

# Klinischer Studienbericht

## „elevida“

### Bezeichnung der klinischen Studie

Wirksamkeit des unbegleiteten, webbasierten Programms „elevida“ zur Behandlung von Fatigue bei Multiple Sklerose (MS): Randomisierte kontrollierte klinische Studie.

### Studienprodukt

Bezeichnung / Handelsname: elevida

### Art der klinischen Studie

Die klinische Studie wurde mittels einer randomisierten, kontrollierten (Wartelisten-Kontrollgruppe) klinischen Studie (zweiarmig) an 275 Patienten mit MS durchgeführt. Die Behandlungsdauer in der primären Trial Phase betrug 12 Wochen.

### Name und Kontaktangaben des Sponsors oder des Vertreters des Sponsors

Prof. Christoph Heesen, UKE, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland

### Identifizierung des Studienplans

ISRCTNRegistry (ISRCTN25692173) <https://doi.org/10.1186/ISRCTN25692173>

### Studienleiter

Prof. Christoph Heesen, UKE, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland

### Ethikvotum

Das Protokoll der dem Studienbericht zugrunde liegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und genehmigt (July 2014, PV 4772).

### Datum des Berichts

25.06.2020

### Verfasser des Berichts

Dr. Johannes Mayer, Dr. Björn Meyer, Dr. Oliver Bültmann

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	4
a) Bezeichnung der klinischen Studie.....	4
b) Einleitung .....	4
c) Zweck der klinischen Studie .....	4
d) Beschreibung der Population für die klinische Studie .....	5
e) Verfahren der klinischen Studie.....	5
f) Ergebnisse der klinischen Studie.....	5
g) Schlussfolgerung.....	6
h) Datum des Beginns der klinischen Studie .....	6
i) Datum des Abschlusses der klinischen Studie.....	6
2. Einleitung.....	7
3. Studienprodukt.....	8
a) Beschreibung des Studienprodukts.....	8
b) vorgesehene Verwendung .....	9
c) frühere vorgesehene Verwendungen und Indikationen .....	9
d) Änderungen während der klinischen Studie.....	10
4. Klinischer Studienplan .....	11
a) Zielstellungen .....	11
b) Design.....	11
c) ethische Erwägungen .....	12
d) Qualitätssicherung der Daten .....	12
e) Population der Versuchspersonen für die klinische Studie .....	12
f) Behandlung und Zuordnung .....	13
g) Begleitmedikationen/-behandlungen .....	13
h) Dauer der Nachuntersuchungen.....	13
i) statistische Analyse .....	13
5. Ergebnisse.....	14
a) Datum des Beginns der klinischen Studie .....	14
b) Datum des Studienabschlusses.....	14
c) Verfügbarkeit von Versuchspersonen und Studienprodukten.....	14
d) demografische Angaben zu den Versuchspersonen .....	14
e) Angaben zur Einhaltung des Studienplans.....	15
f) Analysen zum Studienprodukt.....	15

1) alle im Studienplan vorgesehenen Leistungs-, Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen .....	15
6. Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen.....	19
a) Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit.....	19
b) Bewertung von Risiken und Nutzen .....	19
c) Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse .....	20
d) besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen).....	21
e) Folgerungen für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien.....	21
f) Einschränkungen der klinischen Studie .....	21
7. Abkürzungen und Definitionen .....	22
8. Ethische Gesichtspunkte .....	23
a) Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft.....	23
b) konsultierte EK .....	23
9. Studienleiter und Verwaltungsstruktur der Studie .....	24
a) Organisation der klinischen Studie.....	24
b) Studienleiter .....	24
c) externe Organisationen .....	24
d) Sponsor oder Vertreter des Sponsors .....	24
10. Unterschriftenblatt.....	25
11. Anhang zum Bericht .....	26

# 1. Zusammenfassung

## a) Bezeichnung der klinischen Studie

Wirksamkeit des unbegleiteten, webbasierten Programms „elevida“ zur Behandlung von Fatigue bei Multiple Sklerose (MS): Randomisierte kontrollierte klinische Studie.

## b) Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist inflammatorische demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems mit einer vermutlich autoimmunen Genese. Entzündliche und v.a. auch neurodegenerative Prozesse können im Verlauf der MS zu neurologischen Funktionseinschränkungen und -verlusten führen. MS betrifft weltweit circa 2,5 Millionen Menschen (Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;378(2):169-180. doi:10.1056/NEJMra1401483).

Fatigue zählt zu den am häufigsten vorkommenden Symptomen bei MS. Trotz Fortschritten in der Entwicklung sind die Behandlungsmöglichkeiten der Fatigue-Symptomatik weiterhin begrenzt. Fatigue ist weiterhin ein Symptom mit stark einschränkenden Auswirkungen auf die Patienten (80% betroffen). Multidisziplinäre Ansätze aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Methoden werden zunehmend angewendet. Dennoch ist der Bedarf an effektiven, psychologischen Therapieanwendungen in Rahmen dieser multidisziplinären Ansätze nach wie vor groß (Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. Front Neurol. 2014;5:177. Published 2014 Sep 15. doi:10.3389/fneur.2014.00177).

elevida ist ein webbasiertes Programm für Menschen mit einer Multiplen Sklerose, bei denen zusätzlich eine Fatigue vorliegt und die mindestens 18 Jahre alt sind. Von einer Fatigue spricht man dann, wenn eine anhaltende Müdigkeit oder Erschöpfung besteht. elevida verfolgt das Ziel, die Fatigue zu reduzieren. Das Programm soll in Ergänzung zu einer sonst üblichen Behandlung (zum Beispiel beim Haus- oder Facharzt) eingesetzt werden. elevida basiert auf etablierten Ansätzen und Verfahren insbesondere der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT).

