legen die Standards in der Behandlung und Überwachung fest.

Während die Immuntherapie das langfristige Schicksal des MS-Verlaufes bestimmt, bestimmt die Qualität der symptomatischen Therapie die Lebensqualität. Auch hier wurden speziell für die MS neue Therapien zugelassen, die z. B. die Gehstrecke verlängern, die Spastik reduzieren und Blasenstörungen beeinflussen.

Die Kenntnisse der Risikofaktoren für den Verlauf der MS für die Lebensführung erlauben heute eine wissenschaftlich begründete Beratung für den Lebensstil der MS-Kranken. Erwähnt seien hier insbesondere die wichtige Nahrungsergänzung mit Vitamin D und der negative Einfluss von Rauchen und Übergewicht. Besonders hervorzuheben sind die heute gut belegten positiven Einflüsse von Sport und Bewegung und regelmäßiger Rehabilitationsmaßnahmen bei bestehender Behinderung.

Dieses Weißbuch stellt die aktuelle Versorgungssituation der MS-Kranken in Deutschland umfänglich dar und zeigt die Möglichkeiten, aber auch die aktuellen Grenzen in unserer Versorgungsstruktur auf. Es stellt alle Beteiligten in dem Versorgungssystem vor die Herausforderung, die Möglichkeiten unseres Gesundheitssystems auszuschöpfen und den MS-Betroffenen den Weg in die medizinischen und sozialen Systeme zu weisen.

Prof. Dr. med. Judith Haas

Vorsitzende des Bundesverbands der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft e. V.

Vorwort

Das vorliegende Weißbuch hat das Ziel der neutralen Aufarbeitung und umfassenden Darstellung der aktuellen Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland.

Weißbücher bzw. »White Papers« stammen ursprünglich aus dem angloamerikanischen Raum und stehen für unabhängige Informationen zu einem gesamtgesellschaftlich relevanten Thema. Ergänzend zur umfassenden Darstellung von Sachverhalten werden diese auch bewertet und Handlungsbedarfe identifiziert. Weißbücher leisten daher einen Beitrag zur Entscheidungsfindung in verschiedenen politischen Bereichen. Auch in Deutschland etablieren sich gesundheitsbezogene Weißbücher in zunehmendem Maße. So liegen vom IGES Institut unter anderem Weißbücher zu den Themen Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern, Akutes Koronarsyndrom und Diabetes mellitus vor.

Zur Darstellung des Versorgungsgeschehens wurden eine strukturierte Literaturrecherche und zusätzlich eine Handsuche relevanter Literatur vorgenommen. Herr Dr. Uwe Meier, Vorstandsvorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Neurologen, Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und niedergelassener Facharzt für Neurologie sowie Frau Prof. Dr. med. Judith Haas, Ärztliche Leiterin des Zentrums für Multiple Sklerose am Jüdischen Krankenhaus, Berlin, und 1. Vorsitzende des Bundesverbandes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft e. V. haben bei der Recherche und Interpretation der gefundenen Daten mitgewirkt. Frau Dorothea Pitschnau-Michel, ehemalige Geschäftsführerin der MS Forschungs- und Projektentwicklung gGmbH hat den Abschnitt zu Patientenvertretung und Selbsthilfe mitgestaltet. Als Herausgeber dieses Buches möchten wir uns dafür ganz besonders bedanken.

Des Weiteren danken wir allen Autoren, die das Weißbuch unterstützt und um viele wichtige inhaltliche Aspekte bereichert haben.

Sabine König, Gertrud Hammel und dem Springer-Verlag danken wir für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und die gute Zusammenarbeit.

Darüber hinaus danken wir der Novartis Pharma GmbH für die finanzielle Unterstützung des Projektes. Auf die Inhalte dieses Weißbuchs hatte die Novartis Pharma GmbH keinerlei Einfluss.

Dr. Miriam Kip, Dr. Tonio Schönfelder, Hans-Holger Bleß

Mitarbeiter des IGES Instituts

Berlin, im März 2016

Inhaltsverzeichnis

1	Krankheitsbild Multiple Sklerose	1
	<i>Miriam Kip, Anne Zimmermann</i>	
1.1	Beschreibung und Einteilung nach der Verlaufsform	2
1.2	Pathophysiologie und Ätiologie	3
1.2.1	Pathophysiologie	3
1.2.2	Ätiologie	3
1.3	Krankheitszeichen und Krankheitsverlauf	5
1.3.1	Frühe Krankheitszeichen und häufige Symptome	5
1.3.2	Krankheitsverlauf	7
1.4	Diagnostik und Behandlung	8
	Literatur	11
2	Epidemiologie der Multiplen Sklerose	13
	<i>Miriam Kip, Anne Zimmermann, Hans-Holger Bleß</i>	
2.1	Inzidenz	15
2.2	Prävalenz	16
2.2.1	Entwicklung der Prävalenz	17
2.2.2	Verteilung der Verlaufsformen der MS	18
2.3	Mortalität und Letalität	18
	Literatur	20
3	Früherkennung und Diagnostik der Multiplen Sklerose	23
	<i>Tonio Schönfelder, Dieter Pöhlau</i>	
3.1	Einführung und Übersicht der empfohlenen Untersuchungsmethoden	24
3.2	Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung bei Verdacht auf Multiple Sklerose	26
3.2.1	Expanded Disability Status Scale	27
3.2.2	Multiple Sclerosis Functional Composite	30
3.2.3	Magnetresonanztomografie	31
3.2.4	Evozierte Potenziale	34
3.2.5	Labordiagnostische Untersuchungen	34
3.2.6	Optische Kohärenztomografie	36
3.3	Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose	37
3.4	Verlaufsbeurteilung von Krankheitsaktivität	40
3.5	Versorgungssituation Diagnosestellung	42
3.5.1	Datenlage	42
3.5.2	Magnetresonanztomografie	44
3.5.3	Liquoruntersuchung	46
3.5.4	Evozierte Potenziale	48
3.5.5	Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	48
3.5.6	Diagnosedauer	49
	Literatur	50

4	Therapie der Multiplen Sklerose	55
4.1	Stufentherapie	56
	<i>Miriam Kip, Heinz Wiendl</i>	
4.1.1	Therapieziele und Übersicht empfohlener Therapieansätze	57
4.1.2	Prinzipien der Stufentherapie	59
4.1.3	Versorgungssituation	61
4.2	Symptomatische Therapie und Rehabilitation körperlicher und kognitiver Symptome	75
	<i>Miriam Kip, Anne Talaschus, Iris-Katharina Penner</i>	
4.2.1	Therapieziele und Übersicht empfohlener Therapieansätze	76
4.2.2	Prinzipien der Rehabilitation	76
4.2.3	Versorgungssituation	82
	Literatur	89
5	Gesundheitsökonomische Aspekte der Versorgung der Multiplen Sklerose	95
	<i>Anne Zimmermann, Tonio Schönfelder</i>	
5.1	Datenlage	97
5.2	Direkte Kosten	98
5.2.1	Direkte medizinische Kosten	99
5.2.2	Direkte nicht-medizinische Kosten	101
5.3	Indirekte Kosten	102
5.4	Intangible Kosten	104
5.5	Krankheitslast	106
5.6	Finanzierung, Vergütung und Regularien der Arzneimittelversorgung	108
5.6.1	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich	108
5.6.2	Vergütung stationärer Leistungen	108
5.6.3	Vergütung ambulanter Leistungen	109
5.6.4	Regulatorische Aspekte der Arzneimittelversorgung	109
	Literatur	112
6	Akteure und Strukturen in der Versorgung der Multiplen Sklerose	115
	<i>Susann Behrendt, Tonio Schönfelder, Simon Krupka, Christoph Rupprecht</i>	
6.1	Bundesministerium für Gesundheit	116
6.2	Gemeinsamer Bundesausschuss	118
6.3	Fachgesellschaften und Berufsverbände	119
6.3.1	Medizinische und psychologische Fachgesellschaften	119
6.3.2	Berufsverbände mit neurologischem Schwerpunkt	121
6.4	Patientenvertretung und Selbsthilfe	122
6.4.1	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft	122
6.4.2	Multiple Sklerose Selbsthilfe e.V.	123
6.5	Individualakteure und Versorgungsmodelle	123
6.5.1	Gesetzliche Krankenkassen	123
6.5.2	Ärztliche und neuropsychologische Regelversorgung	124
6.5.3	Rehabilitation und Pflege	127
6.5.4	Physiotherapie	128
6.5.5	Palliativversorgung	129
6.5.6	Pharmazeutische Unternehmen	129
6.5.7	Patientinnen und Patienten	130

6.6	Modellprojekt: Integrierte Versorgung Multiple Sklerose am Beispiel der Region Nordrhein	131
6.7	Forschung	134
	Literatur	136
	Serviceteil	141
	Stichwortverzeichnis	142

Autoren- und Mitarbeiterverzeichnis

Herausgeber

Dr. Miriam Kip

Dr. Tonio Schönfelder

Hans-Holger Bleß

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Autoren

Susann Behrendt

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Hans-Holger Bleß

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Dr. med. Miriam Kip

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Simon Krupka

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

PD Dr. phil. Iris-Katharina Penner

COGITO GmbH
Zentrum für Angewandte Neurokognition
und Neuropsychologische Forschung
Merowingerplatz 1
40225 Düsseldorf

Dr. med. Dieter Pöhlau

DRK Kamillus Klinik Asbach
Hospitalstraße 6
53567 Asbach

Christoph J. Rupprecht

AOK Rheinland/Hamburg – Die Gesundheitskasse
Kasernenstr. 61
40213 Düsseldorf

Dr. rer. medic. Tonio Schönfelder

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Anne Talaschus

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Wiendl

Universitätsklinikum Münster
Klinik für Allgemeine Neurologie
Department für Neurologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Anne Zimmermann

IGES Institut GmbH
Friedrichstr. 180
10117 Berlin

Unter Mitarbeit von

Prof. Dr. med. Judith Haas

Jüdisches Krankenhaus Berlin
Zentrum für Multiple Sklerose
Heinz-Galinski-Str. 1
13347 Berlin

Dr. med. Uwe Meier

NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus
Am Ziegelkamp 1F
41515 Grevenbroich

Dorothea Pitschnau-Michel

MSFP
MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH
Krausenstr. 50
30171 Hannover

Abkürzungsliste

9-HPT	9-Hole Peg Test	FS	Funktionelles System
AEP	Akustisch evozierte Potenziale	FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
AMSEL	Aktion Multiple Sklerose Erkrankter	GFL	Gesundheitsforen Leipzig
ASV	Ambulante spezialfachärztliche Versorgung	GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	GNP	Gesellschaft für Neuropsychologie e. V.
BDN	Bundesverband deutscher Neurologen e. V.	HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
BDNR	Berufsverband Deutscher Neuroradiologen e. V.	HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
BKJPP	Berufsverband für Kinder- und Jugendlichen-Psychiatrie und -Psychotherapie e. V.	HPG	Hospiz- und Palliativgesetz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit	ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems/ Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
BNR	Bundesverband NeuroRehabilitation e. V.	ICF	International Classification of Functioning
BtMG	Betäubungsmittelgesetz	InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
BV ANR	Bundesverband ambulante/teilstationäre Neurorehabilitation e. V.	IMA	Immunmodulatorische Arzneimittel
BVDN	Bundesverband Deutscher Nervenärzte e. V.	IMSF	Institut für Multiple Sklerose Forschung
BVDP	Berufsverband Deutscher Psychiater e. V.	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
CC	Comorbidity and complications/Komorbiditäten und Komplikationen	IV	Integrierte Versorgung
DALY	Disability-Adjusted Life Years/Behinderungsbereinigte Lebensjahre	IVIG	Intravenöse Immunglobuline
DDD	Defined daily dose/Definierte Tagesdosis	KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.	LCSLC	Low Contrast Sloan Letter Chart
DGNR	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V.	LTA	Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e. V.	MEP	Motorisch evozierte Potenziale
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	MPR	Medication possession ratio
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft	MRT	Magnetresonanztomografie
DMSG	Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft	MS	Multiple Sklerose
DMSKW	Deutschesprachiges Multiple Sklerose- und Kinderwunsch-Register	MSDM	Multiple Sclerosis Decision Model
DRG	Diagnosis Related Groups	MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab	MSIS	Multiple Sclerosis Impact Scale
EBPS	Evidence based practices/evidenzbasierte Patientenschulungen	MSTKG	Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
EDR	Excess death rate	NEDA	No evidence of disease activity
EDSS	Expanded Disability Status Scale	NMO	Neuromyelitis optica
EBV	Ebstein-Barr-Virus	OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
EEG	Elektroenzephalografie	PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
EP	Evozierte Potenziale	PKV	Private Krankenversicherung
		PNF	Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation
		PPMS	Primary progressive multiple sclerosis/ Primär-progrediente MS

Abkürzungsliste

PRO	Patient-reported outcomes
PSG	Pflegestärkungsgesetz
QALY	Quality adjusted life years/Qualitätsbereinigtes Lebensjahr
RIS	Radiologisch isoliertes Syndrom
RNFL	Retinal nerve fiber layer/Retinale Nervenfaserschicht
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis/Schubförmig-remittierende MS
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SEP	Somatosensibel evoziertes Potenzial
SPiZ	Spitzenverband ZNS
SPMS	Secondary-progressive multiple sclerosis/Sekundär-progrediente MS
SVR	Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
THC	Tetrahydrocannabinol
VEP	Visuell evozierte Potenziale
YLD	Years lived with disability/Lebensjahre mit Behinderung
YLL	Years of life lost/verlorene Lebensjahre
ZNS	Zentrales Nervensystem

Krankheitsbild Multiple Sklerose

Miriam Kip, Anne Zimmermann

- 1.1 Beschreibung und Einteilung nach der Verlaufsform – 2**
- 1.2 Pathophysiologie und Ätiologie – 3**
 - 1.2.1 Pathophysiologie – 3
 - 1.2.2 Ätiologie – 3
- 1.3 Krankheitszeichen und Krankheitsverlauf – 5**
 - 1.3.1 Frühe Krankheitszeichen und häufige Symptome – 5
 - 1.3.2 Krankheitsverlauf – 7
- 1.4 Diagnostik und Behandlung – 8**
- Literatur – 11**

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist die häufigste chronisch entzündlich-degenerative Erkrankung des Zentralen Nervensystems im jungen Erwachsenenalter. Charakteristisch sind fokale Demyelinisierungen und der Verlust von Nervenzellfasern sowie die zeitliche Dissemination der Läsionen. Die Ursachen der Erkrankung sind unklar. Es wird von einer multifaktoriellen, durch Umweltfaktoren getriggerten Autoimmunerkrankung im genetisch prädisponierten Menschen ausgegangen. Zu den wahrscheinlichen Umweltfaktoren zählen u.a. eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (im Kindesalter) oder Vitamin D-Mangel. Frauen erkranken im Vergleich zu Männern deutlich häufiger. Bei den meisten Patienten verläuft die Erkrankung in Schüben. Primär progrediente Verläufe, bei denen sich der Gesundheitszustand mit dem Krankheitsbeginn kontinuierlich verschlechtert, sind vergleichsweise selten. Das Beschwerdebild ist heterogen und schließt neuropsychologische Symptome wie Fatigue, Störungen der Kognition oder Depressionen, Spastik und Einschränkungen der Mobilität, Schmerzen, Störungen der Blasenfunktion sowie Störungen der Sexualität mit ein. Die Wahrscheinlichkeit bleibender Funktionseinschränkungen nimmt mit der Krankheitsdauer zu. Die individuellen Krankheitsverläufe sind aber sehr unterschiedlich und lassen sich nicht sicher voraussagen. Die Diagnosestellung erfolgt nach definierten klinischen und paraklinischen Kriterien (McDonald-Kriterien). Die Behandlung der Multiplen Sklerose besteht aus der verlaufsmodifizierenden Therapie (Schubprophylaxe) und der Therapie des akuten Schubes, die in der Stufentherapie zusammengefasst sind, sowie der symptomatischen Therapie. Die Erkrankung ist nicht heilbar. Die Stufentherapie umfasst Medikamente, die auf unterschiedliche Weisen das Immunsystem modulieren mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten. Die symptomatische Therapie besteht aus nicht-medikamentösen und medikamentösen Verfahren, die eine Linderung der Beschwerden anstreben.

1.1 Beschreibung und Einteilung nach der Verlaufsform

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS).

In Abhängigkeit der Krankheitsaktivität und Progredienz der Erkrankung werden die folgenden Verlaufsformen der MS voneinander abgegrenzt (Tab. 1.1, Kap. 4.1.2) (Lublin et al. 2014):

- Klinisch isoliertes Syndrom (KIS)
- Schubförmig verlaufende MS (Relapsing Remitting MS, RRMS)
- Sekundär progrediente MS (SPMS)
- Primär progrediente MS (PPMS)

Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) ist eine weitere Unterform der MS und beschreibt Patienten, bei denen in der Magnetresonanztomografie (MRT) zwar MS-typische Läsionen messbar, die Patienten aber klinisch asymptomatisch sind. Zwischen 30 und

■ Tab. 1.1 ICD-10 GM Klassifikation der MS

ICD-10-Code	Erkrankung
G35.0	Erstmanifestation einer MS
G35.1	MS mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
G35.10	MS mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.11	MS mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.2	MS mit primär-chronischem Verlauf
G35.20	MS mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.21	MS mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.3	MS mit sekundär-chronischem Verlauf
G35.30	MS mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.31	MS mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G35.9	MS, nicht näher bezeichnet

Quelle: IGES – DIMDI ICD-10 GM Version (2014)

45 % dieser Patienten entwickeln einige Jahre später (im Median nach zwei bis fünf Jahren) typische Symptome einer RRMS oder SPMS (Lebrun 2015).

1.2 Pathophysiologie und Ätiologie

1.2.1 Pathophysiologie

Das pathologische Korrelat der MS sind multiple Entzündungsherde charakterisiert durch Entmarkungen (Demyelinisierungen) und Zerstörung von Nervenzellfasern im ZNS (axonale Destruktion und axonaler Verlust). Konfluierende Demyelinisierungen erscheinen als Plaques, die Degeneration und Verlust der Nervenzellfasern mündet in einer Hirnatrophie. Die Läsionen betreffen bevorzugt den Sehnerv, Hirnstamm, das Rückenmark, Kleinhirn und die die Gehirnvventrikel umgebenden Areale (Wiendl u. Kieseier 2010). Die chronische Entzündungsreaktion, die die MS-typischen Läsionen im ZNS hervorrufen, und die Neurodegeneration, stehen in engem (zeitlichen) Zusammenhang (Dendrou et al. 2015; Garg u. Smith 2015).

Die Entzündungsreaktion ist am ehesten im Sinne einer Autoimmunreaktion zu verstehen, bei der Zellen des spezifischen (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten) und unspezifischen Immunsystems (z.B. Makrophagen) die Blut-Hirn-Schranke überwinden und sich dort gegen das körpereigene, die Nervenzellfasern des ZNS (Oligodendrozyten) umhüllende, Myelin in Gehirn und Rückenmark wenden. Bei Verlust der Nervenscheiden (Demyelinisierung) verlangsamt sich die Erregungsleitung an den betroffenen Nerven, was der Patient beispielsweise als

Muskelschwäche oder Sensibilitätsstörungen wahrnimmt. Zu Beginn der Erkrankung ist der Körper imstande, Demyelinisierungen teilweise selbst durch Remyelinisierungen auszugleichen. Schädigungen und Verlust der Nervenzellfasern sind allerdings irreversibel und damit vor allen Dingen mit den bleibenden neurologischen Beeinträchtigungen der MS assoziiert (Dendrou et al. 2015; Garg u. Smith 2015). Die Entzündungsreaktion verläuft chronisch und ist bei allen Verlaufsformen der MS messbar. Sie ist besonders ausgeprägt in akuten Phasen der Erkrankung (bei der schubförmig verlaufenden MS) und nimmt mit Progredienz der Erkrankung ab. Die Degeneration tritt mit der Krankheitsdauer in den Vordergrund und ist gekennzeichnet durch Destruktion und Verlust der Nervenzellfasern und einer Atrophie des Hirngewebes. Degenerative Prozesse treten auch schon vor Krankheitsbeginn auf (subklinisch) (Dendrou et al. 2015; Garg u. Smith 2015) (■ Abb. 1.1).

1.2.2 Ätiologie

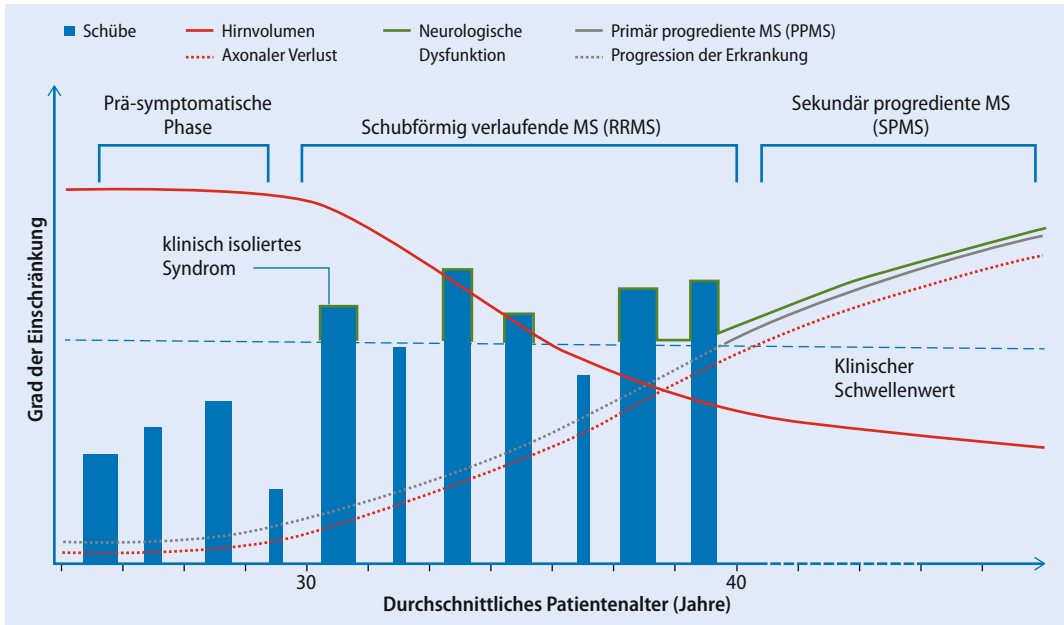
Die Ätiologie (Ursachen) der MS ist unklar (Wiendl u. Kieseier 2010). Man geht davon aus, dass verschiedene Umweltfaktoren (■ Tab. 1.2) in genetisch prädisponierten Menschen eine Störung in der Immunantwort auslösen, die die Demyelinisierungen und Degeneration der Nervenzellfasern hervorrufen (Dendrou et al. 2015, Garg und Smith 2015).

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen **Infektionen** mit verschiedenen Erregern und der MS wurden in verschiedenen Studien erbracht (Wiendl u. Kieseier 2010). Insbesondere eine Infek-

■ **Tab. 1.2** Mögliche Risiko- und Umweltfaktoren im Zusammenhang mit einer MS

Erhöhtes Risiko	Umweltfaktoren
Frauen	Pathogene z.B. Epstein-Barr Virus (EBV)
Genetische Prädisposition (HLA DR15/DQ6, IL2RA und IL7RA Allele)	Wenig Sonnenexposition und Vitamin D-Mangel
	Rauchen
	Übergewicht
	Hohe Kochsalzzufuhr

Quelle: IGES – Garg u. Smith (2015); Hucke et al. (2015)



▣ **Abb. 1.1** Zusammenhang von Entzündungs- und degenerativen Prozessen unter Berücksichtigung der Verlaufsformen der MS (Quelle: IGES – mit Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nature; modifiziert aus Dendrou et al. (2015))

tion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) ist mit einem erhöhten Risiko einer MS assoziiert. Wobei die Infektion allein die MS nicht auslöst, aber eine Funktionsstörung in der Immunantwort bei genetisch prädisponierten Menschen begünstigt, insbesondere dann, wenn die Infektion erst im Erwachsenenalter erfolgte (Garg u. Smith 2015; Wiendl u. Kieseier 2010).

Vor dem Hintergrund höherer Prävalenz- und Inzidenzangaben in Skandinavien im Vergleich zu südeuropäischen Ländern (Kingwell et al. 2013) wird seit einigen Jahren die **Sonnenexposition** und damit zusammenhängend **Vitamin D** als möglicher Umweltfaktor in der Entstehung und Verlauf der MS untersucht. Vitamin D wird im Körper insbesondere durch Sonneneinstrahlung gebildet und hat eine immunmodulatorische Wirkung (Wiendl u. Kieseier 2010). Zum einen war höhere Sonnenexposition während der Kindheit und Jugend mit einem niedrigeren Risiko für MS verbunden, zum anderen war bei niedrigem Vitamin D-Level das Risiko, an einer MS zu erkranken, erhöht (Ascherio et al. 2014; Duan et al. 2014; Mokry et al. 2015). Derzeit wird in Studien untersucht, ob sich eine

Vitamin-D-Substitution positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann (DMSG 2015a).

Auch die **Ernährungsgewohnheiten** unterscheiden sich regional, und so wird die hohe Kochsalzzufuhr über die Ernährung insbesondere in Industrieländern als ein weiterer Umweltfaktor im Zusammenhang mit der MS diskutiert (Hucke et al. 2015). Eine Assoziation zwischen Kochsalzzufuhr und MS-typischen Läsionen ist bislang im Tierrmodell nachgewiesen. Neben einer immunmodulatorischen Wirkung (Kleinewietfeld et al. 2013), konnten Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke bei hoher Kochsalzzufuhr gezeigt werden, was dazu führt, dass Immunzellen in das Gehirn migrieren können, was bei intakter Blut-Hirn-Schranke nicht möglich ist. Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke waren geschlechtsspezifisch und traten bevorzugt bei Weibchen auf (Krementsov et al. 2015). Eine HDL-cholesterinreiche Ernährung wiederum kann unter Umständen dazu beitragen, das Erkrankungsrisiko zu senken bzw. den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen, da HDL-Cholesterin im Zusammenhang mit einer protektiven Wirkung auf die Blut-Hirn-Schranke diskutiert wird (Fellows et al.

2015). Der genaue Einfluss der Ernährung auf den Verlauf der Erkrankung ist aber bisher unzureichend untersucht. Eine Korrelation der Darmflora (Mikrobiom) mit der Erkrankung ist wahrscheinlich. Die genauen Zusammenhänge und darauf basierend eine gezielte Modulation der Darmflora als mögliche Therapie der MS sind Gegenstand laufender Untersuchungen (DMSG 2015b).

Rauchen wurde ebenfalls als möglicher Risikofaktor für eine MS-Erkrankung identifiziert. Das relative Risiko, eine MS zu entwickeln, war in Studien bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um das 1,5-Fache erhöht, wobei das Risiko mit zunehmender Dosis stieg (Wingerchuk 2012). Des Weiteren beeinflusst Rauchen die Krankheitsaktivität, und Patienten mit MS profitieren davon, mit dem Rauchen aufzuhören (Ramanujam et al. 2015).

Zudem zeigen sich in der Epidemiologie der MS **geschlechtsspezifische Unterschiede**. Frauen erkranken im Vergleich zu Männern deutlicher häufiger (ungefähr im Verhältnis 2-3:1) (Kingwell et al. 2013). In den letzten Jahrzehnten hat die Neuerkrankungsrate (Inzidenz) unter Frauen besonders stark zugenommen, wie internationale epidemiologische Studien zeigten (Koch-Henriksen u. Sorensen 2010; Westerlind et al. 2014a). Auch bei gleicher genetischer Prädisposition erkranken Frauen phänotypisch häufiger als Männer. Die Ursachen für die unterschiedliche Penetranz der Gene (Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Genotyp zu einem bestimmten Phänotyp führt) sind nicht geklärt (Wiendl u. Kieseier 2010), es wird aber diskutiert, ob eine unterschiedliche Exposition zu Umweltfaktoren eine Rolle spielt und in Teilen das erhöhte Erkrankungsrisiko von Frauen erklärt (Koch-Henriksen u. Sorensen 2010). Das Risiko, an einer MS zu erkranken, nimmt zwar mit dem Verwandtschaftsverhältnis bzw. mit dem Anteil gemeinsamen Genmaterials zu (Wiendl u. Kieseier 2010), das Vererbungsrisiko für die Nachkommen von MS-Erkrankten ist insgesamt aber nur gering erhöht (Westerlind et al. 2014b).

Die **genetische Prädisposition** hat nicht nur Einfluss auf das Erkrankungsrisiko, sondern bestimmt möglicherweise auch den Therapieverlauf mit. Es gibt Hinweise darauf, dass die therapeutische Wirksamkeit mancher Medikamente mit der Expression und Mutationen der Gene assoziiert ist,

die auch mit der Erkrankung selbst in Zusammenhang stehen (Wiendl et al. 2010).

1.3 Krankheitszeichen und Krankheitsverlauf

1.3.1 Frühe Krankheitszeichen und häufige Symptome

Die Erkrankung manifestiert sich meist im jüngeren Erwachsenenalter durch ein oder mehrere Läsionen im Gehirn, Rückenmark oder am Sehnerv. Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahre erkranken am häufigsten. In Abhängigkeit der betroffenen Areale im ZNS berichten die Patienten zu Krankheitsbeginn von einzelnen oder mehreren sensorischen, motorischen, visuellen oder Hirnstamm-Symptomen (Garg u. Smith 2015) sowie neurokognitiven und psychischen Beschwerden (Kister et al. 2013). Ein charakteristisches Symptom zu Krankheitsbeginn ist die Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis), begleitet von Doppelbildwahrnehmungen sowie Sehstörungen und Augenschmerzen. Weitere typische Symptome im frühen Krankheitsstadium sind Sensibilitätsstörungen wie Missempfindungen (Parästhesien), Taubheitsgefühle oder Schmerzen in den Extremitäten. Hinzu kommen Gangstörungen mit häufig belastungsabhängiger Schwäche der Beine sowie Gangunsicherheit. Jüngere Patienten leiden zunächst häufig unter einer Optikusneuritis als alleinigem Symptom oder Sensibilitätsstörungen. Bei älteren Patienten treten häufig zu Beginn Paresen als alleiniges Symptom oder in Kombination mit sensiblen Ausfällen auf (DGN 2014; Wiendl u. Kieseier 2010).

Aber auch neuropsychologische Symptome wie Fatigue oder kognitive Beeinträchtigungen treten früh im Krankheitsverlauf auf. Eine prospektive Verlaufsstudie unter Patienten aus den USA zeigte, dass Patienten sogar schon nach dem ersten demyelinisierenden Ereignis (KIS) und vor einer gesicherten Diagnose einer MS signifikant häufiger Symptome einer Fatigue zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das Ausmaß der Müdigkeitssymptomatik war unter den Patienten mit KIS vergleichbar der Symptomatik bei Patienten mit einer gesicherten MS und war ein unabhängiger Risiko-

faktor für die spätere bestätigte Diagnose einer MS (Runia et al. 2015).

Die häufig mit einer MS assoziierten Symptome lassen sich grob in neuropsychologische Symptome (kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue und Depression), motorische Einschränkungen und Einschränkungen der Mobilität (Spastik, Muskelschwäche, Ataxie und Tremor), Sensibilitätsstörungen und Schmerzen sowie Störungen der Blasen- und Darmfunktion sowie Störungen der Sexualität einteilen. Im Folgenden werden die häufigsten und am stärksten beeinträchtigenden Symptome beschrieben (DGN 2014).

Kognitive Beeinträchtigungen äußern sich unter anderem als Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen oder Abnahme von Gedächtnisleistungen. Sie haben eine starke Korrelation zu MS-typischen morphologischen Veränderungen im ZNS (Tiemann et al. 2009). Während bei milden bis moderaten Verläufen nicht betroffene Areale kognitive Funktionen übernehmen, nimmt die Fähigkeit der spontanen Rekrutierung neuronaler Systeme mit der Progression der Erkrankung ab (Penner et al. 2007).

Die **Fatigue** äußert sich in einer erhöhten Tagesmüdigkeit sowie muskulären und kognitiven Erschöpfung, die sich durch körperliche Anstrengung oder Wärme verschlechtert (Iriarte et al. 2000). Die primäre Fatigue wird als Folge der MS-spezifischen immunologischen Prozesse und neuroendokriner Fehlfunktion im Rahmen von Läsionen im ZNS erklärt (Patejdl et al. 2015). Eine sekundäre Fatigue liegt aufgrund indirekter Beschwerden vor, die wiederum eine Folge anderer MS-assoziierten Symptome sind, wie Blasenfunktionsstörungen, Depression oder gestörte Nachtruhe bei Schmerzen. Auch andere Erkrankungen wie eine Anämie oder Unterfunktion der Schilddrüse können die Ermüdungssymptomatik zusätzlich verschlimmern (Patejdl et al. 2015).

Die **Depression** zählt ebenfalls zu den häufigen und sehr beeinträchtigenden Begleitsymptomen in allen Phasen der Erkrankung (Feinstein et al. 2014). Eine depressive Symptomatik ist unter anderem mit der Fatigue assoziiert und begünstigt eine schlechte Adhärenz bezüglich der verlaufsmodifizierenden Therapie (Tarrants et al. 2011).

Motorische Symptome und Einschränkungen der Mobilität aufgrund von Symptomen wie **Spastik**,

Muskelschwäche, Ataxie und Tremor führen ebenfalls zu starken funktionellen Beeinträchtigungen. Die Spastik beschreibt eine Zunahme des Muskeltonus mit Reduktion der Kraft und Ausdauerleistung des Muskels. Sie kann intermittierend oder kontinuierlich bestehen und von Schmerzen begleitet sein. Die Ataxie ist ein Begriff für die gestörte Bewegungskoordination, die insbesondere das Gehen oder Stehen betrifft. Sie betrifft auch die oberen Extremitäten und ist häufig bei einer zielgerichteten Bewegung, wie beim Greifen eines Glases, von Zittern (Intentionstremor) begleitet (DMSG 2004). Weitere Symptome können die Augenmotorik, das Schlucken (Dysphagie) und Sprechen (Dysarthrie) betreffen.

Schmerzen kommen nicht nur im Zusammenhang mit der Spastik vor. Es werden verschiedene Arten des Schmerzes unterschieden, die bei einer MS-Erkrankung häufig in Kombination auftreten, entsprechend ihrer Genese aber unter Umständen unterschiedlich therapiert werden (DGN 2015; DMSG 2004). Der mit einer MS am häufigsten auftauchende Schmerz ist der neuropathische **Schmerz**, welcher die Unterbrechung oder Veränderung von Nervenleitungen zur Ursache hat und somit eine direkte Folge der MS-Erkrankung beschreibt. Patienten berichten häufig über Kopfschmerzen, Missempfindungen, Brennen (Dysästhesien) oder Neuralgien.

Blasenstörungen äußern sich beispielsweise in Form von Inkontinenz, Harnverhalt (bei Spastik) oder Drangsymptomen. Als Folge werden Harnwegsinfekte und Schädigungen der Nieren begünstigt (DGN 2014). Darmfunktionsstörungen treten als Obstipation oder Inkontinenz auf (DMSG 2004).

Der Erkrankungsbeginn der MS liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und betrifft somit den Lebensabschnitt, in welchem neben der beruflichen Karriere Partnerschaften gebildet und Familien geplant werden. **Störungen der Sexualität** sind daher häufig nicht nur ein individuelles, sondern auch ein partnerschaftliches Problem. Neben den neurologischen Ursachen kommen des Weiteren die signifikant erhöhten Symptome von Depression und Angst als Ursache in Frage. Zudem haben der Umgang mit der Erkrankung und die Bewältigungsstrategien innerhalb einer partnerschaftlichen Beziehung einen wesentlichen Einfluss auf die sexuelle Funktionalität und Aktivität. Es besteht die Gefahr,

■ **Tab. 1.3** Auswahl häufiger Symptome unter Patienten mit MS auf Basis des Datensatzes der DMSG (n = 16.554) in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Symptom	Krankheitsdauer < 2 Jahre (%)	Krankheitsdauer >15 Jahre (%)
Neuropsychologisch		
Fatigue	40,6	67,6
Kognitive Einschränkungen	19,6	40,6
Depressionen	23,6	38,0
Motorisch		
Spastiken	17,3	75,8
Ataxie/Tremor	24,4	56,5
Schmerzen	24,6	42,2
Blasenstörungen	20,5	74,0
Darmstörungen	4,8	31,1
Sexuelle Dysfunktion	8,0	27,3
Andere	2,1	3,9

Quelle: IGES – Stuke et al. (2008)

Anmerkung: DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft

dass sich das Gleichwertigkeitsgefühl des Betroffenen mindert. Zudem kann es ihm aufgrund der fluktuierenden Symptome schwer fallen, sich dem Partnern gegenüber zu erklären, was wiederum zur Folge haben kann, dass die Probleme als psychische Leiden interpretiert werden (Beier et al. 2002; Goecker et al. 2006).

1.3.2 Krankheitsverlauf

Die klinische Symptomatik ist aufgrund der für die MS typischen multiplen und oft unterschiedlichen Lokalisierung der Läsionen im ZNS äußerst heterogen und auch der Schweregrad der Symptome unterliegt einer großen Variationsbreite. Bleiben die Symptome länger als sechs Monate bestehen, sinkt ihre Rückbildungswahrscheinlichkeit und die Häufigkeit der mit der Erkrankung assoziierten Symptome und bleibenden Einschränkungen nimmt mit der Krankheitsdauer zu (■ Tab. 1.3) (Kister et al. 2013; Stuke et al. 2008).

Insbesondere die Anzahl der Patienten mit Spastiken, motorischen Einschränkungen, Ataxien/Tremore sowie Blasen- und Darmfunktionsstörungen nimmt mit der Krankheitsdauer zu, wie eine Auswertung des North American Registry of Multiple Sclerosis (NARCOMS Kohorte) zeigte. NARCOMS beinhaltet Selbstausskünfte zu Krankheitszeichen, Krankheitsverlauf und Therapien von über 35.000 Patienten mit MS aus dem Zeitraum 1996 bis 2011. Dabei wurde die Erkrankungshäufigkeit einzelner Symptome bzw. Symptomkomplexe im Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer (von weniger als ein Jahr bis 30 Jahre) betrachtet.

Mit der Krankheitsdauer verschlimmerte sich auch der Schweregrad bleibender körperlicher Einschränkungen (Kister et al. 2013). Laut DMSG war nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 12,7 Jahren ($\pm 9,2$ Jahre) noch gut die Hälfte (51 %) der Patienten des DMSG-Datensatzes uneingeschränkt gehfähig und wies geringfügige Einschränkungen auf, 28 % benötigten eine Gehilfe, um 100 m

laufen zu können und 6 % waren bei schwer eingeschränkter Gehfähigkeit an einen Rollstuhl gebunden (Flachenecker et al. 2008).

Neuropsychologische Symptome nehmen ebenfalls an Häufigkeit und Schweregrad mit der Krankheitsdauer zu. Die Häufigkeit dieser Symptome scheint aber im Vergleich zur Spastik, Einschränkungen der Mobilität oder den Blasen- wie Darmfunktionsstörungen weniger deutlich mit der Krankheitsdauer assoziiert zu sein (Kister et al. 2013).

Die (bleibenden) neurologischen Ausfälle und neurokognitiven Einschränkungen können in einer eingeschränkten Erwerbsfähigkeit oder Frühberentung resultieren. Dies ist besonders schwerwiegend, denn die meisten Patienten erkranken jung in einer Lebensphase der beruflichen Findung und Etablierung. Nur 27,9 % der im Datensatz der DMSG dokumentierten Patienten waren voll berufstätig, 39,4 % bezogen Rentenleistungen aufgrund von Berufs- und Erwerbsunfähigkeit, 6 % waren arbeitslos. Mit zunehmenden Grad der Behinderung steigt die Anzahl der Patienten im vorzeitigen Ruhestand (Flachenecker et al. 2008).

Der individuelle Krankheitsverlauf lässt sich bei Krankheitsbeginn nicht sicher voraussagen. Es sind aber einige Faktoren (demografische, klinische und paraklinische) identifiziert worden, die mit einem erhöhten Risiko eines ungünstigen Krankheitsverlaufs und den Folgen der Erkrankung assoziiert sind

(Tab. 1.4) (DGN 2014). Auch bei Patienten mit RRMS unter Therapie werden unterschiedliche Verläufe in Abhängigkeit des Behinderungsgrades beobachtet, wobei der Zeitpunkt des Übergangs von milden zu schweren Verläufen auch hier nicht sicher vorausgesagt werden kann (Scott et al. 2014).

1.4 Diagnostik und Behandlung

Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer MS hat das Ziel einer zügigen und sicheren Bestätigung der Diagnose, indem die klinischen Symptome erfasst, objektiviert und quantifiziert werden. Die Diagnosestellung der MS erfolgt nach definierten Kriterien (McDonald-Kriterien), die schwerpunktmäßig auf klinischen und MS-typischen Veränderungen in bildgebenden Verfahren (MRT) basieren. Die Liquoruntersuchung und elektrophysiologische Verfahren (evozierte Potenziale) können zusätzlich hinzugezogen werden. Die Liquordiagnostik ist allerdings nur in Ausnahmefällen für die Diagnosestellung der MS selbst relevant, sondern dient hauptsächlich der differenzialdiagnostischen Abklärung (► Kap. 3) (DGN 2014). Insbesondere bei nur einem Krankheitszeichen oder mehreren atypischen Symptomen bei der Erstkonsultation ist eine Abgrenzung zu anderen entzündlichen, z.B. erregerbedingten Erkrank-

Tab. 1.4 Übersicht relevanter Einflussfaktoren auf die Progression

Günstiger Verlauf	Ungünstiger Verlauf
Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr	Erkrankungsbeginn > 50. Lebensjahr
Schubförmiger Verlauf	Progredienter Verlauf
Geringe Schubrate mit großen Abständen zwischen Schüben und guter Rückbildungstendenz	Hohe Schubrate mit geringen Abständen zwischen Schüben und schlechter Rückbildungstendenz
Monosymptomatischer Beginn: sensible Symptome oder Sehnerventzündung	Polysymptomatischer Beginn: motorische und zerebelläre Symptome
Geringe Behinderung in früher Krankheitsphase	Hoher Behinderungsgrad schon in ersten Krankheitsjahren
Unauffälliges MRT zu Beginn	Zahlreiche und große Läsionen in MRT
Keine pathologischen SEP und MEP	Früh pathologische SEP und MEP

Quelle: IGES – DGN (2014)

Anmerkung: SEP = somatosensorisch evozierte Potenziale, MEP = motorisch evozierte Potenziale

■ Tab. 1.5 Sonderformen

ICD-10-Code	Erkrankung
G36.0	Neuromyelitis optica (NMO; Devic Syndrom)
G04.0	Akut disseminierte/demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADE)
G37.5	Balos konzentrische Sklerose (Encephalomyelitis periaxialis concentrica)
G37.0	Diffus disseminierte Sklerose (Schilder-Krankheit; Encephalitis periaxialis diffusa)

Quelle: IGES – Wiendl u. Kieseier (2010); DIMDI ICD-10 GM (Version 2014)

kungen oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS und Sonderformen der MS notwendig (■ Tab. 1.5) (DGN 2014; Wiendl u. Kieseier 2010).

Wegen der Notwendigkeit eines frühzeitigen Beginns der medikamentösen, verlaufsmodifizierenden Therapie (Schubprophylaxe) und der Prävention bleibender Einschränkungen hat die frühe, sichere Diagnosestellung einen hohen Stellenwert.

Auch wenn die MS bislang nicht heilbar ist, stehen im Jahr 2016 eine Vielzahl therapeutischer Optionen zur Verfügung, mittels derer die Erkrankung behandelbar ist (Ransohoff et al. 2015). Die Behandlung von Patienten mit MS setzt sich aus der verlaufsmodifizierenden Therapie und der Therapie des akuten Schubs (Stufentherapie) (► Abschn. 4.1) und der symptomatischen Therapie (► Abschn. 4.2) zusammen (DGN 2014). Die verlaufsmodifizierende Therapie hat das Ziel, die Krankheitsaktivität medikamentös einzudämmen (no evidence of disease activity, NEDA), Schübe zu verhindern und damit den Krankheitsverlauf zu bremsen. Ziel in der Behandlung der RRMS ist eine an die Krankheitsaktivität angepasste Therapie (DGN 2014).

Verallgemeinernd gesprochen wirken alle für die verlaufsmodifizierende Therapie zugelassenen Medikamente als Immunmodulatoren, die mehr oder weniger spezifisch das Immunsystem beeinflussen (Garg u. Smith 2015; Wiendl u. Meuth 2015). Bei der Auswahl der Therapie wird der indi-

viduelle Nutzen (Effektivität) gegenüber den Risiken abgewogen (Havla et al. 2015; Ransohoff et al. 2015). Die Therapie ist dann effektiv, wenn die klinische und paraklinische Krankheitsaktivität reduziert ist. Ziel ist – wie oben beschrieben – ein Zustand frei von Krankheitsaktivität (keine Schübe, keine neue Läsionen im MRT) (DGN 2014). Die Risiken der verlaufsmodifizierenden Therapie sind medikamentenspezifisch. Sie können unter anderem Nebenwirkungen wie Infektionen, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) oder Neoplasien umfassen (■ Tab. 1.6) (DGN 2014; Garg u. Smith 2015).

Mit Zunahme der Progredienz nehmen die therapeutischen Möglichkeiten aber ab. Für die primär progrediente Verlaufsform sind aktuell formal keine Medikamente zugelassen (DGN 2014). Medikamente, die primär darauf abzielen, bestehende Schädigungen am Nerven zu reparieren, wie beispielsweise verschiedene Remyelinisierungstherapien sind noch Gegenstand von Untersuchungen (Harlow et al. 2015) (► Kap. 6).

Ziel der symptomatischen Therapie ist eine Reduktion bzw. Stabilisierung von Funktionseinschränkungen sowie die Vermeidung von symptombedingten Komplikationen und die Verbesserung der Lebensqualität. Kern der symptomatischen Behandlung ist die Rehabilitation. Die Behandlung beinhaltet nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z. B. Physiotherapie und neuropsychologische Therapien gegebenenfalls im Rahmen der multimodalen (stationären) Rehabilitation und medikamentöse Verfahren.

Aus Perspektive der Patienten stehen die Minderung der Symptome und das Vorbeugen einer Progression der Erkrankung im Vordergrund der Behandlung. Patienten sind bereit, ein Risiko von schweren Nebenwirkungen oder Tod in Höhe von einem Prozent hinzunehmen, wenn dafür das Fortschreiten der Symptome für zehn Jahre oder die Progression für sieben Jahre verhindert wird. Das gleiche Risiko waren Patienten bereit, für eine orale Therapie aufzunehmen oder für eine Therapie, welche die Symptome selten, aber dafür erheblich bessert (Wilson et al. 2015).

Tab. 1.6 Wichtige Nebenwirkungen zugelassener Therapien für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS nach Garg u. Smith (2015)

Arzneimittel*	Häufige Nebenwirkungen
Alemtuzumab	Schwere Infusionsreaktionen, sekundäre autoimmune Schilddrüsenerkrankung, Thrombozytopenie, Erkrankung der Anti-Glomerulären Basalmembran, erhöhtes Risiko für maligne Schilddrüsenkarzinome, Melanome, Lymphoproliferative Störungen
Interferon Beta-1a	Grippesymptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Erhöhung der Leberenzymwerte, Schilddrüsen-Anomalien, Leukopenie oder Anämie, Depressionen
Interferon Beta-1b	Grippesymptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Erhöhung der Leberenzymwerte, Schilddrüsen-Anomalien, Leukopenie oder Anämie, Depressionen
Dimethylfumarat	Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhö oder abdominale Schmerzen; Hitze-wallungen, Juckreiz, Erhöhung der Leberenzymwerte, Lymphopenie, seltene Fälle von PML
Fingolimod	Nach erstmaliger Einnahme Bradykardie, AV-Block, Herpes-Virus Infektionen, Makulaödem, erhöhter Blutdruck, geringes Risiko von PML
Glatirameracetat	Reaktionen an der Injektionsstelle, Folgeaktionen nach Injektion (Hitzewallung, Engegefühl im Brustkorb, Herzklopfen, Atemnot), selten Lipoatrophie bei dauerhafter Verabreichung
Mitoxantron	Kardiotoxizität, sekundäre Leukämie
Natalizumab	Lebertoxizität, Infusionsreaktionen, PML
PEG-Interferon Beta-1a	Grippesymptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Erhöhung der Leberenzymwerte, Schilddrüsen-Anomalien, Leukopenie oder Anämie, Depressionen
Teriflunomid	Haarausfall, Kopfschmerzen, Diarrhö, Hepatotoxizität, Teratogenität, erhöhtes Risiko für Infektionen aufgrund von Lymphopenie

Quelle: IGES – Garg und Smith (2015)

Anmerkung: *in alphabetischer Reihenfolge, PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

- Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radu EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C (2014) Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 71(3), 306-314. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
- Beier KM, Goecker D, Babinsky S, Ahlers CJ (2002) Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose – Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. *Sexuologie* 9(1), 4-22.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA (2015) Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 15(9), 545-558. DOI: 10.1038/nri3871.
- DGN (Hrsg.) (2014) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Entwicklungsstufe: S2e. Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014. Gültig bis 2017. (AWMF-Registernummer: 030/050). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050L_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [Abruf am: 04.11.2015].
- DGN (Hrsg.) (2015): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Entwicklungsstufe: S1. Veröffentlicht September 2012, Ergänzt 7.1.2014, Gültig bis 31. Dezember 2016. (AWMF-Registernummer: 030/114). Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114L_S1_Neuropathischer_Schmerzen_Therapie_2014-01.pdf [Abruf am: 18. Dezember 2015].
- DMSG (2004) Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose – Aktuelle Therapieempfehlungen Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Hannover: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.
- DMSG (2015a) Kanadische Studie belegt: Genetischer Vitamin-D-Mangel erhöht das Multiple Sklerose-Risiko. Letzte Änderung: 26.08.2015. Hannover: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=forschung&anr=5700&suchbegriffe=vitamin%20d> [Abruf am 04. Januar 2016].
- DMSG (2015b) Multiple Sklerose: Wie Darmbakterien die Gesundheit des Gehirns beeinflussen. Letzte Aktualisierung: 24. September 2015. Hannover: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=forschung&anr=5727&suchbegriffe=Ern%4ehrung> [Abruf am: 04. Januar 2016].
- Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, Bi S (2014) Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 570, 108-113. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.021.
- Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C (2014) The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol* 10(9), 507-517. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.139.
- Fellows K, Uher T, Browne RW, Weinstock-Guttman B, Horakova D, Posova H, Vaneckova M, Seidl Z, Krasensky J, Tyblova M, Havrdova E, Zivadinov R, Ramanathan M (2015) Protective associations of HDL with blood-brain barrier injury in multiple sclerosis patients. *J Lipid Res* 56(10), 2010-2018. DOI: 10.1194/jlr.M060970.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P (2008) Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt* 105(7), 113-119. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0113.
- Garg N, Smith TW (2015) An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* 5(9), e00362. DOI: 10.1002/brb3.362.
- Goecker D, Rösing D, Beier KM (2006) Der Einfluss neurologischer Erkrankungen auf Partnerschaft und Sexualität: Unter besonderer Berücksichtigung der Multiplen Sklerose und des Morbus Parkinson. *Der Urologe* 45(8), 992-998. DOI: 10.1007/s00120-006-1094-7.
- Harlow DE, Honce JM, Miravalle AA (2015) Remyelination Therapy in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 6, 257. DOI: 10.3389/fneur.2015.00257.
- Havla J, Kumpfel T & Hohlfeld R (2015): [Immunotherapies for multiple sclerosis: review and update]. *Internist (Berl)* 56(4), 432-445. DOI: 10.1007/s00108-015-3668-1.
- Hucke S, Wiendl H, Klotz L (2015) Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult Scler Oct* 7. DOI: 10.1177/1352458515609431.
- Iriarte J, Subira ML, Castro P (2000) Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 6(2), 124-130. ISSN: 1352-4585 (Print), 1352-4585 (Linking).
- Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Beland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA (2013) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 13, 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128.
- Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, Herbert J (2013) Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care* 15(3), 146-158. DOI: 10.7224/1537-2073.2012-053.
- Kleinewietfeld M, Manzel A, Titz J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, Müller DN, Hafler DA (2013) Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 496(7446), 518-522. DOI: 10.1038/nature11868.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS (2010) The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 9(5), 520-532.
- Kremontsov DN, Case LK, Hickey WF, Teuscher C (2015) Exacerbation of autoimmune neuroinflammation by dietary sodium is genetically controlled and sex specific. *FASEB J* 29(8), 3446-3457. DOI: 10.1096/fj.15-272542.

- Lebrun C (2015) The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 171(10), 698-706. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.05.001.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3), 278-286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, Greenwood CM, Thanassoulis G, Richards JB (2015) Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 12(8), e1001866. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001866.
- Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK (2015) [Fatigue in patients with multiple sclerosis--pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 83(4), 211-220. DOI: 10.1055/s-0034-1399353.
- Penner IK, Opwis K, Kappos L (2007) Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology & Neurophysiology* 254 Suppl 2, II53-57. DOI: 10.1007/s00415-007-2013-6.
- Ramanujam R, Hedstrom AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hillert J (2015) Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol* 72(10), 1117-1123. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1788.
- Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF (2015) Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nat Rev Neurol* 11(3), 134-142. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.14.
- Runia TF, Jafari N, Siepmann DA, Hintzen RQ (2015) Fatigue at time of CIS is an independent predictor of a subsequent diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(5), 543-546. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308374.
- Scott TF, Hackett CT, Quigley MR, Schramke CJ (2014) Relapsing multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapy exhibit highly variable disease progression: a predictive model. *Clin Neurol Neurosurg* 127, 86-92. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.09.008.
- Stuke K, Flachenecker P, Zettl U, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Rieckmann P (2008) MS-Register in Deutschland 2008 – Symptomatik der MS. http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgn2008_msregister.pdf [Abruf am: 19. Mai 2015].
- Tarrant M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J & Lage MJ (2011) The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international* 2011, 271321. DOI: 10.1155/2011/271321.
- Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P (2009) Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler* 15(10), 1164-1174. DOI: 10.1177/1352458509106853.
- Westerlind H, Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J (2014a) New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler* 20(12), 1578-1583. DOI: 10.1177/1352458514530021.
- Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, Lichtenstein P, Hillert J (2014b) Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain* 137(Pt 3), 770-778. DOI: 10.1093/brain/awt356.
- Wiendl H, Kieseier BC (2010) Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie. *Klinische Neurologie*. Stuttgart: Kohlhammer. ISBN: 978-3170184633.
- Wiendl H, Meuth SG (2015) Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs* 75(9), 947-977. DOI: 10.1007/s40265-015-0411-0.
- Wilson LS, Loucks A, Gipson G, Zhong L, Bui C, Miller E, Owen M, Pelletier D, Goodin D, Waubant E, McCulloch CE (2015) Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. *Int J MS Care* 17(2), 74-82. DOI: 10.7224/1537-2073.2013-053.
- Wingerchuk DM (2012) Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic advances in neurological disorders* 5(1), 13-22. DOI: 10.1177/1756285611425694.

Epidemiologie der Multiplen Sklerose

Miriam Kip, Anne Zimmermann, Hans-Holger Bleß

2.1 Inzidenz – 15

2.2 Prävalenz – 16

2.2.1 Entwicklung der Prävalenz – 17

2.2.2 Verteilung der Verlaufsformen der MS – 18

2.3 Mortalität und Letalität – 18

Literatur – 20

Zusammenfassung

Die jährliche Inzidenz der Multiplen Sklerose liegt in Deutschland bei 8 Fällen pro 100.000 Einwohner. Frauen erkranken rund drei Mal so häufig wie Männer. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Ein Krankheitsbeginn in Kindheit oder Jugend oder im höheren Lebensalter ist selten. Die Prävalenz liegt auf Grundlage von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (Sekundärdaten) zwischen 175 und 289 Fälle pro 100.000 Versicherten. Dies entspricht einer Anzahl gesetzlich Versicherter Patienten mit dokumentierter Diagnose einer Multiplen Sklerose in Deutschland im Bereich von 143.000 bis 199.500 Versicherten. Gesetzlich versicherte Personen machen dabei über 85 % der Bevölkerung aus. Internationale bevölkerungsbasierte epidemiologische Untersuchungen zeigen im Verlauf der letzten Jahrzehnte eine Zunahme der Prävalenz der Erkrankung. Dieser Anstieg wird u. a. auf die erhöhte Lebenserwartung und auf eine Zunahme der Inzidenz insbesondere unter Frauen zurückgeführt. Zusätzlich erlauben verbesserte diagnostische Möglichkeiten eine frühere Diagnosestellung. Patienten mit Multipler Sklerose haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine im Durchschnitt um 7 bis 14 Jahre verkürzte Lebenszeit. In den letzten Jahren ist das Risiko, an einer MS zu versterben, gesunken. Trotzdem sterben mehr als die Hälfte der Patienten an der Erkrankung selbst oder aufgrund ihrer Komplikationen.

Epidemiologische Kenngrößen beschreiben die Häufigkeit (Prävalenz und Inzidenz) sowie die Prognose (Mortalität und Letalität) einer Erkrankung und ihrer Risikofaktoren innerhalb einer Population. Die Bestimmung dieser Kenngrößen dient sowohl der Abschätzung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung als auch zur Planung präventiver, therapeutischer und rehabilitativer Maßnahmen.

Prävalenz

Die Prävalenz macht eine Aussage über die Anzahl der Personen innerhalb einer definierten Population, die an einer bestimmten Erkrankung leiden, bezogen auf alle Personen,

die zu dieser Population zählen. Zur besseren Vergleichbarkeit und Vereinheitlichung der Angaben wird die Erkrankungshäufigkeit meist als Anzahl Erkrankter (Fälle) pro 100.000 angegeben. Die Punktprävalenz beschreibt die Häufigkeit einer Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt, wobei dies nicht der gleiche Zeitpunkt für alle untersuchten Personen sein muss. Bei der Periodenprävalenz werden die Personen über einen längeren Zeitraum an mehreren Untersuchungspunkten hinsichtlich des Vorhandenseins einer Erkrankung beobachtet (Fletcher et al. 1996).

Inzidenz

Die Inzidenz ist eine Kennzahl für die Anzahl der Personen innerhalb einer definierten Population, bei denen eine Erkrankung neu auftritt. Sie bezieht sich auf alle Personen dieser Population, die zu Beginn der Beobachtung gesund waren (Risikopopulation). Die Neuerkrankungsrate hat immer einen zeitlichen Bezug, der mit angegeben wird (z. B. pro 100.000 Personen pro Jahr oder 1.000 Personjahre) (Fletcher et al. 1996).

Mortalität

Die Mortalität (Sterblichkeit) beschreibt die Häufigkeit von Todesfällen innerhalb einer betrachteten Population. In Überlebensanalysen wird die beobachtete Lebensdauer ab Geburt im Vergleich zur erwarteten Lebensdauer der Allgemeinbevölkerung oder ab Krankheitsbeginn ermittelt. Die *standardized mortality ratio* (SMR) drückt das Verhältnis der beobachteten Sterblichkeit zur Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung aus (erwartete Sterblichkeit). Mittels der *excess death rate* (EDR) wird die Differenz von beobachteten Todesfällen und erwarteten Todesfällen pro 1.000 Personjahre ausgedrückt. Die Letalität (Tödlichkeit) beschreibt das Verhältnis der Todesfälle infolge einer Erkrankung zur Gesamtzahl der Erkrankten (Fletcher et al. 1996).

Es ist in der Regel nicht praktikabel, eine gesamte Bevölkerung auf das Vorkommen einer bestimmten Erkrankung hin zu untersuchen. Epidemiologische Untersuchungen werden daher meist auf Basis von selektierten Populationen (z. B. Patienten der neurologischen Versorgung) oder anderen Stichproben beispielsweise im Rahmen von Querschnittsuntersuchungen (Prävalenzstudien) oder Kohortenstudien gemacht.

Für die Gesundheitsplanung ist die Angabe der absoluten Häufigkeit der Betroffenen von Bedeutung. Die Schätzung der Anzahl aller Betroffenen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beispielsweise erfolgt, indem die Prävalenz, die in einer selektierten Teilpopulation oder Stichprobe erhoben wurde, auf die GKV-Versichertengemeinschaft oder die Bevölkerung Deutschlands hochgerechnet wird. Mittels direktem Standardisierungsverfahren werden mögliche Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsstruktur zwischen der beobachteten Population und dem gesamten Umfang der Population ausgeglichen. Neben Alter und Geschlecht gibt es eine Vielzahl weiterer Parameter, die Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben, z. B. der sozio-ökonomische Status oder das Bildungsniveau. Besteht eine Korrelation zwischen Exposition und Erkrankungsrisiko werden Einflussparameter als Confounder bezeichnet. In den meisten Studien zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose (MS) bleiben diese Faktoren in der Berechnung der Erkrankungshäufigkeit unberücksichtigt.

In den letzten Jahren haben epidemiologische Untersuchungen auf Basis von Sekundärdaten (Abrechnungsdaten) der GKV an Bedeutung gewonnen. Eine Analyse von Sekundärdaten bedeutet, dass schon vorhandene Daten retrospektiv ausgewertet werden. Werden die Daten erst im Rahmen der Studie prospektiv zum Zwecke der Analyse erhoben, liegen Primärdaten vor. Retrospektive Sekundärdatenanalysen haben den Vorteil, dass im Gegensatz zu prospektiven epidemiologischen Untersuchungen Diagnosedaten schon im großen Umfang vorliegen. Die konkrete Fragestellung kann die Erhebung der Daten nicht mehr beeinflussen. Allerdings können in der Regel auch keine zusätzlichen Daten erhoben werden, die eventuell für eine differenzierte Abbildung der Forschungsfrage notwendig wären. Kenntnisse über die Validität der

Diagnosedaten im Rahmen von Sekundärdatenanalysen liegen meist nicht vor. Insbesondere bei ambulanten Diagnosedaten ist eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Fehlklassifikationen denkbar. Aufgrund der Vollständigkeit und der von der Forschungsfrage losgelösten Erhebungsweise gelten Untersuchungen auf Basis von Abrechnungsdaten als besonders robust gegenüber Bias durch Selektions- oder Erinnerungsmechanismen (Hoffmann et al. 2009; Schubert et al. 2008).

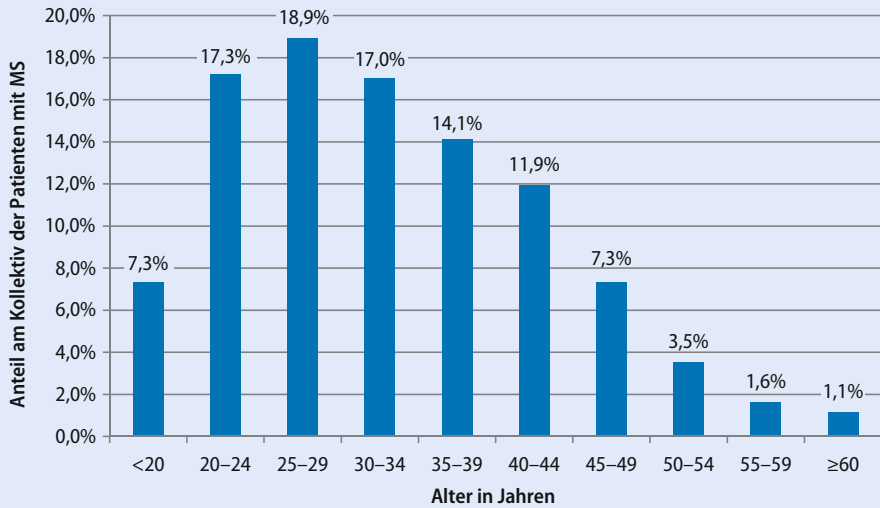
Bias

Jede Untersuchung unterliegt dem Risiko, dass die gemachten Beobachtungen oder gemessenen Ergebnisse verzerrt sind und systematisch von der tatsächlichen Häufigkeit abweichen (Bias). Beobachtungsstudien sind dafür besonders anfällig, und prinzipiell gilt, dass selbst unter der Bedingung, dass kein systematischer Bias vorliegt, die Resultate rein zufällige Beobachtungen sein könnten (Fletcher et al. 1996).

Im folgenden Kapitel erfolgt die Darstellung der für Deutschland verfügbaren Daten zur Prävalenz und Inzidenz der MS unter Berücksichtigung der Verteilung der verschiedenen Verlaufsformen der MS. Neben Ergebnissen aus prospektiven Bevölkerungsstudien aus den 1980er- und 1990er-Jahren werden aktuelle Erhebungen basierend auf Abrechnungsdaten der GKV für die Darstellung herangezogen. Des Weiteren werden die Mortalität und Letalität der Erkrankung beschrieben.

2.1 Inzidenz

Die aktuellsten Angaben zur Inzidenz der MS in Deutschland stammen aus einer Auswertung bevölkerungsbezogener Daten aus der Stadt Erfurt, Thüringen. Im Zeitraum 1998 bis 2002 betrug die Inzidenz der MS 8 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Unter Frauen wurden jährlich 11,8 Fälle und unter Männern 3,9 Fälle pro 100.000 beobachtet (Fasbender u. Kolmel 2008). In früheren regionalen Erhebungen aus den 1970er- bis 1990er-Jahren schwankt die jährliche Neuerkrankungsrate zwischen 4,6 (südliches Niedersachsen) und 6,1 Patien-



■ **Abb. 2.1** Altersverteilung von MS-Erkrankten bei Krankheitsbeginn, Stand Mai 2013, n = 34.000 Patienten (IGES – DMSG (2013))

ten (Bochum) pro 100.000 Einwohner (Hauptstadt 2001; Poser et al. 1989).

Bei der Mehrheit der Patienten beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Im Durchschnitt sind die Patienten bei Krankheitsbeginn 33 Jahre alt, wie eine Auswertung der im Datensatz der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) enthaltenen Patienten ergab (DMSG 2013) (Nähere Beschreibung des Datensatzes ► Abschn. 4.1.3).

2.2 Prävalenz

Die Prävalenz der MS betrug in einer Analyse von Abrechnungsdaten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) in der GKV zur Epidemiologie der MS in Deutschland 289 pro 100.000 gesetzlich Versicherte im Jahr 2010. Für diese Berechnung wurden aus einer für die Versicherten repräsentativen 7 %-Stichprobe aller GKV-Versicherten Patienten mit mindestens einer ambulanten gesicherten oder stationären Entlassungsdiagnose »Multiple Sklerose« (ICD-10 G35.-) pro Quartal im Jahr 2010 berücksichtigt. Frauen waren in dieser Untersuchung mehr als doppelt so häufig an einer MS erkrankt wie Männer (Verhältnis 2,3:1).

Das mittlere Alter von Patienten mit einer Diagnose MS betrug 49,4 Jahre. In den Altersgruppen ab 50 Jahren wird die MS (unter Männern wie Frauen) mit abnehmender Häufigkeit dokumentiert, während sie im jungen Erwachsenenalter bis zum Alter von 49 Jahren deutlich zunimmt. Die höchste Prävalenz wurde in der Altersgruppe 45 bis 49 Jahre ermittelt. In jeder Altersgruppe waren Frauen häufiger als Männer erkrankt (Petersen et al. 2014).

Eine Prävalenz von 289 pro 100.000 entspräche einer absoluten Häufigkeit an Personen mit mindestens einer dokumentierten Diagnose MS unter den gesetzlich Versicherten in Deutschland von 199.505 Versicherten. Allerdings wurde bei 90 % der identifizierten Patienten mit MS in zwei Quartalen und bei lediglich gut zwei Dritteln dieser Patienten in jedem Quartal im Jahr 2010 mindestens eine ambulante (gesicherte) oder stationäre Diagnose MS dokumentiert. Die Validität der Diagnosekodierungen wurde in dieser Analyse nicht überprüft. Es besteht daher das Risiko der Zählung von Fehlklassifikationen (Petersen et al. 2014).

Ganz ähnliche Ergebnisse wurden in einer Auswertung berichtet, die ebenfalls auf GKV-Daten beruht: in einer Berechnung basierend auf Daten der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) lag die Periodenprävalenz der MS im Zeitraum 2006 bis 2010 bei

0,3 % (oder 300 pro 100.000). In dieser Auswertung wurden alle Patienten mit mindestens zwei dokumentierten Diagnosen einer MS oder mit mindestens einer dokumentierten Diagnose und einer MS-spezifischen Verordnung berücksichtigt (Dippel et al. 2015).

Eine andere Analyse von GKV-Abrechnungsdaten basierend auf einem Datensatz gesetzlich Versicherter in Bayern kommt zu deutlich niedrigeren Ergebnissen. In dieser Untersuchung betrug die (standardisierte) Prävalenz der MS im Jahr 2009 175 Fälle pro 100.000 (0,175 %) innerhalb der Versichertenpopulation. Hochgerechnet auf den Bevölkerungsstand der deutschen Wohnbevölkerung (gemäß Statistischem Bundesamt Stand: 31.12.2009), würde sich auf Basis dieser Untersuchung eine Gesamtanzahl an Patienten mit MS von 143.000 Patienten ergeben. Auch diese Auswertung zeigte, dass Frauen deutlich häufiger an einer MS erkrankt waren als Männer. 44 % der Patienten waren zwischen 30 und 44 Jahre alt und 29 % zwischen 45 und 59 Jahre (Höer et al. 2014).

Auch in dieser Studie wurden die berücksichtigten Diagnosen der MS nicht extern validiert. Um das Risiko der Zählung von Fehlklassifikationen zu minimieren, wurden aber nur die Patienten berücksichtigt, deren Diagnose einer MS durch einen Spezialisten der neurologischen Versorgung dokumentiert wurde oder bei denen zusätzlich zur Diagnose eine Arzneimittelverordnung für die Therapie der MS vorlag (Höer et al. 2014).

Etwa 85 % der Bevölkerung Deutschlands sind gesetzlich krankenversichert. Für eine möglichst genaue Wiedergabe der Prävalenz müssen auch eventuelle Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit bei dem nicht gesetzlich versicherten Anteil der Bevölkerung (privat Versicherte oder Nichtversicherte) berücksichtigt werden. Schätzungsweise sind rund 12.700 Patienten mit MS in der Privaten Krankenversicherung (PKV), wie eine Untersuchung zur Arzneimittelversorgung von Patienten mit MS in der PKV im Vergleich zu GKV-Versicherten ergab (Wild 2013).

Als eines der wenigen Länder verfügt Dänemark über ein nationales und nahezu vollständiges MS-Register (The Danish Multiple Sclerosis Registry). Über 90 % der dänischen Patienten mit MS sind in diesem Register erfasst. Die Validität

liegt bei 94 %, d. h. bei 94 von 100 als MS-krank klassifizierten Patienten liegt tatsächlich eine MS vor (Bronnum-Hansen et al. 2011).

In einer Auswertung der Registerdaten zur Prävalenz der MS in Dänemark von 1950 bis 2005 lag die (altersstandardisierte) Prävalenz der MS im Jahr 2005 bei 154 pro 100.000 Einwohner und somit etwas unterhalb der auf Basis von GKV-Versicherten in Bayern ermittelten Prävalenz der MS von 175 Fällen pro 100.000 (Höer et al. 2014). Frauen waren auch in dieser Untersuchung mehr als doppelt so häufig an einer MS erkrankt im Vergleich zu Männern (Verhältnis 2,02:1) (Bentzen et al. 2010).

