

Die Veröffentlichung des finalen Manuskripts erfolgt mit Genehmigung der Thieme-Verlagsgruppe in Übereinstimmung mit § 38 Abs. 4 UrhG. Der Artikel in Klinische Neurophysiologie ist über folgenden Link zugänglich: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2019-3500>

Titel:

Der Einsatz von Patient-reported Outcome Measures (PROM) und die Perspektive digitaler Biomarker bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Autoren:

André Maier¹, Christoph Münch^{1,2}, Thomas Meyer^{1,2}

Affiliationen:

¹ Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

² Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany

Bibliographie:

Klin Neurophysiol 2023; 54: 28–34; DOI 10.1055/a-2019-3500; ISSN 1434-0275

Zusammenfassung:

Die systematische Erfassung des klinischen Zustands sowie der Erfahrung mit Behandlung oder Versorgung durch einen strukturierten Bericht des Patienten wird als „*Patient-reported Outcome Measures*“ (PROM) bezeichnet. Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) haben sich PROM insbesondere zur Dokumentation funktioneller Defizite, z. B. mit der ALS-Funktionsskala, und weiterer komplexer Symptome im Rahmen von klinischer Forschung etabliert. In der Behandlungspraxis werden PROM dazu genutzt, den Verlauf und die Prognose der Erkrankung einzuschätzen. Mit PROM werden neue biologische Biomarker (z.B. Neurofilamente) und digitale Biomarker (z.B. durch den Einsatz von Sensorik) auf ihre patientenzentrierte Relevanz evaluiert.

Durch die digitale Anwendung von PROM und die Verknüpfung mit digitalen Biomarkern kann eine engmaschigere Erhebung von zu Hause aus erfolgen und damit die Datenqualität erhöht werden. Patienten können selbst den Gesundheitszustand monitorieren sowie Behandlungs- und Versorgungsergebnisse dokumentieren. Damit nehmen sie zunehmend eine aktive Rolle in der individuellen Behandlung und Versorgung ein.

Title: The use of patient-reported outcome measures (PROM) and the perspective of digital biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis

Abstract:

The systematic assessment of clinical conditions, experience with treatment or healthcare by a structured report of the patient is referred to as "Patient-reported Outcome Measures" (PROM). In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), PROM are particularly well established for documenting functional deficits, e.g. with the ALS Functional Rating Scale, and additional complex symptoms in the context of clinical research. In clinical setting, PROM are used to assess the course and prognosis of the disease. Using PROM, new biological biomarkers (e.g., neurofilaments) and digital biomarkers (e.g., using sensor technology) are being evaluated regarding patient-centric relevance.

The digital application of PROM and its linkage to digital biomarkers allows for a more densely collected data from home, enhancing the quality of the data. Patients are able to monitor their own health status and document the results of treatment and care. Thus, they take an increasingly active role in individual care management.

Einleitung:

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine lebenszeitlimitierende neurodegenerative Erkrankung, die das erste und zweite Motoneuron betrifft und mit Muskelatrophie, Paresen, Spastik und der daraus folgenden fortschreitenden Abnahme motorischer Funktionen einhergeht. Bei Einbeziehung der Atem- und Rumpfmuskulatur, kommt es zu einer Hypoventilation, die sich mit einer Dyspnoe sowie verschiedenen Symptomen der Hyperkapnie darstellen kann. Je nach medizinischer Indikation und Wunsch des Patienten kann die Einleitung einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmungsversorgung notwendig sein. Die Schluckstörung und resultierende Mangelernährung und die Hypoventilation mit respiratorischer Insuffizienz sind die hauptsächlichen Ursachen der Lebenszeitbegrenzung bei der ALS [1]. Diese klinische Präsentation der ALS wird in verschiedenen Formen und Progressionsgeschwindigkeiten, aber immer mit einheitlichem Symptommuster von den Betroffenen erlebt. Die Homologie der Symptome ist die Basis für eine patientenzentrierte Erfassung des klinischen Zustands sowie der Behandlung oder Versorgung durch einen strukturierten Bericht des Patienten, die als „*Patient-reported Outcome Measures*“ (PROM) bezeichnet werden.

Zur Unterstützung der ALS-Diagnose oder zur Verlaufsbeurteilung stehen zwar vielfach diagnostische Methoden der Elektrophysiologie, bildgebender Verfahren oder zur Bestimmung von Biomarkern (z.B.