## c) Zweck der klinischen Studie

Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des internetbasiertes Programms elevida.

#### d) Beschreibung der Population für die klinische Studie

Die Population der klinischen Studie bestand aus 275 Patienten mit einer Multiplen Sklerose, die unter einer Fatigue (d. h. einer anhaltenden Müdigkeit oder Erschöpfung) litten und mindestens 18 Jahre alt waren.

#### e) Verfahren der klinischen Studie

Die Wirksamkeit von elevida wurde in einer zweiarmigen Studie untersucht, in der die Teilnehmer 1:1 auf zwei verschiedene Gruppen randomisiert wurden:

- Interventionsgruppe, in der die Teilnehmer zusätzlich zur üblichen medizinischen Versorgung Zugang zum Programm elevida erhielten.
- Kontrollgruppe, in der die Teilnehmer die übliche medizinische Versorgung erhielten.

Nach Ende der Studie (nach 24 Wochen) erhielten auch die Patienten in der Kontrollgruppe Zugang zu elevida.

#### f) Ergebnisse der klinischen Studie

Die Kombination aus elevida und der üblichen medizinischen Behandlung führte in der primären Analyse zum Zeitpunkt Woche 12 bei Patienten mit Multipler Sklerose, die zusätzlich an einer Fatigue litten, zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Fatigue als die übliche medizinische Behandlung allein. Ferner führte die Kombination zu einer signifikanten Reduktion der Angstsymptome und zu einer signifikanten Verbesserung bestimmter Aspekte der krankheitsbezogenen Lebensqualität: Ermüdung, Denkfähigkeit, und Beweglichkeit der Beine. Weiterhin führte die Kombinationsbehandlung zu einer signifikant verbesserten Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Details zu den Ergebnissen:

In der Interventionsgruppe wurde nach 12 Wochen (primärer Erhebungszeitpunkt) ein signifikant niedrigerer Chalder Fatigue Scale Score ermittelt im Vergleich zur Kontrollgruppe (ITT Analyse: Zwischengruppendifferenz 2.74 Punkte; 95% CI 1.16 - 4.32;  $p = 0.0007$ ; Effektstärke Cohen's  $d = 0.53$ ).

Signifikante Vorteile der Kombination aus elevida und der üblichen medizinischen Behandlung zeigten sich nach 12 Wochen auch im Hinblick auf die MS-spezifische motorische und kognitive Fatigue, Angst, das Denken, die Beweglichkeit der unteren Extremitäten sowie die Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.

g) Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt diese klinische Studie, dass elevida zusätzlich zu einer üblichen medizinischen Behandlung die Fatigue wirksam reduziert und sich auch positiv auf andere Beschwerden auswirkt.

h) Datum des Beginns der klinischen Studie

11.07.2014

i) Datum des Abschlusses der klinischen Studie

26.05.2015

## 2. Einleitung

elevida ist ein webbasiertes Programm für Menschen mit einer Multiplen Sklerose, bei denen zusätzlich eine Fatigue vorliegt und die mindestens 18 Jahre alt sind. Von einer Fatigue spricht man dann, wenn eine anhaltende Müdigkeit oder Erschöpfung besteht. elevida verfolgt das Ziel, die Fatigue zu reduzieren. Das Programm soll in Ergänzung zu einer sonst üblichen Behandlung (zum Beispiel beim Haus- oder Facharzt) eingesetzt werden. elevida basiert auf etablierten psychotherapeutischen Ansätzen und Verfahren insbesondere der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von elevida wurde im Rahmen einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) untersucht, die 2018 in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht wurde: Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg JM et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):970-976.

Primäre Zielsetzung der Studie war es zu untersuchen, ob das online Programm elevida, das auf KVT basiert, zu einer Verbesserung der Fatigue bei Patienten mit MS führt. In der zweiarmigen Studie wurden die Teilnehmer 1:1 auf zwei verschiedene Gruppen randomisiert wurden:

- Interventionsgruppe, in der die Teilnehmer zusätzlich zur üblichen medizinischen Versorgung Zugang zum Programm elevida erhielten.
- Kontrollgruppe, in der die Teilnehmer die übliche medizinische Versorgung erhielten.

Nach Ende der Studie (nach 24 Wochen) erhielten auch die Patienten in der Kontrollgruppe Zugang zu elevida.

Primärer Studienendpunkt war die Fatigue, ermittelt mit Hilfe der Chalder Fatigue Scale.

Sekundäre Endpunkte umfassten:

- die MS-spezifische motorische und kognitive Fatigue
- Angst und Depression
- Lebensqualität
- selbstberichtete kognitive Schwierigkeiten
- Aktivitäten des täglichen Lebens

Als primärer Erhebungszeitraum wurden 12 Wochen festgelegt. Ferner erfolgte nach 24 Wochen ein Follow-up.

### 3. Studienprodukt

#### a) Beschreibung des Studienprodukts

elevida ist ein webbasiertes Programm für Menschen mit einer Multiplen Sklerose, bei denen zusätzlich eine Fatigue vorliegt und die mindestens 18 Jahre alt sind. Von einer Fatigue spricht man dann, wenn eine anhaltende Müdigkeit oder Erschöpfung besteht.

elevida verfolgt das Ziel, die Fatigue zu reduzieren. Das Programm soll in Ergänzung zu einer sonst üblichen Behandlung (zum Beispiel beim Haus- oder Facharzt) eingesetzt werden.

elevida basiert auf etablierten psychotherapeutischen Ansätzen und Verfahren insbesondere der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT).

elevida weist eine Haupt- und mehrere unterstützende Nebenfunktionen auf.

