

Originalarbeit

Wirksamkeit und Nutzen einer aktiv induzierten medizinischen Rehabilitation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (MERCED)

Angelika Hüppe, Jana Langbrandtner, Cassandra Lill, Heiner Raspe

Zusammenfassung

Hintergrund: Die geringe Evidenzbasis gilt als ein Kernproblem des deutschen Rehabilitationssektors. Die Studie zielte exemplarisch auf die Prüfung von Wirksamkeit und Nutzen einer stationären medizinischen Rehabilitation im Vergleich zu Routineversorgung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

Methode: Die pragmatische, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign schloss Erwerbstätige mit CED aus vier Krankenkassen ein. Die Interventionsgruppe wurde aktiv zur Rehabilitation beraten und bei der Antragstellung unterstützt; die Kontrollgruppe setzte die bisherige Versorgung fort. Primäre Zielgröße war die soziale Teilhabe; zu den sekundären Zielparametern zählten unter anderem Krankheitsaktivität und Arbeitsunfähigkeitstage. Alle Zielparameter wurden zu Studienbeginn sowie zwölf Monate später per Fragebogen erfasst. Deutsches Register klinischer Studien: DRKS00009912.

Ergebnisse: In einer „complete case“-Analyse zeigte die Interventionsgruppe (N = 211 mit 112 Rehabilitanden) günstigere Entwicklungen als die Kontrollgruppe (N = 220 mit 15 Rehabilitanden). Die berichtete soziale Teilhabebeeinträchtigung reduzierte sich in der Interventionsgruppe um 7,3, in der Kontrollgruppe um 2,9 Punkte ($p = 0,018$; $d = 0,23$). Signifikante Verbesserungen in der Krankheitsaktivität, Vitalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und im Selbstmanagement erreichten Effektstärken zwischen 0,3 und 0,4. Für erwerbsbezogene Outcomes fand sich kein Vorteil. Sensitivitätsanalysen bekräftigen die Ergebnisse.

Schlussfolgerung: Individuell randomisierende kontrollierte Studien in der Rehabilitationsforschung sind möglich. Die Befunde sprechen für eine generelle absolute Wirksamkeit und einen Zusatznutzen einer fachlich qualifizierten CED-Rehabilitation im Vergleich zur Routineversorgung.

Zitierweise

Hüppe A, Langbrandtner J, Lill C, Raspe H: The effectiveness of actively induced medical rehabilitation in chronic inflammatory bowel disease—results from a randomized controlled trial (MERCED). Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 89–96. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0089

Medizinische Rehabilitation (MR) ist eine „Leistung zur Teilhabe“. Die Deutsche Rentenversicherung (DRV) ist ihr wichtigster Träger. MR zielt darauf ab, „Beeinträchtigungen der Erwerbsfähigkeit der Versicherten oder ihr vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben zu verhindern oder sie möglichst dauerhaft in das Erwerbsleben wiederinzugliedern“ (§ 9 Abs. 1 SGB VI). Ein weiteres Ziel besteht darin, beeinträchtigende chronische Krankheiten abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, auszugleichen und eine Verschlimmerung zu verhüten (§ 42 Abs. 1 SGB IX).

Wer eine MR in Anspruch nehmen möchte, muss selbst einen Antrag stellen, den der behandelnde Arzt mit einem Formulargutachten begleitet. Die DRV prüft, ob bestimmte medizinische und rechtliche Bedingungen erfüllt sind. Bei einer Bewilligungsquote von 83 % finanzierte die DRV im Jahr 2018 rund 832 936 stationäre Leistungen zur MR für Erwachsene (1). Darunter waren 3 687 Leistungen für Versicherte mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) wie Morbus Crohn (MC) oder Colitis ulcerosa (CU). Deren mittlere Reha-Dauer lag bei 23 Tagen. Erbracht wurden die Leistungen in zumeist wohnortfernen Fachkliniken. (2).

MC und CU gehören zu den Erkrankungen, bei denen es, wenn sie aktiv sind, in der Regel an mehreren Stellen „brennt“ (3). Zu körperlichen Einschränkungen treten psychosoziale Probleme (unter anderem Beeinträchtigungen im Sexualleben, Ernährungseinschränkungen, Stress, Depressivität) (4). Solch komplexe Problemlagen erfordern eine ebenso komplexe Versorgung. Hier liegt die Stärke der stationären MR: Sie arbeitet mit einem multidisziplinären Team „unter einem Dach“. Es umfasst neben Fachärzten auch Pflegende, Psychologen, Physio-, Sport- und Ergotherapeuten, Ernährungsberater, Sozialpädagogen und Berufsberater.

Für das deutsche System der stationären MR findet sich international kaum noch Vergleichbares (5). Die steigende Zahl von Studienbefunden aus anderen Ländern (6) erledigt daher nicht die Frage nach Wirksamkeit und Nutzen des deutschen Systems. 2014 stellte der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung

Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universität zu Lübeck:
Dr. phil. Angelika Hüppe, Dr. human biol. Jana Langbrandtner, Cassandra Lill M.A.
Zentrum für Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung, Universität zu Lübeck:
Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe

im Gesundheitswesen fest: „Zusammenfassend ist die mangelnde Evidenzbasierung das Kernproblem des gesamten (nationalen) Rehabilitationssektors. So fehlen Studien zur absoluten Wirksamkeit bestehender Rehabilitationsmaßnahmen.“ (7)

Im Folgenden berichten wir Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie (MERCED-Studie) zur Wirksamkeit einer stationären medizinischen Rehabilitation im Vergleich zur Fortführung der wohnortnahen Routineversorgung (absolute Wirksamkeit). Teilnehmer waren noch erwerbstätige sozialversicherte Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Die Einbeziehung mehrerer Renten- und Krankenversicherungen sowie Rehakliniken lässt Aussagen zur generellen Wirksamkeit zu. Die Studie folgt einem seit 2006 stufenweise optimierten Design (8–11). Es erlaubt – in dieser Indikation unseres Wissens erstmals – den Vergleich einer stationären MR mit der Fortführung der bisherigen Routineversorgung. Wir verfolgten einen pragmatischen (12, 13) und – mithilfe eines Patientenbeirats – auch partizipativen Ansatz (14).

Das Projekt soll das beklagte Evidenzdefizit für eine exemplarische Indikation verringern und damit zur Evidenzbasierung der MR methodisch und inhaltlich beitragen. Zugleich soll es die immer wieder bezweifelte Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur absoluten Wirksamkeit einer stationären MR demonstrieren.

Methode

Detailliertere Informationen sind im *eMethodenteil* zu finden.

Studiendesign

Die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanzierte Studie (GZ: RA 314/13–1) wurde als pragmatische, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign mit zwei Messzeitpunkten (T0, T1) im Abstand von zwölf Monaten durchgeführt.

Einschlusskriterien und Rekrutierung

Eingeschlossen wurden erwerbstätige, DRV-versicherte Mitglieder von vier Krankenkassen im Alter von 18–63 Jahren. Sie wiesen alle in den vergangenen zwölf Monaten mindestens zwei Arbeitsunfähigkeitsmeldungen (AU) in ihren Kassenabrechnungsdaten wegen Morbus Crohn (ICD-10-K50) oder Colitis ulcerosa (K51) auf. Von ihrer Krankenkasse erhielten sie postalisch eine von uns bereitgestellte Studieninformation und -einladung. Bei Interesse kontaktierten die Versicherten die Studienzentrale in Lübeck, die ihnen ausführliche Studieninformationen sowie einen Fragebogen zur Überprüfung der Einschlusskriterien und zur Erfassung der Ausgangslage zuschickte. Zum Ausschluss führten fehlender subjektiver Reha-Bedarf, das Fehlen wenigstens eines komplizierenden psychosozialen Problems (4), die Angabe, unmöglich an einer zeitnahen Reha teilnehmen zu können, die Teilnahme an einer MR in den vergangenen zwei Jahren und eine fehlende Einwilligungserklärung.

Randomisierung und Reha-Antragsstellung

Eingeschlossene Versicherte wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Die Interventionsgruppe (IG) wurde von der Studienzentrale bei der Reha-Beartragung mit schriftlichem Material, Zugang zu einer Extra-Informationenwebsite sowie individueller Beratung per Telefon/Email unterstützt. Ihr Wunsch- und Wahlrecht nutzend sollten sie eine der sieben von der Patientenorganisation DCCV (Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e. V.) gelisteten Reha-Einrichtungen auswählen. Die standardisierten Verfahren der Reha-Antragsstellung und -Prüfung, der Bewilligung und der Reha-Durchführung blieben unberührt.

Die Mitglieder der Kontrollgruppe (KG) setzten ihre bisherige Versorgung unbeeinflusst fort. Sie erhielten das Unterstützungsangebot der Studienzentrale im Anschluss an die 12-Monats-Nachbefragung (T1).

Zielparameter und Messinstrumente

Die Prüfung der Wirksamkeit der Teilnahme an einer medizinischen Rehabilitation erfolgte ausschließlich auf der Basis von Patientenangaben in Selbstaussfüllfragebögen. Primärer Zielparameter war die erlebte Teilhabebeeinträchtigung am Sozialleben, erfasst mit dem Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe (IMET) (15, 16). Mit neun Items werden Beeinträchtigungen in verschiedenen alltäglichen Aktivitätsbereichen (unter anderem Beruf, Schule, Hausarbeit, Freizeit, soziale Beziehungen) mit numerischen Ratingskalen (0 = gar nicht beeinträchtigt; 10 = völlig beeinträchtigt) erhoben. Aus den Bewertungen errechnet sich der Summenscore (0–90).