2.2.1 Entwicklung der Prävalenz

Im Jahr 1980 betrug die Prävalenz der MS 85,2 Patienten pro 100.000 Einwohner, wie eine Studie zu den epidemiologischen Charakteristika der MS in Südhessen ergab (Lauer u. Firnhaber 1994). Eine spätere Untersuchung aus dem Jahr 1994 zu Veränderungen in der Diagnosestellung der MS in Niedersachsen ermittelte eine Prävalenz der MS (gesichertes und wahrscheinliches Vorliegen einer MS) von 127 Fällen pro 100.000 Einwohner (Poser u. Bauersfeld 1995). In einer deutschlandweiten Hochrechnung von ärztlichen Angaben (Praktische Ärzte, Allgemeinmediziner, Internisten, Neurologen und Nervenärzte) zur Anzahl der sich 1997 in Behandlung befindenden Patienten mit MS wurde die Prävalenz der MS auf 149 Patienten pro 100.000 geschätzt. Dies entsprach bezogen auf die damalige Bevölkerungsstatistik einer Anzahl von 122.000 Betroffenen in Deutschland (Hein u. Hopfenmüller 2000).

Vergleicht man die Prävalenzangaben basierend auf GKV-Daten mit den älteren epidemiologischen Untersuchungen aus den 1980er- und 1990er-Jahren, gibt es Hinweise auf eine Zunahme der Prävalenz der MS in Deutschland. Prinzipiell sind die Ergebnisse der angeführten Studien nur eingeschränkt vergleichbar, denn die Erhebungen unterscheiden sich deutlich in Studiendesign, Datenbasis, regionalem Bezug und Diagnosesicherheit. Die Ergebnisse sind daher in unterschiedlichem Ausmaß verschiedenen Formen des Bias' (Verzerrung) unterworfen. Die gemachten Beobachtungen könn-

ten Ausdruck einer tatsächlichen Zunahme der MS bedeuten, aber ebenso als Variationsbreite (zufällig oder verzerrt) einer relativ konstanten Prävalenz interpretiert werden.

Eine Metaregressionsanalyse von 178 internationalen Studien zur Epidemiologie der MS ergab aber, dass die Prävalenz und Inzidenz der MS in den letzten Jahren (weltweit) kontinuierlich zugenommen hat (Koch-Henriksen u. Sorensen 2010). Die Auswertung der dänischen Registerdaten beispielsweise ergab, dass sich die Anzahl erkrankter Männer seit 1950 verdreifacht und die Anzahl erkrankter Frauen verfünffacht hat (Bentzen et al. 2010).

Verschiedene Erklärungen werden für eine (tatsächliche) Zunahme der Prävalenz der MS bzw. für die unterschiedlichen Angaben eines höheren Anteils entdeckter Patienten mit MS angeführt. Sowohl eine allgemein höhere Lebenserwartung als auch das verbesserte Überleben mit einer MS kann eine (wahre) Zunahme der Prävalenz erklären. Des Weiteren haben die Weiterentwicklungen der Diagnosekriterien und die Verbesserung der Diagnosemöglichkeiten (► Kap. 3) durch die frühere Diagnosestellung zu einem Anstieg der entdeckten Fälle und damit der Inzidenz und Prävalenz der MS in den letzten Jahren beigetragen. Ob zu der Zunahme der erkannten Fälle auch eine Zunahme (neu-)erkrankter Fälle beiträgt, ist umstritten. Einige Autoren gehen aber davon aus, dass (insbesondere unter Frauen) von einer wahren Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der MS auszugehen sei. Die genauen Gründe dafür sind nicht geklärt, es wird aber von einer geschlechtsspezifischen erhöhten genetischen Vulnerabilität im Zusammenhang mit MS-assoziierten Umweltfaktoren ausgegangen (► Abschn. 1.2) (Bentzen et al. 2010, Höer et al. 2014; Koch-Henriksen u. Sorensen 2010).

2.2.2 Verteilung der Verlaufsformen der MS

Die MS wird entsprechend ihrer zum Zeitpunkt der Untersuchung vorherrschenden Ausprägung in verschiedene Verlaufsformen unterteilt (► Abschn. 1.1). Der Anteil der MS-Patienten innerhalb der beobachteten GKV-Versichertenpopulation auf Basis der Morbi-RSA-Daten mit Dokumenta-

tion einer Erstmanifestation einer MS (G35.0) oder nicht näher bezeichneten MS (G35.9) betrug im Jahr 2010 37 %. Bei 33 % der Patienten mit MS wurde eine MS mit vorherrschend schubförmigen Verlauf (relapsing-remitting MS (RRMS), G35.1), bei 7 % eine MS mit primär progredientem Verlauf (primary progressive MS (PPMS) G35.2) und bei ebenfalls 7 % eine MS mit sekundär progredientem Verlauf (secondary progressive MS (SPMS), G35.3) als alleinige Diagnose einer MS dokumentiert. Bei 11 % der Patienten mit MS lagen Kombinationen der Diagnosen (G35.1-3) vor (Petersen et al. 2014).

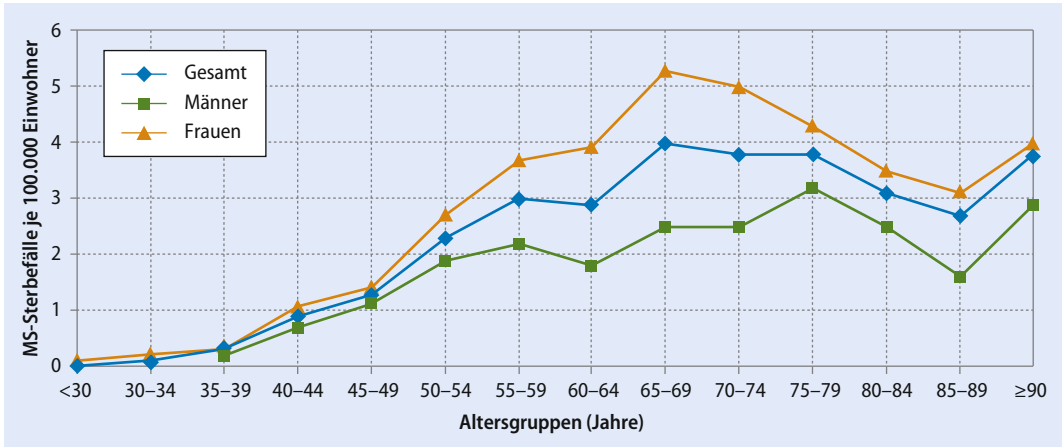
Die Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der KV Bayerns kommt zu einem ähnlichen Verteilungsmuster der verschiedenen Verlaufsformen. Bei 36 % der Patienten mit MS wurde 2009 eine RRMS (G35.1), bei 4 % eine PPMS (G35.2) und bei 7 % eine SPMS (G35.3) dokumentiert. Der Anteil der Patienten mit Erstmanifestation der MS (G35.0) betrug 10 % und mit nicht näher bezeichnetem Verlauf (G35.9) 39 % (Höer et al. 2014).

Für das klinisch-isolierte Syndrom der MS (KIS) gibt es aktuell keine eigene Klassifikation nach ICD-10 GM, es kann daher im Rahmen von Analysen basierend auf GKV-Versichertendaten nicht getrennt abgebildet werden.

Eine Auswertung des Datensatzes der DMSG ergab einen höheren Anteil an Patienten mit vorwiegend schubförmigem und sekundär progredientem Verlauf im Vergleich zu den Auswertungen basierend auf Abrechnungsdaten der GKV. Die DMSG-Daten zeigten, dass im November 2014 59 % der registrierten Patienten eine RRMS hatten. Bei 25,7 % lag eine SPMS und bei 7,7 % der registrierten Patienten eine PPMS vor. Bei 3,6 % der Patienten war ein klinisch-isoliertes Syndrom der MS (KIS) dokumentiert und bei 4 % war die MS nicht eindeutig klassifiziert (msfp 2014).

2.3 Mortalität und Letalität

Patienten mit MS haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Die Lebenserwartung von Patienten mit MS ist im Durchschnitt um 7 bis 14 Jahre reduziert, wie eine 2013 erschienene Übersichtsarbeit zur Mortalität



■ **Abb. 2.2** MS-Sterbefälle je 100.000 Einwohner – differenziert nach Alter und Geschlecht (IGES – GBE-Bund Sterbeziffer nach Alter 2013)

der MS basierend auf einer Auswahl internationaler Studien ergab (Scalfari et al. 2013).

Patienten mit PPMS haben im Vergleich zu Patienten mit RRMS ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Das tatsächliche durchschnittliche Sterbealter lag in verschiedenen Studien sowohl für Patienten mit PPMS als auch mit RRMS zwischen 66 und 76 Jahren. Während bei Vorliegen einer RRMS ein Erkrankungsbeginn in jungen Jahren mit einem verbesserten Überleben im Vergleich zu einem höheren Erkrankungsalter assoziiert ist, konnte bei Vorliegen einer PPMS oder SPMS kein Einfluss des Erkrankungsalters auf die Prognose der Erkrankung beobachtet werden (Scalfari et al. 2013).

47 % bis 75 % der Todesfälle unter Patienten mit MS werden auf die Erkrankung selbst und ihre assoziierten Komplikationen zurückgeführt. Darüber hinaus wiesen Patienten mit MS in verschiedenen Studien ein erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf (Scalfari et al. 2013).

Die Todesursachen von Patienten mit MS, die nicht infolge der Erkrankung selbst sterben, scheinen sich je nach Altersverteilung der untersuchten Population mit den häufigsten Todesursachen in der Allgemeinbevölkerung, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, nicht MS-assoziierte Atemwegs- und Infektionskrankheiten, zu decken (Scalfari et al. 2013).

Eine Auswertung des dänischen Multiple Sklerose-Registers zu Trends im Überleben und Todes-

ursachen von Patienten mit MS in Dänemark ergab, dass Patienten mit MS eine im Vergleich zur »gematchten« Population im Durchschnitt um 10 Jahre (Männer) bzw. 12 Jahre (Frauen) verkürzte Lebenszeit hatten. Die höchste excess death rate (EDR (95 % KI) = 24,6 (22,8-26,3)) wurde im Zeitraum 20 bis 50 Jahre nach Krankheitsbeginn beobachtet (Bronnum-Hansen et al. 2004).

Die 10-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit hat für Männer und Frauen mit MS aber deutlich zugenommen (Beobachtungszeitraum 1949-2000) (Bronnum-Hansen et al. 2004). Laut Autoren lässt sich dieser Trend nicht allein durch die auch in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtende gesunkene Mortalität erklären. Sondern das verbesserte Überleben von Patienten mit MS sei hauptsächlich Ausdruck verbesserter Rehabilitations- und Therapiemöglichkeiten der krankheitsassoziierten Komplikationen (Bronnum-Hansen et al. 2004).

Gemäß Todesursachenstatistik waren in Deutschland im Jahr 2013 etwa 1,2 Personen pro 100.000 Einwohner infolge der MS gestorben (1.231 Todesfälle). Mit 1,7 Todesfällen pro 100.000 Einwohner war die Sterblichkeit bei Frauen mit MS deutlich höher als bei Männern (0,8 Todesfälle pro 100.000 Einwohner), was jedoch vorrangig auf die höhere Prävalenz der MS von Frauen im Vergleich zu Männern zurückzuführen ist. Die Anzahl der Sterbefälle pro 100.000 Einwohner stieg mit dem Alter an und erreichte mit 4 Sterbefällen pro 100.000

Einwohner ihren Höhepunkt in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre. Unter Frauen wurden die meisten Todesfälle in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre (5 Todesfälle pro 100.000 Einwohner) und unter Männern in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre erfasst (3 Todesfälle pro 100.000 Einwohner) (■ Abb. 2.2), (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013c).

Das durchschnittliche Sterbealter von Patienten mit MS betrug laut Todesursachenstatistik im Jahr 2013 64,7 Jahre und war im Vergleich zum durch-

schnittlichen Sterbealter (78 Jahre) über alle erfassten Todesfälle reduziert. Insbesondere bei Frauen mit MS lag das durchschnittliche Sterbealter von 65,4 Jahren deutlich unter dem Sterbealter von Frauen bezogen auf alle Erkrankungen (81,3 Jahre). Das Sterbealter bei Männern mit MS lag bei 63,2 Jahren (Sterbealter von Männern über alle Krankheiten: 74,5 Jahre) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013a,b).

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

- Bentzen J, Flachs EM, Stenager E, Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N (2010) Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Multiple Sclerosis* 16(5), 520-525. DOI: 10.1177/1352458510364197.
- Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E (2004) Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 127(Pt 4), 844-850. DOI: 10.1093/brain/awh104.
- Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E (2011) The Danish Multiple Sclerosis Registry. *Scand J Public Health* 39(7 Suppl), 62-64. DOI: 10.1177/1403494810390729.
- Dippel FW, Mäurer M, Schinzel S, Müller-Bohn T, Larisch K (2015) Krankenversicherungsdaten bestätigen hohe Prävalenz der Multiplen Sklerose. *Akt Neurol* (42), 191-196. DOI: 10.1055/s-0034-1387640.
- DMSG (2013) Multiple Sklerose-Register – weiterhin Anstieg der Datensatzzahlen. Hannover: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=ausdembundesverband&anr=4838> [Abruf am: 19. Mai 2015].
- Fasbender P, Kolmel HW (2008) Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuro-epidemiology* 30(3), 147-151. DOI: 10.1159/000122331.
- Fletcher RH, Fletscher SW, Wagner EH (1996) *Clinical Epidemiology - The Essentials*. Baltimore/Maryland, USA: Williams u. Williams.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013a) Sterbealter A00-T98. Bonn: Statistisches Bundesamt.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013b) Sterbealter der MS. Bonn: Statistisches Bundesamt.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2013c) Sterbeziffern nach Alter. Bonn: Statistisches Bundesamt.
- Haupts M (2001) Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Leserbrief zu Der Nervenarzt* (2000) 71(4): 288-294. *Der Nervenarzt* 72, 161.
- Hein T, Hopfenmüller W (2000) Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankter Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 71, 288-294.
- Höer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrmann L, Ahrens H, Carl G, Sigel KO, Osowski U, Klein M, Bless HH (2014) Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Services Research* 14, 381. DOI: 10.1186/1472-6963-14-381.
- Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg DA, Uibel S (2009) Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin* 17, 12-18. ISSN: 186-6704.

- Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Beland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA (2013) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology* 13, 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS (2010) The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology* 9(5), 520-532.
- Lauer K, Firnhaber W (1994) Epidemiologische Charakteristika der Multiplen Sklerose in Südhessen. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 25(1), 84-92. ISSN: 0943-5581.
- msfp (2014) Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Hannover: MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH.
- Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D (2014) Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Der Nervenarzt* 85(8), 990-998. DOI: DOI 10.1007/s00115-014-4097-4.
- Poser S, Buaersfeld T (1995) The changing diagnostic pattern multiple sclerosis in an epidemiological area. *Journal of Neuroimmunology Suppl.* 1(72).
- Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burckhardt D, Nordman B (1989) Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology* 8(4), 207-213. ISSN: 0251-5350.
- Scafari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC (2013) Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81(2), 184-192. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a3388.
- Schubert I, Koster I, Kupper-Nybelen J, Ihle P (2008) [Health services research based on routine data generated by the SHI. Potential uses of health insurance fund data in health services research]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 51(10), 1095-1105. DOI: 10.1007/s00103-008-0644-0.
- Wild F (2013) Arzneimittelversorgung bei Multipler Sklerose – Evaluation des Arzneimittelverbrauchs bei der Privaten Krankenversicherung. *Der Nervenarzt* 84(2), 202-208.

Früherkennung und Diagnostik der Multiplen Sklerose

Tonio Schönfelder, Dieter Pöhlau

- 3.1 Einführung und Übersicht der empfohlenen Untersuchungsmethoden – 24**
- 3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung bei Verdacht auf Multiple Sklerose – 26**
 - 3.2.1 Expanded Disability Status Scale – 27
 - 3.2.2 Multiple Sclerosis Functional Composite – 30
 - 3.2.3 Magnetresonanztomografie – 31
 - 3.2.4 Evozierte Potenziale – 34
 - 3.2.5 Labordiagnostische Untersuchungen – 34
 - 3.2.6 Optische Kohärenztomografie – 36
- 3.3 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose – 37**
- 3.4 Verlaufsbeurteilung von Krankheitsaktivität – 40**
- 3.5 Versorgungssituation Diagnosestellung – 42**
 - 3.5.1 Datenlage – 42
 - 3.5.2 Magnetresonanztomografie – 44
 - 3.5.3 Liquoruntersuchung – 46
 - 3.5.4 Evozierte Potenziale – 48
 - 3.5.5 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung – 48
 - 3.5.6 Diagnosedauer – 49
- Literatur – 50**

Zusammenfassung

Das Ziel der Diagnostik bei Multipler Sklerose ist die frühe und sichere Erkennung der Erkrankung, um eine zeitnahe und adäquate Therapie einleiten zu können. Des Weiteren dient sie der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung mit dem Ziel einer an die Verlaufsform und Krankheitsaktivität angepassten und konsequenten Therapie. Zum Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination von Entzündungsherden, d.h. dem Vorliegen von Entzündungsherden an mehr als einem Ort im Zentralnervensystem sowie dem zeitlich voneinander unabhängigen Auftreten von Entzündungsherden im Verlauf der Erkrankung, stützt sich die Diagnosestellung auf verschiedene Untersuchungsmethoden. Hierzu zählen die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung, die Magnetresonanztomografie, die Aufzeichnung evoked Potentiale und die Liquoruntersuchung. Andere (entzündliche) Erkrankungen des Zentralnervensystems müssen ausgeschlossen werden. Keine dieser Untersuchungsmethoden ist jedoch allein dazu in der Lage, die Diagnose Multiple Sklerose zu stellen. Aus diesem Grund beruht die Diagnosestellung auf definierten Kriterien, die sich aus einer Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden zusammensetzen. Die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlenen McDonald-Kriterien stützen sich sowohl auf klinische als auch auf para-klinische Tests und betonen insbesondere die Bedeutung der Magnetresonanztomografie im Rahmen der Diagnosestellung der Multiplen Sklerose. Auch im Zuge der Entwicklung der Diagnosekriterien hat die Diagnosehäufigkeit der Erkrankung in den letzten Jahren zugenommen, jedoch ist generell ein Anstieg der Inzidenz der Multiplen Sklerose in den letzten Jahrzehnten zu beobachten. Die Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität kann mit dem multifaktoriellen Multiple Sclerosis Decision Model erfolgen, das neben dem Auftreten von Schüben auch die Behinderungsprogression, neuropsychologische Aspekte und MRT-Befunde berücksichtigt. Auf Grundlage der vorhandenen Studien- und Datenlage sind präzise Aussagen zur Versorgungssituation in der Diagnostik der Multiplen Sklerose nur sehr eingeschränkt möglich. Die vorhandene Datenlage gibt Hinweise, dass die Versorgungskapazitäten mit MRT für Patienten mit Verdacht auf Multiple Sklerose ausreichend sind. Um eine exakte Bewertung der Versorgungssituation

bezüglich der MRT-Diagnostik treffen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig, die fallbezogen sowohl stationäre als ambulante Daten berücksichtigen. In den letzten Jahren ist ein Trend zu verkürzten Diagnosezeiten vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung der Multiplen Sklerose zu beobachten. Aktuell beträgt die durchschnittliche Diagnosedauer in Deutschland 2,7 Jahre.

Die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose (MS) basiert auf definierten klinischen Kriterien und stützt sich auf verschiedene Untersuchungsmethoden (Wiendl u. Kieseier 2010). Keine dieser Untersuchungsmethoden allein ist dazu in der Lage, die Diagnose MS zu stellen. Die einzelnen Untersuchungsmethoden und aktuellen Diagnosekriterien (McDonald-Kriterien) werden im folgenden Kapitel beschrieben. Abschnitt eins gibt eine Einführung und Übersicht über die derzeit von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlenen Untersuchungen bei MS. In den darauffolgenden Abschnitten werden die vorgeschlagenen Untersuchungsmethoden vertieft beschrieben und der Versorgungsrealität gegenübergestellt.

3.1 Einführung und Übersicht der empfohlenen Untersuchungsmethoden

MS kann sich in in recht typischen Symptomen, wie beispielsweise durch eine Optikusneuritis, erstmalig bemerkbar machen, aber auch durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome. Bei den meisten Patienten verläuft die Erkrankung in Schüben, d.h. Episoden mit Symptomen werden von beschwerdefreien Intervallen abgelöst (Remission) (Definition des Schubes ► Abschn. 3.2).

Das Ziel der Diagnostik bei MS ist der Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Streuung (Dissemination) von Entzündungsherden im zentralen Nervensystem (ZNS). Eine räumliche Dissemination bezeichnet das Vorliegen von Entzündungsherden an mehr als einem Ort des ZNS. Eine zeitliche Dissemination bezeichnet das zeitlich voneinander unabhängige Auftreten von Entzündungsherden im Verlauf der Erkrankung (Wiendl u. Kieseier 2010).

■ **Tab. 3.1** Empfohlene Untersuchungen bei Verdacht auf MS und im Verlauf der Erkrankung

Untersuchung	Bei Verdacht	3. Monat	6. Monat	12. Monat	Halbjährlich	Jährlich	Bei Schub/Progression
Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	X	X	X	X	X		X
EDSS	X		X	X	X		X
Gehstrecke ¹	(X)		(X)	(X)		(X)	(X)
MSFC	X			X		X	(X)
MRT (kraniell) ²	X			X			(X)
MRT (spinal) ^{2,3}	(X)						(X)
Lumbalpunktion	X			(X)			
Laboruntersuchungen ⁴	X			X		X	X
Urinstatus	X		X	X	X		X
Serologie	X						
Evozierte Potenziale	X						(X)

Quelle: IGES – DGN (2014)

(= eingeschränkte Empfehlung, ¹ Bei Angabe von verkürzter Gehstrecke < 1 km, ² MRT bei Schub oder rascher Progression, wenn eine Änderung der immunmodulatorischen Therapie geplant ist, ³ insbesondere dann, wenn die klinische Symptomatik an eine NMO oder an spinale Herde denken lassen oder wenn eine intrathekale Kortisontherapie geplant ist, ⁴ Routinelabor (Blutbild, Serumchemie, C-reaktives Protein, Blutzucker, Elektrolyte)

Auch wenn das klinische Bild, mit dem sich der Patient präsentiert, die Diagnose einer MS nahelegt, sind weitere klinische, labormedizinische und apparative Untersuchungen und Befunde sowie Spezialisten der neurologischen Versorgung notwendig, um die gesicherte Diagnose MS zu stellen. Die Diagnostik der MS basiert dabei auf festgelegten Kriterien. Die McDonald-Kriterien beinhalten Elemente der klinischen Untersuchung in Kombination mit Befunden aus der bildgebenden Diagnostik (► Abschn. 3.3). Eine im Krankheitsverlauf frühe Erkennung der Erkrankung und der frühe Therapiebeginn können einen entscheidenden Einfluss auf das weitere Fortschreiten und die Prognose der Patienten haben (DGN 2014). Des Weiteren ist eine zügige, sichere Diagnosesstellung wichtig, um den Patienten nicht unnötig lange in der Ungewissheit zu belassen, an einer möglicherweise schwerwiegenden neurologischen Erkrankung zu leiden. Außerdem konnte für die schubförmig verlaufende MS

(RRMS) gezeigt werden, dass die Defizite, die aufgrund eines verspäteten Therapiebeginnes aufgetreten sind, im weiteren Verlauf nicht wieder aufgeholt werden können. Offenbar gilt auch für die MS die aus der Schlaganfallbehandlung bekannte Sentenz »time is brain«.

Zu den notwendigen Untersuchungen zählen die Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung inklusive der Quantifizierung der Funktionseinschränkungen z. B. mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) oder des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Paraklinische Befunde werden durch die Magnetresonanztomografie (MRT), die Liquoruntersuchung (Lumbalpunktion) und durch die Aufzeichnung evozierter Potenziale ermittelt (■ Tab. 3.1) (DGN 2014).

Labormedizinische Untersuchungen von Blut und Urin dienen im Wesentlichen der differenzialdiagnostischen Abklärung von anderen, insbesondere entzündlichen Erkrankungen, die mit ähnli-

chen Symptomen oder Kernspinbildern wie die MS einhergehen können. Die MS selbst kann im Blut oder Urin nicht nachgewiesen werden. Zu den obligaten Untersuchungen im Blut (Serologie) zum Ausschluss von anderen Erkrankungen gehören u.a. die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, des Blutzuckerwerts, der Nachweis von Rheumafaktoren und antinukleären Antikörpern und der Ausschluss einer Borreliose, einer HIV-Erkrankung und eines Vitamin B12-Mangels.

Je nach klinischen, paraklinischen und kernspintomographischen Muster der individuellen Erkrankung müssen weitere erregerbedingte oder auch degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für die Neuromyelitis optica (NMO, bzw. Devic-Syndrom), die mittlerweile als eigenständige, humoral vermittelte Autoimmunerkrankung gesehen wird, bei der überwiegend Autoantikörper gegen Aquaporin-4 Kanäle eine Rolle spielen.

Im Krankheitsverlauf soll in regelmäßigen Abständen die Bestimmung eines Routinelabors erfolgen (DGN 2014).

3.2 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung bei Verdacht auf Multiple Sklerose

Ziel der Anamnese ist es, sowohl die Symptome, die zum Aufsuchen des Arztes geführt haben, sowie weitere Symptome, die auf eine MS hindeuten können, zu erfassen (► Kap. 1). Zu den häufigsten Symptomen zählen Taubheitsgefühle in Armen und Beinen, Sehstörungen, Störungen der Muskelfunktion einhergehend mit Lähmungserscheinungen und Steifheit der Extremitäten, Erschöpfung, Schmerzen, Blasen- und Mastdarmstörungen und Störungen der Sexualfunktion. Je nach Schwere der Erkrankung können auch kognitive Störungen auftreten (DGN 2014; Wiendl u. Kieseier 2010).

Bei Krankheitsbeginn liegt bei einem Großteil der Patienten eine schubförmige Verlaufsform der MS vor (remitting relapsing MS, RRMS). Für die korrekte Einordnung der Symptome des Betroffenen sind daher definierte Kriterien eines Schubes von Bedeutung. Des Weiteren hat die Anzahl (wieder-) aufgetretener Schübe in einem bestimm-

ten Zeitraum Relevanz für die Therapie von Patienten mit MS (► Abschn. 4.1) (DGN 2014; Wiendl u. Kieseier 2010). Insbesondere die rechtzeitige Einleitung einer adäquaten Behandlung im Frühstadium der Erkrankung bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) (► Kap. 1) kann das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung signifikant reduzieren (Freedman 2014).

Definition

Ein Schub ist gemäß der DGN definiert als neue oder Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- mindestens 24 Stunden anhalten
- mit einem Zeitintervall von 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- nicht durch Änderungen der Körpertemperatur oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind (DGN 2014).

Paroxysmale Episoden von kurzer Dauer (Sekunden oder Minuten) erfüllen nicht die Definition eines Schubes (DGN 2014).

Die Patienten sollen auch hinsichtlich zurückliegender Episoden mit neurologischen Ausfällen befragt werden. Diese können Hinweise für einen früheren Erkrankungsbeginn oder schubförmigen Charakter der Erkrankung liefern und wurden eventuell in zurückliegenden Untersuchungen nicht mit einer MS in Zusammenhang gesetzt (DGN 2014). Dies betrifft auch äußerlich unsichtbare Symptome wie Schmerzen, Konzentrationsstörungen, depressive Stimmungen und starke Erschöpfung (Fatigue) sowie Symptome und Beschwerden, welche die Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktion betreffen (DGN 2014).

Weiterer Bestandteil der Anamnese ist die Erfassung vorliegender Autoimmunerkrankungen bei dem Patienten selbst oder bei Familienmitgliedern ersten Grades (DGN 2014). Broadley et al. konnten in einer Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass Autoimmunerkrankungen (wie Hashimoto-Thyreoiditis oder Morbus Basedow) in der Familie bei Patienten mit MS häufiger vorkommen (15,7 % bzw. 27,0 %,

■ **Tab. 3.2** Funktionelle Systeme der EDSS

Funktionelles System	Beschreibung	Einschränkung
Pyramidenbahn	Motorik und Willkürbewegungen	z.B. Lähmungen
Kleinhirn	Bewegungskoordination	Ataxie, Tremor
Hirnstamm	Funktionen wie Augenbewegungen, Schlucken, Motorik des Gesichts	z.B. Sprachstörungen
Sensorium	Eingeschränkter Berührungssinn	z.B. Abschwächung des Vibrationssinns, verminderter Berührungsschmerz
Blasen- und Mastdarmfunktion		z.B. Harn- und Stuhlinkontinenz
Sehfunktion		z.B. eingeschränktes Sichtfeld
Zerebrale Funktion	Stimmung, Gedächtnis, Konzentration	z.B. Stimmungsschwankungen, eingeschränkte Orientierung, vermehrte Vergesslichkeit, Demenz
Sonstige Funktionen	Andere bisher nicht genannte neurologische Befunde, die auf eine MS zurückzuführen sind	z.B. Schmerzen

Quelle: IGES – Kurtzke (1983)

wenn zusätzlich mindestens ein Verwandter an MS erkrankt war), als bei Personen ohne MS (11,7 %) (Broadley et al. 2000).

Bei MS-verdächtigen Symptomen in der Anamnese soll eine detaillierte klinisch-neurologische Untersuchung unter Einschluss einer differenzierten Bestimmung der Sehschärfe erfolgen (DGN 2014). Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung wird das Funktionieren von Gehirn, Muskeln und Nerven überprüft, um potenzielle Ausfälle und Funktionseinschränkungen des zentralen oder peripheren Nervensystems zu erfassen und damit Hinweise auf weitere Auffälligkeiten in anderen Funktionssystemen zu erhalten. Überprüft werden Reflexe, Bewegung und Koordination, Bewusstsein und Sprache, Sensibilität, Psyche, vegetative- und Hirnnervenfunktionen (Masuhr et al. 2013; Sitzer u. Steinmetz 2011).

Die Quantifizierung von Funktionseinschränkungen soll gemäß den Leitlinien der DGN mit der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (► Abschn. 3.2.1) und des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (► Abschn. 3.2.2) vorgenommen werden (DGN 2014). Die Leitlinie empfiehlt bei

Verdacht auf MS Funktionseinschränkungen mit beiden Instrumenten und mindestens einmal jährlich zu erheben sowie bei einem erneuten Schub (DGN 2014). Durch mehrmaliges Erfassen von Funktionseinschränkungen kann eine Verlaufsbeurteilung und Evaluation des Therapieerfolges vorgenommen werden. Neben diesen beiden Instrumenten sind weitere verfügbar, (z.B. Illness Severity Scale, Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score, Multiple Sclerosis Impairment Scale), die jedoch aufgrund von methodischen Limitationen und geringerer Verbreitung im Folgenden nicht näher beschrieben werden.

3.2.1 Expanded Disability Status Scale

Mithilfe der EDSS kann der Schweregrad der Behinderung bei Patienten mit MS erhoben und quantifiziert werden (Kurtzke 1983). Der Entwicklung der EDSS liegen Verfahren der klinisch-neurologischen Untersuchung zugrunde. Die Ergebnisse der Untersuchung werden in funktionelle Systeme (FS) klassifiziert (Kurtzke 1983) (■ Tab.

3.2). Grundlage für diese Einteilung waren Daten neurologischer Untersuchungen von Soldaten, die während des Zweiten Weltkriegs aufgrund von Anfällen behandelt worden waren (Kurtzke et al. 1972).

Jedes funktionelle System kann getrennt hinsichtlich möglicher Einschränkungen auf einer Skala von 0 bis 5 bzw. bis 6 bewertet werden. Grad 0 entspricht hierbei einer normalen Funktion, während der höchste Grad einen vollständigen Funktionsverlust innerhalb des funktionellen Systems bedeutet. Im Rahmen der Schweregradbestimmung wird zudem die Gehstrecke ermittelt, die der Patient zurücklegen kann. In die Bewertung fließen hierbei die zurückgelegte Strecke in Metern und die Notwendigkeit von einseitigen oder beidseitigen Gehhilfen ein. Aus der Bewertung der einzelnen funktionellen Systeme und der Gehstrecke wird der EDSS-Gesamtscore ermittelt. Dieser setzt sich aus 20 Punktwerten zusammen und beginnt bei 0,0 (\triangle keine neurologischen Auffälligkeiten) und endet bei 10,0 (\triangle Tod infolge MS) (■ Tab. 3.3).

Viele Untersuchungen haben sich mit den psychometrischen Eigenschaften der EDSS auseinandergesetzt und bescheinigen ihr eine gute Validität (Amato u. Ponziani 1999; Hobart et al. 2000; Sharrack et al. 1999). Einige Studien weisen jedoch auf Limitationen im Bereich der Reliabilität hin; insbesondere bei der Übereinstimmung der Einordnung des gleichen Patienten durch verschiedene Anwender (Interrater-Reliabilität), aber auch durch denselben Anwender (Intrarater-Reliabilität), sind die Ergebnisse heterogen.

Ein statistisches Maß für diese sogenannte Interrater-Reliabilität ist Cohens Kappa. Die Werte dieser Maßzahl zeigen den Grad der Übereinstimmung zwischen zwei Ratern bzw. Anwendern an: je weiter sich Cohens Kappa der 1,0 annähert, umso größer ist die Übereinstimmung der beiden Rater und je weiter sich Cohens Kappa der 0 annähert, umso geringer ist deren Übereinstimmung. Akzeptable Werte liegen zwischen 0,60 und 0,75 (Bortz u. Döring 2006). In verschiedenen Studien wurden Kappa-Werte für die EDSS-Skala zwischen 0,32 bis 0,76 (Francis et al. 1991; Gaspari et al. 2002; Goodkin et al. 1992; Noseworthy et al. 1990) und für die FS zwischen 0,23 bis 0,58 (Cohen et al. 2000; Francis et al. 1991; Gaspari et al. 2002; Goodkin et al. 1992; Noseworthy et al. 1990) ermittelt. Dies kann als eine lediglich leichte bis mittelmäßige Übereinstimmung interpretiert werden (Bortz u. Döring 2006; Grouven et al. 2007). Dies bedeutet, dass es bei Anwendung der EDSS durch zwei oder mehrere Anwender zu einer wesentlich voneinander abweichenden Beurteilung des Schweregrades der MS des Patienten kam. Ein ähnlich heterogenes Bild ergaben Bestimmungen der Intra-Rater-Reliabilität (Untersuchung der Häufigkeit desselben Ergebnisses bei Wiederholung des Tests durch denselben Anwender zu verschiedenen Zeitpunkten) (Goodkin et al. 1992; Sharrack et al. 1999).

Der EDSS ist eine Rangskala. Abstände zwischen den Graden sind nicht exakt bestimmbar und damit auch nicht miteinander vergleichbar (Amato u. Ponziani 1999; Goldman et al. 2010). Ein Patient mit einem EDSS-Wert von beispielsweise 2,0 ist nicht doppelt so »funktionsfähig« wie ein Patient mit einem Wert von 4,0. Eine Veränderung vom EDSS-Wert 1,0 zu 2,0 ist ebenfalls anders zu interpretieren als eine Veränderung des EDSS-Wertes 5,0 in den Wert 6,0. Die häufig geübte Praxis der Bildung von arithmetischen Mittelwerten ist für diese Skala nicht zulässig.

Die Verweildauer der Patienten in den EDSS-Stufen ist zudem nicht gleichmäßig verteilt; die Ska-

■ Tab. 3.3 Einstufung der Funktionseinschränkung auf Basis der EDSS

Grad	Betroffene Funktionelle Systeme und Schweregrad	Beschreibung
0,0	Grad 0 in allen FS	Normaler neurologischer Befund
1,0	Grad 1 in einem FS	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System
1,5	Grad 1 in mehr als einem FS	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS
2,0	Grad 2 in einem FS (übrige FS 0 oder 1)	Minimale Behinderung in einem funktionellen System
2,5	Grad 2 in mehr als einem 1 FS (übrige FS 0 oder 1)	Minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen

■ **Tab. 3.3** (Fortsetzung)

Grad	Betroffene Funktionelle Systeme und Schweregrad	Beschreibung
3,0	Grad 2 in drei oder vier FS oder Grad 3 in einem FS (übrige FS 0 oder 1)	Mäßige Behinderung in einem FS oder leichte Behinderung in drei oder vier FS, jedoch uneingeschränkt gehfähig
3,5	Grad 3 in einem FS und Grad 2 in einem oder zwei FS oder Grad 3 in zwei FS oder Grad 2 in fünf FS (übrige FS 0 oder 1)	Uneingeschränkt gehfähig, jedoch mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und einem oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2
4,0	Grad 4 in einem FS (übrige FS 0 oder 1)	Gehfähig für mindestens 500 m ohne Hilfe und Rast, trotz relativ schwerer Behinderung circa 12 Stunden pro Tag aktiv, uneingeschränkte Selbstversorgung
4,5	Grad 4 in einem FS (übrige FS 0 oder 1)	Gehfähig für mindestens 300 m ohne Hilfe und Rast, ganztägig arbeitsfähig, leichte Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung
5,0	Grad 5 in einem FS (übrige FS 0 oder 1) oder Kombination niedriger Grad, die jedoch nicht über Grad 4,0 hinaus gehen	Gehfähig für mindestens 200 m ohne Hilfe und Rast, Behinderung erschwert ganztägige Arbeit (z.B. ganztägig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen)
5,5	Äquivalent zu Grad 5,0	Gehfähig für 100 m ohne Hilfe und Rast, Behinderung macht normale tägliche Aktivität unmöglich
6,0	Kombination von Grad 3+ in mehr als zwei FS	Bedarf der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) intermittierend oder auf einer Seite konstant, um etwa 100 m ohne Rast zu gehen
6,5	Äquivalent zu Grad 6,0	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 20 m ohne Rast zu gehen
7,0	Kombination von Grad 4+ in mehr als einem FS, selten Pyramidenbahn Grad 5 allein	Unfähig selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden, bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe, aktiv im Rollstuhl ca. 12 Stunden täglich
7,5	Äquivalent zu Grad 7,0	Unfähig mehr als ein paar Schritte zu gehen, an den Rollstuhl gebunden, benötigt eventuell Hilfe für den Transfer, bewegt einen Standard-Rollstuhl selbst, aber kann nicht den gesamten Tag im Rollstuhl verbringen, benötigt eventuell einen motorisierten Rollstuhl
8,0	Kombination von Grad 4+ in mehreren FS	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, pflegt sich weitgehend selbst, meist nützlicher Gebrauch der Arme
8,5	Äquivalent zu Grad 8,0	Weitgehend an Bett gebunden, auch während des Tages; Selbstpflege teilweise möglich, teilweise nützlicher Gebrauch der Arme
9,0	Kombination von Grad 4+ in den meisten FS	Hilfloser Patient im Bett, kann essen und kommunizieren
9,5	Kombination von Grad 4+ in fast allen FS	Gänzlich hilfloser Patient, unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren
10,0		Tod in Folge der MS

Quelle: IGES – Kurtzke (1983)

FS = Funktionelles System; EDSS-Werte < 4,0 beschreiben Patienten, die größtenteils uneingeschränkt mobil sind. Zwischen den Werten 6,0 bis 7,5 wird die Einstufung maßgeblich durch die Gehfähigkeit des Patienten bestimmt. Eine Einstufung zwischen Grad 8,0 und 9,0 wird durch den Funktionsverlust der oberen Extremität beeinflusst. Ab Grad 9,5 kommt der Verlust bulbärer Funktionen (Schlucken, Sprechen) hinzu (Goldman et al. 2010).

la zeigt hierbei eine bimodale Häufigkeitsverteilung mit Maximalwerten bei den Stufen 1 und 6 (Weinshenker et al. 1989). Die geringste Zeit verbringen Patienten zwischen den Stadien 3,0 und 6,0 (Amato u. Ponziani 1999; Hohol et al. 1995; Ravnborg et al. 2005; Weinshenker et al. 1991). Dies ist im Kontext von klinischen Studien von Bedeutung, denn die während des Studienzeitraums gemessene Progressionsrate ist vom EDSS-Stadium bei Studieneintritt abhängig und muss entsprechend bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Weitere Untersuchungen zeigen zudem, dass die EDSS insbesondere in den niedrigen und hohen Skalenwerten eine geringe Sensitivität aufweist, Veränderungen in den FS zu erfassen. Diese spiegeln sich in der Skala erst dann wider, wenn die neurologischen Defizite relativ stark ausgeprägt sind, während leichte Veränderungen eher unberücksichtigt bleiben. Eine starke Gewichtung bei der Bewertung hat die Beinfunktion, wodurch Beeinträchtigungen in anderen Funktionssystemen in geringerem Maße zum Ausdruck kommen (Hobart 2003; Kragt et al. 2008; Sharrack et al. 1999; van Winsen et al. 2010).

3.2.2 Multiple Sclerosis Functional Composite

Der MSFC ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrades der Behinderung bei MS. Es wurde 1994 von der Task Force on Clinical Outcomes Assessment als Alternative zu bestehenden Skalen entwickelt und für klinische Studien an Patienten mit MS empfohlen (Cutter et al. 1999; Fischer et al. 1999).

Das Instrument ist eine Kombination aus drei Einzeltests (Timed 25-Foot Walk, 9-Hole Peg Test, Paced Auditory Serial Addition Test), die die Funktion der unteren und oberen Extremität sowie des kognitiven Funktionssystems des Patienten messen. Diese drei Tests wurden bereits in der Vergangenheit in verschiedenen Studien angewandt und bei der Entwicklung des MSFC als die geeignetsten Tests für die Beurteilung der Funktionssysteme ausgewählt.

Bei dem Timed 25-Foot Walk (T25-FW) wird zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremität die Laufgeschwindigkeit (in Sekunden) des

Patienten über eine Distanz von circa 7,6 m erfasst. Die Gehstrecke wird zweimal zurückgelegt. Aus beiden gemessenen Zeiten wird der Mittelwert als Ergebnis dieses Tests gebildet (Fischer et al. 2001).

Der 9-Hole Peg Test (9-HPT) dient der Erfassung der Feinmotorik. Die Patienten sollen neun Plastikstifte in ein Steckbrett stecken und anschließend wieder herausziehen. Die hierfür benötigte Zeit (in Sekunden) wird als Indikator für eine potenzielle manuelle Einschränkung betrachtet. Dieser Test wird jeweils zweimal mit der dominanten und der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Als Ergebnis wird der Durchschnittswert der vier Einzelmessungen berechnet (Fischer et al. 2001).

Mithilfe des Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) sollen kognitive Defizite erfasst werden. Dem Teilnehmer wird in einem Abstand von drei Sekunden eine Zahl genannt, die zur vorher gehörten Zahl addiert werden soll. Insgesamt werden 61 Zahlen genannt. Die kognitive Leistungsfähigkeit wird mittels der Anzahl der korrekten Antworten gemessen (Fischer et al. 2001).

Aus den Ergebnissen der Einzeltests wird der MSFC-Score gebildet. Mithilfe dieses Gesamtscores werden Veränderungen der Funktionsfähigkeit im Zeitverlauf ersichtlich. Tritt eine Verschlechterung oder Verbesserung der Funktionsfähigkeit in mehreren Komponenten des Tests ein, hat dies insgesamt eine stärkere Wirkung auf den Gesamtscore als die Veränderung in nur einer der Komponenten. Eine Verschlechterung in einem Test und eine gleichzeitige Verbesserung in einem anderen Test können sich gegenseitig ausgleichen (Fischer et al. 2001). Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der drei Tests (Sekunden, Anzahl korrekter Antworten) und Interpretationsrichtungen der Resultate (T25-FW und 9-HPT negativ bei hohen Werten, PASAT negativ bei niedrigen Werten) werden die Testergebnisse in Z-Scores transformiert. Aus den Z-Scores der Einzeltests wird der MSFC-Score ermittelt (Fischer et al. 2001). Niedrigere MSFC-Werte im Vergleich zu vorherigen Messungen implizieren eine neurologische Verschlechterung (Cohen et al. 2001).

Z-Scores sind standardisierte Werte, die die Testergebnisse der Patienten mit den Testergebnissen einer Standard- oder Referenzpopulation vergleichen. Sie zeigen, in welchem Bereich die Testresultate im Vergleich zu den Durchschnittswert-

ten der betrachteten Referenzpopulation liegen (Fischer et al. 2001). Als Referenzpopulation können verschiedene Vergleichsgruppen gewählt werden. Dies können beispielsweise eine externe Gruppe von Patienten mit MS aus einer vergleichbaren Studienkohorte, Kontrollen ohne MS oder die Gruppe von Patienten, mit denen der MSFC durchgeführt wird, sein (Fischer et al. 2001). Zu beachten ist, dass die Z-Scores von der gewählten Referenzpopulation abhängen, d.h. bei einem Vergleich der Testergebnisse im Zeitverlauf, um potenzielle neurologische Defizite zu erfassen, muss die identische Referenzpopulation gewählt werden.

Z-Scores werden ausgedrückt in den Maßeinheiten der Standardabweichung. Sie sind damit relative Maßzahlen, die angeben, wie viele Standardabweichungen das betrachtete Testergebnis vom Durchschnitt der Referenzpopulation entfernt ist. Unabhängig von der zugrunde liegenden Maßzahl sind die Einheiten somit identisch und erlauben die Kombination von Tests mit unterschiedlichen Einheiten (Zeit zur Absolvierung der T25-FW und 9-HPT gemessen in Sekunden und Anzahl korrekter Antworten im PASAT). Der MSFC-Score ist positiv, wenn die Patienten besser und negativ, wenn die Patienten schlechter als der Durchschnitt der Referenzpopulation abschneiden (Fischer et al. 2001).

Studien bescheinigen dem MSFC eine gute Validität, Reliabilität und Sensitivität, Veränderungen im Krankheitsverlauf zu erfassen. Häufig wird zur Beurteilung der Validität des MSFC die EDSS herangezogen, die trotz bekannter Limitationen, den Goldstandard darstellt. Untersuchungen zeigen eine starke Korrelation zwischen beiden Instrumenten (Cohen et al. 2001; Cutter et al. 1999; Miller et al. 2000; Pascual et al. 2008). Mit der EDSS korreliert am stärksten der T25-FW und 9-HPT des MSFC, die primär, wie die EDSS, die Motorik erfassen. Der schwächste Zusammenhang besteht mit dem PASAT (Cohen et al. 2001; Cutter et al. 1999; Kalkers et al. 2000), der kognitive Defizite misst, die in der EDSS nicht erhoben werden. Weitere Studienergebnisse zeigen, dass die beiden Mobilitätstests des MSFC zusammen rund 55 % der Varianz in den EDSS-Stufen von Patienten mit MS erklären, PASAT hingegen keinen Einfluss auf die erklärte Varianz hat (Kalkers et al. 2000). Dies impliziert, dass der MSFC mit dem PASAT eine relevante Dimension der durch MS ausgelösten Behinderungen erfasst, die in der EDSS nicht abgebildet wird (Rudick et al. 2002). Zusammenhänge zwischen dem MSFC und abnormen Befunden im MRT des Gehirns (Brochet et al. 2008; Kalkers et al. 2001) und patientenberichteten Endpunkten wie Lebensqualität sind dagegen heterogen

und zeigen schwache bis keine Korrelationen (Miller et al. 2000; Ozakbas et al. 2004).

Der MSFC weist eine hohe Reliabilität auf (Cohen et al. 2000; Fischer et al. 1999; Kalkers et al. 2000). In einer Studie von Cohen et al. lag die Interrater-Reliabilität beispielsweise bei 0,95 und die Intrarater-Reliabilität bei 0,97 (Cohen et al. 2000). In einigen Studien wurden Lerneffekte aufseiten der Teilnehmer bei Durchführung des 9-HPT und des PASAT festgestellt. Diese Lerneffekte stabilisierten sich jedoch nach Absolvierung von drei Testdurchläufen (Cohen et al. 2001; Fischer et al. 1999).

Untersuchungen implizieren, dass der MSFC im Vergleich zur EDSS Veränderung bei Patienten mit MS mit höherer Sensitivität erfassen kann (Cutter et al. 1999; Goldman et al. 2010; Ozakbas et al. 2005; Patzold et al. 2002).

➤ **Die Z-Scores erlauben durch das zugrundeliegende Skalenniveau die Anwendung parametrischer Tests und damit den Vergleich von Mittelwerten verschiedener Individuen und Populationen miteinander (Goldman et al. 2010). Dies ist bei Anwendung der EDSS nicht möglich. Ein Nachteil liegt jedoch in der Auswahl der Referenzpopulation zur Berechnung der Z-Scores: da die Werte von den Charakteristiken der Referenzpopulation abhängen, können Vergleiche der Testergebnisse über verschiedene Studien hinweg schwierig sein.**

Unumstritten ist, dass die Messung kognitiver Funktionen und der krankheitsbezogenen Lebensqualität von MS Betroffenen sowohl in klinischen Studien wie im Krankheitsmonitoring stärker berücksichtigt werden muss, als es bisher geschieht (► Abschn. 3.4).

3.2.3 Magnetresonanztomografie

Die Entzündungsprozesse des ZNS erzeugen zerebrale und spinale Läsionen, die in der Untersuchung mit dem bildgebenden Verfahren der MRT (Synonym Kernspintomographie) sichtbar sind. Durch MRT-Untersuchungen lassen sich MS-charakteristische Befunde bereits im Frühstadium der Erkrankung erheben (Wiendl u. Kieseier 2010). Die MRT erreicht eine hohe Sensitivität von rund 95 % hin-

sichtlich pathologischer Veränderungen bei Patienten mit MS (Lovblad et al. 2010) und nimmt daher bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle ein. Die aktuelle Leitlinie der DGN empfiehlt bei Verdacht auf MS und nach zwölf Monaten eine MRT des Kopfes und gibt eine eingeschränkte Empfehlung für eine MRT der Wirbelsäule sowie bei einem Schub bzw. Progression der Erkrankung (DGN 2014).

Bei einer MRT im Rahmen der Diagnosestellung von MS werden Schnittbilder des Gehirns und des Rückenmarks erstellt. Hierdurch kann entzündetes und vernarbtes Gewebe sichtbar gemacht werden.

Das Prinzip der MRT arbeitet mit einem Magnetfeld, in dem sich die Wasserstoffprotonen im Körper ausrichten. Die MRT basiert auf dem Eigendrehimpuls von Protonen (Kernspin), der in Verbindung mit der positiven Ladung des Wasserstoffprotons ein messbares magnetisches Feld erzeugt. Im Normalzustand sind die Wasserstoffprotonen nicht angeordnet und haben eine zufällige Lage im Raum. Wird jedoch ein starkes Magnetfeld angelegt, richten sich die Kernspinachsen der Wasserstoffprotonen parallel und antiparallel an den Feldlinien des Magnetfeldes aus und führen dabei Kreisbewegungen um die Feldlinien durch (Präzession).

Um das für die MRT benötigte Signal zu erzeugen, wird ein Hochfrequenzimpuls senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes eingestrahlt. Hierdurch werden die entlang des Magnetfeldes ausgerichteten Protonen ausgelenkt und ihre Kreisbewegungen synchronisiert (Phasenkohärenz).

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses richten sich die Protonen erneut entlang des Magnetfeldes aus und kehren von der Phasenkohärenz in ihren Ausgangszustand zurück (Relaxation) (Sailer u. Bodammer 2006). Hierbei entstehen Signale, die gemessen und in ein Schichtbild umgewandelt werden können. Je nach Gewebeart benötigen die Wasserstoffprotonen unterschiedliche Zeiten (Relaxationszeiten), woraus verschiedene Bildkontraste errechnet werden können.

Von Bedeutung ist hierbei der Wassergehalt in den Körpergeweben; erkranktes Gewebe enthält häufig mehr Wasser als gesundes und aufgrund der größeren Anzahl der Wasserstoffprotonen lässt sich in der MRT-Aufnahme krankes von gesundem Gewebe unterscheiden.

Die Signalmessung der Neuausrichtung der Protonen entlang des Magnetfeldes wird T1-Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) genannt (Sailer u. Bodammer 2006). Der durch das Abschalten des Hochfrequenzimpulses induzierte Übergang der Phasenkohärenz der Wasserstoffprotonen in ihren Ursprungszustand wird als T2-Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) bezeichnet (Sailer u. Bodammer 2006).

Die Pulssequenz ist durch verschiedene Parameter (Repetitionszeit, Echozeit, Inversionszeit) variierbar. Demnach existiert eine Vielzahl von MRT-Sequenzen (z.B. FLAIR), die unterschiedliche Bilder erzeugen und je nach zugrunde liegender Fragestellung gewählt werden müssen.

Die verschiedenen Relaxationszeiten (T1 und T2) der unterschiedlichen Gewebetypen sind entscheidend für den Bildkontrast und damit für die Interpretation des MRT-Befundes (Sailer u. Bodammer 2006). So werden in einer T1-gewichteten MRT-Untersuchung Flüssigkeiten (z.B. Liquor) dunkel (hypointens) und Körperfett und fetthaltiges Körpergewebe hell (hyperintens) dargestellt. Flüssigkeiten und somit flüssigkeitsgefüllte Strukturen wie Hirnventrikel erscheinen in der T2-gewichteten MRT-Untersuchung dagegen hell.

T1-gewichtete MRT-Aufnahmen stellen chronische Läsionen, d.h. bleibende Schäden, hypointens als schwarze Löcher dar. Das Kontrastmittel Gadolinium kann das Magnetresonanzsignal in T1-gewichteten MRT-Befunden verstärken. Die Dauer der Aufnahme von Kontrastmittel während aktiver Läsionen beträgt für die Mehrheit der Patienten circa 4-6 Wochen (Wiendl u. Kieseier 2010). Aktive Läsionen sind als kontrastmittelanreichernde Herde hyperintens (hell) erkennbar. Diese implizieren eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (Wiendl u. Kieseier 2010). Neue aktive Läsionen in der MRT sind ein Indikator der Krankheitsaktivität. Die aktuelle Leitlinie der DGN empfiehlt daher T1-gewichtete MRT-Untersuchungen mit und ohne Gabe von Kontrastmittel durchzuführen (DGN 2014). In der T2-gewichteten MRT-Untersuchung zeigen sich typische MS-Läsionen oval bis rund und werden aufgrund hoher Signalintensität hyperintens dargestellt (Sailer u. Bodammer 2006).

Die spinale MRT-Untersuchung ist weniger sensitiv als die zerebrale. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl spinaler Läsionen in MRT-Aufnahmen mit T2-Gewichtung und dem Behinderungsgrad des Patienten mit MS. Eine MRT-Untersuchung des Rückenmarks kann jedoch hinsichtlich der Differenzialdiagnostik hilfreich sein, denn ein Nachweis von sowohl zerebralen als auch spinalen Läsionen unterstützt die Diagnose einer MS (Sailer u. Bodammer 2006).

Zur Verlaufskontrolle ist eine Vergleichbarkeit der MRT-Aufnahmen eines Patienten von großer Bedeutung. Die Nutzung unterschiedlicher MRT-Protokolle und abweichende Geräteeinstellungen können die Vergleichbarkeit von MRT-Aufnahmen beeinträchtigen. Damit sind Aussagen zum Krankheitsverlauf möglicherweise fehlerbehaftet. Ein in

der Fachwelt konsentiertes, standardisiertes Vorgehen zur Durchführung von MRT-Untersuchungen existiert bisher nicht.

MRT-Diagnosekriterien

Verschiedene Autoren haben Regeln zur Diagnose der MS im Rahmen einer MRT-Untersuchung definiert. Diese Diagnosekriterien weisen Unterschiede hinsichtlich ihrer statistischen Gütekriterien auf. Validierte Diagnosekriterien sind jene nach Paty et al. (1988), Fazekas et al. (1988) und Barkhof et al. (1997).

In einer Studie von Barkhof et al. (1997) wurden Daten von MRT-Untersuchungen von 74 Patienten mit KIS (► Kap. 1) analysiert. Die Studie hatte das Ziel, mithilfe eines statistischen Modells MRT-Kriterien zu selektieren, die die Konversion zu einer klinisch definitiven MS vorhersagen können. Es wurde gezeigt, dass die vier Parameter gadolinium-anreichernde, juxtakortikale, infratentorielle und periventriculäre Läsionen die höchste prädiktive Aussagekraft besitzen. Die Sensitivität dieser Diagnosekriterien betrug 82 %, die Spezifität 78 % und die Genauigkeit (Korrektklassifikationsrate) 80 %.

Eine Untersuchung von Tintoré et al. (2000) verglich die Diagnosekriterien von Barkhof mit den bereits seit längerem bestehenden Kriterien von Paty et al. (1988) und Fazekas et al. (1988). In die Analyse flossen Daten von 70 Patienten mit KIS ein. Die Sensitivität der Barkhof-Kriterien lag mit 78 % unter jenen von Paty et al. und Fazekas et al., die jeweils 86 % erreichten. Aufgrund der höheren Spezifität und Genauigkeit mit jeweils 73 % im Vergleich zu 54 % und 64 % der Kriterien nach Paty et al. und Fazekas et al. empfahlen Tintoré et al. die Barkhof-Kriterien zur Diagnosestellung einer MS (Tintore et al. 2000). Tintoré et al. zeigten zudem, dass bereits drei der vier Parameter der Barkhof-Kriterien für eine optimale Genauigkeit bei der Diagnosestellung ausreichen (Tintore et al. 2000). Diese sogenannten Barkhof/Tintoré-Kriterien wurden in den ersten Versionen der McDonald-Kriterien im Rahmen der Diagnosestellung der MS empfohlen. Die Diagnosekriterien wurden von Swanton et al. (2006) weiter vereinfacht und in die aktuelle Version der McDonald-Kriterien von 2010 aufgenommen (► Abschn. 3.3) (Polman et al. 2011).

Tab. 3.4 Diagnosekriterien für radiologisch isoliertes Syndrom

Nr.	Beschreibung
A	Vorhandensein zufällig identifizierter Veränderungen der weißen Substanz mit folgenden MRT-Kriterien:
1.	Ovoide, gut umschriebene, homogene Herde mit oder ohne Mitbeteiligung des Balkens.
2.	T2-Hyperintensitäten > 3 mm im Durchmesser unter Erfüllung der Barkhof-Kriterien (mindestens drei der vier Kriterien) für Dissemination im Raum.
3.	Weißer-Substanz-Veränderungen nicht vereinbar mit vaskulärer Ätiologie
B	Keine vorangehenden schubförmigen Symptome, die mit einer neurologischen Ausfallsymptomatik einhergehen.
C	Die MRT-Veränderungen sind nicht vereinbar mit etwaigen klinischen Auffälligkeiten.
D	Die MRT-Veränderungen sind nicht durch Kontakt mit toxischen Substanzen oder Drogenkontakt oder einem medizinischen Umstand zu erklären.
E	Ausschluss von Personen mit MRT-Muster von Leukoaraiose oder extensiver Pathologie der weißen Substanz ohne Balkenbeteiligung.
F	MRT-Veränderungen können nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden.

Quelle: IGES – Okuda et al. (2009)

Radiologisch isoliertes Syndrom

Durch die zunehmende Nutzung der MRT-Untersuchung bei der Diagnostik neurologischer Erkrankungen entstehen vermehrt Zufallsbefunde (Leahy u. Garg 2013). Die MRT-Untersuchung erfüllt bei einigen Patienten MRT-Diagnosekriterien und deutet damit auf eine vorhandene MS hin, die Betroffenen leiden jedoch unter keinen klinischen Beschwerden. Diese Patienten werden dem radiologisch isolierten Syndrom (RIS) zugeordnet (Okuda et al. 2009). Die Kriterien hierfür sind in **Tab. 3.4** dargestellt.

3.2.4 Evozierte Potenziale

Eine weitere Rolle bei der Diagnosestellung der MS spielen die neuroelektrophysiologischen Untersuchungsmethoden. Durch diese Untersuchungen sollen klinisch stumme Läsionen aufgedeckt werden, die in der klinisch-neurologischen Untersuchung nicht festgestellt werden können (Wiendl u. Kieseier 2010). Hierbei wird die Leitgeschwindigkeit von Nervenbahnen mittels evozierter Potenziale (EP) untersucht. Sie liefern Informationen über das Ausmaß einer potenziellen Demyelinisierung (Reinshagen 2006).

Es erfolgt die Stimulation eines Sinnesorgans (Auge, Ohr) oder eines peripheren Nerven durch einen Reiz, wodurch in der Großhirnrinde ein Signal ausgelöst wird (Potenzialänderung), das mittels einer Elektroenzephalografie (EEG)-Technik gemessen werden kann. Bei Patienten mit MS tritt eine verzögerte Reizantwort auf, die auf eine – durch Demyelinisierung hervorgerufene – gestörte Erregungsleitung hinweist (Reinshagen 2006).

Im Rahmen der MS-Diagnostik besitzen die visuell evozierten Potenziale (VEP) und die somatosensorisch evozierten Potenziale (SEP) die größte Bedeutung. Motorisch evozierte Potenziale (MEP) und akustisch evozierte Potenziale (AEP) sind aufgrund niedrigerer Sensitivität und Spezifität von geringerer Relevanz (Wiendl u. Kieseier 2010).

Bei VEP wird die Reizantwort der Sehnerven gemessen. Typischerweise liegt bei Patienten mit MS eine Schädigung des Sehnervs vor und diese Patienten haben eine verzögerte Reizantwort. Die VEP sind im Vergleich zu den übrigen EP die sensitivste Methode zur Feststellung einer demyelinisierenden Erkrankung (Reinshagen 2006). Abnorme VEP werden bei circa 30 % der Patienten mit KIS und mehr als 50 % der Patienten mit klinisch sicherer MS gefunden (Marcus u. Waubant 2012). Studien zeigen, dass Patienten mit Verdacht auf MS mit zusätzlich abnormen VEP ein wesentlich höheres Risiko haben, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, als Patienten mit normalem VEP. Deren relatives Risiko ist je nach Studie circa 2,5-fach (95 %-Konfidenzintervall 1,52–4,08) bis circa 9-fach höher (95 %-Konfidenzintervall 4,42–18,2) (Gronseth u. Ashman 2000).

Bei SEP erfolgt eine elektrische Stimulation von Nerven an Beinen und Armen (*Nervus tibialis* und *Nervus medianus*). Es wird die Reizantwort gemessen, welche Aufschluss über eine mögliche Verzögerung des Signals gibt (Reinshagen 2006). Pathologische Befunde der SEP finden sich bei circa 80 % der Patienten (Wiendl u. Kieseier 2010).

Ergänzend zu VEP und SEP wird die Aufzeichnung von MEP im Rahmen der MS-Diagnostik in den Leitlinien der DGN empfohlen (DGN 2014). Bei MEP wird die Funktion motorischer Nervenbahnen beurteilt. Es werden mit einem Magnetimpuls über dem Kopf Nervenzellen im Gehirn, die für Bewegungen zuständig sind, aktiviert. Die Nervenantwort resultiert in Muskelzuckungen in Armen und Beinen. Die verstrichene Zeit zwischen dem ausgelösten Impuls über dem Kopf und der Reizantwort des Muskels kann gemessen werden und gibt Aufschluss über potenzielle Schäden in der Myelinisierung. Bei Schäden in den Nervenfasern ist der Zeitraum zwischen Impuls und Reaktion verlängert und bei sehr schweren Schäden ist keine Reizantwort messbar.

AEPs dienen der Untersuchung der Bahnen im Gehirn, die akustische Signale leiten und weisen auf eine mögliche Schädigung des Hirnstamms hin. Der Patient erhält über einen Kopfhörer Töne und es erfolgt eine Messung der Hirnströme. Eine verzögerte oder ausbleibende Reizantwort gibt Aufschluss über mögliche Schäden. AEP sind bei der Diagnostik der MS zwar von geringerer Bedeutung als die oben beschriebenen EP, zusammen mit VEP und SEP können sie jedoch Hinweise auf eine Demyelinisierung geben. Pelayo et al. (2010) haben gezeigt, dass das gleichzeitige Vorhandensein von drei abnormen EP bei Patienten mit KIS das Risiko für eine leichte Behinderung (moderate disability) auf der EDSS signifikant erhöht (Hazard Ratio: 7,0; 95 %-Konfidenzintervall: 1,4–4,9; Beobachtungsdauer durchschnittlich 76 Monate).

3.2.5 Labordiagnostische Untersuchungen

Medizinische Biomarker in Körperflüssigkeiten sind objektiv messbare Parameter biologischer Prozesse, die im Rahmen der Diagnostik und hinsichtlich der Krankheitsprognose und Beurteilung des

■ **Tab. 3.5** Charakteristischer Liquorbefund einer MS

Biomarker	Gesunde	Patienten mit Multipler Sklerose	Häufigkeit Nachweis bei Patienten mit Multipler Sklerose
Oligoklonale IgG-Banden	Nicht nachweisbar	Nachweisbar	98 %
Zellzahl (Zellen/ μ l)	< 5	0–35	94 %
Aktivierte B-Zellen (%)	< 0,1	> 0,1	79 %
Autochtone Produktion von Antikörpern gegen Masern-, Röteln-, Varizella-Zoster-Viren	< 1,5 (ASI)	\geq 1,5	94 %
Albuminquotient ($n \times 10^{-3}$)	< 8	< 8 oder 8–10 (normal oder leicht erhöht)	88 %
IgG-Synthese im Quotientendiagramm (mg/dl)	0	> 0	73 %

Quelle: IGES – Tumani u. Rieckmann (2006),
IgG = Immunglobulin der Klasse G, ASI = Antikörperspezifitätsindex

Therapieeffektes herangezogen werden (Tumani u. Rieckmann 2006).

Im Rahmen des Diagnoseprozesses einer MS wird die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) zum Ausschluss anderer Erkrankungen empfohlen (DGN 2014) und weil sich bei beinahe allen Patienten mit klinisch sicherer MS ein pathologischer Befund ergibt (Wiendl u. Kieseier 2010). Hierzu wird je nach den anatomischen Gegebenheiten zwischen dem zweiten Lendenwirbel und dem Kreuzbein eine Hohlnadel in den Lumbalkanal eingeführt (Lumbalpunktion) und Liquor entnommen, der im Labor analysiert wird.

Ein MS-charakteristischer Liquorbefund besteht aus mehreren Liquormarkern (■ Tab. 3.5). Er umfasst eine leichte bis mäßige Pleozytose, d.h. eine erhöhte Zellzahl von Leukozyten (primär Lymphozyten) im Liquor (Wiendl u. Kieseier 2010). Der Normbereich gesunder Personen liegt bei 4/ μ l und kann bei Patienten mit MS bis zu circa 35/ μ l aufweisen.

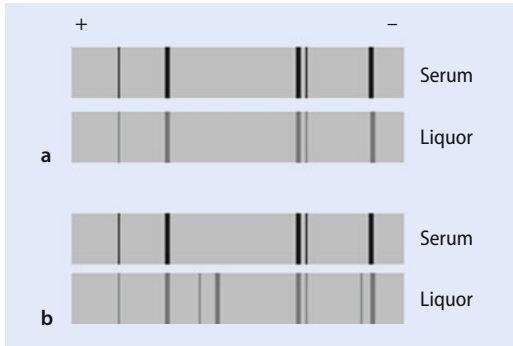
Weiterhin ist ein normaler bis leicht erhöhter Albumin-Quotient charakteristisch (Tumani u. Rieckmann 2006). Albumin ist ein Eiweiß, das ausschließlich in der Leber gebildet wird und normalerweise im Blut, aber nicht im Liquor vorhanden ist. Wird es dennoch im Liquor festgestellt, ist dies ein Indikator für die Veränderung der Durchlässig-

keit der Blut-Liquor-Schranke durch z. B. entzündliche Prozesse. Der Albumin-Quotient wird aus dem Verhältnis von Albumin im Blutserum und im Liquor berechnet.

Weiterhin ist die Produktion von Immunglobulinen im Liquor, insbesondere von Immunglobulinen der Klasse G (intrathekale IgG-Synthese) (Tumani u. Rieckmann 2006) charakteristisch. Immunglobuline sind Antikörper, die in verschiedene Klassen (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) eingeteilt werden und je nach Klassenzugehörigkeit unterschiedliche Aufgaben übernehmen. Die Analyse der Immunglobuline im Liquor erfolgt über den Immunglobulin-Quotienten, der sich aus dem Verhältnis der Konzentration von Immunglobulinen der Klasse G im Liquor und im Blutserum berechnet.

Das Vorliegen einer Funktionsstörung der Blut-Liquor-Schranke führt neben der Erhöhung der Albuminkonzentration gleichzeitig zur Erhöhung der Immunglobulinkonzentration im Liquor.

Die Unterscheidung zwischen intrathekaler Synthese und Diffusion von Immunglobulin der Klasse G wird mittels Quotienten- bzw. Reiber-Diagramm vorgenommen (Tumani u. Rieckmann 2006). Hierzu werden der Immunglobulin-Quotient und der Albumin-Quotient in ein Schema eingetragen. Eine Erhöhung des Immunglobulin-Quotienten weist auf eine Produktion von Immunglobulinen im Liquor hin. Sind der Immunglobulin-



▣ **Abb. 3.1** Oligoklonale Banden **a** ohne Befund und **b** mit für Multiple Sklerose charakteristischen Befund
Quelle: IGES – eigene Darstellung

Quotient und der Albumin-Quotient erhöht, indiziert dies eine Störung der Blut-Liquor-Schranke und sind beide Quotienten erhöht, der Immunglobulin-Quotient jedoch in größerem Maße, weist dies auf eine Produktion von Immunglobulinen im Liquor und auf eine gleichzeitige Störung der Schrankenfunktion hin.

Eine zusätzliche Möglichkeit, die Produktion von Immunglobulinen im Liquor von einer Diffusion aus dem Blut zu unterscheiden, ist die Analyse des Verteilungsmusters der Immunglobuline (oligoklonale Banden) im Liquor und im Blutserum. Abweichungen der Verteilungsmuster deuten auf einen entzündlichen Prozess im Zentralnervensystem (ZNS) hin. Diese Analyse erfolgt mit dem biochemischen Verfahren der isoelektrischen Fokussierung. Hierbei erfolgt eine Auftrennung der Immunglobuline nach deren Größe und elektrischen Ladung in einem elektrischen Feld. Immunglobuline gleicher Art konzentrieren sich an demselben Punkt und es entstehen schmale Bänder, die durch spezielle Einfärbungen sichtbar gemacht werden. Wenn sich im Liquor Banden zeigen, die im Blutserum nicht vorhanden sind, deutet dies auf die Bildung von Immunglobulinen im Liquor hin und zeigt damit einen entzündlichen Prozess bzw. eine Immunantwort im ZNS an, wie er auch bei MS stattfindet (▣ Abb. 3.1).

Drei oder mehr Banden im Liquor im Vergleich zur Anzahl der Banden im Blutserum implizieren einen positiven Befund (Wiendl u. Kieseier 2010).