Neurofilament light chain, NfL) zur Verfügung, jedoch bilden diese einzeln betrachtet die Komplexität auftretender Symptome bei der ALS unzureichend ab. Daher sind anamnestische Informationen, die sich vor allem aus der Beurteilung des Erkrankungsverlaufes ableiten, zusammen mit einer qualifizierten neurologischen Untersuchung, bei dem überwiegenden Anteil der Patienten maßgebend für die Diagnosesicherung und medizinische Begleitung des Patienten. Auch die weitere symptomatische Behandlung und Versorgung des Patienten sind in erster Linie von dem Erleben der Betroffenen und den damit einhergehenden und im Verlauf der Erkrankung zunehmenden motorischen Beeinträchtigung geleitet. Auch in der klinisch-pharmakologischen Forschung, die das Ziel einer Reduktion der Krankheitsprogression verfolgt, hat die Patienten-Perspektive z. B. durch Erfassung der ALS-Funktionskala (ALSFRS-R) an Bedeutung gewonnen. Das gründet sich sowohl auf Limitationen apparativer Diagnostik, sowie auf Anforderungen bedeutender internationaler Zulassungsbehörden wie der FDA und EMA [2]. Die Instrumente, die zur Erfassung der Patientenperspektive bei der ALS eingesetzt werden, deren Bedeutung für klinische Studien und den Behandlungsalltag sowie die Perspektive einer möglichen Implementierung digitaler Biomarker, sind in dieser Übersichtsarbeit zusammengefasst.

Die Integration der Patientenperspektive in Forschung, Behandlung und Versorgung durch PROM:

Die systematische Erfassung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patienten oder von potentiellen Therapieeffekten mit sog. Patienten-berichteten Ergebnissen (engl. Patient-reported Outcome Measures) ist zu einem zentraler Bestandteil der wissenschaftlichen Betrachtung der ALS und vieler weiterer neurologischer Erkrankungen geworden und hält zunehmend Einzug in die klinische Praxis [3]. PROM ermöglichen Patienten, die Symptomschwere in Bezug auf eine Erkrankung, Lebensqualität, Alltagsfunktionen oder den Allgemeinzustand selbst einzuschätzen. Die Perspektive des Patienten und dessen Subjektivität wird dabei bewusst in den Fokus gerückt. PROM haben zudem das Potential die Ergebnisqualität einer Behandlung oder der Versorgung von Patienten zu erfassen und damit andere Qualitätsindikatoren der Gesundheitsversorgung zu ergänzen [4].

Das Konzept von PROM basiert meist auf Aussagen oder Fragen, zu denen eine Bewertungsskala (z.B. Likert-Skala) zugeordnet ist [5]. Mit der Skala wird die Struktur von einzelnen Items definiert und eine Quantifizierbarkeit hergestellt. Unter Nutzung einer jeweiligen Berechnungsmethode lassen sich Gesamtwerte oder Punktwerte einzelner Dimensionen eines PROM mathematisch abbilden und statistisch erfassen (**Abbildung 1**). Die den PROM zugrundeliegenden Fragebögen durchlaufen üblicherweise eine Validierung, können aber auch ohne diese oder mit einer Validierung außerhalb der Indikation wertvolle wissenschaftliche oder praktische Erkenntnisse generieren.

Neben erkrankungsspezifischen PROM, die nur bei einer bestimmten Erkrankung einsetzbar sind (z. B. die ALS-Funktionsskala), existieren symptom- oder dimensionsspezifische PROM, die einzelne Symptome oder Symptomkomplexe abdecken. PROM lassen sich auch individualisieren oder für einen bestimmten Anwendungsbereich spezifizieren, indem z. B. eine patientenseitige Beurteilung medizinischer Maßnahmen oder Produkte erfolgt, um die Patientenerfahrung sichtbar zu machen (engl. Patient-reported Experience Measures, PREM). Diese methodische Erweiterung kommt überwiegend in der Versorgungsforschung zum Einsatz, um neben Behandlungsergebnissen auch vollständige Behandlungs- und Versorgungspfade abzubilden und Vergleiche zu ermöglichen.

PATIENT REPORTED OUTCOME MEASURE (PROM)

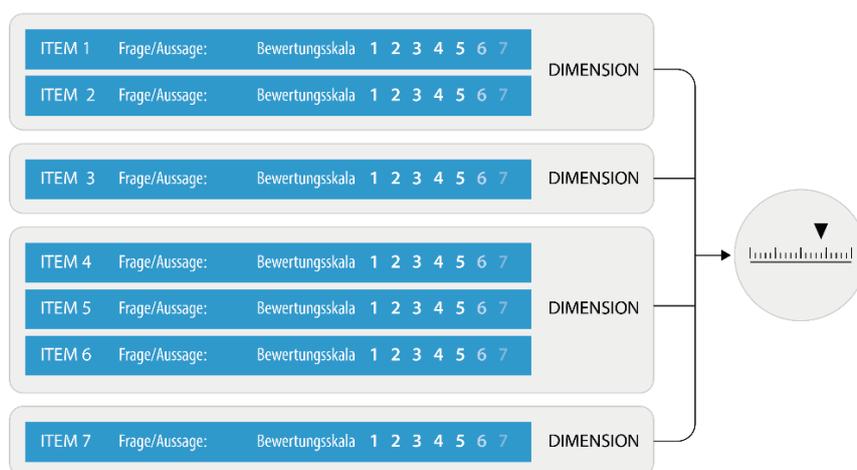


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Patient-reported Outcome Measure (PROM). Einzelne Items enthalten eine Frage/Aussage und eine dazugehörige Bewertungsskala. Dimensionen sind inhaltliche Gruppen von Items. Die Anzahl der Items und Dimensionen kann variieren. Durch eine spezifische Berechnung lassen sich Dimensionen einzeln oder das PROM als Gesamtwert quantifizieren.

