Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel Mukoviszidose

VEMSE-CF

Ein Förderkennzeichen wurde nicht vergeben. Der Bescheid über die Gewährung einer Bundeszuwendung aus Kapital 1501 Titel 54401 des Bundesverwaltungsamtes v. 15.7.2011 trägt das Aktenzeichen II A5-2511FSB501. Der Bescheid wurde zuletzt geändert durch Änderungsbescheid vom 8.12.2014 AZ ZMV I 5-2511FSB501.

Sachbericht (Studienabschlussbericht) gemäß Studienprotokoll VEMSE-CF, Version 1.7, vom 30.04.2012

<u>Leiter und Leiterin des Projekts</u>: Dr. Andreas L.G. Reimann

(November 2011 bis Januar 2015)

Dr. Uta Düesberg

(Februar 2015 bis Dezember 2016) Mukoviszidose Institut gGmbH

In den Dauen 6 D-53117 Bonn

Tel.: 0228 98780 45 / Fax: 0228 98780 77

Email: <u>udueesberg@muko.info</u>

Autorinnen und Autoren des initialen Abschlussberichts Abgabe im Dezember 2016:

Dr. Andreas L.G. Reimann, Dr. Uta Düesberg, Prof. Dr. Lutz Goldbeck,

Prof. Dr. Helge Hebestreit, Dr. Eberhard Heuer, Dr. Sybille Junge, Dr. Christina Smaczny

Autorinnen und Autoren des überarbeiteten Abschlussberichts Abgabe im Dezember 2018:

Dr. Corinna Moos-Thiele, Dr. Hildegard Christ, Dr. Eberhard Heuer, Dr. Sybille Junge,

Dr. Christina Smaczny, Prof. Dr. Helge Hebestreit

I. Titel und Verantwortliche

a. Projektmitarbeitende (2011-2016)

Leiter und Leiterin des Gesamtprojekts

Dr. Andreas Reimann (bis Januar 2015)
Dr. Uta Düesberg (Februar 2015 bis Dezember 2016)
Mukoviszidose Institut gGmbH
In den Dauen 6
D-53117 Bonn

Teilprojekt Case Management

Dr. Andreas Reimann, Mukoviszidose Institut gGmbH Thomas Berg, Mukoviszidose Institut gGmbH

Teilprojekt CF-Versorgung in den Zentren

Dr. med. Sibylle Junge, CF Ambulanz Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin MH Hannover Dr. med. Hans Eberhard Heuer, CF-Zentrum Hamburg-Altona Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. med. Christina Smaczny, Christiane Herzog CF-Zentrum, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Teilprojekte psychosoziale Betreuung und psychosoziale / psychologische Evaluation

Prof. Dr. Dipl. Psych. Lutz Goldbeck, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie Sektion Psychotherapieforschung und Verhaltensmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Teilprojekt Sporttherapeutische Unterstützung

Prof. Dr. med. Helge Hebestreit, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Würzburg

Teilprojekt Datenerhebung aus Register

Dipl. Math. Paul Wenzlaff, Zentrum für Qualität in der Medizin, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen (bis Sommer 2013)

Dipl. Math. Birgitt Wiese, Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur, Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Hochschule Hannover (bis Dezember2016)

Teilprojekt Kontrollambulanzen

Kontrollambulanzen

Aachen - CF-Ambulanz - Luisenhospital Aachen - CF-Ambulanz für Erwachsene, Innere Medizin

Augsburg - Josefinum Krankenhaus für Kinder und Jugendliche - CF- Ambulanz

Berlin - CF-Ambulanz - Sana Klinikum Lichtenberg - CF-Ambulanz

Bielefeld - Ev. Krankenhaus Bielefeld gGmbH - Kinderpneumologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Düsseldorf - Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf - Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie

Münster - CF-Ambulanz - Universitätsklinikum Münster - Mukoviszidose Ambulanz Münster

Freiburg - Zentrum für Kinder und Jugendmedizin - Mukoviszidose Ambulanz Freiburg

Gießen - CF-Ambulanz - Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - CF-Ambulanz für Erwachsene