Zwischen 60 % und 70 % der Patienten mit KIS und mehr als 90 % der Patienten mit klinisch gesi-

cherter MS weisen zwei oder mehr oligoklonale Banden im Liquor auf (Marcus u. Waubant 2012). Tintoré et al. (2008) zeigten, dass das Vorhandensein von oligoklonalen Banden bei Patienten mit KIS das Risiko eines zweiten Schubes beinahe verdoppelt (Hazard Ratio: 1,7; 95 %-Konfidenzintervall: 1,1–2,7). In einer Studie von Villar et al. (2002) mit 22 Studienteilnehmern hatten Patienten in der Frühphase der Erkrankung mit oligoklonalen Banden eine höhere Wahrscheinlichkeit, später eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, erlitten mehr Schübe und wiesen eine höhere Stufe auf der EDSS auf als Patienten ohne oligoklonale Banden. Im Gegensatz hierzu fanden Gout et al. (2011) in einer Analyse mit 208 Patienten keine Hinweise, dass oligoklonale Banden das Risiko der Konversion zu einer klinisch gesicherten MS erhöhen (Hazard Ratio: 1,15; 95 %-Konfidenzintervall 0,58–1,97).

Die intrathekale Synthese von Immunglobulinen und der Nachweis oligoklonaler Banden nur im Liquor ist zwar ein Hinweis auf eine vorliegende MS, jedoch nicht pathognomonisch, da auch bei anderen Entzündungen des Zentralnervensystems oligoklonale Banden vorkommen (Tumani u. Rieckmann 2006). Dies betrifft z. B. die Neuroborreliose, die bei 80 %–90 % der Patienten mit neurologischen Symptomen auftritt, Neurosyphilis (90 %–95 %), Sjögren-Syndrom (75 %–90 %) und Neurosarkoidose (40 %–70 %) (Awad et al. 2010). Aber auch der Untergang von Hirngewebe kann eine intrathekale Immunantwort hervorrufen. Ein weiterer MS-typischer Liquormarker ist die autochthone (im Liquorraum stattfindende) Produktion von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion), die bei circa 94 % der Patienten mit gesicherter MS nachweisbar sind (Tumani u. Rieckmann 2006).

3.2.6 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist ein hochauflösendes, nicht-invasives Verfahren, bei dem die Retina des Patienten mit Infrarotlicht abgetastet wird. Das Prinzip der OCT entspricht jenem des Ultraschall-Echolots bzw. Radars. Das Infrarotlicht wird in verschiedenen Schichten der Retina unterschiedlich reflektiert, woraus ein Bild der

Netzhautschichten berechnet wird und damit der Zustand der Nervenzellen in der Retina beurteilt werden kann (Frohman et al. 2008). Der Zustand der Netzhaut ist ein potenzieller Indikator für das Vorliegen einer MS. Verschiedene Studien zeigen, dass Patienten mit MS eine dünnere retinale Nervenfaserschicht (RNFL) aufweisen als gesunde Patienten. Parisi et al. (1999) untersuchten 14 Patienten mit klinisch gesicherter MS, die alle an einer Entzündung des Sehnervs litten, und 14 Kontrollen mittels OCT. Bei den Patienten mit MS wurde eine signifikant geringere Dicke der RNFL festgestellt. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Untersuchung bestätigt. Trip et al. (2005) analysierten die Daten von 25 MS-Patienten mit Neuritis nervi optici und verglichen deren Daten mit 15 Kontrollpatienten. Bei den Patienten mit MS wurde eine um circa ein Drittel geringere Dicke der RNFL und ein um rund 11 % geringes Volumen der Makula festgestellt. Die DGN (2014) beschreibt die OCT als ein potenziell interessantes Verfahren, auch für Verlaufuntersuchungen und als potenzieller Endpunkt von Studien zu neuroprotektiven Therapien der MS, spricht hierfür jedoch aktuell keine direkte Empfehlung im Rahmen der Diagnosestellung der MS aus.

3.3 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Einzelne diagnostische Tests oder ein bestimmtes klinisches Merkmal sind nicht ausreichend, um bei Menschen mit neurologischen Symptomen die Diagnose MS zu stellen. Aus diesem Grund existieren Diagnosekriterien, die verschiedene klinische und paraklinische Tests miteinander kombinieren. In der aktuellen Leitlinie der DGN werden die McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung einer MS empfohlen (DGN 2014).

Im Jahr 2000 wurden durch eine internationale Expertengruppe (International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis) eine Neubewertung der bestehenden diagnostischen Kriterien von MS vorgenommen und notwendige Änderungen vorgeschlagen (McDonald et al. 2001). Mit den Poser-Kriterien von 1983 (Poser et al. 1983) lag die letzte Überarbeitung diagnostischer Kriterien bereits rund 20 Jahre zurück.

Ziele der Überarbeitung waren unter anderem die Vereinfachung der bestehenden diagnostischen Kriterien und die Vereinheitlichung der mit der Diagnose von MS in Zusammenhang stehenden Begrifflichkeiten sowie Definitionen, z.B. Definition eines Schubes, Messung des Zeitraums zwischen zwei Schüben und Charakterisierung auffälliger Befunde in paraklinischen Tests. Die Überarbeitung der diagnostischen Kriterien sollte sowohl bestehende Elemente des bisherigen Diagnoseprozesses beibehalten als auch neue Erkenntnisse zum Krankheitsbild der MS und neue Technologien berücksichtigen. So wurde in das Diagnoseschema ergänzend zu den bestehenden klinischen und paraklinischen Tests das bildgebende Verfahren MRT aufgrund deren hoher Sensitivität aufgenommen.

Diese neuen diagnostischen Kriterien wurden 2001 veröffentlicht (McDonald et al. 2001) und nach dem Vorsitzenden der Expertengruppe, Prof. W. Ian McDonald, benannt. Studien zeigen, dass die McDonald-Kriterien von 2001 eine gute Sensitivität (74 %-83 %) und Spezifität (83 %-76 %) aufweisen, ein Fortschreiten der Erkrankung MS vorherzusagen (Dalton et al. 2002, Tintore et al. 2003). Eine rechtzeitige Diagnosestellung von MS ist von großer Bedeutung, da der frühzeitige Beginn der Behandlung einen entscheidenden Einfluss auf den Behandlungsverlauf und die Prognose der Patienten hat (DGN 2014). Im Vergleich zu den Poser-Kriterien ermöglichen die McDonald-Kriterien von 2001 bei Patienten mit KIS eine frühzeitigere Diagnose und eine Verdopplung der diagnostizierten MS-Fälle innerhalb des ersten Jahres nach Präsentation (Dalton et al. 2002; Tintore et al. 2003). Aus diesem Grund haben die McDonald-Kriterien inzwischen die früher verwandten Kriterien nach Poser (Poser et al. 1983) und Schumacher (Schumacher et al. 1965) ersetzt.

Die McDonald-Kriterien wurden in den Jahren 2005 und 2010 überarbeitet, um neue Erkenntnisse der MS-Forschung zu berücksichtigen. In der aktuellen Version (■ Tab. 3.6) wurde insbesondere die Anwendung der Kriterien vereinfacht und die MRT-Untersuchung erfuhr eine stärkere Gewichtung im Diagnoseprozess im Vergleich zu den Vorversionen (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2011; Polman et al. 2005).

Die Diagnose MS kann gestellt werden, falls die McDonald-Kriterien erfüllt sind und keine bessere

3

Erklärung für die klinische Symptomatik des Patienten besteht, das heißt wenn keine Hinweise auf andere Erkrankungen existieren. Falls die Symptome MS-verdächtig sind, die Kriterien jedoch nicht vollständig erfüllt sind, so ist die Diagnose »mögliche MS«, und falls eine andere Diagnose während des Diagnoseprozesses in Betracht kommt, welche die klinische Symptomatik besser erklärt, so lautet die Diagnose »keine MS«.

Bevor die abschließende Diagnose MS gestellt werden kann, muss der Nachweis für mindestens einen Schub mittels klinisch-neurologischer Untersuchung, VEP bei Patienten mit Sehstörung oder MRT erbracht werden (Polman et al. 2011). Die Li-

quoruntersuchung spielt im Rahmen der Diagnosestellung nur bei Verdacht auf eine primär-chronisch progrediente MS eine Rolle (■ Tab. 3.5).

In der aktuellen Version der McDonald-Kriterien wurden primär Änderungen im Rahmen der MRT-Diagnostik vorgenommen (Polman et al. 2011). Die Versionen von 2001 und 2005 basierten zum Nachweis der räumlichen Dissemination auf den Barkhof/Tintoré-Kriterien (► Abschn. 3.2.3), die eine gute Sensitivität und Spezifität aufweisen (Barkhof et al. 1997; Tintore et al. 2000). Studien zeigen jedoch auch, dass deren Anwendung vielen Neurologen Schwierigkeiten bereitet (McHugh et al. 2008). In den McDonald-Kriterien

■ **Tab. 3.6** Revidierte McDonald-Kriterien zur Diagnose von MS (2. Revision nach Polman et al. (2011))

Klinische Symptomatik	Zusätzliche Anforderungen zur Diagnose einer MS
≥ 2 Schübe ^a ; objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen oder 1 Läsion und begründete Beweise für einen vorangegangenen Schub ^b	Keine ^c
≥ 2 Schübe ^a , objektiver klinischer Nachweis von 1 Läsion	Äußerung räumliche Dissemination durch: ≥ 1 T2-Läsionen in mindestens 2 von 4 MS-charakteristischen Regionen des ZNS (periventrikular, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) ^d ODER Abwarten auf neuen Schub ^a mit neuer Läsionslokalisation
1 Schub ^a , objektiver klinischer Nachweis von ≥ 2 Läsionen	Äußerung zeitliche Dissemination durch: Gleichzeitigen Nachweis von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen ODER Nachweis einer neuen T2- oder Gadolinium-aufnehmenden Läsion im Kontroll-MRT zeitunabhängig in Bezug auf eine Voruntersuchung ODER Abwarten auf einen zweiten Schub ^a
1 Schub ^a , objektiver klinischer Nachweis von 1 Läsion (Klinisch isoliertes Syndrom)	Äußerung räumliche und zeitliche Dissemination durch: Für räumliche Dissemination: ≥ 1 T2-Läsionen in mindestens 2 von 4 MS-charakteristischen Regionen des ZNS (periventrikular, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) ^d ODER Abwarten auf einen zweiten Schub ^a eine andere Region des ZNS betreffend UND Für zeitliche Dissemination: Gleichzeitiger Nachweis von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nicht-aufnehmenden Läsionen zu jedem Zeitpunkt ODER 1 neue T2- und/oder Gadolinium-aufnehmende Läsion(en) im Kontroll-MRT zeitunabhängig in Bezug auf eine Voruntersuchung ODER Abwarten auf einen zweiten Schub ^a

■ **Tab. 3.6** (Fortsetzung)

Klinische Symptomatik	Zusätzliche Anforderungen zur Diagnose einer MS
Schleichende neurologische Progression mit Verdacht auf primär-chronisch progrediente MS	1 Jahr Progression (retrospektiv oder prospektiv bestimmt) und 2 der folgenden 3 Kriterien ^d Nachweis für räumliche Dissemination im Gehirn gestützt auf ≥ 1 Läsionen in den MS-charakteristischen Regionen periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell Nachweis für räumliche Dissemination gestützt auf ≥ 2 T2 spinalen Läsionen Positive Liquoruntersuchung (oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/ oder Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese)

Quelle: IGES – Polman et al. (2011)

^a Ein Schub in den McDonald-Kriterien ist definiert als eine durch den Patienten berichtete oder objektiv erfasste Episode neurologischer Störungen, die typisch für einen entzündlichen demyelinisierenden Prozess im ZNS sind, mindestens 24 Stunden anhalten und nicht von Fieber oder einer Infektion begleitet werden. Der Schub sollte durch eine zeitgleiche neurologische Untersuchung dokumentiert werden. Zurückliegende Episoden, für die keine objektiven neurologischen Befunde dokumentiert sind, können Hinweise auf zuvor stattgefundene demyelinisierende Ereignisse liefern.

^b Eine klinische Diagnose, die sich auf objektive klinische Befunde für 2 oder mehr Schübe stützt, ist am zuverlässigsten. Ein gesicherter Nachweis für 1 vorangegangenen Schub ohne dokumentierte objektive Befunde betrifft zurückliegende Episoden mit Symptomen und Hinweise auf entzündliche demyelinisierende Ereignisse. Jedoch sollte ein Schub durch objektive Befunde gestützt sein.

^c Es sind keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig. Falls jedoch Untersuchungen durchgeführt werden (z.B. Liquoruntersuchung) und diese negativ sind, ist extreme Vorsicht geboten, bevor die Diagnose MS gestellt wird und es sollten Alternativdiagnosen in Betracht gezogen werden. Für die klinische Symptomatik darf keine bessere Erklärung vorhanden sein als MS und es müssen objektive Nachweise vorhanden sein, um die Diagnosen mit MS zu bestätigen.

^d Gadolinium-aufnehmende Läsionen sind nicht notwendig; symptomatische Läsionen werden nicht gewertet bei Personen mit Hirnstamm- und Rückenmarksyndrom.

von 2010 wurden stattdessen vereinfachte Kriterien integriert.

Die Voraussetzungen zum Nachweis einer räumlichen Dissemination basieren auf einer Studie des European MAGNIMS multicenter collaborative research network. In dieser Studie wurden die McDonald-Kriterien mit vereinfachten Kriterien verglichen, die von Swanton et al. (2006) entwickelt worden sind. Eine räumliche Dissemination kann hiernach mit mindestens einer T2-gewichteten Läsion in mindestens zwei von vier Regionen, die für MS charakteristisch sind (juxtakortikal, periventrikulär, infratentorial, Rückenmark) nachgewiesen werden. In einer Studie mit 282 Patienten mit KIS konnte gezeigt werden, dass die Swanton-Kriterien zum Nachweis einer räumlichen Dissemination eine höhere Sensitivität im Vergleich zu den McDonald-Kriterien von 2005 (72 % versus 60 %) bei

gleichbleibender Spezifität (88 % versus 87 %) aufweisen (Swanton et al. 2007).

Zum Nachweis einer zeitlichen Dissemination reicht die Feststellung einer neuen Läsion in der T2-Wichtung der MRT aus, wenn diese Läsion nach einer bereits zuvor durchgeführten MRT-Referenzuntersuchung auftritt, unabhängig davon, wann dieser Scan durchgeführt worden ist (Polman et al. 2011). Die in den beiden früheren Versionen der McDonald-Kriterien geforderten Zeiträume zwischen ersten klinischen Beschwerden und MRT-Referenzuntersuchung von drei Monaten und 30 Tagen (McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005) entfallen. Zum Nachweis einer zeitlichen Dissemination werden das gleichzeitige Vorhandensein von asymptomatischen Gadolinium-aufnehmenden und nichtaufnehmenden Läsionen akzeptiert (Polman et al. 2011). Somit kann bei einigen Patienten

mit KIS die Diagnose MS bereits nach einer einzigen MRT-Untersuchung gestellt werden. Für die Diagnosestellung ist ein positiver MRT-Befund jedoch keine Voraussetzung und eine klinische Diagnosestellung ist weiterhin möglich (Polman et al. 2011).

3.4 Verlaufsbeurteilung von Krankheitsaktivität

Das Ziel der Therapie von Patienten mit MS ist die Abwesenheit von Anzeichen für Krankheitsaktivität (»no evidence of disease activity«, NEDA). Bei zunehmender Krankheitsaktivität sollte die Therapie rechtzeitig angepasst werden, um die Progression von Behinderungen zu verzögern (► Abschn. 4.1). Das Konzept von NEDA basiert auf der Freiheit von Schüben, der Abwesenheit von Behinderungsprogression auf der EDSS und dem Fehlen von gadolinium-aufnehmenden bzw. neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen im MRT (Arnold et al. 2014; Nixon et al. 2014). Es wird zunehmend diskutiert, ob diese Parameter zur adäquaten Erfassung von Verlauf und Therapieerfolg ausreichend sind (Foley et al. 2013), denn häufig sind mit einer MS auch neuropsychologische Symptome wie Fatigue und Depression assoziiert (► Kap. 1). Für eine differenziertere Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde das Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM) entwickelt, das ergänzend zu den drei im NEDA-Konzept integrierten Parametern auch neuropsychologische Aspekte sowie die Lebensqualität berücksichtigt (Stangel et al. 2015).

Das multifaktorielle MSDM umfasst vier Domänen, anhand deren die Krankheitsaktivität bewertet wird (Stangel et al. 2015):

- Schübe
- Behinderungsprogression
- Neuropsychologische Aspekte
- MRT-Aktivität

Für die vier Domänen werden Punkte vergeben, die sich in einem Ampelschema widerspiegeln und die Krankheitsaktivität sowie den Anpassungsbedarf der Therapie implizieren (■ Tab. 3.1).

Schübe

In das Modell fließen neben dem Auftreten von Schüben auch deren funktionelle Relevanz für den Betroffenen (z.B. Auswirkung auf Berufsleben, Freizeitaktivitäten), das Vorhandensein von Residualsymptomen nach einem stattgehabten Schub sowie der Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn bzw. letzter -änderung und (Neu)Auftreten eines Schubes ein.

Behinderungsprogression

Das Fortschreiten der Behinderung hat einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität und wirkt sich wesentlich auf die Aktivitäten des täglichen Lebens aus (Stangel et al. 2015). Eine Analyse von Leray et al. auf Grundlage von rund 2.000 Patienten mit MS zeigte, dass MS als zweiphasige Erkrankung betrachtet werden kann. In der ersten Phase mit vergleichsweise geringer Behinderung (bis EDSS 3) hat der Patienten den größten Nutzen von einer Behandlung (Leray et al. 2010). Daher ist es von großer Bedeutung, dass die Krankheitsprogression bereits in der früheren Phase der Erkrankung erfasst wird. Da die EDSS (► Abschn. 3.2.1) keine ausreichende Sensitivität aufweist, um geringe Veränderungen der Behinderungsprogression zu erfassen, nutzt der MSDM eine modifizierte Version des MSFC (► Abschn. 3.2.2). Der 9-HPT wird angewandt zur Prüfung der Feinmotorik, der T25-FW zur Gehfähigkeit und der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) als Ersatz für den PASAT. Zusätzlich kommt zur Überprüfung der Sehschärfe das Low Contrast Sloan Letter Chart (LCSLC) (Kontrast 1,25 %) zum Einsatz (Stangel et al. 2015).

Neuropsychologische Aspekte

Neuropsychologische Aspekte wirken sich signifikant auf die Lebensqualität von Patienten mit MS aus und können darüber hinaus die Adhärenz der verlaufsmodifizierenden Therapie beeinflussen (► Kap. 1). Im MSDM werden die Lebensqualität mittels der Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29), Fatigue mit der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) sowie Depressionen und Angstgefühle mittels der Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) erhoben (Stangel et al. 2015).

MRT

Die MRT-Aktivität wird analog zum NEDA-Konzept anhand jeder Gadolinium-anreichernden Läsion oder jeder neuen oder vergrößerten T2-Läsion ohne Gadolinium-Anreicherung erfasst. Für diese Domäne existiert keine »rote Ampel«, da eine über MRT-Befunde allein identifizierte Krankheitsaktivität kein ausreichendes Kriterium zur Therapieänderung darstellt und daher immer gemeinsam mit den Bewertungen der klinischen Domänen interpretiert werden sollte (Stangel et al. 2015).

Aus den MSDM-Punkten der vier Domänen wird ein Gesamtscore abgeleitet (Stangel et al. 2015):







- Falls die Ergebnisse aller Domänen mit »grün« bewertet worden sind, wird empfohlen, die Therapie ohne Anpassung fortzuführen und

Nachfolgeuntersuchungen im Abstand von sechs Monaten durchzuführen.




- Falls eine der vier Domänen mit »gelb« bewertet worden ist, soll die nächste Untersuchung bereits nach drei Monaten stattfinden.
- Falls zwei oder mehr Domänen mit »gelb« und mindestens eine Domäne mit »rot« bewertet worden sind, sollte eine Anpassung der Therapie erwogen werden.

Der MSDM ist ein relativ neues Instrument, das sich aus verschiedenen etablierten Tests zusammensetzt. Dessen Nutzen zur NEDA durch eine frühzeitige Therapieoptimierung muss in zukünftigen Studien noch untersucht werden.

Tab. 3.7 Dimensionen der Krankheitsaktivität, deren Wertung und Interpretation im Rahmen des Multiple Sclerosis Decision Model

Domänen der Krankheitsaktivität	MSDM-Punktzahl	Interpretation des MSDM-Gesamtscores
Schübe		
Jeder Schub	3	 0 Punkte = grün
Charakteristika		
Funktionsrelevant (individuelle Evaluation: z.B. Arbeit, Sport, etc.)	+1	 1–4 Punkte = gelb
Mit Residualsymptomen nach 3 bis 6 Monaten	+2	
Zeitraum seit Behandlungsbeginn oder letzter Behandlungsanpassung		
> 12 Monate	+0	 ≥5 Punkte = rot
6–12 Monate	+1	
> 3 bis < 6 Monate	+2	
Behinderungsprogression (modifizierter MSFC)		
T25-FW, 9-HPT, LCSLC (1,25 % Kontrast)		 0 Punkte = grün
Jeder Test mit einer Verschlechterung von 20 %	1	
Jeder Test mit einer Verschlechterung von 40 %	2	 1 Punkt = gelb
SDMT		
Verschlechterung bei ≥ 4 Punkten	1	 ≥2 Punkte = rot
Verschlechterung bei ≥ 8 Punkten	2	

Tab. 3.7 (Fortsetzung)

Domänen der Krankheitsaktivität	MSDM-Punktzahl	Interpretation des MSDM-Gesamtscores
Neuropsychologie		
Fatigue		0 Punkte = grün
Verschlechterung um 1 Kategorie	1	
Verschlechterung um 2 Kategorien	2	
Verschlechterung um 3 Kategorien	3	-2 Punkte = gelb
Depression (erhoben mittels HADS)	-1	
Angstgefühl (erhoben mittels HADS)	-1	
Lebensqualität (MSIS-29)	Keine MSDM-Punkte	3 Punkte = rot
Veränderung von > 7 Punkten	Warnsignal, zeitnah überprüfen	
MRT-Befunde		
Jede gadolinium-aufnehmende Läsion	1	0-2 Punkte = grün
Jede neue oder vergrößerte T2-Läsion ohne Gadolinium-Aufnahme	1	
		≥3 Punkte = gelb

Quelle: IGES – Stangel et al. (2015)

Interpretation: »Grün« = keine Veränderung: kein Handlungsbedarf, »Gelb«: leichte Veränderung: baldige Überprüfung, »Rot« = deutliche Veränderung: Therapieanpassung erwägen

Abkürzungen: 9-HPT: 9-Hole Peg Test, FSMC: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, LCSLC: Low Contrast Sloan Letter Chart, MSDM: Multiple Sclerosis Decision Model, MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite, MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale, T25-FW: Timed 25-Foot Walk

3.5 Versorgungssituation Diagnosestellung

3.5.1 Datenlage

Die sichere Diagnosestellung einer MS ist mit einem einzelnen Test nicht möglich, sodass die Notwendigkeit einer Kombination aus klinischen, labormedizinischen und apparativen Untersuchungen in der MS-Diagnostik besteht. Die aktuelle Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS (DGN 2014) und die McDonald-Kriterien (Polman et al. 2011) empfehlen die Diagnosestellung mittels MRT, Liquoruntersuchung, Aufzeichnung von EP und Anamnese begleitet von einer klinisch-neurologischen Untersuchung.

Mittels einer strukturierten Literaturrecherche wurden Studien zur Inanspruchnahme diagnosti-

scher Leistungen bei Patienten mit MS identifiziert. Untersuchungen mit einem Datenerfassungszeitraum vor dem Jahr 2000 wurden aufgrund fehlender Aktualität ausgeschlossen. Datengrundlage der identifizierten Studien waren Befragungen von Patienten (Kobelt et al. 2006; Karampampa et al. 2012) und Sekundärdaten von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (Höer et al. 2014).

Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) haben Daten von Patienten, die an MS erkrankt waren, mittels Fragebögen erfasst. Es wurden Daten zur Versorgung im ambulanten und stationären Sektor erhoben. Der Befragungszeitraum zur Inanspruchnahme erstreckte sich auf die zurückliegenden drei bis zwölf Monate. Kobelt et al. (2006) befragten 2.973 Patienten mit MS, die über jeweils drei Kliniken und Privatpraxen und eine Patienten-datenbank rekrutiert worden sind. Karampampa et

■ **Tab. 3.8** Studien zur Inanspruchnahme diagnostischer Leistungen von Patienten mit MS in Deutschland

Studiencharakteristika	Kobelt et al. (2006)	Karampampa et al. (2012)	Höer et al. (2014)
Erhebungszeitraum	2005	2009	2005-2009
Datenbasis	Patientenbefragung	Patientenbefragung	Routinedaten
Stichprobenumfang	2.973	244	18.183 (2009)
Rekrutierung	3 Kliniken, 3 Privatpraxen, Patientendatenbank	MS-Behandlungszentren	–
Verlaufsformen			
Erstmanifestation (%)	k.a.	k.a.	10,2 %
RRMS (%)	39,7 %	65 %	36,3 %
PPMS (%)	47,4 %	8 %	3,9 %
SPMS (%)		13 %	7,5 %
Nicht spezifiziert	12,8 %	14 %	38,9 %
EDSS-Score			k.a.
Mittlerer EDSS-Score	3,8 ± 2,3	1,8 ± 1,8	
0–3	47,4 %	67 %	
4–6,5	35,6 %	28 %	
7–9,5	12,0 %	5 %	

Quelle: IGES – Kobelt et al. (2006); Karampampa et al. (2012); Höer et al. (2014)

Anmerkungen: RRMS = relapsing remitting MS, PPMS = primary progressive MS, SPMS = secondary progressive MS, k.a. = keine Angabe.

Für Höer et al. (2014) werden nur die aktuellsten Daten (Jahr 2009) aufgeführt.

al. (2012) selektierten insgesamt 244 Patienten mit MS aus verschiedenen MS-Behandlungszentren. Höer et al. (2014) analysierten Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten aus dem Freistaat Bayern mit mindestens einer MS-Diagnose. Die Analyse war begrenzt auf ambulant abgerechnete Leistungen. Es wurden Daten von 2005 bis 2009 analysiert, mit einer Spannweite von 12.836 (Jahr 2005) bis 18.183 (Jahr 2009) Fällen (■ Tab. 3.8).

Die Unterschiede der identifizierten Studien in ihrer Erhebungsmethodik und Auswahl der Studienteilnehmer wirken sich auf die zur Verfügung stehende Datenbasis aus. So unterscheiden sich die analysierten Stichproben hinsichtlich des Behinderungsgrades, gemessen anhand der EDSS, und der Verlaufsformen der Erkrankung. Insbesondere in der Studie von Karampampa et al. (2012) setzt sich

die Stichprobe aus Patienten mit einem vergleichsweise geringen Behinderungsgrad zusammen. Der EDSS-Score beträgt 1,8 und unterscheidet sich damit wesentlich von Kobelt et al. (EDSS-Score 3,8) als auch von Registerauswertungen von deutschen Patienten mit MS; der mediane EDSS-Score beträgt hier 3,5 (Flachenecker et al. 2008; MSFP 2014). Zudem lag der Anteil an Patienten mit RRMS bei Karampampa et al. (2012) mit 65 % wesentlich höher als bei Kobelt et al. und Höer et al. mit jeweils rund einem Drittel. Im Gegensatz hierzu umfasste die Stichprobe von Kobelt et al. (2006) mit über 47 % den größten Anteil an Patienten mit progredienter Verlaufsform (■ Tab. 3.8).

Die Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS empfiehlt, die in ■ Tab. 3.1 genannten Untersuchungen sowohl bei Verdacht auf MS als

auch zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung durchzuführen. Da die identifizierten Studien von Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) nur solche Patienten einschlossen, bei denen bereits eine gesicherte MS-Diagnose vorlag, sind zwar Aussagen über durchgeführte diagnostische Untersuchungen im Verlauf der Erkrankung möglich, jedoch nicht bei vorliegendem Verdacht auf MS. In der Analyse von Höer et al. (2014) erhielt mit fast 40 % die Mehrzahl der Patienten nur eine unspezifische Diagnose (G35.9, Multiple Sklerose nicht näher bezeichnet). Daher wurden zusätzlich Daten des DRG-Browsers (Version 2013/2014) herangezogen. Der DRG-Browser wird vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) zur Verfügung gestellt und enthält Daten abgerechneter stationärer Leistungen von Krankenhäusern des gesamten Bundesgebietes. Ambulant durchgeführte diagnostische Leistungen werden im DRG-Browser nicht dargestellt. Da bei den meisten Patienten die Therapie häufig zumindest temporär stationär stattfindet und die Erstmanifestation der MS meist ein akuter Schub ist, ist davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten mit MS regelmäßig ein Krankenhaus aufsucht. Die Datenabfrage erfolgte differenziert nach DRG, die im Zusammenhang mit einer MS-Diagnose (G35.-) stehen. Die DRG ‚B68D‘ (Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose) repräsentiert über 90 % aller Patientenfälle mit einer Diagnose G35.- und steht daher im Zentrum der Datendarstellung der Inanspruchnahme diagnostischer Leistungen im stationären Bereich.

3.5.2 Magnetresonanztomografie

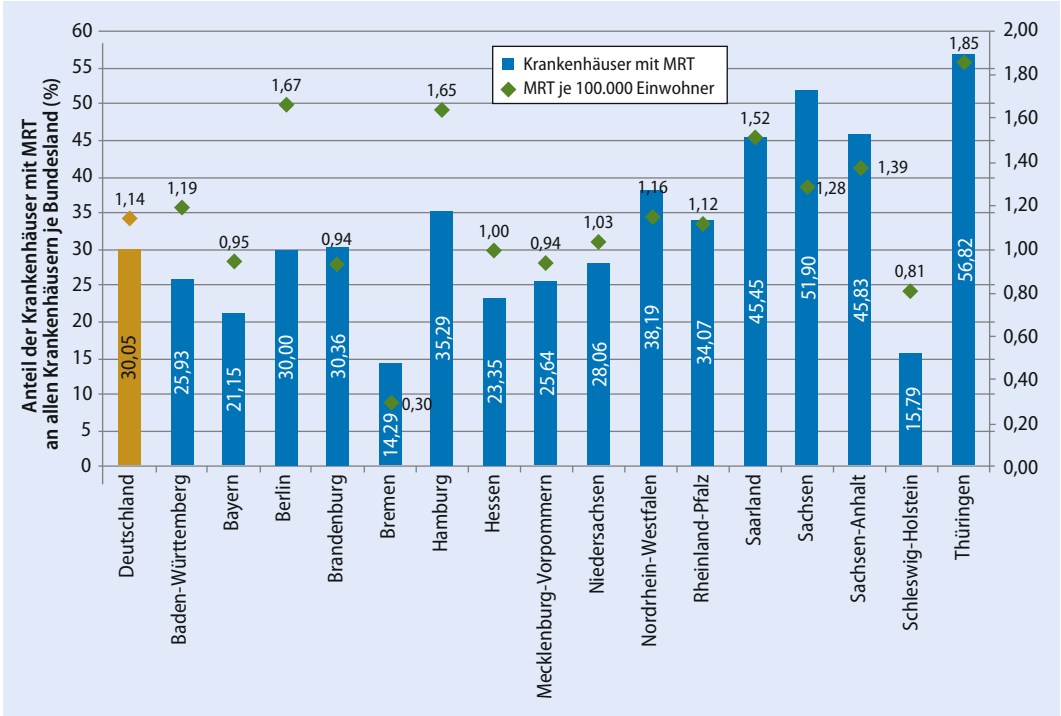
Die MRT ist ein wichtiges bildgebendes Verfahren der Diagnostik bei MS. Im Bundesgebiet entfallen im Schnitt 1,14 stationäre MRT-Geräte auf 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt 2015; Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2016). Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich (EU27) leicht über dem Durchschnitt von 10,5 MRT pro 1 Million Einwohner und an elfter Stelle des Rankings (OECD/European Union 2014). Daten des Statistischen Bundesamtes zeigen eine re-

gionale Variation der Ausstattung mit MRT-Geräten der Krankenhäuser in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2015). Thüringen weist die höchste MRT-Dichte mit 1,85 MRT pro 100.000 Einwohner auf, gefolgt von Berlin und Hamburg mit 1,67 bzw. 1,65 MRT pro 100.000 Einwohner. Bremen weist mit 0,30 MRT pro 100.000 Einwohner die niedrigste Rate auf (■ Abb. 3.2).

Die Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS empfiehlt die Durchführung einer MRT des Schädels bei Verdacht auf MS (transversale PD-T2-Gewichtung und transversale T1-Gewichtung mit/ohne Gadolinium) und im zwölften Monat nach Diagnosestellung. Weiterhin existiert eine eingeschränkte Empfehlung für eine MRT des Schädels bei einem Schub bzw. Krankheitsprogression und für eine spinale MRT bei Verdacht auf MS sowie bei einem Schub bzw. Krankheitsprogression ■ Tab. 3.1 (DGN 2014).

Die identifizierten Studien zeigen, dass bei rund einem Drittel (Kobelt et al. 2006; Höer, 2014) bis der Hälfte (Karampampa, 2012) der Patienten mit MS mindestens einmal im Erhebungsjahr eine MRT durchgeführt worden ist (■ Tab. 3.9). Bei Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass MRT-Untersuchungen zur Verlaufskontrolle primär bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS zur Anwendung kommen. Bei Patienten mit progredienten Verlaufsformen (PPMS und SPMS) ist eine Verlaufskontrolle zum Nachweis einer zeitlichen Streuung mittels MRT nicht möglich und wurde bei diesen Patienten sehr wahrscheinlich nicht durchgeführt. In ■ Tab. 3.9 ist daher nur der Anteil der Patienten mit RRMS dem Anteil der Studienteilnehmer mit MRT-Untersuchung gegenübergestellt. Der Anteil der Patienten mit RRMS variiert je nach betrachteter Studie. Diese Unterschiede sind auf das unter Kapitel 3.5.1 dargestellte methodische Vorgehen zurückzuführen (► Abschn. 3.5.1).

Die Daten der drei Studien zeigen, dass überwiegend eine Übereinstimmung zwischen Anteil der RRMS-Population und durchgeführten MRT (Kopf und Wirbelsäule) besteht (■ Tab. 3.9). Die Zahlen von Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) basieren auf einer Selbstausskunft von Patienten und sind deshalb anfällig für Verzerrungen durch fehlerhafte Auskünfte der Studienteilnehmer (Recall Bias). So ist beispielsweise denkbar, dass sich



■ **Abb. 3.2** Krankenhäuser mit MRT sowie Anzahl der MRT/100.000 Einwohner in Deutschland (2013).
 Quelle: IGES – Statistisches Bundesamt (2015); Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2016)
 Anmerkung: Nicht enthalten sind die MRT der ambulanten radiologischen Praxen

ein Teil der Befragten nicht an eine MRT-Untersuchung erinnern konnte, wenn diese bereits längere Zeit zurück lag, sodass die Daten möglicherweise eine Unterschätzung der realen Versorgungssituation widerspiegeln. Die Datenanalyse von Höer et al. (2014) beruht auf einer Sekundäranalyse von

GKV-Versichertendaten und ist, unter der Voraussetzung einer korrekten Datenkodierung, weniger anfällig für Verzerrungen. Diese Untersuchung zeigt auch die größte Übereinstimmung zwischen Patienten mit RRMS und dem Anteil der Patienten mit erhaltener MRT-Untersuchung (■ Tab. 3.9). Von

■ **Tab. 3.9** Durchgeführte MRT-Untersuchungen bei Patienten mit MS

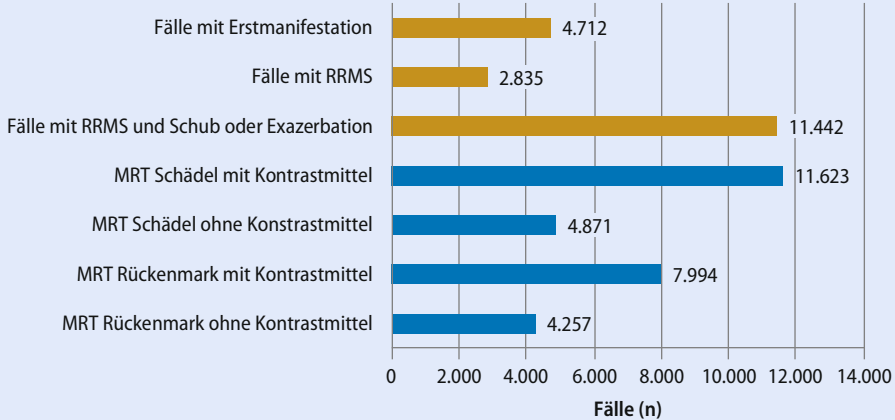
Studie	Jahr der Datenerhebung	MRT Kopf und/ oder Wirbelsäule	Anteil RRMS an Studienpopulation
Kobelt et al. (2006*)	2005	32 %	40 %
Karampampa et al. (2012*)	2009	57 %	65 %
Höer et al. (2014)	2009	34 %	36 %

Quelle: Kobelt et al. (2006); Karampampa et al. (2012); Höer et al. (2014)

Anmerkungen: RRMS = relapsing remitting MS

*Datengrundlage war eine Befragung von Patienten

#Nur ambulante Daten, nur GKV-Versicherte aus Bayern. Es werden nur die aktuellsten Daten (Jahr 2009) aufgeführt.



▣ **Abb. 3.3** Stationär durchgeführte MRT bei Patienten mit MS (DRG B68D, Jahr 2013) (IGES - InEK (2015))

Anmerkungen: Fälle mit Erstmanifestation = G35.0, Fälle mit RRMS = G35.10, Fälle mit RRMS mit Schub oder Exazerbation = G35.11, MRT des Schädels mit Kontrastmittel = OPS 3-823, MRT des Schädels ohne Kontrastmittel = OPS 3-800, MRT von Wirbelsäule und Rückenmark mit Kontrastmittel = OPS 3-823, MRT von Wirbelsäule und Rückenmark ohne Kontrastmittel = OPS 3-802

rund 18.000 Patienten mit MS hatten 36 % einen schubförmigen Verlauf. Von diesen erhielten im Jahr 2009 rund 34 % eine MRT-Untersuchung.

Die Datenanalyse durchgeführter Prozeduren (nach Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS) im stationären Bereich zeigt, dass im Jahr 2013 rund 16.500 MRT des Schädels, davon rund 4.800 ohne Kontrastmittel und rund 11.600 mit Kontrastmittel, sowie 12.250 MRT des Rückenmarks im Krankenhaus durchgeführt worden sind (▣ Abb. 3.3). Demgegenüber stehen rund 4.700 Fälle mit Erstmanifestation, bei denen gemäß Leitlinie der DGN eine MRT mit/ohne Kontrastmittel durchgeführt werden sollte (DGN 2014). Für diese Patientenpopulation lässt sich aus den vorliegenden Daten keine Unterversorgung ableiten. Die Diskrepanz zwischen den übrigen Fällen mit RRMS und RRMS mit akuten Schüben bzw. Exazerbation (rund 14.300) kann auch darauf hindeuten, dass ein Teil der Patienten ambulant behandelt worden ist. So zeigen Analysen auf Grundlage des DMSG-Datensatzes, dass rund ein Drittel der Patienten mit RRMS mit akuten Schüben ausschließlich ambulant behandelt werden (Rommer et al. 2015). Einschränkend ist anzumerken, dass diese Zahlen keine Aussage darüber zulassen, wie hoch der Anteil der dargestellten Patientenpopulationen ist, die tatsächlich

eine MRT erhalten haben, denn die Daten des DRG-Browsers des InEK lassen keine direkte Zuordnung der Zahlen zu einzelnen Patienten, sondern nur Fällen zu.

Bei gemeinsamer Betrachtung der gesamten einbezogenen Studien- und Datenlage sind Aussagen zur Versorgungssituation von Patienten mit MS mit dem bildgebenden Verfahren der MRT nur eingeschränkt möglich. Die Daten des DRG-Browsers für die stationäre Behandlung geben Hinweise, dass die Versorgungskapazitäten für Patienten mit Verdacht auf MS ausreichend sind. Über die Versorgungssituation weiterer MS-Populationen kann auf Grundlage der vorhandenen Studien- und Datenlage keine Aussage getroffen werden. Um eine exakte Bewertung der Versorgungssituation bezüglich der MRT-Diagnostik treffen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig, die fallbezogen sowohl stationäre als ambulante Daten berücksichtigen.

3.5.3 Liquoruntersuchung

Die Leitlinie der DGN empfiehlt die Liquoruntersuchung bei Verdacht auf MS und eingeschränkt im zwölften Monat nach der Diagnosestellung. Zum Nachweis einer PPMS sollten neben einer Krank-

■ **Tab. 3.10** Durchgeführte Liquoruntersuchungen bei Patienten mit MS

Studie	Jahr der Datenerhebung	Liquoruntersuchung	Anteil PPMS und SPMS
Kobelt et al. (2006)*	2005	2,6 %	47,4 %
Karampampa et al. (2012)*	2009	17 %	21 %

Quelle: Kobelt et al. (2006); Karampampa et al. (2012)

Anmerkungen: RRMS = relapsing remitting MS, PPMS = primärprogrediente MS, SPMS = sekundärprogrediente MS

*Datengrundlage war eine Befragung von Patienten

heitsprogression von mehr als 12 Monaten zudem oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar sein in Kombination mit Läsionen im MRT des Kopfes oder des Rückenmarks (■ Tab. 3.1) (DGN 2014).

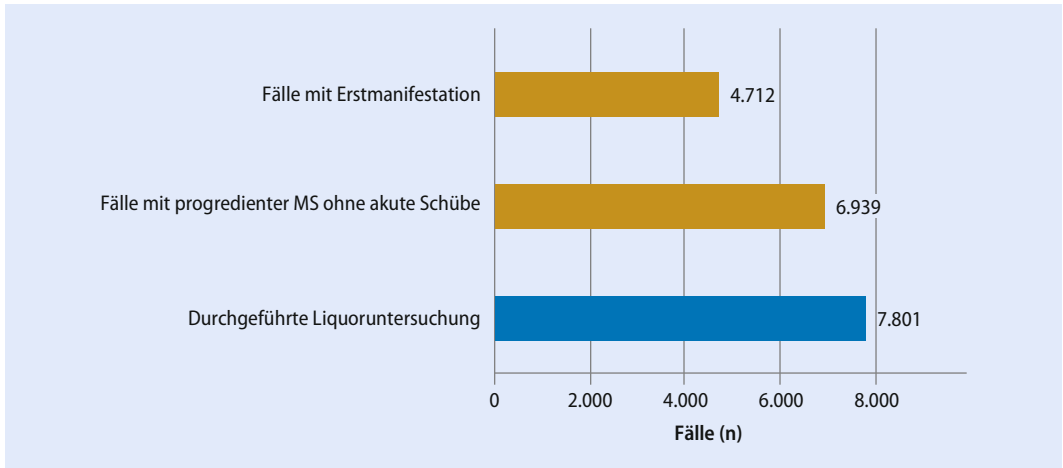
Die identifizierten Studien von Kobelt et al. (2006) und Karampampa et al. (2012) zeigen, dass bei rund 3 % bzw. 17 % der befragten Patienten mit MS mindestens einmal pro Jahr eine Liquoruntersuchung durchgeführt worden ist (■ Tab. 3.10).

Die Studiendaten lassen keine Aussage bezüglich durchgeführter Lumbalpunktionen bei Verdachtsfällen zu, da sich die Angaben nur auf Patienten mit bereits diagnostizierter MS beziehen. Bei der Interpretation der Daten ist von Bedeutung, dass Liquoruntersuchungen zur Verlaufskontrolle häufig bei Patienten mit progredienter MS (PPMS und SPMS) durchgeführt werden, da MRT-Untersuchungen bei dieser Patientengruppe keine Aussagen zum Verlauf zulassen. In der Studie von Karampampa et al. (2012) betrug der Anteil von Patienten mit PPMS und SPMS rund 21 %. Beinahe genauso viele (17 %) erhielten eine Liquoruntersuchung. Bei Kobelt et al. (2006) war die Lücke zwischen dem Anteil der progredienten Verlaufsformen und Liquoruntersuchung wesentlich größer; von 47 % in Frage kommender Patienten erhielten rund 3 % eine Liquoruntersuchung. Zur Einordnung der Daten ist weiterhin die Krankheitsdauer der Studienteilnehmer zu beachten. Bei Patienten, die bereits sehr lange an MS erkrankt sind, insbesondere bei Patienten mit diagnostizierter PPMS, schafft eine Verlaufskontrolle einen eher geringen diagnostischen Mehrwert. Aus den Studien geht die mittlere Krankheitsdauer der Studienteilnehmer zwar nicht direkt hervor, jedoch implizieren die EDSS-Scores, insbesondere bei Kobelt et al., dass ein Pa-

tientenklintel mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf befragt worden ist. Der mittlere EDSS-Score war in der Studie von Kobelt et al. (2006) mit 3,8 vergleichsweise hoch, und auch der Anteil an Patienten mit hohen Werten auf der EDSS ab 7,0 war mit 12 % relativ groß und erklärt möglicherweise die Diskrepanz zwischen dem Anteil progredienter Verlaufsformen und den Angaben zu durchgeführten Liquoruntersuchungen (■ Tab. 3.10).

Daten zu durchgeführten Prozeduren (OPS) des DRG-Browsers zeigen, dass im Jahr 2013 für die DRG B68D rund 7.800 Liquoruntersuchungen im Krankenhaus durchgeführt worden sind. Demgegenüber stehen rund 4.700 Fälle mit Erstmanifestation, bei denen gemäß der Leitlinie der DGN eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden sollte. Für rund 7.000 Fälle mit progredienter MS besteht eine eingeschränkte Empfehlung zur Verlaufskontrolle im 12. Monat (DGN 2014) (■ Abb. 3.4). Eine Empfehlung zur Verlaufskontrolle über einen noch längeren Zeitraum hinweg geht aus der Leitlinie der DGN nicht hervor. Die Abrechnungsdaten geben jedoch keine Information über die Diagnosezeitpunkte der Patienten mit progredienter MS, sodass die Abrechnungsdaten keinen Aufschluss darüber geben, auf welchen Anteil der Patienten die Leitlinienempfehlung der DGN zutrifft.

Die dargestellten Studien- und Abrechnungsdaten lassen keine Aussage darüber zu, bei welchem Anteil der Patientengruppe eine Liquoruntersuchung durchgeführt worden ist. Präzise Angaben zur Versorgungssituation sind daher aus den vorliegenden Zahlen nicht ableitbar.



▣ **Abb. 3.4** Stationär durchgeführte Liquoruntersuchungen bei Erstmanifestation und bei Patienten mit progredienter MS (DRG B68D, Jahr 2013) (IGES – InEK (2015))

Anmerkungen: Fälle mit Erstmanifestation = G35.0, Fälle mit progredienter MS ohne akute Schübe = G35.20 und G35.30, Liquoruntersuchung = OPS 1-204.2

3.5.4 Evozierte Potenziale

Die Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie der MS empfiehlt die Aufzeichnung von VEP, SEP und MEP bei Verdacht auf MS und eingeschränkt bei einem Schub bzw. Krankheitsprogression (▣ Tab. 3.1) (DGN 2014).

Die Datenanalyse durchgeführter Prozeduren (OPS) im stationären Bereich zeigt, dass im Jahr 2013 insgesamt ca. 32.800 EP (visuell, somatosensorisch, motorisch) aufgezeichnet worden sind (▣ Abb. 3.5). Die Mehrzahl entfällt dabei mit jeweils rund 40 % auf die von der DGN empfohlenen visuellen und somatosensorischen EP.

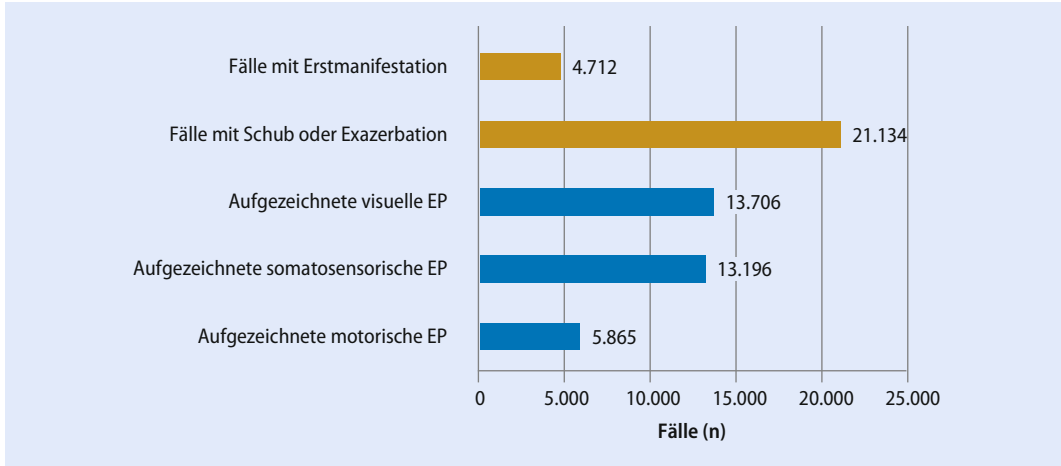
Diese Daten zeigen, dass bei Patienten mit MS im stationären Bereich die Aufzeichnung von EP in großem Umfang dokumentiert wird, möglicherweise auch aufgrund der nicht vorhandenen Nebenwirkungen. Diese Zahlen lassen jedoch keinen Rückschluss zu, welcher Anteil der Patientenpopulation die empfohlene Prozedur erhalten hat. Eine Ableitung der Versorgungssituation ist mit den vorliegenden Zahlen daher nicht möglich.

3.5.5 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung

In der aktuellen Leitlinie zu Diagnose und Therapie empfiehlt die DGN die Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung unter Verwendung der EDSS und des MSFC bei Verdacht auf MS und in regelmäßigen Abständen bzw. bei Schub oder Progression (▣ Tab. 3.11) (DGN 2014).

Entsprechende Daten zur Umsetzung der Leitlinienempfehlung bezüglich Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung sind kaum vorhanden. Ein Grund hierfür ist darin zu sehen, dass diese Untersuchung im ambulanten oder stationären Bereich nicht gesondert vergütet, sondern pauschal abgerechnet wird. Daher stehen keine dokumentierten Daten zur Analyse zur Verfügung. Die einzige identifizierbare Studie war jene von Heesen et al. (2010), in der neurologische Reha-Kliniken befragt wurden. Standardisierte Messinstrumente zur Verlaufsevaluation wurden von der Mehrzahl der Einrichtungen nicht eingesetzt; nur 12 von 20 befragten MS-Schwerpunktkliniken (\triangle 63 %) verwandten die EDSS und nur 5 (\triangle 29 %) den MSFC.

Die Ergebnisse dieser Querschnittsuntersuchung bilden nur einen kleinen Teil des Versorgungsgeschehens von Patienten mit MS ab und las-



■ **Abb. 3.5** Stationär aufgezeichnete evozierte Potenziale bei Patienten mit MS (DRG B68D, Jahr 2013) (IGES – InEK (2015))

■ **Tab. 3.11** Empfehlung der DGN zur Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung bei Patienten mit MS

Empfehlung	Verdacht	3. Monat	6. Monat	12. Monat	Halbjährlich	Jährlich	Schub/Progression
Anamnese	X	X	X	X	X		X
EDSS	X		X	X	X		X
MSFC	X			X		X	(X)
Gehstrecke	(X)		(X)	(X)		(X)	(X)

Quelle: IGES – DGN (2014)

Anmerkung: EDSS = Expanded Disability Status Scale, MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite

sen sich aufgrund des Studiendesigns und der geringen Stichprobengröße nicht auf die allgemeine Versorgungssituation übertragen. Allerdings geben diese Zahlen Hinweise darauf, dass die empfohlenen Instrumente, EDSS und MSFC, möglicherweise nicht ausreichend eingesetzt werden.

3.5.6 Diagnosedauer

Eine frühzeitige Diagnosestellung ist für die rechtzeitige Einleitung einer Therapie von großer Bedeutung, um das Auftreten eines erneuten Schubes sowie den Untergang von Glia- und Hirngewebe und eine damit zusammenhängende Behinderung so

weit wie möglich zu verzögern. Aufgrund der Variabilität der MS-Symptomatik und des individuell sehr unterschiedlichen Verlaufs ist es für den behandelnden Arzt schwierig, die Symptome sofort einer MS zuzuordnen (Twork et al. 2005). Eine Auswertung des DMSG-Datensatzes (Stand 2014) zeigt eine relativ lange durchschnittliche Diagnosedauer vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung von rund 2,7 Jahren (msfp 2014). Eine Analyse auf Grundlage desselben Datensatzes mit älteren Daten von 2005 und 2006 zeigte noch eine längere durchschnittliche Diagnosedauer von 3,4 Jahren (Flachenecker u. Stuke 2008). In anderen Studien mit deutschen Patienten betrug die Diagnosedauer zwischen 4,5 und 6,0 Jahren (Haas et al.

2003; Twork et al. 2005). Diese Zahlen implizieren einen in den letzten Jahren einsetzenden Trend zu verkürzten Diagnosezeiten vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung.

Daten zu Einflussfaktoren auf die Diagnosedauer sind in nur geringem Umfang verfügbar. Twork et al. (2005) weisen auf einen Zusammenhang der Diagnosedauer mit dem Zeitpunkt der Erstsymptome hin. Diese lagen in den untersuchten Daten zwischen 1936 und 2002. Je weiter der Erstsymptomzeitpunkt in der Gegenwart lag, desto kürzer war die Diagnosedauer. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Datenanalyse von 16.500 Patienten eines US-amerikanischen MS-Registers (NARCOMS Re-

gistry) überein. Bei 50 % der Patienten mit Erstsymptomzeitpunkt zwischen 1980 und 1984 wurde innerhalb von sechs Jahren MS diagnostiziert, wohingegen 50 % der Patienten mit Erstsymptomzeitpunkt nach 2000 die MS-Diagnose bereits in weniger als einem Jahr erhielten (Marrie et al. 2005). Dies wurde u.a. auf neue Erkenntnisse in der MS-Forschung, einer Zunahme diagnostischer Möglichkeiten, insbesondere der MRT-Untersuchung, und auf präzisere Diagnosekriterien (► Abschn. 3.3) zurückgeführt, die eine frühzeitigere Diagnosestellung ermöglichen (Marrie et al. 2005; Twork et al. 2005).

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

- Amato MP, Ponziani G (1999) Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Multiple sclerosis* 5(4): 216-219. ISSN: 1352-4585.
- Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S (2014): Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurology* 14, 240. DOI: 10.1186/s12883-014-0240-x.
- Awad A, Hemmer B, Hartung HP, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O (2010) Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 219(1-2): 1-7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.09.002.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 120 (Pt 11): 2059-2069. ISSN: 0006-8950.
- Bortz J, Döring N (2006) Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. 4. Auflage. Berlin: Springer.
- Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA (2000) Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain: journal of neurology* 123 (Pt 6): 1102-1111. ISSN: 0006-8950.
- Brochet B, Deloire MS, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, Dousset V (2008) Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Multiple sclerosis* 14(9): 1242-1249. DOI: 10.1177/1352458508094398.
- Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, Kniker JE, Kooijmans MF, Lull JM, Sandrock AW, Simon JH, Simonian NA, Whitaker JN (2001) Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Archives of neurology* 58(6): 961-967. ISSN: 0003-9942.
- Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, Jak AJ, Kniker JE, Mertz LA, Skaramagas TT, Cutter GR (2000) Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology* 54(4): 802-806. ISSN: 0028-3878.

- Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinschenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E (1999) Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 5): 871-882. ISSN: 0006-8950.
- Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2002) Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 52(1): 47-53. DOI: 10.1002/ana.10240.
- DGN (Hrsg.) (2014) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Entwicklungsstufe: S2e. Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014. Gültig bis 2017. (AWMF-Registernummer: 030/050). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [Abruf am: 04. November 2015].
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, Lechner H (1988) Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38(12): 1822-1825. ISSN: 0028-3878.
- Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G (2001) Administration And Scoring Manual. National Multiple Sclerosis Society. <http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/MSFC.pdf> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC (1999) The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Multiple sclerosis* 5(4): 244-250. ISSN: 1352-4585.
- Flachenecker P, Stuke K (2008) National MS registries. *Journal of neurology* 255 Suppl 6, 102-108. DOI: 10.1007/s00415-008-6019-5.
- Foley JF, Barnes CJ, Nair KV (2013): Emerging methods for evaluating the effectiveness of intramuscular interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy* 19(1 Suppl A), S16-23. ISSN: 1083-4087.
- Francis DA, Bain P, Swan AV, Hughes RA (1991) An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 48(3): 299-301. ISSN: 0003-9942.
- Freedman MS (2014) Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome. *Therapeutic advances in neurological disorders* 7(6): 279-288. DOI: 10.1177/1756285614549554.
- Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ (2008) Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nature clinical practice. Neurology* 4(12): 664-675. DOI: 10.1038/ncpnuro0950.
- Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S (2002) An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artificial intelligence in medicine* 25(2): 187-210. ISSN: 0933-3657.
- Goldman MD, Motl RW, Rudick RA (2010) Possible clinical outcome measures for clinical trials in patients with multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 3(4): 229-239. DOI: 10.1177/1756285610374117.
- Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R (1992) Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 42(4): 859-863. ISSN: 0028-3878.
- Gout O, Bouchareine A, Moulignier A, Deschamps R, Papeix C, Gorochov G, Heran F, Bastuji-Garin S (2011) Prognostic value of cerebrospinal fluid analysis at the time of a first demyelinating event. *Multiple sclerosis* 17(2): 164-172. DOI: 10.1177/1352458510385506.
- Gronseth GS, Ashman EJ (2000) Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54(9): 1720-1725. ISSN: 0028-3878.
- Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) [The kappa coefficient]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 132 Suppl 1, e65-e68. DOI: 10.1055/s-2007-959046.
- Haas J, Kugler J, Nippert I, Pöhlau D, Scherer P (2003) Lebensqualität bei Multipler Sklerose - Berliner DMSG-Studie. Berlin und New York: Walter de Gruyter. ISBN: 9783110897609.
- Heesen C, Stückrath E, Köpke S, Hauptmann B, Henze T (2010) Rehabilitation bei Multipler Sklerose in Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage. *Aktuelle Neurologie* 37: 4-9. DOI: 10.1055/s-0029-1223433.
- Hobart J (2003) Rating scales for neurologists. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74 Suppl 4, iv22-iv26. ISSN: 0022-3050.
- Hobart J, Freeman J, Thompson A (2000) Kurtzke scales revisited: the application of psychometric methods to clinical intuition. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 5): 1027-1040. ISSN: 0006-8950.
- Höer A, Schifffhorst G, Zimmermann A, Fischalek J, Gehrman L, Ahrens H, Carl G, Sigel KO, Osowski U, Klein M, Bless HH (2014) Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Services Research* 14, 381. DOI: 10.1186/1472-6963-14-381.
- Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL (1995) Disease steps in multiple sclerosis: a simple approach to evaluate disease progression. *Neurology* 45(2): 251-255. ISSN: 0028-3878.
- Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus GmbH (InEK) (2015) Datenveröffentlichung gem. § 21 KHEntgG. G-DRG-Browser 2013_2014. http://www.gdrg.de/cms/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG [Abruf am 25. Juni 2015].

- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW (2000) Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *The New England journal of medicine* 343(13): 898-904. DOI: 10.1056/NEJM200009283431301.
- Kalkers NF, de Groot V, Lazeron RH, Killestein J, Ader HJ, Barkhof F, Lankhorst GJ, Polman CH (2000) MS functional composite: relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 54(6): 1233-1239. ISSN: 0028-3878.
- Kalkers NF, Polman CH, Uitdehaag BMJ (2001) Measuring clinical disability: The MS Functional Composite International MS Journal 8(3): 79-87.
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B (2012a) Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis* 18(2 Suppl): 7-15. DOI: 10.1177/1352458512441566.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European journal of health economics* 7 Suppl 2, S34-44. DOI: 10.1007/s10198-006-0384-8.
- Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintore M, Rio J, Polman CH, Uitdehaag BM (2008) Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology* 70(13 Pt 2): 1084-1091. DOI: 10.1212/01.wnl.0000288179.86056.e1.
- Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11): 1444-1452. ISSN: 0028-3878.
- Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Auth TL, Kurland LT, Nefzger MD (1972) Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis. *Acta neurologica Scandinavica* 48(1): 19-46. ISSN: 0001-6314.
- Leahy H, Garg N (2013) Radiologically Isolated Syndrome: An Overview. *Neurological Bulletin* 5: 22-26. DOI: 10.7191/neuro_bull.2013.1044.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G (2010) Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 133(Pt 7), 1900-1913. DOI: 10.1093/brain/awq076.
- Lovblad KO, Anzalone N, Dorfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, Lee SK, Filippi M (2010) MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR. American journal of neuroradiology* 31(6): 983-989. DOI: 10.3174/ajnr.A1906.
- Marcus JF, Waubant EL (2012) Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *The Neurohospitalist* 3(2): 65-80. DOI: 10.1177/1941874412457183.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T (2005) Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology* 65(7): 1066-1070. DOI: 10.1212/01.wnl.0000178891.20579.64.
- Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M (2013) *Duale Reihe Neurologie. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart: Thieme Verlag. ISBN: 9783131359476.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 50(1): 121-127. ISSN: 0364-5134.
- McHugh JC, Galvin PL, Murphy RP (2008) Retrospective comparison of the original and revised McDonald criteria in a general neurology practice in Ireland. *Multiple sclerosis* 14(1): 81-85. DOI: 10.1177/1352458507081169.
- Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS (2000) Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Archives of neurology* 57(9): 1319-1324. ISSN: 0003-9942.
- msfp (2014): *Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V.* Hannover: MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH.
- Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G (2014): *No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.* *Advance in Therapy* (31), 1134-1154. DOI: 10.1007/s12325-014-0167-z.
- Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC (1990) Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. *The Canadian Cooperation MS Study Group. Neurology* 40(6): 971-975. ISSN: 0028-3878.
- OECD/European Union (2014): *Medical technologies: CT scanners and MRI units.* In: Publishing O: *Health at a Glance: Europe 2014.* http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-28-en.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D (2009) Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72(9): 800-805. DOI: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
- Ozokbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E (2004) Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 218(1-2): 3-7. DOI: 10.1016/j.jns.2003.09.015.
- Ozokbas S, Ormeci B, Idiman E (2005) Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *Journal of the neurological sciences* 232(1-2): 65-69. DOI: 10.1016/j.jns.2005.01.008.
- Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F (1999) Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Investigative ophthalmology, visual science* 40(11): 2520-2527. ISSN: 0146-0404.

- Pascual AM, Bosca I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B (2008) Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 15(3): 284-288. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02061.x.
- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V et al. (1988) MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 38(2): 180-185. ISSN: 0028-3878.
- Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E (2002) Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica* 105(3): 164-168. ISSN: 0001-6314.
- Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, Tintore M (2010) Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Multiple sclerosis* 16(1): 55-61. DOI: 10.1177/1352458509352666.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinstenker B, Wolinsky JS (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 69(2): 292-302. DOI: 10.1002/ana.22366.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinstenker BG, Wolinsky JS (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the »McDonald Criteria«. *Annals of neurology* 58(6): 840-846. DOI: 10.1002/ana.20703.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology* 13(3): 227-231. DOI: 10.1002/ana.410130302.
- Ravnborg M, Blenkinsberg M, Sellebjerg F, Ballegaard M, Larsen SH, Sorensen PS (2005) Responsiveness of the Multiple Sclerosis Impairment Scale in comparison with the Expanded Disability Status Scale. *Multiple sclerosis* 11(1): 81-84. ISSN: 1352-4585.
- Reinshagen A (2006) Neuroelektrophysiologie. 14. In: Schmidt RM, Hoffmann FA: *Multiple Sklerose. 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage*. München und Jena: Urban u. Fischer, 177-196. ISBN: 9783437220814.
- Rommer PS, Buckow K, Ellenberger D, Friede T, Pitschnau-Michel D, Fuge J, Stuve O, Zettl UK, German Multiple Sclerosis Registry of the German National MSS (2015): Patients characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis - an observational study. *Eur J Clin Invest* 45(6), 587-593. DOI: 10.1111/eci.12450.
- Rudick RA, Cutter G, Reingold S (2002) The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Multiple sclerosis* 8(5): 359-365. ISSN: 1352-4585.
- Sailer M, Bodammer N (2006) *Magnetresonanztomographie*. 13. In: Schmidt RM, Hoffmann FA: *Multiple Sklerose. 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage*. München und Jena: Urban u. Fischer, 137-176. ISBN: 9783437220814.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL (1965) Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 122: 552-568. ISSN: 0077-8923.
- Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G (1999) The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology* 122 (Pt 1): 141-159. ISSN: 0006-8950.
- Sitzer M, Steinmetz H (2011) *Lehrbuch Neurologie*. München: Urban u. Fischer in Elsevier. ISBN: 9783437414428.
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC (2015): Towards the implementation of no evidence of disease activity: in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 8(1), 3-13. DOI: 10.1177/1756285614560733.
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2016) *Gebiet und Bevölkerung – Fläche und Bevölkerung*. Stand: 31.12.2014. http://www.statistik-portal.de/Statistik-Portal/de_jb01_jahrtab1.asp [Abruf am 11. Januar 2016].
- Statistisches Bundesamt (2015) *Gesundheit. Grunddaten der Krankenhäuser 2014*. Fachserie 12 Reihe 6.1.1. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkil KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH (2006) Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77(7): 830-833. DOI: 10.1136/jnnp.2005.073247.
- Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkil KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH (2007) MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet. Neurology* 6(8): 677-686. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70176-X.
- Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grive E, Capellades J, Montalban X (2000) Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR. American journal of neuroradiology* 21(4): 702-706. ISSN: 0195-6108.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sanchez E, Comabella M, Montalban X (2003)

New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 60(1): 27-30. ISSN: 1526-632X.

- Tintoré M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Tellez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X (2008) Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 70(13 Pt 2): 1079-1083. DOI: 10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6.
- Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH (2005) Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Annals of neurology* 58(3): 383-391. DOI: 10.1002/ana.20575.
- Tumani H, Rieckmann P (2006) Marker des Liquor cerebrospinalis und des Blutes im Überblick. 12. In: Schmidt RM, Hoffmann FA: Multiple Sklerose. 4. neu bearbeitete und erweiterte Auflage. München und Jena: Urban u. Fischer. ISBN: 9783437220814.
- Twork S, Gothe H, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J (2005) Einflussfaktoren auf die Diagnosedauer bei MS-Patienten: Evidenz für einen Yentl-Effekt*. *Zeitschrift für medizinische Psychologie* 14(1): 33-36.
- van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL, Polman CH, Uitend Haag BM (2010) Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Multiple sclerosis* 16(5): 604-610. DOI: 10.1177/1352458509359922.
- Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, Bootello A, Alvarez-Cermeno JC (2002) Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 59(4): 555-559. ISSN: 0028-3878.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1989): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain: a journal of neurology* 112 (Pt 1): 133-146. ISSN: 0006-8950.
- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1991): The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain: a journal of neurology* 114 (Pt 2): 1057-1067. ISSN: 0006-8950.
- Wiendl H, Kieseier BC (2010): Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie. *Klinische Neurologie*. Stuttgart: Kohlhammer. ISBN 978-3-17-018463-3.

Therapie der Multiplen Sklerose

4.1 Stufentherapie – 56

Miriam Kip, Heinz Wiendl

- 4.1.1 Therapieziele und Übersicht empfohlener Therapieansätze – 57
- 4.1.2 Prinzipien der Stufentherapie – 59
- 4.1.3 Versorgungssituation – 61

4.2 Symptomatische Therapie und Rehabilitation körperlicher und kognitiver Symptome – 75

Miriam Kip, Anne Talaschus, Iris-Katharina Penner

- 4.2.1 Therapieziele und Übersicht empfohlener Therapieansätze – 76
- 4.2.2 Prinzipien der Rehabilitation – 76
- 4.2.3 Versorgungssituation – 82

Literatur – 89

4.1 Stufentherapie

Miriam Kip, Heinz Wiendl

Zusammenfassung

Die Stufentherapie beinhaltet die (dauerhafte) Arzneimitteltherapie zur Reduktion der Anzahl der Schübe (Schubprophylaxe, verlaufsmodifizierende Therapie) und die Akut-Therapie des Schubes. Dabei wird idealerweise ein Zustand frei von Krankheitsaktivität angestrebt (no evidence of disease activity, NEDA). Sie richtet sich nach der Verlaufsform der Erkrankung und hat das Ziel, die Progression der Erkrankung zu verhindern. Die Primärversorgung der Patienten mit Multipler Sklerose erfolgt durch Neurologen, und in den meisten Fällen wird die verlaufsmodifizierende Therapie ambulant durchgeführt. Seit 2011 hat mit dem Hinzukommen neuer therapeutischer Möglichkeiten bei der Behandlung der schubförmig verlaufenden MS (RRMS) der indikationsbezogene Arzneimittelverbrauch unter gesetzlich Versicherten in Deutschland jährlich zugenommen. Die Versorgungssituation in der Therapie von Patienten mit Erstdiagnose einer MS ist dennoch unzureichend. Studien, basierend auf Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkasse, deuten darauf hin, dass zu wenig Patienten mit Erstdiagnose einer MS zeitnah auch eine Therapie erhalten. Lediglich jeder zweite Patient mit dokumentierter Erstmanifestation einer MS in 2009 nahm im selben Jahr eine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch. In Abhängigkeit von der regionalen Facharztdichte suchten zwischen 37 % und 64 % der Patienten innerhalb der ersten sechs Wochen nach Erstdiagnose überhaupt einen Neurologen für die Weiterbehandlung auf. Der frühe Therapiebeginn ist aber für die erfolgreiche Behandlung wichtig. Es ist anzustreben, Patienten nach erstmaligem demyelinisierendem Ereignis (klinisch isoliertes Syndrom) medikamentös zu behandeln, da dies beispielsweise eine Konversion in eine RRMS verzögert bzw. die Wahrscheinlichkeit längerfristiger Behinderung reduziert. In der Behandlung der RRMS geben Studien Hinweise auf eine Unter- und mögliche Fehlversorgung. Gut 40 % der Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung mit dokumentierter RRMS nahmen 2009 überhaupt keine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch. Die Behandlung der RRMS soll sich entsprechend den 2014 geänderten

Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie an der Krankheitsaktivität orientieren. Rund 15 % der Patienten mit MS innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung werden jährlich akut-stationär behandelt. Gut zwei Drittel der wegen einer MS stationär behandelten Patienten nahmen sechs Monate vor dem Krankenhausaufenthalt keine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch. Bei 27 % dieser Patienten wurde nach dem Krankenhausaufenthalt eine verlaufsmodifizierende Therapie initiiert. Bei gut einem Viertel der mit Medikamenten bei niedriger Krankheitsaktivität behandelten Patienten mit RRMS, die klinisch unauffällig waren, waren Zeichen erhöhter Krankheitsaktivität im MRT messbar. Entsprechend den aktuell geänderten Empfehlungen einer an die Krankheitsaktivität angepassten Therapie können diese Patienten von einer Therapie mit Medikamenten für eine (hoch-) aktive Verlaufsform profitieren. Die Adhärenz hinsichtlich der verlaufsmodifizierenden Therapie ist niedrig. Zwischen 2002 und 2006 betrug sie unter gesetzlich Versicherten zwischen 30 und 40 %. Nur ein Drittel der Patienten führte die Therapie für einen Zeitraum von zwei Jahren auch kontinuierlich durch. Als Hemmnisse der Adhärenz werden vor allen Dingen Nebenwirkungen, eine nachgewiesene oder angenommen fehlende Wirksamkeit der Therapie, aber auch Begleiterkrankungen wie die Fatigue oder Depressionen genannt. Es gibt Hinweise, dass die Akutbehandlung des Schubes zu häufig stationär erfolgt. Eine Auswertung des Datensatzes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft ergab, dass lediglich gut ein Drittel der Schubtherapien ambulant durchgeführt wird, wobei die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten Therapie mit der Krankheitsdauer zunahm. Aus Sicht von Patienten und Ärzten ist die fehlende Verfügbarkeit wirksamer Medikamente für die Behandlung progredienter Verlaufsformen ein dringender Versorgungsbedarf. Denn mit Zunahme der Progredienz der Erkrankung nehmen die therapeutischen Möglichkeiten innerhalb der verlaufsmodifizierenden Therapie ab. Für die Therapie der primär-progredienten MS sind in Deutschland derzeit formal keine Medikamente zugelassen.