Die Hauptfunktion besteht in einem simulierten Dialog. Das bedeutet, dass elevida dem Nutzer\*Innen kurze therapeutisch hilfreiche Informationen anbietet und der Nutzer\*Innen dann aus einer festgelegte Anzahl von vorgegebenen Antwortmöglichkeiten diejenige auswählt, die ihn/sie am meisten interessiert und/oder am besten zur individuellen Situation passt. elevida geht dann auf diese Antwortmöglichkeit empathisch ein und vermittelt nachfolgend die nächste Information, auf die der Nutzer\*Innen dann wiederum reagieren kann usw. Auf diese Weise entsteht eine Serie von Frage-Antwort Wechseln, die Elemente eines therapeutischen Gesprächs nachempfinden.

Patienten werden zudem dazu motiviert, Tagebücher oder Protokolle zu führen und Hausaufgaben zu bearbeiten, um bestimmte Übungen oder Inhalte besser in den Alltag zu integrieren.

Der Nutzer\*Innen kann elevida zu jeder Zeit unterbrechen und dann an der Stelle fortfahren, an der er/sie das Programm verlassen hat. Nutzer\*Innen werden regelmäßig daran erinnert, Pausen einzulegen.

elevida verfügt über eine Reihe weiterer Funktionen. Hierzu gehören:

- Kurze Textnachrichten als SMS (optional) oder per E-Mail, die wesentliche therapeutische Inhalte kurz und prägnant wiederholen oder zur weiteren Nutzung von elevida motivieren.
- Möglichkeit der Selbstüberprüfung im Hinblick auf die eigene Aufmerksamkeit gegenüber der Fatigue, das Fitnesslevel und den Umgang mit Fatigue.
- Arbeitsblätter und Zusammenfassungen (PDF) zur Unterstützung der Umsetzung der Übungen und zum Wiederholen wichtiger Inhalte, die heruntergeladen werden können.
- Audios zur Anleitung therapeutischer Übungen oder zur näheren Erläuterung bestimmter Inhalte.

elevida besteht aus einer Serie von aufeinander aufbauenden Modulen, die die Nutzer\*Innen schrittweise durcharbeiten. Das Programm weist dabei folgende Struktur auf: Zunächst werden die Zielsetzung und wesentlichen Funktionen des Programms erläutert. Dann vermittelt das Programm folgende Inhalte:



- Aktivität und Erholung. Das Programm schlägt dem Nutzer\*Innen tägliche Aktivitäten und Erholungszeiten vor und motiviert dazu, einen Aktivitäts- und Erholungsplan für die Woche zu erstellen.
- Zusammenhang zwischen der eigenen Aufmerksamkeit und der Schwere der Fatigue-bezogenen Symptome. Das Programm ermutigt den Nutzer\*Innen dazu, ein Tagebuch über die Symptome zu führen.
- Grundlagen der kognitiven Verhaltenstherapie. Darüber hinaus wird auf die Bedeutung der Selbstbeobachtung eingegangen und empfohlen, ein Fatigue „Logbuch“ über eine Woche zu führen.
- Stressmanagement. Es wird mit dem Nutzer\*Innen erarbeitet, welche konkreten Situationen zu Stress führen und welche Techniken es auf Basis der kognitiven Verhaltenstherapie gibt, mit Stress besser umzugehen.
- Schlaf und Schlafmanagement. Es vermittelt Informationen über Schlaf bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose und Techniken für einen erholsamen Schlaf.
- Umgang mit nicht-hilfreichen Gedanken. elevida erläutert, wie man nicht-hilfreiche Gedanken erkennt, sich von ihnen gedanklich distanzieren und durch hilfreichere andere Gedanken ersetzen kann.
- Soziale Unterstützung. Es vermittelt Ansätze, das eigene soziale Netzwerk besser zu verstehen, und Möglichkeiten zu prüfen, inwieweit dieses Netzwerk einen selbst unterstützen kann.
- Vorbeugung von Fatigue und Wiederholung der wesentlichen Inhalte des Programms in Form eines Quizzes.

elevida kann innerhalb eines Zeitraums von 180 Tagen nach erstmaliger Registrierung genutzt werden.

## b) vorgesehene Verwendung

elevida vermittelt Methoden und Übungen der kognitiven Verhaltenstherapie als Ergänzung zur üblichen Therapie für Patienten, die mindestens 18 Jahre alt sind. elevida kann 180 Tage genutzt werden und ist zur Eigenanwendung durch den Patienten bestimmt. Das Programm richtet sich an Patienten, die an einer Multiplen Sklerose (MS) erkrankt sind und bei denen zusätzlich eine Fatigue (anhaltende Müdigkeit beziehungsweise Erschöpfung) vorliegt.

Es wird empfohlen, elevida ein- bis zweimal wöchentlich für jeweils mindestens eine halbe Stunde zu nutzen. elevida stellt eine reine webbasierte Anwendung dar. Eine Installation ist nicht erforderlich. Jedoch werden für die Nutzung von elevida ein Internetzugang und ein aktueller Webbrowser benötigt.

## c) frühere vorgesehene Verwendungen und Indikationen

nichtzutreffend

d) Änderungen während der klinischen Studie

nichtzutreffend

## 4. Klinischer Studienplan

### a) Zielstellungen

Primäre Zielsetzung der Studie war es, zu untersuchen, ob das online Programm *elevida*, das auf KVT basiert, zu einer Verbesserung der Fatigue bei Patienten mit MS führt.