Für eine breite Erfassung potenzieller Reha-Effekte wurden insgesamt zwölf sekundäre Zielparameter eingeschlossen und ausgewertet (Tabelle 1).

Datenanalyse

Alle Versicherten mit Daten zu beiden Messzeitpunkten gingen in die Hauptanalyse ein („complete case“-Analyse, CCA). Sie wurden dabei im durch Randomisierung zugewiesenen Studienarm unabhängig von einer MR-Teilnahme ausgewertet. Dropout-Analysen dienten zur Abschätzung möglicher Verzerrungen. Eine Subgruppenanalyse verglich IG-Mitglieder, die im Beobachtungszeitraum an einer MR teilnahmen, mit KG-Mitgliedern ohne Reha-Teilnahme. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden für das primäre Outcome Daten für alle fehlenden Fälle nach verschiedenen Methoden für eine „intention to treat“-ITT-Analyse imputiert.

Das Signifikanzniveau für den Fehler 1. Art wurde auf 5 % festgelegt. Für die Testung der sekundären Zielparameter wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni adjustiert (24). Für die intervallskalierten Zielparameter wurden für jeden Teilnehmer aus den Angaben zu T0 und T1 Differenzwerte berechnet und die mittleren Unterschiede ($\Delta T0-T1$) zwischen IG und KG mit t-Tests für unabhängige Stichproben zweiseitig auf Signifikanz geprüft. Für nominal- und ordinalskalierte Daten erfolgte die Zusammenhangsprüfung mit dem Chi²-Test. Als Effektstärken für stetige Zielgrößen wurden Cohen's d, für dichotome Parameter Odds Ratios berechnet.

TABELLE 1

Sekundäre Zielparameter

Zielparameter (Zeifenster)	Messinstrument (Referenz)	Wertebereich/verwendete Kategorien
Krankheitsaktivität (während der vergangenen 7 Tage)	German Inflammatory Bowel Disease Activity Index (GIBDI) (17)	0–18
Selbstüberwachung/Krankheitsverständnis (aktuell)	Health Education Impact Questionnaire (heiQ) (18, 19)	1–4
konstruktive Einstellung (aktuell)	Health Education Impact Questionnaire (heiQ) (18, 19)	1–4
emotionales Wohlbefinden (aktuell)	Health Education Impact Questionnaire (heiQ) (18, 19)	1–4
psychischer Disstress (in den vergangenen 2 Wochen)	Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) (20)	0–12
Vitalität (vergangene 7 Tage)	Subskala Short Form 36 (SF-36) (21)	0–100
Informiertheit über CED (aktuell)	Einzelitem	0–10
gesundheitsbezogene Lebensqualität (aktuell)	European Quality of Life – visuelle Analogskala (EQ-VAS) (22)	0–100
aktueller Gesundheitszustand (im Vergleich zur Erstbefragung)	Einzelitem	viel besser/etwas besser/etwa so wie vor 12 Monaten/etwas schlechter/viel schlechter
Erwerbsstatus (aktuell)	Einzelitem	erwerbstätig ja = in Vollzeit, in Teilzeit oder geringfügig erwerbstätig
Arbeitsunfähigkeitstage (in den vergangenen 3 Monaten)	Einzelitem	0–90
subjektive Erwerbsprognose (aktuell)	Skala zur Messung der subjektiven Prognose der Erwerbsfähigkeit (SPE-Skala) (23)	ungünstige Prognose: Score ≥ 2

CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung

Patientenbeirat

Das partizipative Forschungsvorhaben wurde von der Selbsthilfeorganisation DCCV e. V. unterstützt und von einem achtköpfigen Patientenbeirat für die gesamte Projektlaufzeit begleitet. Seine Beteiligung bewegte sich dabei auf den Stufen 1 (Beratung) bis 3 (Zusammenarbeit) des 4-Stufen-Modells nach Sweeney & Morgan (14), unter anderem waren die Betroffenen an der Auswahl der Zielparameter beteiligt.

Ethikkommission und Registrierung

Die Ethikkommission der Universität Lübeck erteilte ein positives Votum (Aktenzeichen 16–047 vom 8. März 2016). Die Registrierung erfolgte beim Deutschen Register Klinischer Studien unter DRKS-00009912.

Ergebnisse

Studienstichprobe

1 144 (von 4 359) auf die Studie hingewiesene Versicherte wünschten ausführlichere Studieninformationen. 228 (von 758) zur Studienteilnahme bereite Versicherte erfüllten die Einschlusskriterien nicht. 530 wurden in die Studie aufgenommen und auf IG (268) und KG (262) randomisiert. Das Rekrutierungsziel lag bei 300

je Studienarm. 431 Studienteilnehmer bearbeiteten zwölf Monate später den Nachbefragungsbogen. Der Dropout zwischen Studieneinschluss und Nachbefragung betrug in der IG 21,3 % (57 von 268), in der KG 16 % (42 von 262) ($p = 0,122$) (*Grafik*).

Eine Charakterisierung der Analysegruppe zur Ausgangslage zeigt *Tabelle 2*.

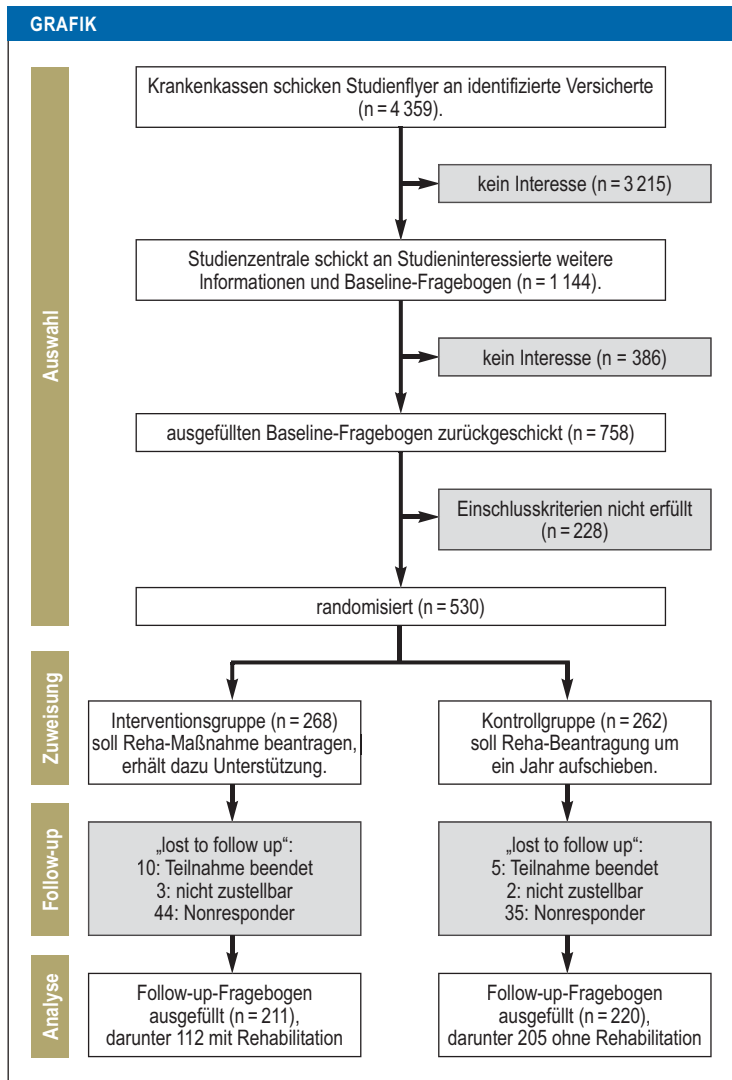
Eine Dropout-Analyse verglich die 99 ausgeschiedenen Personen mit den 431 Nachbefragten. Es zeigte sich einzig im Parameter „Krankheitsdauer“ ein auffälliger Unterschied: die „Aussteiger“ waren im Mittel um drei Jahre kürzer erkrankt (*eTabelle 1*).

Antragsberatung und Reha-Teilnahme

Alle IG-Mitglieder erhielten die schriftliche Informationsmappe, 28 % (59 von 211) nutzten auch die Website. Mit persönlichen Fragen zur Antragstellung wandten sich telefonisch oder per Email 43 % (90 von 211) direkt an die Studienzentrale.

112 (53,1 %) der IG-Mitglieder berichteten von einer Reha-Teilnahme, die zu 81 % in einer der sieben empfohlenen Reha-Einrichtungen stattfand. Die MR erfolgte im Median etwa vier Monate nach der Ausgangslagenbefragung (Interquartilsabstand: 3–6 Monate).

In der KG nahmen zwischen den beiden Messzeitpunkten 15 Personen (6,8 %) eine MR in Anspruch.