Gegenwärtig sind keine kurativen Therapien für die Multiple Sklerose (MS) bekannt. Für die meisten Betroffenen existieren aber wirksame Therapie-

ansätze, um die Krankheitsaktivität zu reduzieren, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen und die Symptome der Erkrankung zu behandeln. Die Stufentherapie beschreibt Behandlungspfade getrennt nach Verlaufsform der MS (schubförmige, sekundär und primär progrediente MS) und in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität. Bei der schubförmigen Verlaufsform (relapsing remitting MS, RRMS) setzt sie sich aus der verlaufsmodifizierenden Therapie für die Schubprophylaxe und der Therapie des akuten Schubs zusammen. Sie umfasst medikamentöse Therapieansätze, die spezifisch und unspezifisch auf das Immunsystem wirken.

Das folgende Kapitel beschreibt die Versorgungssituation hinsichtlich der Inanspruchnahme der Stufentherapie von Patienten mit MS. Abschnitt eins erläutert die Therapieziele und gibt eine Übersicht über die derzeit empfohlenen Arzneimittel für die verlaufsmodifizierende Therapie. Abschnitt zwei beschreibt die Prinzipien der Stufentherapie unter Berücksichtigung aktueller Entwicklungen im Bereich der Verlaufsformen und der Krankheitsaktivität. Abschnitt drei beschreibt die Inanspruchnahme der Stufentherapie unter Berücksichtigung von Aspekten der Adhärenz und der besonderen Behandlungssituation bei einem Kinderwunsch und einer Schwangerschaft. Dabei werden aktuelle Behandlungsempfehlungen der Versorgungsrealität gegenübergestellt.

4.1.1 Therapieziele und Übersicht empfohlener Therapieansätze

Die Stufentherapie der RRMS gliedert sich in die verlaufsmodifizierende Therapie und die Therapie des Schubs. Sie hat das Ziel, die Krankheitsaktivität und Schubhäufigkeit zu reduzieren und damit die Wahrscheinlichkeit langfristiger Krankheitssymptome zu senken. Die Therapie strebt an, irreversible neurologische Schäden und körperliche Behinderungen sowie neurokognitive und psychische Veränderungen unter Berücksichtigung der Lebensqualität und Patientenautonomie zu verhindern (DGN 2014, Gold et al. 2012). Dabei ist neben der Kontrolle der klinischen Krankheitsaktivität auch die Kontrolle der paraklinischen Aktivität ein er-

klärtes Ziel (no evidence of disease activity – NEDA).

Für die Darstellung der Arzneimittel zur Therapie der MS nehmen wir Bezug auf die aktuelle S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Stand Januar 2012. In der Online-Ausgabe der Leitlinie wurden im Jahr 2014 einige Änderungen zur Stufentherapie und seit dem Jahr 2012 neu zugelassene Arzneimittel für die Therapie der MS ergänzend aufgenommen (DGN 2014) (■ Tab. 4.1).

Die neu für die Behandlung der MS zugelassenen Medikamente erweitern das Spektrum therapeutischer Möglichkeiten, insbesondere bei Versagen der herkömmlichen Medikamente und (hoch) aktiven Verläufen der RRMS. Die meisten der bislang verfügbaren Medikamente mussten subkutan (s.c.), intramuskulär (i.m.) oder intravenös (i.v.) verabreicht werden. Neue oral verfügbare Medikamente zielen zusätzlich auf eine verbesserte Therapieadhärenz (Wilson et al. 2015).

Aufgrund der multifaktoriellen und in Teilen ungeklärten Pathogenese der Erkrankung lassen sich individuelle Krankheitsverläufe nicht sicher voraussagen. Faktoren wie das gleichzeitige Auftreten mehrerer Symptome, die Betonung motorischer Funktionseinschränkungen, lang andauernde Schübe wie auch eine hohes Ausmaß messbarer Krankheitsaktivität in bildgebenden und elektrophysiologischen Verfahren, werden mit einer schlechteren Prognose in Zusammenhang gebracht. Letztendlich sind aber aktuell keine Risikofaktoren identifiziert, mit denen sich verlässlich das individuelle Schubrisiko und der weitere Verlauf und damit das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von Patienten mit MS vorhersagen ließe (DGN 2014). Die neuen verfügbaren medikamentösen Behandlungsansätze sind mit der therapeutischen Unsicherheit verbunden, ob langfristig die Progression körperlicher und neurokognitiver Funktionseinschränkungen günstig beeinflusst wird (Filippini et al. 2013, Vogel 2015). Unumstritten ist aber, dass eine frühe und an die Krankheitsaktivität angepasste Therapie sich günstig auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirkt (Wiendl und Meuth 2015).

Tab. 4.1 Übersicht* der derzeit empfohlenen Arzneimittel für die verlaufsmodifizierende Therapie bei MS (Immuntherapeutika, inklusive Glukokortikoide für die Therapie des Schubs)

Arzneimittel	Beschreibung
Alemtuzumab	Monoklonaler Antikörper mit Bindung an Zelloberfläche von Lymphozyten. Darreichung parenteral (intravenös). Seit 2013 für MS zugelassen
Azathioprin	Hemmt Lymphozyten-Differenzierung und -Aktivierung. Darreichung oral. Markteinführung 1967, seit 2000 für MS zugelassen
Cyclophosphamid	Alkylierendes Zytostatikum (N-Lost-Derivat). Verhindert Vermehrung der Körperzellen. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1958 (keine Zulassung für MS)
Dimethylfumarat	Fumarsäureester. Darreichung oral. Markteinführung 2014
Fingolimod	Hemmt die Lymphozytenmigration. Darreichung oral. Markteinführung 2011
Glatirameracetat	Synthetisches Polypeptid, Acetatsalz aus Aminosäuren. Darreichung parenteral (subkutan). Markteinführung 2001
Interferon beta-1a Präparate	Natürlich vorkommendes Protein. Darreichung parenteral (subkutan oder intramuskulär). Markteinführung 1997
Interferon beta-1b Präparate	Natürlich vorkommendes Protein. Darreichung parenteral (subkutan). Markteinführung 1996
Intravenöse Immunglobuline	Blutplasmaderivat. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1962 (Keine Zulassung für MS, Off-Label-Use in der Regel nicht anerkannt)
Methotrexat	Antimetabolit, unspezifisches Zytostatikum. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1958 (keine Zulassung für MS)
Methylprednisolon	Glukokortikoid, Steroidhormon. Darreichung oral oder parenteral (intravenös). Markteinführung 1959
Mitoxantron	Synthetisches Anthrazyklin. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 1985, für MS seit 2001 zugelassen
Natalizumab	Monoklonaler Antikörper. Darreichung parenteral (intravenös). Markteinführung 2006
PEG-Interferon beta-1a	Pegylierte Form des Interferon beta-1a. Darreichung parenteral (subkutan). Markteinführung 2014
Teriflunomid	Reversible Hemmung des Zellmetabolismus. Darreichung oral. Markteinführung 2013

Quelle: IGES – atd arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2015); DGN (2014); Häussler et al. (2014); Mutschler et al. (2013); Wiendl et al. (2010)

Anmerkung: * = in alphabetischer Reihenfolge, eine detaillierte Beschreibung von Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen empfohlener Arzneimittel für die Therapie der MS sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

4.1 · Stufentherapie

Indikation	KIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
			1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzten Schüben
Verlaufsmodifizierte Therapie	(Hoch-)akute Verlaufsform		– Alemtuzumab – Fingolimod – Natalizumab	– Mitoxantron (-Cyclophosphamid) ⁴	– Experimentelle Verfahren		
	Milde/moderne Verlaufsform	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a im – Interferon-β 1a sc – Interferon-β 1b sc	– Dimethylfumarat – Glatirameracetat – Interferon-β 1a im – Interferon-β 1a sc – Interferon-β 1b sc – Interferon-β 1b sc – PEG-IFN-β 1a sc – Teriflunomid (-Azathioprin) ² (-IVig) ³			– Interferon-β 1a sc – Interferon-β 1b sc – Mitoxantron (-Cyclophosphamid) ⁴	– Mitoxantron (-Cyclophosphamid) ⁴
Schub-Therapie			2. Wahl			– Plasmaseparation	
			1. Wahl			– Methylprednisolonpuls	

■ **Abb. 4.1** Stufentherapie der MS; Anmerkung: KIS = Klinisch isoliertes Syndrom, RRMS = relapsing-remitting MS, SPMS = sekundär progrediente MS. Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie bei einer aktiven MS behandelt. ¹Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens). ²zugelassen, wenn Interferon beta nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht. ³Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen. ⁴zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

Quelle: IGES – Mit freundlicher Genehmigung des Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) DGN (2014)

4.1.2 Prinzipien der Stufentherapie

Die Stufentherapie gliedert sich in die verlaufsmodifizierende Therapie (Schubprophylaxe) und die Therapie des akuten Schubes bei schubförmig verlaufender Erkrankung (■ Abb. 4.1).

Das therapeutische Vorgehen richtet sich dabei nach der Verlaufsform der MS und der Krankheitsaktivität. Hieraus ergeben sich innerhalb der Stufentherapie unterschiedliche Behandlungspfade (DGN 2014; Vogel 2015).

In den aktuellen Empfehlungen wurden neu zugelassene Medikamente (Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Fingolimod, Teriflunomid) aufgenommen und das Prinzip der Basis- und Eskalationstherapie zugunsten einer Orientierung an der Krankheitsaktivität verlassen (DGN 2014).

Die Entscheidung über die verlaufsmodifizierende Therapie wird von Arzt und Patient zu Beginn der Therapie gefällt und muss im Verlauf der Erkrankung vor dem Hintergrund von Nutzen (Wirksamkeit) und Risiken (Nebenwirkungen) immer wieder neu überprüft werden (Butler et al. 2015; DGN 2014).

Die Behandlung des akuten Schubes wird für drei bis fünf Tage mit Kortison und ggf. für weitere fünf Tage bei Nichtansprechen durchgeführt (Kortisonstoßtherapie). Als Mittel der zweiten Wahl steht die Plasmaseparation oder alternativ die Immunapherese zur Verfügung (DGN 2014).

Einteilung der Multiplen Sklerose nach Verlaufsformen

Die seit dem Jahr 1996 gültige Klassifikation der MS erfuhr in den Jahren 2010 und 2014 eine Neuordnung mit den Zielen, eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten zu erreichen, die Kommunikation über die Krankheit zu verbessern, Prognosen zu treffen und erfolgreichere Interventionsstudien und Behandlungsentscheidungen zu etablieren. Zur schubförmig verlaufenden MS (relapsing remitting MS, RRMS) kam das klinisch isolierte Syndrom (KIS) hinzu und die progressive Form der MS wird in primär und sekundär (PPMS, SPMS) unterteilt (Lublin et al. 2014).

Das KIS beschreibt das erstmalige Auftreten eines klinischen Schubes und nachweisbarer disseminierter entzündlicher Demyelinisierung. Das KIS

kann sich zu einer MS entwickeln, wenn eine zeitliche Dissemination auftritt, d.h. wenn es zu neuen klinischen Symptomen oder neuen Läsionen in der Bildgebung kommt (Lublin et al. 2014). Eine Längsstudie zeigte, dass 82 % der Patienten mit KIS und nachweisbaren MS-typischen Läsionen im MRT und 21 % ohne pathologische MRT-Veränderungen im Verlauf von 20 Jahren eine MS entwickelten (Fisniku et al. 2008a). Die frühzeitige Behandlung, d.h. die Behandlung von Patienten mit KIS, senkt das Risiko eines erneuten klinischen Schubes oder neuer Läsionen im MRT und die Wahrscheinlichkeit einer Konversion in eine MS wird reduziert (Lublin et al. 2014).

Der schubförmige Verlauf der MS (relapsing-remitting MS, RRMS) ist die häufigste Verlaufsform. Bei über 80 % der Patienten wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine RRMS diagnostiziert. Im Verlauf kommt es wiederkehrend zu einer akuten klinischen Verschlechterung, zu neuen Läsionen in der MRT-Bildgebung und/oder Entmarkungen (Demyelinisierungen), die in elektrophysiologischen Untersuchungen nachgewiesen werden (► Kap. 3). Die neurologischen Funktionseinschränkungen bilden sich nach Abklingen des Schubs ganz (komplette Remission) oder teilweise wieder zurück. Die zwischen den Schüben liegenden beschwerdefreien Intervalle sind von unterschiedlicher Dauer (Lublin et al. 2014). Im natürlichen, unbehandelten Verlauf geht nach schätzungsweise 15 bis 29 Jahren nach Krankheitsbeginn bei über der Hälfte der Patienten die Erkrankung in einen progredienten Verlauf über (SPMS) (Hurwitz 2011; Weinshenker et al. 1989).

Die SPMS beschreibt eine kontinuierliche, schleichende Verschlechterung. Der SPMS geht immer eine RRMS voraus. Der Übergang zwischen den beiden Verlaufsformen ist fließend, und ein exakter Zeitpunkt kann weder klinisch noch anhand bestimmter biochemischer Marker oder in der Bildgebung bestimmt werden. Die SPMS kann von aufgesetzten Schüben begleitet sein, die meist mit der Krankheitsdauer in der Häufigkeit abnehmen (Lublin et al. 2014).

Bei Vorliegen einer PPMS liegt eine kontinuierliche klinische Verschlechterung ohne vorangegangene Schübe vor. Nur in wenigen Ausnahmefällen werden Schübe beobachtet. Pathologische Untersu-

chungen und die MRT-Bildgebung zeigen bei dieser Verlaufsform weniger Entzündungsaktivität als bei der schubförmigen Verlaufsform. Aktuell besteht keine Empfehlung für eine verlaufmodifizierende Therapie bei der PPMS, da derzeit hierfür keine zugelassenen Therapieoptionen existieren (DGN 2014).

Das radiologisch isolierte Syndrom (RIS) beschreibt eine morphologische Veränderung im MRT ohne klinisches Korrelat, die MS-typischen Symptome entsprechen. Patienten mit einem RIS bedürfen vom Grundsatz noch keiner Therapie, sollten jedoch engmaschig hinsichtlich klinischer und paraklinischer Krankheitsaktivität kontrolliert werden (DGN 2014, Gold et al. 2012).

Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität soll im Verlauf der Erkrankung (mindestens) einmal jährlich anhand klinischer und paraklinischer (im MRT messbarer) Parameter bestimmt werden. Zu den klinischen Kriterien zählen die Schubrate, -dauer, und -intensität, Grad funktioneller Einschränkungen bzw. körperlicher Beeinträchtigungen und Schwere der Symptome. Im MRT werden definierte Kriterien wie Gadolinium (Gd)-aufnehmende Läsionen, neu auftretende oder vergrößerte T2-Läsionen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen (► Kap. 3.4) (Gold et al. 2012; Lublin et al. 2014).

Die Progression der Erkrankung soll anamnestisch, durch standardisierte Erhebungsinstrumente zur Quantifizierung funktioneller Beeinträchtigungen (EDSS, MSFC, ► Kap. 3.2) erhoben werden. Paraklinische Zeichen irreversibler neuronaler Schädigungen (axonale Degeneration, Hirnatrophie) in elektrophysiologischen Verfahren und im MRT korrelieren dabei gut mit dem Grad körperlicher Beeinträchtigungen (Fisniku et al. 2008a,b).

Vor dem Hintergrund eines differenzierten Abbildes von Krankheitsaktivität und des therapeutischen Zieles eines Zustandes ohne Krankheitsaktivität (NEDA), schlagen Stangel et al. in einer 2015 erschienen Publikation eine erweiterte Bewertung der Krankheitsaktivität vor. Demnach sollen neben der Schubrate, der Verschlechterung körperlicher Beeinträchtigungen und MRT-Kriterien auch neuropsychologische Parameter wie Fatigue, Depressionen, Angststörungen und die Lebensqualität

berücksichtigt werden. Das auf der Krankheitsaktivität aufbauende Schema (Ampelschema) soll dem Arzt helfen, frühzeitig ein Therapieversagen und eine Zunahme der Krankheitsaktivität zu erkennen und die Therapie entsprechend anzupassen (Stangel et al. 2015).

Ein standardisiertes und validiertes Vorgehen zur Bestimmung und Bewertung patientenindividueller Krankheitsaktivität existiert aber derzeit nicht.

Bei Zunahme der Krankheitsaktivität von mild/moderat zu (hoch)aktiv, sollen die Patienten frühzeitig auf eine Behandlung mit Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab umgestellt werden (DGN 2014), da sowohl häufige als auch lang andauernde Schübe zu einer Degeneration von Nervenzellen, zu körperlich bleibenden Beeinträchtigungen und kognitiven Funktionseinschränkungen führen können (Summers et al. 2008).

Patienten mit einer hohen Schubfrequenz zu Beginn der Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko einer raschen Verschlechterung und eines frühzeitigen Übergangs in eine SPMS im Vergleich zu Patienten mit weniger Schüben (Scalfari et al. 2014), sodass auch zu Beginn der Erkrankung eine hohe Krankheitsaktivität besteht und damit Medikamente für einen (hoch)aktiven Verlauf indiziert sein können. Der Schub ist eine primär klinische Diagnose. Die Krankheitsaktivität ist aber unabhängig von der klinischen Manifestation als Schub im MRT messbar (paraklinische Manifestation).

4.1.3 Versorgungssituation

Studienlage

Seit 2001 werden im Rahmen einer Datensammlung der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) deutschlandweit Daten aus MS-Zentren, Schwerpunktpraxen und Kliniken unter anderem zu soziodemografischen Merkmalen, Verlaufsformen, Progression und Therapien von Patienten mit MS gesammelt. Aktuell sind 161 Zentren beteiligt. Insgesamt sind Datensätze von über 44.000 Patienten vorhanden (DMSG 2014). Die Identifizierung der Patienten erfolgt über die ärztlich gestellte Diagnose einer MS. Aufgrund der Struktur des Regis-

ters werden dort ausschließlich Patienten aus den oben genannten Einrichtungen abgebildet, sodass sich die Auswertungen auf diese Patientenklientel beziehen (Flachenecker et al. 2008; Rommer et al. 2015).

Studien, die auf Abrechnungsdaten (Sekundärdaten) von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basieren (Hapfelmeier et al. 2013, Höer et al. 2014), bilden unabhängig von der versorgenden Einrichtung alle abrechnungsrelevanten Inanspruchnahmen ab. Sie sind robust gegenüber einer Verzerrung (Bias) der Ergebnisse aufgrund der Selektion der Studienpopulation (Schubert et al. 2008). Die Identifikation der Patienten erfolgt über mindestens zwei Diagnosen einer MS, die durch Fachärzte der Neurologie, Nervenärzte oder Psychiater dokumentiert wurden oder über eine MS-spezifische Arzneimittelverordnung (ICD-10 GM G35,-, ► Kap. 1). Allerdings können klinische Informationen wie Befunde bildgebender Verfahren, Laborwerte oder der Beeinträchtigungsgrad den Daten nicht entnommen werden. Dementsprechend liegen hier auch keine Informationen zur Krankheitsaktivität oder zur Krankheitsdauer der MS vor. Die Untersuchungen basierend auf GKV-Daten lassen auch keine Rückschlüsse über die Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu. Da nur tatsächlich eingelöste Verordnungen in die Auswertungen eingegangen sind, bleibt unklar, in wie vielen Fällen Ärzte eine Verordnung zwar ausstellten, diese aber nicht eingelöst wurde. Ebenso ist es denkbar, dass Verlaufsformen, für die weniger bzw. keine medikamentösen Behandlungsansätze zur Verfügung stehen, in diesen Datensätzen unterrepräsentiert sind.

Daher sind die Verlaufsformen der MS zu unterschiedlichen Anteilen in den Studienpopulationen repräsentiert. In den Auswertungen der DMSG sind Patienten mit einer SPMS deutlich häufiger vertreten als in der Patientenpopulation basierend auf GKV-Daten (► Tab. 4.2).

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Buches waren keine wissenschaftlichen Studien zur Inanspruchnahme der neu für die Therapie der MS zugelassenen Medikamente in Deutschland verfügbar. Die in den folgenden Abschnitten zitierten Erhebungen zur Adhärenz und zum Versorgungsbedarf aus Perspektive der Betroffenen und Behandelnden datie-

■ **Tab. 4.2** Verteilung der Patienten mit MS differenziert nach den verschiedenen Verlaufsformen am Beispiel einer Patientenpopulation gesetzlich Versicherte im Vergleich zu Datenbasis der DMSG

	Gesetzlich Versicherte Bayern	Datenbasis DMSG
Autor	Höer et al. (2014)	Flachenecker et al. (2008)
Erhebungszeitraum	2005–2009	2005–2006
Datenbasis	Abrechnungsdaten	übermittelte Datensätze von teilnehmenden Einrichtungen
Zuordnung MS	dokumentierte Diagnosen (ICD-10 GM G35,-) oder ambulante Verordnung MS spezifischer Arzneimittel	ärztliche Diagnosen aller Verlaufsformen aus der spezialisierten MS Versorgung
N	18.176 (2009)	5.445
Beobachtungszeitraum	2005-2009 Tägliche Betrachtung, jährliche Darstellung	Querschnittsuntersuchung Stichtag 31.12.2006
Verlaufsform		
Erstmanifestation (%)	10,2	1
KIS (%)	k.A.	k.A.
RRMS (%)	36,3	55
SPMS (%)	7,5	32
PPMS (%)	3,9	9
nicht spezifiziert (%)	38,9	k.A.

Quelle: IGES – Flachenecker et al. (2008); Höer et al. (2014)

Anmerkung: DMSG = Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, KIS = Klinisch isoliertes Syndrom, RRMS = relapsing remitting MS, SPSM = secondary progressive MS, PPMS = primary progressive MS, k.A. = keine Angabe

ren ebenfalls vor der Verschreibungsfähigkeit der neu für die Therapie der MS zugelassenen Medikamente. Dem aktuellen Arzneimittelatlas lässt sich der Arzneimittelverbrauch in der Gesamt-GKV der letzten drei Jahre entnehmen (2012 bis 2014), sodass hier Informationen über die neuen Medikamente und die Marktdynamik bis 2014 einfließen (Häussler et al. 2015).

Der Barmer GEK Arzneimittelreport berichtet in einer Auswertung von Arzneimitteldaten der Jahre 2012 und 2013 unter anderem die Verordnungsanteile der für die Therapie der MS bis 2012 zugelassenen Medikamente ohne aber einen anteiligen Bezug zur Gesamtheit der MS-Patienten in der Versichertenpopulation der Barmer GEK oder einer Verlaufsform der MS herzustellen (Glaeske u. Schickanz 2014).

Allgemeine Inanspruchnahme

In den folgenden Abbildungen ist der jährliche Verbrauch (gemessen in Tagesdosen) in der Gesamt-GKV von Arzneimitteln für die verlaufsmodifizierende Therapie bei MS inklusive der neu verfügbar gewordenen Ansätze dargestellt. Die Tagesdosis (engl. »defined daily dose«, DDD) ist die angenommene tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Wirkstoffes bei Erwachsenen. Der Festlegung der DDD werden die Dosierungsempfehlungen gemäß den Fachinformationen zugrunde gelegt und auf 365 Tage umgerechnet. So wird unterschiedlichen Therapiezyklen Rechnung getragen, auch wenn die empfohlene Dosierung von einer täglichen Einnahme mit konstanter Dosis abweicht. Bei der DDD handelt es sich somit um eine Mengeneinheit, die in epidemiologischen Studien

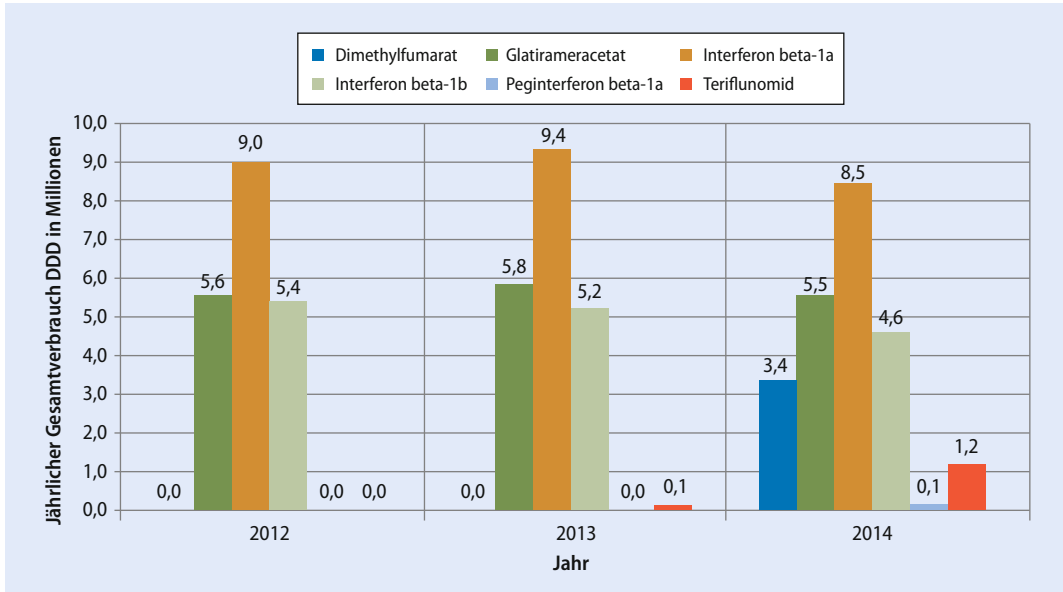


Abb. 4.2 Jährlicher Verbrauch durchschnittlicher Tagesdosen (DDD) empfohlener Arzneimittel* für die verlaufsmodifizierende Therapie bei KIS, milden/moderaten Verläufen der RRMS oder bei SPMS mit aufgesetzten Schüben Anmerkung: *= zugelassene Indikationsgebiete siehe Leitlinie der DGN (2014). KIS = klinisch isoliertes Syndrom, RRMS = relapsing remitting MS, SPMS = secondary progressive MS. Marktzulassungen: Dimethylfumarat in 2014, Glatirameracetat in 2001, Interferon beta-1a in 1997, Interferon beta-1b in 1996, Peginterferon beta-1a in 2014, Teriflunomid in 2013
Quelle: IGES – Häussler et al. (2015)

den Verbrauch von Arzneimitteln auch über längere Zeiträume standardisiert erfassen soll. Auf diese Weise werden Verordnungen mit unterschiedlichen Wirkstärken, Packungsgrößen und Darreichungsformen vergleichbar (Fricke u. Beck 2014).

Die Betrachtung der in Anspruch genommenen Verbräuche der letzten drei Jahre in der GKV zeigt, dass die aktuellen Empfehlungen der DGN für die Therapie milder bis moderater und (hoch-)aktiver Verläufe grundsätzlich verfügbar sind und mit steigender Tendenz verordnet werden.

Bei Arzneimitteln zur Behandlung von milden bzw. moderaten Verläufen der MS stieg der Verbrauch in der GKV von 20,0 Mio. DDD im Jahr 2012 auf 23,3 Mio. DDD im Jahr 2014 (Abb. 4.2). Dieser Anstieg war Folge dreier neuer Therapieoptionen in den Jahren 2013 und 2014. Im Oktober 2013 kam Teriflunomid auf den Markt und erreichte im Jahr 2014 einen Verbrauch von 1,2 Mio. DDD. Eine deutlich stärkere Marktdurchdringung erreichte der Fumarsäureester Dimethylfumarat. In den Monaten Mai bis Dezember 2014 wurden

3,3 Mio. DDD des Wirkstoffes abgegeben. Seit September 2014 steht eine pegylierte Form von Interferon-Beta-1a zur Verfügung (0,1 Mio. DDD im Jahr 2014) (Häussler et al. 2015).

Bei Arzneimitteln zur Behandlung von Verläufen der MS mit hoher Krankheitsaktivität war der Anstieg des Verbrauchs in der GKV von 2012 nach 2014 deutlich stärker (Abb. 4.3). Im Jahr 2012 wurden 3,0 Mio. DDD abgegeben und im Jahr 2014 waren es 5,0 Mio. DDD. Insbesondere der Verbrauch des S1P-Rezeptor-Modulator Fingolimod nahm um mehr als das Doppelte von 1,4 Mio. DDD auf 3,1 Mio. DDD zu (Häussler et al. 2015).

Die Inanspruchnahme von Arzneimitteln für die verlaufsmodifizierende Therapie wird im Bereich zwischen 41,5 % bis 71,0 % der beobachteten Patienten mit MS beziffert (Flachenecker et al. 2008; Hapfelmeier et al. 2013; Höer et al. 2014). Diese Angaben beziehen sich auf Patienten ungeachtet der Verlaufsform oder der Krankheitsaktivität, sodass die Unterschiede unter anderem auch durch ein unterschiedliches Patientenkollektiv zu erklären sind.

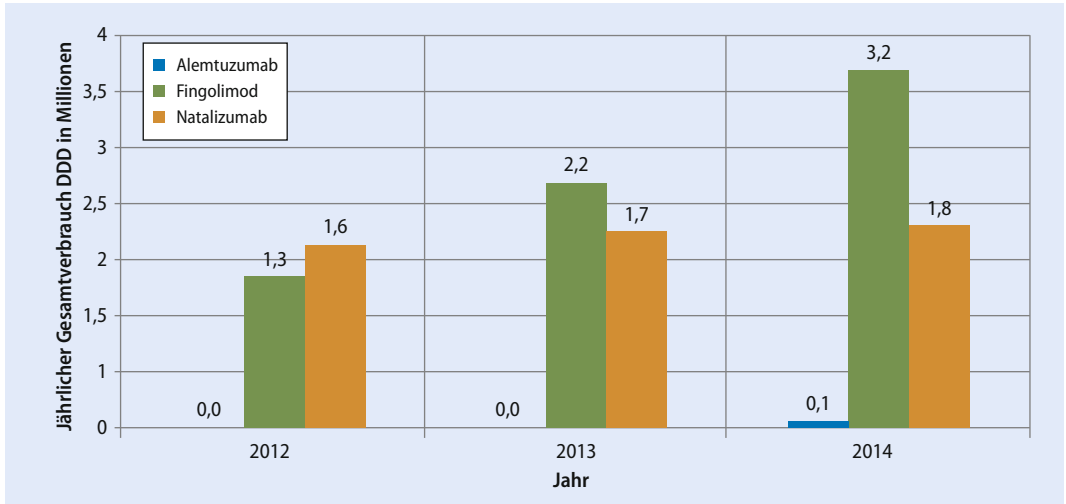


Abb. 4.3 Jährlicher Verbrauch durchschnittlicher Tagesdosen (DDD) empfohlener Arzneimitteln* für die verlaufsmodifizierende Therapie bei (hoch-) aktiven Verläufen der RRMS Anmerkung: *= zugelassene Indikationsgebiete siehe Leitlinie der DGN (DGN 2014). RRMS = relapsing remitting MS Marktzulassungen: Alemtuzumab in 2013, Fingolimod in 2011, Natalizumab in 2006 Quelle: IGES – Häussler et al. (2015)

Die Auswertung von Sekundärdaten gesetzlich Versicherter aus der Forschungsdatenbank der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) zeigte, dass im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2010 41,5 % der Patienten mit MS (ICD-10 GM G35*) mindestens zwei Verordnungen eines Arzneimittels für die verlaufsmodifizierende Therapie erhielten (Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat, Azathioprin, Mitoxantron oder Natalizumab) (Hapfelmeier et al. 2013).

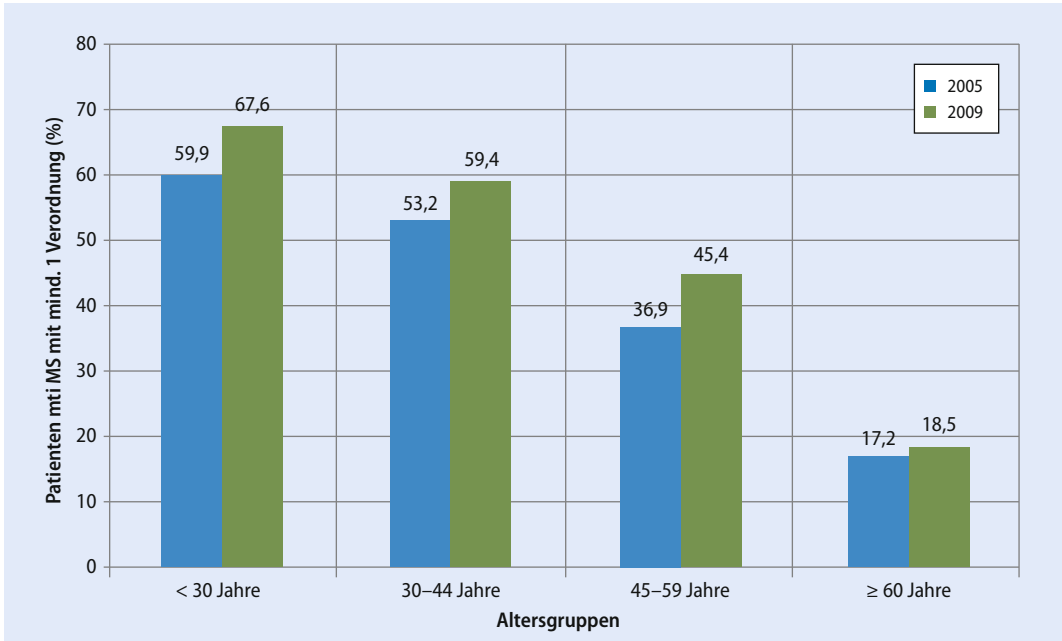
Die Auswertung von Ordnungsdaten gesetzlich Versicherter (n = 10.4 Millionen) der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Bayerns ergab ein ähnliches Ergebnis. Höer et al. zeigten, dass 45,5 % (2005) bzw. 50,5 % (2009) der Patienten mit einer von einem Facharzt für Neurologie, Nervenarzt oder Psychiater kodierten Diagnose einer MS pro Jahr mindestens eine Verordnung für eine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch genommen haben. Berücksichtigt wurden Verordnungen für Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat, Mitoxantron oder Natalizumab (nur in 2009). Der Anteil behandelter Patienten war in der Altersgruppe <30 Jahre am größten und nahm mit zunehmendem Alter ab. Über alle Altersgruppen nahm die Anzahl der eingelösten Verordnungen im

Beobachtungszeitraum zu (Abb. 4.4) (Höer et al. 2014).

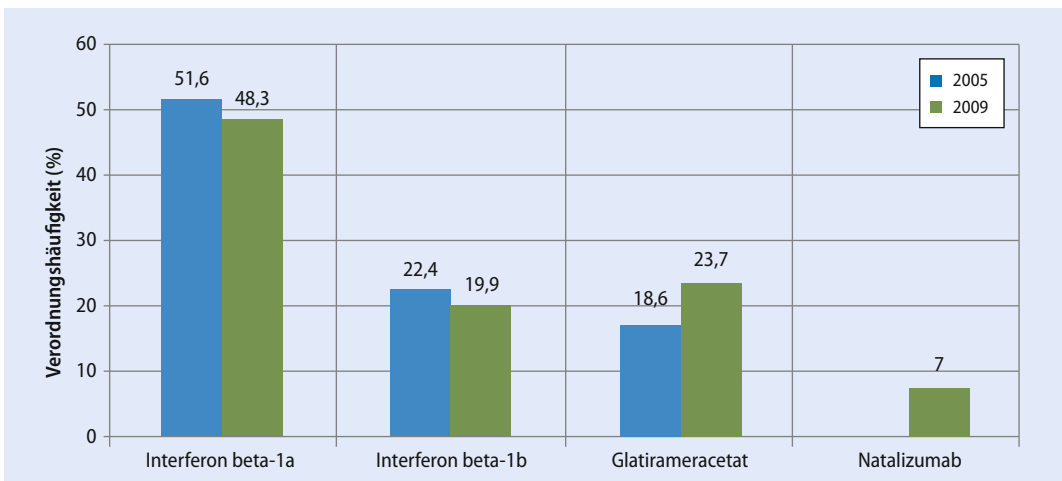
Eine Querschnittsuntersuchung von Patientendaten des DMSG-Datensatzes aus dem Zeitraum 2005/2006 ergab, dass 71 % der beobachteten Patienten (n = 3.431) eine verlaufsmodifizierende Therapie oder Glukokortikoide erhielten oder erhalten haben (Flachenecker et al. 2008). In dieser Untersuchung wurden Interferone (37,6 %) am häufigsten in Anspruch genommen (Flachenecker et al. 2008). Die Gabe von Glukokortikoiden zählt nicht zur verlaufsmodifizierenden Therapie und wurde bei den voran genannten Untersuchungen nicht mit betrachtet.

85,7 % bzw. 87,6 % der Verordnungen im Jahr 2009 für Interferone beta-1a bzw. Interferon beta-1b Präparate und 91,6 % der Verordnungen für Natalizumab stellten Neurologen oder Nervenärzte aus (Höer et al. 2014).

Interferone und Glatirameracetat waren die am häufigsten verordneten Ansätze für die verlaufsmodifizierende Therapie (Hapfelmeier et al. 2013; Höer et al. 2014), wobei die Verordnungshäufigkeit im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2009 für Interferone ab- und für Glatirameracetat zunahm (Abb. 4.5).



■ **Abb. 4.4** Inanspruchnahme (mindestens einer Verordnung pro Jahr) einer verlaufsmodifizierenden Therapie* differenziert nach Altersgruppe Anmerkung: * = berücksichtigt wurden Verordnungen für Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Glatirameracetat, Mitoxantron oder Natalizumab (nur in 2009) Marktzulassungen: Glatirameracetat in 2001, Interferon beta-1a in 1997, Interferon beta-1b in 1996, Mitoxantron in 1985, Natalizumab in 2006
Quelle: IGES – Höer et al. (2014)



■ **Abb. 4.5** Verordnungshäufigkeit von Medikamenten für die verlaufsmodifizierende Therapie Anmerkung: Marktzulassungen: Glatirameracetat in 2001, Interferon beta-1a in 1997, Interferon beta-1b in 1996, Natalizumab in 2006
Quelle: IGES – Höer et al. (2014)

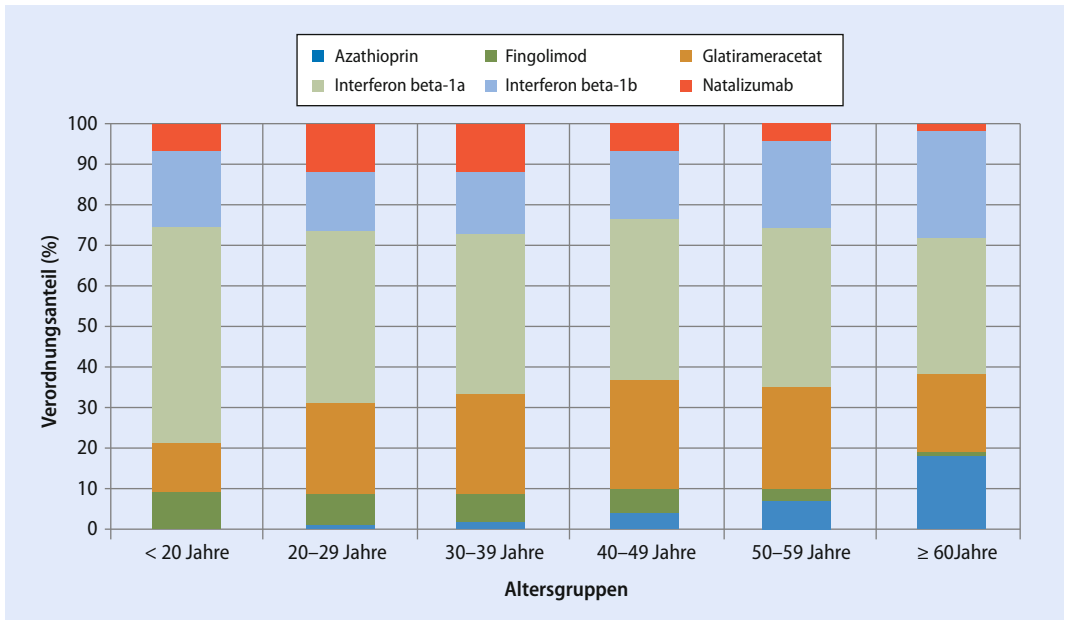


Abb. 4.6 Verordnungsanteile von Medikamenten für die verlaufsmodifizierende Therapie bei gesetzlich Versicherten mit MS nach Altersgruppen (2012) Anmerkung: Marktzulassungen: Azathioprin in 1967, Fingolimod in 2011, Glatirameracetat in 2001, Interferon beta-1a in 1997, Interferon beta-1b in 1996, Natalizumab in 2006
Quelle: IGES – Glaeske u. Schicktanz (2014)

Der Arzneimittelreport der Barmer GEK untersuchte für ihre Versichertenpopulation für das Jahr 2012 die Verordnungsanteile von Medikamenten für die verlaufsmodifizierende Therapie unter behandelten Patienten mit MS ebenfalls nach Altersgruppen. In allen Altersgruppen waren Interferone die am häufigsten in Anspruch genommenen Medikamente, wobei der Anteil verordneter Interferon beta-1a-Präparate mit dem Alter ab und der Anteil verordneter Interferon beta-1b-Präparate zunahm. Der Verordnungsanteil von Glatirameracetat war in der Altersgruppe 40 bis 49 Jahre am größten. Der Anteil an Verordnungen für Natalizumab lag bei den 20- bis 29-Jährigen am höchsten. In der Altersgruppe 60 Jahre und älter waren es lediglich gut 1 % der Verordnungen für die MS-Therapie, die auf diesen Wirkstoff fielen. Fingolimod wurde über alle Altersgruppen anteilig relativ konstant verordnet. Der Anteil lag bei den 20- bis 29-Jährigen bei 23 %, bei den 40- bis 49-Jährigen bei 27 % und in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre bei 19 %. Azathioprin wurde in den jüngeren Altersgruppen kaum verordnet, in

der Altersgruppe ≥ 60 Jahre lag der Verordnungsanteil bei 18 % (Abb. 4.6).

Inanspruchnahme verlaufsmodifizierender Therapien in Abhängigkeit der Verlaufsform

Aktuell stehen insbesondere verlaufsmodifizierende Therapien für die schubförmige MS zur Verfügung. Ein frühzeitiger Beginn wird empfohlen, um neue Schübe und Symptome zu vermeiden. Mit zunehmender Krankheitsdauer, Progredienz und sinkender Krankheitsaktivität nehmen die therapeutischen Möglichkeiten ab (DGN 2014). Die Verfügbarkeit therapeutischer Möglichkeiten spiegelt sich in der Inanspruchnahme differenziert nach Verlaufsform wider: Patienten mit RRMS nahmen im Vergleich zu Patienten mit progredienter Verlaufsform (SPMS, PPMS) deutlich häufiger eine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch (Abb. 4.7).



■ **Abb. 4.7** Anteil der Patienten mit MS mit mindestens einer Verordnung für eine verlaufsmodifizierende Therapie differenziert nach dokumentierter Verlaufsform der MS (ICD-10 GM G35.-) Anmerkung: RRMS = relapsing remitting MS, SPMS = secondary progressive MS, PPMS = primary progressive MS
Quelle: IGES – Höer et al. (2014)

■ Versorgungssituation von Patienten mit Erstmanifestation

Die Hälfte der Patienten mit einer von einem Facharzt der Neurologie diagnostizierten Erstmanifestation einer MS nahm im Jahr 2009 keine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch (Höer et al. 2014). Der nach Diagnosestellung frühzeitige Therapiebeginn und die damit verbundene wirksame Reduzierung der Krankheitsaktivität und Schubprophylaxe sind aber für den weiteren Verlauf der Erkrankung prognostisch entscheidend. Insbesondere die Schubhäufigkeit in den ersten zwei Jahren nach Krankheitsbeginn und der Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Schub korrelieren mit dem körperlichen Beeinträchtigungsgrad im späteren Verlauf der Erkrankung (z.B. Scalfari et al. (2010)). Auch Patienten nach einem erstmalig aufgetretenen demyelinisierendem Ereignis (KIS) sollen daher Glatirameracetat oder Interferone, die derzeit für diese Indikation formal zugelassen sind, für die verlaufsmodifizierenden Therapie erhalten mit dem

Ziel, eine Konversion in eine RRMS oder SPMS zu verhindern (DGN 2014).

Die Dauer zwischen MS-Erstdiagnose bis zur nächsten fachärztlichen neurologischen (Neurologen, Nervenärzte und Psychiater) Behandlung variiert in Deutschland regional und ist abhängig von der Facharztdichte: eine Auswertung basierend auf Versichertendaten der Barmer GEK ergab, dass in Brandenburg (Facharztdichte: 4,4 pro 100.000 Einwohner) lediglich 37 % der Patienten mit MS im Zeitraum von maximal sechs Wochen nach Erstdiagnose ambulant ärztlich durch einen Neurologen versorgt wurden, in Hamburg betrug dieser Anteil hingegen 63,5 % (Facharztdichte: 11,1 pro 100.000 Einwohner) (IGES Institut 2014).

Da über 90 % aller MS-spezifischen Arzneimittelverordnungen durch Neurologen erfolgen und weniger als 1 % dieser Patienten mit MS im Beobachtungsjahr ausschließlich durch Hausärzte betreut wurde (83,3 % ausschließlich fachärztlich neurologisch) (IGES Institut 2014), ist davon auszuge-

hen, dass die Mehrheit der nicht zeitnah nach Erst-diagnose versorgten Patienten auch nicht an anderer Stelle bezüglich ihrer MS-Erkrankung behandelt wurde.

■ Versorgungssituation von Patienten mit RRMS

Gemäß aktuellem Update der Leitlinien für Diagnose und Therapie der MS sollen Patienten mit milden/moderaten Verläufen der RRMS neben Glatirameracetat oder Interferone, Dimethylfumarat oder Teriflunomid erhalten. Falls eine Therapie mit Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bestehenden Behandlung mit Azathioprin ein stabiler Krankheitsverlauf besteht, kann Azathioprin theoretisch für die Therapie der MS weiter angewandt werden. Zur Neueinstellung gilt Azathioprin jedoch nicht mehr als Mittel der Wahl. Wenn es trotz Behandlung zu einer Zunahme klinisch relevanter oder messbarer Krankheitsaktivität kommt, wird ein Wechsel des Therapieansatzes empfohlen (■ Abb. 4.1) (DGN 2014). Bei RRMS mit hoher Krankheitsaktivität werden als Mittel der Wahl Alemtuzumab, Fingolimod oder Natalizumab eingesetzt. Mitoxantron wird bei sekundär chronisch progredienter MS empfohlen und ist bei Versagen oder Unverträglichkeit anderer Immuntherapeutika zugelassen. Als letzte Therapieoption können mit experimentellen Verfahren individuelle Heilversuche unternommen werden (DGN 2014).

Höer et al. zeigten, dass 47,4 % der Patienten mit RRMS im Jahr 2005 und 41,4 % der Patienten im Jahr 2009 überhaupt keine verlaufsmodifizierende Therapie erhielten (die seit dem Jahr 2009 neu für die MS zugelassenen Therapien wie Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Fingolimod, Teriflunomid sind in der Untersuchung entsprechend nicht abgebildet) (Höer et al. 2014).

Die verlaufsmodifizierende Therapie hat nicht nur das Ziel, Schübe zu verhindern (Schubprophylaxe), sondern soll im besten Falle dazu führen, dass keine Krankheitsaktivität vorliegt (► Abschn. 4.1.2).

Auch bei Patienten mit »benignen« Verläufen, die sich zwar hinsichtlich der Zunahme körperlicher Beeinträchtigung über die Zeit von Patienten mit schweren Verlaufsformen unterscheiden, aber nicht im Mittel hinsichtlich der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, ist eine (frühzeitige)

dauerhafte verlaufsmodifizierende Therapie von ebenso großer Bedeutung (Gajofatto et al. 2015).

Eine retrospektive Auswertung zur Versorgungssituation von Patienten mit RRMS unter verlaufsmodifizierender Therapie (n = 7.896) für milde/moderate Krankheitsaktivität ergab, dass 33,6 % der Patienten in den letzten 12 Monaten unter verlaufsmodifizierender Therapie einen Schub erlitten. Bei gut 8 % der Patienten war mehr als ein Schub zu beobachten. Bei 61% der Patienten, die unter Therapie einen Schub erlitten, waren MRT-Daten aus den vergangenen 12 Monaten vorhanden. Bei gut 90 % dieser Patienten waren radiologische Zeichen hoher Krankheitsaktivität (über neun T2-Läsionen und/oder mindestens eine Gd-anreichernde Läsion) im MRT messbar. Die Autoren gaben an, dass bezogen auf alle Patienten somit bei gut einem Viertel der Patienten unter Therapie paraklinische Zeichen erhöhter Krankheitsaktivität messbar waren (Maurer et al. 2011), sodass diese eigentlich einer Therapie für (hoch)aktive Verlaufsformen zugeführt werden sollten.

Die behandelnden Ärzte dieser Untersuchung gaben an, bei 20 % der Patienten eine Therapieumstellung erwogen zu haben. Klinisch relevante Parameter wie die Häufigkeit beobachteter Schübe waren besonders stark mit der Überlegung einer Therapieumstellung assoziiert, wohingegen messbare Kriterien erhöhter Krankheitsaktivität alleine im kranialen MRT weniger deutlich mit einer Therapieumstellung korrelierten (Maurer et al. 2011).

Flachenecker et al. berichteten, dass gut 15 % der unbehandelten Patienten der DMSG-Datenbasis Schubaktivität zeigten und Zeichen einer raschen Progression der Erkrankung zu beobachten waren (Flachenecker et al. 2008). Eine Folgeuntersuchung des DMSG-Datensatzes (Stand 2009, n = 8.695) ergab, dass die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs mit der Krankheitsdauer und höherem körperlichem Beeinträchtigungsgrad zunahm (Khil et al. 2009). Die neu für die Therapie der RRMS zugelassenen Therapieansätze sind in den zitierten Studien nicht abgebildet, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebungen noch nicht zur Verfügung standen.

Eine erhöhte Schubrate ist Ausdruck einer nicht ausreichenden Schubprophylaxe und erhöhten Krankheitsaktivität unter Umständen aufgrund ei-

ner medikamentösen Unterversorgung (Nichtinanspruchnahme) oder Fehlversorgung (Inanspruchnahme eines nicht ausreichend wirksamen Medikaments).

14,6 % der Patienten mit MS (n = 29.850) innerhalb der Barmer GEK Versichertenpopulation wurden 2012 wegen einer MS (Behlungsdiagnose ICD-10 GM G35,-) stationär behandelt (Glaeske u. Schick Tanz 2014). Der Großteil dieser im Krankenhaus behandelten Patienten war zwischen 40 und 60 Jahre alt und etwa zwei Drittel waren Frauen. 67,3 % der im Krankenhaus behandelten Patienten (durchgängig versichert, keine stationäre Behandlung sechs Monate vor Krankenseinweisung in 2012, n = 2.168) nahmen sechs Monate vor der stationären Aufnahme keine verlaufsmodifizierende Therapie in Anspruch. Bei 27,4 % dieser unbehandelten Patienten wurde aber nach dem stationären Aufenthalt eine verlaufsmodifizierende Therapie in der ambulanten Versorgung dokumentiert (Glaeske u. Schick Tanz 2014). Bei gut 30 % der Patienten erfolgte eine stationäre Aufnahme bei bestehender verlaufsmodifizierender Therapie. Da eine Zuordnung in die Verlaufsformen der MS, Informationen zur Krankheitsaktivität oder andere klinische Informationen zur Beurteilung einer vorliegenden Indikation für eine verlaufsmodifizierende Therapie oder Änderung einer bestehenden Therapie nicht vorliegen, kann ein kausaler Zusammenhang zwischen stationärer Behandlung und einer medikamentösen Unter-, Über- oder Fehlversorgung auf Basis der Versicherungsdaten aber nicht hergestellt werden (Glaeske u. Schick Tanz 2014).

■ **Verlaufsmodifizierende Therapie bei progredienten Verlaufsformen**

Die Wirksamkeit der verlaufsmodifizierenden Therapie nimmt mit Progression der Erkrankung ab. So stehen für die Behandlung der SPMS ohne aufgesetzte Schübe nur noch wenige therapeutische Optionen zur Verfügung. Für die Behandlung der PPMS besteht aktuell keine Empfehlung über einen wirksamen Therapieansatz. Der Anteil von Patienten mit SPMS, die eine verlaufsmodifizierende Therapie erhielten, betrug im Jahr 2009 25,3 % bzw. 19,8 % unter Patienten mit PPMS (Höer et al. 2014). Auf Basis der KV-Daten kann bei Patienten mit SPMS nicht zwischen Verläufen mit und ohne auf-

gesetzte Schübe unterschieden werden. Der Anteil der Patienten mit progredienter Verlaufsform, die eine verlaufsmodifizierende Therapie erhalten, ist auch vor dem Hintergrund individueller Heilversuche zu bewerten.

Galushko et al. untersuchten in einer qualitativen Erhebung den Versorgungsbedarf von Patienten mit schwerer Verlaufsform der MS aus Perspektive der Betroffenen. Als dringlicher Bedarf wurde neben sozio-familiären Aspekten insbesondere der optimierte Zugang zu Einrichtungen der neurologischen Versorgung durch beispielsweise verbesserte Transportmöglichkeiten oder kürzere Wartezeiten sowie bessere Therapiemöglichkeiten identifiziert (Galushko et al. 2014).

Aus Perspektive der Leistungserbringer (Ärzte, Pfleger und Sozialarbeiter), die Patienten mit schweren Verläufen der MS betreuten, wurde ebenfalls ein barrierefreier Zugang zur medizinischen Behandlung sowie die Verfügbarkeit therapeutischer Optionen als wichtiger Versorgungsbedarf genannt (Golla et al. 2012).

Adhärenz

Die Adhärenz ist ein wichtiger Aspekt des Therapieerfolgs in der Behandlung der MS. Eine Zunahme der Adhärenz für verlaufsmodifizierende Arzneimittel ist mit einer geringeren Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Kosten in der Behandlung von Patienten mit MS assoziiert (Yermakov et al. 2015).

Der Terminus Adhärenz (»Einhaltung«) sollte zunächst von dem Begriff der Compliance abgegrenzt werden. Während Compliance (»Folgsamkeit«) sich auf das Ausmaß der Bereitschaft eines Patienten bezieht, medizinische Empfehlungen umzusetzen, wird unter Adhärenz die Übereinstimmung zwischen dem vereinbarten und dem tatsächlichen Patientenverhalten verstanden. Im Gegensatz zur Compliance liegt bei der Adhärenz folglich der Schwerpunkt auf einer Therapiepartnerschaft zwischen Patient und Arzt (Gorenoi et al. 2008).

Die Möglichkeiten zur Bestimmung der Adhärenz unterscheiden sich abhängig von der verwendeten Immuntherapie. Prinzipiell werden direkte (z.B. Bestimmung des Serumspiegels) von indirekten Methoden (z.B. über eingelöste Verordnungen) zur Bestimmung der Adhärenz abgegrenzt.

In einer 2015 erschienenen retrospektiven Kohortenstudie wurde die Adhärenz bezüglich der verlaufsmodifizierenden Therapie unter Patienten mit MS (n = 50.057) in Deutschland untersucht. Basierend auf Abrechnungsdaten gesetzlich Versicherter, die dem Deutschen Arzneiprüfungsinstitut e.V. von gut 80 % der Apotheken zur Verfügung standen, wurden im Zeitraum 2002 bis 2006 Patienten mit erstmaliger oder erneuter Therapie der damals verfügbaren Medikamente (Interferon beta-1a (im.), Interferon beta-1b (sc.) oder Glatirameracetat (sc.)) für 24 Monate (730 Tage) hinsichtlich adhärenter Inanspruchnahme (Compliance und Persistenz) beobachtet. Als Proxy für die Compliance diente die medication possession ratio (MPR), ein Verhältnis, das sich aus der Anzahl eingelöster DDD zum entsprechenden, definierten Zeitraum ergibt. Die Persistenz (kontinuierliche Einnahme) wurde als Anzahl der Tage nach erster Verordnung bis zum Aussetzen der Medikation um das Doppelte der Tage der vorangegangenen Therapiedauer ermittelt. Weniger als 40 % der beobachteten Patienten nahmen die verlaufsmodifizierende Therapie an mindestens 80 % des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten überhaupt in Anspruch (Adhärenz). Bei zwei Drittel der Patienten wurde die Therapie für einen signifikanten Zeitraum unterbrochen, sprich lediglich gut 30 % aller Patienten nahmen die empfohlenen Medikamente über einen Zeitraum von 24 Monaten auch kontinuierlich ein. 25 % aller Patienten unterbrachen die Therapie innerhalb der ersten drei Monate nach Beobachtungsbeginn (Hansen et al. 2015).

Häufige Gründe einer niedrigen Adhärenz unter Patienten mit MS sind Nebenwirkungen wie Fieber oder Schmerzen sowie eine nachgewiesene oder angenommene fehlende Wirksamkeit der verlaufsmodifizierenden Therapie (Bischoff et al. 2012; Twork et al. 2007).

Frühe Abbrüche werden dabei im Zusammenhang mit Nebenwirkungen und späte (mehr als ein Jahr nach Therapiebeginn) Therapieabbrüche im Zusammenhang einer fehlenden (wahrgenommenen) Wirksamkeit diskutiert (Hansen et al. 2015).

Begleiterkrankungen wie Fatigue oder Depressionen erhöhen ebenfalls das Risiko, dass Patienten eine begonnene verlaufsmodifizierende Therapie abbrechen oder gar nicht erst beginnen (Bischoff et al. 2012; Tarrant et al. 2011).

Die parenterale Darreichungsform für die verlaufsmodifizierende Therapie wird von vielen Patienten als unangenehm empfunden und ist daher nicht selten ein Grund für einen Therapieabbruch. Ein großer Teil der Patienten gibt aber an, die Therapie mit einem anderen Präparat fortsetzen zu wollen (Bischoff et al. 2012).

Eine fehlende Krankheitseinsicht ist ein wichtiger Risikofaktor dafür, die verlaufsmodifizierende Therapie zu unterbrechen oder ganz abzubrechen. Auch bei Symptomlosigkeit ist bei mangelnder Information über mögliche Verläufe und Auswirkungen der Erkrankung eine effektive Schubprophylaxe erschwert. Aber gerade in der frühen Phase der Erkrankung besteht die Aussicht auf den größtmöglichen neuroprotektiven Effekt der verlaufsmodifizierenden Therapie.

Zur Erhöhung der Adhärenz bei Patienten mit MS werden zum einen Bestrebungen unternommen, den Patienten zu mehr Eigenverantwortung bezüglich seiner Erkrankung zu befähigen. Für dieses »Empowerment« werden Patientenschulungen als wichtiges Mittel genutzt, den Patienten hinsichtlich Risiken und Nebenwirkungen der verlaufsmodifizierenden Therapie und hinsichtlich der Risiken einer ausbleibenden Anwendung zu informieren. Der Grundgedanke dahinter ist, die Perspektive des Patienten in den medizinischen Entscheidungsfindungsprozess mit einzubeziehen. Dieses wird auch als partizipative oder informierte Entscheidungsfindung bezeichnet, bei der gegenseitig Informationen ausgetauscht und das Autonomiebedürfnis des Patienten berücksichtigt werden sollen (Heesen et al. 2006). Ein Großteil der Betroffenen und behandelnden Ärzte begrüßen eine autonome Beteiligung an den Therapieentscheidungen (Kopke et al. 2012).

Eine evidenzbasierte Patientenschulung (EBPS) unter Patienten mit MS in einem frühen Stadium der Erkrankung führte zu Zuwachs an Information hinsichtlich Risiken und Nutzen der verlaufsmodifizierenden Therapie (► Kap. 1.3). Die Inanspruchnahme und Haltung gegenüber der verlaufsmodifizierenden Therapie konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe, die an keiner EBPS teilgenommen hatten, allerdings nicht verbessert werden (Kopke et al. 2014).

Zum anderen können Ärzte dazu beitragen, die Adhärenz zu erhöhen, wenn sie gemeinsam mit dem Patienten eine Therapie auswählen, die die in-

■ **Tab. 4.3** Häufigste DRG in Zusammenhang mit einer Hauptdiagnose MS

DRG	Bezeichnung
B68D	MS und zerebellare Ataxie ohne äußerst schwere Komorbidität und Komplikationen (CC), 98 % der Fälle dieser DRG mit Hauptdiagnose MS (ICD-10 GM G35,-)
B68A	MS und zerebellare Ataxie mit äußerst schweren CC, 88 % der Fälle dieser DRG mit Hauptdiagnose MS (ICD-10 GM G35,-)

Quelle: IGES – DRG-Browser, Datenjahr 2013 (InEK 2015)

Anmerkung: Die Einheit der Abfrage ist der Fall. Einem Patienten können pro Jahr mehrere Fälle zugeordnet sein.

B68D: 76 % Normallieger, 18 % Kurzlieger, 6 % Langlieger.

B68A: 82 % Normallieger, 7 % Kurzlieger, 11 % Langlieger.

dividuellen Lebensumstände und Präferenzen des Patienten berücksichtigen (Remington et al. 2013).

Inanspruchnahme bei akutem Schub

Der akute Schub ist eine klinische Manifestation erhöhter Krankheitsaktivität (► Kap. 3.2). Die Akuttherapie des MS-Schubes ist die Behandlung der Entzündungsreaktion mit einer relativ unspezifischen Hemmung des Immunsystems (Glukokortikoid-Stoßtherapie). Die Therapie des akuten Schubes beinhaltet im Wesentlichen die intravenöse Methylprednisolon-Pulstherapie, die eine bessere Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungen gegenüber der oralen Glukokortikoidtherapie hat. Bei Therapieversagen der Pulstherapie stehen die Plasmapherese oder die Immunadsorption mit dem Ziel der Verringerung der als ätiologisch ursächlich angenommenen Autoantikörper zur Verfügung (DGN 2014).

Die Pulstherapie könnte in Abwesenheit von schwerer Komorbidität und Komplikationen ambulant durchgeführt werden. Knapp jeder Dritte gesetzlich versicherte Patient (KV Bayern) mit einer MS (ICD-10 GM G35,-) erhielt im Jahr 2009 mindestens eine ambulante Verordnung für ein systemisches Glukokortikoid. 67,5 % dieser Verordnungen wurden von Neurologen bzw. Nervenärzten verschrieben (Höer et al. 2014).

Bei 36 % der Patienten des DMSG-Datensatzes, die im Zeitraum 2006 bis 2011 Glukokortikoide erhielten, wurde die Therapie des Schubs ambulant durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten Behandlung nahm in dieser Untersuchung mit der Krankheitsdauer und dem Schweregrad körperlicher Beeinträchtigungen zu (Rommer et al. 2015).

Des Weiteren wurde der Einfluss von Patientencharakteristika auf den Gebrauch von Glukokortikoiden in der Behandlung von Patienten mit RRMS oder SPMS mit aufgesetzten Schüben untersucht. Es wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen im Beobachtungszeitraum mindestens eine Behandlung mit Glukokortikoiden erfolgte (n = 5.106). Im ersten Beobachtungsjahr (2006) wurden 65 % der beobachteten Patienten mit Glukokortikoiden für die Therapie des Schubs behandelt. Der Anteil sank auf ca. 55 % im letzten Beobachtungsjahr (2011). Parallel dazu nahm der Anteil der Patienten, die Natalizumab erhielten, von <2 % auf 12 % im Jahr 2009 zu (Rommer et al. 2015), sodass die Anwendung dieses Medikamentes unter Umständen den Rückgang mit beeinflusst hat.

Zur Therapie des Schubs und hochaktiver Phasen mit schneller Verschlechterung bzw. Progression der Erkrankung erfolgt in vielen Fällen die stationäre Aufnahme. Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) stellt Daten abgerechneter stationärer Leistungen öffentlich mittels DRG-Browser zur Verfügung. Alle Krankenhäuser im Bundesgebiet sind zur Datenübermittlung verpflichtet. Dem Browser liegen die Daten aus der Datenlieferung gemäß § 21 KHEntgG für das Datenjahr 2013 (Datenstand 31.05.2014), basierend auf der Gruppierung nach G-DRG Version 2013/2014, zugrunde (InEK 2015).

Die Darstellung von stationären Versorgungsleistungen für die Therapie des akuten Schubs erfolgt differenziert nach DRG spezifisch für die Behandlung der MS (■ Tab. 4.3).

■ **Tab. 4.4** Anteil der Verlaufsform unter Berücksichtigung der dokumentierten Krankheitsaktivität (akuter Schub, Exazerbation) in der stationären Versorgung der MS im Jahr 2013

ICD-10 GM	Beschreibung	B68D, ohne CC (n=37.483)		B68A, mit CC (n=419)	
		Fälle (n)	%	Fälle (n)	%
G35.0	Erstmanifestation	4.712	12,57%	0	0,00%
G35.10	RRMS	2.835	7,56%	15	3,58%
G35.11	RRMS, akuter Schub oder Exazerbation	11.442	30,53%	38	9,07%
G35.20	PPMS	1.897	5,06%	31	7,40%
G35.21	PPMS, akuter Schub oder Exazerbation	2.114	5,64%	48	11,46%
G35.30	SPMS	5.042	13,45%	61	14,56%
G35.31	SPMS, akuter Schub oder Exazerbation	7.578	20,22%	154	36,75%
G35.9	MS, nicht näher bezeichnet	960	2,56%	22	5,25%
G35*	Gesamt	36.580	97,59%	369	88,07%
G35. x1	mit Schub oder Exazerbation	21.134	56,39%	240	57,28%

Quelle: IGES – DRG-Browser, Datenjahr 2013 (InEK 2015)

Anmerkung: CC = Komorbidität und Komplikationen, RRMS = relapsing remitting MS, SPMS = secondary progressive MS, PPMS = primary progressive MS

In über 55 % der stationären Behandlungsfälle von Patienten mit MS war 2013 der akute Schub oder eine Exazerbation der Behandlungsgrund. Über die Hälfte der Fälle akuter Schübe unter Patienten mit MS ohne äußerst schwere Komorbidität und Komplikationen (CC) wurde als akuter Schub der RRMS klassifiziert. Unter Patienten mit äußerst schweren CC war der Großteil auf einen akuten Schub oder eine Exazerbation einer SPMS oder PPMS zurückzuführen (■ Tab. 4.4).

In 33 % der stationären Fälle von MS ohne äußerst schwere und in 14 % der stationären Fälle von MS mit äußerst schwerer Komorbidität und Komplikationen wurde eine Immuntherapie durchgeführt. Die am häufigsten durchgeführte Immuntherapie war die intravenöse Kortisontherapie. In 0,84 % der Fälle von MS ohne äußerst schwere CC wurde eine Plasmapherese durchgeführt. In 0,45 % der Fälle kam eine Immunadsorption zur Anwendung, bei 1,43 % der Fälle von MS mit äußerst schwerer CC wurde eine Immunadsorption dokumentiert (■ Tab. 4.5).

Insgesamt wurden im Jahr 2013 21.134 Fälle einer MS und zerebellare Ataxie ohne äußerst schwere Komorbidität und Komplikationen (B68D) stationär wegen eines akuten Schubs oder einer Exazerbation behandelt. In 15.461 der Fälle wurde eine Therapie des Schubs oder Exazerbation dokumentiert (■ Abb. 4.8).

Die Diskrepanz zwischen der Anzahl an Fällen mit Behandlungsdiagnose eines akuten Schubs und tatsächlich therapierten Schüben in der stationären Versorgung kann Hinweis darauf sein, dass ein Teil der Patienten ambulant weiterbehandelt werden konnte und wurde.

Eine wichtige Differenzialdiagnose des akuten Schubs ist eine durch einen Infekt oder Wärme ausgelöste Verschlechterung mit den klinischen Symptomen des Schubs. Diese ist aber nicht auf eine erhöhte Krankheitsaktivität zurückzuführen, sondern auf eine Reizung des vernarbten Hirngewebes und bedarf keiner Behandlung im Sinne einer Schubtherapie (inklusive Uhthoff-Phänomen) (DGN 2014).

■ **Tab. 4.5** Anteil durchgeführter Prozeduren (OPS) für die Therapie (hoch-) aktiver Phasen der MS in der stationären Versorgung ohne (B68D) und mit (B68A) äußerst schwerer CC der MS

OPS	Beschreibung	B68D, ohne CC (n=37.483)		B68A, mit CC (n=419)	
		Fälle (n)	%	Fälle (n)	%
8-547*	Immuntherapien, gesamt	12.634	33,71%	58	13,84%
8-547.x	Sonstige	107	0,29%	0	0,00%
8-547.31	Immunsuppression, sonstige Applikationsform	272	0,73%	6	1,43%
8-547.30	iv. Kortisontherapie	10.087	26,91%	42	10,02%
8-547.2	Mit Immunmodulatoren	1.995	5,32%	10	2,39%
8-547.1	Mit modifizierten Antikörpern	59	0,16%	0	0,00%
8-547.0	Mit nicht modifizierten Antikörpern	114	0,30%	0	0,00%
8-820*	Plasmapherese	319	0,84%	0	0,00%
8-821*	Immunadsorption	167	0,45%	6	1,43%
8-544.0 o. 8-543.51 o. 8-543.31 o. 8.543.11 o. 8.542*	Chemotherapie	1.892	5,04%	7	1,67%
6-003.f0	Natalizumab	229	0,61%	0	0,00%
6-003*	Rituximab	220	0,59%	0	0,00%

Quelle: IGES – DRG-Browser, Datenjahr 2013 (InEK 2015)

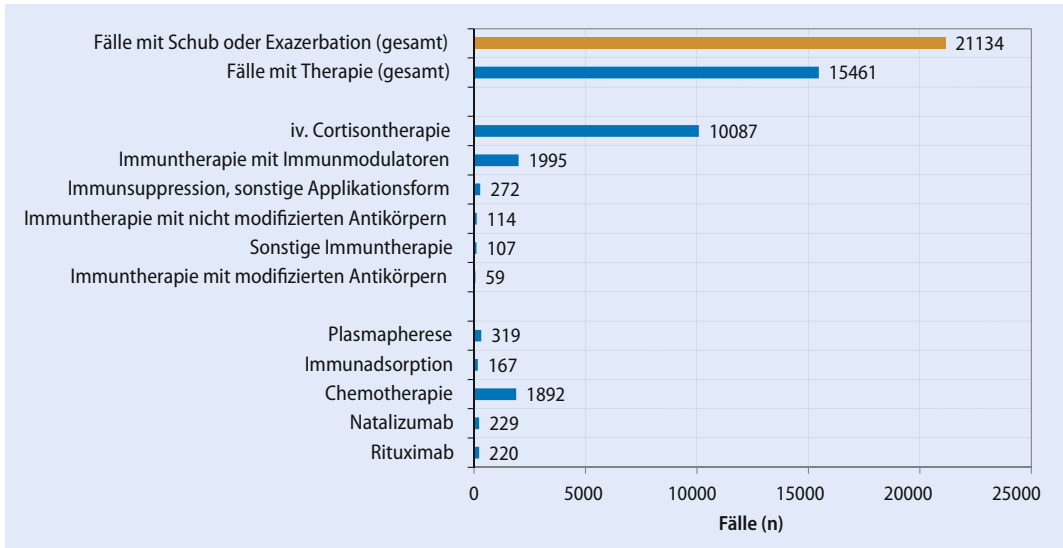
Anmerkung: CC = Komorbidität und Komplikationen, OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel, iv. = intravenös

Verlaufsmodifizierende Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft

Frauen und Männern mit MS und einem Kinderwunsch muss nicht grundsätzlich von einer Schwangerschaft bzw. Vaterschaft abgeraten werden. Die Fertilität ist durch die Erkrankung selbst unbeeinflusst. Das Risiko für Nachkommen von Patienten mit MS, ebenfalls an einer MS zu erkranken, ist nur sehr leicht erhöht (Westerlind et al. 2014). Die Reproduktionsmedizin, d.h. die hormonelle Stimulation, sollte allerdings kritisch diskutiert werden, da es Hinweise für hormonell induzierte Schübe gibt (DGN 2014).