Die Erfassung motorischer Funktionsdefizite mit der ALS-Funktionsskala als PROM:

Die revidierte Version der ALS-Funktionsskala (ALS Functional Rating Scale – revised, ALSFRS-R) wurde 1999 zur Erfassung der Erkrankungsschwere und Progression vorgestellt [6]. Sie basiert auf der Erhebung von ALS-bedingten Einschränkungen in den vier Bereichen Bulbärregion, Feinmotorik, Grobmotorik und Atemfunktion. Die Konstruktion der Skala hat einen Interview-Charakter, dessen telefonische Erhebung ebenfalls validiert ist [7]. Mit der expliziten Erfassung von Patientenaussagen erfüllt die ALSFRS-R grundsätzliche Kriterien eines PROM, jedoch ließen die initialen Formulierungen den Einsatz durch nicht medizinisch ausgebildete Personen bzw. den Patienten selbst nicht ohne Weiteres zu. Zur Standardisierung der Erhebung innerhalb klinischer Studien ist eine Schulung und Zertifizierung der Befragenden erforderlich. Dabei wird insbesondere die graduelle Einteilung (4 bis 0 Punkte) der 12

Items der Skala präzisiert, da aufgrund der gewählten Formulierungen Interpretationsspielräume bestehen. Die Darstellung von relevanten Unterschieden mit der ALSFRS-R entwickelte sich, neben dem Überleben, zu dem wichtigsten primären Endpunkt bei klinischen Studien [8].

In der klinischen Praxis kann die ALSFRS-R bereits bei der ersten Erhebung eine Aussage über die Dynamik der Erkrankung sowie die Prognose geben. Aufgrund des Bezugs zu relevanten ALS-Symptomen, lassen sich Anamnesegespräche damit strukturieren und Versorgungsaspekte ableiten.

Eine Anpassungen von Formulierungen innerhalb der ALSFRS-R ermöglichte den Einsatz als PROM [9], der wiederholt eine gute bis sehr gute Übereinstimmungen in der Erhebung zwischen ALS-Betroffenen und medizinischen Fachkräften zeigte [9, 10]. Um den Unterschied zwischen einer Interview-basierten Erhebung der ALSFRS-R und der Selbstbewertung zu reduzieren und damit die Interoperabilität zu erhöhen, wurde in Deutschland eine selbsterklärende Version (ALSFRS-R-SE) entwickelt und im deutschen ALS-Netzwerk (MND-NET) konsentiert [11].

Das Spektrum vom Patient-reported Outcome Measures bei der ALS:

Da die ALSFRS-R trotz ihrer ALS-Spezifität die Komplexität der Funktionsstörungen nicht vollständig abbildet, wurden für verschiedene ALS-Symptome zusätzliche PROM entwickelt (z.B. EAT-10 [12] zur Erfassung der Dysphagie oder DAL5-15 [13] zur Erfassung der Dyspnoe). Eine Auswahl von ALS-bezogenen PROM ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Mit qualitativen Skalen, mit denen sich individuelle Symptome, Beschwerden, Erwartungen und Behandlungsziele spezifizieren lassen, können ALS-Symptome genauer quantifiziert werden (z.B. MYMOP[14]). Neben funktionellen Defiziten sind weitere Bereiche in den Fokus gerückt, die von der ALS beeinträchtigt werden. Hierzu gehört beispielsweise die Auswirkung der Erkrankung auf die Lebensqualität, die mit generischen Instrumenten (z.B. SF-36[15], EQ-5D[16]) oder mit erkrankungsspezifischen Skalen (z.B. ALSAQ-40 [17]) erfasst wird. Verschiedene ALS-Symptome lassen sich nur bedingt objektivieren, so dass der Einsatz von PROM hierbei grundsätzlich sinnvoll ist. Beispiele hierfür sind Schmerz (z.B. NRS [18], BPI [19]), Muskelsteifheit bzw. Muskelschwäche (z.B. NRS [20]) oder Appetitverlust (z.B. CNAQ [21]). Die quantitative Erfassung von affektiven Veränderungen oder Fatigue erfolgt üblicherweise über psychometrische Fragebögen, die häufig als PROM einsetzbar sind oder spezifisch als Selbstbeurteilungsinstrument entwickelt wurden (z. B. C-SSRS [22], ADI-12 [23], PHQ-9 [24]). Als Bestandteil von symptom-spezifischen PROM (z.B. CNAQ, DAL5-15 [13]) und von Lebensqualitätsfragebögen (z.B. EQ-5D [16]) wird die psychische Situation bei einem Teil der Instrumente als eigene Dimension miterfasst. Die Erfassung der Patienten-Erfahrung (PREM) kann bei der ALS z. B. in Bezug auf Medikation (z. B. TSQM-9 [20]), Hilfsmittel (z.B. NPS [25]) oder Heilmittel (z.B. MYMOP [14]) erfolgen.