Ablauf der Studie im Flussdiagramm

„Complete case“-Analyse für primäre und sekundäre Zielparameter

Die „complete case“-Analyse (N = 431) zeigte im primären Outcome statistisch signifikante Vorteile für die IG (Tabelle 3): Die erlebte soziale Teilhabebeeinschränkung reduzierte sich in der IG um 7,3 (SD = 21,1), in der KG um 2,9 (SD = 17,3) Punkte (p = 0,018); dies entspricht einer kleinen Effektstärke von d = 0,23. Eine klinisch relevante Verbesserung um zehn Punkte im IMET erreichten in der IG 43,8 %, in der KG 32,1 % (p = 0,013). Die begleitende ITT-Analyse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil der IG im primären Outcome (eMethodenteil, eTabelle 2).

Auch in sechs der zwölf sekundären Outcomes fanden sich bei Alphafehler-Adjustierung überzufällige Vorteile der IG (p-Werte ≤ 0,004). Die größte Effektstärke (d = 0,37) zeigte die Krankheitsaktivität (Reduktion im GIBDI [German Inflammatory Bowel Disease Activity Index] in der IG um 1,4, in der KG um 0,3

Punkte; p < 0,001); zur Nachbefragung befanden sich in der IG 51,2 %, in der KG 36,1 % in Remission (GIBDI < 3) (p = 0,002), darunter steroidfreie Remission: 41,1 % versus 29,5 % (p = 0,017). In zwei der drei erfassten Selbstmanagement-Aspekten verbesserte sich die IG stärker, auch Vitalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nahmen in der IG deutlicher zu (Effektstärken um 0,3). In der direkten Veränderungs-messung berichteten zur Nachbefragung in der IG 58 % einen besseren Gesundheitszustand, in der KG 35 % (p < 0,001).

In den übrigen sekundären Outcomes erwiesen sich Unterschiede zwischen IG und KG nicht als signifikant, doch zeichneten sich in der IG günstigere Entwicklungen auch in der konstruktiven Einstellung, Informiertheit und psychischen Belastung ab. Die Unterschiede in den erwerbsbezogenen Zielparametern sind statistisch nicht signifikant und sozialmedizinisch irrelevant.

Subgruppenanalyse (Rehabilitanden der IG versus Nicht-Rehabilitanden der KG)

Ergänzend zur Hauptanalyse wurden ausschließlich die Rehabilitanden der IG (N = 112) mit den Nichtrehabilitanden der KG (N = 205) verglichen. Zur Ausgangslage unterschieden sich beide Gruppen nicht voneinander (eTabelle 3). Die Rehabilitanden der IG erzielten im primären Outcome sowie in allen sekundären Outcomes – mit Ausnahme der erwerbsbezogenen Parameter – überzufällig bessere Werte mit höheren Effektstärken von zum Teil mittlerer Größe (eTabelle 4).

Inanspruchnahme von Versorgungsangeboten außerhalb des Reha-Sektors

IG wie KG machten Angaben zur Nutzung des ambulanten wie stationären Versorgungssektors vor und während der Studienlaufzeit. Weder in Bezug auf Art und Häufigkeit der Konsultierung von Fachärzten noch auf die Einnahme verschiedener Medikamente oder die Nutzung von rehabilitativ wirksamen Leistungen am Wohnort wurden Unterschiede gefunden (eTabelle 5).

Diskussion

MERCED fragte nach der Wirksamkeit einer stationären MR für gesetzlich krankenversicherte Erwerbstätige mit einer CED, die sich aktuell als rehabilitationsbedürftig und -bereit bezeichneten. Der pragmatisch angelegte RCT beeinflusste die Verfahren der Reha-Träger und -Kliniken nicht.

Unsere Analysen legen nahe, dass eine stationäre MR in dieser Indikation generell und absolut wirksam und nützlich ist. Dass sich IG und KG weder vor noch nach der MR in der Nutzung anderer medizinischer Leistungen unterschieden, stützt die Hypothese ihrer spezifischen Wirksamkeit.

In der CCA besserten sich der primäre und die meisten sekundären Zielparameter in der IG signifikant stärker als in der KG. Die erzielten Effektstärken lagen im kleinen Bereich. Überzufällig häufiger konnte in der IG eine verbesserte soziale Teilhabe in einer

TABELLE 2

Stichprobencharakteristika zur Baseline („complete cases“: N = 431)

Merkmale		gesamt		IG = 211		KG = 220	
		valid N	n (%) / M (SD)	valid N	n (%) / M (SD)	valid N	n (%) / M (SD)
Geschlecht	weiblich	431	246 (57,1 %)	211	126 (59,7 %)	220	120 (54,5 %)
Alter in Jahren	18–30	431	75 (17,4 %)	211	33 (15,6 %)	220	42 (19,1 %)
	31–40		92 (21,3 %)		40 (19,0 %)		52 (23,6 %)
	41–50		116 (26,9 %)		56 (26,5 %)		60 (27,3 %)
	51–64		148 (34,3 %)		82 (38,9 %)		66 (30,0 %)
Erwerbsstatus	erwerbstätig ja	431	431 (100 %)	211	211 (100 %)	220	220 (100 %)
	in Vollzeit		326 (75,6 %)		155 (73,5 %)		171 (77,7 %)
Schulbildung	HS/kein Abschluss	429	52 (12,1 %)	211	27 (12,8 %)	218	25 (11,5 %)
	RS/POS/FOS		188 (43,8 %)		96 (45,5 %)		92 (42,2 %)
	(Fach)-Abitur		189 (44,1 %)		88 (41,7 %)		101 (46,3 %)
Wohnregion	Kernstädte	430	136 (31,6 %)	211	63 (29,9 %)	219	73 (33,3 %)
	verdichtetes Umland		182 (42,3 %)		90 (42,7 %)		92 (42,0 %)
	ländliches Umland		60 (14,0 %)		32 (15,2 %)		28 (12,8 %)
	ländlicher Raum		52 (12,1 %)		26 (12,3 %)		26 (11,9 %)
Diagnose	Morbus Crohn	431	229 (53,1 %)	211	120 (56,9 %)	220	109 (49,5 %)
	Colitis ulcerosa		192 (44,5 %)		86 (40,8 %)		106 (48,2 %)
	Colitis indeterminata		10 (2,3 %)		5 (2,4 %)		5 (2,3 %)
Erkrankungsdauer	in Jahren	426	14,0 (10,2)	206	15,0 (10,6)	220	13,1 (9,7)
Krankheitsverlauf „in den vergangenen Jahren“	in Remission	423	53 (12,5 %)	207	25 (12,1 %)	216	28 (13,0 %)
	Schub-/Ruhephasen wechseln		218 (51,5 %)		105 (50,7 %)		113 (52,3 %)
	zunehmend/ständig aktiv		152 (35,9 %)		77 (37,2 %)		75 (34,7 %)
Krankheitsaktivität während der vergangenen 7 Tage (GIBDI*)	keine (0–3)	394	113 (28,7 %)	193	56 (29,0 %)	201	57 (28,4 %)
	leichte (4–7)		187 (47,5 %)		90 (46,6 %)		97 (48,3 %)
	mittlere (8–11)		83 (21,1 %)		42 (21,8 %)		41 (20,4 %)
	schwere (≥ 12)		11 (2,8 %)		5 (2,6 %)		6 (3,0 %)
Operation wegen CED	jemals (ja)	429	134 (31,2 %)	209	66 (31,6 %)	220	68 (30,9 %)
Rehabilitation wegen CED	jemals (ja)	431	173 (40,1 %)	211	89 (42,2 %)	220	84 (38,2 %)
Medikamenteneinnahme in vergangenen 3 Monaten	5-Aminosalicylate	431	231 (53,6 %)	211	114 (54,0 %)	220	117 (53,2 %)
	Kortikosteroide		184 (42,7 %)		92 (43,6 %)		92 (41,8 %)
	Immunsuppressiva		115 (26,7 %)		54 (25,6 %)		61 (27,7 %)
	Biologika		166 (38,5 %)		82 (38,9 %)		84 (38,2 %)
	keine		16 (3,7 %)		6 (2,8 %)		10 (4,5 %)
Anzahl CED-bedingter Facharztbesuche	vergangene 12 Monate	431	18,6 (16,2)	211	19,1 (16,0)	220	18,1 (16,4)
Zufriedenheit mit CED-Versorgung	NRS (0 = gar nicht zufrieden; 10 = sehr zufrieden)	430	6,3 (2,5)	211	6,2 (2,4)	219	6,3 (2,5)

*GIBDI für Stoma und Colitis indeterminata nicht berechenbar
 CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; FOS, Fachoberschule; GIBDI, German Inflammatory Bowel Disease Activity Index;
 HS, Hauptschule; IG, Interventionsgruppe; KG, Kontrollgruppe; M, Mittelwert; N, Anzahl gültiger Fälle; NRS, numerische Ratingskala; POS, Polytechnische Oberschule;
 RS, Realschule; SD, Standardabweichung

TABELLE 3

Ergebnisse der „complete case“-Analyse (IG: N = 211; KG: N = 220)