Aktuell stehen keine Therapieoptionen für die verlaufsmodifizierende Therapie zur Verfügung, die unbedenklich während einer Schwangerschaft eingenommen werden können. Die meisten der verfügbaren Ansätze sollten spätestens bei Bekannt-

werden der Schwangerschaft abgesetzt werden. Für die Therapie des akuten Schubs wird während der Schwangerschaft der Steroidpuls empfohlen mit strengerer Indikationsstellung während des ersten Trimenons. Die Einschränkungen für die Gabe von Immuntherapeutika in der Schwangerschaft für die Schubprophylaxe bei schubförmiger MS sind allerdings nicht mehr für alle Therapeutika als absolute Kontraindikationen zu betrachten (DGN 2014). Ausgenommen davon sind aufgrund des embryotoxischen Potenzials die Wirkstoffe Alemtuzumab, Azathioprin, Fingolimod, Mitaxantron, Natalizumab oder Teriflunomid. Sie sollten schon Wochen bis Monate vor Eintritt einer Schwangerschaft von Frauen und Männer abgesetzt werden. Bei Alemtuzumab wird ein Abstand von vier Monaten zur letzten Gabe bei Patientinnen empfohlen. Eine Therapie mit Fingolimod kann von Männern mit



▣ **Abb. 4.8** Anzahl stationärer Fälle mit Schub oder Exazerbation und Anzahl der Fälle mit dokumentierter Therapie (B68D, ohne CC) Anmerkung: CC = Komorbidität und Komplikationen, iv. = intravenös
Quelle: IGES – DRG-Browser, Datenjahr 2013 (InEK 2015)

Kinderwunsch fortgeführt werden. Frauen wird davon abgeraten, die Therapie bis zum Eintritt der Schwangerschaft fortzusetzen. Bei Teriflunomid wird eine effektive Kontrazeption bis zum Abfall des Medikamentenspiegels unter 0,02 mg/l empfohlen sowie ein beschleunigtes Auswaschen im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft. (DGN 2014). Eine prospektive Studie zur Frage erhöhter Abortneigung, Missbildungsrate, verringerter somatischer Entwicklung des Fötus und Frühgeburtlichkeit konnte keinen Zusammenhang zu väterlicher Einnahme von Interferon beta-Präparaten oder Glatirameracetat bei MS feststellen (Pecori et al. 2014).

Eine postnatale Schubprophylaxe durch intravenöse Immunglobuline (IVIg) während der Stillzeit wird weiterhin diskutiert. Nach Ende der Stillzeit sollte eher die zuvor etablierte Dauertherapie wiederaufgenommen werden, die Datenlage zu IVIg ist sehr schwach (DGN 2014).

Nach aktueller Datenlage basierend auf deutschlandweiten Daten des Multiple Sklerose und Kinderwunsch Registers (DMSKW) geht man davon aus, dass sich eine Schwangerschaft positiv auf den Verlauf der MS auswirken kann (Hellwig et al. 2008, 2012). Die zellulär vermittelte Entzündungsreak-

tion bei MS wird durch den veränderten Immunstatus der schwangeren Frau unterdrückt (Wiendl et al. 2010) und die Schubhäufigkeit kann sich während der Schwangerschaft um bis zu 80 % verringern (Hellwig et al. 2008). Nach der Entbindung ist das Risiko für Schübe für sechs Monate allerdings erhöht. Die (akzidentelle) Einnahme von Interferon beta-Präparaten oder Glatirameracetat während der Schwangerschaft reduzierte das Schubrisiko während und nach der Schwangerschaft im Vergleich zu unbehandelten Patientinnen (Hellwig et al. 2012).

Die Frauen sollten zum Stillen angeregt werden, da sich dies auch eher günstig auf die postpartale Schubrate auszuwirken scheint. Patientinnen, die ausschließlich stillten, hatten im Vergleich zu Müttern, die nicht stillten, eine deutlich geringere jährliche Schubrate (0,68 vs. 1,68) (Hellwig et al. 2012).

Eine weitere Auswertung der Registerdaten schwangerer Frauen mit MS in Deutschland (DMSKW) zeigte, dass 90 % der Frauen anfangen, ihre Kinder zu stillen, 30 % davon mussten aber aufgrund der negativen hormonalen Wirkung bei notwendig werdenden Steroidpulsen die Brustmilchernährung beenden (Hellwig u. Gold 2008).

4.2 Symptomatische Therapie und Rehabilitation körperlicher und kognitiver Symptome

Miriam Kip, Anne Talaschus, Iris-Katharina Penner

Die symptomatische Therapie hat das Ziel, die Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen sowie kognitiven Fähigkeiten zu lindern und Folgekomplikationen zu vermeiden. Hierzu zählen auch die Abwendung psychosozialer Folgen und das Vermeiden dauerhafter Arbeitsunfähigkeit. Die Therapie soll sich dabei an dem individuellen Beschwerdebild und den Präferenzen der Betroffenen orientieren. Zentrales Element der symptomatischen Therapie ist die strukturierte multimodale (stationäre) Rehabilitation, bei der verschiedene Verfahren inklusive der Arzneimitteltherapie kombiniert Anwendung finden. Insgesamt wird eine deutliche Unterversorgung in der symptomatischen Therapie festgestellt. Diese begründet sich zum einen in einem erschwerten Zugang zu ambulant tätigen Kognitions- und Neuropsychologen oder Physiotherapeuten aufgrund fehlender Angebotskapazitäten. Zum anderen fehlen bei vielen Indikationen ausreichend wirksame, nicht-medikamentöse und medikamentöse Optionen sowie ärztliche Aufklärung und Informationen bei beispielsweise MS-assoziierten Störungen der Sexualität. Auswertungen der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft auf Basis von Daten aus den Jahren 2005/2006 zeigten, dass lediglich bei 17 % bis 21 % der Patienten mit Störungen der Kognition oder einer Fatigue und bei 63 % der Patienten mit Depressionen eine Therapie dokumentiert war. Seit 2013 sind neuropsychologische Verfahren Teil des Gegenstandskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung. 2015 verzeichnete die Gesellschaft für Neuropsychologie 287 ambulant tätige Neuropsychologen im gesamten Bundesgebiet (2009 waren es 181). Aufgrund der geringen ambulanten Versorgungsdichte ist eine wohnortnahe Versorgung der Patienten derzeit nicht möglich. Aber gerade neuropsychologische Verfahren können die bereits im (frühen) Krankheitsverlauf auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen oder Fatiguesymptome zuverlässig diagnostizieren und quantifizieren sowie eine depressive Symptomatik zeitnah aufdecken. Anschließende neurokognitive und psychologische Interventionen können helfen,

die Krankheitsbewältigung und Adhärenz zu verbessern und so zu einer gesteigerten Teilhabe und Lebensqualität beitragen.

Physiotherapeutische Verfahren sind Mittel der ersten Wahl in der Behandlung motorischer Symptome und Einschränkungen der Mobilität z.B. aufgrund von Spastiken. Gut ein Drittel der im Datensatz der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft registrierten Patienten erhielt keine Therapie der Spastik. 18 % wurden nicht-medikamentös, 38 % medikamentös und 13 % in Kombination nicht-medikamentöser und medikamentöser Verfahren behandelt. Wenn physiotherapeutische Maßnahmen nicht genügen, die Symptomatik zu lindern oder zu stabilisieren, kann versucht werden, medikamentös eine Verbesserung zu erreichen. Aus der Perspektive von Patienten und Ärzten ist die Versorgungssituation der Spastik und assoziierter Schmerzen nicht zufriedenstellend, weil unter anderem wirksame und langfristig einsetzbare Arzneimittel derzeit fehlen. In einer bundesweiten Auswertung zur Behandlungssituation MS-induzierte Spastiken sahen die befragten Ärzte daher vor allen Dingen Potenzial im Ausbau physiotherapeutischer Verfahren.

Weitere Studien weisen auf eine zu geringe ärztliche Berücksichtigung sexueller Funktionsstörungen hin. Bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion besteht hier aus Perspektive der Betroffenen ein ungedeckter Aufklärungs- und Informationsbedarf.

Die MS ist mit einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome assoziiert. Das Auftreten und die Ausprägung der Symptome können stark in der individuellen Krankheitsbiographie variieren. Phasen starker Symptomausprägung können sich mit Phasen schwacher oder gar stummer Ausprägung abwechseln. Zu den häufigsten und beeinträchtigendsten Phänomenen zählen neuropsychologische Symptome wie Störungen der Kognition, Fatigue, Depression, Angst, Spastik und andere Einschränkungen der Mobilität, Schmerzen sowie Blasen-funktionsstörungen und Störungen der Sexualität (DGN 2014). Manche Patientinnen und Patienten haben auch nach Jahren der Erkrankung kaum Beschwerden, während andere schon nach kurzer Krankheitsdauer unter deutlichen körperlichen und/oder neurokognitiven und neuropsychiatrischen Einschränkungen leiden.

Die medizinische Rehabilitation ist das zentrale Element der symptomatischen Therapie. Sie folgt einem ganzheitlichen Ansatz und umfasst (neuro-) rehabilitative Verfahren, (neuro-) psychologische und psychotherapeutische Verfahren, Heil- und Hilfsmittel, Arzneimittel und andere Heilverfahren.

Im folgenden Kapitel werden verschiedene Therapieansätze sowie die Ziele der symptomatischen Therapie vorgestellt. Es folgt eine Einführung in die wichtigsten Prinzipien der symptomatischen Therapie, die multimodale (stationäre) Rehabilitation sowie die neuropsychologische Rehabilitation. Anschließend werden Versorgungssituation und Angebotskapazitäten beschrieben und symptombezogen aktuellen Empfehlungen der Versorgungsrealität gegenüber gestellt.

4.2.1 Therapieziele und Übersicht empfohlener Therapieansätze

Die symptomatische Therapie hat das Ziel, Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen, geistigen und affektiven Gegebenheiten der Patienten zu verbessern und einer weiteren Verschlechterung entgegenzuwirken. Im Gegensatz zur verlaufsmodifizierenden Therapie vermag die symptomatische Therapie das Fortschreiten der Erkrankung selbst nicht zu beeinflussen. Übergeordnetes Ziel der symptomatischen Therapie ist, durch nicht-medikamentöse und medikamentöse Verfahren die soziale Teilhabe und Selbstbestimmung der Patienten zu fördern und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen (DGN 2014).

Im Vordergrund der symptomatischen Therapie steht die medizinische Rehabilitation. Sie hat das Ziel, den Auswirkungen der Erkrankung wie Beeinträchtigung von körperlichen und kognitiven Fähigkeiten und sozialen Beeinträchtigungen wie Behinderungen, Erwerbsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit entgegenzuwirken (Augurzky et al. 2011).

Zu den rehabilitativen Maßnahmen in der Behandlung von Patienten mit MS zählen neuropsychologische Rehabilitationsverfahren, die Anwendung von Hilfsmitteln (Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie), Hilfsmitteln (z.B. Gehhilfen) und Arzneimitteln. Im Rahmen der multimodalen (stationären) Rehabilitation kommen die verschiedenen

Verfahren kombiniert zur Anwendung (■ Tab. 4.6, (DGN 2014; Beer et al. 2012)).

Medikamentöse Verfahren werden für die symptomatische Therapie allein oder in Kombination mit nicht-medikamentösen (rehabilitativen) Maßnahmen eingesetzt. In der Therapie der Spastik sind in den letzten Jahren neue Behandlungsoptionen hinzugekommen. So sind seit 2011 Cannabinoide bei schwerer Spastik als Behandlungsoption (► Kap. 6.1) und Fampridin für die (kurzfristige) Therapie der Spastik für Patienten mit MS zugelassen (■ Tab. 4.7, (DGN 2014)).

4.2.2 Prinzipien der Rehabilitation

Gemäß der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit (International Classification of Functioning, ICF) liegt der medizinischen Rehabilitation das Konzept der funktionalen Gesundheit zugrunde, das biologische, psychologische und soziale Komponenten berücksichtigt. Eine Indikation für die medizinische Rehabilitation ist bei Schädigungen der Körperfunktionen und -strukturen, Beeinträchtigungen der Aktivität und Beeinträchtigungen der Partizipation (Teilhabe) erfüllt (DGN 2012; World Health Organization 2005).

Die MS ist eine chronisch entzündlich-degenerative Erkrankung des ZNS. Die symptomatische Therapie basiert auf dem Prinzip der Rehabilitation und Prävention und richtet sich nach dem individuellen Beschwerdebild des Patienten. Da die Symptome häufig gemeinsam auftreten und sich gegenseitig bedingen oder verstärken können, eignen sich ganzheitliche bzw. multimodale Ansätze (DGN 2012). Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes profitieren Patienten besonders von speziell in der Behandlung der MS geschultem und erfahrener Personal (DGN 2014).

Bei nicht progredienten Verläufen tragen die Maßnahmen dazu bei, früh im Krankheitsverlauf Symptomen vorzubeugen, sie zu beseitigen oder zu verbessern. Bei Progression der Erkrankung gewinnen Maßnahmen der Symptomlinderung und Maßnahmen zur Abwendung einer wesentlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten, z.B. durch Folgeerkrankungen und deren Komplikationen, an Bedeutung (Beer et al. 2012). Das

■ **Tab. 4.6** Auswahl der wichtigsten Maßnahmen für die Rehabilitation von Patienten mit MS*

Intervention	Beschreibung, Effekte Zielparameter
Bewegungstherapie	Verbesserung der Muskelkraft, Kondition und Beweglichkeit durch beispielsweise Ausdauertraining und Widerstandstraining. Mechanisch assistiertes Training kann Gehgeschwindigkeit und –strecke bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Gehfähigkeit verbessern. Linderung der Fatiguesymptomatik.
Ergotherapie und Patientenschulungen	Verbesserung motorischer und kognitiver Fähigkeiten, der Bewältigung von Aufgaben des täglichen Lebens und der Kompensation. Reduktion der Auswirkungen der Fatigue bei Patienten mit Einschränkungen alltäglicher Aktivitäten.
Multimodale (multidisziplinäre) Rehabilitation inklusive Heilmittel (z.B. Physiotherapie, Logopädie) und Hilfsmittel, (z.B. Kühlwesten, Gehhilfen)	Verbesserung der allgemeinen Funktionalität, Teilhabe und Lebensqualität.
Ambulant	Insbesondere für Patienten mit geringen bis mittleren Funktionseinschränkungen.
Stationär	Insbesondere für Patienten mit mittleren bis schweren Funktionseinschränkungen.
Neuropsychologische Verfahren	Verbesserung kognitiver Teilleistungen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Geschwindigkeit, Multi-Tasking bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen.

Quelle: IGES – Beer et al. (2012)

Anmerkung: *in alphabetischer Reihenfolge

Setting und die Auswahl der Verfahren erfolgen aufgrund des heterogenen Beschwerdebildes und der unterschiedlichen Krankheitsverläufe patientenindividuell in Abhängigkeit der funktionellen Einschränkungen. Auch die Festlegung realistischer Rehabilitationsziele erfolgt am sinnvollsten unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitsbiografie und der persönlichen Präferenzen der Betroffenen (Beer et al. 2012).

Die Berücksichtigung individueller Determinanten, Ressourcen und Ziele sowie von Umweltfaktoren ist ein wichtiger Faktor dafür, dass rehabilitative Maßnahmen und psychotherapeutische Begleitung auch dauerhaft erfolgreich umgesetzt werden können (DGN 2012).

Multimodale (stationäre) Rehabilitation

Unter multimodaler Rehabilitation wird die kombinierte Anwendung verschiedener Interventionen verstanden (■ Tab. 4.7). Eine systematische Über-

sichtsarbeit zur Wirksamkeit von strukturierten multimodalen (multidisziplinären) ambulanten und stationären Rehabilitationsprogrammen unter erwachsenen Patienten mit MS ergab starke Belege für eine Steigerung des Aktivitätsniveau und der gesellschaftlichen Teilhabe von Patienten mit MS. Allerdings konnten keine Veränderungen auf Ebene der eigentlichen funktionellen Einschränkungen gefunden werden (Khan et al. 2007).

Eine 2015 erschienene systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Wirksamkeit rehabilitativer Maßnahmen, die mittels Telemedizin dem Patienten zugänglich gemacht wurden. Durch das telemedizinische Angebot soll die Zugänglichkeit von Rehabilitationsverfahren erhöht werden. Gleichzeitig ist aber vorauszusetzen, dass die Patienten ausreichend Kapazitäten besitzen, die übermittelten Komponenten auch selbstständig durchzuführen oder sie jemanden haben, der sie dabei unterstützt (mobile Rehabilitation). Die Analyse deutete auf eine kurz-

■ **Tab. 4.7** Übersicht der derzeit empfohlenen Arzneimittel für die symptomatische Therapie bei MS

Arzneimittel	Beschreibung
Therapie kognitiver Störungen	Aktuell keine Empfehlung, die auf nachgewiesener Evidenz basiert
Therapie der Fatigue*	
Amantadin	M2-Ionenkanalblocker. Steigert u.a. Dopaminfreisetzung. Darreichung oral. Markteinführung 1966 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) schloss 2011 Off-Label-Use für MS explizit aus)
Modafinil	Einsatz bei Narkolepsie. Wirktyp wie Amphetamin, aber chemisch abweichend. Genauer Wirkmechanismus nicht bekannt. Darreichung oral. Markteinführung 1998
Antidepressive Therapie	Siehe Leitlinie (DGPPN et al. 2009)
Schmerztherapie	Siehe u.a. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen (DGN 2015)
Therapie der Spastik*	
Baclofen	Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Derivat (Neurotransmitter). Zentrales Muskelrelaxans, stimuliert die GABA-Rezeptoren vorwiegend im Rückenmark und dämpft dadurch die Erregungsübertragung. Darreichung oral oder parenteral (intrathekal). Markteinführung 1971
Benzodiazepine	Muskelrelaxantien und Tranquilizer, verstärken dämpfende Wirkung des Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Hauptsächlich angstlösend und schlafanstößend. Entsprechend auch muskelrelaxierend. Darreichung oral. Markteinführung des ersten Wirkstoffs 1960
Botulinum-Toxin A	Neurotoxin. Hemmt Freisetzung von Acetylcholin. Entspannung des hyperaktiven Blasenwandmuskels. Darreichung parenteral. Markteinführung 1993 (Seit 2011 zugelassen für die Behandlung von Harninkontinenz bei MS)
Cannabioide	Tetrahydrocannabinol-Extrakt (THC) aus der Hanfpflanze. Betäubungsmittel. Darreichung oral (Spray). Als Arzneistoff Nabiximols seit 2011 bei schwerer Spastik unter MS zugelassen
Dantrolen	Kalziumkanalblocker, Wirkung auf das longitudinale System. Darreichung oral. Markteinführung 1978
Fampridin	Kaliumkanalblocker, erhöht damit indirekt die Ausschüttung von Acetylcholin. Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS. Darreichung oral. Markteinführung 2011
Gabapentin	Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Derivat (Neurotransmitter). Erhöht die Freisetzung des GABA-Neurotransmitters. Darreichung oral. Markteinführung 1995
Tizanidin	Alpha2-Rezeptoragonist, zentral am Rückenmark wirkendes Skelettmuskelrelaxans. Darreichung oral. Markteinführung 1985
Tolperison	Muskelrelaxans. Dämpfende Wirkung über das Zentralnervensystem. Darreichung oral. Markteinführung 1981 (nicht für MS zugelassen)
Therapie Ataxie und Tremor	
Topiramot	Sulfamat-substituiertes Monosaccharid. Wirkmechanismus weitgehend unbekannt. Dämpfende Wirkung über das Zentralnervensystem. Darreichung oral. Markteinführung 1997

■ Tab. 4.7 (Fortsetzung)

Arzneimittel	Beschreibung
Therapie von Blasenstörungen*	
Anticholinergika	Wirkstoffe zur Unterdrückung von Acetylcholin im parasympathischen Nervensystem. Darreichung überwiegend oral aber auch extern (Pflaster). Dämpfen bei MS einen überaktiven Blasenmuskel. Markteinführung des ersten Wirkstoffs 1968
Botulinum-Toxin A	Toxin des Bakteriums Clostridium botulinum, lähmt periphere Muskeln durch irreversible Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin. Darreichung parenteral. Markteinführung 1993
Therapie der sexuellen Dysfunktion*	
Bei erektiler Dysfunktion: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Darreichung oral. Markteinführung Sildenafil 1998, Tadalafil 2003, Vardenafil 2003
Quelle: IGES – atd arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2015); DGN (2014); Häussler et al. (2014); Mutschler et al. (2013); Schwabe u. Paffrath (2014)	
Anmerkung: *=in alphabetischer Reihenfolge	

fristige und langfristige Verbesserung körperlicher Einschränkungen sowie anderer Symptome wie der Fatigue durch telemedizinisch vermittelte Rehabilitationsverfahren hin (Khan et al. 2015).

Insgesamt besteht zunehmend Evidenz dafür, dass die multimodale Rehabilitation für die Betroffenen sinnvoll und empfehlenswert ist, da sie zu einer Steigerung der Aktivität sowie der gesellschaftlichen Teilhabe führen kann. Der kombinierte und auf den Patienten zugeschnittene Einsatz verschiedener Verfahren im Rahmen der multimodalen Therapie ist im Hinblick auf die Erbringung eines Wirksamkeitsnachweises jedoch herausfordernd, da dies den Einsatz komplexer Studiendesigns erfordert (Campbell et al. 2000). Der Grad der Evidenz bisheriger Studien ist daher oftmals als eher gering einzustufen.

Physiotherapie, Bewegungstherapie und Sport (Heilmittel)

Die Physiotherapie ist Kernkomponente der symptomatischen Therapie und Rehabilitation (Vogel 2015). Die Leitlinien der DGN verweisen im Rahmen der symptomatischen Behandlung der MS bei einer Vielzahl von Indikationen auf die Physiotherapie als eine sinnvolle Maßnahme. Symptome, welche effektiv behandelt werden können, sind beispielsweise zentrale Lähmungen, Koordinationsstörun-

gen und Gleichgewichtsstörungen. Sie ist gemäß den Leitlinien die erste Wahl bei der Behandlung von Spastiken und wird ebenfalls bei Tremor und Ataxie empfohlen. Aber auch die Verbesserung von Störungen der Tiefensensibilität, Schwindel sowie Blasenstörungen können Ziele einer physiotherapeutischen Intervention sein (DGN 2014; DMSG Berlin e.V. 2015).

Körperliche Aktivitäten bei MS wurden lange Zeit mit unerwünschten Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht. Entsprechend sollten sich die Patienten schonen und es wurde Bettruhe in den aktiven Krankheitsphasen verordnet. Kritisch hinterfragt wurde dieses Therapiekonzept bereits Mitte des 20. Jahrhunderts. Internationale Studien konnten zeigen, dass Bewegung keinen negativen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat. Dennoch hielt sich die Behandlungsstrategie bis in die 90er-Jahre in Deutschland (Tallner et al. 2013).

Erste Belege dafür, dass Bewegung nicht nur unschädlich ist, sondern sich auch positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann, wurden bereits in einer Studie von Russel und Palfrey in den 1960ern erbracht. In der Studie wurden 69 Patienten mit MS zwei Jahre beobachtet. Ihnen wurde ihm Rahmen einer stationären Reha ein Bewegungsprogramm erstellt, welches sie auch nach Entlassung fortführen

und in Abhängigkeit von ihrer Konstitution um weitere sportliche Aktivitäten ergänzen sollten. Insgesamt zeigten sich bei keinem Teilnehmer negative Auswirkungen. 41 Patienten wiesen klinische Verbesserung auf, bei 28 Patienten stellte sich kein nachweisbarer Effekt ein (Russel u. Palfrey 1969).

Obwohl ein positiver Effekt körperlicher Bewegung heutzutage als allgemein anerkannt gilt, liegen dennoch nur wenige Studien vor, welche die konkreten Auswirkungen und Therapieempfehlungen beschreiben (Tallner et al. 2013). Dennoch kamen Latimer-Cheung et al. 2013 in ihrer Meta-Analyse, welche 54 Studien umfasste, zu dem Ergebnis, dass für Patienten mit einem milden bis moderaten Verlauf der MS eine positive Auswirkung von sportlichem Training auf die Muskelkraft und auf die aerobe Kapazität mit ausreichender Evidenz belegt ist. Zudem kamen sie zu dem Schluss, dass weiterhin die Mobilität, die Fatigue sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden können (Latimer-Cheung et al. 2013). Eine Metanalyse von Pearson et al. (2015, n=13 Studien) zeigte ebenfalls, dass sportliches Training bei Patienten mit MS eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit und der Ausdauer zu Folge hat (Pearson et al. 2015).

Von besonderer Wichtigkeit ist es, die Physiotherapie individuell an den Patienten anzupassen, um so seinem Krankheitsverlauf, welcher starken Schwankungen unterliegen kann, gerecht zu werden. Auch die jeweilige Tagesverfassung muss bei den therapeutischen Maßnahmen berücksichtigt werden (DMSG Berlin e.V. 2015).

Speziell für die MS finden verschiedene Therapiekonzepte Anwendung, welche durch physikalische Therapien, Lymphdrainage oder Stand- und Gangschulung ergänzt werden können. Genannt seien beispielsweise das Bobath-Konzept, die Vojta-Therapie und die Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation (PNF) (Simonow 2015).

Die genannten Therapiekonzepte sind Teil der Rahmenempfehlungen zur Heilmittelversorgung gemäß § 125 Abs. 1 SGB V und dürfen nur durch speziell geschulte Physiotherapeuten ausgeführt werden (Spitzenverbände der Krankenkassen et al. 2006).

Neuropsychologische Rehabilitation

Neuropsychologische Verfahren werden im Rahmen der stationären Neurorehabilitation seit vielen

Jahren angewandt (Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. 2013). Seit dem 1.1.2013 sind neuropsychologische diagnostische und therapeutische Verfahren auch ambulante Leistung der GKV (KV Hessen 2014). Basierend auf einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 24.11.2011 wurde die Richtlinie zu »Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung« um diagnostische und therapeutische Verfahren ergänzt (Bundesministerium für Gesundheit 2012). Bei Vorliegen einer von einem Facharzt für Neurologie, Nervenheilkunde, Psychiatrie und Psychotherapie gestellten Diagnose (somatische Abklärung, Stellen der Indikation; ■ Tab. 4.8) kann die neuropsychologische Diagnostik und Therapie im weiteren Verlauf neben den oben genannten Fachgruppen ebenso durch ärztliche und psychologische Psychotherapeuten mit neuropsychologischer Zusatzqualifikation erfolgen (Bundesministerium für Gesundheit 2012). Aus Gründen der Qualitätssicherung kann die somatische Abklärung und weiterführende Diagnostik sowie Therapie nicht durch dieselbe Person, sondern muss durch unterschiedliche Behandler erfolgen (Bundesministerium für Gesundheit 2012).

Grundlagen neuropsychologischer Verfahren sind die Restitution (Wiederherstellung), die Kompensation (Ausgleich) sowie Akzeptanz und Adaptation unter Verwendung integrierter Verfahren (z.B. bestimmte psychotherapeutische Verfahren) (Gauggel 2003).

Die Restitution beschreibt die Wiederherstellung oder Verbesserung eingeschränkter oder gestörter Funktionalität von kognitiven oder emotionalen Bereichen aufgrund von Läsionen des zentralen Nervensystems. (Gauggel 2003). Insbesondere zu Beginn einer MS-Erkrankung scheint die Wahrscheinlichkeit besonders groß, durch gezielte Stimulationen neuronaler Netzwerke die Funktionalität wiederherzustellen, sie zu erhalten oder zu verbessern (Penner et al. 2006).

Kompensation beschreibt das Erlernen und Anwenden von internen und externen Strategien mit dem Ziel, dass gesunde und funktionsfähige Areale die eingeschränkten Hirnleistungen ausgleichen. Kompensationsstrategien spielen bei der Behandlung von Patienten mit MS eine zentrale Rolle (DGN 2014). Eine wichtige Bedeutung hat dabei

■ **Tab. 4.8** Indikationen (somatische Abklärung) zur neuropsychologischen Therapie (ICD-10-GM)

ICD-10-Code	Titel	Beschreibung nach DIMDI
F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	Beeinträchtigungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses. Eingeschränkte Fähigkeit, neues Material zu erlernen. Zeitliche Desorientierung. Prognose ist abhängig vom Verlauf der zugrunde liegenden Läsion.
Aus F06*	Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	
F06.6	Organische emotional labile [asthenische] Störung	Affektdurchlässigkeit oder -labilität. Ermüdbarkeit. Vielzahl körperlicher Missempfindungen (z.B. Schwindel) und Schmerzen als Folge einer organischen Störung
F06.7	Leichte kognitive Störung	Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten, Konzentrationsschwäche. Geistige Ermüdung. Objektiv erfolgreiches Lernen wird subjektiv als schwierig empfunden
F06.8	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	
F06.9	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	
F07	Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	Persönlichkeits- oder Verhaltensveränderungen als Rest- oder Begleiterscheinung einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns.

Quelle: IGES – Bundesministerium für Gesundheit (2012); DIMDI (2014)

Anmerkung: DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

auch das Erkennen und Nutzen externer Hilfestellungen und Unterstützersysteme durch Familien, im beruflichen Umfeld oder durch technische Hilfsmittel und Kommunikationsmittel (Haase et al. 2012). Durch Kompensationsstrategien können zum einen Fertigkeiten wieder erlernt und zum anderen einer physischen wie psychischen dauerhaften Überforderung entgegengewirkt werden. Der sorgfältige Umgang mit den eigenen physischen wie psychischen Ressourcen hat positive Effekte auf das Aktivitätsniveau, die Teilhabe sowie das individuelle Erleben der eigenen Situation.

Um eine Restitution oder Kompensation bestehender Einschränkungen zu erreichen, werden im

Rahmen der neuropsychologischen Rehabilitation integrierte Verfahren eingesetzt. Integrierte Verfahren sind Psychotherapieverfahren, die darauf abzielen, den Patienten in der Krankheitsbewältigung (Adaptation) und Krankheitseinsicht (Akzeptanz) zu unterstützen. Aus Sicht der Betroffenen ist der Erhalt der biografischen Kontinuität (familiär, beruflich) ein zentraler Versorgungsbedarf (Galushko et al. 2014). Familientherapeutische Verfahren helfen, Verständnis für den Betroffenen zu generieren, externe Ressourcen zu identifizieren und das soziale Umfeld in den Prozess der Krankheitsbewältigung einzubeziehen (Gauggel 2003; Patejdl et al. 2015).

Eine 2014 erschienene systematische Übersichtsarbeit (Meta-Analyse) untersuchte die Wirksamkeit der neuropsychologischen Rehabilitation auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit MS. Ausgewertet wurden insgesamt 20 Studien. Die meisten der beobachteten Patienten (n = 966) hatten eine RRMS. Der mittlere Einschränkungsgang lag bei einem EDSS von 3,2 und die mittlere Erkrankungsdauer betrug 14 Jahre. Das Fazit der Meta-Analyse war, dass sich durch gezieltes Gedächtnistraining die Gedächtnisleistung und in Kombination mit anderen neurorehabilitativen Interventionen das verbale Erinnerungsvermögen verbessern ließ. Der Evidenzgrad neurorehabilitativer Maßnahmen hinsichtlich einer Reduktion kognitiver Symptome wurde insgesamt jedoch als gering eingestuft. Des Weiteren konnte mittels der Meta-Analyse kein Effekt der untersuchten Maßnahmen auf das seelische Wohlbefinden der Patienten nachgewiesen werden (Rosti-Otajarvi u. Hamalainen 2014). Bei Betrachtung der einzelnen Studien zeigte sich jedoch, dass in 90 % der Fälle (18 von 20 Studien) die jeweiligen Interventionen einen positiven Effekt auf die meisten der untersuchten Outcome-Parameter hatten. Die eher schwache Evidenzlage, die sich aus der Meta-Analyse ergibt, liegt also weniger an den Interventionen per se, sondern ist vielmehr methodisch in der schwierigen Vergleichbarkeit der einzelnen Interventionen begründet (Rosti-Otajarvi u. Hamalainen 2014).

In der Behandlung der MS-assoziierten Fatigue haben sich des Weiteren kognitive Verhaltenstherapie, Programme zum Management der Fatigue unter Berücksichtigung des individuellen Beschwerdebilds und vorhandener Ressourcen sowie das Achtsamkeitstraining, das sich auch auf die eine depressive Symptomatik positiv auswirken kann, bewährt (Patejdl et al. 2015).

Vor dem Hintergrund fehlender standardisierter Verfahren wurde jüngst eine standardisierte Intervention vorgestellt (Metacognitive Training in MS, MaTiMS), die die relevanten neuropsychologischen Komponenten wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Fatigue, Stress, Depression und Empfindung berücksichtigt (Pottgen et al. 2015). Die Ergebnisse der Pilotstudie wiesen auf einen positiven Effekt der Intervention hinsichtlich Selbstwirksamkeit,

Verbesserung der Fatigue und Lebensqualität der Teilnehmer hin (Pottgen et al. 2015).

Die neuropsychologischen Verfahren können zusätzlich dazu beitragen, die Adhärenz (► Abschn. 4.1.3) und damit den Therapieerfolg der verlaufsmodifizierenden Therapie zu erhöhen. Während die Bedeutung der Adhärenz für die Arzneimitteltherapie in der Behandlung der MS und anderen chronischen Erkrankungen gut untersucht ist, besteht nur wenig Evidenz bezüglich der Auswirkung auf die Therapieadhärenz und den Therapieerfolg bei nicht-medikamentösen rehabilitativen Maßnahmen (Heesen et al. 2014).

4.2.3 Versorgungssituation

Studienlage

Flachenecker et al. (2008) untersuchten die symptombezogene Inanspruchnahme symptomatischer Therapieformen anhand des DMSG-Datensatzes in Deutschland und stellten eine deutliche Unterversorgung hinsichtlich der Inanspruchnahme fest. Die Auswertung spiegelt sehr gut die Versorgungssituation der im Datensatz erfassten Patienten und Einrichtungen wider. Inwieweit sich diese Ergebnisse aber auf die Gesamtversorgungssituation in Deutschland übertragen lassen, ist nicht geklärt. Im Vergleich zu Daten der GKV z.B. sind Patienten mit einer SPMS oder PPMS deutlich häufiger enthalten (Datensatzbeschreibung DMSG ► Kap. 4.1.3). Der Zeitpunkt der Datenerhebung liegt außerdem zehn Jahre zurück, entsprechend sind aktuelle Entwicklungen von z.B. neuen Therapieoptionen oder Veränderungen der Versorgungsstrukturen in der Erhebung nicht abgebildet. Des Weiteren fehlen Angaben zum Schweregrad der Beschwerden sowie zum zeitlichen Bezug zwischen Auftreten der Beschwerden und der Initiierung einer möglicher Behandlung (Flachenecker et al. 2008).

Andere Studien setzten sich mit der Qualität der Versorgung auseinander. Beispielsweise Henze et al. (2013) untersuchten in einer bundesweiten Studie die Bedeutung und Behandlung der MS-induzierten Spastik aus Perspektive von Ärzten und Patienten im Jahr 2011 (MOBilitätsVERbesserung bei Spastik in Multipler Sklerose, MOVE-1-Studie).

Insgesamt sind 2015 aber nur wenige Studien verfügbar, die die Inanspruchnahme und Qualität der Versorgung in Deutschland unter den aktuellen Rahmen- und Alltagsbedingungen abbilden.

Für die in Frage kommende Arzneimitteltherapie ist in den meisten Fällen die Evidenzlage, die die Grundlage der Leitlinienempfehlungen bildet, nicht sehr belastbar. Der Großteil der Medikamente wird seit vielen Jahren bis Jahrzehnten eingesetzt (■ Tab. 4.7) (DGN 2014).

Aufgrund der Vielfältigkeit der Symptome und der Variationsbreite der individuellen Beschwerdebilder, die im Krankheitsbild »MS« zusammengefasst werden, ist es prinzipiell schwierig, einen Therapiestandard zu identifizieren und einer Versorgungsrealität gegenüberzustellen. Die in diesem Kapitel beschriebenen Symptome bilden nicht die Gesamtheit der klinischen Symptomatik ab, sondern stellen lediglich eine Auswahl der häufigsten MS-assoziierten Symptome dar. Der Fokus wird dabei auch auf Faktoren gelegt, die mittlerweile zunehmend zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden. Hierzu gehören insbesondere neuropsychologische Beeinträchtigungen, wie kognitive Dysfunktion, Fatigue, Depression und Angst (Stangel et al. 2015).

Allgemeine Inanspruchnahme und Angebotskapazitäten

■ Stationäre (multimodale) Rehabilitation

Der Zugang zu einer stationären Rehabilitationsmaßnahme erfolgt in der Regel über einen vom Arzt gestellten Antrag bei der Krankenkasse. Bisher war die Beantragung einer stationären Rehabilitation mit vergleichsweise hohen Hürden verbunden. Zum einen ging die Beantragung mit einem hohen bürokratischen Aufwand einher, zum anderen waren nur Ärzte antragsberechtigt, die im Besitz einer bestimmten Zusatzqualifikation waren. Mit der Neufassung der Rehabilitations-Richtlinie des G-BA, welche zum 01. April 2016 in Kraft tritt, dürfen nun alle Vertragsärzte eine Rehabilitationsmaßnahme verordnen. Zudem ist eine deutliche Reduzierung des bürokratischen Aufwands für die Ärzte vorgesehen, sodass Patienten mit MS im Idealfall ein besserer Zugang zu einer stationären Rehabilitation gewährleistet werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015).

Zu den relevanten leistungserbringenden Einrichtungen zählen stationäre Rehabilitationskliniken ebenso wie ambulante rehabilitative Anbieter. Im Jahr 2013 waren rund 13 % der 1.187 aufgestellten Betten der stationären Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen in Deutschland Betten der Fachabteilung Neurologie (Statistisches Bundesamt 2013). Je nach Klinik sind insbesondere Neurologen und Psychologen bzw. Psychotherapeuten, Neuropsychologen sowie Ergo- und Physiotherapeuten, Pflegekräfte und Sozialpädagogen in die MS-Rehabilitation involviert.

In einer bundesweiten Umfrage wurde die Behandlungs- und Betreuungsstruktur neurologischer Rehabilitationseinrichtungen mit und ohne MS-Schwerpunkt erfasst. Insgesamt konnten 90 Kliniken (49 % aller Einrichtungen in 2007) in die Auswertung einbezogen werden (Gesamt n = 183, Rücklauf n = 118, nicht auswertbare Bögen = 28). Der überwiegende Anteil der Einrichtungen (N = 70; 78 %) gab an, keinen MS-Schwerpunkt zu besitzen (allgemein-neurologische Kliniken), während 20 Einrichtungen (22 %) einen expliziten MS-Fokus aufwiesen (MS-Kliniken). Die allgemein-neurologischen Kliniken behandelten vorwiegend Patienten zwischen 25 und 30 Jahren sowie zwischen 60 und 80 Jahren. Die Patienten der MS-Schwerpunktkliniken waren größtenteils zwischen 50 und 70 Jahre alt. Der Behandlungsschwerpunkt aller Reha-Kliniken lag in der weiterführenden Reha und der Anschlussheilbehandlung (■ Tab. 4.9). Im Gegensatz zu allgemein-neurologischen Kliniken führten Schwerpunktkliniken keine Nachsorge und keine berufliche Rehabilitationen durch (Heesen et al. 2010).

Der überwiegende Teil der allgemein-neurologischen und der Schwerpunktkliniken führte sowohl ambulante als auch stationäre Behandlungen durch. Die Betreuungsstruktur als Verhältnis zwischen Patienten- und Therapeutenanzahl zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Einrichtungsarten. In allen Kliniken gehören Physiotherapeuten zur Hauptberufsgruppe. Am wenigsten vertreten sind Sozialpädagogen sowie Musik- und Kunsttherapeuten. Die Anzahl der Pflegekräfte wurde nicht erfasst (Heesen et al. 2010).

In Reha-Einrichtungen mit MS-Schwerpunkt lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 4,6

■ **Tab. 4.9** Schwerpunktsetzung der Reha-Kliniken bezüglich unterschiedlicher Rehabilitationsphasen

Reha-Phase	MS-Schwerpunktlinik: Patienten n (% aller Patienten der Einrichtungstyp)	Allgemein-neurologische Klinik: Patienten n (% aller Patienten der Einrichtungstyp)
Frührehabilitation	14 (70 %)	46 (66 %)
weiterführende Reha	17 (85 %)	62 (90 %)
Anschlussheilbehandlung	18 (90 %)	67 (96 %)
Nachsorge und berufliche Reha	0 (0 %)	15 (21 %)
aktivierende Pflege	2 (10 %)	5 (7 %)
sonstige	5 (25 %)	15 (21 %)

Quelle: IGES – Heesen et al. (2010)

Anmerkung: Unter »sonstige« werden v. a. Nachbefragungen subsumiert.

Wochen im Vergleich zu 5,4 Wochen in allgemein-neurologischen Kliniken. Insgesamt liegt die durchschnittliche Dauer der stationären neurologischen Rehabilitation über der in anderen Fachbereichen (ca. 3 Wochen). Über 90 % der Schwerpunktkliniken gaben an, ein MS-spezifisches Behandlungsprogramm durchzuführen. Bezüglich der therapeutischen Teilbereiche standen bei fast allen Reha-Einrichtungen physiotherapeutische Maßnahmen (v. a. Bobath-Techniken) und Neurosport im Vordergrund. Zum Management von Ataxie und Tremor wurden differenzierte Behandlungen (z. B. Kühlwesten, Eiswasserbäder, Tiefenhirnstimulation in Kooperation) wesentlich häufiger in MS-Schwerpunktkliniken durchgeführt im Vergleich zu allgemeinen Reha-Einrichtungen. Bei etwa 66 % der Patienten mit MS fand eine neuropsychologische Untersuchung statt. Kognitive Trainings sowie Schulungen wurden von allen Rehabilitationskliniken angeboten (Heesen et al. 2010).

In den betrachteten Einrichtungen wurden hauptsächlich sozialrechtliche und Berufsberatungen durchgeführt. Angehörigenberatungen wurden von den allgemein-neurologischen Kliniken häufiger angeboten als von den Schwerpunktkliniken. Individuelle Therapieziele wurden laut Eigenangaben in fast allen Einrichtungen zwischen Arzt und Patient zu Beginn der Therapie festgelegt, allerdings in den wenigsten Fällen schriftlich fixiert. In weniger als 20 % der befragten Kliniken fand eine Evalu-

ation mit standardisierten MS-spezifischen Instrumenten z. B. zur Erhebung der Lebensqualität oder zur Bestimmung des EDSS-Wertes statt (Heesen et al. 2010).

In seinem Gutachten wies der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen darauf hin, dass der Bedarf an medizinischer Rehabilitation das vorhandene Angebot deutlich übersteigt (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2014). Auch in Zukunft ist aufgrund der Alterung der Bevölkerung und der (absoluten) Zunahme chronischer Erkrankungen wie auch der MS mit einem steigenden ungedeckten Versorgungsbedarf zu rechnen.

■ **Physiotherapie (Heilmittel)**

Die ambulante Physiotherapie zählt zu den Heilmitteln und muss ambulant vertragsärztlich verordnet werden. Ein direkter Zugang ist (noch) nicht möglich. Der Zugang zur Physiotherapie hat sich in den letzten Jahren für Patienten mit MS verbessert. Bis vor einigen Jahren bestanden vergleichsweise hohe Hürden, was eine dauerhafte Verordnung der Physiotherapie angeht. In einem Merkblatt in Zusammenhang mit der Heilmittelrichtlinie regelte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in 2013, dass Patienten mit dauerhaftem Heilmittelbedarf entsprechende dauerhafte Anwendungen durch ihre Krankenkasse genehmigt bekommen können.

Die MS wird dabei in einer Liste von Erkrankungen geführt, der ein dauerhafter Heilmittelbedarf bescheinigt wird (siehe Kapitel 6.5.4) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011).

Die Anzahl an beschäftigten Physiotherapeuten und zugelassenen Physiotherapie-Praxen steigt (► Kap. 6.5.4). Dennoch gilt die Physiotherapie als Engpassberuf, das heißt, es gibt mehr unbesetzte Stellen als Arbeitsuchende. Der Bedarf wird im Zuge des demographischen Wandels grundsätzlich weiter steigen, die Ausbildungszahlen sind jedoch rückläufig (Grosch 2015).

Informationen zur Inanspruchnahme von ambulanten Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit MS sind kaum vorhanden.

■ Neuropsychologische Therapie

Der Zugang zu neuropsychologischen Therapieleistungen erfolgt für Patienten mit MS in der Regel durch die Überweisung zu einem Neuropsychologen. Die Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) (2015) verzeichnet bundesweit aktuell (Stand: 18.09.2015) 287 ambulant und stationär tätige zertifizierte Neuropsychologen.

Neuropsychologen sind sowohl im stationären Bereich als auch in der ambulanten Versorgung tätig. Gemäß einer bundesweiten Totalerhebung zur Versorgungssituation im Bereich der ambulanten neuropsychologischen Therapie aus dem Jahr 2009 wurden 181 ambulant tätige zertifizierte Neuropsychologen berichtet (insgesamt etwa 200 ambulant tätige Neuropsychologen bundesweit in 2009) (Mühlig et al. 2009). Basierend auf diesen Angaben errechneten die Autoren eine Versorgungsdichte von einem Neuropsychologen pro 356.874 Einwohner im Jahr 2009, wobei der Großteil der ambulant tätigen Neuropsychologen in den westlichen Bundesländern praktizierte (Verhältnis 3:1) (Mühlig et al. 2009).

Flachenecker et al. schlussfolgerten in einer ihrer Auswertungen des DMSG-Datensatzes, dass auch aufgrund der geringen Angebotskapazitäten für die neuropsychologische Versorgung von einer erheblichen Unterversorgung von Patienten mit MS auszugehen ist (Flachenecker et al. 2008).

Neben der Verfügbarkeit spielt die barrierefreie Zugänglichkeit existierender Versorgungsangebote eine wichtige Rolle für Patienten mit MS. Die wohnortnahe Versorgung ist ein wichtiger Versorgungs-

bedarf, um trotz krankheitsbedingter Einschränkungen und Behinderungen Behandlungsprogramme in Anspruch nehmen zu können (Galushko et al. 2014). Bei über der Hälfte der neuropsychologischen Einrichtungen reisten die Patienten aber aus einem Umkreis von 11 bis 50 km für die Inanspruchnahme einer neuropsychologischen Therapie an, bei 18 % der Einrichtungen betrug das Einzugsgebiet über 50 km. Bei einem Drittel der ambulanten Einrichtungen betrug das Einzugsgebiet unter 10 km (Mühlig et al. 2009).

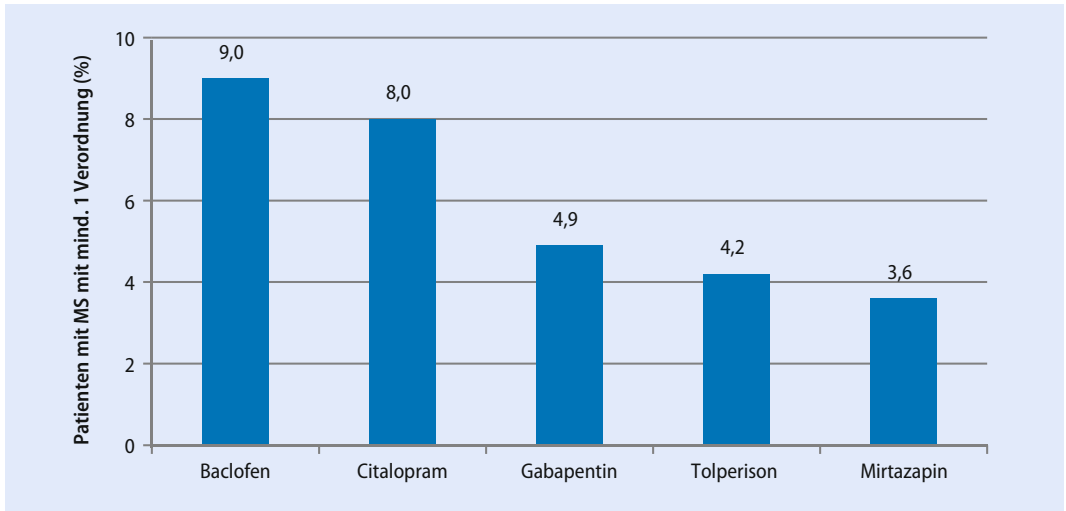
Unter Berücksichtigung des jährlichen Neuerkrankungsrisikos (Inzidenz) von rund 550.000 Hirnschädigungen insgesamt in der Bevölkerung (davon schätzungsweise 10 % mit Indikation für eine neuropsychologische Therapie) (Kasten et al. 1997), der steigenden Inzidenz und Prävalenz der MS-Erkrankungen und den Angebotsstrukturen (287 ambulant tätige Neuropsychologen) ist auch aktuell von einem erheblichen ungedeckten Bedarf in der ambulanten neuropsychologischen Versorgung auszugehen.

■ Arzneimittel

Die Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose sehen eine Behandlung mit Arzneimitteln im Rahmen der symptomatischen Therapie bei verschiedenen Indikationen vor (DGN 2014). Innerhalb der GKV-Population Bayerns erhielten 2009 40,6 % der Patienten mit MS mindestens eine Verordnung eines Medikaments für die symptomatische Therapie. 33 % der Patienten erhielten mindestens eine Verordnung aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika NSAR. 12 % der Patienten erhielten Hypnotika und Sedativa, 7 % Opiode und bei 4 % war mindestens eine Verordnung für ein Medikament aus der Gruppe der Neuroleptika dokumentiert (Höer et al. 2014).

Das am häufigsten in Anspruch genommenen Medikament war Baclofen, welches zur Behandlung der Spastik eingesetzt wird. Auch Tolperison und Gabapentin dienen der Behandlung von Spastiken. Bei Citalopram und Mirtazapin handelt es sich um Antidepressiva, welche auch in der Schmerztherapie eingesetzt werden (■ Abb. 4.9) (Höer et al. 2014).

Über 50 % der Arzneimittelverordnungen für die symptomatische Therapie wurden von Neurologen und Nervenärzten ausgestellt. Gut ein Drittel



■ **Abb. 4.9** Anteil an Patienten mit mindestens einer arzneimittelspezifischen Verordnung für die symptomatische Therapie der MS (2009) Quelle: IGES – Hörer et al. (2014)

der Verordnungen für NSAR erfolgte durch Hausärzte (Hörer et al. 2014).

Symptombezogene Inanspruchnahme

■ Neuropsychologische Symptome (Kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue und Depression)

Symptome des neuropsychologischen Formenkreises wie kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue, Depression und Angst zählen zu den häufigsten Krankheitszeichen der MS (Beschreibung der Symptome siehe auch ► Kap. 1.2). Die Symptome sind bei Patienten mit MS häufig eng mit einander assoziiert (Nagaraj et al. 2013).

Die Therapie der **kognitiven Beeinträchtigung** kann durch teilleistungsspezifisches kognitives Training, durch die Vermittlung von Kompensationsstrategien und einer begleitenden Psychotherapie, welche auch die Angehörigen berücksichtigt, erfolgen. Studien zeigen, dass spezifisches Aufmerksamkeitstraining über 4–12 Wochen eine Verbesserung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des Gedächtnisses für 6–12 Monate nach sich ziehen kann (Brenk et al. 2008, O'Brien et al. 2008). Zudem deuten Studien darauf hin, dass sich ein gezieltes Arbeitsgedächtnistraining darüber hinaus positiv auf die Fatiguesymptomatik auswirken kann (Vogt et al. 2008; Vogt et al. 2009).

Zur medikamentösen Behandlung liegen derzeit keine Empfehlungen vor (DGN 2014). Analysen des DMSG-Datensatzes zeigten, dass 83 % der Patienten mit MS, die eine kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, unbehandelt blieben. Etwa 8 % erhielten eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie (Flachenecker et al. 2008).

Die Therapie der **Fatigue** beginnt mit der Behandlung der zugrunde liegenden Primärerkrankung. Dazu zählt zum einem die frühzeitige an die Krankheitsaktivität angepasste verlaufsmodifizierende Therapie, die über die Reduktion der immunologischen Korrelate der MS, die eventuell damit zusammenhängende Fatigue-Symptomatik verringert (► Abschn. 4.1.1). In der Behandlung der Fatigue kommen weitere nicht-medikamentöse und medikamentöse Ansätze (■ Tab. 4.7) inklusive der Therapie auslösender Ursachen (wie gestörter Nachtschlaf bei Blasenstörungen, Unterfunktion der Schilddrüse) in Frage (Pateijdl 2015). Bewegung und sportliches Training können beispielsweise wirksam zu einer Linderung der Fatigue-Symptomatik beitragen. Andreasen et al. kommen in einer Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass sich körperliche Aktivität in Form von verschiedenen Modellen der kontinuierlichen Bewegungstherapie insgesamt günstig auf die Fatigue-Symptoma-

tik auswirkt (Andreasen et al. 2011). In einer 2015 erschienenen Untersuchung zeigten Kerling et al., dass eine Kurzintervention (zwei Trainingseinheiten pro Woche von 40 Minuten Dauer, moderate Intensität, über drei Monate) bestehend aus Ausdauertraining oder als Kombination von Ausdauer- und Widerstandstraining zu einer signifikanten Verbesserung der Fatigue-Symptomatik und der Lebensqualität von Patienten mit MS führte. Die Form des Trainings (Ausdauertraining allein oder in Kombination mit Widerstandstraining) spielte dabei keine Rolle (Kerling et al. 2015). Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie der Fatigue ist eine Kombination verschiedener Verfahren häufig am vielversprechendsten (DGN 2014; Patejdl et al. 2015).

Auf Basis von Daten des DMSG-Datensatzes konnte gezeigt werden, dass bei 79 % der Patienten mit MS, die an einer Fatigue litten, keine Behandlung dokumentiert war. Etwa 14 % der Betroffenen erhielten eine medikamentöse und 7 % eine nicht-medikamentöse Therapie. Eine Kombination der Verfahren wurde bei keinem der Patienten dokumentiert (Flachenecker et al. 2008).

Für die Therapie der Depression kommen psychotherapeutische, medikamentöse oder somatische Verfahren in Betracht (DGPPN et al. 2009). Analysen des DMSG-Datensatzes zeigten hier, dass bei 63 % der Patienten mit MS die vorliegende Depression behandelt wurde (bei 56 % medikamentös und bei 5 % der Betroffenen durch nicht medikamentöse Verfahren, bei 2 % in Kombination) (Flachenecker et al. 2008).

■ **Motorische Symptome und Einschränkungen der Mobilität (am Beispiel der Spastik und Ataxie)**

Die Therapie der Wahl bei motorischen Symptomen und Einschränkungen der Mobilität ist die Physiotherapie (DGN 2014). Eine medikamentöse Behandlung von **Spastik** wird erst empfohlen, wenn mit Hilfe der Physiotherapie keine ausreichenden Erfolge verzeichnet werden konnten. Verwendet werden beispielsweise orale Antispastika wie Baclofen, Tolperison oder Tizanidin (■ Tab. 4.7). Invasive Therapiemaßnahmen mit beispielsweise Botulinum-Toxin A werden bei ausgeprägter lokaler Spastik verwendet (DGN 2014).

Analysen des DMSG-Datensatzes hinsichtlich der Therapie motorischer Symptome und Einschränkungen ergaben, dass etwa 31 % der Patienten mit MS eine unbehandelte Spastik aufwiesen. Bei 18 % der Patienten mit spastischen Symptomen war eine nicht-medikamentöse, bei 38 % eine medikamentöse und bei 13 % eine Kombinationstherapie dokumentiert. Die Ataxie blieb in 62 % der Fälle unbehandelt, 29 % erhielten eine nicht-medikamentöse und 8 % eine medikamentöse Therapie (Flachenecker et al. 2008).

Eine Querschnittsuntersuchung zur Bedeutung und Behandlung der Spastik bei MS (MOVE-1-Studie) kam zu dem Ergebnis, dass sich durch die zum Studienzeitpunkt verfügbaren Medikamente aus Perspektive der Patienten und Ärzte keine ausreichende Versorgung der Spastik und ihren assoziierten Symptomen herstellen ließ. Die Studie berücksichtigte dabei Daten von 414 Patienten aus 42 verschiedenen Behandlungseinrichtungen in Deutschland. Insbesondere Nebenwirkungen und unzureichende Wirksamkeit der verfügbaren Antispastika trugen aus Sicht der Ärzte und Patienten zur schlechten Versorgungssituation bei. Ein Drittel der Patienten suchte zusätzliche Hilfe durch Selbstmedikation. Die Autoren sehen aber Potenzial in einer Ausweitung und Optimierung physiotherapeutischer Maßnahmen und in der Verwendung von Cannabinoiden (Henze et al. 2013).

■ **Schmerz**

Für die Behandlung **neuropathischer Schmerzen** kommen unter anderem Antidepressiva und Opioide zum Einsatz, da diese den Anstieg der den Schmerz inhibierenden Neurotransmitter anregen bzw. den der Schmerz verursachenden hemmen (DMSG 2004; Wiendl et al. 2010). Neben den neuropathischen Schmerzen können Schmerzen im Zusammenhang mit Spastiken, muskulären Fehlstellungen oder anderen Symptomen der MS (indirekte Schmerz) oder in Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie (arzneimittelassoziierter Schmerz) auftreten. In der Behandlung der Schmerzen werden zusätzlich physikalische Therapien, Massagen oder gezielte Bewegungen eingesetzt, um beispielsweise die mit der Spastik oder mit Fehlstellungen assoziierten Schmerzen zu behandeln (DMSG 2004).

Bei 44 % der Patienten des DMSG-Datensatzes war keine Behandlung vorhandener Schmerzen dokumentiert. 47 % der Patienten mit Schmerzsymptomatik wurden medikamentös, 7 % nicht-medikamentös und 2 % in Kombination therapiert (Flachenecker et al. 2008).

■ Störungen der Blasenfunktion und Sexualität

Grundlage der Behandlung von **Blasenstörungen** ist die Verhaltenstherapie. Diese beinhaltet die Bestimmung der patientenindividuellen richtigen Trinkmenge, das Führen von Miktionstagebüchern, um den Entleerungsrhythmus entsprechend anpassen zu können, sowie Beckenbodentraining. Weiterhin wird der intermittierende Selbstkatheterismus empfohlen (DGN 2014).

Die medikamentöse Standardtherapie stellen Anticholinergika wie beispielsweise Oxybutynin und Tolterodin dar (■ Tab. 4.7). Deren Wirksamkeit sowie ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität gilt als belegt, und sie werden entsprechend auch in den Leitlinien zur Therapie der überaktiven Blase empfohlen (DGGG et al. 2010). Zur Vermeidung von Harnwegsinfekten können zur Harnansäuerung Methionin oder Cranberry-Präparate verwendet werden. Desmopressin, welches als nasales Spray verabreicht wird, findet bei erheblicher Pollakisurie Anwendung. Eine Behandlung der überaktiven Blase bei MS mit Botulinum-Toxin ist derzeit aufgrund mangelnder Langzeitstudien nicht zugelassen, gilt jedoch als vielversprechend (DGN 2014).

Als invasive Therapiemaßnahmen zur Reduktion der Blasenaktivität kommen die sakrale Neuromodulation sowie rekonstruktive operative Verfahren zum Einsatz. Für letztere Ansätze liegen jedoch keine Langzeiterfahrungen bei Patienten mit MS vor und sie sollten daher nur als Ultima ratio erfolgen (DGN 2014).

Nach Flachenecker et al. (2008) bleiben 45 % der Blasenstörungen bei MS Patienten des DMSG-Datensatzes unbehandelt. Lediglich 36 % der Patienten erhalten eine medikamentöse Therapie. 14 % der Patienten bekommen eine nicht-medikamentöse Behandlung und weitere 5 % erhielten beides (Flachenecker et al. 2008).

Auch die Behandlung der **sexuellen Dysfunktion** ist Teil der symptomatischen Therapie bei Mul-

tipler Sklerose. Gemäß der Leitlinie kommen auch bei der sexuellen Dysfunktion neben psychotherapeutischen Verfahren medikamentöse und invasive Verfahren zum Einsatz. Für die medikamentöse Behandlung der erektilen Dysfunktion werden insbesondere Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil empfohlen. Weiterhin kann eine intrakavernöse Applikation von Prostaglandinen durch einen Urologen erfolgen. Für Patientinnen mit MS stehen bei mangelnder Lubrifikation der Scheide und Dyspareunie hormonhaltige Cremes zur Verfügung (DGN 2014).

Untersuchungen zeigen, dass sich die betroffenen Patienten hinsichtlich der sexuellen Dysfunktionen unzureichend versorgt fühlen. Beispielsweise gaben 86 % der Patienten an, es bestünde ein Informations- bzw. Aufklärungsbedarf hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen im Rahmen der Erkrankung. Tatsächlich haben nur ein Drittel der Männer und ein Zehntel der Frauen Unterstützung bezüglich ihrer sexuellen Fragen durch Ärzte erfahren. Zudem wünschen sich 46 % der betroffenen Frauen und 36 % der Männer Paargespräche zu dieser Thematik (Goecker et al. 2006).

Inanspruchnahme Pflege

Bei Progredienz der Erkrankung nehmen dauerhafte Beschwerden und bleibende Beeinträchtigungen zu. Wenn die individuellen Ressourcen nicht mehr ausreichen, um den Anforderungen des Alltags gerecht zu werden, liegt gemäß § 14 SGB XI Pflegebedürftigkeit vor¹. Um Zugang zu Leistungen der Pflegeversicherung zu erhalten, muss bei der Pflegekasse ein Antrag auf Pflegeleistungen gestellt werden. Die Pflegekasse lässt daraufhin durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung überprüfen, ob die Voraussetzungen der Pflegebedürftigkeit beim Antragsteller erfüllt sind und in welchem Ausmaß diese vorliegt². Aktuell erfolgt die Zuordnung der Pflegebedürftigkeit in eine von drei Pflegestufen (Pflegestufe I: erheblich Pflegebedürftige, Pflegestufe II: Schwerpflegebedürftige, Pflegestufe III: Schwerstpflegebedürftige)³. Im Zuge der Neuformulierung des Pflegebedürftigkeitsbegriffs im Pflege-Stärkungsgesetz II wird die Beeinträchtigung der

1 § 14 SGB XI

2 § 18 SGB XI

3 § 15 SGB XI

Selbstständigkeit ab 2017 in fünf Pflegegraden erfolgen und kognitive und psychische Beeinträchtigungen dabei stärker berücksichtigen als bisher (► Kap. 6.1). Eine Analyse auf Grundlage von Versicherten-daten der Barmer GEK zeigte, dass gut 20 % der Patienten mit MS in 2010 gemäß SGB XI pflegebedürftig waren und Pflegeleistungen in Anspruch genommen haben. 8,5 % der Patienten mit MS hatten Pflegestufe I, weitere 8,1 % wurden der Pflegestufe II zugeordnet und 4 % der Patienten Pflegestufe III

(weitere 0,2 % der MS-Patienten wurden als Härtefall der Pflegestufe III eingestuft). Der Anteil der Versicherten mit Pflegestufe III lag damit rund zehnmal höher im Vergleich zu allen Versicherten der Sozialen Pflegeversicherung mit 0,4 %. Die Patienten behielten ihre Pflegestufen dabei konstant über 300 Tage im Jahr. Am häufigsten (12,6 % der Patienten) wurde das Pflegegeld nach § 37 SGB XI bean-sprucht, gefolgt von den Sachleistungen nach § 36 SGB XI mit 5,6 % (IGES Institut 2014).

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmateriale unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmateriale nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

- Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U (2011) The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 17(9), 1041-1054. DOI: 10.1177/1352458511401120
- atd arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank (2015) Startseite. Berlin. <http://www.arznei-telegramm.de/db/atd-start.php3> [Abruf am: 16. Dezember 2015].
- Augurzky B, Reichert A, Scheuer M (2011) Faktenbuch Medizinische Rehabilitation 2011. (Heft 66). Materialien. Essen: Rheinisch-Westfälisches Institut für Wirtschaftsforschung. ISSN: 1312-3573.
- Beer S, Khan F, Kesselring J (2012) Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol* 259(9), 1994-2008. DOI: 10.1007/s00415-012-6577-4.
- Bischoff C, Schreiber H, Bergmann A (2012) Background information on multiple sclerosis patients stopping ongoing immunomodulatory therapy: a multicenter study in a community-based environment. *J Neurol Neurophysiol* 259(11), 2347-2353. DOI: 10.1007/s00415-012-6499-1.
- Brenk A, Laun K, Haase CG (2008) Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 60(6), 304-309. DOI: 10.1159/000157885.
- Bundesministerium für Gesundheit (2012) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Neuropsychologische Therapie. *Bundesanzeiger (BAnz.)*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1415/2011-11-24_MVV-RL_NeuroPsych_BAnz.pdf [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- Butler M, Forte ML, Schwehr N, Carpenter A, Kane RL (2015) Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality.
- Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, Tyrer P (2000) Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 321(7262), 694-696.
- DGGG, AGUB, DGU, AUB Österreich, AUG Schweiz (2010) Die überaktive Blase (ÜAB). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-007l_S2k_Ueberaktive_Blase_2010-abgelaufen.pdf [Abruf am: 16. Dezember 2015].
- DGN (Hrsg.) (2012) Multiprofessionelle neurologische Rehabilitation. Entwicklungsstufe: S1, Stand: September 2012, Gültig bis: 31. Juli 2014 (AWMF-Registernummer: 030/122). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_87_

- multiprofessionelle_neurologische_rehabilitation.pdf [Abruf am: 17. Dezember 2015].
- DGN (Hrsg.) (2014) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Entwicklungsstufe: S2e. Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014. Gültig bis 2017. (AWMF-Registernummer: 030/050). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [Abruf am: 04. November 2015].
- DGN (Hrsg.) (2015) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Entwicklungsstufe: S1. Veröffentlicht September 2012, Ergänzt 7.1.2014, Gültig bis 31. Dezember 2016. (AWMF-Registernummer: 030/114). Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114_S1_Neuropathischer_Schmerzen_Therapie_2014-01.pdf [Abruf am: 18. Dezember 2015].
- DGPpN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg. für die Leitliniengruppe Unipolare Depression) (2009) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt verändert: Juni 2015. DOI: 10.6101/AZQ/000240. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005k_Unipolare_Depression-2015-07_verlaengert.pdf [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- DIMDI (2014) ICD-10-GM Version 2015: Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99): Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09). Letzte Aktualisierung: 19. September 2014. Köln. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-f00-f09.htm> [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- DMSG (2014) msregister. Hannover: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/msregister/> [Abruf am: 03. Februar 2016].
- DMSG (2004): Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose – Aktuelle Therapieempfehlungen. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Hannover: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.
- DMSG Berlin e.V. (2015) Rehabilitation. Berlin. <http://www.dmsg-berlin.de/multiple-sklerose/rehabilitation.html> [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G (2013) Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH (2008a) Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131(Pt 3), 808-817. DOI: 10.1093/brain/awm329.
- Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkil KA, Thompson AJ, Miller DH (2008b) Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 64(3), 247-254. DOI: 10.1002/ana.21423.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnauer Michel D, Schmirigk S, Zettl UK, Rieckmann P (2008) Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt* 105(7), 113-119. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0113.
- Fricke U, Beck T (2014) Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen. Bd. 21. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. ISBN: 978-3-8047-3182-0.
- Gajofatto A, Turatti M, Bianchi MR, Forlivesi S, Gobbin F, Azzara A, Monaco S, Benedetti MD (2015) Benign multiple sclerosis: physical and cognitive impairment follow distinct evolutions. *Acta Neurol Scand* 133(3), 183-191. DOI: 10.1111/ane.12442.
- Galushko M, Golla H, Strupp J, Karch U, Kaiser C, Ernstmann N, Pfaff H, Ostgathe C, Voltz R (2014) Unmet needs of patients feeling severely affected by multiple sclerosis in Germany: a qualitative study. *J Palliat Med* 17(3), 274-281. DOI: 10.1089/jpm.2013.0497.
- Gauggel S (2003) Grundlagen und Empirie der Neuropsychologischen Therapie: Neuropsychotherapie oder Hirnjogging? *Z Neuropsychol* 14(4), 217-246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/1016-264X.14.4.217>.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Rehabilitations-Richtlinie: Vereinfachung Verordnungsverfahren/Qualifikationsanforderungen. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2361/2015-10-15_Re-RL_Vereinfachung-Verordnungsverf.pdf [Abruf am: 10. Februar 2016].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2011) Merkblatt Genehmigung langfristiger Heilmittelbehandlungen nach § 32 Abs. 1a SGB V in Verbindung mit § 8 Abs. 5 Heilmittel-Richtlinie. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3382/2013-09-19_Heilm-RL_Merkblatt%20mit%20Anlage.pdf [Abruf am: 10. Februar 2016].
- Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. (2013) Was ist Neuropsychologie? Letzte Aktualisierung: 24. Juni 2013. Fulda. http://www.gnp.de/_de/fs-Was-ist-Neuropsychologie.php [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. (2015) Zertifizierte Neuropsychologen der GNP – Behandlerliste. 22.09.2015: 287 Einträge. 36001 Fulda: Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. http://www.gnp.de/_de/fs-Behandlerliste.php [Abruf am: 22. September 2015].
- Glaeske G, Schicktanz C (2014) BARMER GEK Arzneimittelreport 2014: Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2012 bis 2013. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd. 26. Siegburg: Asgard Verlagsservice. ISBN: 978-3-943-74491-0. http://www.zes.uni-bremen.de/uploads/News/2014/140526_AMReport_2014_Internet.pdf [Abruf am: 18. August 2014].