Heilbronn - SLK-Kliniken Heilbronn GmbH - Kinderklinik Heilbronn

Homburg - CF-Ambulanz - Medizinische Universitätsklinik des Saarlandes - CF-Ambulanz für Erwachsene

Prof. Dr. Griese; Klinikum der Universität München - Christiane-Herzog-Ambulanz

Potsdam - CF-Ambulanz - Ernst von Bergmann Klinikum - CF-Ambulanz, Klinik für Kinder und Jugendmedizin

Prof. Dr. Helge Hebestreit; Universitäts-Kinderklinik Würzburg - Christiane Herzog Ambulanz für Mukoviszidosekranke

Teilprojekt Gesundheitsökonomische Evaluation

Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg, herescon GmbH (bis Sommer 2014)

Laufzeit: 1.8.2011 – 31.12.2016

Fördersumme aus Bundesmitteln: 824.974 €

b. Datenanalyse und Abschlussbericht (2017-2018)

Dr. Corinna Moos-Thiele, Mukoviszidose gGmbH (Draft of Manuscript und Koordination) Prof. Dr. Helge Hebestreit, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Würzburg (Wissenschaftliche Begleitung und Mitarbeit am Draft)

Dr. rer. medic. M. Sc. Hildegard Christ, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Universität zu Köln (statistische Beratung)

und

Dr. med. Sibylle Junge, CF Ambulanz Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin MH Hannover Dr. med. Hans Eberhard Heuer, CF-Zentrum Hamburg-Altona Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. med. Christina Smaczny, Christiane Herzog CF-Zentrum, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Finanzierung und Koordination der Projektrealisierung

Die Finanzierung erfolgt durch eine Zuwendung des Bundesministeriums für Gesundheit und aus Eigenmitteln der Mukoviszidose Institut gGmbH, die wiederum im Wesentlichen durch Zuwendungen des Mukoviszidose e.V. (Spendenmittel) aufgebracht werden.

Die Koordination erfolgte durch die Mukoviszidose Institut gGmbH, dem Forschungs- und Entwicklungsbereich des Mukoviszidose e.V.

Hinweis zur Gliederung dieses Berichts:

Die Gliederung orientiert sich an der vom Projektträger DLR vorgegebenen Struktur für Abschlussberichte für vom BMG geförderte Projekte (Version Oktober 2016). Allerdings soll den Besonderheiten einer Versorgungsforschungsstudie Rechnung getragen werden. Hierzu gehört die Darstellung nach PICO-Schema (Population, Intervention, Controls, Outcomeparameter) sowie die Darstellung von Datenschutz und Ethik-Aspekten und ein Verzeichnis der verwendeten Literatur.

Um diesen Besonderheiten Rechnung zu tragen, haben wir uns zu folgender Gliederung entschlossen:

Römische Ziffern stehen für die jeweiligen Abschnitte der Gliederung des pt-DLR. Darunter sind dann in durchnummerierten arabischen Ziffern die jeweiligen Gliederungspunkte eines Studienabschlussberichtes für eine Versorgungsforschungsstudie gefasst.

II Inhaltsverzeichnis

I.	Titel und Verantwortliche	2
	a. Projektmitarbeitende (2011-2016)	2
	b. Datenanalyse und Abschlussbericht (2017-2018)	3
	Finanzierung und Koordination der Projektrealisierung	4
II	Inhaltsverzeichnis	5
	Tabellenverzeichnis	9
	Abbildungsverzeichnis	12
	Anhänge	13
	Abkürzungsverzeichnis	
III	Zusammenfassung	16
IV	Einleitung	
1	Ausgangslage des Projekts	
2	Ziele des Projekts	
3	Projektstruktur	
V	Erhebungs- und Auswertungsmethodik	
4	Studiendesign	
5	Studienpopulation und teilnehmende Zentren	
5.1	Fallzahlkalkulation	
5.2	Einschlusskriterien und zusätzliche Interventionen der Interventionsgruppe	
5.2.		
5.2.	2 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten	26
5.2.	3 Zusätzliche Interventionen neben der Standardtherapie	27
5.2.	4 Individuelle Behandlungsvereinbarungen (IBV)	27
5.2.	5 externes Case-Management	27
5.2.	5.1 Patientenschulung	28
5.2.	5.2 Adhärenz Förderung	28
5.2.	5.3 Supportive psychologische Beratung	29
5.2.	5.4 Sozialarbeit und sozialrechtliche Beratung	29
5.2.	5.5 Sportwissenschaftliche Beratung	29
5.2.	1 /	
	sambulanzen	30
5.3	Einschlusskriterien und Therapiedefinition der Kontrollgruppe	31
5.3.	1 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Zentren	31
5.3.	2 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten	31
5.3.	3 Therapiedefinition der Kontrollbedingungen	32
5.4	Studienabbruch-Kriterien	32
6	Studienendpunkte	33