Outcome	Gruppe	N	T0	T1	Δ T0–T1	Unterschied ΔIG vs. ΔKG	
			M (SD)	M (SD)		p-Wert* ¹	ES * ² [95%-KI]
primärer Zielparameter							
soziale Teilhabe einschränkung (IMET) (0–90) (höhere Werte = schlechter)	IG	210	34,68 (19,29)	27,34 (20,39)	7,33 (21,05)	0,018	0,23 [0,04; 0,42]
	KG	218	32,79 (18,33)	29,87 (20,37)	2,92 (17,31)		
sekundäre Zielparameter							
Krankheitsaktivität während der vergangenen 7 Tage (GIBDI* ³) (0–18) (höhere Werte = schlechter)	IG	188	5,55 (2,83)	4,17 (3,07)	1,38 (3,00)	< 0,001	0,37 [0,16; 0,57]
	KG	184	5,32 (2,89)	5,05 (3,22)	0,27 (3,06)		
Selbstüberwachung/Krankheitsverständnis (heiQ-Skala) (1–4) (höhere Werte = besser)	IG	208	2,96 (0,45)	3,21 (0,41)	0,25 (0,41)	0,001	0,33 [0,14; 0,52]
	KG	210	3,01 (0,46)	3,13 (0,45)	0,12 (0,38)		
konstruktive Einstellung (heiQ-Skala) (1–4) (höhere Werte = besser)	IG	209	3,12 (0,51)	3,31 (0,52)	0,19 (0,49)	0,022	0,23 [0,04; 0,42]
	KG	211	3,13 (0,54)	3,21 (0,57)	0,08 (0,47)		
emotionales Wohlbefinden (heiQ-Skala) (1–4) (höhere Werte = schlechter)	IG	205	2,38 (0,66)	2,08 (0,66)	–0,30 (0,58)	0,003	0,31 [0,11; 0,50]
	KG	215	2,37 (0,66)	2,25 (0,64)	–0,12 (0,60)		
psychischer Disstress (PHQ-4) (0–12) (höhere Werte = schlechter)	IG	211	4,44 (2,70)	3,29 (2,61)	1,15 (2,69)	0,015	0,24 [0,05; 0,43]
	KG	216	4,28 (2,78)	3,75 (2,73)	0,53 (2,58)		
Vitalität (SF-36, Subskala) (0–100) (höhere Werte = besser)	IG	209	35,46 (16,87)	45,05 (20,46)	–9,59 (19,75)	0,001	0,33 [0,14; 0,52]
	KG	218	36,49 (18,07)	39,86 (20,60)	–3,37 (18,25)		
Ausmaß der Informiertheit über CED (NRS 0–10)	IG	210	6,56 (2,43)	7,49 (2,33)	–0,92 (2,52)	0,042	0,20 [0,01; 0,39]
	KG	219	6,78 (2,41)	7,26 (2,46)	–0,48 (2,02)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-VAS) (0–100) (höhere Werte = besser)	IG	209	60,76 (16,57)	67,58 (17,47)	–6,82 (18,92)	0,003	0,29 [0,10; 0,48]
	KG	219	63,12 (15,98)	64,81 (18,48)	–1,69 (16,82)		
aktueller Gesundheitszustand zu T1 (im Vergleich zu T0)	IG	209	122 (58,4 %)		< 0,001	OR = 2,7 [1,8; 3,9]	
	KG	220	76 (34,5 %)				
Erwerbsstatus zu T1	IG	210	193 (91,9 %)		0,749	OR = 0,9 [0,4; 1,8]	
	KG	220	204 (92,7 %)				
negative subjektive Erwerbsprognose (SPE) zu T1	IG	204	92 (45,1 %)		0,474	OR = 0,7 [0,5; 1,1]	
	KG	214	104 (48,6 %)				
Anzahl AU-Tage* ⁴ in den vergangenen 3 Monaten (0–90)	IG	188	11,67 (17,87)	10,30 (21,09)	1,37 (26,13)	0,329	0,10 [–0,10; 0,30]
	KG	195	9,72 (15,15)	10,77 (20,86)	–1,06 (22,33)		

*¹ nicht adjustiert; für sekundäre Outcomes sind nach Bonferroni Adjustierung erst p-Werte ≤ 0,004 statistisch signifikant.

*² Cohen's d mit Nenner als mittlere gepoolte SD und korrigiert für unterschiedliche Gruppengröße; positiver d-Wert = Vorteil IG, negativer Wert = Vorteil KG

*³ GIBDI für Stoma und Colitis indeterminata nicht berechenbar

*⁴ nur zu T1-Erwerbstätige

AU, Arbeitsunfähigkeit; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; EQ-VAS, European Quality of Life – visuelle Analogskala; ES, Effektstärke; GIBDI, German Inflammatory Bowel Disease Activity Index; heiQ, Health Education Impact Questionnaire; IG, Interventionsgruppe; IMET, Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe; KI, Konfidenzintervall; KG, Kontrollgruppe; M, Mittelwert; N, Anzahl gültiger Werte; NRS, numerische Ratingskala; OR, Odds Ratio; PHQ-4, Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform mit 4 Items); SD, Standardabweichung; SF-36, Short Form 36 Fragebogen; SPE, subjektive Prognose der Erwerbsfähigkeit (ohne Altersrentner); T0, Baseline; T1, Follow-up

klinisch relevanten Größenordnung sowie eine steroidfreie Remission erreicht werden. Die Subgruppenanalyse mit dem Vergleich von Rehabilitanden (IG) mit Nichtrehabilitanden (KG) führte zu numerisch höheren Effektstärken; auch dies spricht für spezifische Wirksamkeit. In keiner der beiden Analysen fanden sich in den engeren Sinn sozialmedizinischen Ergebnisparametern (Erwerbsstatus, subjektive Er-

werbsprognose, Anzahl AU-Tage) signifikante Vorteile für die IG. Diesem Befund wird in einer gesonderten Publikation nachzugehen sein. Anzumerken ist, dass der Verbleib im Beruf beziehungsweise die Rückkehr ins Berufsleben nicht das alleinige Ziel der DRV-finanzierten MR ist (25). MR scheint bei CED vor allem in klinischen und psychosozialen Zielparametern effektiv zu sein.

Unsere Studie zeigt, dass randomisierte kontrollierte Studien auch zur absoluten generellen Wirksamkeit von MR durchführbar sind – entgegen seit Jahrzehnten geäußerten Einschätzungen (26–28). Dazu wurde die Rekrutierung unter voller Aufklärung der Zielpersonen vor die Antragstellung gezogen. Einen alternativen Ansatz wählte die fast zeitgleich durchgeführte EPRA-Studie; sie randomisierte Asthma-Patienten nach Antragsbewilligung auf sofortigen versus verzögerten Reha-Beginn (29). Ein solches Wartegruppensdesign (30) dürfte aufgrund starker Reha-Präferenzen der Rekrutierten nur die Untersuchung kurzzeitiger Effekte der MR zulassen. Anders ist die Lage vor einer Reha-Antragstellung: Häufig trifft man auf CED-Betroffene, die – wie auch ihre Ärzte – Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit und Nachhaltigkeit der MR äußern. Durch proaktive Ansprache von zuvor durch Krankenkassen selektierte und sich weiter selbst selektierende Versicherte fanden sich Teilnehmer, die bereit waren, eine Reha-Antragstellung um ein Jahr aufzuschieben.

Grenzen und Schwächen der MERCED-Studie

Das proaktive Zugehen auf potenziell rehaedürftige Versicherte könnte im Rahmen der MERCED-Studie eine Personengruppe in die MR geführt haben, die normalerweise nicht dort auftaucht. Dass die MERCED-Studiengruppe in ihren Merkmalen stärker anderen in Reha-Kliniken rekrutierten Stichproben (31, 32) gleicht als CED-Stichproben aus der ambulanten Versorgung (33, 34), unterstreicht jedoch die Zielgerechtigkeit des Ansatzes (eTabelle 6). Nur im Bereich der Schulbildung gibt es einen offensichtlichen Unterschied: Der Anteil von Personen mit Hauptschulabschluss ist in MERCED geringer. Dafür dürfte die Struktur der Versichertenkollektive der rekrutierenden Krankenkassen verantwortlich sein (35).

Im Follow-up gingen zwischen T0 und T1 rund 20 % der randomisierten Versicherten verloren, die in unserer „complete case“-Auswertung unberücksichtigt blieben. Zwar fanden sich keine Hinweise auf Verzerrungen in der Dropout-Analyse, doch sind solche nicht auszuschließen. Eine weitere Schwäche liegt in der fehlenden klinischen Diagnosesicherung. Ersatzweise wurden für den Einschluss zwei AU-Bescheinigungen mit entsprechender ICD-Kodierung in den Krankenkassendaten und die Selbstanzeige einer ärztlich bestätigten CED vorausgesetzt.

In allen Fällen handelt es sich um von den Versicherten berichtete Zustände und Veränderungen; Krankenkassendaten zur Arbeitsunfähigkeit standen nicht, wie ursprünglich geplant, zur Verfügung.

Die zweite Befragung erfolgte im Einzelfall ziemlich genau zwölf Monate nach der ersten. Dagegen war der Beobachtungszeitraum nach Ende der medizinischen Rehabilitation für die IG nicht einheitlich. Im Median umfasste er acht Monate (Interquartilsabstand: 6; 9). Dies liegt an der unterschiedlichen Dauer bis zum Reha-Antritt nach Antragsstellung und -bewilligung.