- Goecker D, Rösing D, Beier KM (2006) Der Einfluss neurologischer Erkrankungen auf Partnerschaft und Sexualität: Unter besonderer Berücksichtigung der Multiplen Sklerose und des Morbus Parkinson. *Urologe* 45(8), 992-998. DOI: 10.1007/s00120-006-1094-7.
- Gold R, Hartung HP, Stangel M, Wiendl H, Zipp F (2012) Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. *Akt Neurol* 39(7), 342-350. DOI: 10.1055/s-0032-1305248.
- Golla H, Galushko M, Pfaff H, Voltz R (2012) Unmet needs of severely affected multiple sclerosis patients: the health professionals' view. *Palliat Med* 26(2), 139-151. DOI: 10.1177/0269216311401465.
- Gorenoi V, Schonermark MP, Hagen A (2008) Interventions for enhancing medication compliance/adherence with benefits in treatment outcomes. *GMS Health Technol Assess* 3, Doc14. ISSN: 1861-8863.
- Grosch M (2015) Engpassberuf Physiotherapie. https://physiotherapeuten.de/engpassberuf-physiotherapie/#.VnKvc_nhCig [Abruf am: 17. Dezember 2015].
- Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T (2012) Use and acceptance of electronic communication by patients with multiple sclerosis: a multicenter questionnaire study. *J Med Internet Res* 14(5), e135. DOI: 10.2196/jmir.2133.
- Hansen K, Schussel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R, Pohlau D, Schmitz N, Kugler J (2015) Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 10(7), e0133279. DOI: 10.1371/journal.pone.0133279.
- Hapfelmeier A, Dippel FW, Schinzel S, Holz B, Seiffert A, Mäurer M (2013) Aktuelle Aspekte zur Versorgungssituation und zu den Behandlungskosten bei Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag* 19, 210-216. DOI: 10.1055/s-0033-1335883.
- Häussler B, Höer A, de Millas C (Hrsg.) (2015) *Arzneimittel-Atlas 2015: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*. Berlin: IGES Institut GmbH. ISBN: 978-3-9808407-5-0.
- Häussler B, Höer A, Hempel E (Hrsg.) (2014) *Arzneimittel-Atlas 2014: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. ISBN: 978-3-662-43446-8.
- Heesen C, Bruce J, Feys P, Sastre-Garriga J, Solari A, Eliasson L, Matthews V, Hausmann B, Ross AP, Asano M, Imonen-Charalambous K, Kopke S, Clyne W, Bissell P (2014) Adherence in multiple sclerosis (ADAMS): classification, relevance, and research needs. A meeting report. *Mult Scler* 20(13), 1795-1798. DOI: 10.1177/135245814531348.
- Heesen C, Berger B, Hamann J, Kasper J (2006) Empowerment, Adhärenz, evidenzbasierte Patienteninformation und partizipative Entscheidungsfindung bei MS – Schlagworte oder Wegweiser? *Neurol Rehabil* 12(4), 232-238
- Heesen C, Stückrath E, Köpke S, Hauptmann B, Henze T (2010) Rehabilitation bei Multipler Sklerose in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage. *Aktuelle Neurologie* 37, 4-9.
- Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R (2012) Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 5(5), 247-253. DOI: 10.1177/1756285612453192.
- Hellwig K, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schmirigk S, Chwodiauer V, Gold R (2008) Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand* 118(1), 24-28. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00978.x.
- Hellwig K, Gold R (2008) Breastfeeding and multiple sclerosis in a German cohort. *Mult Scler* 14(5), 718. DOI: 10.1177/1352458507087847.
- Henze T, Flachenecker P, Zettl U (2013) Bedeutung und Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose: Ergebnisse der MOVE-1-Studie. *Nervenarzt* 84(2), 214-222. DOI: 10.1007/s00115-012-3724-1.
- Höer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrmann L, Ahrens H, Carl G, Sigel KO, Osowski U, Klein M, Bless HH (2014) Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Serv Res* 14, 381. DOI: 10.1186/1472-6963-14-381.
- Hurwitz BJ (2011) Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurol* 76(1 Suppl 1), S7-13. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820502f6.
- IGES Institut (2014) Neurologische und psychiatrische Versorgung aus sektorenübergreifender Perspektive. Studie im Auftrag von Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN), Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) / Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Ergebnisbericht. Berlin: IGES Institut
- InEK (2015) G-DRG-Browser 2013_2014. Siegburg: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus http://www.gdrg.de/cms/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG [Abruf am: 29. Oktober 2015].
- Kasten E, Eder R, Robra B-P, Sabel BA (1997) Der Bedarf an ambulanter neuropsychologischer Behandlung. *Neuropsychol* 8(1), 72-85. ISSN: 1016-264X.
- Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kuck M, Grams L, Horstmann H, Windhagen A (2015) Effects of a Short Physical Exercise Intervention on Patients with Multiple Sclerosis (MS). *Int J Mol Sci* 16(7), 15761-15775. DOI: 10.3390/ijms160715761.
- Khan F, Amatya B, Kesselring J, Galea MP (2015) Telerehabilitation for persons with multiple sclerosis. A Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med* 51(3), 311-325. ISSN: 1973-9087.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T (2007) Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Syst Rev* (2), CD006036. DOI: 10.1002/14651858.CD006036.pub2.
- Khil L, Flachenecker P, Zettl U, Elias W, Freidl M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schmirigk S, Rieckmann P (2009) Update on the German MS Register - Immunotherapy and drug discontinuation. 19th Meeting of the European Neurological Society, 20.06.2009-24.06.2009.

- Kopke S, Kern S, Ziemssen T, Berghoff M, Kleiter I, Marziniak M, Paul F, Vettorazzi E, Pottgen J, Fischer K, Kasper J, Heesen C (2014) Evidence-based patient information programme in early multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(4), 411-418. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306441.
- Kopke S, Richter T, Kasper J, Muhlhauser I, Flachenecker P, Heesen C (2012) Implementation of a patient education program on multiple sclerosis relapse management. *Patient Educ Couns* 86(1), 91-97. DOI: 10.1016/j.pec.2011.03.013.
- KV Hessen (2014) Qualitätssicherung und Genehmigungspflicht. Neuropsychologische Therapie. Frankfurt: Kasernenärztliche Vereinigung Hessen <http://www.kvhessen.de/fuer-unsere-mitglieder/qualitaet/qualitaets-sicherung-und-genehmigungspflicht/neuropsychologische-therapie/> [Abruf am: 15.09.2015].
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW (2013) Effects of Exercise Training on Fitness, Mobility, Fatigue, and Health-Related Quality of Life Among Adults With Multiple Sclerosis: A Systematic Review to Inform Guideline Development. *Arch Phys Med Rehabil* 94(9), 1800-1828. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.04.020.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurol* 83(3), 278-286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- Maurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdorfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S, TYPIC Study Investigators (2011) Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol* 18(8), 1036-1045. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03313.x.
- Mühlig S, Rother A, Neumann-Thiele A, Scheurich A (2009) Zur Versorgungssituation im Bereich der ambulanten neuropsychologischen Therapie - eine bundesweite Totalerhebung. *Z Neuropsychol* 20(2), 93-107. DOI: 10.1024/1016-264X.20.2.93.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P (2013) Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 10. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Nagaraj K, Taly AB, Gupta A, Prasad C, Christopher R (2013) Depression and sleep disturbances in patients with multiple sclerosis and correlation with associated fatigue. *J Neurosci Rural Pract* 4(4), 387-391. DOI: 10.4103/0976-3147.120201.
- O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J (2008) Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 89(4), 761-769. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.10.019.
- Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK (2015) [Fatigue in patients with multiple sclerosis—pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 83(4), 211-220. DOI: 10.1055/s-0034-1399353.
- Pearson M, Dieberg G, Smart N (2015) Exercise as a Therapy for Improvement of Walking Ability in Adults With Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 96(7), 1339-1348. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.02.011.
- Pecori C, Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pasto L, Razzolini L, Sturchio A, De Giglio L, Pozzilli C, Paolicelli D, Trojano M, Marrosu MG, Patti F, Mancardi GL, Solaro C, Totaro R, Tola MR, De Luca G, Lugaresi A, Moiola L, Martinelli V, Comi G, Amato MP, MS Study Group of the Italian Neurological Society (2014) Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 14, 114. DOI: 10.1186/1471-2377-14-114.
- Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radu EW (2006) Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *J Physiol, Paris* 99(4-6), 455-462. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2006.03.008.
- Pottgen J, Lau S, Penner I, Heesen C, Moritz S (2015) Managing Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis: Pilot Study on a Standardized Metacognitive Intervention. *Int J MS Care* 17(3), 130-137. DOI: 10.7224/1537-2073.2014-015.
- Remington G, Rodriguez Y, Logan D, Williamson C, Treadaway K (2013): Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 15(1), 36-45. DOI: 10.7224/1537-2073.2011-038.
- Rommer PS, Buckow K, Ellenberger D, Friede T, Pitschnau-Michel D, Fuge J, Stuve O, Zettl UK, German Multiple Sclerosis Registry of the German National Multiple Sclerosis Society (2015) Patients characteristics influencing the longitudinal utilization of steroids in multiple sclerosis - an observational study. *Eur J Clin Invest* 45(6), 587-593. DOI: 10.1111/eci.12450.
- Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI (2014) Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD009131. DOI: 10.1002/14651858.CD009131.pub3.
- Russel WR, Palfrey G (1969) Disseminated sclerosis: rest-exercise therapy a progress report. *Physiother* 55(8), 306-310.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014) Bedarfsgerechte Versorgung - Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf [Abruf am: 30. April 2015].

- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC (2014) Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(1), 67-75. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304333.
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC (2010) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 133(Pt 7), 1914-1929. DOI: 10.1093/brain/awq118.
- Schubert I, Koster I, Kupper-Nybelen J, Ihle P (2008) [Health services research based on routine data generated by the SHI. Potential uses of health insurance fund data in health services research]. *Bundesgesundheitsblatt* 51(10), 1095-1105. DOI: 10.1007/s00103-008-0644-0.
- Schwabe U, Paffrath D (2014) *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. ISBN: 978-3-662-43487-1.
- Simonow A (2015) Multiple Sklerose: Was hilft jenseits von Medikamenten?- MS-Komplexbehandlung oder Reha? – [Präsentation] 14. Hamburger MS -Forum. 30. Mai 2015. Hamburg-Schnelsen. http://www.dmsg-hamburg.de/wp-content/uploads/2015/06/DMSG-HH_20153005.pdf [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Spitzenverbände der Krankenkassen, Bundesarbeitsgemeinschaft der Heilmittelverbände e.V. (BHV), Deutscher Bundesverband der Atem- S-uSi, Lehrervereinigung Schlaffhorst-Andersen e.V. (dba), Deutscher Bundesverband der akademischen Sprachtherapeuten e.V. (dbs) (2006) Anlage 1a zu den Rahmenempfehlungen nach § 125 Abs. 1 SGB V vom 1. August 2001 in der Fassung vom 1. Juni 2006: Leistungsbeschreibung Physiotherapie. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/heilmittel/heilmittel_rahmenempfehlungen/125_Anlage_1a_2008.pdf [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC (2015) Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 8(1), 3-13. DOI: 10.1177/1756285614560733.
- Statistisches Bundesamt (2013) *Gesundheit. Grunddaten der Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen. Fachserie 12 Reihe 6.1.2*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
- Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipolotti L, Ron M (2008) Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler* 14(2), 197-204. DOI: 10.1177/1352458507082353.
- Tallner A, Mäurer M, Pfeifer K (2013) Multiple Sklerose und körperliche Aktivität: Eine historische Betrachtung. *Der Nervenarzt* 84(10), 1238-1244. DOI: 10.1007/s00115-013-3838-0.
- Tarrants M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ (2011) The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2011, 271321. DOI: 10.1155/2011/271321.
- Twook S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pohlau D, Kugler J (2007) Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. *Curr Med Res Opin* 23(6), 1209-1215. DOI: 10.1185/030079907X188125.
- Vogel H-P (2015) Die Behandlung der Multiplen Sklerose – der Stand heute. *Arzneiverordnung in der Praxis* 42(1).
- Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis K, Penner I (2008) Wirksamkeit eines neu entwickelten kognitiven Trainingsprogramms bei MS. *Neurol Rehabil* 14(2), 95-103.
- Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stocklin M, Gschwind L, Opwis K, Penner IK (2009) Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci* 27(3), 225-235. DOI: 10.3233/RNN-2009-0473.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 (Pt 1), 133-146. ISSN: 0006-895.
- Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, Lichtenstein P, Hillert J (2014) Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain* 137(Pt 3), 770-778. DOI: 10.1093/brain/awt356.
- Wiendl H, Kieseier BC, Brandt T, (Hrsg), Hohlfeld R, (Hrsg.), Noth J, (Hrsg.), Reichmann H, (Hrsg) (2010) *Multiple Sklerose. Klinik, Diagnose und Therapie*. München: Kohlhammer. ISBN: 978-3170184633.
- Wiendl H, Meuth SG (2015) Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs* 75(9), 947-977. DOI: 10.1007/s40265-015-0411-0.
- Wilson LS, Loucks A, Gipson G, Zhong L, Bui C, Miller E, Owen M, Pelletier D, Goodin D, Waubant E, McCulloch CE (2015) Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. *Int J MS Care* 17(2), 74-82. DOI: 10.7224/1537-2073.2013-053.
- Windt R (2014): Multiple Sklerose - Neue Therapieoptionen. In: Glaeske G & Schickantz C: *BARMER GEK Arzneimittelreport 2014. Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2012 bis 2013*. BARMER GEK.
- World Health Organization (2005) *Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit*. Köln: DIMDI.
- Yermakov S, Davis M, Calnan M, Fay M, Cox-Buckley B, Sarda S, Duh MS, Iyer R (2015) Impact of increasing adherence to disease-modifying therapies on healthcare resource utilization and direct medical and indirect work loss costs for patients with multiple sclerosis. *Journal Med Econ* 18(9), 1-10. DOI: 10.3111/13696998.2015.1044276.

Gesundheitsökonomische Aspekte der Versorgung der Multiplen Sklerose

Anne Zimmermann, Tonio Schönfelder

- 5.1 Datenlage – 97**
- 5.2 Direkte Kosten – 98**
 - 5.2.1 Direkte medizinische Kosten – 99
 - 5.2.2 Direkte nicht-medizinische Kosten – 101
- 5.3 Indirekte Kosten – 102**
- 5.4 Intangible Kosten – 104**
- 5.5 Krankheitslast – 106**
- 5.6 Finanzierung, Vergütung und Regularien der Arzneimittelversorgung – 108**
 - 5.6.1 Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich – 108
 - 5.6.2 Vergütung stationärer Leistungen – 108
 - 5.6.3 Vergütung ambulanter Leistungen – 109
 - 5.6.4 Regulatorische Aspekte der Arzneimittelversorgung – 109
- Literatur – 112**

Zusammenfassung

Die Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose ist mit hohen Gesundheitsausgaben verbunden. Die jährlichen direkten Durchschnittskosten liegen zwischen 21.932 € bis 23.087 € pro Patient. Diese variieren in Abhängigkeit von der Verlaufsform, dem Behinderungsgrad und der Schubaktivität. Mit einem Anteil von rund 60 % bilden die Arzneimittel den größten Kostenblock innerhalb der direkten medizinischen Kosten, gefolgt von den Kosten für stationäre und ambulante Leistungen. Mit zunehmendem Behinderungsgrad gewinnen die direkten nicht-medizinischen Ausgaben an Bedeutung, insbesondere durch steigende Kosten für die informelle Pflege. Die jährlichen indirekten Kosten der Multiplen Sklerose variieren je nach Studie zwischen 16.911 € bis 19.384 € pro Patient. Der größte Anteil an den indirekten Kosten entsteht infolge von Erwerbsminderung bzw. Frühverrentung. Gemäß einer Analyse von Abrechnungsdaten gesetzlich Krankenversicherter bezogen im Jahr 2010 fast 50 % der Patienten mit Multipler Sklerose eine Erwerbsminderungsrente im Vergleich zu rund 3 % in der Gesamtbevölkerung. Mit zunehmender Schubaktivität steigen die Ausgaben an. Studien schätzen die direkten und indirekten Kosten eines Schubes auf 2.955 € bis 5.249 € pro Patient. Die Schubprophylaxe hat somit besondere Bedeutung in der Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose im Kontext begrenzter finanzieller Ressourcen. Die intangiblen Kosten werden auf durchschnittlich 10.000 € pro Patient geschätzt. Die größte Krankheitslast verursacht die Multiple Sklerose bei Patienten im Alter zwischen 30 bis 59 Jahren.

Im folgenden Kapitel werden gesundheitsökonomische Aspekte der Multiplen Sklerose (MS) dargestellt. Dazu zählt die Betrachtung der direkten, indirekten und intangiblen Kosten, soweit die vorhandene Daten- und Studienlage dies zulässt. Im Anschluss werden verschiedene Aspekte der Finanzierung und Vergütung beschrieben, u. a. auch die Nutzenbewertungsverfahren von MS-Arzneimitteln.

Direkte Kosten bezeichnen den Ressourcenverbrauch, der mit der Ausführung oder Anwendung einer Gesundheitsleistung verbunden ist (Graf von der Schulenburg u. Greiner 2007; IQWiG 2009). Dazu zählen beispielsweise Kosten für Arzneimittel,

für diagnostische Leistungen wie die Liquoruntersuchung und die Durchführung einer Magnetresonanztomografie (MRT) sowie die Behandlung in einer Fachklinik für Patienten mit MS. Indirekte Krankheitskosten umfassen den mittelbar mit einer Krankheit verbundenen Ressourcenverlust (Statistisches Bundesamt 2010). Diese Kosten belasten Dritte in der Gesellschaft und somit nicht die Krankenkasse, weitere Kostenträger oder die Patienten selbst (Graf von der Schulenburg u. Greiner 2007). Sie entstehen durch Produktivitätsausfälle in Folge von Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod (IQWiG 2009). Intangible Kosten in gesundheitsökonomischen Evaluationen stellen eine Bewertung von krankheitsbedingten Einschränkungen wie beispielsweise Schmerzen, Depressionen oder den Verlust an Lebensqualität dar (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015a).

Zur Analyse der ökonomischen Belastung der MS stehen keine sektorenübergreifenden aggregierten Daten zur Verfügung. Die für diesen Zweck geeigneten Krankheitskostendaten des Statistischen Bundesamtes sind für MS nicht abrufbar. Daher basiert die folgende gesundheitsökonomische Betrachtung ausschließlich auf Kostenstudien. Bei der Auswertung dieser Studien muss berücksichtigt werden, dass deren Qualität sehr eng mit den einbezogenen Daten und der Studienmethodik zusammenhängt. Ein Vergleich zwischen den Studien ist oftmals schwierig, da u. a. unterschiedliche Zeitperioden und Kostenkomponenten betrachtet werden (Evers et al. 2004). Krankheitskostenstudien zur MS in Deutschland werden zu Beginn des folgenden Abschnitts beschrieben. Diese Kostenstudien werden für die Darstellung der direkten und indirekten Kosten herangezogen und ggf. mit weiteren Studien zu einzelnen Kostenkomponenten ergänzt.

In den Kostenstudien zur MS in Deutschland überwiegt die gesellschaftliche Perspektive. Diese gilt als die umfassendste Kostenbetrachtung, da sämtliche Kosten eingeschlossen werden, ohne Berücksichtigung des jeweiligen Kostenträgers (IQWiG 2009). Wenn die Datenlage es ermöglicht, werden in Einzelfällen zusätzlich die Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abgebildet.

Tab. 5.1 Merkmale der Kostenstudien zur MS in Deutschland. (IGES – Hapfelmeier et al. (2013); Karampampa et al. (2012a); Karampampa et al. (2012b); Kobelt et al. (2006); Reese et al. (2011))

Erstautor	Kobelt, 2006	Karampampa, 2012	Reese, 2011	Hapfelmeier, 2013
Stichprobe (n)	2.973	244	144	3.007
Jahr der Kosten-schätzung	2005	2009	2009	2009–2010
Datenerhebung	Befragung	Befragung	Befragung	Routinedaten
Rekrutierung	3 Kliniken, 3 Privatpraxen, Patientendatenbank	MS-Behandlungs-zentren	MS-Ambulanz	–
Alter in Jahren (\bar{x})	45,1 ± 11,1	41,2 ± 9,9	41,7 ± 11,3	k. A.
EDSS-Wert (\bar{x})	3,8 ± 2,3	1,8 ± 1,8	3,5 ± 2,0	k. A.
MS-Verlaufsform	RRMS: 40% SPMS+PPMS: 47% NO: 13%	RRMS: 65% SPMS: 13% PPMS: 8% NO: 14%	RRMS: 67% SPMS: 28% PPMS: 5%	k. A.

k. A.: keine Angabe, RRMS: schubförmig-remittierende MS; SPMS: sekundär-progrediente MS, PPMS: primär-progrediente MS; NO: Verlaufsform unbekannt oder nicht angegeben, \bar{x} : Durchschnitt

Anmerkungen: Zum Vergleich die Merkmale des DMSG-Datensatzes 2014: Durchschnittsalter: 45,6 Jahre; durchschnittlicher EDSS-Wert: 3,5; MS-Verlaufsformen: RRMS 59 %; SPMS 26 %, PPMS 8 %, KIS 4 %, Unbekannte Verlaufsform 4 % (msfp 2014)

5.1 Datenlage

Mittels einer strukturierten Literaturrecherche konnten insgesamt vier Krankheitskostenstudien identifiziert werden, die Daten zu den Kosten der MS in Deutschland liefern. Studien, die Daten vor dem Jahr 2000 erhoben haben, wurden aufgrund ihrer fehlenden Aktualität ausgeschlossen. Eine Übersicht der Studien und ihrer Merkmale ist in **Tab. 5.1** dargestellt.

Die internationale Krankheitskostenstudie von Kobelt et al. (2006) hat Daten von 2.973 Patienten mit MS in Deutschland erhoben. Die Patienten wurden über drei Kliniken, drei auf MS spezialisierten Privatpraxen sowie über eine Patientendatenbank rekrutiert und schriftlich befragt. Die Kostenberechnung aus gesellschaftlicher Perspektive beinhaltet direkte und indirekte Kosten für das Jahr 2005.

Die internationale Studie TRIBUNE (Treatment Experience, Burden and Unmet Needs of MS) liefert die aktuellsten Daten zu den Kosten der MS (Karampampa et al. 2012a). In Deutschland wurden

dafür 244 Patienten über MS-Behandlungszentren rekrutiert und schriftlich befragt (Karampampa et al. 2012b). Die genaue Anzahl und Lage der Behandlungszentren ist nicht angegeben. Die Studie schätzt die direkten und indirekten gesellschaftlichen Kosten der MS für das Jahr 2009 in Abhängigkeit der Verlaufsform und des Behinderungsgrads. Eine Darstellung der Gesamtkosten für einen durchschnittlichen Patienten mit MS erfolgt nicht.

Für die Kostenstudie von Reese et al. (2011) wurden in den Jahren 2007 und 2008 144 Patienten in der MS-Ambulanz des Universitätsklinikums Marburg rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte durch eine Befragung der Patienten. Die Studie schätzt die gesellschaftlichen direkten und indirekten Kosten für das Jahr 2009. Die Kostenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von drei Monaten. Daher wurden die Angaben zur Vergleichbarkeit mit den anderen Kostenstudien auf ein Jahr hochgerechnet.

Bei der Studie von Hapfelmeier et al. (2013) handelt es sich um eine Analyse von Abrechnungsdaten der GKV. Die Studie ermittelt die direkten

Kosten für Arzneimittel, Arzt- und Krankenhausbehandlungen in Abhängigkeit des eingesetzten immunmodulatorischen Arzneimittels für die Jahre 2009 und 2010. Für die Analyse standen Daten von ca. 1 Mio. Versicherten zur Verfügung. Die Ergebnisse basieren auf einer repräsentativen Stichprobe von 3.007 durchgehend Versicherten mit einer gesicherten MS-Diagnose (ICD-10-Code: G35). Patienten mit einer gesicherten MS-Diagnose werden in der Studie definiert als Patienten mit mindestens zwei MS-Diagnosen oder mindestens einer MS-Diagnose und zusätzlich einer Verordnung eines immunmodulatorisch wirksamen Arzneimittels zur MS-Therapie (Hapfelmeier et al. 2013). Die Betrachtungsperspektive ist in diesem Fall die GKV (■ Tab. 5.1).

➤ **Ein direkter Vergleich der Kosten zwischen den Studien ist nur eingeschränkt möglich, da sich die Studien u. a. hinsichtlich der Abdeckung und Aktualität der Daten sowie der Zusammensetzung der Studienpopulation unterscheiden bzw. relevante Angaben zur Interpretation der Daten fehlen.**

Kobelt et al. (2006) liefern flächendeckende Daten für die MS-Population in Deutschland für das Jahr 2005, die im Hinblick auf Alter und EDSS-Wert (► Kap. 3) ähnlich zum DMSG-Datensatz (msfp 2014) sind. Bei der Studie von Karampampa et al. (2012) ist unklar, wie viele und welche Behandlungszentren in die Studie involviert wurden. Es fällt allerdings auf, dass die eingeschlossenen Patienten jünger sind und einen geringeren Behinderungsgrad aufweisen im Vergleich zu den anderen Studien und zum DMSG-Datensatz (msfp 2014). Die Ergebnisse von Reese et al. (2011) basieren auf nur einer MS-Ambulanz und sind somit nur eingeschränkt auf die Grundgesamtheit der Patienten mit MS in Deutschland übertragbar. Hapfelmeier et al. (2013) liefern flächendeckende Abrechnungsdaten für die MS-Population in Deutschland, allerdings sind aufgrund fehlender Angaben zur Studienpopulation (Alter, Behinderungsgrad, Verlaufsform) keine Aussagen zur Repräsentativität der Studienpopulation möglich. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien in den berücksichtigten Kostenarten und ihrer Berechnung. So werden beispielsweise in der Studie von Reese et al. (2011) keine Angaben

zu den Kosten von diagnostischen Verfahren oder ambulanter Pflege gemacht. In der Regel werden in den Studien die zur Berechnung genutzten Datenquellen angegeben, allerdings fehlen oftmals detaillierte Angaben, um die Rechenschritte nachvollziehen zu können. Insbesondere bei den Kosten der informellen Pflege sowie den indirekten Kosten zeigen sich zwischen den Studien Unterschiede in der Vorgehensweise der Kostenberechnung.

5.2 Direkte Kosten

Die direkten Kosten der Behandlung setzen sich zusammen aus direkten medizinischen Kosten und direkten nicht-medizinischen Kosten. Direkte medizinische Kosten entstehen unmittelbar durch den Ressourcenverbrauch im Zusammenhang mit der Gesundheitsversorgung (Graf von der Schulenburg u. Greiner 2007; IQWiG 2009). Dazu zählen Krankenhausaufenthalte, ambulante Arztbesuche, diagnostische Leistungen und Medikamente. Als direkte nicht-medizinische Kosten werden Ausgaben bezeichnet, die unterstützend zur Erstellung der medizinischen Leistung wirken und in Folge der Erkrankung oder Behandlung entstehen. Dazu gehören beispielsweise Transportkosten, Kosten für Anschaffungen und Umbauten, Kosten für eine Haushaltshilfe sowie der bewertete Zeitaufwand von Patienten und pflegenden Angehörigen (Graf von der Schulenburg u. Greiner 2007; IQWiG 2009). Eine Übersicht über die direkten medizinischen und nicht-medizinischen Kosten der MS ist in ■ Tab. 5.2 dargestellt.

Die direkten durchschnittlichen Kosten für einen Patienten mit MS liegen je nach betrachteter Studie zwischen 21.932 € bis 23.087 € (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Sie variieren jedoch in Abhängigkeit von der Verlaufsform, dem Behinderungsgrad und der Schubaktivität (Karampampa et al. 2012b; Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Werden nur die Kosten der GKV betrachtet, d. h. Ausgaben, die den Patienten oder Dritten entstehen, bleiben unberücksichtigt, liegt die Kostenspanne zwischen 15.583 € und 21.376 € pro Patient (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011).

■ **Tab. 5.2** Vergleich der jährlichen direkten Kosten der MS in € pro Patient (IGES – Hapfelmeier et al. (2013); Karampampa et al. (2012b); Kobelt et al. (2006); Reese et al. (2011))

Erstautor und Jahr der Kostenschätzung	Gesellschaftliche Perspektive			GKV-Perspektive
	Kobelt 2005	Karampampa ³ 2009	Reese 2006	Hapfelmeier ⁴ 2009
Kostenarten				
Stationäre Behandlung, inkl. Rehabilitation und Pflege	3.203	1.087–3.162	4.232	1.357–2.578 ⁹
Ambulante Behandlung, inkl. Heilmittelbehandlungen	2.193	655–1.246	1.936	770–1.459 ¹⁰
Ambulante Pflege	903	114–1.707	k. A.	k. A.
Diagnostik	368	78–116	k. A.	k. A.
Medikamente	10.498	10.783–16.450	14.880	6.767
Direkte medizinische Kosten (Summe)	17.165	14.788–21.756	k. A.	k. A.
Anschaffungen und Umbauten ⁵	989	622–2.208	768 ⁷	k. A.
Transport	80	k. A.	k. A.	k. A.
Professionelle Unterstützung ⁶	447	21–491	k. A.	k. A.
Informelle Pflege	4.407	1.482–12.919	k. A.	k. A.
Direkte nicht-medizinische Kosten (Summe)	5.922	2.612–14.887	k. A.	k. A.
Direkte Kosten (Summe)	23.087	17.400–35.280	21.932 ⁸	k. A.

¹ Bei der gesellschaftlichen Perspektive werden sämtliche Kosten eingeschlossen, ohne Berücksichtigung des jeweiligen Kostenträgers (einschließlich der Kosten für Patienten).

² Bei der GKV-Perspektive werden nur Kosten, die der gesetzlichen Krankenkasse entstehen, berücksichtigt.

³ Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit der MS-Verlaufsform.

⁴ Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit vom eingesetzten immunmodulatorischen Arzneimittel.

⁵ Beinhaltet Kosten für Hilfsmittel wie z. B. Gehilfen und Rollstühle sowie Anpassungen z. B. im Auto oder Haus.

⁶ Beinhaltet Kosten für eine Haushaltshilfe oder ambulant tätige Krankenschwester.

⁷ In der Studie von Reese et al. (2012) wird dieser Kostenblock den direkten Kosten zugeordnet.

⁸ Zuzahlungen (Copayments) von 140 € werden nicht separat aufgeführt, sind jedoch in den direkten Kosten enthalten.

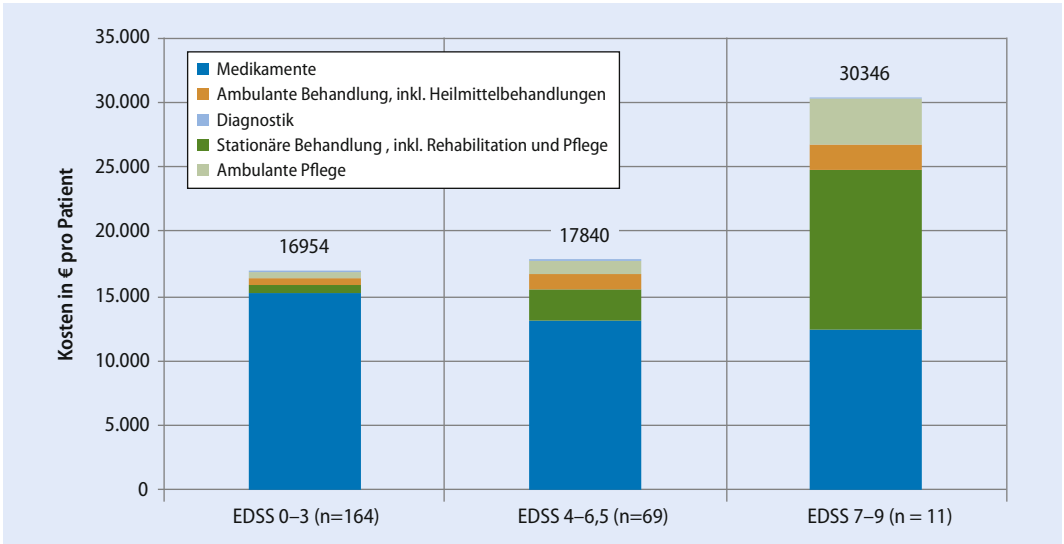
⁹ Kosten für die stationäre Rehabilitation und Pflege wurden nicht berücksichtigt.

¹⁰ Kosten für Heilmittelbehandlungen wurden nicht berücksichtigt.

5.2.1 Direkte medizinische Kosten

Kobelt et al. (2006) geben die direkten medizinischen Kosten der MS mit durchschnittlich 17.165 € pro Patient an. Die Kosten variieren jedoch in Abhängigkeit der Verlaufsform, wobei diesbezügliche Studienergebnisse nicht konsistent sind (Karampampa et al. 2012b; Reese et al. 2011). In der Studie von Karampampa et al. (2012) verursachen Patienten mit sekundär-progredienter MS (SPMS) aufgrund der höheren Ausgaben für Arzneimittel und

stationärer sowie ambulanter Behandlung mit rund 21.800 € die höchsten direkten medizinischen Kosten im Vergleich zu den anderen Verlaufsformen. Für schubförmig-remittierende MS (RRMS) werden Kosten von rund 17.800 Euro angegeben und für primär-progrediente (PPMS) rund 16.800 € (Karampampa et al. 2012b). In der Studie von Reese et al. (2011) sind stattdessen die Kosten (exkl. Kosten für Pflege und diagnostische Verfahren) für Patienten mit RRMS am höchsten, möglicherweise aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit Im-



▣ **Abb. 5.1** Jährliche direkte medizinische Kosten der MS nach Behinderungsgrad in 2009
Quelle: IGES – Karampampa et al. (2012b)

muntherapie (89 %) und den damit verbundenen hohen Arzneimittelkosten. Patienten mit PPMS verursachen auch in dieser Studie die geringsten direkten medizinischen Kosten (Reese et al. 2011).

Ausgelöst durch einen höheren Behinderungsgrad steigen die direkten medizinischen Kosten von Patienten mit MS aufgrund zunehmender stationärer und pflegerischer Leistungen an (▣ Abb. 5.1).

Darüber hinaus verursachen Patienten mit Schüben höhere direkte medizinische Kosten als Patienten ohne Schubaktivität, insbesondere durch höhere Ausgaben für stationäre und ambulante Behandlungen (Karampampa et al. 2012b; Kobelt et al. 2006). Kobelt et al. geben die Gesamtkosten eines Schubes für Patienten mit einem EDSS-Wert < 5 mit 2.955 € an (Kobelt et al. 2006). Karampampa et al. schätzen den durchschnittlichen Kostenunterschied von Patienten mit RRMS, einem EDSS-Wert ≤ 5 und einem oder mehreren Schüben innerhalb eines Jahres im Vergleich zu Patienten ohne Schübe auf 5.249 € (Karampampa et al. 2012b). Beide Kostenangaben beinhalten neben den direkten Kosten auch die indirekten Kosten eines Schubes (► Abschn. 5.3). Eine Aufteilung nach Kostenarten lassen die Studiendaten nicht zu.

In allen einbezogenen Studien bilden die Ausgaben für Arzneimittel mit 10.498 € bis 14.880 € den

größten Kostenblock innerhalb der direkten medizinischen Kosten (Karampampa et al. 2012b; Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Eine Ausnahme bildet die Studie von Hapfelmeier et al. (2013) basierend auf der Analyse von Routinedaten der GKV. Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten für alle Patienten mit MS betragen im Jahr 2009 6.767 € und im Jahr 2010 7.083 € pro Patient (Hapfelmeier et al. 2013). Im Vergleich zu den übrigen Studien sind diese Kosten wesentlich niedriger, was vor allem auf einen deutlich geringeren Anteil von Patienten mit Immuntherapie zurückzuführen ist. In den Abrechnungsdaten der GKV liegt der Anteil der Patienten mit MS-Therapeutika bei 41,5 %, während ihr Anteil in den anderen Studien bei 50 %-80 % liegt. Darüber hinaus berücksichtigen die GKV-Daten keine Ausgaben der Patienten für freiverkäufliche Arzneimittel oder Medikamentenzuzahlungen. Arzneimittel, die in den letzten Jahren eingeführt worden sind, wie Fingolimod (Erstzulassung EU 2011), Fampridin (Erstzulassung EU 2011), Teriflunomid (Erstzulassung EU 2013), Alemtuzumab (Erstzulassung EU 2013) und Dimethylfumarat (Erstzulassung EU 2014) (► Abschn. 5.6.4), sind in diesen Kostenberechnungen noch nicht berücksichtigt.

Die Arzneimittelkosten sind – vermutlich aufgrund fehlender Therapieoptionen – bei Patienten

mit PPMS am niedrigsten (Karampampa et al. 2012b; Reese et al. 2011). Mit zunehmendem Behinderungsgrad sinken sie, da die Immuntherapien insbesondere bei Patienten im frühen Krankheitsverlauf mit geringerem Behinderungsgrad eingesetzt werden (siehe ■ Abb. 5.1) (Karampampa et al. 2012b; Reese et al. 2011).

Mit einem Anteil von 88 % verursachen die immunmodulatorischen Arzneimittel (IMA) die meisten Medikamentenkosten. Die durchschnittlichen Kosten für Patienten, die mit einem IMA behandelt werden, lagen bei 14.929 € in 2009 bzw. 15.780 € pro Patient in 2010 (Hapfelmeier et al. 2013). Die Arzneimittelkosten variieren zwischen den IMA stark. Die geringsten jährlichen Kosten verursachen Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden (450 € pro Patient). Die höchsten Kosten verursachen Patienten, die mit Natalizumab (25.104 € pro Patient) behandelt werden. Etwa 11 % der Arzneimittelkosten werden durch sonstige Arzneimittel, insbesondere durch Kortikoide zur Schubbehandlung und Hilfsmittelverordnungen verursacht. Die Kosten für die medikamentöse Symptombehandlung der MS sind mit 1 % gering. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten für Patienten, die symptomatisch behandelt werden, lagen bei 272 € in 2009 und 256 € in 2010 pro Patient (Hapfelmeier et al. 2013). Patienten mit MS geben durchschnittlich zwischen 81 € und 290 € für freiverkäufliche Präparate aus (Karampampa et al. 2012b; Kobelt et al. 2006).

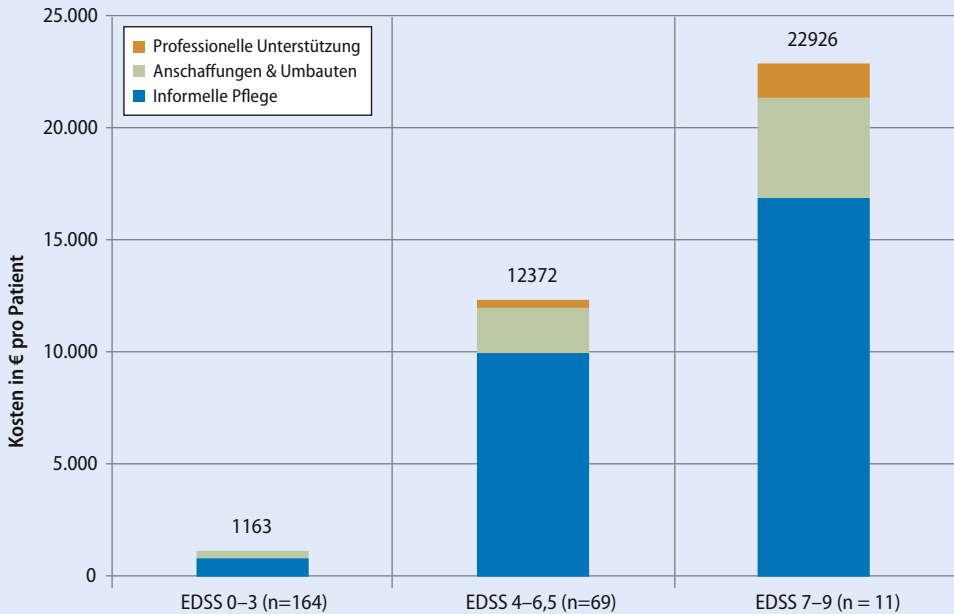
Den zweitgrößten Kostenblock bei den direkten medizinischen Kosten bilden die Ausgaben im stationären Bereich. Die stationären Kosten werden je nach Studie auf 3.203 € bis 4.232 € pro Patient geschätzt (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Die Kostenunterschiede zwischen den Studien sind aufgrund fehlender Angaben schwer nachzuvollziehen, werden aber möglicherweise insbesondere durch unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Kostenschätzung herbeigeführt. Der größte Teil der Kosten wird durch die stationäre Behandlung im Krankenhaus verursacht, hauptsächlich in den neurologischen Abteilungen (Kobelt et al. 2006). Zwischen 23 % bis 32 % der Kosten entstehen im Bereich der stationären Rehabilitation (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Bei den Kosten für stationäre Behandlungen zeigt sich eine große Abhängig-

keit vom Behinderungsgrad der Patienten mit MS; auf Patienten mit höheren Werten auf der EDSS entfallen signifikant höhere Kosten (■ Abb. 5.1). Darüber hinaus verursachen Patienten mit primärprogredienter Verlaufsform (3.162 €) und sekundärprogredienter Verlaufsform (2.316 €) höhere stationäre Kosten als Patienten mit schubförmigem Verlauf (1.455 €) (Karampampa et al. 2012b).

Die durchschnittlichen ambulanten Behandlungskosten liegen je nach betrachteter Studie zwischen 1.936 € und 2.193 € pro Patient (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Die Kosten variieren in Abhängigkeit von der Verlaufsform der MS: Bei Patienten mit unbekannter Verlaufsform oder RRMS sind die ambulanten Behandlungskosten am geringsten. Die ambulanten Kosten steigen in Abhängigkeit vom Ausmaß des Behinderungsgrades (■ Abb. 5.1). Mehr als die Hälfte der Kosten im ambulanten Bereich wird durch Heilmittelbehandlungen wie Physio- oder Ergotherapien verursacht (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Weitere direkte medizinische Kosten entstehen durch Ausgaben für die ambulante Pflege. In der Studie von Kobelt et al. (2006) liegen die ambulanten Pflegekosten bei durchschnittlich 903 € pro Patient. Die Pflegekosten sind für Patienten mit SPMS (491 €) und PPMS (178 €) deutlich höher als bei Patienten mit RRMS (141 €) oder unbekannter Verlaufsform (21 €) (Karampampa et al. 2012b). Sie steigen aufgrund des erhöhten Pflegeaufwands mit zunehmender Behinderung an. Einen geringen Anteil an den direkten medizinischen Kosten haben diagnostische Leistungen. Bei Kobelt et al. (2006) liegen diese Kosten bei 368 € pro Patient. Etwa 80 % davon werden durch Untersuchungen des Kopfes und der Wirbelsäule mittels MRT verursacht, rund 4 % durch die Aufzeichnung evozierter Potenziale und weniger als 1 % der Kosten für diagnostische Leistungen entfallen auf die Liquoruntersuchung (Kobelt et al. 2006).

5.2.2 Direkte nicht-medizinische Kosten

Den größten Kostenfaktor innerhalb der direkten nicht-medizinischen Kosten stellt die informelle Pflege dar (■ Tab. 5.2). Zur Ermittlung wird die Zeit erfasst, die Angehörige oder Freunde mit der Betreuung des an MS Erkrankten verbringen, und die-



▣ **Abb. 5.2** Direkte nicht-medizinische Kosten der MS in 2009

Quelle: IGES – Karampampa et al. (2012b)

se wird mit dem entgangenen Einkommen der Betreuenden bewertet. In der Studie von Kobelt et al. (2006) nehmen 47,5 % der Patienten durchschnittlich 87 Stunden pro Monat pflegerische Leistungen durch Angehörige in Anspruch (Kobelt et al. 2006). Die jährlichen Kosten für die informelle Pflege werden auf durchschnittlich 4.407 € pro Patient geschätzt, sind jedoch stark abhängig vom Grad der Behinderung und konzentrieren sich überwiegend auf die höheren EDSS-Stufen (Karampampa et al. 2012b) (▣ Abb. 5.2).

Die Kosten für Anschaffungen und Umbauten liegen je nach Studie zwischen 768 € und 989 € pro Patient (Kobelt et al. 2006, Reese et al. 2011). Sie steigen mit zunehmender Behinderung stark an (▣ Abb. 5.2).

Weitere direkte nicht-medizinische Kosten entstehen durch die professionelle Unterstützung beispielsweise durch eine Haushaltshilfe oder eine ambulant tätige Krankenschwester. Kobelt et al. (2006) schätzen die Kosten dafür auf 447 € pro Patient. Diese Leistungen werden insbesondere von Patienten mit höherer EDSS-Stufe in Anspruch genom-

men (▣ Abb. 5.2). Transportkosten bilden mit ca. 80 € einen geringen Anteil der direkten nicht-medizinischen Kosten (Kobelt et al. 2006).

5.3 Indirekte Kosten

Die Mehrheit der an MS-Erkrankten erhält die Diagnose zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Somit sind insbesondere jüngere Menschen in ihrer produktiven Lebensphase von der Erkrankung betroffen. Es ist daher davon auszugehen, dass den indirekten krankheitsassoziierten Kosten infolge von Produktivitätsausfällen durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod eine hohe Relevanz zukommt.

Gemäß den Daten des DMSG-Datensatzes aus dem Jahr 2005/2006 sind etwa 37 % der Patienten berufstätig, davon 76 % in Vollzeit (Flachenecker et al. 2008). Knapp 40 % der Patienten beziehen nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 13 Jahren (Durchschnittsalter 44 Jahre) Rentenleistungen aufgrund von krankheitsbedingten Einschränk-

■ **Tab. 5.3** Vergleich der jährlichen indirekten Kosten der MS in € pro Patient aus Kostenstudien (IGES – Karampampa et al. (2012b); Kobelt et al. (2006); Reese et al. (2011))

Erstautor und Jahr der Kostenschätzung	Kobelt 2005	Karampampa ¹ 2009	Reese 2006
Arbeitsunfähigkeit (kurz- und langfristig)	2.137	101 – 1.884	5.188
Teilweise oder vollständige Erwerbsminderung/ Frühberentung	14.774	2.573 – 8.085	13.088
Arbeitslosigkeit	k. A.	k. A.	524
Reduzierung der Wochenarbeitszeit	k. A.	k. A.	584
Indirekte Kosten gesamt	16.911	4.457 – 9.702	19.384

¹ Die Kostenspanne ergibt sich in Abhängigkeit der MS-Verlaufsform

kungen bei der Arbeit (Flachenecker et al. 2008). Der Anteil der Patienten mit Erwerbsminderung steigt in Abhängigkeit vom Alter und dem Behinderungsgrad der Patienten. Bereits 15 % der Patienten mit einem EDSS-Wert von $\leq 3,5$ beziehen Rentenleistungen, obwohl diese Patienten noch gehfähig sind. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass neben den physischen Defiziten auch andere Beschwerden eine Rolle spielen. Probleme in der Mobilität und Motorik gelten als sichere Prädiktoren für eine vorzeitige Berentung (Kern et al. 2013). Darüber hinaus können aber auch andere Symptome den Arbeitsalltag für die Patienten erschweren. Fatigue, Angst, Depressionen, Schmerzen und kognitive Defizite können zu einer eingeschränkten Konzentrations- und Gedächtnisfähigkeit führen. Störungen beim Schlucken und Sprechen erschweren die Kommunikation, und visuelle Tätigkeiten können bei Sehstörungen nur eingeschränkt durchgeführt werden.

Eine Analyse der Abrechnungsdaten von Versicherten der BARMER GEK für das Jahr 2010 kommt zu dem Ergebnis, dass beinahe die Hälfte der Patienten mit MS fast durchgängig eine Erwerbsminderungsrente bezog. In der Gesamtbevölkerung lag dieser Anteil bei 2,9 % (IGES Institut 2014). Die Studie von Kobelt et al. (2006) berichtet ähnliche Daten: der Anteil der Patienten im vorzeitigen Ruhestand infolge der MS lag bei 34 %. Die Patienten waren im Durchschnitt 40 Jahre alt, als sie vorzeitig berentet wurden (Kobelt et al. 2006).

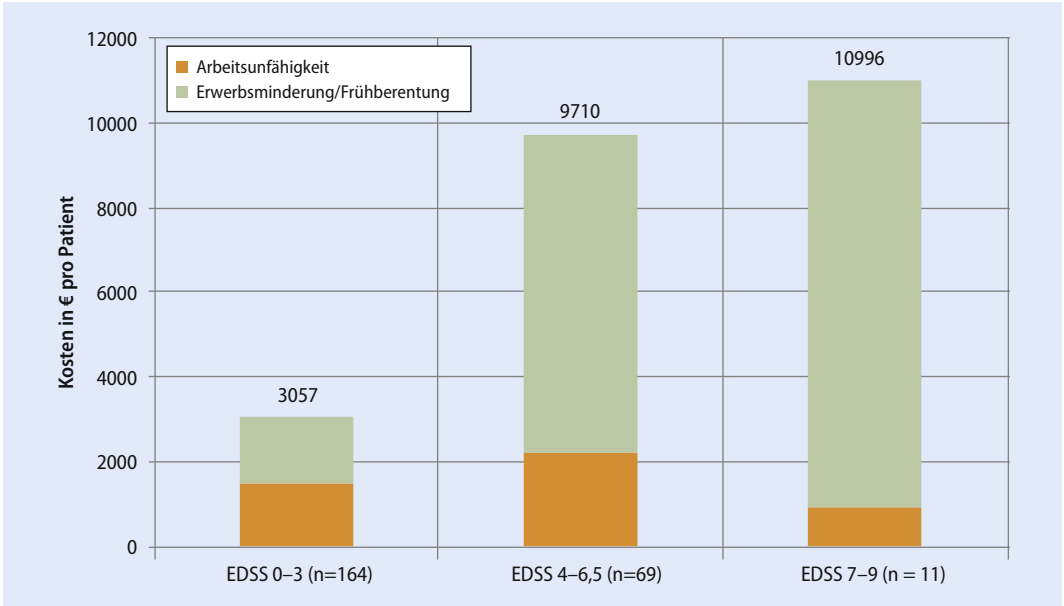
Die Therapien in der Behandlung von Patienten mit MS haben auch das Ziel, eine aktive Teilnahme

des Patienten am Arbeitsleben zu ermöglichen. Versorgungsökonomische Betrachtungen zum langfristigen Nutzen der verschiedenen Therapieansätze sind aktuell nicht verfügbar.

Die sich aus den Produktivitätsverlusten ergebenden indirekten Kosten der MS wurden in verschiedenen Kostenstudien geschätzt. Eine Übersicht der indirekten Kosten für die ausgewählten Studien ist in ■ Tab. 5.3 dargestellt.

Je nach Studie variieren die durchschnittlichen indirekten Kosten für einen Patienten mit MS zwischen 16.911 € und 19.384 € (■ Tab. 5.3) (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). In der Studie von Karampampa et al. (2012b) liegen die indirekten Kosten deutlich niedriger im Vergleich zu den anderen Studien. Ursache dafür ist möglicherweise die jüngere Studienpopulation mit einem geringeren Behinderungsgrad, die infolgedessen auch einen geringeren Anteil von Erkrankten in vorzeitigem Ruhestand aufweist (9 % im Vergleich zu 34 %). Darüber hinaus kommt es zu Abweichungen zwischen den Studien aufgrund unterschiedlicher Ansätze bei der Kostenberechnung.

Den größten Kostenblock innerhalb der indirekten Kosten bilden die Kosten für Rentenleistungen infolge einer teilweisen oder vollständigen Erwerbsminderung. Je nach Studie variieren die Kosten zwischen 13.088 € und 14.774 € pro Patient (Kobelt et al. 2006; Reese et al. 2011). Weitere indirekte Kosten entstehen durch Arbeitsunfähigkeit, Arbeitslosigkeit oder durch die Reduzierung der Arbeitszeit. Die indirekten Kosten unterscheiden



▣ **Abb. 5.3** Indirekte Kosten der MS nach EDSS-Stufe in €, Jahr 2009
Quelle: IGES – Karampampa et al. (2012b)

sich in Abhängigkeit von der Verlaufsform. Patienten mit progredienter Verlaufsform verursachen höhere indirekte Kosten als Patienten mit RRMS, ausgelöst vor allem durch höhere Kosten infolge der Erwerbsminderung (Karampampa et al. 2012b; Reese et al. 2011). Darüber hinaus steigen die indirekten Kosten in Abhängigkeit vom Behinderungsgrad (▣ Abb. 5.3).

Die indirekten Kosten sind auch für Patienten mit Schüben höher als bei Patienten ohne Schubaktivität, insbesondere durch höhere Kosten infolge von Arbeitsunfähigkeit (Kobelt et al. 2006).

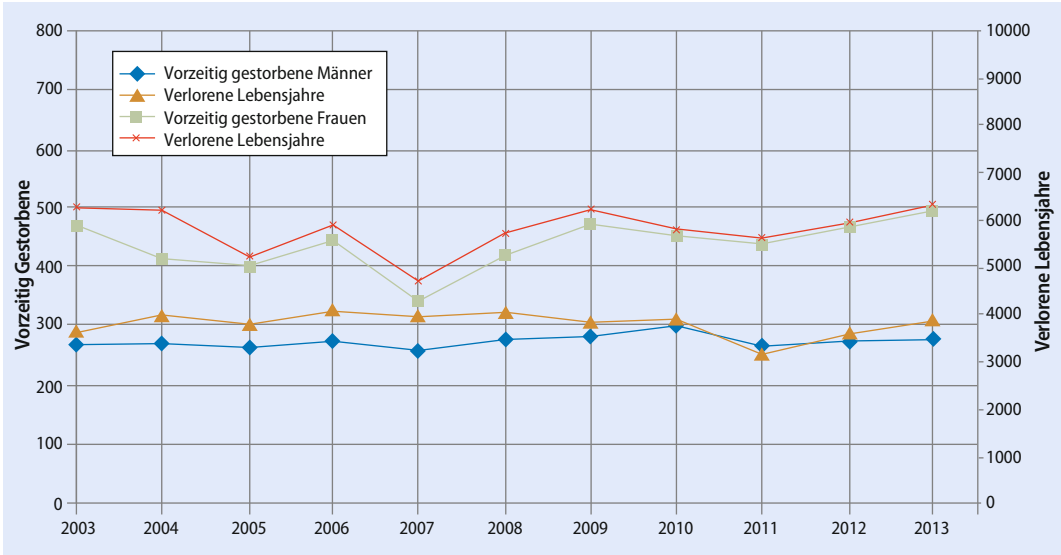
Ein weiterer Indikator für die indirekten krankheitsassoziierten Kosten ist die vorzeitige Mortalität auf Basis der potenziell verlorenen Lebensjahre (Potential Years of Life Lost) durch eine Krankheit (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015a; Graf von der Schulenburg u. Greiner 2007). Dabei wird auch die nicht-erwerbstätige Bevölkerung in die ökonomische Betrachtung mit einbezogen (Löwel et al. 2006). Errechnet werden die verlorenen Lebensjahre als Differenz aus dem tatsächlichen Sterbealter und dem 70. Lebensjahr (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015b). Es wird angenommen, dass die Gestorbenen ohne die Erkran-

kung 70 Jahre alt geworden wären. Die Daten werden vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt.

Im Jahr 2013 sind in Deutschland 773 Personen (278 Männer und 495 Frauen) vor ihrem 70. Lebensjahr an MS verstorben. Die errechnete Zahl der verlorenen Lebensjahre in 2013 liegt für beide Geschlechter bei 10.198 Jahren. Mit 62 % entfällt die Mehrheit der verlorenen Lebensjahre auf Frauen. Die Anzahl der vorzeitig Gestorbenen infolge der MS hat sich seit 2003 mit 740 kaum verändert. Daher ist auch bei der Zahl der verlorenen Lebensjahre infolge der MS über die letzten zehn Jahre weder ein wesentlicher An- noch Abstieg zu erkennen (▣ Abb. 5.4).

5.4 Intangible Kosten

Intangible Kosten bezeichnen monetär nicht messbare Effekte infolge der Erkrankung wie z. B. Einschränkungen durch Schmerzen, Depressionen oder den krankheitsbedingten Verlust der Lebensqualität (IQWiG 2009). Eine Querschnittsstudie mit 3.157 Mitgliedern der Deutschen Multiple Sklerose



■ **Abb. 5.4** Veränderung der Anzahl vorzeitig Gestorbener und verlorener Lebensjahre aufgrund der MS (ICD-10: G.35) (2003 bis 2013)

Quelle: IGES – Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015b)

Gesellschaft (DMSG) in Nordrhein-Westfalen untersuchte die Lebensqualität der Erkrankten (Schipper et al. 2011). Zur Messung wurde der SF-36-Fragebogen eingesetzt, der die krankheitsübergreifende Lebensqualität auf Basis von acht Dimensionen erfasst. Dazu zählt neben Schmerzen u. a. auch die körperliche Rollenfunktion, die das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung bei der Arbeit und anderen Aktivitäten erfasst. Die emotionale Rollenfunktion als weitere Dimension bildet ab, inwieweit emotionale Probleme die Arbeit oder andere Aktivitäten erschweren. Die Werte der einzelnen Skalen können zwischen 0 und 100 variieren, wobei hohe Werte auch für eine hohe Lebensqualität stehen. Die Ergebnisse der Patienten mit MS im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung sind in ■ Tab. 5.4 dargestellt.

Die Daten zeigen, dass an MS erkrankte Patienten alle Dimensionen der Lebensqualität niedriger bewerten als die deutsche Normalbevölkerung. Insbesondere in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit sowie körperliche und emotionale Rollenfunktion ist die Lebensqualität geringer als bei Personen ohne MS. Auch an MS Erkrankte mit kurzer Krankheitsdauer (< 2 Jahren) und mit ge-

ringer Behinderung erleben – mit Ausnahme der Dimension Schmerzen – in allen Bereichen eine signifikant verringerte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Befragten im Vergleich zu Patienten im DMSG-Datensatz älter und schwerwiegender von der MS betroffen sind (Schipper et al. 2011).

Eine Befragung von 757 Mitgliedern des Sächsischen Landesverbandes der DMSG zeigt, dass bei 90 % der Befragten die Erkrankung den Lebensalltag beeinflusst (Voigt et al. 2007). Etwa 80 % der Teilnehmer berichten über Auswirkungen auf ihre Freizeitgestaltung. Zudem beeinflusst die Erkrankung Freundschaften (42 %), die Partnerschaft (37 %) und die Familienplanung (23 %). Mehr als 90 % der Befragten berichten, dass sie bei der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten beispielsweise beim Säubern der Wohnung oder dem Zubereiten von Mahlzeiten unterstützt werden. Hilfe bekommen sie dabei überwiegend durch Familienmitglieder (Ehepartner: 77 %, Kinder: 58 %, Eltern: 35 %). Im Hinblick auf die Lebensqualität wirken sich neben dem Alter vor allem krankheitsspezifische Faktoren wie die Gehfähigkeit, Blasen- und Stuhl-

■ **Tab. 5.4** Lebensqualität von Patienten mit MS im Vergleich zur Normalbevölkerung gemessen mittels SF-36 (IGES – Schipper et al. (2011))

Skalen des SF-36	Patienten mit MS	Normalbevölkerung ¹
Körperliche Funktionsfähigkeit	44,34	85,93
Körperliche Rollenfunktion	36,12	82,19
Schmerzen	62,04	67,17
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	44,95	66,76
Vitalität	39,67	59,81
Soziale Funktionsfähigkeit	63,76	85,95
Emotionale Rollenfunktion	58,33	88,61
Psychisches Wohlbefinden	61,28	72,07

¹ Für die Daten zur Normalbevölkerung wurden die Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 herangezogen.

probleme oder psychische Störungen negativ aus. Die sächsische Stichprobe ist durch ältere Patienten (Durchschnittsalter 50,5 Jahre) in fortgeschrittenem Krankheitsstadium gekennzeichnet (Voigt et al. 2007).

Patienten mit MS weisen auch im Vergleich mit Betroffenen anderer chronischer Krankheiten wie Rheumatoide Arthritis, Diabetes oder Epilepsie eine niedrigere Lebensqualität auf (Hermann et al. 1996; Rudick et al. 1992; Voigt et al. 2007).

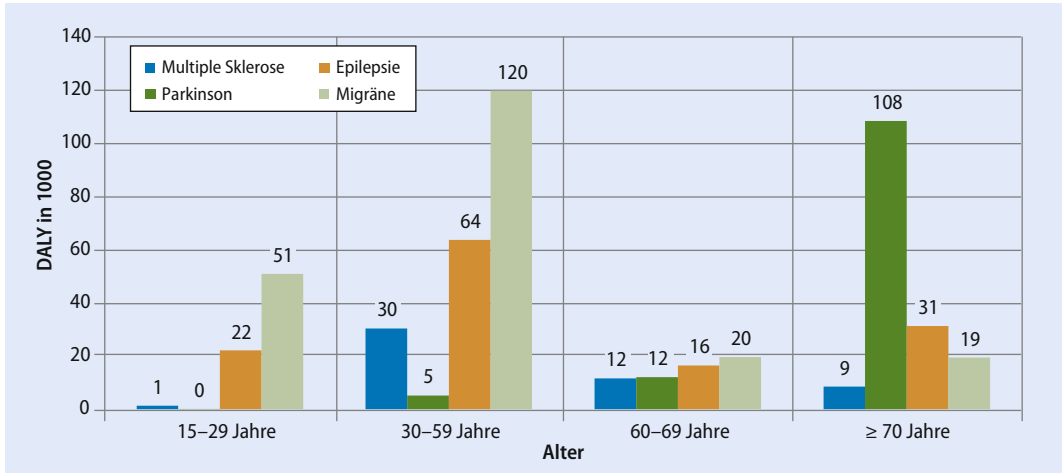
Eine Möglichkeit, die intangiblen Kosten zu berechnen, besteht darin, den Verlust an Lebensqualität durch QALY (Quality adjusted life years) zu ermitteln. Ein QALY stellt den Nutzwert für ein Lebensjahr dar. Ein QALY von 1 bedeutet ein Jahr in vollständiger Gesundheit, während ein QALY von 0 dem Versterben entspricht (Schöffski u. Graf von der Schulenburg 2000). Die intangiblen Kosten können ermittelt werden, indem die QALY multipliziert werden mit der Zahlungsbereitschaft in der Gesellschaft, d. h. mit dem Geldbetrag, den die Gesellschaft bereit ist, für ein zusätzliches QALY zu zahlen. Die Krankheitskostenstudie von Kobelt et al. (2006) berechnet die intangiblen Kosten der MS in Deutschland. Der Verlust der Lebensqualität bei Patienten mit MS im Vergleich zur Gesamtbevölkerung wird dabei auf 0,2 QALY pro Jahr geschätzt. Bei einer angenommenen Zahlungsbereitschaft von 50.000 € für ein QALY beziffern sich die intangiblen Kosten der MS auf durch-

schnittlich etwa 10.000 € pro Patient (Kobelt et al. 2006).

5.5 Krankheitslast

Daten zur Krankheitslast (englisch: Burden of Disease) kombinieren epidemiologische Informationen zur Mortalität und Morbidität zu einer Maßeinheit und ermöglichen dadurch den Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen (Field u. Gold 1998; Murray et al. 2002; Plass et al. 2014). Die World Health Organization (WHO) veröffentlicht auf ihrer Website aktuelle Daten zur globalen Krankheitslast auf Basis von DALY (Disability-Adjusted Life Years) mit dem Ziel, gesundheitspolitische Entscheidungen in den Regionen und Ländern zu unterstützen. DALY quantifizieren die Abweichung vom optimalen Gesundheitszustand (Plass et al. 2014). Der Indikator wird gebildet durch die Kombination von verlorenen Lebensjahren durch vorzeitiges Versterben (Years of Life Lost due to premature death, YLL)¹ und die in suboptimaler Gesundheit bzw. mit Behinderung gelebten Lebens-

¹ Zur Berechnung der YLL wird die Anzahl der Verstorbenen infolge einer Erkrankung (nach Alter und Geschlecht) mit einer Standard-Lebenserwartung für beide Geschlechter in Höhe von 92 Jahren bei Geburt multipliziert (WHO Department of Health Statistics and Information Systems 2013)



▣ **Abb. 5.5** Vergleich der DALY zusammengesetzt aus verlorenen Lebensjahren durch vorzeitiges Versterben (YLL) und der Jahre mit Behinderung (YLD) für neurologische Erkrankungen in Deutschland für 2012 Quelle: IGES – WHO (2013)

jahre (Years Lived with Disability, YLD)² (WHO 2013).

MS verursacht insgesamt eine Krankheitslast von ca. 52.000 DALY, zusammengesetzt aus 35.000 verlorenen Lebensjahren durch vorzeitiges Versterben (YLL) und 17.000 Lebensjahren in suboptimaler Gesundheit (YLD). Die Krankheitslast der MS im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Alter ist in ▣ Abb. 5.5 dargestellt. In der Altersgruppe der 30- bis 59-Jährigen stellt die MS mit 30.000 DALY, neben der Migräne (120.000 DALY) und der Epilepsie (64.000 DALY), eine große Belastung dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz von Migräne

und Epilepsie höher ist als die von MS. Fast 60 % der gesamten Krankheitslast der MS entstehen in dieser Alterskategorie. In den höheren Altersstufen sinkt die Krankheitslast. Mit ca. 12.000 DALY verursacht MS bei den 60- bis 69-Jährigen eine ähnlich große Krankheitslast wie Parkinson. Bei Personen ab 70 Jahren spielen die neurologischen Erkrankungen Parkinson (108.000 DALY) und Epilepsie (31.000 DALY) im Hinblick auf die Krankheitsbelastung eine größere Rolle als MS.

Zu berücksichtigen ist, dass die Prävalenz von Migräne und Epilepsie höher ist als die von MS und daher zu einer höheren Krankheitslast in den entsprechenden Altersgruppen führt.

Die Krankheitslast ist mit 33.000 DALY (64 %) für Frauen mit MS deutlich höher als für Männer mit 19.000 DALY. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht in allen Altersgruppen. Die Anzahl der DALY für MS ist in den Jahren 2000 bis 2012 um 11 % angestiegen. Die Zunahme ist vor allem auf einen Anstieg der YLL, insbesondere bei Frauen, zurückzuführen.

² Zur Berechnung der YLD wird die Prävalenz einer Erkrankung (nach Alter und Geschlecht) multipliziert mit einem krankheitsspezifischen Gewichtungsfaktor (»disability weights«). Der Gewichtungsfaktor bewertet die Auswirkungen der Erkrankung auf die Gesundheit auf einer Skala von 0 bis 1. Ein Wert von 0 beschreibt einen optimalen Gesundheitszustand ohne Einschränkungen und der Wert 1 wird mit dem Tod gleichgesetzt. Die Faktoren wurden in populationsbasierten Studien ermittelt, in denen die Teilnehmer in paarweisen Vergleichen den präferierten Gesundheitszustand auswählen mussten (Plass et al. 2014). Die Gewichtungsfaktoren der MS liegen bei 0,198 Punkten für eine milde Verlaufsform, bei 0,445 Punkten für eine moderate Verlaufsform und bei 0,707 für eine schwere Verlaufsform (WHO Department of Health Statistics and Information Systems 2013).

5.6 Finanzierung, Vergütung und Regularien der Arzneimittelversorgung

5.6.1 Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich

Über den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich wird die Höhe der Zuweisungen für die Krankenkasse zur Finanzierung ihrer Ausgaben aus dem Gesundheitsfond geregelt. Dazu erhält eine Krankenkasse zunächst für jeden Versicherten eine Grundpauschale in Höhe der durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben in der GKV (Bundesversicherungsamt 2008). Für das Jahr 2015 liegt diese Grundpauschale bei 2.797 € (Bundesversicherungsamt 2014). Um dem unterschiedlichen Versorgungsbedarf zwischen den Kassen gerecht zu werden, wird die Grundpauschale durch ein System von Zu- und Abschlägen ergänzt. Dabei wird neben den Versichertenmerkmalen Alter, Geschlecht und Bezug von Erwerbsminderungsrente auch die Krankheitslast auf Basis von 80 ausgewählten Krankheiten berücksichtigt. Die 80 selektierten Krankheiten stellen kostenintensive Erkrankungen dar sowie Krankheiten mit schwerwiegenden Verläufen, bei denen die durchschnittlichen Ausgaben pro Versicherten mindestens 50 % höher sind als die durchschnittlichen Pro-Kopf-Leistungsausgaben für alle Versicherten (Bundesversicherungsamt 2008). Für gesunde Versicherte muss die Krankenkasse in der Regel, mit Ausnahme von Neugeborenen und sehr alten Menschen (≥ 90 Jahre), in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht des Versicherten, einen Abschlag zahlen. Für Versicherte, die eine der 80 ausgewählten Erkrankungen haben, erhält die Krankenkasse einen Morbiditätszuschlag, der die durchschnittlichen durch die Krankheit verursachten Ausgaben widerspiegelt. Jede der 80 Krankheiten wird dazu hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) zugeordnet, für die ein entsprechender Zuschlag festgelegt wird. Für die HMG »Multiple Sklerose ohne Dauermedikation« liegt der vorläufige monatliche Zuschlag für 2015 bei 294,80 €. Für die HMG »Multiple Sklerose mit Dauermedikation« liegt der Zuschlag bei 1.261,02 €.

5.6.2 Vergütung stationärer Leistungen

Stationäre Leistungen werden über Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups, DRG) vergütet, die das leistungserbringende Krankenhaus mit dem Kostenträger abrechnet. Die gesetzliche Grundlage bildet § 17b des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Jedem individuellen Behandlungsfall wird auf Basis der Diagnose, der erbrachten Prozeduren, der Art der Behandlung und des Schweregrades der Erkrankung eine DRG-Fallpauschale zugeordnet. Zur Berechnung der Fallpauschale wird jeder DRG – in Abhängigkeit vom Behandlungsaufwand – ein Zahlenwert, die sogenannte Bewertungsrelation, zugeordnet. Diese wird dann multipliziert mit einem Basisfallwert, der den Basispreis für die einzelnen DRG-Leistungen darstellt (DIMDI 2015).

Die geschätzten Gesamtausgaben der MS im stationären Bereich auf Basis der DRG-Daten des Statistisches Bundesamtes liegen bei 136,4 Mio. € (GKV-Spitzenverband et al. 2012; InEK 2013; Statistisches Bundesamt 2013) (eigene Berechnung). In **■** Tab. 5.5 sind die im Jahr 2013 ausgabenintensivsten DRG (mindestens 0,5 Mio. €) für die Hauptdiagnose MS (ICD-10: G35) dargestellt. Fast 80 % der Ausgaben (108,4 Mio. €) werden von der DRG B68D »Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie (ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere Komplikationen oder Komorbiditäten, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose)« verursacht. Für die Berechnung der Ausgaben je DRG wurde die Bewertungsrelation der einzelnen DRGs mit dem Bundesbasisfallwert in Höhe von 3.068,37 € für das Jahr 2013 multipliziert. Der Bundesbasisfallwert wird zwischen der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG), dem GKV-Spitzenverband und dem Verband der privaten Krankenversicherung (PKV) jedes Jahr vertraglich vereinbart und gibt die Grenzwerte für die Landesbasisfallwerte vor (GKV-Spitzenverband et al. 2012). Die stationären Ausgaben der MS sind wahrscheinlich unterschätzt, da krankenhausindividuell vereinbarte DRGs sowie Zusatzentgelte wie beispielsweise für Arzneimittel nicht berücksichtigt werden.

