

eMETHODENTEIL

Methoden

Studiendesign

Da die MERCED-Studie Aussagen über Wirksamkeit und Nutzen der medizinischen Rehabilitation (MR) unter möglichst natürlichen Versorgungsbedingungen gewinnen möchte, wurde sie als pragmatischer RCT konzipiert. Die Einordnung des gewählten Ansatzes erfolgte mit dem PRECIS-2-Tool, das in neun Bereichen (unter anderem Eligibilität, Rekrutierung, Setting, Flexibilität der Intervention, primäres Outcome) überprüft, wie stark pragmatisch (oder explanatorisch) ein RCT ausgerichtet ist (12, 13). Die MERCED-Studie versuchte durch die Einbindung von Mitgliedern verschiedener Rentenversicherungen und Krankenkassen, durch die unbeflügelte Prüfung der Reha-Anträge durch die Rentenversicherung sowie durch die Durchführung in verschiedenen ebenfalls unbeflügelten Reha-Einrichtungen die externe Validität und Generalisierbarkeit der Studienergebnisse zu erhöhen.

Studienablauf

Zur Rekrutierung verschickten die vier kooperierenden Krankenkassen (AOK Nordost, BARMER, Novitas BKK, Techniker Krankenkasse) im ersten Halbjahr 2017 insgesamt mehr als 4 000 Studieneinladungen an Versicherte mit folgenden Merkmalen: erwerbstätig, Alter 18–63 Jahre, mindestens zwei Arbeitsunfähigkeitsfälle in den vergangenen zwölf Monaten wegen Morbus Crohn (MC) oder Colitis ulcerosa (CU). Der Studienflyer erläuterte unter anderem die Rolle des rehabilitativen Versorgungssektors und das Studienziel: „Eine medizinische Reha in einer Fachklinik zielt hauptsächlich darauf ab, die Teilhabe an allen Bereichen des Lebens zu erhalten oder zurückzugewinnen. Betroffene können dort lernen, besser mit ihrer Erkrankung umzugehen. Für eine medizinische Reha muss man einen Antrag stellen. Die Kosten übernimmt bei Berufstätigen in der Regel die Deutsche Rentenversicherung. Viele CED-Betroffene fragen sich, ob sich für sie eine solche dreiwöchige Reha lohnt. Bislang gibt es keine Studie, die genau das untersucht hat. Daher möchten wir mit der MERCED-Studie diese Lücke schließen.“

Bei Interesse kontaktierten die Versicherten direkt die Studienzentrale an der Universität Lübeck. In diesem Fall erhielten sie ausführliche schriftliche Studieninformationen mit Erläuterungen zu Sinn und Zweck der Studie sowie zur Bedeutung einer Randomisierung.

In dem Absatz „Was passiert in den beiden Studienarmen“ war zu lesen: „Als Mitglied der Gruppe 1 erhalten Sie bereits zu Studienbeginn eine Mappe mit ausführlichen Informationen und allen Unterlagen für Ihren Reha-Antrag. Die Studienmitarbeiter helfen Ihnen auf Wunsch bei der Beantragung und bieten dazu eine telefonische Beratung an. Die MERCED-Studie greift jedoch nicht in die Entscheidung der Kostenträger (Deutsche Rentenversicherung) über die Bewilligung eines Reha-Antrags ein. Sollte Ihr Antrag abgelehnt werden, unterstützen wir Sie jedoch beim Einlegen eines Widerspruchs. Wurden Sie der Gruppe 2 zugeteilt, bitten wir Sie, in den folgenden zwölf Monaten weiterhin die Ihnen vertraute hausärztliche und fachärztliche Behandlung in Arztpraxen oder im Krankenhaus zu nutzen. Wir bieten Ihnen unsere Unterstützung bei der Beantragung einer Reha erst nach zwölf Monaten an, unmittelbar nach der zweiten Befragung.“

Zur Teilnahme bereite Versicherte füllten einen 18-seitigen Fragebogen zur Erfassung der Zielparameter sowie Überprüfung der Einschlusskriterien aus. Der Fragebogen erfasste auch den bisherigen Versorgungsverlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). Nach zwölf Monaten erhielten alle Studienteilnehmenden einen zweiten Fragebogen zugesandt, der neben den Zielparametern die Reha-Inanspruchnahme abbildete.