Statt der angestrebten mindestens 60 % schlossen 53 % (112 von 211) der bis zum Ende teilnehmenden

Kernaussagen

- Immer wieder wird in Deutschland die praktische Machbarkeit, rechtliche Zulässigkeit und ethische Vertretbarkeit von kontrollierten randomisierten Studien zur absoluten Wirksamkeit stationärer medizinischer Rehabilitation angezweifelt. Der Sachverständigenrat Gesundheit 2014 wies auf „mangelnde Evidenzbasierung“ als „Kernproblem“ dieses Leistungsbereichs hin.
- Die randomisierte kontrollierte MERCED-Studie widerlegt die Zweifel und schafft Evidenz für Wirksamkeit und Nutzen einer im Mittel dreiwöchigen stationären medizinischen Rehabilitation bei gesetzlich krankenversicherten Erwerbstätigen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED).
- CED-Kranke, die mehrheitlich an einer medizinischen Rehabilitation in einer CED-Fachklinik teilnahmen, zeigten im Vergleich zu CED-Kranken mit einer Routineversorgung nach zwölf Monaten überlegene Besserungen in klinischen und psychologischen Parametern.
- Medizinische Rehabilitation erscheint als eine vernachlässigte Versorgungsoption und sollte in CED-spezifischen Leitlinien Berücksichtigung finden.

IG-Mitglieder eine medizinische Reha ab (siehe *Grafik*). Umso bemerkenswerter ist es, dass die Analysen dennoch konsistent auf signifikante und relevante, wenn auch schwache Vorteile für die IG hinwiesen.

Zusammengefasst: Mit einer pragmatischen randomisierten kontrollierten Studie wurde unseres Erachtens überzeugende Evidenz zu Wirksamkeit und Nutzen einer stationären MR für gesetzlich krankenversicherte Erwerbstätige mit einer CED im Vergleich zur Fortführung der Routineversorgung erarbeitet. Dass die MR Ursache der in der IG vorteilhafteren Veränderungen war, ist kaum zu bezweifeln. Über die Wirkmechanismen dieser in jedem Fall hochkomplexen Intervention lassen sich dagegen keine Aussage treffen. Unbeantwortet bleibt auch die Frage nach der Wirtschaftlichkeit der MR. Weitere vergleichbare Studien zu dieser und anderen Indikationen sollten folgen – auch unter gezielter Variation des Reha-Programms.

Danksagung

Wir danken der AOK-Nordost, der BARMER, der Novitas BKK, der TK und ihren Versicherten für die Bereitschaft, durch ihre Studienteilnahme dieses Projekt der Versorgungsforschung zu unterstützen. Dem Projekt- und Patientenbeirat gilt unser Dank für die hilfreiche Begleitung des Studienvorhabens.

Erklärung zum Data Sharing

Wissenschaftlern, die einen methodisch sinnvollen Auswertungsvorschlag einreichen, können individuelle Teilnehmerdaten (einschließlich der Metadaten), die den Ergebnissen des vorliegenden Artikels zugrunde liegen, nach Anonymisierung zur Verfügung gestellt werden. Die Daten sind drei Monate nach der Publikation für einen Zeitraum von drei Jahren zugänglich. Kontaktaufnahme erfolgt über die Erstautorin.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 10. 7. 2019, revidierte Fassung angenommen: 28.11. 2019

Literatur

1. Deutsche Rentenversicherung (eds.): Statistik der DRV. Rehabilitation 2018. Band 216. Berlin: Deutsche Rentenversicherung Bund 2019.
2. Deutsche Rentenversicherung (eds.): Reha-Bericht 2018. Berlin: H. Heenemann GmbH & Co. KG 2018.

3. Raspe H: Chronische Erkrankungen. Definition und Verständnis. Bundesgesundheitsbl 2011; 54: 4–8.
4. Hüppe A, Langbrandtner J, Raspe H: Komplexe psychosoziale Problemlagen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Fragebogengestütztes Assessment als erster Schritt zur Aktivierung von Patientinnen und Patienten. Z Gastroenterol 2013; 51: 257–70.
5. Mittag O, Welti F: Medizinische Rehabilitation im europäischen Vergleich und Auswirkungen des europäischen Rechts auf die deutsche Rehabilitation. Bundesgesundheitsbl 2017; 60: 378–85.
6. Negrini S, Levack W, Gimigliano F, Arienti C, Villafane JH, Kiekens C: The struggle for evidence in physical and rehabilitation medicine: publication rate of randomized controlled trials and systematic reviews is growing more than in other therapeutic fields. Am J Phys Med Rehabil 2019; 98: 258–65.
7. Sachverständigenrat (SVR) Gesundheitswesen (eds.): Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. Bern: Hans Huber 2014.
8. Hüppe A, Glaser-Möller N, Raspe H: Trägerübergreifendes Projekt zur Früherkennung von Rehabilitationsbedarf bei Versicherten mit muskuloskeletalen Beschwerden durch Auswertung von Arbeitsunfähigkeitsdaten: Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Evaluationsstudie. Gesundheitswesen 2006; 68: 347–56.
9. Hüppe A, Parow D, Raspe H: Wirksamkeit und Nutzen eines Screeningverfahrens zur Identifikation von rehabilitationsbedürftigen Personen mit Diabetes mellitus Typ 2: Eine randomisierte, kontrollierte Evaluationsstudie unter Versicherten der Hamburg Münchener Krankenkasse. Gesundheitswesen 2008; 70: 590–9.
10. Mittag O, Döbler A, Pollmann H, Farin-Glattacker E, Raspe H: Praktikabilität und Nutzen eines aktiven Screenings auf Rehabedarf mit anschließender schriftlicher Beratung zur Rehaantragstellung bei AOK-Versicherten im Disease-Management-Programm Diabetes Typ 2 (PARTID-Studie). Rehabilitation 2014; 53: 313–20.
11. Schlademann S, Hüppe A, Raspe H: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zur Akzeptanz und zu Outcomes einer Beratung auf stationäre medizinische Rehabilitation unter erwerbstätigen GKV-Versicherten mit rheumatoider Arthritis. Gesundheitswesen 2007; 69: 325–35.
12. Ford I, Norrie J: Pragmatic trials. N Engl J Med 2016; 375: 454–63.
13. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al.: The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. BMJ 2015; 350: h2147.
14. Kirschning S, Pimmer V, Matzat J, Brüggemann S, Buschmann-Steinhage R: Beteiligung Betroffener an der Forschung. Rehabilitation 2012; 51: 12–20.
15. Deck R: IMET. Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe. In: Beigel J, Wirtz M, Zwingmann C (eds.): Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation. Göttingen: Hogrefe 2008; 372–4.
16. Deck R, Walther A, Staupendahl A, Katalinic A: Einschränkung der Teilhabe in der Bevölkerung – Normdaten für den IMET auf der Basis eines Bevölkerungssurveys in Norddeutschland. Rehabilitation 2015; 54: 402–8.
17. Hüppe A, Langbrandtner J, Häuser W, Raspe H, Bokemeyer B: Validation of the „German Inflammatory Bowel Disease Activity Index (GIBDI)“: an instrument for patient-based disease activity assessment in Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. Z Gastroenterol 2018; 56: 1267–75.
18. Schuler M, Musekamp G, Faller H, et al.: Assessment of proximal outcomes of self-management programs: translation and psychometric evaluation of a german version of the health education impact questionnaire (heiQ). Qual Life Res 2013; 22: 1391–403.
19. Osborne RH, Elsworth GR, Whitfield K: The health education impact questionnaire (heiQ): an outcomes and evaluation measure for patient education and self-management interventions for people with chronic conditions. Patient Educ Couns 2007; 66: 192–201.
20. Löwe B, Wahl I, Rose M, et al.: A 4 item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. J Affect Disord 2010; 122: 86–95.
21. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: deutsche Version des Short Form-36 Health Survey. Göttingen: Hogrefe 2011.
22. The EuroQol Group: EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199–208.
23. Mittag O, Raspe H: Eine kurze Skala zur Messung der subjektiven Prognose der Erwerbstätigkeit: Ergebnisse einer Untersuchung an 4279 Mitgliedern der gesetzlichen Arbeiterrentenversicherung zu Reliabilität (Guttman-Skalierung) und Validität der Skala. Rehabilitation 2003; 42: 169–74.
24. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M: Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing – part 10 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 50–6.
25. Buschmann-Steinhage R, Brüggemann S: Veränderungstrends in der medizinischen Rehabilitation der gesetzlichen Rentenversicherung. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2011; 54: 404–10.
26. Beck M, Löffler H (eds.): Rehabilitation heute: die RehaStudie Baden. Karlsruhe: G. Braun 1984; 17.
27. Gerdes N, Weidemann H, Jäckel WH (eds.): Die Protos-Studie. Ergebnisqualität stationärer Rehabilitation in 15 Kliniken. Darmstadt: Steinkopff 2000; 5.
28. Haaf HG: Reha-Erfolg – Ist die Reha überhaupt wirksam? In: Ergebnisqualität in der medizinischen Rehabilitation der Rentenversicherung. Berlin: DRV-Bund 2009; 33.
29. Schultz K, Seidl H, Jelusic D et al.: Effectiveness of pulmonary rehabilitation for patients with asthma: study protocol of a randomized controlled trial (EPRA). BMC Pulm Med 2017; 17: 49.
30. Jäckel WH, Cziske R, Gerdes N, Jacobi E: Überprüfung der Wirksamkeit stationärer Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen: eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie. Rehabilitation 1990; 29: 129–133.
31. Hüppe A, Steimann G, Janotta M, et al.: Auf dem Prüfstand: stationäre medizinische Rehabilitation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Rehabilitation 2016; 55: 248–55.
32. Reusch A, Weiland R, Gerlich C, et al.: Self-management education for rehabilitation inpatients suffering from inflammatory bowel disease: a cluster-randomized controlled trial. Health Educ Res 2016; 31: 782–91.
33. Hüppe A, Langbrandtner J, Raspe H: Inviting patients with inflammatory bowel disease to active involvement in their own care: a randomized controlled trial. Inflamm Bowel Dis 2014; 20: 1057–69.
34. Langbrandtner J, Hüppe A, Jessen P, et al.: Quality of care in inflammatory bowel disease: results of a prospective controlled cohort study in Germany (NETIBD). Clin Exp Gastroenterol 2017; 10: 215–27.
35. Hoffmann F, Koller D: Verschiedene Regionen, verschiedene Versichertenpopulationen? Soziodemografische und gesundheitsbezogene Unterschiede zwischen Krankenkassen. Gesundheitswesen 2017; 79: e1–e9.