Tabelle 1: Auswahl von Patient-reported Outcome Measures (PROM), die bei der ALS zum Einsatz kommen. Die Spezifität des PROM wurde wie folgt kategorisiert: +: ALS-spezifisch, -: ALS-unspezifisch. Die Validität des PROM wurde in die folgenden Kategorien eingeteilt: +: vollständige Validierung für die ALS vorliegend, ±: Validierung außerhalb der ALS vorhanden oder Validierung für die ALS unvollständig, -: Validierung ausstehend.

	Abkürzung des PROM	Name des PROM	Beschreibung des PROM	ALS-Spezifität	Validierung
Motorische Funktion	ALSFRS-R-SE	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised – Self-Explanatory	Eine selbsterklärende Version der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) zur Erfassung ALS-bedingter funktioneller Defizite	+	±
	ALSFRS-R-EX	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Extended	Eine erweiterte Version der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) zur Selbsteinschätzung der ALS in fortgeschrittenen Krankheitsstadien	+	+
	MYMOP	Measure Yourself Medical Outcome Profile	Ein problem-spezifischer Fragebogen zur Erfassung von funktionellen Veränderungen im zeitlichen Verlauf	-	±
Symptome oder Symptomkomplexe	EAT-10	The Eating Assessment Tool 10	Eine Skala zur Erfassung von Dysphagie und Identifikation des Aspirationsrisikos	-	+
	DALS-15	Dyspnea-ALS-Scale-15	Erkrankungsspezifische Erfassung der Dyspnoe	+	+
	CNAQ	Council on Nutrition Appetite Questionnaire	Erfasst den Appetitverlust und ermöglicht die Vorhersage von Gewichtsverlust	-	±
	SSS	Stanford Sleepiness Scale	Erfassung von Müdigkeit und Fatigue	-	±
	CHS	clinical hypoventilation score	Erfassung der Gesamtheit der mit Hyperkapnie verbundenen Symptome	+	-
	BPI	Brief Pain Inventory	Ein Instrument zur Selbsteinschätzung von Schmerz und der damit verbundenen Beeinträchtigung von Aktivitäten	-	±
	NRS	Numeric Rating Scale	Eine numerische Skala zur Einschätzung einer Funktion oder eines Symptoms	-	±
Lebensqualität	ALSAQ-40	ALS Assessment Questionnaire-40	Zur erkrankungsspezifischen Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der ALS	+	+
	SF-36	Short Form Health Survey 36	Ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	-	+
	EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions	Ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	-	+
Affekt und Depressivität	C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	Skala zur Identifikation und Einschätzung von Suizidalität	-	+
	ADI-12	ALS-Depression-Inventory-12	Skala zur Identifikation und Einschätzung von Depressivität bei der ALS	+	+
	PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9	Skala zur Identifikation und Einschätzung von Depressivität	-	±
Behandlung und medizinische Maßnahmen	TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9	Einschätzung der Zufriedenheit mit Medikation	-	±
	NIVTS	Non-invasive Ventilation Tolerance Score	Bewertet die Toleranz gegenüber nicht-invasiver Beatmung	-	-
	NPS	Net Promoter Score	Erfassung von Zufriedenheit und Weiterempfehlung einer Maßnahme oder eines Produktes	-	±
	AMRAA	Acceptance Measure of Robotic Arm Assistance	Erfassung der Akzeptanz gegenüber der Versorgung mit einem Roboter-Arm	-	-

Die Anwendung digitaler Medien zur Erfassung von PROM bei der ALS:

Die Einführung von digitalen Medien und die Nutzung des Internets hat die Implementierung von PROM auf verschiedenen Ebenen befördert. Durch die Umwandlung von bestehenden papierbasierten PROM in sog. digitale PROM oder e-PROM (electronic PROM) wird die Datenqualität erhöht, die Datenerhebung vereinfacht und die Auswertung bis hin zu einer Echtzeitanalyse beschleunigt [26]. Gleichzeitig ist die Anzahl und die Verfügbarkeit von PROM in Deutschland durch den gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Trend zur Digitalisierung gewachsen [4].