■ **Tab. 5.5** Die kostenintensivsten DRG ($\geq 0,5$ Mio. €) für die Hauptdiagnose MS (ICD-10: G35) im Jahr 2013 (IGES – Berechnung basierend auf Statistisches Bundesamt 2013 (GKV-Spitzenverband et al. 2012; InEK 2013)

DRG	DRG-Bezeichnung	Anzahl der Fälle	Bewertungsrelation	Ausgaben in Mio. €
B68D	Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere Komplikationen oder Komorbiditäten, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Diagnose	47.936	0,737	108,4
B48Z	Frührehabilitation bei Multipler Sklerose und zerebellarer Ataxie, nicht akuter Para- / Tetraplegie oder anderen neurologischen Erkrankungen	3.024	1,850	17,2
B68A	Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie mit äußerst schweren Komplikationen oder Komorbiditäten, mehr als ein Belegungstag	1.013	1,773	5,5
B68B	Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere Komplikationen oder Komorbiditäten, Alter < 16 Jahre	348	0,979	1,0
B42B	Frührehabilitation bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems bis 27 Tage ohne neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls	46	3,641	0,5
B44B	Geriatrische frührehabilitative Komplexbehandlung bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems mit schwerer motorischer Funktionseinschränkung, ohne neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls	67	2,434	0,5

5.6.3 Vergütung ambulanter Leistungen

Die ambulante Versorgung der MS erfolgt in der Regel durch Neurologen, spezialisierte (Neuro-)Radiologen sowie durch Hausärzte (► Kap. 6). Die Vergütung der vertragsärztlichen Leistungen erfolgt basierend auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Dieser bestimmt den Inhalt der abrechnungsfähigen Leistungen und weist einer festgelegten Leistung durch die Vergabe von Punkten einen Wert zu³. Der bundesweit geltende EBM wird im Bewertungsausschuss zwischen Vertretern der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem GKV-Spitzenverbänden vereinbart. Die Abrechnung der Leistungen erfolgt pauschal über die Kassenärztlichen Vereinigungen. In Abhängigkeit der erbrachten Leistungen variiert die Vergütung für die Behandlung eines Patienten.

Ein Großteil der Therapie des akuten Schubes könnte ambulant erfolgen. In der ambulanten Ver-

sorgung sind aber die vorgesehenen Strukturen nicht ausreichend vorhanden. Aus diesem Grund werden viele Patienten mit einem akuten Schub unnötigerweise sehr viel kostenintensiver stationär versorgt.

5.6.4 Regulatorische Aspekte der Arzneimittelversorgung

Am 1. Januar 2011 trat das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) in Kraft, wonach der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zuständig ist⁴ (► Kap. 6). Die pharmazeutischen Unternehmen sind dazu verpflichtet, spätestens bei Markteintritt bzw. vier Wochen nach Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes dem G-BA ein Dossier vorzulegen, in dem sie anhand der Zulassungsunterlagen und den klinischen Studien den Zusatznutzen des Arzneimit-

3 § 87 SGB V

4 § 35a SGB V

tels im Vergleich zur vorher festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisen. Zur Nutzenbewertung kann der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder Dritte beauftragen⁵. Das IQWiG leitet dem G-BA seine Ergebnisse als Empfehlungen zu, diese sind allerdings nicht bindend. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden in Form von Beschlüssen veröffentlicht. Darin werden der Zusatznutzen des Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, das Ausmaß des Zusatznutzens, die zur Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sowie die Therapiekosten festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015a).

Das Ergebnis der Nutzenbewertung bildet die Entscheidungsgrundlage dafür, welchen Erstattungspreis die gesetzlichen Krankenkassen bereit sind, für das neue Arzneimittel zu zahlen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015a). Wird einem Arzneimittel durch den G-BA ein Zusatznutzen zugewiesen, beginnen Preisverhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Hersteller. Kommt es zu keiner Einigung, wird der Erstattungsbetrag von einer Schiedskommission festgelegt. Für neue oder in einem neuen Anwendungsgebiet zugelassene Medikamente ohne Zusatznutzen kann ein entsprechender Festbetrag festgelegt werden⁶.

Die methodischen Verfahren zur Nutzenbewertung können den interindividuell unterschiedlichen Krankheitsverläufen der MS nicht gerecht werden. Eine mittelwertbasierte Herangehensweise in der Bewertung eines Zusatznutzens eines sehr heterogenen Krankheitsbildes wie der MS vernachlässigt eine mitunter nicht geringe Anzahl an Patienten, die dennoch von einzelnen Therapien profitieren können.

In der Indikation MS waren bisher insgesamt vier neue Wirkstoffe (Fingolimod, Fampridin, Teriflunomid, Dimethylfumarat) Gegenstand der Nutzenbewertung. Die Ergebnisse der einzelnen Nutzenbewertungsverfahren für die jeweiligen Anwendungsgebiete der Arzneimittel sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in [Tab. 5.6](#) dargestellt.

Der Wirkstoff Fingolimod ist seit 2011 zur Behandlung der hochaktiven RRMS bei Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon- β -Therapie angesprochen haben und bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS zugelassen sowie seit 2014 für Patienten mit hochaktiver RRMS, die mit einer anderen Therapie als Interferon- β vorbehandelt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014a). Der G-BA kommt in seiner Nutzenbewertung vom Oktober 2015 zur Einschätzung, dass bei Patienten mit hochaktiver, noch nicht vollständig mit Interferon- β behandelte RRMS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer RRMS ein geringer Zusatznutzen vorliegt (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015b). Für Patienten mit hochaktiver RRMS, die bereits eine vollständige Vorbehandlung mit Beta-Interferonen (IFN- β 1a) erhalten haben, war im Vergleich zu Glatirameracetat der Zusatznutzen nicht belegt.

Fampridin ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von Erwachsenen mit MS mit Gehbehinderung (Grad 4-7 auf der EDSS-Behinderungsskala) zugelassen. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie war Krankengymnastik. Aus Sicht des G-BA konnte der Zusatznutzen von Fampridin als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik im Vergleich zur Krankengymnastik allein nicht nachgewiesen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012a).

Teriflunomid ist seit 2013 zur Behandlung der RRMS zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA Interferon- β (1a oder 1b) oder Glatirameracetat. Studienergebnisse zeigten u.a. keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten in Hinblick auf die Morbidität und Lebensqualität. Der G-BA entschied daher, dass der Zusatznutzen von Teriflunomid nicht belegt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014b).

Dimethylfumarat ist seit 2014 zur Behandlung der RRMS zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA Interferon- β (1a oder 1b) oder Glatirameracetat. Der G-BA entschied, dass der Zusatznutzen von Dimethylfumarat nicht belegt ist. Er begründet diese Entscheidung damit, dass trotz vorhandener Studiendaten kein direkter

5 § 35a SGB V

6 § 35a SGB V

Tab. 5.6 Ergebnisse bisheriger Nutzenbewertungsverfahren für zur Therapie von MS empfohlener Wirkstoffe (IGES – Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b; 2014a; 2014b; 2014c; 2012a))

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichs-therapie	Zusatznutzen G-BA
Fingolimod	Patienten mit hochaktiver RRMS mit hoher Krankheitsaktivität ohne ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie mit IFN- β	Fortführung der mit IFN- β begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus	beträchtlich
	Rasch fortschreitende schwere RRMS	Glatirameracetat oder IFN- β (1a oder 1b)	gering
	Patienten mit hochaktiver RRMS mit hoher Krankheitsaktivität die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit IFN- β angesprochen haben	Glatirameracetat	nicht belegt
	Patienten mit hochaktiver RRMS mit hoher Krankheitsaktivität ohne ausreichende krankheitsmodifizierende Therapie (anders als INF- β)	Fortführung der mit Glatirameracetat oder INF- β begonnenen krankheitsmodifizierenden Therapie mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus. Ist die krankheitsmodifizierende Therapie mit anderen Arzneimitteln begonnen worden, ist ein Wechsel auf Glatirameracetat oder INF- β mit einer gemäß Zulassung optimierten Dosierung bis zu einem angemessenen Zyklus durchzuführen	nicht belegt
	Patienten mit hochaktiver RRMS mit hoher Krankheitsaktivität, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (anders als INF- β) angesprochen haben	Glatirameracetat oder INF- β (1a oder 1b)	nicht belegt
Fampridin	Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS (EDSS 4 bis 7)	Krankengymnastik nach Heilmittelrichtlinie und optimierte MS-Standardtherapie	nicht belegt
Teriflunomid	Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS	Glatirameracetat oder IFN- β (1a oder 1b)	nicht belegt
Dimethylfumarat	Behandlung erwachsener Patienten mit RRMS	Glatirameracetat oder IFN- β (1a oder 1b)	nicht belegt

Abkürzungen: RRMS: schubförmig-remittierende MS; INF- β : Interferon-Beta, EDSS: Expanded Disability Status Scale

Vergleich zwischen dem Arzneimittel und der Vergleichstherapie durchgeführt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014c).

Die Wirkstoffe Natalizumab und Alemtuzumab durchliefen das Nutzenbewertungsverfahren nach

§ 35a SGB V nicht. Natalizumab wurde bereits im Jahr 2006 – vor Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens – eingeführt und auch Alemtuzumab war bereits zuvor für die Behandlung von B-Zell-Leukämien zugelassen.

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

Bundesversicherungsamt (2014) Bekanntmachung zum Gesundheitsfond Nr. 1/2015.

Bundesversicherungsamt (2008) So funktioniert der neue Risikostrukturausgleich im Gesundheitsfond. http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Wie_funktioniert_Morbi_RSA.pdf [Abruf am: 20.11.2015].

DIMDI (2015) G-DRG-System - Fallpauschalen in der stationären Versorgung. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/anwendung/zweck/g-drg/> [Abruf am: 28. Mai 2015].

Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, van Genugten ML, Jager JH, van den Bos GA (2004) International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 35(5), 1209-1215. DOI: 10.1161/01.STR.0000125860.48180.48.

Field MJ, Gold MR (1998) Summarizing Population Health. Directions for the Development and Application of Population Metrics. Washington: National Academy Press.

Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zetl UK, Rieckmann P (2008) Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt* 105(7), 113-119. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0113.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2012a) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fampridin vom 2. August 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet) vom 18. Dezember 2014. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a) Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/Arzneimittel/nutzenbewertung35a/> [Abruf am: 11. Juni 2015].

Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf der Befristung) vom 1. Oktober 2015. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Teriflunomid vom 20. März 2014. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat vom 16. Oktober 2014. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.

- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015a) Intangible Kosten. Bonn: Statistisches Bundesamt. www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9102 [Abruf am: 28. Mai 2015].
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015b) Vorzeitige Sterblichkeit (Anzahl, je 100.000 Einwohner, verlorene Lebensjahre – mit/ohne Altersstandardisierung, Tod unter 65/70 Jahren – ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung. Bonn: Statistisches Bundesamt. https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dbooowasy921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=32960037&nummer=562&p_sprache=D&p_indsp=11220874&p_aid=32440284 [Abruf am: 11. Juni 2015].
- GKV-Spitzenverband, Berlin, Verband der privaten Krankenversicherung e.V., Köln, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin (2012) Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2013 vom 17.12.2012.
- Graf von der Schulenburg JM, Greiner W (2007) Gesundheitsökonomik. 2. Auflage. Tübingen: Mohr Siebeck. ISBN: 978-3-16-149060-6.
- Hapfelmeier A, Dippel FW, Schinzel S, Holz B, Seiffert A, Mäurer M (2013) Aktuelle Aspekte zur Versorgungssituation und zu den Behandlungskosten bei Patienten mit Multipler Sklerose in Deutschland. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 18, 210-216. DOI: 10.1055/s-0033-1335883.
- Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, Perrine K, Myers LW, Ellison GW (1996) A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Research* 25(2), 113-118. ISSN: 0920-1211.
- IGES Institut (2014) Neurologische und psychiatrische Versorgung aus sektorenübergreifender Perspektive. Studie im Auftrag von Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN), Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) / Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Ergebnisbericht. Berlin: IGES Institut.
- InEK (2013) Fallpauschalen-Katalog. G-DRG-Version 2013. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. http://www.g-drg.de/cms/content/download/3876/31661/version/4/file/Anlagen_DRG-Entgeltkatalog_2013_20121019_20121023.xls [Abruf am: 11. Juni 2015].
- IQWiG (2009) Arbeitspapier Kostenbestimmung. Version 1.0 vom 12.10.2009. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B (2012a) Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis* 18(2 Suppl), 7-15. DOI: 10.1177/1352458512441566.
- Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Neidhardt K, Lang M (2012b) Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Germany. *Multiple Sclerosis* 18(2 Suppl), 23-27. DOI: 10.1177/1352458512441566b.
- Kern S, Kühn M, Ziemssen T (2013) Chronisch krank und ohne Arbeit? Eine aktuelle Analyse zur Erwerbstätigkeit bei Multipler Sklerose. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 81, 95-103. DOI: 10.1055/s-0032-1330286.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European journal of health economics* 7 Suppl 2, S34-44. DOI: 10.1007/s10198-006-0384-8.
- Löwel H, Hörmann A, Döring A, Heier M, Meisinger C, Schneider A, Kaup U, Gösele U, Hymer H (2006) Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Heft 33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut.
- msfp (2014) Aktuelles aus dem MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V. Hannover: MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH.
- Murray CJL, Salomon JA, Mathers CD, Lopez AD (2002) Summary Measures of Population Health. Concepts, Ethics, Measurement and Applications. Geneva: World Health Organization. ISBN: 92 4 154551 8.
- Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Krämer A (2014) Entwicklung der Krankheitslast in Deutschland. Ergebnisse, Potenziale und Grenzen der Global Burden of Disease-Studie. *Deutsches Ärzteblatt* 111(38), 629-638. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0629.
- Reese JP, John A, Wienemann G, Wellek A, Sommer N, Tackenberg B, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R (2011) Economic burden in a German cohort of patients with multiple sclerosis. *European Neurology* 66(6), 311-321. DOI: 10.1159/000331043.
- Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG (1992) Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Archives of Neurology and Psychiatry* 49(12), 1237-1242. ISSN: 0003-9942.
- Schipper S, Wiesmeth S, Wirtz M, Twork S, Kugler J (2011) Krankheitsverarbeitungsstile und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Multiple-Sklerose-Erkrankten. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 61(8), 347-355. DOI: 10.1055/s-0031-1275744.
- Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (2000) Gesundheitsökonomische Evaluationen. Heidelberg: Springer. ISBN: 9783642216992.
- Statistisches Bundesamt (2013) Gesundheit. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Fachserie 12 Reihe 6.4. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.

Statistisches Bundesamt (2010) Gesundheit. Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.

Voigt K, Worm I, Klewer J, Twork S, Kugler J, German Society for Multiple S (2007) Lebens- und Versorgungsqualität von Mitgliedern des Sächsischen Landesverbandes der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft. Gesundheitswesen 69(8-9), 457-463. DOI: 10.1055/s-2007-985866.

WHO Department of Health Statistics and Information Systems (2013) WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/HSI/GHE/2013.4. Genf: World Health Organization.

Akteure und Strukturen in der Versorgung der Multiplen Sklerose

Susann Behrendt, Tonio Schönfelder, Simon Krupka, Christoph Rupprecht

- 6.1 Bundesministerium für Gesundheit – 116**
- 6.2 Gemeinsamer Bundesausschuss – 118**
- 6.3 Fachgesellschaften und Berufsverbände – 119**
 - 6.3.1 Medizinische und psychologische Fachgesellschaften – 119
 - 6.3.2 Berufsverbände mit neurologischem Schwerpunkt – 121
- 6.4 Patientenvertretung und Selbsthilfe – 122**
 - 6.4.1 Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft – 122
 - 6.4.2 Multiple Sklerose Selbsthilfe e.V. – 123
- 6.5 Individualakteure und Versorgungsmodelle – 123**
 - 6.5.1 Gesetzliche Krankenkassen – 123
 - 6.5.2 Ärztliche und neuropsychologische Regelversorgung – 124
 - 6.5.3 Rehabilitation und Pflege – 127
 - 6.5.4 Physiotherapie – 128
 - 6.5.5 Palliativversorgung – 129
 - 6.5.6 Pharmazeutische Unternehmen – 129
 - 6.5.7 Patientinnen und Patienten – 130
- 6.6 Modellprojekt: Integrierte Versorgung Multiple Sklerose
am Beispiel der Region Nordrhein – 131**
- 6.7 Forschung – 134**
- Literatur – 136**

Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Akteuren auf unterschiedlichen Ebenen des Gesundheitssystems gestaltet die Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose. Das Bundesministerium für Gesundheit ist als staatlicher Akteur an der politischen und gesetzlichen Rahmensezung beteiligt und nimmt regulatorischen Einfluss auf die Gesundheitsversorgung. Der Gemeinsame Bundesausschuss konkretisiert Leistungen für die medizinische Versorgung für die gesetzlich Versicherten. Die Leistungserbringer sowie die Ausgabenträger sind für die Implementierung und Versorgungsgestaltung verantwortlich. Aufgrund des breiten Spektrums an individuell unterschiedlichen Symptomen, Begleit- und Folgeerkrankungen sowie Behinderungen sind bereichsübergreifende Versorgungskonzepte und die Patientenorientierung bei der Versorgung von besonderer Bedeutsamkeit.

An der Therapie der Multiplen Sklerose sind Mediziner und Therapeuten unterschiedlicher Fachrichtungen und Heilberufe beteiligt. Dazu zählen neben Neurologen als Primärversorgern unter anderem Neuropsychologen, Radiologen oder Physiotherapeuten. Die Versorgungskette umfasst die ambulante und stationäre Behandlung, Rehabilitations- und Pflegeleistungen bis hin zur Palliativversorgung. Mehr als ein Drittel der Patienten mit Multipler Sklerose nimmt Leistungen aus mindestens vier Leistungsbereichen (u. a. Fachärzte, stationärer Bereich, Pflege und Arzneimittel) gleichzeitig in Anspruch. Etwa jeder fünfte Patient wird mindestens einmal pro Jahr wegen seiner Erkrankung im Krankenhaus behandelt. Regionale Untersuchungen zeigen, dass in Gegenden mit hoher Facharztichte die Anzahl an Krankenhausaufenthalten sinkt. Modelle der integrierten Versorgung tragen dazu bei, die intersektorale Versorgung zu verbessern und die stationäre Behandlungsrate zu senken.

Die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft vertritt bundesweit Patienten mit Multipler Sklerose. Mit rund 45.000 Mitgliedern zählt sie zu den wichtigsten Patientenvertretungen. Neben der Etablierung von Multiple-Sklerose-Zentren zur spezialisierten Behandlung ist die Forschungsförderung eine ihrer zentralen Aufgaben. Im Zentrum der Forschungsbemühungen stehen u. a. die Grundlagenforschung einschließlich Krankheitsentstehung und Pathogenese der Multiplen Sklerose, neue Therapien sowie die Verbesserung der Adhärenz.

An der Versorgung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist eine Vielzahl von Akteuren beteiligt. Je nach Krankheitsstadium und -verlauf wird von der neurologischen Behandlung und hausärztlichen Versorgung über die Ergo- und Physiotherapie bis hin zur Pflege und palliativmedizinischen Begleitung ein breites Spektrum an Leistungen in Anspruch genommen. Das vorliegende Kapitel konzentriert sich angesichts dieses vielschichtigen Versorgungsgeschehens auf zentrale bundesgesundheitspolitische Akteure, Fachgesellschaften und Patientenorganisationen sowie auf jene Beteiligte, die direkt im Patientenkontakt stehen und in der MS-Forschung eine tragende Rolle spielen. Die Darstellung der Akteure und Versorgungsstrukturen orientiert sich an den verschiedenen Ebenen des deutschen Gesundheitswesens, sodass zuerst staatliche Akteure gefolgt von Institutionen der Selbstverwaltung und abschließend Individualakteure vorgestellt werden.

6.1 Bundesministerium für Gesundheit

Die Versorgung von Patienten mit MS in Deutschland wird in mehrerer Hinsicht auf staatlicher Ebene reguliert und beeinflusst. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) ist hierbei neben den parlamentarischen Beschlussgremien Bundestag und Bundesrat der zentrale staatliche Akteur in der bundespolitischen Gestaltung des deutschen Gesundheitssystems (Busse et al. 2013). Durch Gesetzesentwürfe, Verordnungen und andere verfassungsmäßige Vorschriften nimmt das BMG Einfluss auf gesundheitspolitische Strukturen, Prozesse und Akteure (Bundeszentrale für politische Bildung 2012). Hierbei beschlossene Regulierungen verfolgen das Ziel der Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen, nachhaltigen, patientenorientierten und gleichzeitig wirtschaftlichen Gesundheitsversorgung. Für spezifische Indikationen, darunter schwere und seltene Erkrankungen, existieren zudem gesonderte Maßnahmen bzw. Regulierungen. Zu diesen spezifischen Erkrankungen gehört auch die MS. Das BMG als Fachministerium für die Kranken- und Pflegeversicherung möchte damit dem besonderen Bedarf und der Zielgenau-

igkeit des Ressourceneinsatzes in der Versorgung Rechnung tragen.

Zur Darstellung des regulatorischen Einflusses des BMG werden nachfolgend wichtige Gesetze aufgeführt, die sich auf die Gesundheitsversorgung von Patienten mit MS auswirken. So ist das BMG maßgeblich an den Rahmenvorschriften für die Herstellung und Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten beteiligt. Mit dem Ziel einer adäquaten Arzneimittelpreisgestaltung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erarbeitete das BMG den Entwurf zum Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG), welches 2011 in Kraft trat.¹ Mit dem AMNOG wird das Ziel verfolgt, wirklichen Arzneimittelinnovationen mehr Geltung zu verschaffen. Mit Hilfe der frühen Nutzenbewertung gilt es zu bewerten, ob ein behaupteter Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Seither sind die pharmazeutischen Unternehmen verpflichtet, den Zusatznutzen bei Markteinführung neuer Wirkstoffe gegenüber einer festgelegten Vergleichstherapie nachzuweisen. Für vier Wirkstoffe zur MS-Therapie wurden seit 2011 Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (► Kap. 5).

Im GKV-Versorgungsstrukturgesetz (GKV-VStG 2012) beschloss der Gesetzgeber die Neuregelung des Paragraphen §116b SGB V zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV). Mit dieser Gesetzesänderung können fortan nicht nur Krankenhäuser, sondern auch Vertragsärzte zur ASV von »Seltenern Erkrankungen und Erkrankungszuständen mit entsprechend geringen Fallzahlen« sowie von »schweren Verlaufsformen von Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen« sowie »hochspezialisierte Leistungen« (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014b) zugelassen werden. Zu diesen Indikationen gehörte bis zur Neuregulierung 2012 auch die MS. Die Liste der Zielindikationen befindet sich gegenwärtig in Überarbeitung.

Durch das Mitte 2015 in Kraft getretene GKV-Versorgungsstärkungsgesetz (GKV-VSG) soll u. a. der Zugang zu ärztlichen Leistungen gesichert werden. Die Einführung von »Terminservicestellen«

durch die Kassenärztlichen Vereinigungen hat das Ziel, eine zeitnahe Vermittlung von Facharztterminen zu ermöglichen. Bei einer Überschreitung der Wartezeit auf einen Termin von mehr als vier Wochen kann eine Vermittlung in eine Krankenhausambulanz erfolgen. Mit dem GKV-VSG wurde darüber hinaus das Entlassungsmanagement nach einem stationären Aufenthalt neu geregelt, um einen lückenlosen Übergang in die ambulante Versorgung zu gewährleisten. Mit Entlassung aus dem Krankenhaus ist es nun möglich, dass Patienten bis zu sieben Tage Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel sowie Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen erhalten² (DMSG 2016a).

Mit den beiden Pflegestärkungsgesetzen (PSG), die 2015 bzw. 2016 in Kraft getreten sind, wurden die Leistungen der Pflegeversicherung wesentlich erhöht. Insbesondere Unterstützungsangebote für die Pflege zu Hause wurden ausgeweitet und pflegende Angehörige werden entlastet. So können Unterstützungsleistungen wie die Verhinderungs- und Kurzzeitpflege nun besser miteinander kombiniert werden, sodass bis zu acht Wochen Kurzzeitpflege und bis zu sechs Wochen Verhinderungspflege pro Jahr möglich sind. Zudem wurden die Zuschüsse für wohnumfeldverbessernde Maßnahmen wie Rollstuhlrampen oder die Verbreiterung von Türen deutlich erhöht. Ab 2017 wird ein neuer Pflegebedürftigkeitsbegriff die bisherige Unterscheidung von Pflegebedürftigen mit körperlichen Einschränkungen und solchen mit geistigen bzw. seelischen aufheben. Ziel ist es auch, eine aktivierende Pflege mehr in den Fokus zu rücken. Die Pflegebedürftigkeit wird nun in fünf Pflegegrade eingeteilt, um Einschränkungen im Alltag differenzierter abbilden zu können. Der Grad der Selbstständigkeit einer Person wird anhand sechs pflegerelevanter Bereiche erfasst: körperliche Beweglichkeit, kognitive und kommunikative Fähigkeiten (z. B. Orientierung über Ort und Zeit), psychische Problemlagen (z. B. Ängste und Aggressionen), Möglichkeiten der Selbstversorgung (z. B. sich selbstständig ankleiden können), selbstständiger Umgang mit krankheits- und therapiebedingten Belastungen (z. B. Medika-

1 Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22. Dezember 2010

2 Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG) vom 16. Juli 2015

mente selbst einnehmen können) und Möglichkeiten der Gestaltung des Alltagslebens und sozialer Kontakte. Durch den neuen Pflegebedürftigkeitsbegriff wird ein erweiterter Personenkreis von rund 500.000 Menschen Zugang zu Leistungen aus der Pflegeversicherung erhalten^{3,4} (DMSG 2016a).

Mit dem Gesetz zur Verbesserung der Hospiz- und Palliativversorgung (HPG) wird die finanzielle Situation stationärer Hospize und ambulanter Hospizdienste verbessert. Krankenhäuser haben zudem die Möglichkeit, externe Palliativdienste mit der Versorgung zu beauftragen, wenn keine eigene palliativmedizinische Versorgung gewährleistet werden kann. Versicherte erhalten zudem einen Anspruch auf Beratung und Hilfestellung durch die GKV bei der Auswahl von Leistungen zur Palliativ- und Hospizversorgung⁵ (DMSG 2016a).

Patienten mit MS nehmen im Rahmen der Stufen- und symptomatischen Therapie (► Kap. 4.1 und ► Kap. 4.2) häufig mehrere Arzneimittel zur gleichen Zeit ein. Im Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen (E-Health-Gesetz) wurde geregelt, dass für Menschen, die drei oder mehr Arzneimittel anwenden, ab Oktober 2016 ein Anspruch auf einen Medikationsplan besteht. Ab 2018 soll dieser Medikationsplan auch elektronisch über die Gesundheitskarte des Patienten abgerufen werden können⁶ (DMSG 2016a). Somit können potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen überprüft werden.

Wichtige, das BMG beratende Gremien sind themenbezogene Komitees sowie der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR), der alle zwei Jahre ein Gutachten zu Status, Defiziten und Potenzialen im Gesundheitssystem veröffentlicht. Im aktuellen Gutachten »Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven

für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche« (2014) verweist der SVR auf Mängel der Bedarfsplanung im Sinne einer Fehlverteilung von Fachärzten für die MS-Versorgung. Damit verbunden seien teilweise lange Wegezeiten für Patienten mit MS. Erwähnt wird zudem die wachsende Bedeutung von innovativen, spezifischen Versorgungsformen und -angeboten für pflegebedürftige Patienten mit MS (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2014).

Die Drogenbeauftragte des Bundes ist direkt im Geschäftsbereich des BMG angesiedelt. Eines ihrer zentralen Aufgabenfelder betrifft die medizinische Verwendung von Cannabinoiden. Während das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) das Besitzen und Erwerben von Teilen inklusive Saatgut der Hanfpflanze untersagt, können seit 2009 Sondergenehmigungen für den medizinischen Einsatz von der Bundesopiumstelle gemäß BtMG erteilt werden. Die Bundesopiumstelle ist am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, einer dem BMG nachgeordneten Bundesoberbehörde, angesiedelt. Dessen primärer Auftrag besteht in der Zulassung und Erfassung von Fertigarzneimitteln, der Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und der Kontrolle von Risiken bei Medizinprodukten (Bundeszentrale für politische Bildung). Das erste cannabishaltige Arzneimittel auf dem deutschen Markt zielte auf die Symptomverbesserung bei MS mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, insofern alternative antispastische Therapien nicht (ausreichend) anschlugen (Add-on). Hierfür wurde das BtMG geändert, sodass Cannabis seit 2011 prinzipiell verschreibungsfähig ist⁷.

6.2 Gemeinsamer Bundesausschuss

Etwa 85 % der deutschen Bevölkerung sind gegenwärtig gesetzlich krankenversichert. Demzufolge findet die gesundheitliche Versorgung überwiegend im GKV-System statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt dabei die Leistungen der medizinischen Versorgung, die im Einzelnen durch die GKV erstattet werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015c).

3 Erstes Gesetz zur Stärkung der pflegerischen Versorgung und zur Änderung weiterer Vorschriften (Erstes Pflegegestaltungsgesetz – PSG I) vom 17. Dezember 2014

4 Zweites Gesetz zur Stärkung der pflegerischen Versorgung und zur Änderung weiterer Vorschriften (Zweites Pflegegestaltungsgesetz – PSG II) vom 21. Dezember 2015

5 Gesetz zur Verbesserung der Hospiz- und Palliativversorgung in Deutschland (Hospiz- und Palliativgesetz – HPG) vom 1. Dezember 2015

6 Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen sowie zur Änderung weiterer Gesetz vom 21. Dezember 2015

7 25. Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (BGBl. 2011 I S. 821)

Der G-BA ist das höchste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung, bestehend aus Krankenkassen, Ärzten und Zahnärzten, Psychotherapeuten sowie Krankenhäusern (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015a). Die gemeinsame Selbstverwaltung ist eine Besonderheit des deutschen Gesundheitssystems. Innerhalb eines gesetzlich vorgegebenen Rahmens und unter Aufsicht von staatlichen Behörden besitzen die Selbstverwaltungspartner die Kompetenz zur konkreten Regulierung und Planung der gesundheitlichen Versorgung innerhalb des Systems der GKV (Busse et al. 2013).

Der G-BA setzt sich zusammen aus drei unparteiischen Mitgliedern und den Spitzenorganisationen der Selbstverwaltungspartner. Die Ausgaben-träger werden repräsentiert durch fünf Vertreter des GKV-Spitzenverbands und die Leistungserbringer durch insgesamt fünf Vertreter der Deutschen Krankenhausgesellschaft, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung. Damit hat der G-BA insgesamt 13 stimmberechtigte Mitglieder (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015d). An öffentlichen Sitzungen können zusätzlich fünf Vertreter von Patientenorganisationen teilnehmen. Zu ihnen gehört seit 2004 die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. (DMSG) (► Abschn. 6.4.1) (DMSG 2012). Patientenvertreter können beratend eingreifen und Anträge stellen, besitzen jedoch kein Stimmrecht (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015d). Insgesamt über 100 Patientenvertreter sind Teilnehmer in den G-BA-Unterausschüssen und Arbeitsgruppen.

Über das AMNOG (§35a SGB V) erhielt der G-BA den Auftrag zur Durchführung einer Nutzenbewertung für alle neu zugelassenen Arzneimittel. Hierzu legen die pharmazeutischen Unternehmen dem G-BA ein Dossier vor, in dem sie den Zusatznutzen des Arzneimittels zu einer vorher festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisen müssen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015f) (► Abschn. 5.6.4). Der G-BA kann zur Nutzenbewertung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder Dritte beauftragen. Das IQWiG wurde 2004 vom G-BA gegründet und soll als unabhängige Einrichtung klinische Effektivität sowie Qualität und Wirtschaftlichkeit indikationsspezifischer medizinischer Be-

handlungsverfahren evidenzbasiert evaluieren (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010). Die Nutzenbewertung des G-BA ist eine wesentliche Grundlage der Preisbildung für das neue Arzneimittel.

Grundlage für Verhandlungen zu Erstattungsbeiträgen im Rahmen des AMNOG ist zunächst der Beschluss des G-BA über den Zusatznutzen eines neuen Arzneimittels gegenüber einer Vergleichstherapie. Patient-reported outcomes (PRO) wie Patientenpräferenzen, Patientenzufriedenheit oder wahrgenommene Krankheitssymptome finden in dem Bewertungsverfahren nur wenig oder keine Berücksichtigung. Das AMNOG kann aber eine Grundlage für eine umfassende, gesellschaftliche Diskussion über den angemessenen Preis neuer Arzneimittel schaffen. Des Weiteren ist die Datenlage insbesondere zur Arzneimittelsicherheit und Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung nicht langfristig untersucht, sodass sich die Frage nach der Erfordernis einer längerfristigen Beobachtung stellt.

6.3 Fachgesellschaften und Berufsverbände

6.3.1 Medizinische und psychologische Fachgesellschaften

MS ist eine nicht heilbare Erkrankung mit einer vielschichtigen Symptomatik und zahlreichen Begleiterkrankungen. Patienten mit dieser Krankheit bedürfen einer interdisziplinären medizinischen Versorgung. Diagnostische und therapeutische Leistungen der Neurologie, Psychologie und Psychiatrie, Neuropsychologie sowie Neuroradiologie sind hierbei primär von Bedeutung.

In Deutschland existieren für diese und andere Fachrichtungen medizinische Fachgesellschaften, die als Interessenvertretung der jeweiligen Fachärzte fungieren. Die gemeinsamen Schwerpunkte ihrer Arbeit – aus Perspektive der jeweiligen Disziplin – liegen dabei auf folgenden Bereichen:

- Erstellung und Herausgabe medizinischer Leitlinien zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie von Krankheitsbildern,
- Initiierung, Förderung und Vernetzung der Forschung im jeweiligen Fachgebiet,

- Aus- und Weiterbildung,
- Veranstaltung von nationalen und internationalen Kongressen als Plattform des wissenschaftlichen Austauschs sowie
- Aufklärungs- und Präventionsarbeit für Politik und interessierte Öffentlichkeit.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) ist die Interessenvertretung von 7.800 neurologisch tätigen Ärzten in Deutschland (Stand: 31.12.2014). Als Dachgesellschaft subsumiert die DGN verschiedene Schwerpunktgesellschaften (DGN 2015). Mit der Erkrankung MS befasst sich die Schwerpunktgesellschaft DMSG (► Abschn. 6.4.1). Die DGN ist federführender Herausgeber der aktuellen Leitlinie S2e-Leitlinie »Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose«. Die DMSG sowie die Bundesverbände Deutscher Nervenärzte (BVDN) und deutscher Neurologen (BDN) waren an der Erstellung als fachspezifische Institutionen beteiligt (DGN 2014).

Eine Vielzahl von psychischen Symptomen wie das Fatigue-Syndrom und die Depression können Wohlbefinden und Lebensqualität der an MS erkrankten Menschen beeinträchtigen. Diese und andere psychische Störungen stehen im Zentrum der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Sie ist die mit über 7.900 Mitgliedern größte Vereinigung für diese Fachgebiete in Deutschland (DGPPN 2015). Die DGPPN ist Herausgeber evidenzbasierter Leitlinien zur Diagnostik und Therapie unter anderen von affektiven Störungen. MS ist in den Leitlinien zur unipolaren Depression sowie zu bipolaren Störungen im neuropsychiatrischen Sinne als neurologische Grunderkrankung, primär im Bereich der differenzialdiagnostischen Abklärung, als organische Ursache von Bedeutung (DGBS e.V. u. DGPPN e.V. 2012; DGPPN et al. 2015).

Die Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. wurde im Jahr 1986 als gemeinnützige wissenschaftliche Fachgesellschaft von Diplom-Psychologen gegründet. Sie ist Interessenvertretung von etwa 1.500 Mitgliedern in Deutschland (Stand: 27.10.2015). Die GNP e.V. vertritt dabei die fachlichen und berufspolitischen Interessen von (Diplom-)Psychologen, die in der Forschung, in klinischen Arbeitsfeldern und im forensischen Bereich

als Neuropsychologen tätig sind. Als relativ junge Spezialisierung innerhalb der Psychologie befasst sich die klinische Neuropsychologie u. a. mit Behandlungsmethoden in der Rehabilitation von Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Seit dem Jahr 1993 besteht für Psychologen durch die GNP die Möglichkeit zur Weiterbildung zum zertifizierten Klinischen Neuropsychologen (GNP 2015b). Jedoch haben erst seit Februar 2012 durch eine gesetzliche Änderung des G-BA gesetzlich versicherte Patienten mit erworbenen neurologischen Schäden bei entsprechender Indikation einen rechtlichen Anspruch auf ambulante neuropsychologische Therapien. Die Indikation für eine neuropsychologische Therapie verlangt ein zweistufiges diagnostisches Vorgehen. Zunächst erfolgt eine somatische Abklärung durch einen Arzt, der feststellt, ob der Patient an einer erworbenen Hirnerkrankung leidet. Im zweiten Schritt erfolgen eine neuropsychologische Diagnostik, die Indikationsstellung und die Erstellung eines Behandlungsplans. Ausschließlich Psychotherapeuten oder Ärzte mit neuropsychologischer Zusatzqualifikation sind zur Durchführung von ambulanten neuropsychologischen Therapien innerhalb der vertragsärztlichen Versorgung berechtigt. Gegenwärtig ist eine flächendeckende Versorgung aus Sicht der GNP nicht gewährleistet (GNP 2015a).

Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) spielen im Rahmen der frühzeitigen MS-Diagnostik eine wichtige Rolle (► Kap. 3) und werden von Neuroradiologen durchgeführt. Die Neuroradiologie gilt gemäß Weiterbildungsordnung als eine sogenannte Schwerpunktkompetenz, für die sich Ärzte mit Fachrichtung Radiologie mit mehrjähriger Weiterbildung qualifizieren können (Bundesärztekammer 2013). Die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) repräsentiert die Interessen der neuroradiologisch tätigen Ärzte in Deutschland. Sie zählt derzeit 900 Mitglieder (DGNR 2015).

Als Dachverband aller Akteure der neurologischen Rehabilitation wurde 2005 der Bundesverband NeuroRehabilitation e.V. (BNR) gegründet. Zu den Mitgliedern zählen neben medizinischen Fachgesellschaften und fachbezogenen Berufsverbänden Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen sowie Träger entsprechender Einrichtun-

gen. Der BNR sieht sich als Interessenvertretung der an der Neurorehabilitation Beteiligten und als Ansprechpartner politischer Akteure in fachspezifischen Fragestellungen der Neurorehabilitation (BNR 2015).

Die genannten und weitere 165 medizinische Fachgesellschaften sind in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. organisiert. Aufgrund des breiten Spektrums der (Ko-) Morbidität bei an MS Erkrankten sind viele dieser Fachgesellschaften an der Versorgung, Erforschung und Weiterbildung im Bereich der MS beteiligt. Der Überblick über MS-relevante Fachgesellschaften verzichtet an dieser Stelle auf eine vollständige und damit sehr komplexe Abbildung der beteiligten Fachdisziplinen.

6.3.2 Berufsverbände mit neurologischem Schwerpunkt

In Deutschland existieren zwei Berufsverbände mit Fokus auf die neurologische Versorgung und ein weiterer mit Fokus auf die neuroradiologische Behandlung. Es handelt sich dabei um den Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), den Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN) sowie um den Berufsverband Deutscher Neuroradiologen (BDNR). Satzungsgemäß handelt es sich bei ihnen um freiwillige Zusammenschlüsse mit gemeinnützigen Aufgaben. Des Weiteren ist an dieser Stelle der Deutsche Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. zu nennen.

Mitglied des BVDN sind Neurologen und Nervenärzte sowie Psychiater und Psychotherapeuten mit Wohnsitz in der Bundesrepublik. Der BVDN versteht sich als Repräsentanz der ambulant tätigen Ärzte mit den genannten Fachrichtungen (BVDN 2015a). Demgegenüber ist der BDN die berufspolitische Interessenvertretung der neurologisch tätigen niedergelassenen und stationär arbeitenden Ärzte (BDN 2015a). Er wurde auf Initiative der DGN sowie des BVDN, Sektion Neurologie, gegründet und ist ausschließlich auf die Fachrichtung Neurologie ausgerichtet. Das berufspolitische Organ der neuroradiologischen Ärzte in Deutschland ist der BDNR und wurde 1982 als gemeinnütziger

Verein eingetragen. Satzungsgemäß sind hier nur Ärzte Mitglied, die mindestens drei Jahre hauptberuflich neuroradiologisch tätig waren. Zudem weisen Mitglieder eine fachspezifische Ausbildung an einer neuroradiologischen Einrichtung vor, die von einem hauptamtlich tätigen Neuroradiologen geleitet wird (BDNR 2015).

BDN, BVDN und BDNR streben an, die Versorgung in den jeweiligen Versorgungssettings sicherzustellen, ihre Mitglieder bei fachlichen, rechtlichen oder ökonomischen Fragen zu beraten sowie die Entwicklung von sektorenübergreifenden Behandlungsoptionen voranzutreiben. Sie repräsentieren zudem ihre Mitglieder gegenüber relevanten Institutionen wie der Bundesärztekammer oder der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Seit 2001 existiert eine Fortbildungsakademie, die vom BDN, BVDN sowie vom Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP) gegründet wurde. Zielgruppe der Veranstaltungen sind niedergelassene Nervenärzte, Neurologen und Psychiater bzw. Psychotherapeuten (BDN 2015b).

Im Jahr 2002 gründeten der BVDN und der BDN den Bundesverband ambulante/teilstationäre Neurorehabilitation (BV ANR e.V.). Dessen ausgewiesenes Ziel ist es, Versorgungspfade von neurologischen Patienten von der akuten Behandlung über die Rehabilitation bis hin zur Nachsorge beim niedergelassenen Arzt zu optimieren (BDN 2015c). So unterstreicht der BDN öffentlich den Bedarf an integrierten Modellen der MS-Behandlung innerhalb der GKV und fordert mehr Anreize zur sektorenübergreifenden flächendeckenden Versorgung.

Der Dachverband des BDN, des BVDN, des BVDP sowie des Berufsverbands für Kinder- und Jugendlichen-Psychiatrie und -Psychotherapie (BKJPP) ist seit 2013 der Spitzenverband ZNS (SpZ). Er befasst sich insbesondere mit den bestehenden und zukünftigen Herausforderungen der Versorgung von Menschen mit Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), artikuliert Defizite und Verbesserungspotenzial und kommentiert gesundheitspolitische Entwicklungen in Deutschland (BVDN 2015b).

Der Deutsche Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. ist der führende Interessenverbund der Physiotherapeuten. Seine Aufgabe besteht in der Positionierung und Entwicklung des Berufsstandes

im Rahmen der gesellschaftlich und gesundheitsökonomischen Entwicklung (Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. 2015b). Er besteht aus einem Bundesverband sowie 13 Landesverbänden. Mitglieder können sowohl angestellte als auch freiberuflich tätige Physiotherapeuten werden. Der Verband unterhält verschiedene Arbeitsgruppen, beispielsweise in den Bereichen Bobath-, PNF- und Vojta-Therapie. Die Arbeitsgruppen sind zuständig für Beratungen, Zertifizierungsfragen, Fortbildungen sowie aktuell auch für die Entwicklung von Assessmentverfahren in den entsprechenden Bereichen (Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. 2015a).

6.4 Patientenvertretung und Selbsthilfe

6.4.1 Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft

Im Gegensatz zu anderen Schwerpunktgesellschaften der DGN handelt es sich bei der DMSG um eine Patientenorganisation. Sie existiert seit mehr als 60 Jahren. Im Jahr 2015 waren unter ihrem Dach in 16 Landesverbänden mit rund 900 Kontaktgruppen 4.200 Mitarbeiter ehrenamtlich aktiv. Mit ca. 250 hauptamtlichen Sozialarbeitern, Psychologen und Mitarbeitern aus anderen therapeutischen Feldern bietet die DMSG Unterstützung für die Selbsthilfe, aber auch individuelle Einzelberatung an. Insgesamt zählte die DMSG 2014 knapp 45.000 Mitglieder bundesweit (DMSG 2015c), die fast ausschließlich an MS Erkrankte und Angehörige sind. Sie finanziert ihre Arbeit primär aus Spenden, Erbschaften, Mitgliedsbeiträgen, Zuschüssen von Stiftungen und zu einem geringen Teil durch finanzielle Unterstützung der Deutschen Rentenversicherung, von Krankenkassen sowie wenigen zweckgebundenen Zuwendungen pharmazeutischer Unternehmen.

Zielgruppen ihres Wirkens sind zum einen an MS Erkrankte selbst und deren Angehörige, zum anderen die Leistungserbringer des Versorgungsgeschehens und die interessierte Öffentlichkeit. Sowohl auf Bundes- als auch auf Landesebene der DMSG wird die fachliche Arbeit durch den Ärztli-

chen Beirat mit Experten aus der MS-Forschung und MS-Versorgung sowie den Bundesbeirat MS Erkrankter unterstützt, der sich aus an MS erkrankten Personen zusammensetzt.

Das Aufgabenspektrum der DMSG teilt sich in folgende zentrale Bereiche (DMSG 2015a):

- Forschungsförderung
- Aufklärung, Information, Fortbildung und Beratung
- versorgungskonzeptionelle Tätigkeiten mit dem Schwerpunkt »sozialmedizinische Nachsorge«
- Interessenvertretung der ca. 200.000 an MS Erkrankten in Deutschland

Seit 2001 erfasst die MS Forschungs- und ProjektentwicklungsgGmbH, eine Tochtergesellschaft der vom DMSG Bundesverband gegründeten Deutschen MS Stiftung, bundesweit epidemiologische und behandlungsrelevante Daten von an MS Erkrankten und führt diese in einem Datensatz zusammen (► Kap. 4.1.3). Der Bundesverband der DMSG engagiert sich zudem im Bereich der Aus- und Weiterbildung von medizinischen Fachkräften in der MS-Therapie und -Pflege. Beispiele sind berufsbegleitende Fortbildungen zur »MS-Schwester« und in der ambulanten und stationären Pflege.

Die Etablierung von MS-Kompetenzzentren, d.h. die Entwicklung der DMSG-Zertifikate »MS-Zentren«, »MS-Schwerpunktzentren« und »MS-Rehabilitationszentren« für auf MS-spezialisierte Einrichtungen dient maßgeblich der Orientierung von an MS Erkrankten durch entsprechende Qualitätskriterien und soll den Patienten Anhaltspunkte geben, wo ihre Erkrankung spezialisiert behandelt werden kann. Die Website des Bundesverbandes der DMSG (www.dmsg.de) enthält neben vielen relevanten Informationen auch die Adressen dieser ausgezeichneten Zentren. Hierzu zählen Akutkliniken mit Zulassung gemäß §108 SGB V, Rehabilitationskliniken mit Zulassung gemäß §111 SGB V, Universitätskliniken sowie niedergelassene Schwerpunkt- bzw. neurologische Praxen (DMSG 2015e). Die Anerkennungskriterien, vom Ärztlichen Beirat der DMSG definiert, sind insbesondere:

- Mindestanzahl betreuter MS-Patienten,
- DMSG-standardisierte Diagnostik und Dokumentation der Befunde,

- Therapie gemäß Leitlinien (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) (DMSG 2016b).

Da die Teilnahme am oben beschriebenen DMSG-Datensatz für das Zertifikat als MS-Zentrum verpflichtend ist, geben die gesammelten Informationen der Teilnehmer Auskunft über diese MS-Versorgungslandschaft. Aktuell (Stand: 22.01.2016) handelt es sich um 164 Einrichtungen. Davon sind 47 % (n=77) MS-Schwerpunktzentren, 42 % (n=69) MS-Zentren und 11 % (n=18) MS-Rehabilitationszentren (DMSG 2016b).

Seit 1997 bietet der DMSG Bundesverband neben Fortbildungen für Physiotherapeuten und MS Schwestern auch Angebote zur »Pflege bei MS« an. Zielgruppe sind Mitarbeiter ambulanter Pflegedienste bzw. stationärer Pflegeeinrichtungen. Pflegeeinrichtungen mit mindestens zwei fortgebildeten Mitarbeitern können ein DMSG-Zertifikat mit dreijähriger Laufzeit erhalten (DMSG-geprüfter Pflegedienst bzw. Pflegestation) (DMSG 2015b).

Die Landesverbände der DMSG sind für die Beratung von Erkrankten und Angehörigen, für die Bereitstellung und Organisation alltagsrelevanter Unterstützungsleistungen (wie z.B. Fahrdienste, Selbsthilfe und Rollstuhl-Mobilitätstrainings) sowie für Fortbildungsveranstaltungen (wie Patientenschulungen und Tagungen) zuständig. Zudem übernehmen Landesverbände auch Trägerschaften, beispielsweise für betreute Wohngruppen, und sind an Kliniken mit MS-Schwerpunkt beteiligt. Solche Gesellschaftsanteile an Spezialkliniken werden von den Landesverbänden der DMSG in Bayern und Baden-Württemberg (AMSEL) gehalten. Die Landesverbände der DMSG sind wichtige Plattformen bei der Organisation und Vernetzung des sogenannten Peer Counseling. An MS Erkrankte, als Peer Counselor geschulte Menschen, beraten dabei andere MS-Betroffene als eine Form der Selbsthilfe, die der internationalen Independent Life-Bewegung entlehnt ist und einen Beitrag zum selbstbestimmten, eigenverantwortlichen Leben für Menschen mit Behinderung leisten soll. Im Zentrum der Unterstützung stehen dabei psychosoziale Hilfestellungen (DMSG 2015d)

6.4.2 Multiple Sklerose Selbsthilfe e.V.

Die Multiple Sklerose Selbsthilfe e.V. widmet ihre Arbeit als gemeinnützige und unabhängige Institution seit ihrer Gründung 1981 den Erfahrungen und Perspektiven von MS-Betroffenen und bietet Unterstützung bei der persönlichen Krankheitsbewältigung, Informationen zu Therapien und Einrichtungen, aber ebenso praktische Hilfen im Umgang mit Versicherungen und Antragstellungen. Vierteljährlich publiziert die Multiple Sklerose Selbsthilfe e.V. die Zeitschrift »Blickpunkt«, welche sich primär an Betroffene richtet und über MS-relevante medizinische Erkenntnisse, aber ebenso über aktuelle Rechtsprechungen mit Bezug zu MS, informiert (MSK 2015).

6.5 Individualakteure und Versorgungsmodelle

6.5.1 Gesetzliche Krankenkassen

Die komplexe Versorgung von Patienten mit MS unter Einbezug einer Vielzahl von Leistungserbringern und des Einsatzes verschiedener therapeutischer Strategien in unterschiedlichen Settings stellt für die gesetzlichen Krankenkassen mehr eine versorgungsstrukturelle als eine finanzielle Herausforderung dar. Patienten mit MS benötigen intensive ärztliche ambulante und stationäre Behandlungen, Krankengeld, Arzneimittel sowie Heil- und Hilfsmittelverordnungen. Hinzu kommen die Inanspruchnahme von Rehabilitations- und Pflegeleistungen und der Bedarf nach sozialen Hilfestrukturen. Hierdurch ergibt sich u.a. der Bedarf an innovativen Behandlungsprogrammen (Schlenker 2014).

■ Integrierte Versorgung

Nach § 140a SGB V sind Krankenkassen berechtigt, Verträge zur sektorenübergreifenden bzw. interdisziplinären Versorgung, d.h. zur integrierten Versorgung (IV) ihrer Versicherten abzuschließen. Vertragspartner sind primär vertragsärztliche Leistungserbringer sowie Krankenhäuser mit Versorgungsauftrag, aber auch pharmazeutische Unternehmen⁸.

Für die Versicherten handelt es sich um ein Angebot, an dem sie freiwillig teilnehmen können⁹.

Integrierte Versorgungsmodelle sind Suchprozesse oder »Testfelder« für eine bessere Gesundheitsversorgung, mit dem Zweck fragmentierte Behandlungsverläufe durch ein stimmiges und qualitätsgesichertes Gesamtkonzept zu ersetzen. Solche Konzepte umfassen eine schnelle und präzise Indikationsstellung, eine adäquate Therapie genauso wie entsprechende Hilfestellungen im psychosozialen Bereich (Amelung 2010).

Für Patienten mit MS existiert bisher bundesweit ein IV-Modell in Deutschland. Als Kooperation mit dem BDN und der DMSG initiierte die AOK Rheinland/Hamburg 2006 ein Modell zur MS-Integrationsversorgung. Ziele des IGV-MS Rheinland sind die Optimierung der Zusammenarbeit von ambulanten und stationären Leistungserbringern, die Reduktion der stationären Aufenthalte von Patienten mit MS sowie die Verbesserung des Erkrankungsverlaufs (Schlingensiepen 2010). Mittlerweile haben weitere gesetzliche Krankenkassen diesen IV-Vertrag unterzeichnet (Schlingensiepen 2014). Mehr als 120 niedergelassene Neurologen und Nervenärzte sowie 14 Kliniken sind involviert und erhalten je nach erbrachter Leistung von den Krankenkassen eine zusätzliche Vergütung. Knapp 2.000 Patienten mit MS nehmen an der Versorgung teil (Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen 2015) (► Abschn. 6.6).

Zwischen 2005 und 2009 kooperierte zudem die BARMER GEK mit der Universität Gießen im Rahmen eines Selektivvertrags zur MS-Versorgung. Die Programmevaluation ergab eine gesteigerte Zufriedenheit der Patienten, jedoch keine wirtschaftlichere Versorgung und bisher keinen Nachweis der Steigerung der Lebensqualität (Schlenker 2014). Um Ausbildung und Einsatz von ambulant tätigen Versorgungsassistenten mit Schwerpunkt Neurologie und Psychiatrie (Neuro-EVA bzw. EVA-NP) zu fördern, schlossen die BARMER GEK Nordrhein-Westfalen und die DAK-Gesundheit 2014 einen Versorgungsvertrag mit der KV Westfalen-Lippe. Zielindikationen sind neben anderen Erkrankungen die MS (Anders u. Oschmann 2006; Schlenker 2014). Diese neue Maßnahme zur Verbesserung der

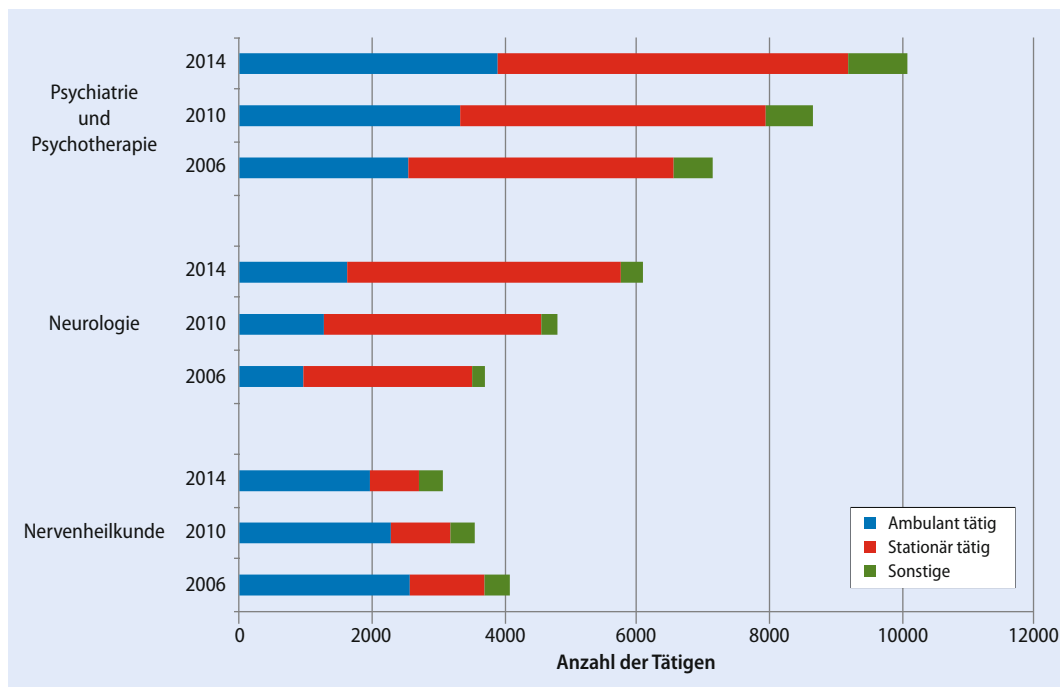
neurologischen Versorgung soll insbesondere Neurologen bei ihrer Arbeit entlasten (BARMER GEK NRW et al. 2014).

6.5.2 Ärztliche und neuropsychologische Regelversorgung

Das Ziel der medizinischen Leistungserbringung bei Patienten mit MS besteht darin, den Betroffenen eine möglichst hohe Lebensqualität, Mobilität und Selbstbestimmung zu ermöglichen und zu erhalten. Aufgrund der Symptovielfalt der Erkrankung stehen viele unterschiedliche medizinische Akteure im direkten Patientenkontakt. Sie nehmen zusammen mit dem Patienten unmittelbar Einfluss auf Versorgungsprozesse, -qualität und -outcome. Je nach Erkrankungsverlauf können eine Akutbehandlung im Krankenhaus, stationäre bzw. rehabilitative Maßnahmen oder/und eine ambulante Therapie und langfristige Nachsorge indiziert sein (Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Kompetenznetz Multiple Sklerose 2014). Die Versorgung von Patienten mit MS bedarf demzufolge einer effektiven Schnittstellenkommunikation innerhalb und zwischen den einzelnen Sektoren (Weegen et al. 2013; Windt 2014).

Viele Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen sind versorgungsrelevante Akteure der ambulanten ärztlichen Versorgung von Menschen mit MS. Die Primärversorgung erfolgt durch Neurologen. Rund 83 % der Patienten werden ambulant aufgrund ihrer MS-Erkrankung ausschließlich von Ärzten der Fachgruppen Neurologie, Nervenheilkunde und Psychiatrie behandelt (Stand: 2010) (IGES Institut 2014). Weitere relevante Akteure der ambulanten ärztlichen Versorgung sind zudem Neuroradiologen und Hausärzte. Potenzielle MS-Begleit- und Folgeerkrankungen erfordern überdies den Einbezug von weiteren Facharztgruppen, u. a. von Urologen und Augenärzten. Die Herausforderung in der Therapieentscheidung besteht für die Ärzte u. a. darin, Qualität der Versorgung (Bundesärztekammer 2015) und Wirtschaftlichkeit¹⁰ miteinander in Einklang zu bringen.

Die klinische Neuropsychologie versucht Art und Schweregrad von Beeinträchtigungen kogniti-



■ **Abb. 6.1** Fachärzte der Nervenheilkunde, Neurologie sowie der Psychiatrie und Psychotherapie in Deutschland: Anzahl der Ärzte 2006, 2010 und 2014

Quelle: IGES – Bundesärztekammer (2007, 2011, 2014)

Anmerkung: inklusive Ärzte, die in Körperschaften, Behörden und sonstigen Einrichtungen tätig waren

ver Funktionen festzustellen und durch neuropsychologische Verfahren zu behandeln. Seit dem Jahr 2012 gehört die neuropsychologische Therapie zur vertragsärztlichen Versorgung. Die Therapie ist inzwischen nicht mehr antragspflichtig. Lediglich der Beginn der Behandlung ist der Krankenkasse anzuzeigen (KBV 2012). Seit dem Jahr 2013 sind diese Leistungen Bestandteil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und müssen daher nicht mehr zur Kostenerstattung vom Patienten bei der gesetzlichen Krankenkasse eingereicht werden.

Die Zahl der Neurologen in Deutschland ist in den letzten Jahren stark gestiegen (■ Abb. 6.1). Wie Daten der Bundesärztekammer veranschaulichen, gibt es zunehmend mehr Fachärzte der Neurologie (+64,4 %) sowie Psychiatrie und Psychotherapie (+41,13 %). Die Zahl berufstätiger Neurologen stieg seit 2006 von rund 3.700 bis 2014 auf rund 6.100 Ärzte an. Die Zahl der berufstätigen Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie erhöhte sich in diesem Zeitraum von rund 7.000 auf rund 10.000.

Gleichzeitig ist die Zahl der Nervenärzte (Fachärzte der Nervenheilkunde) rückläufig (-24,8 %) (Bundesärztekammer 2007, 2011, 2015). Dieser Trend zeigt sich einheitlich für den ambulanten und stationären Bereich der Versorgung. Die Abnahme der Anzahl von Nervenärzten ist primär strukturell bedingt, weil seit Inkrafttreten der (Muster-) Weiterbildungsordnung im Jahr 2003 diese Facharztanerkennung nicht mehr erlangt werden kann (Bundesärztekammer 2013). Die neu eingeführte Bezeichnung Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie ersetzt den Facharzt für Psychiatrie und Nervenarzt.

Die Verteilung von MS-relevanten Facharztpraxen in der Bundesrepublik variiert regional. Dass sich ein Zusammenhang zwischen der diesbezüglichen Praxisdichte und der Behandlungsqualität bzw. -kontinuität beobachten lässt, zeigte eine erst kürzlich publizierte Studie auf Basis von Daten der BARMER GEK. Auftraggeber der Studie waren die KBV, die DGN sowie Berufsverbände der Nerven-

ärzte, Neurologen und der Psychiater¹¹. Nahezu jeder Patient mit MS (98,8 % der eingeschlossenen 19.496 Patienten mit MS) hatte der Studie zufolge im Jahr 2010 mindestens einen Kontakt zu einem ambulanten Vertragsarzt (Behandlungsfälle mit und ohne MS-Diagnose). 88,4 % der Patienten mit MS wurden durch ambulant tätige vertragsärztliche Neurologen, Nervenärzte bzw. Psychiater behandelt (Behandlungsfälle mit MS-Diagnose). Die MS-Behandlung erfolgte bei 83,3 % der Patienten ausschließlich, d.h. ohne Beteiligung bzw. Überweisung des Hausarztes, bei den genannten Fachgruppen (IGES Institut 2014).

Die inter- bzw. intrasektorale Versorgung bei MS belief sich im Zeitraum 2008 bis 2010 gemäß der Studie primär auf die Kombination von Hausarzt, Facharzt und Arzneimittelversorgung (bei 40,2 % der Patienten). Rund ein Drittel (36 %) der Patienten nahm Leistungen aus mindestens vier Leistungsbe-
 6 reichen in Anspruch; neben den bereits genannten Sektoren handelte es sich dabei insbesondere um den stationären Bereich und Pflege. Aufgrund der Inanspruchnahme von Leistungen aus vielen verschiedenen Sektoren durch Patienten mit MS bieten sich Integrierte Versorgungsmodelle an, um Verbesserungen in der Versorgungserbringung für diese Patientengruppen zu erzielen (► Abschn. 6.6).

Die Facharzt-dichte ist in Ballungsgebieten im Vergleich zu ländlichen Gegenden höher. Allerdings ist diese Konzentration von Fachärzten kein alleiniges Qualitätsmerkmal der Versorgung. So ist zu beachten, dass entsprechend den Bedarfsplänen der Kassenärztlichen Vereinigungen und Landesverbände der Krankenkassen Fachärzte in großflächige Planungsbereiche eingeteilt werden und damit auch für die Versorgung größerer Räume zuständig sind (IGES Institut 2014).

Zwischen regionaler ambulanter Facharzt-dichte und der Anzahl stationärer Aufenthalte ließ sich ein inverser Zusammenhang feststellen (■ Abb. 6.2). Diese Ergebnisse implizieren, dass Versorgungskapazitäten die Qualität der MS-Versorgung mitbe-

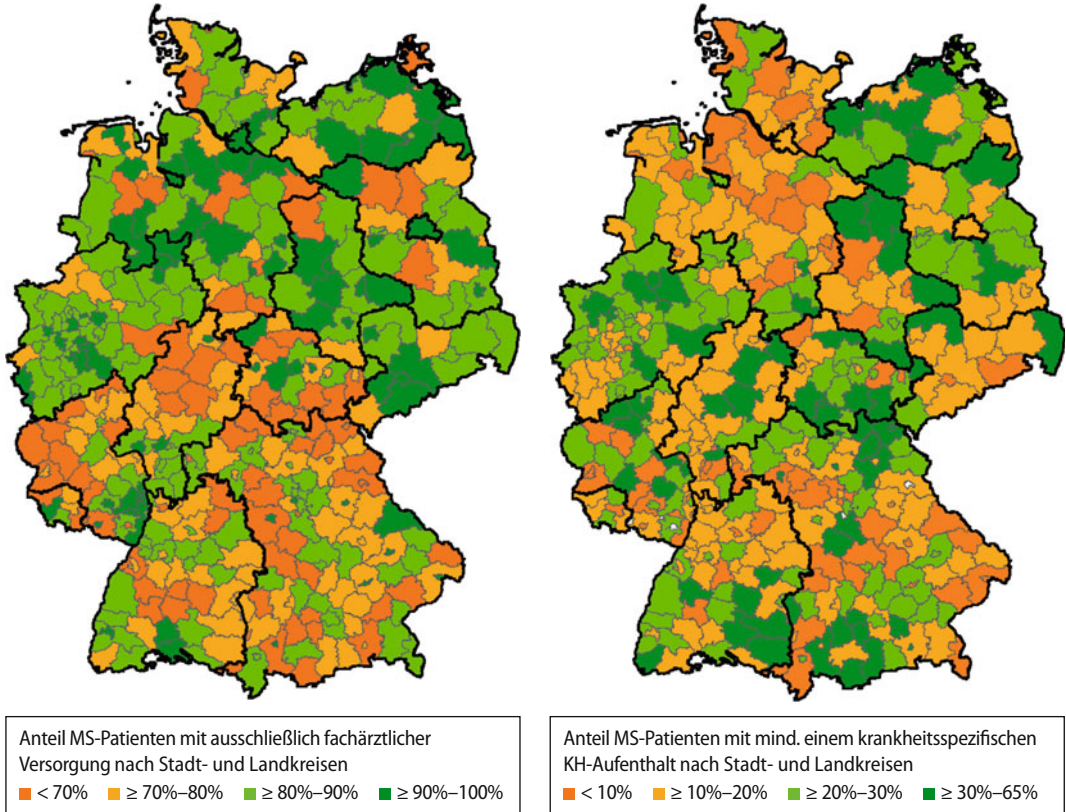
stimmen und betonen den Bedarf einer verbesser-
 6 ten Schnittstellenkommunikation im Versorgungssystem (IGES Institut 2014).

■ Ambulante spezialfachärztliche Versorgung

Die ASV beinhaltet die Diagnostik und Behandlung komplexer, schwer zu therapierender Erkrankungen, die eine spezielle Qualifikation, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und besondere Ausstattungen erfordern. Hierzu gehören Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, seltene Erkrankungen und Erkrankungszustände mit entsprechend geringen Fallzahlen sowie hochspezialisierte Leistungen (§ 116b SGB V). Ziel der ASV ist die Schaffung eines eigenständigen ambulanten Versorgungsbereiches. Insbesondere Patienten mit komplexen oder ungewöhnlichen Verläufen der MS und einer hohen Variation an Symptomen könnten von einem Ausbau der ASV, in denen Behandlungsteams mit psychologischer und neurologischer Kompetenz eine interdisziplinäre, symptomatische Behandlung durchführen, profitieren. Gegenwärtig wird die Liste der Zielindikationen vom G-BA schrittweise überarbeitet. In der ASV liegen zurzeit erst für zwei Indikationen abschließende Regelungen durch den G-BA vor. Insgesamt gibt es nur wenige zugelassene interdisziplinäre ASV-Teams, was u. a. auf den bürokratischen Aufwand zur Implementierung eines solchen Teams zurückzuführen ist. So ist z. B. noch umstritten, auf welche Weise Krankenhäuser Fachkundenachweise für ihre Ärzte vorlegen müssen (Gerst 2015).

Im Rahmen der ASV nach § 116b SGB V können sowohl niedergelassene Vertragsärzte als auch Krankenhäuser seit der Gesetzesänderung im Jahr 2012 unter bestimmten Voraussetzungen eine Zulassung für die ASV erhalten (► Abschn. 6.1). Für Krankenhäuser bestand die Möglichkeit zur ASV bereits seit 2004 und bezog sich unter anderem auf die MS (§ 116b Abs. 3 (alt) SGB V). Informationen zum aktuellen bundesweiten Stand der bisher erteilten ASV-Zulassungen sind bisher nicht verfügbar. Wenige Bundesländer veröffentlichen Informationen zur Anzahl von für die ASV registrierten Einrichtungen. Die Angaben beziehen sich jedoch auf den Zeitraum vor Novellierung des § 116b SGB V. So waren beispielsweise in Sachsen und ebenso in Schleswig-Holstein im Jahr 2011 jeweils neun Kran-

¹¹ Die Auswahl der betrachteten Facharztgruppen erklärt sich über die untersuchten Indikationen: MS, Demenz und Schizophrenie. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/60690/Je-hoehere-die-Facharzt-dichte-desto-bessere-Versorgung>



■ **Abb. 6.2** Regionale Unterschiede in der MS-Versorgung: ambulante Facharztichte und stationäre Inanspruchnahme
Quelle: IGES – Routinedaten BARMER GEK (IGES Institut 2014)

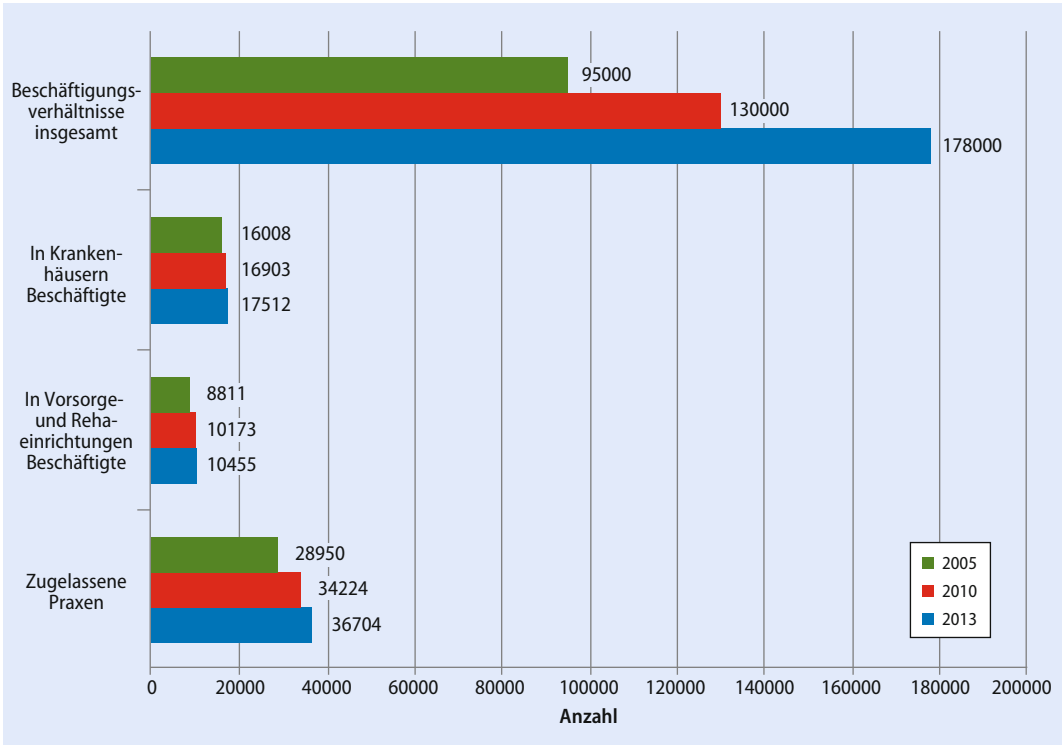
kenhäuser für die ASV der MS zugelassen (Landesportal Schleswig-Holstein 2015; Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz Freistaat Sachsen 2011). In Berlin nahmen bis April 2013 drei Krankenhäuser an dieser MS-Versorgungsform teil (Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin 2013).