6.1	Primärer Endpunkt	33
6.2	Sekundäre Endpunkte (medizinisch und psychosozial)	34
6.3	Sekundäre Endpunkte (gesundheitsökonomische Evaluation)	35
6.4	Explorative Endpunkte zum primären Endpunkt	35
7 U	Intersuchungsmethoden	36
8 A	ngaben zur Auswertung, Datenerhebung, Datenmanagement	37
9 A	ngaben zum Datenschutzkonzept und ethische Belange	38
9.1	Datenschutzkonzept zum Umgang mit den medizinischen Daten	38
9.2	Datenschutzkonzept zum Umgang mit den psychosozialen Daten	39
9.3	Datenschutz bei der gesundheitsökonomischen Evaluation	40
9.4	Datenschutz im Case Management und in der Projektsteuerung	40
9.5	Begutachtung des Prüfplans durch die Ethikkommissionen	40
9.6	Änderungen und Ergänzungen des Prüfplans	40
9.7	Patientinnen und Patienten und Elterninformationen	41
9.8	Datenschutzerklärung	41
9.9	Qualitätssicherung	41
9.9.1	Anerkennungsverfahren für CF-Einrichtungen	41
9.9.2	Angewandte Qualitätskriterien	42
9.10	Versicherung	43
9.11	Teilnahme an anderen Studien	43
VI	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	44
VII	Ergebnisse	46
10 S	tatistische Methoden	46
11 A	uswertung der erhobenen Daten	47
11.1	Population beider Gruppen	47
11.2	Beschreibung der Dropout-Gruppe	50
11.2.1	Mortalität, verstorbene Patientinnen und Patienten im Studienzeitraum	51
11.2.2	Lungentransplantationen innerhalb des Studienzeitraums	52
11.2.3	Charakteristika der Complete Cases und Dropouts bei Studieneintritt	52
11.3	Stichprobenbeschreibung der Intention-to-Treat Population der Interventions- und Kontrollgruppe	54
11.4	Ergebnisse bezüglich des primären Endpunktes	
11.5	Explorative Analysen bezüglich der routinemäßigen Visiten mit Bestimmung von Lungenfunktion und Body Mass Index	
11.5.1	Anteil der Routinevisiten in Kategorien	
	Häufigkeiten aller dokumentierten Termine im Projektzeitraum	
	Routinevisiten vor und während des Interventionszeitraumes der Interventions-	
11.5.5	gruppegruppe	59
11 5 /	Explorative Analyse des primären Endpunktes "Routinevisiten" im adjustierten	
11.5.4	Modell	50