Anschrift für die Verfasser

Dr. phil. Angelika Hüppe
 Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
 Universität zu Lübeck
 Ratzeburger Allee 160
 23538 Lübeck
 angelika.hueppe@uksh.de

Zitierweise

Hüppe A, Langbrandtner J, Lill C, Raspe H: The effectiveness of actively induced medical rehabilitation in chronic inflammatory bowel disease—results from a randomized controlled trial (MERCED). Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 89–96. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0089

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/it0620 oder über QR-Code

eMethodenteil, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/20m0089 oder über QR-Code



Berichtigung

Bei der Diskussion des Artikels „Psychopharmakotherapie im Alter“ von Thorsten Kratz und Co-Autoren im Deutschen Ärzteblatt vom 17. 1. 2020 (Heft 3) wurden zu dem Diskussionsbeitrag „Polypharmazie vermeiden“ von Rainer Burkhardt die Angaben zum Interessenkonflikt nicht korrekt wiedergegeben. Richtig ist: „Dr. Burkhardt erhielt Honorare für eine Autorenschaft im Rahmen einer Publikation, bei der ein Bezug zum Thema besteht von der MedLearning AG, München.“

MWR

Zusatzmaterial zu:

Wirksamkeit und Nutzen einer aktiv induzierten medizinischen Rehabilitation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (MERCED)

Angelika Hüppe, Jana Langbrandtner, Cassandra Lill, Heiner Raspe

Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 89–96. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0089

eLiteratur

- e1. Deutsche Rentenversicherung: Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung für Stoffwechsel und gastroenterologische Erkrankungen sowie Adipositas. 2011. https://deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinien_rehabeduerftigkeit_stoffwechsel_langfassung_.pdf;jsessionid=FE2BCAAED5D7A05E405C6C2AE6773B09.delivery2-7-replication?__blob=publicationFile&v=1 (last accessed on 12 November 2019).
- e2. Janke KH, Raible A, Bauer M, et al.: Questions on life satisfaction (FLZM) inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 343–53.
- e3. Ackermann H: BiAS für Windows. www.bias-online.de/ (last accessed on 12 November 2019).
- e4. Alshurafa M, Briel M, Akl EA, et al.: Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PLoS One* 2012; 7: e49163.
- e5. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, et al.: Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 663–8.
- e6. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P: When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials – a practical guide with flowcharts. *BMC Med Res Methodol* 2017; 17: 162.
- e7. Edgell SE, Noon SM: Effect of violation of normality on the t test of the correlation coefficient. *Psychological Bulletin* 1984; 95: 576–83.
- e8. Bortz J, Schuster C: *Statistik für Human und Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer 2010.
- e9. Lenhard W, Lenhard A: Calculation of effect sizes. www.psychometrica.de/effect_size.html (last accessed on 12 November 2019).
- e10. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW: Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41: 582–92.
- e11. Farin-Glattacker E, Kirschning S, Meyer T, Buschmann-Steinhage R: Partizipation an der Forschung – eine Matrix zur Orientierung. Stellungnahme des Ausschuss „Reha-Forschung“ der Deutschen Vereinigung für Rehabilitation (DVfR) und der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW). www.dvfr.de/fileadmin/user_upload/DVfR/Downloads/Fachausschuesse/Forschung/Partizipation_an_der_Forschung_%E2%80%93_eine_Matrix_zur_Orientierung.pdf (last accessed on 12 November 2019).

eTABELLE 1

Dropout-Analyse – Werte zur Baseline-Erhebung

Merkmale		Dropout (N = 99)		Completer (N = 431)		p-Wert
		valid N	N (%) / M (SD)	valid N	N (%) / M (SD)	
Geschlecht	weiblich	99	65 (65,7 %)	431	246 (57,1 %)	0,118
Alter in Jahren	18–30	99	22 (22,2 %)	431	75 (17,4 %)	0,343
	31–40		26 (26,3 %)		92 (21,3 %)	
	41–50		24 (24,2 %)		116 (26,9 %)	
	51–64		27 (27,3 %)		148 (34,3 %)	
Erwerbsstatus	in Vollzeit erwerbstätig	99	80 (80,8 %)	431	326 (75,6 %)	0,207
Schulbildung	maximal Hauptschule	93	8 (8,6 %)	429	52 (12,1 %)	0,501
	RS/POS/FOS		39 (41,9 %)		188 (43,8 %)	
	(Fach-)Abitur		46 (49,5 %)		189 (44,1 %)	
Wohngebiet	Kernstädte	99	33 (33,3 %)	430	136 (31,6 %)	0,614
	verdichtetes Umland		36 (36,4 %)		182 (41,3 %)	
	ländliches Umland		14 (14,1 %)		60 (14,0 %)	
	ländlicher Raum		16 (16,2 %)		52 (12,1 %)	
Diagnose	Morbus Crohn	99	59 (59,6 %)	431	229 (53,1 %)	0,418
	Colitis ulcerosa		37 (37,4 %)		192 (44,5 %)	
	Colitis indeterminata		3 (3,0 %)		10 (2,3 %)	
Erkrankungsdauer	in Jahren	99	11,4 (9,1)	426	14,0 (10,2)	0,022
Krankheitsverlauf „in den vergangenen Jahren“	in Remission	99	11 (11,1 %)	423	53 (12,5 %)	0,148
	Schub-/Ruhephasen wechseln		42 (42,4 %)		218 (51,5 %)	
	Krankheit ständig/zunehmend aktiv		46 (46,5 %)		152 (35,9 %)	
Krankheitsaktivität während der vergangenen 7 Tage (GIBDI*)	Remission (0–3)	93	22 (23,7 %)	394	113 (28,7 %)	0,301
	leichte (4–7)		44 (47,3 %)		187 (47,5 %)	
	mittlere (8–11)		21 (22,6 %)		83 (21,1 %)	
	schwere (ab 12)		6 (6,5 %)		11 (2,8 %)	
Operation wegen CED	jemals (ja)	98	34 (34,7 %)	429	134 (31,2 %)	0,507
Rehabilitation wegen CED	jemals (ja)	99	33 (33,3 %)	431	173 (40,1 %)	0,210
Medikamenteneinnahme in den vergangenen 3 Monaten (ja)	5-Aminosalicylate	99	52 (52,5 %)	431	231 (53,6 %)	0,847
	Kortikosteroide		42 (42,4 %)		184 (42,7 %)	0,961
	Immunsuppressiva		26 (26,3 %)		115 (26,7 %)	0,932
	Biologika		37 (37,4 %)		166 (38,5 %)	0,833
	keine		6 (6,1 %)		16 (3,7 %)	0,291
Anzahl CED-bedingter Facharztbesuche	vergangene 12 Monate	99	20,1 (18,2)	431	18,6 (16,2)	0,409
Zufriedenheit mit CED-Versorgung	0–10	99	5,8 (2,5)	430	6,3 (2,5)	0,107
soziale Teilhabe einschränkung (IMET)	0–90	98	36,4 (18,6)	430	33,8 (18,9)	0,212
Selbstmanagement (heiQ-Skalen) (1–4)	Selbstüberwachung/ Krankheitsverständnis	97	3,0 (0,4)	422	3,0 (0,5)	0,519
	konstruktive Einstellung	99	3,1 (0,5)	428	3,1 (0,5)	0,824
	emotionales Befinden (je höher, umso geringer)	98	2,5 (0,7)	429	2,4 (0,7)	0,090
Ausmaß der Informiertheit über CED (NRS)	0–10	99	6,3 (2,6)	431	6,7 (2,4)	0,217
aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-VAS)	0–100	97	60,0 (18,8)	429	62,0 (16,3)	0,282

Merkmale		Dropout (N = 99)		Completer (N = 431)		p-Wert
		valid N	N (%) / M (SD)	valid N	N (%) / M (SD)	
Vitalität (SF-36)	0–100	98	32,7 (16,8)	430	36,1 (17,5)	0,081
psychischer Distress (PHQ-4)	0–12	97	4,8 (2,6)	428	4,4 (2,7)	0,138
AU-Tage in vergangenen 3 Monaten	0–90	97	13,3 (21,2)	422	11,3 (17,1)	0,325
ungünstige subjektive Erwerbsprognose	SPE ≥ 2	99	50 (50,5 %)	429	225 (52,4 %)	0,727