Die Validität und Reliabilität einer Computer-basierten Erhebung der ALS-Funktionsskala konnte mehrfach gezeigt werden [10, 27]. Außerdem kann sowohl durch Browser- als auch durch App-basierte Anwendungen auf mobilen Endgeräten die Nutzungsfrequenz und damit die Datendichte erhöht werden [28]. Hieraus ergibt sich das Potential für eine höhere Sensitivität von PROM auf klinische Veränderung und folglich für eine höhere Effizienz von pharmakologischen Studien [29]. In der klinischen Praxis ermöglicht die digitale Erfassung von PROM ein Monitoring von ALS-assoziierten Symptomen. Diese Informationen können einen Beitrag zur Verbesserung der Behandlung und Versorgung leisten, gleichzeitig aber auch dem Patienten selbst ermöglichen, seinen eigenen Gesundheitszustand zu erfassen und auf Änderungen zu reagieren. Bei der ALS konnte in Studien gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger Bereitstellung von Versorgungsangeboten über das jeweilige digitale Medium die ALSFRS-R von über 80 % der Teilnehmer genutzt wurde. Ohne vergleichbare Angebote lag die Beteiligung hingegen bei 24 % bis 56 % [30]. Damit PROM sowohl in der klinischen Versorgungsrealität sowie in pharmakologischen Studien einsetzbar sind, bedarf es einer Standardisierung die beide Aspekte betrachtet. In einem patientenzentrierten Szenario werden digitale PROM durch Versorgungs- und Forschungsplattformen wie Ambulanzpartner [31] eingesetzt oder in soziale oder andere digitale Patientennetzwerke integriert, um in kurzer Zeit größere Patientengruppen zu erreichen und z. B. Entwicklungen im Gesundheitsbereich zu evaluieren.

Perspektiven zur Erfassung von PROM und die Einführung digitaler Biomarker:

Der technische Fortschritt hat nicht nur die Erhebung von PROM vereinfacht, sie ermöglicht auch ganz neue Betrachtung von Auswirkungen von Erkrankungen durch sog. digitale Biomarker. Hierbei handelt es sich um Parameter, die unterstützt durch technische Geräte direkt am oder durch den Patienten selbst erhoben werden und der Objektivierung von pathologischen Veränderungen dienen [32]. Durch eine häufigere oder kontinuierliche Datenerhebung können individuelle Krankheitsverläufe deutlich sensitiver und präziser dokumentiert werden, ohne dass dies große Auswirkungen auf den Alltag des

Patienten hat. Im Bereich der ALS liegt der Schwerpunkt bisher auf der Erfassung motorischer Veränderungen durch Sensoren, die Bewegung in verschiedenen Dimensionen detektieren [33]. Diese Anwendung wird zunehmend durch eine Vielzahl von technologischen Lösungen ergänzt, die das Spektrum ALS-bedingter Einschränkungen abdecken können (**Abbildung 2**). Insbesondere die Analyse des Sprechens [34], des Schluckens [35], der Atemfunktion [36] oder transkutan erhobener Blutgasinformationen [37] befinden sich bereits in der Entwicklung oder sind über das experimentelle Stadium hinaus. Den PROM und vor allem der ALS-Funktionsskala kommt in der Entwicklung digitaler Biomarker eine besondere Bedeutung zu. Grundsätzlich besteht die Anforderung, dass digitale Biomarker Funktionsdefizite mindestens genauso gut darstellen, wie die ALSFRS-R. Die parallele Anwendung von PROM und digitalen Biomarkern ermöglicht dabei die gegenseitige Validierung der gewonnenen Daten. Wie PROM, müssen auch digitale Biomarker eine Standardisierung in Bezug auf Verfügbarkeit, Häufigkeit der Erhebung, und klinische Repräsentation erfahren [30].

DIGITALE BIOMARKER BEI DER ALS

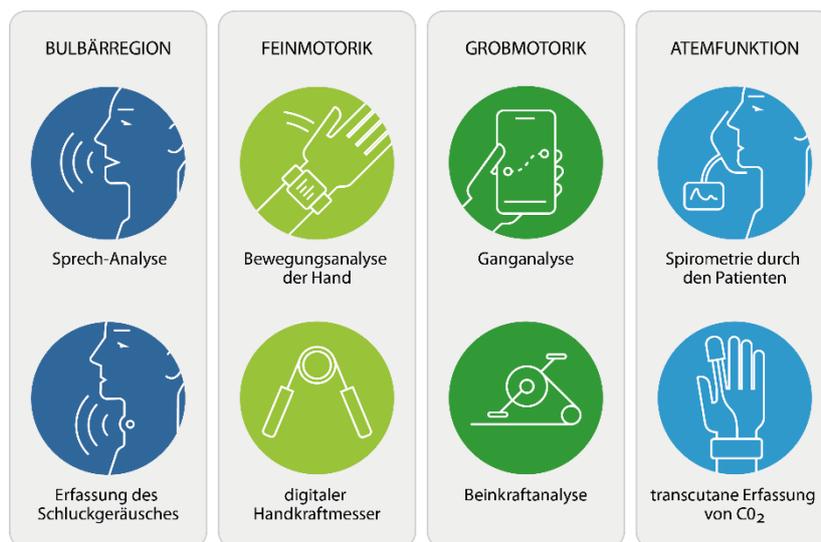


Abbildung 2: Digitale Biomarker bei der ALS. Die exemplarische Auswahl digitaler Biomarker orientiert sich an den Bereichen der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R): Bulbärregion, Feinmotorik, Grobmotorik und Atemfunktion.