11.5.5	Zusammenhang zwischen dem dichotomisierten primären Endpunkt und Behandlungsgruppe (Odds Ratio)	. 60
11.6	Individuelle Behandlungsvereinbarungen und geplante Maßnahmen der Interventionsgruppe	. 61
11.7	Ergebnisse bezüglich der sekundären Endpunkte (medizinisch)	. 63
11.7.1	Veränderung der Lungenfunktion sowie Body Mass Index der Interventions- und Kontrollgruppe	. 63
11.7.2	Veränderung der Lungenfunktion sowie des Body Mass Index in den verschiedenen Altersgruppen der Interventions- und Kontrollgruppe	. 65
11.7.3	Veränderungen des Patientenanteils mit einer Lungenfunktion FEV₁%Soll unter bzw. über 80% während der Intervention	. 66
11.7.4	Veränderungen des Patientenanteils mit einem Body Mass Index (z-Score) unter bzw. über -1 während der Intervention	
11.7.5	Anteil der Patientinnen und Patienten mit chronischer <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Besiedelung	. 69
11.8	Ergebnisse bezüglich der sekundären psychosozialen Endpunkte	. 69
11.8.1	Therapieadhärenz	
11.8.2	Lebensqualität	. 72
11.8.3	Psychische Belastung	. 79
11.8.4	Behandlerzufriedenheit	. 84
11.9	Ergebnisse bezüglich der sekundären Endpunkte (gesundheitsökonomische Evaluationen)	. 88
11.10	Sportliche Aktivitäten der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe	. 89
11.11	Qualitative Beobachtungen der VEMSE-CF Interventionsteams	. 91
VIII	Diskussion der Ergebnisse und Gesamtbeurteilung	. 93
	zugnahme zu der Fragestellung	
13 Di	skussion	
13.1	Methoden Diskussion	
	Cluster-Analyse und Fallzahlberechnung	
13.1.2	Intervention und Interventionszeitraum	. 95
13.1.3	Interventionsambulanzen sowie -patientinnen und -patienten	. 95
13.1.4	Kontrollgruppenrekrutierung	. 96
13.1.5	Dropout	. 97
13.1.6	Messmethoden	. 97
13.1.7	Gesundheitsökonomie und Datenbankdokumentation	. 99
13.2	Ergebnisdiskussion	100
13.2.1	primärer Endpunkt "Routinevisiten"	100
13.2.2	Verteilung der Maßnahmen gemäß individuellen Behandlungsvereinbarungen	102

13.2.	3 Medizinische sekundäre Endpunkte	103
13.2.	4 Altersspezifische Darstellung der Ergebnisse	105
13.2.	5 Psychosoziale sekundäre Endpunkte	106
13.2.	6 Sportwissenschaftliche Befragung	109
13.2.	7 Beobachtungen der Interventionsambulanzen	109
13.2.	8 Zusammenfassung	109
IX	Gender Mainstreaming Aspekte	111
Χ	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	112
ΧI	Verwertung der Projektergebnisse: Nachhaltigkeit und Transferpotential Übertragbarkeit auf die Regelversorgung bei Mukoviszidose und bei anderen	
	seltenen Erkrankungen	113
XII	Literatur	114
14 I	Publikations verzeichnis	114
15 \	Verwendete Literatur	115

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Aufteilung der Patientinnen und Patienten (N=318) auf die teilnehmenden
	Studienzentren nach Interventions- und Kontrollgruppe getrennt
Tabelle 2:	Darstellung der Mortalität im Interventionszeitraum der Interventions- und
	Kontrollgruppe51
Tabelle 3:	Darstellung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Lungentransplantation
	bzw. Aufnahme auf die Warteliste im Interventionszeitraum getrennt nach
	Gruppenzugehörigkeit zu der Interventionsgruppe (IG), Kontrollgruppe (KG) und
	für die Gesamtpopulation
Tabelle 4:	Anthropometrische Daten der complete Case Interventions- und Kontrollgruppe wie
	auch der Dropout Interventions- und Kontrollgruppe53
Tabelle 5:	Alter, Lungenfunktion und Body Mass Index der Interventions- und Kontrollgruppe bei
	Studienbeginn
Tabelle 6:	Anzahl der Probandinnen und Probanden pro Quartal ohne Dropout sowie Häufigkeit
	der Routinevisiten pro Quartal56
Tabelle 7:	Quartale mit Routinevisiten in der Interventions- und der Kontrollgruppe während des
	Projektzeitraums
Tabelle 8:	Absolute Zahl an Visiten mit Messung der FEV ₁ %Soll und des BMI pro
	Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe
	während des Projektzeitraums58
Tabelle 9:	Routinevisiten während der Intervention sowie die Routinevisiten vor der Intervention
	der Interventionsgruppe (retrospektiv)
Tabelle 10:	Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variablen "Anteil der
	Quartalsvisiten %" und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter", "Lungenfunktion
	(FEV ₁ %Soll)" und "Body Mass Index"60
Tabelle 11:	Dichotomisierung der Routinevisiten der Interventions- und Kontrollgruppe (≥ 90%). 60
Tabelle 12:	Binär logistische Regression der Routinevisiten und Interventions- und Kontrollgruppe
	(Odds Ratio)
Tabelle 13:	Vergleich der Anzahl der Probandinnen und Probanden zu den Quartalsvisiten zu der
	Häufigkeit der vorliegenden individuellen Behandlungsvereinbarungen
Tabelle 14:	Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten der Maßnahmen nach
	beteiligten Professionen und Visiten aufgeteilt
Tabelle 15:	Änderung des Lungenfunktionswerts ($\Delta \text{FEV}_1\% \text{Soll}$) und des Body Mass Index (Δ BMI z-
	Score) in der Interventions- und der Kontrollgruppe während des Projekts 64
Tabelle 16:	Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variable "Lungenfunktion
	($\Delta \text{FEV}_1\%\text{Soll}$)" und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter" und "Anteil der
	Quartale %"
Tabelle 17:	Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variable "Body Mass Index (Δ
	BMI z-Score)" und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter" und "Anteil der
	Quartale %"
Tabelle 18:	Ergebnisse der Lungenfunktionswerte "ΔFEV ₁ %Soll" und Body Mass Index (Δ BMI z-
	Score) sowie der Quartalsvisiten (%) der Interventions- und Kontrollgruppe in
	Alterskategorien