6.5.3 Rehabilitation und Pflege

Die medizinische Rehabilitation kann u. a. ärztliche, psychologische sowie andere heilberufliche Therapien, Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel und die Ergotherapie umfassen. Neben der medizinischen Rehabilitation gibt es noch weitere Formen der Rehabilitation: die Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA) und die soziale Rehabilitation (Augurzky et al. 2011).

Im Rahmen der (multimodalen) Rehabilitation unterstützen die jeweiligen Akteure den Patienten mit MS bei dem Erhalt seiner Mobilität, der Teilhabe am sozialen Leben und Berufsleben und insbesondere bei der Erleichterung des beruflichen Wiedereinstiegs (► Kap. 4). Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn beträgt rund 31 Jahre (Flachenecker et al. 2008). Ein großer Anteil der volkswirtschaftlichen Kosten durch MS entfällt auf indirekte Kosten durch Produktivitätsausfälle aufgrund von Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit (► Abschn. 5.3). So beziehen rund 40 % der Patienten mit MS eine Erwerbsminderungsrente, nur circa 28 % sind voll berufsfähig und 9 % teilzeitbeschäftigt (Flachenecker et al. 2008).

Die medizinische Rehabilitation ist nach SGB IX §19 geregelt und wird stationär, ambulant oder mobil durchgeführt. Die stationäre Rehabilitation erfolgt überwiegend bei Patienten mit höheren motorischen



■ **Abb. 6.3** Physiotherapie in Deutschland: Anzahl der beschäftigten Physiotherapeuten und zugelassenen Physiotherapiepraxen

Quelle: IGES – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (2015c)

Funktionseinschränkungen. Die ambulante Rehabilitation wird möglichst wohnortnah durchgeführt. Sie ist für Patienten ohne schwerere gesundheitliche Einschränkungen geeignet oder für Patienten, die aus familiären oder anderen Gründen, ihr häusliches Umfeld nicht länger verlassen möchten oder können. Die mobile Rehabilitation richtet sich an Patienten mit einem sehr komplexen Versorgungsbedarf und an die Patienten, die in der rehabilitativen Routineversorgung nicht ausreichend versorgt werden können. Sie ist als zusätzliche Versorgung in Einzelfällen im häuslichen Umfeld gedacht (Augurzky et al. 2011).

Je nach Stadium der Erkrankung benötigen Menschen mit MS vorübergehend oder dauerhaft pflegerische Unterstützung. Diese kann von Beratungen und Aufklärungsgesprächen zur Erkrankung über die Betreuung durch ambulante Pflegedienste bis hin zur Versorgung in teilstationären und stationären Pflegeeinrichtungen reichen (Bundesministerium für Gesundheit 2015).

6.5.4 Physiotherapie

Die Physiotherapie wird dem Versorgungssektor der Heilmittel zugeordnet. Ihr kommt eine erhebliche Rolle bei der Therapie von motorischen Defiziten wie z.B. Gangstörungen oder Problemen beim Greifen zu (Ziegler 2007). Sie unterstützt den Organismus bei der Neuorganisation nach Schädigung im Zentralen Nervensystem (DMSG Berlin e.V. 2015). Zu berücksichtigen gilt, dass die Therapie jeweils an die Alltagsverfassung des Patienten angepasst werden muss, um so seinen individuellen Bedürfnissen gerecht zu werden (DMSG Berlin e.V. 2015). Die Physiotherapie bei Patienten mit MS gilt insgesamt als komplex und lässt sich schwer vereinheitlichen (DMSG 2009). Sie kann sowohl ambulant als auch z.B. im Rahmen einer stationären Rehabilitation erfolgen (DMSG Berlin e.V. 2015), (► Abschn. 6.5.3).

Gemäß der Vereinbarung zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und der Kas-

senärztlichen Bundesvereinigung gilt die MS als Praxisbesonderheit (KVB 2013). Dies bedeutet, dass Heilmittelverordnungen, wozu die Physiotherapie zählt, den verschreibenden Arzt im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfung nicht belasten. Dies soll bewirken, dass Ärzte nicht aus monetären Aspekten, sondern patientenorientiert über die Behandlung entscheiden (KVB 2013). Die Anzahl an Physiotherapeuten in Deutschland ist in den vergangenen Jahren gestiegen (■ Abb. 6.3). Im Jahr 2005 waren rund 95.000 Beschäftigungsverhältnisse verzeichnet, 2013 waren es bereits 178.000. Von diesen arbeitet knapp ein Zehntel in Krankenhäusern. Lediglich gut 5 % sind in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen beschäftigt. Die Anzahl an zugelassenen Physiotherapiepraxen stieg ebenfalls von 28.950 (2005) auf 36.704 (2013) (Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. 2015c).

Speziell für MS bzw. Neurorehabilitation existieren verschiedene, uneinheitlich organisierte Fortbildungsmöglichkeiten für Physiotherapeuten in Deutschland. Beispielsweise bietet die DMSG seit 2009 eine berufsbegleitende Fortbildung »Physiotherapie bei MS« an. Die Dauer der Fortbildung beträgt rund zwölf Monate. Zugelassen werden Physiotherapeuten, welche eine zweijährige Berufserfahrung mit neurologischen Patienten, darunter mindestens zehn Patienten mit MS, nachweisen können. Jeder Kurs besteht aus maximal zwanzig Teilnehmern (DMSG 2009). Andere Fortbildungsprogramme umfassen beispielsweise nur ein Wochenende (heimerer akademie 2015) oder richten sich neben Physiotherapeuten auch an Mediziner, Ergotherapeuten und Sporttherapeuten (FobiZe 2015).

6.5.5 Palliativversorgung

Die Palliativversorgung ist ein elementarer und unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung schwer betroffener Patienten mit MS. Palliativversorgung beinhaltet die interdisziplinäre Betreuung im Hinblick auf lebenserleichternde und damit die Lebensqualität erhaltende Maßnahmen wie Schmerzbehandlung, Pflege und psychotherapeutische bzw. psychologische Unterstützung.

Seit 2009 ist dieses Fachgebiet obligatorisches Lehr- und Prüfungsfach im Medizinstudium in

Deutschland und im Bereich der Ausbildung von Pflegekräften bereits seit 2003 (Busse et al. 2013). Diese Veränderung im jeweiligen Curriculum spiegelt den Bedeutungszuwachs der Palliativmedizin wider. Die Zahl der Ärzte mit Zusatzbezeichnung Palliativmedizin gemäß Weiterbildungsverordnung der Landesärztekammern stieg kontinuierlich von 2.356 Ärzten im Jahr 2009 auf 8.218 Ärzten im Jahr 2013 an. Rund die Hälfte von ihnen ist stationär tätig (Gemeinsamer Bundesausschuss 2014b).

Zentrale Akteure der Palliativversorgung sind Hospize und stationäre Palliativstationen. Während im Jahr 1996 insgesamt 28 Palliativstationen in der deutschen Krankenhauslandschaft und 30 stationäre Hospize existierten, stieg diese Zahl bis 2014 kontinuierlich auf 306 Stationen und 200 Hospizeinrichtungen an (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2014a). Im Jahr 2008 gab es bundesweit rund 1.500 ambulante palliativmedizinische Anbieter (Deutscher Hospiz- und Palliativverband e.V. 2015). Im Zentrum der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung stehen die sogenannten Palliativ Care Teams. Die Leistungen dieser interdisziplinären Teams, bestehend aus Ärzten und Pflegekräften mit Aus- und Fortbildung im Bereich Palliativmedizin, reichen von palliativärztlicher und -pflegerischer Beratung über die Schmerz- und Symptombehandlung bis hin zur diesbezüglichen Koordination der Versorgung in Zusammenarbeit mit u. a. Hausärzten und Pflegediensten (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2014b).

Mit dem Ziel der Aufklärung und Beratung von Patienten mit MS und deren Angehörigen zum Thema Palliativmedizin bei MS bietet das Zentrum für Palliativmedizin der Universitätsklinik Köln seit Herbst 2014 in Kooperation mit der DMSG eine kostenlose bundesweite Beratungshotline an (DMSG 2014).

6.5.6 Pharmazeutische Unternehmen

Als Hauptakteur in der Wirkstoffentwicklung und Arzneimittelherstellung und ebenso als forschende Einrichtungen spielen die pharmazeutischen Unternehmen in der MS-Versorgung eine wichtige Rolle. Die Arzneimitteltherapie beinhaltet die Stufentherapie (► Kap. 4.1), und auch in der symptoma-

tischen Therapie gibt es neben nicht-medikamentösen Verfahren vielfältige Indikationen für eine Arzneimitteltherapie (► Kap. 4.2).

Sechs Pharmakonzerne bezeichnen MS als einen ihrer Forschungsschwerpunkte (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 2015). Zur etablierten medikamentösen Therapie wurden in den vergangenen Jahren folgende neue Wirkstoffe zugelassen: Fampridin, Fingolimod, Dimethylfumarat, Alemtuzumab, Teriflunomid sowie Peg-Interferon beta-1a (► Kap. 4.1).

Neben der Erforschung neuer Wirkstoffe konzentrieren sich die pharmazeutischen Unternehmen auf die Entwicklung von tablettenbasierten Darreichungsformen als Alternative zur Injektion. Studien haben gezeigt, dass Faktoren im Zusammenhang mit Injektionstherapien bei MS, wie Hautreaktionen und Schmerzen, die Therapietreue maßgeblich beeinflussen können (Patti 2010; Remington et al. 2013). Von den in den letzten Jahren entwickelten Wirkstoffen wurden Fingolimod, Dimethylfumarat und Teriflunomid als Tabletten bzw. Kapseln zur Behandlung der MS in der EU zugelassen. Ergänzend zur Arzneimittelentwicklung und -herstellung unterstützen pharmazeutische Unternehmen finanziell die Arbeit von Patientenorganisationen und finanzieren ebenso Forschungsprojekte weiterer externer Einrichtungen. So nimmt die DMSG von pharmazeutischen Unternehmen finanzielle Unterstützung unter der Voraussetzung entgegen, dass eine finanzielle und inhaltliche Unabhängigkeit der Arbeit der DMSG gewährleistet ist (DMSG 2000).

6.5.7 Patientinnen und Patienten

Die Patientenorientierung ist ein zentrales Grundelement bei der Untersuchung der medizinischen Versorgungssituation (Pfaff et al. 2011). Trotz der therapeutischen Fortschritte bleibt MS eine bisher nicht heilbare Erkrankung, die zu Beeinträchtigungen und zum Verlust von körperlichen und kognitiven Funktionen führt. Individuelle Krankheitsverläufe sowie verschiedene Ressourcen und Bedürfnisse zur Teilhabe gestalten die patientenorientierte Behandlung komplex. Zur Versorgungsoptimierung ist eine Berücksichtigung individueller Bedürfnisse wichtig. Aus Perspektive Betroffener

wird ein Großteil der »unmet needs« im Bereich der gesundheitlichen Versorgung verortet. Potenziale sahen die Patientinnen und Patienten vor allem bezüglich des Zugangs zu gesundheitlichen Diensten (z. B. eine geringere Distanz zu Fachärzten), der Arzt-Patienten-Interaktion (mehr Partizipation bei Behandlungsentscheidungen) sowie in einer gesteigerten Kontinuität beim Wechsel zwischen verschiedenen Versorgungssektoren, wie eine Befragung von Patientinnen und Patienten mit MS ergab (Galushko et al. 2014). So wurden u. a. »Brüche« zwischen der ambulanten und stationären Versorgung bemängelt. Hinzu kamen Informationsbedarfe der Patientinnen und Patienten im Hinblick auf Behandlungsoptionen und dem Verlauf der Erkrankung. Weiterhin wurde der Wunsch nach Aufrechterhaltung der biografischen Kontinuität im Berufs- und Privatleben und damit auch der Aufrechterhaltung der eigenen Identität geäußert (Galushko et al. 2014).

Das Leit- und Idealbild für die Berücksichtigung der Patientenbedarfe im Rahmen der medizinischen Versorgung ist das partnerschaftlichen Modells der Arzt-Patienten-Kommunikation, welches durch einen reziproken Austausch über Werte und Ziele gekennzeichnet ist. Wesentliche Konzepte dieser Arzt-Patienten-Beziehung sind die partizipative Entscheidungsfindung (»shared-decision-making«) und Empowerment. Die partizipative Entscheidungsfindung zielt durch einen aktiven Informationsaustausch sowie Aushandlungsprozesse auf eine gemeinsame Entscheidungsfindung ab, für die sowohl der Arzt als auch die Patientin und der Patient die Verantwortung übernehmen, und soll die Betroffenen in die Lage versetzen, informiert an medizinischen Entscheidungen teilzunehmen (Empowerment). Wenn die Patientin und der Patient Entscheidungsträger ihrer eigenen Behandlung sind, kann von einer deutlich höheren Adhärenz ausgegangen werden (Faller 2012).

Versorgungsnetzwerke wie »AmbulanzPartner« unterstützen Patientinnen und Patienten in der Organisation ihrer Behandlung. Sie erleichtern beispielsweise die Suche nach geeigneten Therapeuten, Hilfsmittelexperten oder Apotheken sowie deren Abstimmung aufeinander. Weiterhin können sie bei der Rezeptabwicklung helfen und durch Bewertungsportale Transparenz bezüglich der Qualität von Therapien oder Anbietern gesundheitsbezoge-

ner Leistungen schaffen (AmbulanzPartner 2015). Kooperationen wie das Portal der »weißen Liste« und der Krankenkassen sowie weitere Portale unterstützen Patientinnen und Patienten sowie Angehörige beispielsweise bei der Auswahl von Krankenhäusern, Ärzten oder Pflegeeinrichtungen durch ein umfassendes Bewertungssystem (Rupprecht und Schulte 2013).

6.6 Modellprojekt: Integrierte Versorgung Multiple Sklerose am Beispiel der Region Nordrhein

Seit 2003 können gemäß § 140 SGB V Modelle der IV umgesetzt werden. Dies ermöglicht Krankenkassen, Verträge über eine verschiedene Leistungssektoren übergreifende Versorgung oder eine multidisziplinär-fachübergreifende Versorgung mit definierten Vertragspartnern abzuschließen¹². Diese Vertragspartner sind in § 140b Abs. 1 definiert und umfassen u. a. einzelne niedergelassene Ärzte, Träger zugelassener Krankenhäuser, Träger von stationären Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen, Träger von ambulanten Rehabilitationseinrichtungen, Pflegekassen und Pflegeeinrichtungen, Praxiskliniken, pharmazeutische Unternehmen und Hersteller von Medizinprodukten. Die Teilnahme der Versicherten an IV-Modellen ist freiwillig. Zudem haben die Versicherten das Recht, umfassend über die Verträge der IV, die teilnehmenden Leistungserbringer, die Leistungen und über die vereinbarten Qualitätsstandards informiert zu werden¹³.

Zu den Zielen der IV gehören (Nelles et al. 2010; Wirtz 2010):

- die Optimierung der qualitätsgesicherten Versorgung der Patienten,
- die schnelle und präzise Feststellung der Indikation,
- die Verbesserung der Schnittstellen für eine sektorenübergreifende Versorgung (ambulanter und stationärer Sektor),
- eine leitliniengerechte und systematische Koordination der Behandlung,
- die Verbesserung des Krankheitsverlaufs und der Lebensqualität der Patienten,
- die Reduktion von stationären Aufenthalten,
- ein zielgenauer Einsatz von Mitteln und Ressourcen sowie
- eine bevölkerungsbezogene, flächendeckende Versorgung.

Im Rahmen von IV-Modellen sind umfassende, standardisierte Datenerhebungen, anhand derer differenzierte Patientenverläufe analysiert und verglichen werden können, möglich. Der potenzielle Nutzen des IV-Modells für Patienten kann sich u. a. aus dem dichten Netz ausgewiesener Experten, einer schnelleren Diagnosesicherung sowie dem Schutz vor nicht wirksamen Behandlungen und deren möglichen Nebenwirkungen ergeben. Eine individuelle Fallbetreuung durch sogenannte »Case-Manager« bietet einen direkten Ansprechpartner, der als Lotse für den Patienten durch das komplexe Behandlungsgeschehen fungieren kann.

Im IV-Modell der Region Nordrhein werden modulare Patientenschulungsprogramme, die patientenindividuell modifizierbar sind und u. a. die Module Krankheitsbewältigung, Fatigue-Management und Stressbewältigung umfassen, angeboten. Diese Problembereiche werden im Rahmen des GKV-Leistungskataloges nur unzureichend berücksichtigt (Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen 2015).

Als Vorteile auf Seiten der beteiligten Krankenkassen ist die qualitätsgesicherte Behandlung, die die Krankheitsentwicklung und Begleiterkrankungen günstig beeinflussen kann, zu sehen. Dies kann auch zu einer höheren Lebensqualität und einer längeren Aufrechterhaltung der Berufsfähigkeit führen. Der zielgenauere Mitteleinsatz kann sich auch an anderen Stellen kostenreduzierend auswirken, zum Beispiel durch Vermeidung unnötiger Arztbesuche und Doppeluntersuchungen sowie Verringerung stationärer Aufenthalte durch die Ausweitung ambulanter Maßnahmen. Im Vordergrund der IV-Modelle steht die Bündelung der Versorgungskompetenzen (Limmroth et al. 2006). Innerhalb der Versorgung sind dabei auch die besonderen Anforderungen und Bedarfe an die geschlechtsspezifische Versorgung zu berücksichtigen, denn Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (► Kap. 2).

12 § 140 SGB V

13 § 140 SGB V

Voraussetzungen für eine Teilnahme an IV-Modellen zur MS auf Patientenseite sind eine gesicherte Diagnose, eine Einverständniserklärung sowie die Zugehörigkeit zu einer der teilnehmenden Krankenkassen. Niedergelassene Neurologen müssen für eine Teilnahme folgende Qualifikationen erfüllen: mindestens fünf Jahre Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit MS, mindestens 25 Patienten mit MS pro Jahr, Bereitschaft zur standardisierten Dokumentation, Möglichkeit der Liquordiagnostik, Zusammenarbeit mit Neuroradiologen und Urologen, Bereitschaft zur ambulanten Schubtherapie und Durchführung von Schulungsmaßnahmen. Für teilnehmende Kliniken ergeben sich zusätzlich folgende Voraussetzungen: Behandlung von mindestens 100 Patienten mit MS pro Jahr, Möglichkeit einer an der Krankheitsaktivität orientierten Arzneimitteltherapie sowie die Gewährleistung und Sicherstellung der ambulanten Weiterversorgung der Patienten innerhalb des IV-Modellrahmens mit Weitergabe der relevanten Behandlungsinformationen. Des Weiteren müssen definierte Ansprechpartner und Modalitäten für eine stationäre Aufnahme gegeben sein (Limmroth et al. 2006; Wirtz 2010).

Im Jahr 2003 wurde von der DGN in Kooperation mit dem BDN ein erstes Rahmenkonzept für die IV von Patienten mit MS entwickelt. In Anlehnung an dieses Konzept wurde im Jahr 2006 in Zusammenarbeit mit der AOK Rheinland/Hamburg und dem Landesverband der DMSG ein IV-Vertrag für die Region Rheinland (Versorgungsbereich der Ärztekammer Nordrhein, NRW) geschlossen (Limmroth et al. 2006). Das Leistungsspektrum sowie die Vergütung des IVMS-Versorgungsvertrages Rheinland wurden zwischen den Kostenträgern, den beteiligten Neurologen, dem BDN und der DMSG ausgehandelt. Zentrale Steuerungsinstanz des IV-Netzwerkes ist der Netz-Beirat, der u. a. Vertragsfragen und Meinungsverschiedenheiten klärt. Er setzt sich aus drei Vertretern der Leistungserbringer und drei Vertretern der Kostenträger zusammen. Die spezifischen Vertragsleistungen des IV-Angebots sind in Tabelle 6.2 dargestellt. Alle Leistungen können mit Ausnahme der Behandlungspauschale im stationären oder ambulanten Bereich erbracht werden. In den Kliniken erfolgt die Vergütung der Behandlungspauschalen über DRG (Diagnosis Related Groups). Gesetzliche Regelleis-

tungen werden entsprechend den üblichen Regelungen (Einheitlicher Bewertungsmaßstab, DRG) vergütet (Limmroth et al. 2006; Nelles et al. 2010). Im Vergleich zu IV-Verträgen anderer Regionen (z. B. Hessen) wurde im hier beschriebenen IVMS-Versorgungsvertrag Rheinland kein Medikamentenbudget vordefiniert (Limmroth et al. 2006). Für die Leistungserbringung wurden spezifische Behandlungspfade entsprechend den Leitlinien der DGN definiert, die für alle Teilnehmer des IV-Projektes bindend sind. Hierbei wurde u. a. zwischen planbaren und unvorhersehbaren Leistungen differenziert. Planbare Leistungen sind u. a. die in [Tab. 6.1](#) dargestellten Jahres- und Quartalskonsultationen. Da bei Patienten mit MS typischerweise Komplikationen auftreten, die Behandlungen außerhalb planbarer Konsultationen bedürfen, wurden in einem IV-Behandlungspfad zusätzlich vier Gruppen von unvorhersehbaren Krankheitskomplikationen aufgenommen, deren Berücksichtigung in der Regelversorgung nur begrenzt möglich ist. Hierzu gehören Therapiekomplicationen, neuropsychologische Störungen, psychosoziale Probleme und Funktionsverschlechterungen (Nelles et al. 2010).

Gegenwärtig sind mehr als 120 niedergelassene Neurologen, 14 Kliniken und Rehabilitationseinrichtungen an dem IVMS-Versorgungsvertrag Rheinland beteiligt; etwa 2.000 Patienten mit MS sind eingeschrieben. Zu den teilnehmenden Krankenkassen gehörten im Jahr 2015 die AOK Rheinland/Hamburg, die IKK Nordrhein, Knappschaft, die KKH-Allianz, sowie die Landwirtschaftliche und Gärtner-Krankenkasse (Kliniken der Stadt Köln gGmbH 2015).

Empirische Evaluationen zur Qualität der IV liegen zurzeit nur in begrenztem Umfang vor, sind allerdings für die Beurteilung von Versorgungsstrukturen von großer Bedeutung (Nelles et al. 2010). Nelles et al. (2010) haben daher eine zweijährige, prospektive Verlaufsbeobachtungsstudie durchgeführt, um das Ausmaß der Zielerreichung des vorgestellten IV-Modellprojektes zu überprüfen.

In der Beobachtungsstudie konnten die Basisdatensätze von 1.582 Patienten ausgewertet werden. Für die Verlaufskontrolle nach zwei Jahren standen Daten von 319 Patienten zur Verfügung. Zur Baseline betrug der Altersdurchschnitt 49 Jahre (SD = 14 Jahre). Frauen machten den überwiegenden Anteil

■ **Tab. 6.1** Leistungen der Integrierten Versorgung MS – Modellregion Nordrhein

Leistung	Beschreibung	Frequenz (pro Jahr)
Eingangsuntersuchung; Jahreskonsultation	Anamnese der klinischen Gesamtsituation bei Aufnahme, Erhebung mittels der Expanded Disability Status Scale, defizitorientierte Therapieplanung	1
Quartalskonsultation	Verlaufskontrolle, Reha-Assessment, defizitorientierte Therapieplanung, Koordination der Heilmittelerbringung, ggf. Stabilisierung des stationären Behandlungserfolgs	3
Dokumentation	SF-54; Minimal Basis Dataset	1-mal: SF 54 1-mal: Minimal Basis Dataset
Überleitungspauschale	Aufnahme und Entlassungskoordination mit Kopie aller Befunde zur Absicherung der Kontinuität	2
Behandlungspauschale	Ambulante Schub- und Eskalationsbehandlung, therapiebegleitendes Monitoring, Abklärung von Komplikationen	4
Patientenschulung	Konzipiert durch die DMSG	1
Fallkonferenzen	Abstimmung mit stationären Behandlern und Heilmittelerbringern	2

Quelle: IGES – Nelles *et al.* (2010)

der Teilnehmenden aus (72,5 %). Im Durchschnitt lag die Erkrankungsdauer bei 13,1 Jahren (SD = 9,1 Jahre). Die meisten Patienten (80,1 %) wiesen einen primär schubförmigen Verlauf auf, während bei 15,8 % ein primär progredienter Verlauf mit und ohne Schübe vorlag. Hinsichtlich der eher qualitativen Indikatoren des IV-Modells zeigte sich, dass in der Population der IV-Patienten nach zwei Jahren die Zahl der stationären Akutbehandlungen von 25,7 % auf 9,1 % im Vergleich zur Baseline signifikant abnahm. Bei Patienten, die eine Erkrankungsdauer von weniger als fünf Jahren aufwiesen, zeigte sich in dem gleichen Studienzeitraum ebenfalls eine signifikante Reduktion akutstationärer Behandlungen von 58,3 % auf 13,2 %. In Hinblick auf den Behinderungsgrad zeigte sich keine signifikante Veränderung nach zwei Jahren im Vergleich zur Basisdokumentation. Zur Baseline lag der durchschnittliche Wert auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) bei 3,9 (SD = 3,3), nach zwei Jahren bei 4,0 (SD = 4,1). In Bezug auf die gesundheitliche Lebensqualität, operationalisiert mit dem MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-Erhebungsbo-

gen), zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen zwei Jahre nach Beginn des IV-Modellprojektes (Nelles *et al.* 2010).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass in Korrespondenz mit den inhaltlichen Zielen des IVMS-Projektes Rheinland eine Reduktion der akutstationären Behandlungsaufenthalte beobachtet werden konnte. Als Grund für die Abnahme der akutstationären Behandlungen wird von den Autoren v. a. die im IV-Vertrag festgelegte ambulante Behandlung von MS-Schüben genannt, da Krankheitsschübe bei Patienten mit MS eine wesentliche Ursache für stationäre Aufnahmen darstellen. Ob und wann eine ambulante oder stationäre Schubbehandlung indiziert ist, wird in den Behandlungspfaden des IV-Vertrages beschrieben. Als weitere Ursache für die beobachtete Abnahme stationärer Behandlungen werden die von der DMSG entwickelten Patientenschulungsprogramme genannt, deren Ziel die Befähigung der Patienten zu kompetenten und aktiven Behandlungsentscheidungen ist. Der durch MS-bedingte Behinderungsgrad hat sich nicht signifikant verändert, was angesichts des Studienzeit-

raums von zwei Jahren einem Verlauf unter krankheitsmodifizierenden Medikamenten nahe kommt (Nelles et al. 2010). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (bestehend aus psychischen und körperlichen Komponenten) zeigte im Allgemeinen ebenfalls keine signifikante Veränderung in der Verlaufsbeobachtung. Allerdings hatten Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit eine insgesamt niedrigere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit höherer Mobilität (Nelles et al. 2010).

Bei Betrachtung der Studienergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass aufgrund des Studiendesigns keine kausalen Schlussfolgerungen zulässig sind; die beobachtete Verringerung der stationären Behandlungsaufenthalte kann auch auf andere als von den Autoren genannte Ursachen zurückzuführen sein. Ein späterer Kontrollgruppenvergleich von Nelles et al. zeigte einen ähnlichen Effekt bezüglich der Abnahme von akutstationären Behandlungen. Demnach haben Patienten, die an dem IVMS-Projekt Rheinland teilnahmen, etwa 50 % weniger akutstationäre Behandlungen in Anspruch genommen und eine geringere Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten mit MS, die ausschließlich Regelleistungen erhielten. Da für die Kontrollgruppe keine Daten zum MS-spezifischen Behinderungsgrad und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen, war diesbezüglich ein Vergleich zwischen den Teilnehmern des IV-Modells und Patienten aus der Regelversorgung nicht möglich. Um vergleichbare Gruppen zwischen IV und Regelversorgung zu bilden wurde für das Matching das Propensity-Score Verfahren angewendet. Dabei wurden u. a. Merkmale wie Alter und Geschlecht, Diagnosen sowie Anzahl der stationären Aufenthalte, psychorganische Störungen, Inanspruchnahme spezifischer Hilfsmittel, Schubtherapie, Eskalationstherapie, behandelte Spastik und Therapie mit Antidepressiva jeweils im Vorjahr herangezogen. In der Verlaufsbeobachtung über vier Jahre ist sowohl der Schweregrad der Behinderung (EDSS) als auch die Lebensqualität weitgehend gleich geblieben. Eine Konstanz in der Lebensqualität und der Gehfähigkeit bei Patienten mit MS ist im Verlauf tendenziell positiv zu bewerten (Nelles et al. 2013).

Betrachtet man die vorangegangene Studie aus dem Jahr 2010, lässt sich anhand der Untersuchungsergebnisse der Kontrollvergleichsstudie aus

dem Jahr 2013 eine empirisch stärker fundierte Aussage bezüglich der Qualität des IV-Modells ableiten. Wie von den Autoren (Nelles et al. 2013, 2010) diskutiert, sollten in Zukunft auch differenzierte Kostenanalysen sowie prospektive Verlaufsuntersuchungen bezüglich der Lebensqualität folgen. Des Weiteren ist anzumerken, dass in beiden von Nelles et al. durchgeführten Untersuchungen (Nelles et al. 2013, 2010) im Wesentlichen zwei Messzeitpunkte (Baseline und zwei Jahre später) miteinander verglichen wurden, die die Abbildung eines Verlaufs folglich nicht zulassen. So können z. B. mögliche Fluktuationen in der Lebensqualität, die sich innerhalb dieses Zeitraums ergeben haben, nicht nachvollzogen werden. Für die weitere Qualitätssicherung wäre daher eine höhere Dichte von Untersuchungszeitpunkten durchaus wünschenswert.

Zukünftige Ziele des IV-Modells in der Region Nordrhein bestehen in der Aufnahme neuer Immuntherapien und in der Implementierung von Algorithmen zur Patientensicherheit, um unerwünschte Ereignisse frühzeitig erkennen zu können.

6.7 Forschung

Um die Versorgung eines Patienten optimal gestalten zu können, ist Versorgungsforschung nötig, da sie es ermöglicht, Mängel aufzudecken und diese entsprechend zu beseitigen. Versorgungsforschung ist definiert als »fachübergreifendes Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlicher fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Wirksamkeit von Versorgungsstrukturen und -prozessen unter Alltagsbedingungen evaluiert« (Pfaff 2003). Sie fußt dabei auf den Grundkonzepten der Ergebnisorientierung, der Multidisziplinarität bzw. Multiprofessionalität und der Patientenorientierung (Pfaff et al. 2011).

Bereits aus der Definition geht hervor, dass der Versorgungsforschung zahlreiche Forschungsbereiche vorangestellt sind, wie beispielsweise die medizinische Grundlagenforschung oder Forschung im Bereich der Arzneimitteltherapie. In Deutschland erforschen zahlreiche wissenschaftliche Institutionen

die Erkrankung MS aus unterschiedlichen Blickwinkeln und befassen sich mit etablierten und potenziellen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapiewegen. Zentrale Akteure in Deutschland sind hierbei universitäre und private Forschungsinstitute, die medizinischen Fachgesellschaften und die forschende Pharmaindustrie (► Abschn. 6.5.6).

Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung seit 2009 geförderte Kompetenznetzwerk MS (KKNMS) zielt auf die Förderung und Vernetzung der MS-bezogenen nationalen und auch internationalen Forschungsaktivitäten. Es ist zusammen mit der DGN Herausgeber der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der MS (DGN 2014). Ein aktuelles Forschungsprojekt des KKNMS befasst sich mit der Gewinnung von Erkenntnissen zu Biomarkern, um diagnostische und therapeutische Ansätze zu optimieren. Diese MS-Kohortenstudie mit einer geplanten Laufzeit von zehn Jahren setzt sich aus 1.000 Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom (KIS) bzw. einem Frühstadium der MS zusammen. Am Projekt beteiligt sind klinische Zentren und weitere medizinische Einrichtungen. Die Projektleitung obliegt der Neurologischen Klinik der Universität Bochum (Kompetenznetz Multiple Sklerose 2015d). Bei dem seit 2013 bestehenden REGIMS-Register handelt es sich um ein Immuntherapieregister zur Erfassung, Systematisierung und Untersuchung von mit MS-Medikamenten assoziierten Nebenwirkungen. Das Projekt wird vom Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster geleitet. Die Zusammenarbeit erfolgt unter anderem mit dem BfArM sowie mit dem Paul-Ehrlich-Institut (Kompetenznetz Multiple Sklerose 2015c). Die KKNMS führt zudem eine Biobank mit Gewebe des Zentralnervensystems sowie nicht-zellulären und zellulären Proben. Zukünftig geplant ist die projektgebundene Bereitstellung der Bioproben für Mitglieder des KKNMS sowie externe Wissenschaftler mittels Antragstellung. Hierfür hat das KKNMS einen eigenen Fachausschuss eingerichtet (Kompetenznetz Multiple Sklerose 2015b). Im Bereich Versorgungsforschung untersucht das KKNMS mit Leitung der Universität Hamburg, wie Patientenwissen zur Immuntherapie bei MS die Wahl der Behandlungsart und die Compliance des Patienten prägt. Diese sogenannte DECIMS (Decision Coaching in Multiple Sclerosis)

erfolgt unter Mitwirkung von mehreren MS-Zentren und beinhaltet unter anderen die Entwicklung von Patienteninformationssystemen (Kompetenznetz Multiple Sklerose 2015a). Unter Leitung der Georg-August-Universität Göttingen baut das KKNMS ein ausschließlich auf Kinder bezogenes Patientenregister namens CHILDREN MS auf, welches Erkenntnisse zur Epidemiologie der MS bei jüngeren Altersgruppen liefern soll.

Das Institut für MS-Forschung (IMSF) der Universität Göttingen beschäftigt sich seit Institutsgründung im Jahr 2004 primär aus neuroimmunologischer Perspektive mit der Erkrankung MS, um neue Therapieoptionen zu generieren und Wirkprozesse bestehender Behandlungen besser nachvollziehen zu können. Die Gründung des IMSF erfolgte mit Unterstützung der Gemeinnützigen Hertie Stiftung (Universitätsmedizin Göttingen).

Anhand der Vielzahl der Projekte lässt sich erkennen, dass in Bezug auf das Krankheitsbild, die Diagnose und Therapieverfahren der MS weiterhin Forschungsbedarf besteht. Gemäß der Definition von Versorgungsforschung sind jedoch auch die Kenntnisse anderer Faktoren von entscheidender Bedeutung. So müssen Informationen über den Patienten gesammelt und seine Bedarfe und Nachfrage sowie dessen Präferenzen ermittelt werden, um eine patientenorientierte Versorgung zu ermöglichen. Aus volkswirtschaftlicher Perspektive sind zudem Kenntnisse über die sozioökonomischen Auswirkungen einer Krankheit und deren Therapieformen relevant (Pfaff et al. 2011).

Erkenntnisse, die im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erzielt werden, können nur mit gewissen Einschränkungen auf die alltägliche Routinebehandlung übertragen werden, da sich die Patienten mit MS, die innerhalb der Routineversorgung einen Arzt aufsuchen, von denen unterscheiden, die an einer klinischen Studie teilnehmen. Beispielfhaft sei hier »PANGEA« als eine unter Alltagsbedingungen durchgeführte Studie genannt. Aus den Daten von 4.000 Patienten mit RRMS sollen Rückschlüsse über die Sicherheit und die Effektivität des Arzneistoffs Fingolimod gezogen werden. Zudem wird eine Subpopulation von 800 Patienten hinsichtlich Parametern wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und Compliance untersucht (Ziemssen et al. 2015). Die »Pro-

spective pharmaco-economic cohort evaluation (PEARL) Study« gibt beispielsweise Hinweise auf die Versorgungssituation unter Alltagsbedingungen von Patienten mit RRMS (n = 1705). Untersucht werden unter anderem sowohl aus Patientenperspektive als auch aus medizinischer Sicht der Gesundheitsstatus und Krankheitsverlauf sowie die Therapiezufriedenheit bzw. -wirksamkeit. Weiterhin wird die (Arbeits-) Produktivität betrachtet. Erste Ergebnisse liegen als Kongressbeiträge vor (Vormfelde u. Ziemssen 2015a,b,c).

Das Multiple Sklerose und Kinderwunsch-Register (DMSKW) erfasst prospektiv Schwangerschaften oder Kinderwunschbehandlungen von

Patientinnen mit MS. Projektziel ist die Erhebung von Daten hinsichtlich des Verlaufs der MS, des Einflusses immunmodulatorischer Therapien auf die Schwangerschaft sowie Risiko- und Resilienzfaktoren für Schübe nach der Geburt. Bisher wurden knapp 400 Schwangerschaften in der Datenbank dokumentiert (Stand 22.01.2016). Teilnahmevoraussetzung ist eine bereits bestehende Schwangerschaft, ein aktueller Kinderwunsch oder ein unerfüllter Kinderwunsch von Frauen mit MS, die eine reproduktionsmedizinische Behandlung planen. Das DMSKW wird von forschenden Pharmaunternehmen unterstützt (DMSKW 2015).

Open Access Dieses Kapitel wird unter der Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche für nicht kommerzielle Zwecke die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, ein Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Etwaige Abbildungen oder sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende oder der Quellreferenz nichts anderes ergibt. Sofern solches Drittmaterial nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht, ist eine Vervielfältigung, Bearbeitung oder öffentliche Wiedergabe nur mit vorheriger Zustimmung des betreffenden Rechteinhabers oder auf der Grundlage einschlägiger gesetzlicher Erlaubnisvorschriften zulässig.

Literatur

- Amelung VE, Bergmann F, Hauth I, Jaleel E, Meier U, Reichmann H, Roth-Sackenheim C, (Hrsg.), (2010) Innovative Konzepte im Versorgungsmanagement von ZNS-Patienten. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. ISBN: 978-3-941468-18-4.
- Anders D, Oschmann P (2006) Von der Versorgungsforschung zur Integrierten Versorgung - Am Beispiel der Multiplen Sklerose. Spiegel der Forschung 23(1/2), 68-75.
- Augurzyk B, Reichert A, Scheuer M (2011) Faktenbuch Medizinische Rehabilitation 2011. RWI Materialien. Essen: Rheinisch-Westfälisches Institut für Wirtschaftsforschung. ISBN: 978-3-86788-285-9.
- BARMER GEK NRW, DAK-Gesundheit, Berufsverband Deutscher Nervenärzte (Landesverband Westfalen) u. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2014) Gemeinsame Presseinformation vom 24.07.2014. Neuer Vertrag in Westfalen-Lippe seit 1. Juli 2014: Versorgungs-Assistentinnen entlasten Nervenärzte. Düsseldorf, Dortmund, Frankfurt. https://www.kvwl.de/presse/pm/2014/pdf/2014_07_24_1.pdf [Abruf am: 30. April 2015].
- BDN (2015a) Berufsverband Deutscher Neurologen. <http://www.bv-neurologe.de/themen-bdn/fortbildungsakademie-bdn.html> [Abruf am: 28. April 2015].
- BDN (2015b) Fortbildungsakademie. Berufsverband Deutscher Neurologen. <http://www.bv-neurologe.de/themen-bdn/fortbildungsakademie-bdn.html> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- BDN (2015c) Rehabilitation. Berufsverband Deutscher Neurologen. <http://www.bv-neurologe.de/themen-bdn/rehabilitation-bdn.html> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- BDNR (2015) Aufnahmeantrag für den Berufsverband Deutscher Neuroradiologen e.V. <http://www.bdnr.de/bilder/Aufnahmeantrag.pdf> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- BNR (2015) Bundesverband NeuroRehabilitation e.V. <http://www.bv-neuroreha.de/> [Abruf am: 28. April 2015].
- Bundesärztekammer (2007) Abbildungen und Tabellen zur Ärzttestatistik 2006. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Aerzttestatistik_2006.pdf [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- Bundesärztekammer (2011) Abbildungen und Tabellen zur Ärzttestatistik 2010. <http://www.bundesaerztekammer.de>

- de/fileadmin/user_upload/specialdownloads/Stat10Tab03.pdf [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- Bundesärztekammer (2013) (Muster-)Weiterbildungsordnung 2003 in der Fassung vom 28.06.2013. http://www.bundesaeztekammer.de/downloads/20130628-MWBO_V6.pdf [Abruf am: 18. Dezember 2014].
- Bundesärztekammer (2014) Abbildungen und Tabellen zur Ärztestatistik 2013. http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Stat13AbbTab.pdf [Abruf am: 23. April 2015].
- Bundesärztekammer (2015) Abbildungen und Tabellen zur Ärztestatistik 2014. http://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2014/Stat14Tab03.pdf [Abruf am: 15. Dezember 2015].
- Bundesärztekammer (2015) (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 – in der Fassung des Beschlusses des 118. Deutschen Ärztetages 2015. Frankfurt am Main: Deutsches Ärzteblatt. DOI: 10.3238/arztebl.2015.mbo_daet2015.
- Bundesministerium für Gesundheit (2015) Zahlen und Fakten zur Pflegeversicherung. Stand: 13.03.2015. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/Pflegeversicherung/Zahlen_und_Fakten/150420_Zahlen_und_Fakten_Pflegeversicherung_03-2015.pdf [Abruf am: 23. April 2015].
- Bundespsychotherapeutenkammer (2013) EBM Ziffern für neuropsychologische Therapie beschlossen. <http://www.bptk.de/aktuell/einzelseite/artikel/ebm-ziffern.html> [Abruf am: 20. Oktober 2015].
- Bundeszentrale für politische Bildung (2012) Staatliche Akteure. <http://www.bpb.de/politik/innenpolitik/gesundheitspolitik/72726/staatliche-akteure> [Abruf am: 28. April 2015].
- Busse R, Blümel M, Ognyanova D (2013) Das deutsche Gesundheitssystem. Akteure, Daten, Analysen. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Busse R, Panteli D, Henschke C (2015) Arzneimittelversorgung in der GKV und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen: Ein systematischer Vergleich. Working papers in health policy and management, Band 11. Berlin: Universitätsverlag der TU Berlin. [Abruf am: 19.10.2015].
- BVDN (2015a) Berufsverband Deutscher Nervenärzte. <http://www.bvdn.de/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- BVDN (2015b) Spitzenverband ZNS. Berufsverband Deutscher Nervenärzte. <http://www.bvdn.de/bvdn-themen/spitzenverband-bvdn.html> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2014a) Entwicklung der stationären Hospize und Palliativstationen einschl. der Einrichtungen für Kinder. Stand 10/2014. https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Entwicklung_Palliativ_und_Hospiz_station%C3%A4r_1996-2014.JPG [Abruf am: 27. April 2015].
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (2014b) Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV). <http://www.dgpalliativmedizin.de/allgemein/sapv.html> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Deutscher Hospiz- und Palliativverband e.V. (2015) Statistiken. http://www.dhpv.de/service_zahlen-fakten.html [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (2015a) Die Arbeitsgemeinschaften des Deutschen Verbandes für Physiotherapie (ZVK). Köln. <https://www.physio-deutschland.de/fachkreise/verbandsstruktur/arbeitsgemeinschaften.html> [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (2015b) Unser Leitbild. Köln. <https://www.physio-deutschland.de/der-bundesverband/philosophie.html> [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. (2015c) Zahlen, Daten, Fakten aus berufsrelevanten Statistiken. Köln. https://www.physio-deutschland.de/fileadmin/data/bund/Dateien_oeffentlich/Beruf_und_Bildung/Zahlen_Daten_Falten/Zahlen_Daten_Fakten.pdf [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- DGBS e.V., DGPPN e.V. (2012) S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0. Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen.
- DGN (Hrsg.) (2014) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Entwicklungsstufe: S2e. Stand: Januar 2012, Ergänzung August 2014. Gültig bis 2017. (AWMF-Registernummer: 030/050). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [Abruf am: 04. November 2015].
- DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015) <http://www.dgn.org/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DGN, KKNMS (2014). Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. Online-Version, Stand: 23.04.2014. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetz Multiple Sklerose. http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/images/stories/PDF_Dateien/Leitlinie/dgn-kknms_ms-ii_20140423.pdf [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DGNER (2015) Geschäftsordnung für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNER). www.dgner.org/media/document/173/Geschaeftsordnung-DGNER.pdf [Abruf am: 27. April 2015].
- DGPPN (2015) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. <http://www.dgppn.de/dgppn.html> [Abruf am: 28. April 2015].
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Langfassung, 2. Auflage 2015. AWMF-Register-Nr. nvl-005. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_Unipolare_Depression_2015-12.pdf [Abruf am: 09. Februar 2016].
- DMSG (2009) Unser neuer Weg: DMSG-geprüfte Fortbildung für Physiotherapeutinnen und -therapeuten. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/physiotherapie.pdf> [Abruf am: 14. Dezember 2015].

- DMSG (2012) Stichwort Patientenbeteiligung: DMSG-Bundesverband vertritt die Interessen von Multiple Sklerose Erkrankten im G-BA. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=rechtsfragen&anr=4548&suchbegriffe=Zusatznutzen%20G-BA> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DMSG (2014) DMSG startet Beratungs-Hotline für schwer an Multipler Sklerose erkrankte Menschen. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=aktuellesms&anr=5110> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DMSG (2015a) Aufgaben und Zielsetzung. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <https://www.dmsg.de/dmsg-bundesverband/index.php?w3pid=dmsg> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DMSG (2015b) Bundesmodell »Pflege bei Multipler Sklerose« (MS). Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=aktuelles&kategorie2=uebersicht> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DMSG (2015c) Daten und Fakten. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <https://www.dmsg.de/dmsg-bundesverband/index.php?w3pid=dmsg&kategorie=wirueberuns&kategorie2=datenundfakten> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DMSG (2015d) Lebensbegleitende Beratung von MS-Betroffenen. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg-berlin.de/beratung/peer-counseling.html> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- DMSG (2015e) Verzeichnis der Kliniken/Praxen. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/service/index.php?w3pid=service&kategorie=mskliniken&kategorie2=klinikenverzeichnis> [Abruf am: 22. Januar 2016].
- DMSG (2016a) Neues im Gesundheitswesen 2016 – auch für MS-Erkrankte. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=rechtsfragen&anr=5819> [Abruf am: 19. Januar 2016].
- DMSG (2016b) Zentren. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. <http://www.dmsg.de/msregister/index.php?nav=zentren> [Abruf am: 22. Januar 2016].
- DMSG Berlin e.V. (2015) Rehabilitation. Berlin. <http://www.dmsg-berlin.de/multiple-sklerose/rehabilitation.html> [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- DMSKW (2015) Deutschsprachiges Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register. <http://www.ms-und-kinderwunsch.de/> [Abruf am 06. August 2015].
- Europäische Arzneimittel-Agentur (2015) European public assessment reports. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Abruf am 06. August 2015].
- Faller H (2012) Patientenorientierte Kommunikation in der Arzt-Patient-Beziehung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55(9), 1106-1112. DOI: 10.1007/s00103-012-1528-x.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P (2008) Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Deutsches Ärzteblatt 105(7), 113-119. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0113.
- FobiZe (2015) Multiple Sklerose. Köln. http://www.fobize.de/kurs_detail.php5?kennung=10610030 [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Galushko M, Golla H, Strupp J, Karbach U, Kaiser C, Ernstmann N, Pfaff H, Ostgathe C, Voltz R (2014) Unmet needs of patients feeling severely affected by multiple sclerosis in Germany: a qualitative study. J Palliat Med 17(3), 274-281. DOI: 10.1089/jpm.2013.0497.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2010) Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt sich vor. <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2803/2010-01-01-Faltblatt-GBA.pdf> [Abruf am: 27. April 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a) Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dimethylfumarat. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/111/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V (Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V - ASV-RL). Stand: 20. Februar 2014. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-907/ASV-RL_2014-02-20.pdf [Abruf am: 27. April 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015a). <https://www.g-ba.de/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015b) Ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V. <https://www.gba.de/institution/themenschwerpunkte/116b/> [Abruf am 04. August 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015c) Aufgabe. <https://www.g-ba.de/institution/aufgabe/aufgabe/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015d) Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt sich vor. <https://www.g-ba.de/institution/struktur/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015e) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a GBV – Fingolimod. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3380/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_TrG.pdf [Abruf am: 19. Oktober 2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2015f) Übersicht der Wirkstoffe. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Gerst T (2015) Ambulante spezialfachärztliche Versorgung: Wenig Euphorie bei den Beteiligten. Deutsches Ärzteblatt 112(6), 255. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/170899/Ambulante-spezialfachaeztliche-Versorgung>

- Wenig-Euphorie-bei-den-Beteiligten [Abruf am: 20. Oktober 2015].
- Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. (2015a) Fachinformationen. 22.09.2015. 36001 Fulda: Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. http://www.gnp.de/_de/fs-Info-fuer-Patienten.php [Abruf am: 27. Oktober 2015].
- Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. (2015b) Postgraduale Weiterbildung Klinischer Neuropsychologe. 22.09.2015. 36001 Fulda: Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) e.V. http://www.gnp.de/_de/aw-Weiterbildung-KNP.php [Abruf am: 27. Oktober 2015].
- GKV Spitzenverband (Hrsg.) (2015) Faktenblatt: Thema: Ambulante Versorgung - Systematik Ärztehonorare. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/presse_themen/aerzteverguetung/Faktenblatt_Systematik_Aerztehonorare_2015-04-28.pdf [Abruf am: 20. Oktober 2015].
- heimerer akademie (2015) MS – Neurorehabilitation bei Multipler Sklerose. Landsberg am Lech. <https://www.heimererakademie.de/nc/physiotherapieosteopathie/kursbeschreibung/?tid=13438&sid=3&kbid=1091&nid=6&cdfd=1453503600> [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- IGES Institut (2014) Neurologische und psychiatrische Versorgung aus sektorenübergreifender Perspektive. Studie im Auftrag von Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN), Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) / Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Ergebnisbericht. Berlin: IGES Institut.
- KBV (2012) Thema: Neuropsychologische Therapie: Information der KBV 39/2012. Kassenärztliche Bundesvereinigung. https://www.kvno.de/downloads/quali/praxisinfo_neuropsychologische_therapie.pdf [Abruf am: 20. Oktober 2015].
- KVB (2013) Praxisbesonderheiten und langfristiger Heilmittelbedarf: Hinweise und Erläuterungen zu der neuen Vereinbarung in der Heilmittelversorgung. München. <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Verordnung/KVB-Broschuere-Praxisbesonderheiten-langfristiger-Heilmittelbedarf.pdf> [Abruf am: 14. Dezember 2015].
- Kienle G (2008) Evidenzbasierte Medizin und ärztliche Therapiefreiheit: Vom Durchschnit zum Individuum. Deutsches Ärzteblatt 25(105). <http://www.aerzteblatt.de/archiv/60581/Evidenzbasierte%ADMedizin%ADund%ADaerztliche%ADTherapiefreiheit%ADVom%ADDurchschnitt%ADzum%ADIndividuum4/4> [Abruf am: 19. Oktober 2015].
- Kliniken der Stadt Köln gGmbH (2015) Klinik für Neurologie Köln-Merheim engagiert sich im Projekt »Integrierte Versorgung Multiple Sklerose (IGV-MS Rheinland)«. http://www.kliniken-koeln.de/Merheim_Neurologie__Schwerpunkt_MS__Integrierte_Versorgung.htm [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Kompetenznetz Multiple Sklerose (2015a) Besser informieren – Zielsicher entscheiden – Erfolgreich behandeln. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/kohorte-studien-infrastruktur/decims> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Kompetenznetz Multiple Sklerose (2015b) Gemeinsame Richtlinien für den Umgang mit Biomaterial. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/kohorte-studien-infrastruktur/biobanking> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Kompetenznetz Multiple Sklerose (2015c) Immuntheraperegister für mehr Arzneimittelsicherheit in der MS-Therapie. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/kohorte-studien-infrastruktur/regims> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Kompetenznetz Multiple Sklerose (2015d) Patientenstudie soll neue Krankheitsmerkmale identifizieren. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/de/kohorte-studien-infrastruktur/kohortenstudie> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Kompetenznetz Multiple Sklerose (2015e) Ursache und Entstehung ergründen – Neue Therapien entwickeln. <http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/forschung> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Landesportal Schleswig-Holstein (2015) Krankenhäuser – Liste der Zulassungen. http://www.schleswig-holstein.de/DE/Fachinhalte/K/krankenhaeuser/Downloads/krankenhaeuser_listeZulassungen.pdf?__blob=publicationFile&v=1 [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (2015) Integrierte Versorgung von Patienten mit MS im Rheinland Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Landesverband NRW e.V. http://www.kliniken-koeln.de/upload/infportal_241256_Landeszentrum_Gesundheit_NRW_Multiple_Sklerose_8792.pdf [Abruf am: 30. April 2015].
- Limmroth V, Meier U, Nelles G (2006) Integrierte Versorgung Multiple Sklerose. Ein »lernendes« und »plastisches« System. Info Neurologie und Psychiatrie 8 (Sonderheft Nr. 1).
- MSK (2015) Initiative Selbsthilfe Multiple Sklerose Kranker e.V. <http://www.multiple-sklerose-e-v.de/ueberuns/mskev.html> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Nelles G, Limmroth V, Faber B, May M, Schipper S, Meier U, Pöhlau D (2013) Multiple Sklerose. Was bringt die integrierte Versorgung wirklich? NeuroTransmitter 24(5), 34-43.
- Nelles G, Meier U, Limmroth V, Pöhlau D, Wirtz M, Münscher C, Faber B (2010) Integrierte Versorgung Multiple Sklerose – Modellregion Nordrhein. 2-Jahres-Verlaufsbeobachtung. Aktuelle Neurologie 37, 1-8. DOI: 10.1055/s-0030-1248480.
- Patti F (2010) Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. Patient preference and adherence 4, 1-9. ISSN: 1177-889X.
- Pfaff H (2003) Versorgungsforschung – Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach KW, Engelmann U, Halber M: Gesundheitsversorgung und Disease Management. Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung. Bern: Verlag Hans Huber, 13-23. ISBN: 978-3456840260.

- Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M (2011) Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik – Methodik – Anwendung. Stuttgart: Schattauer GmbH. ISBN: 978-3-7945-2797-7.
- Remington G, Rodriguez Y, Logan D, Williamson C, Treadaway K (2013) Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *International journal of MS care* 15(1), 36-45. DOI: 10.7224/1537-2073.2011-038.
- Rupprecht C, Schulte C (2013) Patienten und Versicherten eine Stimme geben. *Forschungsjournal Soziale Bewegungen* 26(2), 149-151. <http://forschungsjournal.de/jahrgaenge/2013heft2> [Abruf am: 1. Februar 2016].
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2014) Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf [Abruf am: 30. April 2015].
- Schlenker R-U (2014) Defizite in der MS-Versorgung? Was können die Kassen tun? [Vortrag] 9. Medizinkongress der BARMER GEK und der Universität Bremen 24. Juni 2014. Berlin. http://www.zes.uni-bremen.de/uploads/Veranstaltungen/2014/140624_Medizinkongress_Vortrag_Schlenker.pdf [Abruf am: 30. April 2015].
- Schlingensiepen I (2010) Integrierte Versorgung hilft MS-Patienten. *Ärzte Zeitung* 04.11.2010. http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/krankenkassen/article/626891/integrierte-versorgung-hilft-ms-patienten.html [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Schlingensiepen I (2014) MS-Patienten in Kompetenzzentren behandeln. *Ärzte Zeitung* 15.01.2014. http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/versorgungsforschung/?sid=852847 [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin (2013) Ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b Abs. 2 SGB V – Zugelassene Krankenhäuser in Berlin (mit bestandskräftigen Bescheiden). Stand: 24.04.2013. http://www.berlin.de/sen/gesundheits/_assets/themen/stationaere-versorgung/zugelassene_kh_nach_116b.pdf. [Abruf am: 30. April 2015].
- Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz Freistaat Sachsen (2011) Zugelassene Krankenhäuser nach § 116b SGB V, Stand: November 2011. http://www.gesunde.sachsen.de/download/Download_Gesundheit/Tabelle_Zugelassene_Krankenhaeuser_in_Sachsen.pdf [Abruf am: 30. April 2015].
- Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Multiple-Sklerose-Forschung, Geschichte des Instituts für Multiple-Sklerose-Forschung (IMSF). <http://www.neuroimmunologie.uni-goettingen.de/?id=8> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (2015) Forschungsschwerpunkte der vfa-Mitgliedsunternehmen. <http://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/forschungsschwerpunkte?c=Multiple+Sklerose> [Abruf am: 11. Juni 2015].
- Weegen L, Korff L, Mostardt S, Ivancevic S, Wasem J, Walendzik A (2013) Bestandsaufnahme zu Versorgungsdefiziten und Versorgungsmanagementprogrammen bei Multiple Sklerose in Deutschland. *Das Gesundheitswesen* 75 – A193. DOI: 10.1055/s-0033-1354151.
- Windt R (2014) Multiple Sklerose – Neue Therapieoptionen. In: Glaeske G, Schickanz C: BARMER GEK Arzneimittelreport 2014. Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2012 bis 2013. BARMER GEK.
- Wirtz M (2010) Integrierte Versorgung (IV) der Multiplen Sklerose in Nordrhein-Westfalen. In: Amelung V, Bergmann F, Falkei P, Hauth I, Jaleel E, Meier U, Reichmann H, Roth-Sackenheim C: Innovative Konzepte im Versorgungsmanagement von ZNS-Patienten. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 155. ISBN: 9783941468184.
- Ziegler K (2007) Evidenzbasierte Physiotherapie bei Multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 26(12), 1088-1094. ISSN: 07221541.
- Ziemssen T, Kern R, Cornelissen C (2015) The PANGAEA study design – a prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in daily practice. *BMC Neurology* 15:39. DOI: 10.1186/s12883-015-0342-0. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/15/93> [Abruf am: 15. Dezember 2015].

Serviceeteil

Stichwortverzeichnis – 142

A

B

C

Stichwortverzeichnis

A

Adhärenz 69, 82
 AEP 34
 Aktivitätsniveau 77
 Albumin-Quotient 35
 Alemtuzumab 58, 130
 AMNOG 109, 117
 AMSEL 123
 Angehörigenberatung 84
 Angst 86
 Anschlussheilbehandlung 83
 Arbeitslosigkeit 103
 Arbeitsunfähigkeit 103
 Arzneimittel, immunmodulatorische 98
 Arzneimittelverbrauch 62
 Arzt-Patienten-Kommunikation 130
 Ataxie 6, 78
 Autoimmunerkrankung 26
 Autoimmunreaktion 3
 AWMF 121
 Azathioprin 58

B

Begleiterkrankung 119, 124
 Begleitsymptom 6
 Behandlungspauschale 133
 Behinderung 8, 98
 Behinderungsgrad 100
 Bewegung 27
 Bewegungskoordination 6
 Bewegungstherapie 77, 86
 Bewusstsein 27
 Bias 15
 Biomarker 34
 Blasenfunktion 6
 Blasenstörung 6, 79, 88
 Blut-Hirn-Schranke 4
 Blut-Liquor-Schranke 35
 Bobath-Konzept 80
 Bobath-Therapie 122
 Botulinum-Toxin A 78

C

Cannabinoid 76, 87
 Cannabis 118
 Cohens Kappa 28
 Compliance 69

Confounder 15
 C-reaktives Protein 26
 Cyclophosphamid 58

D

DALY 106
 Darmflora 5
 Darmfunktion 6
 Darreichungsform, parenteral 70
 degenerative Prozesse 3
 Demyelinisierung 3, 34, 60
 Depression 86, 120
 depressive Stimmung 26
 Deutsche Gesellschaft für Neurologie 57
 DGN 63
 Diagnosedauer 49
 Diagnosis Related Groups 108
 Diagnostik, neuropsychologische 120
 Differenzialdiagnostik 32
 Dimethylfumerat 130
 Dissemination 24, 39
 – räumliche 39
 – zeitliche 39
 DMSG 61, 64, 82, 120, 122
 DRG-Browser 44
 Dysarthrie 6
 Dysästhesie 6
 Dyspareunie 88
 Dysphagie 6

E

Ebstein-Barr-Virus 4
 EDSS 25, 27, 47, 82, 100, 133
 Effektivität, klinische 119
 Empowerment 70, 130
 Entbindung 74
 Entmarkung 3
 Entzündungsherd 3, 24
 Entzündungsprozess 31
 Entzündungsreaktion 3
 Epidemiologie 5, 135
 Episode 26
 Ergotherapie 76
 Erkrankungshäufigkeit 15
 Erkrankungsrisiko 15
 Ernährung 4
 Erregungsleitung, gestörte 34

Erschöpfung 26
 Erstmanifestation 67
 Erwerbsfähigkeit 8
 Erwerbsminderungsrente 127
 Erwerbsunfähigkeit 127
 evozierte Potenziale 8, 34
 – akustisch 34
 – somatosensorisch 34
 – transkranial magnetisch 34
 – visuell 34

F

Facharztliche 126
 Fahrdienst 123
 Fallkonferenz 133
 Fallpauschale 108
 Fampridin 130
 Fatigue 5, 78, 82, 86
 Fatigue-Syndrom 120
 Fehlklassifikation 16
 Feinmotorik 30
 Fertilität 73
 Fingolimod 130
 Folgeerkrankung 124
 Fortbildungsprogramm 129
 Frühberentung 8
 Frührehabilitation 109
 funktionelles System 27
 Funktionseinschränkung 9, 27

G

Gadolinium 60
 Gangstörung 5
 Gedächtnisleistung 6, 82
 Gedächtnistraining 82
 Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit 35
 Gesundheitsökonomie 96
 Gesundheitsplanung 15
 GKV 61
 Gleichgewichtsstörung 79
 Glukokortikoid 64, 71

H

9-Hole Peg Test 30
 Hazard Ratio 36
 Heilversuch, individuell 69
 Hilfestellung, psychosoziale 123

Hilfsmittel 76
 Hirnnervenfunktion 27
 Hospiz 129

I

ICD-10 81
 IgG-Synthese 35
 Immunglobulin 35, 58
 Immunmodulator 9
 Immuntherapie 72
 Infektion 3
 Infrarotlicht 36
 Inkontinenz 6
 integrierte Verfahren 81
 Interferon beta-1a 58
 Inzidenz 5, 14, 15
 IQWiG 110
 Isoelektrische Fokussierung 36
 IV-Modell 124, 132

J

10-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit 19
 Jahreskonsultation 132

K

Kinderwunsch 73, 136
 KIS 2
 klinisch isoliertes Syndrom 2, 59
 Kochsalzzufuhr 4
 kognitive Beeinträchtigungen 5, 86
 Kompetenznetzwerk 135
 Kontrazeption 74
 Konzentrationsstörung 26
 Koordination 27
 Koordinationsstörung 79
 Korrektklassifikationsrate 33
 Kortisontherapie 72
 Kosten
 – direkte 96, 97
 – durchschnittliche 98
 – indirekte 96, 97
 – intangible 96, 104
 – krankheitsassoziierte 104
 – medizinische 99
 – nicht-medizinische 102
 Kostenfaktor 101
 Krankheitsaktivität 9, 57, 68
 Krankheitsbeginn 14
 Krankheitsdauer 7
 Krankheitseinsicht 70
 Krankheitskosten 97

Krankheitslast 106
 Krankheitsverlauf 57

L

Lebensalltag 105
 Lebensdauer 14
 Lebensqualität 9, 57, 82, 105, 120, 134
 Leitlinie 48, 57, 120
 Letalität 14
 Leukozyten 35
 Liquorbefund 35
 Liquordiagnostik 132
 Liquormarker 35
 Liquoruntersuchung 8, 25, 46
 Logopädie 76

M

Magnetresonanztomografie 2, 25, 44, 120
 Makula 37
 Maßnahmen, neurorehabilitativ 82
 McDonald-Kriterien 25, 37
 medication possession ratio 70
 Metacognitive Training in MS 82
 Methotrexat 58
 Methylprednisolon 58
 Mikrobiom 5
 Missempfindung 5
 Mitoxantron 58
 Mobilität 8, 103, 127, 134
 Modell, intergriertes 121
 Morbiditätsgruppe, hierarchisiert 108
 Mortalität 14, 18
 Motorik 103
 MRT 32, 60
 – -Untersuchung 32, 44
 MS (Multiple Sklerose)
 – Arzneimittel 96
 – Diagnose 38
 – Klassifikation 59
 – klinisch-isoliertes Syndrom 2, 18
 – primär-progrediente 2, 99
 – schubförmig-remittierende 99
 – schubförmig verlaufende 2
 – sekundär progrediente 2
 – Therapeutikum 100
 – Verlaufsform 15
 MSFC 25, 30, 48
 – -Score 30
 MS-Kohortenstudie 135
 MS-Kompetenzzentren 122
 MS-Register 17

MS-Schwester 122
 Müdigkeit 6
 Multiple Sklerose und Kinderwunsch Registers (DMSKW) 74, 96
 Muskelrelaxanz 78
 Muskelschwäche 6

N

Natalizumab 58
 Nebenwirkung 70
 NEDA 9, 57, 60
 Netzhautschicht 37
 Neuerkrankungsrate 5, 14, 15
 Neurodegeneration 3
 neuroelektrophysiologisch 34
 Neurologie 120
 Neuropsychologe, klinischer 120
 Neuropsychologie 85, 120, 124
 Neuroradiologie 120
 Neurorehabilitation 80, 121, 129
 NSAR 85
 Nutzenbewertung 96, 110
 Nutzenbewertungsverfahren 117

O

OCT 36
 Oligodendrozyt 3
 OPS 46
 Optikusneuritis 5
 Optische Kohärenztomografie 36

P

Palliativ
 – -station 129
 – -versorgung 129
 Parese 5
 Partizipation 76
 PASAT 30
 Patienten
 – -schulung 133
 – -zufriedenheit 119
 Patientenorganisation 119
 Patientenschulung 70, 77
 Patient-reported outcome 119
 Peer Counselor 123
 PEG-Interferon beta-1a 58, 130
 Persistenz 70
 Perspektive
 – Betroffene 69
 – Leistungserbringer 69
 Pflege, informelle 102
 Pflegeeinrichtung 123

Physiotherapie 76, 85, 121, 128
 Plaque 3
 Plasmapherese 72
 Pleozytose 35
 PNF-Therapie 122
 Pollakisurie 88
 PPMS 2, 19, 47, 60, 99
 Prädiktor 103
 Prädisposition 5
 Prävalenz 14, 16
 – Perioden- 14, 16
 – Punkt- 14
 Prävention 76
 Preisbildung 119
 Primärdaten 15
 Primärversorgung 124
 Produktivitätsverlust 103
 Progression 57, 71
 Propriozeptive Neuromuskuläre
 Fazilitation 80
 Psyche 27
 Psychotherapie 120
 Psychotherapieverfahren 81

Q

Qualitätssicherung 80
 Qualitätsstandard 131
 Quartalskonsultation 132

R

radiologisch isoliertes Syndrom/RIS
 2, 60
 Rauchen 5
 Reflex 27
 Rehabilitation 76, 101, 120, 127
 – ambulante 128
 – mobile 77, 128
 – multimodale 77
 – neurologische 120
 – stationäre 128
 Reliabilität 28, 31
 – Interrater- 28
 – Intrarater- 28
 Remission 24
 Remyelinisierung 3
 Reproduktionsmedizin 73
 Rheumafaktor 26
 Risiko 9
 – Nachkommen 73
 Risikofaktor 57
 Risikostrukturausgleich, morbiditäts-
 orientierter 16
 RNFL 37
 Rollstuhl-Mobilitätstraining 123

RRMS 2, 9, 19, 46, 57, 82, 99
 Ruhestand 8

S

Sachverständigenrat 118
 Schmerz 5, 26, 87
 Schub 100
 – Definition 37
 – hormonell induziert 73
 Schubprophylaxe 9, 59, 68
 – postnatal 74
 Schubrate 68
 – postpartal 74
 Schwangerschaft 73, 136
 Schwerpunktlinik 83
 Schwindel 79
 Sehnerv 34
 Sehschärfe 27
 Sehstörung 26
 Sekundärdaten 14, 15
 Selbstbefriedigung ▶ Masturbation
 Selbsthilfe 123
 Sensibilität 27
 Sensibilitätsstörung 5
 Sensitivität 31, 38
 Sexualität 6
 sexuelle Dysfunktion 88
 SF-36 105
 Spastik 6, 78, 79, 87, 118
 Spezifität 38
 SPMS 2, 19, 60, 99
 Sprache 27
 Sterbealter 20
 Sterblichkeit 14
 Stichprobe 16
 Stillzeit 74
 Störung
 – Blasenfunktion 26
 – Mastdarm 26
 – Sexualefunktion 26
 Stufentherapie 59, 129
 Suizidrisiko 19
 Symptom, neuropsychisches 8
 Symptomlosigkeit 70

T

Tagesmüdigkeit 6
 Taubheitsgefühl 5, 26
 Teriflunomid 58, 130
 Therapie
 – symptomatische 9
 – verlaufsmodifizierende 9
 Therapieabbruch 68, 70
 Therapieentscheidung 70

Therapieerfolg 69
 Therapiekosten 110
 Therapieumstellung 68
 Therapiezufriedenheit 136
 Tiefensensibilität 79
 Timed 25-Foot Walk 30
 Todesursache 19
 Todesursachenstatistik 19
 Tödlichkeit 14
 Training 86
 Tremor 6, 78

U

Überleitungspauschale 133
 Umweltfaktor 3

V

Validität 16, 31
 Vaterschaft 73
 Verfahren, neuropsychologisches
 125
 Verfügbarkeit 69
 Vergleichstherapie 110
 Verhaltenstherapie 82
 Verlaufsevaluation 48
 Verlaufsform 59, 98
 – primär progrediente 9
 – schubförmige 26, 133
 – sekundär progrediente 18
 Versorgung
 – ambulante 109
 – ambulante spezialfachärztliche
 117
 – integrierte 131
 – interdisziplinäre 119
 – palliative 129
 – primär 124
 – wohnortnah 85
 Versorgungs-
 – -forschung 134
 – -optimierung 130
 – -outcome 124
 – -prozess 124
 – -qualität 124
 Versorgungsleistung 71
 Versorgungsmodell, integriertes
 124
 Versorgungssituation 48, 67, 68, 76
 Vitamin D 4
 Vojta-Therapie 80, 122

W

Wirksamkeit, fehlende 70
Wirtschaftlichkeitsprüfung 129

Y

YLD 107
YLL 106

Z

Z-Score 30
Zusatznutzen 117