Im Bereich der Versorgung von Patienten schaffen digitale PROM neue Möglichkeiten die Akzeptanz gegenüber dieser und deren Qualität zu ermitteln. Hierbei finden z.B. Scores zur Erfassung der Belastung durch nicht-invasive Beatmung [38] oder der Akzeptanz gegenüber komplexen Hilfsmitteln [39] Anwendung. Einzelne Items der ALSFRS-R wie auch deren Repräsentation durch digitale Biomarker könnten aufgrund ihrer klinischen Relevanz als Triggerpunkte für Versorgungsprozesse dienen. Perspektivisch besteht für digitale PROM und Biomarker somit das Potenzial, in Algorithmen für Entscheidungsprozesse der multidisziplinären ALS-Versorgung integriert zu werden [28].

Limitationen von PROM:

Da sich bei der ALS die systematische Erhebung klinischer Informationen häufig auf die ALSFRS-R stützt, und diese bereits als Interview angelegt ist, sind hiervon abgeleitet PROM von hoher Qualität und Aussagekraft [9]. Die Subjektivität ist bei PROM allerdings ein elementares Merkmal und kann daher zu einer Verzerrung des Untersuchungsgegenstands führen. Einige Bereiche wie Schmerz, Affekt oder Lebensqualität ließen sich allerdings ohne den subjektiven Blick des Patienten kaum quantifizieren. Bei der Einbeziehung des Patienten müssen auch dessen Voraussetzungen in den Blick genommen werden. Kognitive Defizite im Rahmen der ALS sind in verschiedenen Ausprägungen nicht zuletzt aufgrund der klinischen und pathophysiologischen Überlappung zur TDP-43-assoziierten Frontotemporalen Demenz (FTD) bekannt. Die Erfassung entsprechender Defizite bindet zwar den Patienten ein, geht allerdings über die Anwendbarkeit als PROM hinaus. Auch die Beurteilung anderer aus der Patientensicht abgeleiteter Informationen kann durch kognitive Defizite oder andere Limitationen erschwert sein [3]. Grundsätzlich kann die Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung möglicherweise eine zusätzliche psychologische Belastung für den Patienten oder sein Umfeld bedeuten [40].

Soziodemographische Faktoren wie Geschlecht, Bildung oder kultureller Hintergrund haben Einfluss auf die mit PROM erhobenen Daten [41]. Diese Effekte können verstärkt werden, wenn die PROM digital erhoben werden [28]. Gleichzeitig erhöhen Maßnahmen wie die Adaption der verwendeten Sprache [11] oder Schaffung eines Mehrwertes für die Patienten selbst (z.B. des besseren Verständnisses der eigenen Erkrankung) die Akzeptanz [28].

Die in PROM verwendeten Skalen selbst können die Aussagekraft der erhobenen Daten beeinflussen. Antwort- oder Auswahlmöglichkeiten der Items haben häufig strenge Grenzen. Aspekte, die von einem PROM nicht adressiert werden, werden somit auch nicht erfasst werden. Auch kann der Einsatz von generischen PROM dazu führen, dass die eigentlich relevanten Aspekte nicht erfasst werden. Diese Diskrepanz ist insbesondere bei der Erfassung der Lebensqualität von Menschen mit ALS beschrieben [16]. Eine Personalisierung der Inhalte ist zwar teils möglich, kann aber die Generalisierbarkeit der Daten reduzieren. Methodische Limitationen spielen bei komplexeren Inhalten (z. B. Depression, Angst, Fatigue) eine Rolle, auch weil die Anzahl von Items eine Überforderung darstellen kann. Die Formulierung von Items (Framing) oder die Abfolge von Inhalten (Priming) kann zu Antworttendenzen führen (Response Bias) [42].

Wenn motorische Defizite die Anwendung von PROM erschweren, können Personen aus dem Umfeld bei der Eingabe unterstützen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich die Sicht des Patienten (patient-reported) und der Hilfsperson (observer-reported) durchaus unterscheiden können und eine Perspektivänderung weg vom erlebenden Patienten hin zum beobachtenden Angehörigen möglich ist [43].

Fazit:

Die Einbindung der Patientenperspektive ist bei der ALS durch die ALS-Funktionskala evidenzbasiert und etabliert, auch wenn der Begriff PROM erst nach der Jahrtausendwende eingeführt wurde [44]. Aufgrund des progredienten Charakters der ALS und der zumeist guten kognitiven Fähigkeiten der Betroffenen, ist sie für den Einsatz von PROM paradigmatisch. Die Abbildung der Erkrankung gelingt damit so umfänglich, dass PROM einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis, aber auch zur Darstellung von Therapie- und Versorgungsergebnissen beitragen [45]. Daher finden PROM in internationalen klinischen Studien zur ALS bereits zunehmend Einsatz [29]. Digitale Biomarker unterstützen die Validität von PROM oder schaffen unabhängig betrachtet neue Perspektiven zum Monitoring der ALS [30].