### b) Design

#### 1) Typ der klinischen Studie

- randomisierte, kontrollierte klinische Studie (zweiarmig) mit Warte-Kontrollgruppe ergänzend zur üblichen medizinischen Versorgung
- Randomisierung (1:1, keine Stratifizierung, nicht blockweise)

#### 2) Endpunkte der klinischen Studie

Primärer Studienendpunkt:

- Fatigue (Chalder Fatigue Scale)

Sekundäre Studienendpunkte:

- MS-spezifische motorische und kognitive Fatigue (FSMC)
- Angst und Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)
- Lebensqualität (Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS, HAQUAMS)
- kognitive Schwierigkeiten (MS Neuropsychological Screening Questionnaire, MSNQ)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (Frenchay Activity Index, FAI)

Als primärer Erhebungszeitraum wurden 12 Wochen nach Interventionsbeginn festgelegt. Ferner erfolgte eine weitere Erhebung 24 Wochen nach Studienbeginn angesetzt (Follow-up).

#### 3) Kontrollgruppe

Teilnehmer in der Kontrollgruppe erhielten die übliche medizinische Versorgung. Nach Ende der Studie, das heißt nach 24 Wochen, erhielten auch die Patienten in der Kontrollgruppe Zugang zu *elevida*.

## c) ethische Erwägungen

Das Protokoll der dem Studienbericht zugrunde liegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und genehmigt (July 2014, PV 4772).

## d) Qualitätssicherung der Daten

Die Daten wurden online mittels einer anerkannten Umfragesoftware erhoben (Unipark ist das akademische Online-Programm für Universitäten und Hochschulen der Firma Questback, siehe Unipark.com). Es wurde ein Studienmonitoring durchgeführt, in welchem wöchentlich die Qualität der Daten (z. B. Datensatzkontrolle) sowie die Qualität der Abläufe überprüft wurde (z.B. wurden die Probanden rechtzeitig für das Ausfüllen der Fragebogen kontaktiert, Erinnerungen an den Probanden, der das termingerechte Ausfüllen der Fragebögen bisher nicht erledigt hat, haben alle Probanden termingerecht die Interventionszugänge erhalten). Die Umfragesoftware wurde so programmiert, dass jede mögliche Antwort (gültige Antwortbereiche) vordefiniert war. Die regelmäßige Datensatzkontrolle fand unter Nutzung eines Codebuchs mit den definierten Metadaten statt. Zusätzlich zu den gespiegelten Speicherdaten der Firma Questback fand ein wöchentliches Backup der Daten in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf statt. Die Daten wurden nach Abschluss der Studie schreibgeschützt gespeichert. Die Daten werden 10 Jahre aufbewahrt.

## e) Population der Versuchspersonen für die klinische Studie

### 1) Einschlusskriterien

- mindestens 18 Jahre
- schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme
- Zugang zum Internet
- ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache
- selbstberichtete MS-Diagnose [Encephalomyelitis disseminata]
- Fatigue-Belastung (FSMC-score  $\geq 43$ )

### Ausschlusskriterien

- neurologische oder psychiatrische Komorbiditäten (Demenz, Schlaganfall, Autismus, Psychosen)
- keinen MS Schub in den zurückliegenden 4 Wochen

In die Studie wurden 275 Patienten mit einer Multiplen Sklerose eingeschlossen, die unter einer Fatigue (d. h. einer anhaltenden Müdigkeit oder Erschöpfung) litten und mindestens 18 Jahre alt waren.

## 2) Stichprobengröße

275 Teilnehmer (Interventionsgruppe: n = 139, Kontrollgruppe: n = 136)

## f) Behandlung und Zuordnung

Die Patienten wurden zufällig (1:1) entweder der Interventions- oder Kontrollgruppe zugewiesen.

- Interventionsgruppe: die Teilnehmer erhielten zusätzlich zur üblichen medizinischen Versorgung Zugang zum Programm *elevida*
- Kontrollgruppe: die Teilnehmer erhielten die übliche medizinische Versorgung

## g) Begleitmedikationen/-behandlungen

übliche medizinische Versorgung

## h) Dauer der Nachuntersuchungen

Jeweils 24 Wochen nach Studienbeginn erfolgte eine weitere Erhebung der Endpunktparameter als Follow-up.

## i) statistische Analyse

### 1) Hypothese der klinischen Studie oder Kriterien für Annahme/Zurückweisung

*elevida* führt zusätzlich zur üblichen, medizinischen Versorgung zu einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik bei Patienten mit MS.

### 2) Berechnung der Stichprobengröße

Die Berechnung erfolgte auf Basis zuvor veröffentlichter Studien zu face-to-face/Telefon KVT. Mit dem Ziel der Detektion eines klinisch relevanten Zwischengruppeneffekts von 0,35 (Cohen's *d*) wurde eine Poweranalyse durchgeführt. Die Analyse mit einem Typ-I Fehler von  $\alpha = 0,05$  (einseitig) und einer Power ( $1-\beta$ ) von 0,8 ergab einen Stichprobenumfang von 102 Teilnehmern pro Gruppe, um einen kleinen bis mittleren Effekt zu detektieren ( $d = 0,35$ ).

### 3) Verfahren der statistischen Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte in Form einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Chalder Fatigue Score nach Woche 12 als abhängige Variable, der Interventionsgruppe als Faktor und dem Chalder Fatigue Score zum Zeitpunkt t0 (d. h. Baseline) als Kovariate. Dieselbe Analyse wurde auch für die sekundären Endpunkte durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention To Treat (ITT) Prinzip.