Tabelle 19:	Ergebnisse der Lungenfunktionswerte FEV₁%Soll < bzw. ≥ 80% vor und nach	
	Intervention nach Alter; FEV1%Soll Beginn und Differenz der Interventions- und	67
Tabelle 20:	Kontrollgruppe Ergebnisse der Lungenfunktionswerte FEV₁%Soll < bzw. ≥ 80% vor und nach	. 67
rabelle 20.	Intervention nach Alter; FEV1%Soll Beginn und Differenz der Interventions- und	
	Kontrollgruppe	68
Tabelle 21:	Übersicht über die Anzahl der ausgefüllten Fragebogen zu den Testzeitpunkten sowi	
	des durchgeführten Interviews sowie deren Zusammenfassung der sekundären	
	psychologischen Endpunkte	69
Tabelle 22:	Überblick über die Rücklaufquote der unterschiedlichen Fragebögen	
Tabelle 23:	Ergebnisse der Therapieadhärenz (Morisky-Score) der Interventions- und	
	Kontrollgruppe	72
Tabelle 24:	Ergebnisse der Lebenszufriedenheit FLZ ^M der Module "Allgemein",	
	"gesundheitsbedingt" und "CF bedingt" der Interventions- und Kontrollgruppe	. 73
Tabelle 25:	Ergebnisse der generischen Lebensqualität nach dem EQ-5D-3L Index der	
	Interventions- und Kontrollgruppe	. 74
Tabelle 26:	Vergleich der 12 Items des CFQ vor und nach der Intervention der Kinder und	
	Jugendlichen sowie der Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe	76
Tabelle 27:	Vergleich der 12 Items des CFQ vor und nach der Intervention zwischen den Kindern	1
	und Jugendlichen und der Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe	. 77
Tabelle 28:	Vergleich der Items des CFQ vor und nach der Intervention der Kinder und	
	Jugendlichen und der Eltern	. 77
Tabelle 29:	Vergleich der Items des CFQ vor und nach der Intervention der Kinder und	
	Jugendlichen und der Eltern	. 77
Tabelle 30:	Summenskala des ULQIE der Interventions- und Kontrollgruppe zu beiden	
	Testzeitpunkten	. 78
Tabelle 31:	Lebensqualität der Eltern Minderjähriger (ULQIE) der Interventions- und	
T 00	Kontrollgruppe	. 79
Tabelle 32:	Gesamtscore HADS der Interventions- und Kontrollgruppe der Patientinnen und Patienten und Eltern	00
Taballa 22.		. 80
Tabelle 33:	kategorisierte Summenwerte der HADS der Interventions- und Kontrollgruppe der Patientinnen und Patienten und Eltern	01
Tabelle 34:	Beck Depression-Inventars für die Eltern der Kinder und Jugendlichen der	. 01
Tabelle 54.	Interventions- und Kontrollgruppe	Ω1
Tabelle 35:	Summenscores des SQD Fragebogens der Interventions- und Kontrollgruppe	
Tabelle 36:	Kategorisierung der Patientinnen und Patienten anhand des SQD Fragebogens in der	
rabelle 50.	Interventions- und Kontrollgruppe	
Tabelle 37:	Summernscores der fünf Skalen des SQD der in der Interventions- und der	. 00
rabelle 37.	Kontrollgruppe	. 83
Tabelle 38:	Kategorisierung der Patientinnen und Patienten anhand der fünf Skalen des SQD als	
	"normal/unauffällig", "grenzwertig" und "auffällig" in der Interventions- und der	
	Kontrollgruppe	. 84
Tabelle 39:	"Alter", "Berufstätigkeit gesamt", "Berufstätigkeit in der CF-Behandlung" der	
	Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen	. 85