Wahl der Einschlusskriterien

Im Sinne des pragmatischen Ansatzes sollten mithilfe der Einschlusskriterien Studienteilnehmer ausgewählt werden, die sich möglichst wenig von anderen Nutzern des rehabilitativen Versorgungssektors unterscheiden. Da MR einen Antrag der Versicherten zwingend voraussetzt, wurden keine Versicherten in die Studie aufgenommen, die sich nicht als rehabedürftig und rehabereit erklärten. Um eine Antragsbewilligung zu ermöglichen, wurden zudem versicherungsrechtliche Vorgaben sowie von der Deutschen Rentenversicherung (DRV) empfohlene Kriterien für die sozialmedizinische Beurteilung der Rehabilitationsbedürftigkeit bei Patienten mit CED berücksichtigt (e1).

Erfassung der Krankheitsaktivität

Zu den erfassten sekundären Zielparametern zählte die Krankheitsaktivität. Wie in vielen anderen Versorgungsforschungsstudien zur CED stand in der MERCED-Studie eine auf Arzturteilen basierende Einstufung der Krankheitsaktivität nicht zur Verfügung. Um dennoch zu einer Aussage über die Krankheitsaktivität zu gelangen, kam der im Jahr 2004 erstmals von einer Arbeitsgruppe des Kompetenznetzes Darmerkrankungen vorgestellte German Inflammatory Bowel Disease Activity Index (GIBDI) zum Einsatz (e2). Er nutzt ausschließlich patientenberichtete Fragebogendaten und liegt in zwei Varianten vor. Die Variante für CU (GIBDI_{CU}) mit sechs Items erfragt Anzahl weicher/flüssiger Stühle, Allgemeinbefinden, abdominale Schmerzen, Blutbeimengungen im Stuhl, extraintestinale Manifestationen (in Form von Gelenk-, Haut- und Augenbeteiligung) und Fieber. Die Variante für MC (GIBDI_{MC}) fragt mit sieben Items nach Anzahl flüssiger Stühle pro Tag, Allgemeinbefinden, abdominalen Schmerzen, extraintestinalen Manifestationen (in Form von Gelenk-, Haut- und Augenbeteiligung), nach Fieber, Fisteln (inklusive anale Abszesse oder Fissuren) sowie nach Körpergröße und Gewicht. Der GIBDI in beiden Varianten hat einen Wertebereich von 0–18. Es werden vier Kategorien unterschieden: Remission (0–3), leichte Aktivität (4–7), moderate Aktivität (8–11), starke Aktivität (ab 12). Für Stoma-Träger ist der Score nicht berechenbar. Die Übereinstimmung zwischen dem auf Patientenurteilen basierenden GIBDI und ärztlicherseits erfassten Krankheitsaktivitäts-Indices erwies sich in einer Evaluationsstudie als zufriedenstellend (17).

Randomisierung

Nach Studieneinschluss erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach Krankenversicherung als Block-Randomisierung (Blocklänge 10) im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungsliste erstellte ein studienunabhängiger Wissenschaftler mit der Software BiAs für Windows. Eine Verblindung der Studienteilnehmenden über die Zuweisung zur IG oder KG war nicht möglich. Studienmitarbeiter, die Daten analysierten, waren nicht verblindet.

Keine Informationen über Teilnahme an der Studie erhielten von uns diejenigen, die die bei der DRV eingehenden Rehabilitationsanträge prüften, und auch nicht die Klinikmitarbeiter, die die Reha-Maßnahmen durchführten.

Unterstützung beim Reha-Antrag

Direkt im Anschluss an die Randomisierung erhielten alle Mitglieder der Interventionsgruppe (IG) postalisch eine Informationsmappe. Sie umfasste neben allgemeinen Erläuterungen, unter anderem zum Weg in die Reha, die aktuellen Antragsformulare mit Ausfüllhinweisen. Beigelegt waren ein Informationsblatt für den Arzt mit dem Formular für den ärztlichen Befundbericht, ein Musteranschreiben für die DRV mit Hinweisen und Beispielsätzen sowie Erläuterungen zum Wunsch- und Wahlrecht mit einer Liste von sieben auf CED spezialisierten Reha-Einrichtungen (diese wurden nach Auskunft der Patientenorganisation DCCV von mindestens 150 CED-Betroffenen pro Jahr aufgesucht). Zu ihnen gehörten die Klinik am See in

Rüdersdorf, die Klinik Föhrenkamp in Mölln, die Klinik Rosenberg in Bad Driburg, die Vitalisklinik in Bad Hersfeld, die Klinik Niederrhein in Bad Neuenahr-Ahrweiler, die Fachklinik Sonnenhof in Waldachtal und die Klinik Hartwald in Bad Brückenau.