Für die Patienten selbst ändert sich mit der Nutzung von PROM der eigene Blick auf die Erkrankung [40], womit die Rolle der Patienten gestärkt wird. Insbesondere der digitale Einsatz kann die Behandlung der Erkrankung und das Management der Versorgung optimieren [28]. Verschiedene Erfolgsfaktoren für die Implementierung von insbesondere digitalen PROM in die Patientenversorgung in Deutschland spielen eine Rolle. So sind neben der Schaffung der IT-Infrastruktur vor allem die Förderung von Projekten zum Nachweis des Nutzens von PROM gefordert (politischer Wille) [4].

Im Bereich der ALS gibt es für Betroffene in Deutschland bereits jetzt die Möglichkeit durch die Nutzung von digitalen Angeboten wie der ALS-App [46] die eigene Versorgung zu „managen“ und damit die Patientenautonomie zu stärken.

Interessenkonflikt:

AM erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen. CM und TM sind Gründer der Versorgungs- und Forschungsplattform Ambulanzpartner und der ALS-App sowie Gesellschafter der APST GmbH.

Literatur:

1. Kühnlein P, Kübler A, Raubold S et al. Palliative care and circumstances of dying in German ALS patients using non-invasive ventilation. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 9: 91-98. DOI: 10.1080/17482960701830495
2. Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8. DOI: 10.1186/1477-7525-8-89
3. De Marchi F, Berry JD, Chan J et al. Patient reported outcome measures (PROMs) in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 2020; 267: 1754-1759. DOI: 10.1007/s00415-020-09774-8
4. Steinbeck V, Ernst S-C, Pross C. Patient-Reported Outcome Measures (PROMs): ein internationaler Vergleich. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh 2021.
5. Deshpande P, Sudeepthi B, Rajan S et al. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspectives in Clinical Research* 2011; 2. DOI: 10.4103/2229-3485.86879
6. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 169: 13-21. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00210-5
7. Kaufmann P, Levy G, Montes J et al. Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 8: 42-46. DOI: 10.1080/17482960600888156
8. McElhiney M, Rabkin JG, Goetz R et al. Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2014; 15: 398-405. DOI: 10.3109/21678421.2014.942668
9. Montes J, Levy G, Albert S et al. Development and evaluation of a self-administered version of the ALSFRS-R. *Neurology* 2006; 67: 1294-1296. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238505.22066.fc
10. Maier A, Holm T, Wicks P et al. Online assessment of ALS functional rating scale compares well to in-clinic evaluation: A prospective trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012; 13: 210-216. DOI: 10.3109/17482968.2011.633268
11. Maier A, Boentert M, Reilich P et al. ALSFRS-R-SE – an adapted, annotated, and self-explanatory version of the revised amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale. *Neurological Research and Practice* 2022; [in press].
12. Plowman EK, Tabor LC, Robison R et al. Discriminant ability of the Eating Assessment Tool-10 to detect aspiration in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogastroenterology & Motility* 2016; 28: 85-90. DOI: 10.1111/nmo.12700
13. Vogt S, Petri S, Dengler R et al. Dyspnea in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Rasch-Based Development and Validation of a Patient-Reported Outcome (DAL5-15). *Journal of Pain and Symptom Management* 2018; 56: 736-745.e732. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.08.009
14. Meyer R, Spittel S, Steinfurth L et al. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies* 2018; 5. DOI: 10.2196/10099
15. Pongratz D, Zierz S, Fischer W et al. Validity and reliability of the German language SF-36 health survey in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *NERVENHEILKUNDE* 2002; 21: 432-+.
16. Peters N, Dal Bello-Haas V, Packham T et al. Do Generic Preference-Based Measures Accurately Capture Areas of Health-Related Quality of Life Important to Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Content Validation Study. *Patient Related Outcome Measures* 2021; Volume 12: 191-203. DOI: 10.2147/prom.S313512
17. Jenkinson RFCBC. Evidence for the validity and reliability of the ALS assessment questionnaire: The ALSAQ-40. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2009; 1: 33-40. DOI: 10.1080/146608299300080022
18. Vogt S, Schlichte I, Schreiber S et al. A Multi-Center Cohort Study on Characteristics of Pain, Its Impact and Pharmacotherapeutic Management in Patients with ALS. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10. DOI: 10.3390/jcm10194552
19. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* 2017; 16: 144-157. DOI: 10.1016/s1474-4422(16)30358-1
20. Meyer T, Funke A, Münch C et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). *BMC Neurology* 2019; 19. DOI: 10.1186/s12883-019-1443-y
21. Holm T, Maier A, Wicks P et al. Severe Loss of Appetite in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Online Self-Assessment Study. *interactive Journal of Medical Research* 2013; 2. DOI: 10.2196/ijmr.2463