## 5. Ergebnisse

### a) Datum des Beginns der klinischen Studie

Studienbeginn: 11.07.2014

### b) Datum des Studienabschlusses

Studienabschluss: 26.05.2015

### c) Verfügbarkeit von Versuchspersonen und Studienprodukten

Versuchspersonen wurden über Werbeanzeigen auf der Webseite der deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) rekrutiert. Diese Rekrutierung fand sowohl lokal, als auch bundesweit statt. Zudem wurden Informationen über die Studie via e-Newsletter des Instituts für Neuroimmunologie und MS, sowie über Broschüren am MS-Zentrums des UKE verbreitet.

Das Studienprodukt elevida wurde vom Entwickler und Hersteller GAIA AG kostenlos bereitgestellt. elevida stellt eine reine webbasierte Anwendung dar. Eine Installation ist nicht erforderlich. Jedoch werden für die Nutzung des Programms ein Internetzugang und ein aktueller Webbrowser benötigt.

### d) demografische Angaben zu den Versuchspersonen

Insgesamt 139 Probanden wurden der Interventionsgruppe (IG) zugewiesen und 136 der Kontrollgruppe (KG). Das Durchschnittsalter der Probanden betrug in der IG 40,8 Jahre (Standardabweichung [SD] 11,1 J.) gegenüber 41,9 Jahre (SD 9,4 J.) in der Kontrollgruppe (KG). In der IG waren 82% der Teilnehmer weiblich gegenüber 79% in der KG. Die mittlere Bildungsdauer betrug in der IG 14,61 Jahre (SD 2,3 J.) gegenüber 14,91 Jahre (SD 2,0 J.) in der KG. Im Hinblick auf den Beziehungsstatus waren jeweils in der IG

gegenüber der KG: verheiratet/zusammenlebend (70% versus 73%), alleinstehend/geschieden/verwitwet (30% vs. 27%). Bezüglich der Erwerbstätigkeit zeigte sich bei den Probanden der IG gegenüber denen der KG jeweils folgende Verteilung: Vollzeit/Teilzeit (51% vs. 47%), arbeitslos/Ruhestand (40% vs. 45%), Hausfrau/-mann/Student/andere (9% vs. 8%). Die mittlere Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des Studienbeginns betrug 8,91 Jahre (SD 7,5 J.) in der IG gegenüber 9,19 Jahre (SD 7,4 J.) in der KG. Der MS-Krankheitsverlauf war in der IG gegenüber der KG folgendermaßen verteilt: schubförmig verlaufend (RR) 70,5% vs. 75%, sekundär progressiv (SP) 15,1% vs. 14,0%, primär progressiv (PP) 5,8% vs. 2,2%, unbekannt 8,6% vs. 8,8%.

69,1% der Teilnehmer der IG und 83,1% in der KG erhielten krankheits-spezifische Pharmakotherapie. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns erhielten 23,7% der Probanden der IG und 20,6% in der KG antidepressive Therapie. Fatigue-Medikamente nahmen 0,7% der IG und 1,5% der KG ein.

## e) Angaben zur Einhaltung des Studienplans

Das Registrierung des CIP wurde vor Beginn der Studie vorgenommen (ISRCTN registry, ISRCTN25692173, <https://doi.org/10.1186/ISRCTN25692173> ). Die klinische Studie erfolgte unter Einhaltung der Inhalte des Studienplans

## f) Analysen zum Studienprodukt

### 1) alle im Studienplan vorgesehenen Leistungs-, Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen

#### Wirksamkeitsanalyse:

- Primärer Endpunkt:

In der Interventionsgruppe wurde nach 12 Wochen (primärer Erhebungszeitpunkt) ein signifikant niedrigerer Chalder Fatigue Scale Score ermittelt im Vergleich zur Kontrollgruppe (ITT Analyse: Zwischengruppendifferenz 2.74 Punkte; 95% CI 1.16 - 4.32;  $p = 0.0007$ ; Effektstärke Cohen's  $d = 0.53$ ). Die Unterschiede waren auch nach 24 Wochen nachweisbar (ITT Analyse: Zwischengruppendifferenz 2.19 Punkte; 95% CI 0.57 - 3.82;  $p = 0.0080$ ).

- Sekundäre Endpunkte:

Signifikante Vorteile der Kombination aus elevida und der üblichen medizinischen Behandlung zeigten sich nach 12 Wochen auch im Hinblick auf die MS-spezifische motorische und kognitive Fatigue (FSMC [Fatigue Scale for Motor and Cognition]  $-3.47$  (95% CI  $-5.79$  to  $-1.15$ ),  $p = 0.0034$ ; FSMC-motor  $-1.71$  (95% CI  $-0.48$  to  $-2.94$ ),  $p = 0.0064$ ; FSMC-cognition  $-1.78$  (95% CI  $-3.12$  to  $-0.44$ ),  $p = 0.0092$ ), Angst (HADS-A [Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety]  $-0.64$  (95% CI  $-1.25$  to  $-0.03$ ),  $p = 0.0406$ ), das Denken (HAQUAMS [Hamburg Quality of Life Questionnaire for Multiple Sclerosis] thinking  $-0.17$  (95% CI  $-0.34$  to  $-0.00$ ),  $p = 0.0458$ ), die Beweglichkeit der unteren Extremitäten (HAQUAMS mobility lower  $-0.13$  (95% CI  $-0.26$  to  $-0.01$ ),  $p = 0.0397$ )

sowie die Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (FAI [For activities of daily living] 1.97 (95% CI 0.58 to 3.35),  $p = 0.0053$ ).