Alle IG-Mitglieder erhielten Zugang zu einer Extra-Website, die das Material aus der Informationsmappe noch einmal elektronisch darbot. Zusätzlich wurde dort über den Ablauf einer medizinischen Rehabilitation, Haushalts- und Kinderbetreuung während eines Reha-Aufenthaltes, über Reisekostenerstattung und Zuzahlungsbefreiung informiert.

Bei Bedarf konnte eine individuelle Beratung in Anspruch genommen werden. Diese wurde von zwei geschulten Projektmitarbeiterinnen angeboten, die mit Bild und Kontaktdaten (Telefon und Email) vorgestellt wurden.

Über die genannte Antragsunterstützung hinaus wurde nicht in die standardisierten Verfahren der Reha-Antragsstellung und -prüfung, der Bewilligung und der Reha-Durchführung eingegriffen.

Die Mitglieder der Kontrollgruppe (KG) setzten im Anschluss an die Randomisierung ihre bisherige Versorgung unbeeinflusst fort. Es stand ihnen frei, bei Bedarf einen Antrag auf medizinische Rehabilitation zu stellen. Alle erhielten im Anschluss an die Nachbefragung zwölf Monate später ebenfalls die Informationsmappe, Zugang zur Website und die Möglichkeit einer persönlichen Beratung.

Beschreibung der CED-Versorgung

Zur besseren Einordnung der Ergebnisse zur Wirksamkeit wurde zu beiden Messzeitpunkten nach Merkmalen der CED-Versorgung gefragt. Neben Angaben zur Medikation in den vergangenen drei Monaten wurde um Auskunft zur Häufigkeit CED-bedingter Besuche bei Facharztpraxen in den vergangenen zwölf Monaten gebeten (mithilfe einer Liste von 16 Fachärzten). Weiterhin wurde die Nutzung von 20 verschiedenen ambulanten nichtmedizinischen Behandlungs- und Beratungsangebote in den vergangenen zwölf Monaten erfasst (unter anderem Ernährungsberatung, Angebote zur Stressbewältigung). Die globale Zufriedenheit mit der CED-Versorgung wurde mit einer numerischen Ratingskala (0–10) bewertet.

Teilnahme an medizinischer Rehabilitation

Zum Zwölf-Monats-Follow-up wurden Angaben zu einer möglichen Reha-Antragstellung und -Teilnahme zwischen erster und zweiter Erhebung erfragt. Neben dem Namen der besuchten Reha-Klinik gaben die Befragten an, welche Behandlungen beziehungsweise Beratungen sie während des Reha-Aufenthaltes genutzt hatten.

Stichprobenkalkulation

Die Fallzahlplanung basierte auf eigenen Studiendaten (33, 34). Sie zeigte für das primäre Outcome „Einschränkung sozialer Teilhabe“ (IMET-Score) (15, 16) bei erwerbstätigen, routinemäßig ambulant versorgten Versicherten mit subjektivem Reha-Bedarf Veränderungen über ein Jahr von etwa sieben IMET-Punkten (SD=20). Angenommen wurde ein mittlerer Reha-Effekt von einer halben Standardabweichung (Unterschied in den Differenzwerten zwischen IG und KG: 10 Punkte). Die Schätzung, dass in der IG 60 %, in der KG 10 % an einer Rehabilitation teilnehmen und damit eine „Verdünnung“ des erwarteten Effekts auftreten dürfte, machte es notwendig, bereits einen Unterschied von fünf IMET-Punkten (Effektstärke von 0,25) zwischen IG und KG mit einer Power von 80 % und einem Alpha von 5 % detektieren zu können. Unter der Annahme eines „lost to follow up“ von 15 % errechnete sich so eine Fallzahl von je 300 Personen in IG und KG (Berechnung mit BiAS 8.1) (e3).