AU, Arbeitsunfähigkeit; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; EQ-VAS, European Quality of Life – visuelle Analogskala; FOS, Fachoberschule; GIBDI, German Inflammatory Bowel Disease Activity Index (*bei Stoma und Colitis Indeterminata nicht berechenbar); heiQ, Health Education Impact Questionnaire; IMET, Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe; M, Mittelwert; N, Anzahl gültiger Fälle; NRS, numerische Ratingskala; PHQ-4, Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform mit 4 Items); POS, Polytechnische Oberschule; RS, Realschule; SD, Standardabweichung; SF-36, Short Form 36 Fragebogen; SPE, subjektive Prognose der Erwerbsfähigkeit

eTABELLE 2

Begleitende ITT-Analyse für das primäre Outcome (soziale Teilhabe einschränkung) unter Nutzung verschiedener Imputationsmethoden

Imputationsverfahren	N (IG/KG)	ΔT0-T1 IG	ΔT0-T1 KG	p-Wert	ES [95%-KI]
last observation carried forward* ¹	267/261	5,77 (18,90)	2,44 (15,85)	0,029	0,19 [0,02; 0,36]
best/worst Szenario* ²	267/261	7,91 (18,66)	2,93 (15,81)	0,001	0,29 [0,12; 0,46]
worst/best Szenario* ³		6,40 (18,71)	4,09 (16,03)	0,128	0,13 [-0,04; 0,30]
multiple Imputation* ⁴	268/262	7,29 (22,86)	2,98 (18,90)	0,017	0,21 [0,04; 0,38]
keine Imputation (CCA)	210/219	7,33 (21,05)	2,92 (17,31)	0,018	0,23 [0,04; 0,42]

*¹ Baselinewerte ersetzen die fehlenden Werte bei der 12-Monats-Katamnese.

*² best/worst Szenario: fehlende Fälle in der IG ersetzt durch die mittlere Veränderung der IG-Responder, die in Reha waren („best“: Verbesserung 10 Punkte);

fehlende Fälle in der KG ersetzt durch die mittlere Veränderung der KG-Responder, die nicht in Reha waren („worst“: Verbesserung 3 Punkte)

*³ worst/best Szenario: fehlende Fälle in der IG ersetzt durch die mittlere Veränderung der KG-Responder, die nicht in Reha waren („worst“: Verbesserung 3 Punkte);

fehlende Fälle in der KG ersetzt durch die mittlere Veränderung der IG-Responder, die in Reha waren („best“: Verbesserung um 10 Punkte)

*⁴ multiple Imputation mit „Markov chain Monte Carlo“-Methode (MCMC), 50 Imputationen, 10 Iterationen, im Modell alle Zielparameter sowie Alter, Geschlecht, Schulbildung und Krankheitsdauer

CCA, „complete case“-Analyse; ES, Effektstärke; IG, Interventionsgruppe; ITT-Analyse, „intention to treat“-Analyse; KG, Kontrollgruppe; KI, Konfidenzintervall;

T0, Baseline; T1, Follow-up; Δ, Differenzwert

eTABELLE 3

Stichprobencharakteristika zu Studienbeginn (Subgruppenanalyse: Rehabilitanden in IG versus Nicht-Rehabilitanden in KG)

Merkmale		IG (N = 112)		KG (N = 205)		p-Wert
		valid N	N (%) / M (SD)	valid N	N (%) / M (SD)	
Geschlecht	weiblich	112	66 (58,9 %)	205	11 (54,6 %)	0,461
Alter	18–30	112	14 (12,5 %)	205	41 (20,0 %)	0,201
	31–40		22 (19,6 %)		49 (23,9 %)	
	41–50		36 (32,1 %)		53 (25,9 %)	
	51–64		40 (35,7 %)		62 (30,2 %)	
Erwerbsstatus	erwerbstätig ja	112	112 (100 %)	205	205 (100 %)	1
	in Vollzeit		85 (75,9 %)		160 (78,0 %)	0,536
Schulbildung	Hauptschule/kein Abschluss	112	12 (10,7 %)	203	24 (11,8 %)	0,746
	RS/POS/FOS		53 (47,3 %)		87 (42,9 %)	
	(Fach-)Abitur		47 (42,0 %)		92 (45,3 %)	
Wohnregion	Kernstädte	112	36 (32,1 %)	204	69 (33,8 %)	0,978
	verdichtetes Umland		46 (41,1 %)		83 (40,7 %)	
	ländliches Umland		14 (12,5 %)		26 (12,7 %)	
	ländlicher Raum		16 (14,3 %)		26 (12,7 %)	
Diagnose	Morbus Crohn	112	62 (55,4 %)	205	102 (49,8 %)	0,243
	Colitis ulcerosa		50 (44,6 %)		99 (48,3 %)	
	Colitis indeterminata		0 (0,0 %)		4 (2,0 %)	
Krankheitsverlauf „in den vergangenen Jahren“	in Remission	109	9 (8,3 %)	202	26 (12,9 %)	0,436
	Schub-/Ruhephasen wechseln		59 (54,1 %)		108 (53,5 %)	
	zunehmend/ständig aktiv		41 (37,6 %)		68 (33,7 %)	
Erkrankungsdauer	in Jahren	109	14,6 (10,3)	205	13,1 (9,8)	0,210
Krankheitsaktivität während der vergangenen 7 Tage (GIBDI*)	keine (0–3)	104	27 (26,0 %)	189	57 (30,2 %)	0,877
	leichte (4–7)		52 (50,0 %)		91 (48,1 %)	
	mittlere (8–11)		23 (22,1 %)		37 (19,6 %)	
	schwere (≥ 12)		2 (1,9 %)		4 (2,1 %)	
Operation wegen CED	jemals (ja)	112	34 (30,4 %)	205	63 (30,7 %)	0,945
Rehabilitation wegen CED	jemals (ja)	112	39 (34,8 %)	205	74 (36,1 %)	0,821
Medikamenteneinnahme in den vergangenen 3 Monaten (ja)	5-Aminosalicylate	112	62 (55,4 %)	205	108 (52,7 %)	0,648
	Kortikosteroide		51 (45,5 %)		85 (41,5 %)	0,484
	Immunsuppressiva		23 (20,5 %)		58 (28,3 %)	0,130
	Biologika		42 (37,5 %)		76 (37,1 %)	0,940
	keine		4 (3,6 %)		9 (4,4 %)	0,725
CED-bedingte Facharztbesuche	vergangene 12 Monate	112	18,9 (13,0)	205	17,7 (16,0)	0,506
Zufriedenheit mit CED-Versorgung	NRS (0 = gar nicht zufrieden; 10 = sehr zufrieden)	112	6,1 (2,6)	205	6,3 (2,5)	0,550

CCA, „complete case“-Analyse; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; FOS, Fachoberschule; GIBDI, German Inflammatory Bowel Disease Activity Index (* bei Stoma und Colitis indeterminata nicht berechenbar); IG, Interventionsgruppe; KG, Kontrollgruppe; M, Mittelwert; N, Anzahl gültiger Fälle; NRS, numerische Ratingskala; POS, Polytechnische Oberschule; RS, Realschule; SD, Standardabweichung

eTABELLE 4

Ergebnisse der Subgruppenanalyse (IG: 112 Rehabilitanden versus KG: 205 Nicht-Rehabilitanden)

Outcome	Gruppe	N	T0	T1	Δ T0-T1	Unterschied ΔIG vs. ΔKG	
			M (SD)	M (SD)		p-Wert* ¹	ES* ² [95%-KI]
primärer Zielparameter							
soziale Teilhabe einschränkung (IMET) (0–90) (höhere Werte = schlechter)	IG	112	35,37 (19,25)	25,43 (20,13)	9,94 (22,60)	0,005	0,36 [0,13; 0,60]
	KG	203	32,44 (17,91)	29,46 (19,97)	2,98 (17,02)		
sekundäre Zielparameter							
Krankheitsaktivität (GIBDI* ³) (0–18) (höhere Werte = schlechter)	IG	101	5,54 (2,70)	3,50 (2,69)	2,04 (3,34)	<0,001	0,59 [0,34; 0,84]
	KG	173	5,15 (2,79)	4,97 (3,20)	0,17 (3,06)		
Selbstüberwachung/Krankheitsverständnis (heiQ-Skala) (1–4) (höhere Werte = besser)	IG	112	2,96 (0,39)	3,25 (0,35)	0,29 (0,40)	<0,001	0,44 [0,20; 0,67]
	KG	196	2,99 (0,47)	3,11 (0,45)	0,12 (0,38)		
konstruktive Einstellung (heiQ-Skala) (1–4) (höhere Werte = besser)	IG	112	3,12 (0,53)	3,34 (0,48)	0,22 (0,48)	0,005	0,34 [0,10; 0,57]
	KG	197	3,14 (0,54)	3,21 (0,57)	0,06 (0,47)		
emotionales Wohlbefinden (heiQ-Skala) (1–4) (höhere Werte = schlechter)	IG	109	2,38 (0,67)	1,99 (0,61)	-0,39 (0,64)	<0,001	0,47 [0,24; 0,71]
	KG	200	2,36 (0,65)	2,26 (0,64)	-0,10 (0,60)		
psychischer Disstress (PHQ-4) (0–12) (höhere Werte = schlechter)	IG	112	4,48 (2,79)	2,82 (2,30)	1,66 (2,77)	<0,001	0,47 [0,23; 0,70]
	KG	201	4,21 (2,72)	3,78 (2,68)	0,43 (2,55)		
Vitalität (SF-36) (0–100) (höhere Werte = besser)	IG	112	35,05 (15,92)	49,64 (19,45)	-14,60 (20,69)	<0,001	0,63 [0,40; 0,87]
	KG	204	36,74 (17,74)	39,49 (20,53)	-2,75 (17,56)		
Ausmaß der Informiertheit über CED (NRS 0–10)	IG	112	6,48 (2,31)	7,81 (1,95)	-1,33 (2,55)	0,002	0,41 [0,17; 0,64]
	KG	204	6,73 (2,37)	7,17 (2,47)	-0,44 (1,98)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-VAS) (0–100) (höhere Werte = besser)	IG	111	59,98 (16,65)	71,40 (16,61)	-11,41 (19,46)	<0,001	0,56 [0,32; 0,79]
	KG	204	63,46 (15,76)	65,03 (18,24)	-1,57 (16,73)		
aktueller Gesundheitszustand zu T1 (im Vergleich zu T0) viel/etwas besser	IG	112	82 (73,2%)		<0,001	OR = 5,6 [3,4; 9,4]	
	KG	205	67 (32,7%)				
Erwerbsstatus zu T1 erwerbstätig ja	IG	112	101 (90,2%)		0,345	OR = 0,7 [0,3; 1,5]	
	KG	205	191 (93,2%)				
negative subjektive Erwerbsprognose (SPE) zu T1 Score ≥ 2	IG	107	41 (38,3%)		0,080	OR = 0,7 [0,4; 1,1]	
	KG	201	98 (48,8%)				
Anzahl AU-Tage* ⁴ in den vergangenen 3 Monaten (0–90)	IG	99	12,32 (18,52)	9,34 (20,44)	2,98 (26,26)	0,201	0,16 [-0,09; 0,41]
	KG	182	9,14 (14,28)	9,75 (19,18)	-0,62 (20,14)		