#### Coping (CSES, Coping Self Efficacy Scale)

Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurde Coping-Selbstwirksamkeit mittels des self-report Fragebogens Coping-Self-Efficacy (CSES) erfasst und ausgewertet. Der Fragebogen besteht aus 13 Skalen, die sich zu drei Domänen zusammensetzen und darüber hinaus zu einem Gesamtscore summiert werden. Die Domänen basieren auf der Theorie der Coping-Effectiveness-Training Intervention (CET) zur Reduzierung von psychologischem Distress und Stärkung positiver Stimmung von Personen mit chronischen Erkrankungen (Chesney, Margaret A., et al. "A validity and reliability study of the coping self-efficacy scale." *British journal of health psychology* 11.3 (2006): 421-437.). Domäne 1 "use of problem-focused coping" erfasst Selbstwirksamkeit zum Überwinden von Problemen und die Anwendung von kognitiven Strategien zur Relativierung der Wahrnehmung („Herunterbrechen“ des Problems in kleinere Teile). Domäne 2 „stop unpleasant emotions“ misst Aspekte der Selbstwirksamkeit bezüglich emotionaler Reaktionen sowie Veränderung emotionaler Reaktionen, anstelle problemorientierter Reaktionen („Vermeidung negativer Gedanken“). Die dritte Domäne „get support from friends and family“ gibt Auskunft über die Fähigkeit der Suche bzw. Annahme von Hilfe von außen („Hilfe von Freunden und Familie“). Bezüglich des Gesamtscores zeigte sich kein Interventionseffekt auf den untersuchten Coping-Parameter in der ITT-Analyse (Cohen's  $d = 0.15$ ; 95% CI -0.11 - 0.42;  $p = 0.101$ ). Jedoch konnte ein „kleiner“ Effekt im Bereich „stop unpleasant emotions“ (Domäne 2) verzeichnet werden (Cohen's  $d = 0,23$ ; 95% CI -0,04 – 0,50;  $p = 0,029$ ). Die Domänen 1 (Cohen's  $d = 0.05$ ; 95% CI -0.22 - 0.32;  $p = 0.49$ ) und 3 (Cohen's  $d = 0.19$ ; 95% CI -0.08 - 0.45;  $p = 0.09$ ) zeigten keine signifikanten Effekte.

#### Sicherheitsanalyse:

Zur Beurteilung möglicher Nebenwirkungen wurde zum einen die Anzahl von Patienten mit steigenden Fatigue-Parametern ermittelt (Chalder Fatigue Scale:  $\geq 3$  Punkte von Baseline zu 12-Wochen). Es wurden 8 Personen in der Interventionsgruppe und 23 Personen in der Kontrollgruppe identifiziert, die dieses Kriterium erfüllten. Zum anderen wurde der Anstieg des HADS-D-Wertes über 8 (klinischer Grenzwert für Depression) untersucht. Dieser trat bei 6 Patienten der Interventionsgruppe und 11 Patienten der Kontrollgruppe auf. Ein 47 Jahre alter Patient der Kontrollgruppe verstarb im Versuchszeitraum mit unbekannter Ursache. Es konnten keine Details zur Todesursache erfasst werden.

2) eine Zusammenfassung aller unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Wirkungen des Produkts sowie eine Diskussion des Schweregrades, erforderlicher Behandlungen, des Ausgangs sowie eine Einschätzung des Studienleiters hinsichtlich eines kausalen Zusammenhangs mit dem Studienprodukt oder dem Verfahren

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse oder unerwünschten Wirkungen während der Studie von den Teilnehmern berichtet.



3) eine Auflistung aller beobachteten Produktmängel, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung geführt haben könnten und jede während der klinischen Studie durchgeführte Korrekturmaßnahme, sofern zutreffend

Produktmängel wurden nicht beobachtet.

4) alle erforderlichen Untergruppenanalysen für spezielle Populationen (d. h. nach Geschlecht, rassischen/kulturellen/ethnischen Hintergründen), wenn erforderlich

nichtzutreffend

5) Rechenschaftsablegung über alle Versuchspersonen mit einer Beschreibung, wie fehlende Daten oder Abweichungen in der Analyse behandelt wurden, einschließlich Angaben zu Versuchspersonen

Umgang mit fehlenden Daten

Der Anteil von Fehlenden Daten (Drop-out Rate) betrug zum zentralen Erhebungszeitpunkt (12 Wochen) insgesamt 19% (n = 51). Fehlende Datenpunkte zu Erhebungszeitpunkten 12-Wochen und 24-Wochen wurden mittels Multipler Imputation unter missing-at-random Annahme imputiert (100 Imputationen, Prädiktorvariablen: Baselinewert der entsprechenden Outcomevariable, Geschlecht).

i) Versuchspersonen, die den Screeningtest nicht bestanden haben

Insgesamt haben sich 531 Personen initial für die Studienteilnahme registriert. 110 Personen wurden in einem ersten Schritt ausgeschlossen, da sie keine Informationen über sich bereitstellten. Von den verbliebenen 421 verbliebenen Personen wurden folgende [Anzahl an Personen] im Laufe des Screenings ausgeschlossen:

- Screening selbst abgebrochen [n = 63]
- keine Zustimmung zur Teilnahme [n = 7]
- kein Alter/Geschlecht/E-Mail [n = 16]
- keine MS [n = 6]
- letzter Schub/Rückfall vor weniger als 4 Wochen [n = 21]
- keine Fatigue (FSMC < 43) [n = 7]
- zu verschiedenen Zeitpunkten (vor Randomisierung) selbst abgebrochen [n = 26]

ii) die nicht an Nachuntersuchungen teilgenommen haben bzw. aus der klinischen Studie ausgeschlossen wurden oder ausgeschieden sind und der Grund dafür

Interventionsgruppe:

vor Zeitpunkt 12-Wochen

- fehlerhafter E-Mail-Kontakt [n = 4]
- Ausschluss erbeten [n = 2]
- unbekannter Grund [n = 30]

zwischen Zeitpunkten 12-Wochen und 24Wochen

- unbekannter Grund [n = 8]

Kontrollgruppe:

vor Zeitpunkt 12-Wochen

- verstorben (47 Jahre, mittlere MS-Schwere, Todesursache unbekannt) [n = 1]
- unbekannter Grund [n = 8]

zwischen Zeitpunkten 12-Wochen und 24Wochen

- fehlerhafter E-Mail-Kontakt [n = 1]
- Ausschluss erbeten [n = 1]
- unbekannter Grund [n = 3]

6) Unterscheidungen zwischen primären Analysen, anderen vorab festgelegten Analysen und zusätzlichen Analysen.