Datenanalyse

Die Eingabe der Fragebogendaten erfolgte mithilfe von Access-2010-Eingabemasken, die Auswertung mit dem Statistikpaket IBM SPSS Version 22.

Eine Imputation fehlender Fälle war laut Studienprotokoll nicht vorgesehen. Die Hauptanalyse sah vor, die Teilnehmer an beiden Befragungen unabhängig von der berichteten (Nicht-)Teilnahme an einer MR während des Beobachtungszeitraums im durch Randomisierung zugewiesenen Studienarm auszuwerten. Diese Analyse wurde im Studienprotokoll als „intention to treat“ (ITT)-Analyse bezeichnet. Das Verständnis des ITT-Begriffs ist allerdings uneinheitlich (e4). Enger gefasste Definitionen verlangen eine Imputation fehlender Werte für die Durchführung einer ITT-Analyse (e5). Zur Vermeidung von Missverständnissen entschlossen wir uns für die Publikation dem engeren Verständnis von ITT zu folgen. In der Folge wurde die geplante Hauptanalyse als „complete case analyse“ (CCA) bezeichnet.

Um den Einfluss von Imputationsstrategien auf die Ergebnisse abschätzen zu können, wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das primäre Outcome ergänzend zur CCA eine ITT-Analyse gerechnet. Fehlende Fälle wurden dafür nach verschiedenen Imputationsmethoden ersetzt (e6). Als einfache Ersetzung diente die Methode „last observation carried forward“ (LOCF): Ein durch Dropout bedingter fehlender Wert in der Nachbefragung wurde durch den zugehörigen Wert der Baseline-Messung ersetzt.

Ein weiterer einfacher Imputationsansatz ersetzte die fehlenden Werte im Rahmen eines worst/best beziehungsweise best/worst Szenario. Für das worst/best Szenario wurden dabei fehlende Fälle in der IG ersetzt durch die mittlere Veränderung der Nicht-Rehabilitanden in der KG (worst) und die fehlenden Fälle in der KG durch die mittleren Veränderungen der Rehabilitanden in der IG (best). Für das best/worst Szenario wurden die fehlenden Fälle in der IG ersetzt durch die mittlere Veränderung der Rehabilitanden in der IG (best) und die fehlenden Fälle in der KG durch die mittlere Veränderung der Nicht-Rehabilitanden in der KG (worst).

Die multiple Imputation (MI) nutzte das Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren (MCMC-Verfahren). Basierend auf soziodemografischen Daten und den verfügbaren Zielparametern wurden 50 verschiedene vollständige Datensätze erzeugt und in einem gepoolten Datensatz zusammengefügt.

Für die zwölf sekundären Zielparameter erfolgte eine Alphafehler-Adjustierung nach Bonferroni, wobei das Signifikanzniveau von 5 % durch 12 geteilt wurde. Dies führt zu einem adjustierten Signifikanzniveau von 0,4 % (24).

Unabhängig vom Ergebnis der Prüfung auf Normalverteilung der stetigen Zielparameter kam der t-Test als Nullhypothesen-Signifikanztest zum Einsatz. Dieser gilt gerade bei größeren Stichproben sowie Differenzwerten als äußerst robust gegenüber der Verletzung der Normalverteilungsannahme (e7, e8). Im Vergleich zur nonparametrischen Auswertung (Mann-Whitney U-Test) stellt er den konservativeren Auswertungsansatz dar.

Als Effektstärken wurden bei dichotomen Zielgrößen Odds Ratios, für stetige Cohen's d (Hedges' g) bei unterschiedlicher Gruppengröße berechnet. Dazu werden Unterschiede zwischen IG und KG in den mittleren Veränderungen zwischen beiden Messzeitpunkten an der gepoolten Standardabweichung standardisiert. Zur Berechnung wurde die Freeware von Psychometrika (<https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html>) genutzt (e9).

Klinische Relevanz von Effekten

Für das primäre Outcome wurde als geringster klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference [MCID]) eine Veränderung im IMET um zehn Punkte (entspricht halber Standardabweichung) festgelegt (e10). Für das vom Patientenbeirat als besonders wichtig erachtete sekundäre Outcome der Krankheitsaktivität galt ein GIBDI-Score von kleiner 3 (= Remission) zur Nachbefragung als klinisch relevantes Ereignis. Der wissenschaftliche Beirat verschärfte dieses Kriterium ex post, indem er eine steroidfreie Remission als Relevanzkriterium vorschlug.