*¹ Nicht adjustiert; für sekundäre Outcomes sind bei Bonferroni-Adjustierung erst p-Werte ≤ 0,004 statistisch signifikant.

*² Cohen's d mit Nenner als mittlere gepoolte SD und korrigiert für unterschiedliche Gruppengröße; positiver d-Wert = Vorteil IG, negativer Wert = Vorteil KG

*³ GIBDI für Stoma und Colitis indeterminata nicht berechenbar.

*⁴ Ausgeschlossen sind zu T1 diejenigen, die nicht mehr erwerbstätig sind.

AU, Arbeitsunfähigkeit; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; EQ-VAS, European Quality of Life – visuelle Analogskala; ES, Effektstärke; GIBDI, German Inflammatory Bowel Disease Activity Index; heiQ, Health Education Impact Questionnaire; KG, Kontrollgruppe; KI, Konfidenzintervall; IG, Interventionsgruppe; IMET, Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe; M, Mittelwert; N, Anzahl gültiger Werte; NRS, numerische Ratingskala; OR: Odds Ratio unter Kontrolle der Ausgangslagenverteilung; PHQ-4, Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform mit 4 Items); SD, Standardabweichung; SF-36, Short-Form-36 Fragebogen; SPE, subjektive Prognose der Erwerbsfähigkeit (ohne bereits Berentete); T0, Baseline; T1, Follow-up

eTABELLE 5

Versorgung außerhalb des Reha-Sektors („complete cases“)

Merkmale		IG (N = 211)		KG (N = 220)		p-Wert
		valid N	N (%) / M (SD)	valid N	N (%) / M (SD)	
Daten zur Ausgangslage (T0)						
Medikamenteneinnahme in den vergangenen 3 Monaten (ja)	5-Aminosalizylate	211	114 (54,0 %)	220	117 (53,2 %)	0,860
	Kortikosteroide		92 (43,6 %)		92 (41,8 %)	0,708
	Immunsuppressiva		54 (25,6 %)		61 (27,7 %)	0,616
	Biologika		82 (38,9 %)		84 (38,2 %)	0,885
	keine		6 (2,8 %)		10 (4,5 %)	0,350
Operation wegen CED	vergangene 12 Monate (ja)	210	19 (9,1 %)	219	19 (8,6 %)	0,685
KH-Aufenthalt wegen CED	vergangene 12 Monate (ja)	211	71 (33,6 %)	220	65 (29,5 %)	0,359
Facharztbesuche in den vergangenen 12 Monaten wegen CED	N Kontakte insgesamt	211	19,1 (16,0)	220	18,1 (16,4)	0,498
	n Kontakte Gastroenterologe	204	5,8 (5,9)	209	6,1 (6,8)	0,619
Nutzung nichtärztlicher Behandlungen/ Beratungen wegen CED (vergangene 12 Monate)	0	211	76 (36,0 %)	219	78 (35,6 %)	0,924
	1–2		92 (43,6 %)		93 (42,5 %)	
	3+		43 (20,4 %)		48 (21,9 %)	
Daten zur Nachbefragung (T1)						
Medikamenteneinnahme in vergangenen 3 Monaten (ja)	5-Aminosalizylate	210	99 (47,1 %)	218	99 (45,4 %)	0,720
	Kortikosteroide		58 (27,6 %)		68 (31,2 %)	0,417
	Immunsuppressiva		39 (18,6 %)		51 (23,4 %)	0,221
	Biologika		88 (41,9 %)		90 (41,3 %)	0,896
	keine		10 (4,8 %)		14 (6,4 %)	0,455
Operation wegen CED	vergangene 12 Monate (ja)	208	19 (9,1 %)	217	12 (5,5 %)	0,153
KH-Aufenthalt wegen CED	vergangene 12 Monate (ja)	210	44 (21,0 %)	217	41 (18,9 %)	0,594
Facharztbesuche in den vergangenen 12 Monaten wegen CED	N Kontakte insgesamt	210	16,8 (18,7)	220	16,7 (16,5)	0,938
	n Kontakte Gastroenterologe	203	5,0 (5,5)	210	5,4 (6,0)	0,436
Nutzung nichtärztlicher Behandlungen/ Beratungen wegen CED (vergangene 12 Monate)	0	211	88 (41,7 %)	220	100 (45,5 %)	0,728
	1–2		83 (39,3 %)		82 (37,3 %)	
	3+		40 (19,0 %)		38 (17,3 %)	

CED, chronisch entzündliche Darmerkrankungen; IG, Interventionsgruppe; KG, Kontrollgruppe; KH, Krankenhaus; M, Mittelwert; N, Anzahl gültiger Werte; SD, Standardabweichung; T0, Baseline; T1, Follow-up

eTABELLE 6

Vergleich der MERCED-Stichprobe mit anderen CED-Studienstichproben

Merkmale	PROCED (4) N = 514	CEDnetz (34) N = 349	PACED (32) N = 537	CEDreha (31) N = 250	MERCED N = 431
Baseline-Daten aus dem Jahr ...	2011	2013	2011	2013	2017
Rekrutierung über ...	1 KK	FA-Praxen	Reha-Klinik	Reha-Klinik	4 KK
Geschlecht (weiblich)	55 %	60 %	66 %	61 %	57 %
Alter in Jahren	42	43	43	45	43
Schulbildung (max. HS)	13 %	21 %	22 %	17 %	12 %
erwerbstätig	80 %	80 %	84 %	84 %	100 %
Diagnose (CU/MC/CI)	50/50/0 %	44/52/3 %	48/50/2 %	51/47/2 %	45/54/2 %
Krankheitsdauer in Jahren	12,9	12,4	12,6	12,1	14,0
Krankheitsverlauf in den vergangenen Jahren					
– nach Schüben jetzt Remission	30 %	39 %	11 %	20 %	13 %
– Wechsel Schub/Ruhephase	46 %	39 %	49 %	42 %	52 %
– ständig bzw. zunehmend aktiv	24 %	22 %	40 %	38 %	36 %
Einnahme von Biologika	8 %	37 %	29 %	29 %	39 %
keine Reha in den vergangenen 4 Jahren	82 %	83 %	n. e.	80 %	79 %
Zufriedenheit mit CED-Versorgung (0–10)	6,9	8,1	n. e.	6,6	6,3
soziale Teilhabebeeinträchtigung (IMET)	18,7	20,6	n. e.	34,9	33,8
Krankheitsaktivität (GIBDI*)	3,5	3,2	4,6	4,4	5,4
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-VAS)	70,5	71,6	n. e.	60,7	60,0
negative Erwerbsprognose unter Erwerbstätigen (SPE \geq 2)	29 %	25 %	n. e.	57 %	51 %
Ausmaß der Informiertheit (0–10)	7,1	8,1	n. e.	6,6	6,7

CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; CI, Colitis indeterminata; CU, Colitis ulcerosa; EQ-VAS, European Quality of Life – visuelle Analogskala; FA-Praxen, gastroenterologische Facharztpraxen; GIBDI, German Inflammatory Bowel Disease Activity Index (*bei Stoma und Colitis indeterminata nicht berechenbar); HS, Hauptschulabschluss; IMET, Index zur Messung von Einschränkungen der Teilhabe; KK, Krankenkasse; MC, Morbus Crohn; N, Anzahl; n. e., nicht erfasst; SPE, subjektive Prognose der Erwerbsfähigkeit

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).