Primäre Studienendpunkte:

- Fatigue (Chalder Fatigue Scale)

Sekundäre Studienendpunkte:

- MS-spezifische motorische und kognitive Fatigue (FSMC)
- Angst und Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)
- Lebensqualität (Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS, HAQUAMS)
- kognitive Schwierigkeiten (MS Neuropsychological Screening Questionnaire, MSNQ)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (Frenchay Activity Index, FAI)

Zusätzliche Analysen umfassten:

Des Weiteren wurden zur explorativen Analyse Krankheitswahrnehmung (Brief Illness Perception Questionnaire), Coping (Coping Self Efficacy Scale) und Persönlichkeitsmerkmale (Personality: Revised NEO Personality Inventory) erfasst, die separat berichtet werden sollten.

## 6. Diskussion und Gesamt-Schlussfolgerungen

### a) Ergebnisse zur klinischen Leistungsfähigkeit, Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von elevida wurde im Rahmen einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (RCT) untersucht, die 2018 in einem peer-reviewed Journal veröffentlicht wurde:

Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg JM et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):970-976.

Nachfolgend sind die wesentlichen Aspekte der Studie zusammengefasst.

Die Kombination aus elevida und der üblichen medizinischen Behandlung führte bei Patienten mit Multipler Sklerose, die zusätzlich an einer Fatigue litten, zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Fatigue als die übliche medizinische Behandlung allein. Ferner führte die Kombination zu einer signifikanten Reduktion der Angstsymptome und zu einer signifikanten Verbesserung bestimmter Aspekte der krankheitsbezogenen Lebensqualität: Ermüdung, Denkfähigkeit, und Beweglichkeit der Beine. Weiterhin führte die Kombinationsbehandlung zu einer signifikant verbesserten Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Nebenwirkungen wurden von den Teilnehmern nicht berichtet.

### b) Bewertung von Risiken und Nutzen

Im Rahmen dieser Studie wurde nachgewiesen, dass elevida zusätzlich zur Regelversorgung Symptome von Fatigue bei MS signifikant wirksamer reduziert als eine MS-Therapie allein. Demgegenüber wurden keine Neben- oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist daher als sehr positiv zu bewerten. Die ermittelte Effektstärke liegt im Bereich einer Number Needed To Treat (NNT) von etwa 3,42 (konvertiert nach: Cuijpers, P. (2016). *Meta-analyses in mental health research. A practical guide*. Amsterdam, the Netherlands: Pim Cuijpers Uitgeverij) und ist damit sowohl klinisch relevant als auch vergleichbar mit anderen Therapieformen (siehe dazu auch das folgende Kapitel).

Zur Beurteilung möglicher Nebenwirkungen wurde die Anzahl von Patienten mit steigenden Fatigue-Parametern ermittelt (Chalder Fatigue Scale:  $\geq 3$  Punkte von Baseline zu 12-Wochen). Es wurden 8 Personen in der Interventionsgruppe und 23 Personen in der Kontrollgruppe identifiziert, die dieses Kriterium erfüllten. Des Weiteren wurde der Anstieg des HADS-D-Wertes über 8 (klinischer Grenzwert für Depression) untersucht. Dieser trat bei 6 Patienten der Interventionsgruppe und 11 Patienten der Kontrollgruppe auf. Ein 47 Jahre alter Patient der Kontrollgruppe verstarb im Versuchszeitraum mit unbekannter Ursache. Es konnten keine Details zur Todesursache erfasst werden.

Nebenwirkungen wurden von den Teilnehmern nicht berichtet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist daher als sehr positiv zu bewerten.

### c) Diskussion der klinischen Relevanz und Bedeutung der Ergebnisse

KVT hat sich in systematischen Reviews bei der Behandlung von Fatigue bei MS als wirksam erwiesen (z. B. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int* 2014;2014:1–12.; van den Akker LE, Beckerman H, Collette EH, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for the treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2016;90:33–42). Dort wurden mittlere Effektstärken von  $d = 0,57$  für Bewegungs-Interventionen (zehn Studien) und  $d = 0,54$  für Edukationsprogramme (acht Studien, einschließlich KVT) berichtet. In einer weiteren Meta-Analyse zu Bewegungsintervention bei MS-Fatigue ergab eine standardisierte, mittlere Effektstärke von  $d = 0,53$  (26 Studien: Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD009956. Published 2015 Sep 11. doi:10.1002/14651858.CD009956.pub2). In diesem Zusammenhang ist das Ergebnis der Wirksamkeitsuntersuchung von elevida mit einer Effektstärke von  $d = 0,53$  vergleichbar mit hoch-strukturierten und begleiteten Bewegungsinterventionen sowie verhaltenstherapeutischen face-to-face Ansätzen, wenngleich webbasierte Anwendungen Vorteile im Bereich von Ressourcen und Skalierbarkeit haben.