Tabelle 40:	Kontakthäufigkeit zu den Mukoviszidose Patientinnen und Patienten der	
	Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen	85
Tabelle 41:	Aufteilung der Berufsgruppen nach Interventions- und Kontrollgruppe	86
Tabelle 42:	Aufteilung der Berufsgruppen der Allied health Professionals nach Interventions- u	nd
	Kontrollgruppenambulanzen	86
Tabelle 43:	Darstellung der transformierten Skalen "Mitgefühlszufriedenheit", "Burnout-	
	Symptome" und "sekundärer traumatischer Stress" der Behandelnden der	
	Interventions- und Kontrollambulanzen	87
Tabelle 44:	Darstellung der transformierten Skalen "Mitgefühlszufriedenheit", "Burnout-	
	Symptome" und "sekundärer traumatischer Stress" in den einzelnen Berufsgruppe	n
	der Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen	88
Tabelle 45:	Anzahl der Fragebogen Gesundheitskosten der Interventions- und Kontrollgruppe.	89
Tabelle 46:	Anzahl der regelmäßig Sport treibenden Patientinnen und Patienten	89
Tabelle 47:	Anzahl der am Schulsport teilnehmenden Patientinnen und Patienten	90
Tabelle 48:	Zusammenhang von Lungenfunktion und Sporttreiben	90
Tabelle 49:	Zusammenhang von Lungenfunktion und Sporttreiben von den Kindern und	
	Jugendlichen sowie der Frwachsenen	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Übersicht der Interventionen	20
Abbildung 2:	Darstellung des Studienprozesses "Aufnahme", "Zuordnung und Follow up",	
	"Intervention" und "Datenanalyse" der Gesamtprobandenanzahl N=321	48
Abbildung 3:	Darstellung der Gründe für Studienabbruch der Dropout Gruppe der Intervention	าร-
	und Kontrollgruppe	51
Abbildung 4:	Darstellung der Studienabbrüche pro Quartal der Dropout Gruppe der Interventi	ons-
	und Kontrollgruppe	54
Abbildung 5:	Darstellung der Geschlechterverteilung nach Kindern/Jugendlichen und Erwachs	enen
	nach Interventions- und Kontrollgruppe	55
Abbildung 6:	Darstellung der prozentualen Quartalsvisiten der Interventions- und Kontrollgrup	ре
	in Kategorien	58
Abbildung 7:	Prozentuale Einbindung der verschiedenen Berufsgruppen	63
Abbildung 8 :	Ergebnisse der 12 Items zu Studienbeginn der Kinder und Jugendlichen sowie de	r
	Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe	75
Abbildung 9:	Ergebnisse der 12 Items nach der Intervention der Kinder und Jugendlichen sowi	e der
	Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe	75
Abbildung 10:	Beck Depression-Inventars für die Eltern der Kinder und Jugendlichen der	
	Interventions- und Kontrollgruppe	82

Anhänge

Anhang 1 Manual VEMSE-CF

Anhang 2 Votum der Ethikkommission der Universität Ulm

Anhang 3 Prüfplan 1.7; statistischer Analyseplan und Übersicht über die Änderungen