22. Beswick E, Park E, Wong C et al. A systematic review of neuropsychiatric and cognitive assessments used in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 2020; 268: 4510-4521. DOI: 10.1007/s00415-020-10203-z
23. Hammer EM, Häcker S, Hautzinger M et al. Validity of the ALS-Depression-Inventory (ADI-12)— A new screening instrument for depressive disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Affective Disorders* 2008; 109: 213-219. DOI: 10.1016/j.jad.2007.11.012
24. Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology* 2016; 86: 1031-1038. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002465
25. Maier A, Gaudlitz M, Grehl T et al. Use and subjective experience of the impact of motor-assisted movement exercisers in people with amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter observational study. *Scientific Reports* 2022; 12. DOI: 10.1038/s41598-022-13761-6
26. Kongsved SM, Basnov M, Holm-Christensen K et al. Response Rate and Completeness of Questionnaires: A Randomized Study of Internet Versus Paper-and-Pencil Versions. *Journal of Medical Internet Research* 2007; 9. DOI: 10.2196/jmir.9.3.e25
27. Chew S, Burke KM, Collins E et al. Patient reported outcomes in ALS: characteristics of the self-entry ALS Functional Rating Scale-revised and the Activities-specific Balance Confidence Scale. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2021; 22: 467-477. DOI: 10.1080/21678421.2021.1900259
28. Meyer T, Spittel S, Grehl T et al. Remote digital assessment of amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale – a multicenter observational study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2022; 1-10. DOI: 10.1080/21678421.2022.2104649
29. Kiernan MC, Vucic S, Talbot K et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2020; 17: 104-118. DOI: 10.1038/s41582-020-00434-z
30. van Eijk RPA, Beelen A, Kruitwagen ET et al. A Road Map for Remote Digital Health Technology for Motor Neuron Disease. *Journal of Medical Internet Research* 2021; 23. DOI: 10.2196/28766
31. Meyer T, Grosskreutz J, Münch C et al. AmbulanzPartner – multiprofessionelles und internet-unterstütztes Versorgungsmanagement bei der ALS. *Klinische Neurophysiologie* 2013; 44: 159-166. DOI: 10.1055/s-0033-1345152
32. Coravos A, Khozin S, Mandl KD. Developing and adopting safe and effective digital biomarkers to improve patient outcomes. *npj Digital Medicine* 2019; 2. DOI: 10.1038/s41746-019-0090-4
33. Youn B-Y, Ko Y, Moon S et al. Digital Biomarkers for Neuromuscular Disorders: A Systematic Scoping Review. *Diagnostics* 2021; 11. DOI: 10.3390/diagnostics11071275
34. Vieira FG, Venugopalan S, Premasiri AS et al. A machine-learning based objective measure for ALS disease severity. *npj Digital Medicine* 2022; 5. DOI: 10.1038/s41746-022-00588-8
35. Törmä S, Ihalainen T, Palovuori K et al. Recognizing swallowing movements using a textile-based device. *Textile Research Journal* 2022. DOI: 10.1177/00405175221115470
36. Helleman J, Bakers JNE, Pirard E et al. Home-monitoring of vital capacity in people with a motor neuron disease. *Journal of Neurology* 2022; 269: 3713-3722. DOI: 10.1007/s00415-022-10996-1
37. Quigg KH, Wilson MW, Choi PJ. Transcutaneous CO2 monitoring as indication for inpatient non-invasive ventilation initiation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 2021; 65: 444-447. DOI: 10.1002/mus.27457
38. Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC. Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2019; 139: 128-134. DOI: 10.1111/ane.13043
39. Maier A, Eicher C, Kiselev J et al. Acceptance of Enhanced Robotic Assistance Systems in People With Amyotrophic Lateral Sclerosis–Associated Motor Impairment: Observational Online Study. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies* 2021; 8. DOI: 10.2196/18972
40. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2018; 2. DOI: 10.1186/s41687-018-0061-6
41. Hyland CJ, Guo R, Dhawan R et al. Implementing patient-reported outcomes in routine clinical care for diverse and underrepresented patients in the United States. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2022; 6. DOI: 10.1186/s41687-022-00428-z
42. Claessen FMAP, Mellema JJ, Stoop N et al. Influence of Priming on Patient-Reported Outcome Measures: A Randomized Controlled Trial. *Psychosomatics* 2016; 57: 47-56. DOI: 10.1016/j.psych.2015.09.005
43. Johnson S, Alonso B, Faulkner K et al. Quality of Life Perspectives of People With Amyotrophic Lateral Sclerosis and Their Caregivers. *The American Journal of Occupational Therapy* 2017; 71: 7103190010p7103190011-7103190010p7103190017. DOI: 10.5014/ajot.2017.024828
44. Burke L. History of Patient-Reported Outcome Measurement at FDA. In: Mapi Research Trust; 2014: Im Internet <https://www.mapi-trust.org/resources/pro-newsletter/history-of-patient-report/> (Stand: 03.10.2022)
45. Young CA, Ealing J, McDermott C et al. The relationships between symptoms, disability, perceived health and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2019; 20: 317-327. DOI: 10.1080/21678421.2019.1615951
46. Ambulanzpartner Soziotechnologie. Orientierung, Versorgung und Forschung mit Deutschlands einziger ALS-App 2022. Im Internet: <https://www.ambulanzpartner.de/apps/als-app>; Stand: 28.10.2022