Überdies weist elevida eine höhere Evidenzgrundlage bezüglich der Wirksamkeit bei MS-Fatigue auf als pharmakologische Behandlungsansätze mit Amantadin und Modafinil. Diese zeigten in einer Meta-Analyse keine Wirksamkeit ( $d = 0,07$ ; sieben Studien: sano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int* 2014;2014:1–12.) beziehungsweise uneindeutige Ergebnisse (Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD006788.).

Zusätzlich wurden Analysen zu „minimally clinically important change“ (MCID) mittels quality of life (HAQUAMS) bei MS-Fatigue durchgeführt. MCID Werte für Lebensqualität unter Einfluss von Fatigue sind etabliert (für HAQUAMS: 0,36 auf Fatigue Subskala). (Siehe: Gold SM, Schulz H, Stein H, et al. Responsiveness of patient-based and external rating scales in multiple sclerosis: head-to-head comparison in three clinical settings. *J Neurol Sci* 2010;290–102–6.). Unter Berücksichtigung bereits publizierter Interpretationsrichtlinien (Kieser M, Hauschke D. Assessment of clinical relevance by considering point estimates and associated confidence intervals. *Pharm Stat* 2005;4:101–7.) wurde ein „wahrscheinlich, klinisch relevanter Effekt“ verzeichnet. Zudem fanden sich signifikante Verbesserungen der Patienten der Interventionsgruppe im Bereich der Fähigkeit zur Bewältigung täglicher Aktivitäten (FAI, mittlerer Unterschied,  $-1.97$ ; 95% CI  $-0.58$  bis  $-3.35$ ,  $p = 0.0053$ ).

#### d) besonderer Nutzen, besondere Vorsichtsmaßnahmen (Risikogruppen)

elevida ergänzend zur üblichen Behandlung erwies sich bei MS-Patienten mit Fatigue als signifikant wirksamer als die übliche Behandlung allein.

elevida sollte nur ergänzend zu einer üblichen Behandlung eingesetzt werden, diese jedoch nicht ersetzen. Zudem sollte elevida nicht bei Patienten mit besonderem Risiko (d. h. Suizid-Risiko, psychotische oder bipolare Störung) eingesetzt werden.

#### e) Folgerungen für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien

Zukünftige Forschungsansätze sind erforderlich, um diese Intervention mit anderen aktiven Behandlungsformen zu untersuchen. Dabei ist es wichtig, die Zielgruppe und die Wirkweise zu ermitteln. Überdies sind eine Erhebung der Kosteneffektivität und Informationen zur Skalierbarkeit relevant, der globalen Herausforderung von Fatigue bei Patienten mit Multipler Sklerose begegnen zu können.

#### f) Einschränkungen der klinischen Studie

Die Drop-out-Rate der klinischen Studie betrug 19% und war in der Interventionsgruppe leicht höher als in der Kontrollgruppe. Die Intervention könnte somit nicht für alle Patienten gleichsam passend sein oder weitere Maßnahmen zur Reduktion des Drop-outs nötig machen. Kognitive Dysfunktion könnte ein möglicher Faktor für die Non-Adhärenz zum Programm sein. Auswertungen des MSNQ (kognitive Komponente) ergaben jedoch keine Effekte auf den Behandlungserfolg (Gruppe x MSNQ Interaktion, ITT-Analyse:  $p = 0,72$ ). Es ist somit unwahrscheinlich, dass mittlere kognitive Dysfunktion eine deutliche Barriere für die Nutzung des Programms darstellt.

Es wurden keine Daten zu Schlafstörungen in der untersuchten Kohorte erhoben, wenngleich diese eine häufig auftretende Begleiterscheinung darstellen. Zudem wurde nicht erfasst, ob die Patienten während des Studienzeitraums zusätzliche beziehungsweise neue Behandlungen begonnen haben.

Die klinische Studie wurde nicht mit einer aktiven Kontrollgruppe durchgeführt. Es gab jedoch keine Hinweise auf Nocebo-Effekte in der Kontrollgruppe.

## 7. Abkürzungen und Definitionen

CI	Konfidenzintervall
CSES	Coping Self Efficacy Scale
FAI	Frenchay Activity Index
FSMC	Fatigue Scale Motoric Cognition
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAQUAMS	Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS
ITT	Intention To Treat
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MCID	Minimally Clinically Important Change
MSNQ	Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung

## 8. Ethische Gesichtspunkte

a) Bestätigung - Studienplan durch Ethikkommission (EK) überprüft

Der Studienplan zur vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und genehmigt (July 2014, PV 4772).

b) konsultierte EK

Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg

## 9. Studienleiter und Verwaltungsstruktur der Studie

### a) Organisation der klinischen Studie

Die klinische Studie wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Christian Heesen geplant und durchgeführt. Das zu prüfende Produkt (elevida) wurde von der GAIA AG bereitgestellt.

### b) Studienleiter

Leiter der klinischen Studie:

- Prof. Dr. med. Christoph Heesen, Leiter der MS-Ambulanz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martinistraße 52, 20246 Hamburg
- Prof. Dr. phil. Stefan Gold, Leiter Bereich Neuropsychiatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

Mitarbeiter zur Durchführung der klinischen Studie:

- Jana Pöttgen, Rona Moss-Morris, Janina-Maria Wendebourg, Lena Feddersen, Stefanie Lau, Sascha Köpke, Tim Friede, Iris-Katharina Penner

Forschungsabteilung GAIA AG, Hamburg, Deutschland

- Björn Meyer

### c) externe Organisationen

nichtzutreffend

### d) Sponsor oder Vertreter des Sponsors

- Prof. Dr. med. Christoph Heesen, Leiter der MS-Ambulanz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Martinistraße 52, 20246 Hamburg



## 10. Unterschriftenblatt

Wird gesondert aufbewahrt.

## 11. Anhang zum Bericht