Anhang 4 Fragebögen

Eltern von Kindern 6 Jahre

Eltern von Kindern 7-13 Jahre

Eltern von Kindern 14 – 17 Jahre

Manual Adhärenzerfassung (Daily Phone Diary)

PatientInnen und Patienten ab 18 Jahre

PatientInnen und Patienten 7- 13 Jahre

PatientInnen und Patienten 14 – 17 Jahre

Progedienzangst Eltern

ProQoL Fragebogen zur berufsbezogenen Lebensqualität

Anhang 5 Ergebnisse eines Workshops vom 4.12.2014 zu qualitativen Beobachtungen in den Interventionsambulanzen

Anhang 6 Antropometrische Daten und Ergebnisse des CFQ der Studienpatientinnen und Patienten

Anhang 7 Sachbericht

Abkürzungsverzeichnis

per Protokoll

Qualitätssicherung

Standardabweichung

PP

QS SD

AMG	Arzneimittelgesetz
ASV	Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung gem. §116b SGB V
BDI II	Beck Depressions-Inventar
BGBI	Bundesgesetzblatt
BMI	Body-Mass-Index
CF	zystische Fibrose
CI	Konfidenzintervall
cRCT	Cluster-randomisierte klinische Studie
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen
EBM	einheitliche Bewertungsmaßstab
et al.	und andere
FEV ₁	Einsekundenkapazität (Forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
FLZ	Fragebogen zur Lebensqualität
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IA	Interventionsambulanz
IG	Interventionsgruppe
IBV	individuelle Behandlungsvereinbarung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Id	Identifikations nummer
ITT	Intention To Treat
k.A.	keine Angaben
KA	Kontrollambulanz
KG	Kontrollgruppe (Nichtintervention)
LTX	Lungentransplantation
M	Mittelwert
MPG	Medizinproduktgesetz
N	Anzahl
o.ä.	oder ähnliches
o.g.	oben genannt
PAT-ID	Patientinnen und Patienten Identifikationsnummer

- SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire
- SGB Sozialgesetzbuch
- tbd to be defined
- u.a. unter anderem
- vs. versus
- z.B. zum Beispiel
- ZQ Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der

Ärztekammer Niedersachsen

- ♀ Frau
- ♂ Mann
- $\Delta \qquad \text{Delta}$

III Zusammenfassung

Projektcode: VEMSE-CF

<u>Titel des Projektes</u>: Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel Mukoviszidose - VEMSE CF.

<u>Design</u>: nicht randomisierte kontrollierte Versorgungsforschungsstudie

<u>Geplante und tatsächliche Probandenanzahl</u>: Interventionsgruppe (IG): geplant, 150 tatsächlich: 153; Kontrollgruppe (KG): geplant 300, tatsächlich: 165.

<u>Projektdauer</u>: 01.08.2011 – 31.12.2016, klinische Phase: Februar 2012 bis Februar 2016. Individuelle Beobachtungsdauer: 24 Monate

<u>Fragestellung</u>: Führt im Vergleich zu einer Standardversorgung die Anwendung eines Versorgungsprogramms (Intervention mit u.a. zusätzlicher psychosozialer Unterstützung) zu einer höheren Qualität der Versorgung bei neutraler Ressourcenverbrauchsentwicklung?

<u>Intervention</u>: Anwendung eines individuell zugeschnittenen Versorgungsprogramms bestehend ausfolgenden Komponenten: Individueller Maßnamenplan, Case Management, Patientenschulung, psychologische Intervention, Sozialarbeit, sportwissenschaftliche Beratung.

<u>Primäres Zielkriterium</u>: Verbesserung der Versorgungsqualität (gemessen durch Verbesserung der Prozessqualität): Häufigkeit der prozentualen dreimonatigen Routinevisiten mit Erhebung des BMI und der Lungenfunktion.

<u>Sekundäre Zielkriterien</u>: Veränderung der Lungenfunktion FEV₁%Soll; Veränderung des BMI (z-Scores); Therapieadhärenz; Lebensqualität der Patientinnen und Patienten sowie der Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten; Psychische Belastung der Patientinnen und Patienten sowie der Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten; Behandlerzufriedenheit; Mortalität bei teilnehmenden Patientinnen und Patienten; Überweisung zur Lungentransplantation;

Geplante und nicht evaluierte sekundäre Zielkriterien:

Anzahl der ambulanten Vorstellungen; Anzahl der Hospitalisationen; Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Besiedelung (Definition nach Kriterien des Deutschen CF-Registers) mit *Pseudomonas aeruginosa*; sozio-ökonomische Datenerhebung.