Partizipative Forschung

Bereits in der Phase der Studienplanung war die Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa-Vereinigung (DCCV) e.V. als größter Selbsthilfverband für Menschen mit CED in Deutschland eingebunden und entsandte ein Mitglied in den wissenschaftlichen Projektbeirat. Diesem gehörten weiterhin vier Reha-Wissenschaftler, zwei Gastroenterologen, zwei klinische Epidemiologen und ein DRV-Vertreter an. Neben diesem Projektbeirat begleitete ein achtköpfiger Patientenbeirat das Projekt über die gesamte Studienlaufzeit. Die Intensität der Einbeziehung bewegte sich nach dem Vier-Stufenmodell von Sweeney & Morgan auf den Stufen 1 (Beratung) bis 3 (Zusammenarbeit) (e11, 14). Alle Projektmaterialien (zum Beispiel Flyer, Anschreiben, Studieninformation, Erinnerungsschreiben, Fragebögen) wurden vom Patientenbeirat kritisch gegengelesen. Das dreistufige Beratungskonzept zur Reha-Antragsstellung wurde gemeinsam entwickelt; die dabei zum Einsatz kommende Informationsmappe sowie die Info-Website wurden verbessert. Die Auswahl der Zielparame-ter erfolgte in gemeinsamer Absprache; die Bedeutung der Ergebnisse wurde zusammen in einem gesonderten Treffen diskutiert.

Ergebnisse

Prüfung der Einschlusskriterien

758 Versicherte schickten einen ausgefüllten Fragebogen an die Studienzentrale, mit dessen Hilfe die Einschlusskriterien überprüft wurden. 228 Personen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Gründe dafür waren (in der Häufigkeit ihres Auftretens):

- fehlender subjektiver Reha-Bedarf (74 %)
- keine Möglichkeit zur zeitnahen Reha-Teilnahme (31 %)
- Reha-Teilnahme in den vergangenen zwei Jahren (28 %)
- Problemfeld-Assessment zeigt kein „aktives“ psychosoziales Problemfeld (27 %)
- aktuell nicht erwerbstätig (8 %)
- fehlende Einwilligungserklärung (3 %)
- keine Bestätigung der CED-Diagnose (1 %)
- älter als 63 Jahre (1 %)
- nicht DRV-versichert (1 %)

119 der 228 ausgeschlossenen Personen (52 %) erfüllten mehr als eine der Teilnahmevoraussetzungen nicht.

Reha-Antragsstellung, Reha-Einrichtung

Von den 211 Teilnehmern in der IG, die sich am Follow-up beteiligten, berichteten 76, keinen Antrag gestellt zu haben. Unter den 135 Antragstellern befanden sich zwei Personen, die diesen erst kurz vor der Nachbefragung abgegeben und noch keinen Bescheid erhalten hatten. 19 Anträge wurden vom Kostenträger endgültig abgelehnt. Die Ablehnungsquote lag mit 14 % unter der allgemeinen DRV-Ablehnungsquote von 17 % (2).

Unter den 112 der 211 IG-Mitglieder, die im Beobachtungszeitraum an einer medizinischen Rehabilitation teilnahmen, besuchten 21 (19 %) keine der von uns empfohlenen Einrichtungen. Fünf von ihnen hatten für sich eine andere Klinik gewählt, weitere fünf hatten ihr Wunsch- und Wahlrecht nicht genutzt. Aus welchen trägerseitigen Gründen es bei den übrigen elf Rehabilitanden nicht zur Umsetzung ihrer geäußerten Wünsche kam, bleibt wegen fehlender Informationen unklar.

Begleitende ITT-Analyse für primären Zielparame-ter

Die Robustheit der mit der CCA gefundenen positiven Ergebnisse für die Einschränkung in der sozialen Teilhabe (primäres Outcome) wurde mit Hilfe einer ITT-Analyse untersucht.

Die Zusammenschau der Ergebnisse dieser Analyse bei Nutzung verschiedener Imputationsverfahren (wie zum Beispiel LOCF oder multiple Imputation) bestätigt die Beobachtung eines statistisch signifikanten Vorteils der IG gegenüber der KG (eTabelle 2).