<u>Einschlusskriterien Interventionsgruppe</u>: Patientinnen und Patienten mit ICD-Diagnose E84 (Zystische Fibrose), Alter >5 Jahre, schriftliches Einverständnis, ggfs. Einverständnis des gesetzlichen Vertreters, Teilnahme an parallelen, klinischen Studien möglich.

<u>Einschlusskriterien Kontrollgruppe</u>: Patientinnen und Patienten mit ICD-Diagnose E84 (Zystische Fibrose), Auswahl über ein Matched-Pair-Verfahren sowie weitere verfügbare Patientinnen und Patienten in den Kontrollambulanzen, Alter >5 Jahre, schriftliches Einverständnis, ggfs. Einverständnis des gesetzlichen Vertreters, Teilnahme an parallelen, klinischen Studien möglich.

<u>Ausschlusskriterien</u>: Patientinnen und Patienten mit Zustand nach LTX, Patientinnen und Patienten mit Listung für LTX und absehbarer stationärer Aufnahme von mehr als 4 Wochen.

Ergebnisse: Im Zeitraum von Februar 2012 bis Januar 2015 wurden insgesamt 318 Patientinnen und Patienten (IG: 153; KG: 165) eingeschlossen. Es gab keine gruppenspezifischen Ausgangsunterschiede bezüglich Alter und Geschlecht, jedoch war der Ausgangs Lungenfunktionswert (FEV₁%Soll) in der Interventionsgruppe (IG) signifikant niedriger. Die Dropout Rate lag bei (IG: n=17 (11%); KG: n=12 (7%)). Insgesamt wurden 998 IBV bei 147 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe geschlossen und ausgewertet, was zu jeder Routinevisite eine über 90%ige Anwendung bedeutet. Bezüglich des primären Endpunktes konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Median: IG: 88,9%; KG: 77,8%; p<0,005; Odds Ratio=2,1). Bei den sekundären Endpunkten traten bezüglich der Veränderung des Lungenfunktionswertes hochsignifikante Unterschiede (p≤0,001) zwischen den Gruppen auf. In der Interventionsgruppe stabilisierte sich der Lungenfunktionswert (FEV₁%Soll) im Median, in der Kontrollgruppe kam es zu einer Verschlechterung. Bezüglich des Body Mass Index gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Der Effekt des stabilisierten bzw. verschlechterten

Lungenfunktionswerts (FEV₁%Soll) zeigte sich insbesondere in der Gruppe der 12-17-Jährigen (Median: IG: 4,6%; KG: -9,0%; p<0,001). Bei den psychologischen sekundären Endpunkten fanden sich signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe in der psychischen Belastung (Angst, Depressivität) der >13jährigen Patientinnen und Patienten und der Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten, während sich kaum Unterschiede in der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten und Eltern noch in den psychischen Auffälligkeiten 6-13jähriger Patientinnen und Patienten zeigten. Weiterhin berichteten die Ärzte der Interventionsambulanzen über eine signifikant geringere sekundäre Stress Belastung als ihre Kolleginnen und Kollegen der Kontrollambulanzen wie auch der anderen Berufsgruppen der Interventionsambulanzen.

Schlussfolgerungen: Die Einführung einer manualisierten psychosozialen und psychologischen Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose erwies sich in mehreren gesundheitlichen und psychologischen Dimensionen als vorteilhaft. Insbesondere konnten Verbesserungen der Lungenfunktion und der Angstsymptomatik gezeigt werden. Darüber hinaus war die individuelle Behandlungsvereinbarung als geeignetes Instrument für das Selbstmanagement des Patientinnen und Patienten und die gezielte Behandlungssteuerung durch ein multiprofessionelles behandelndes Team. Die Ergebnisse wären durch geringe Anpassungen im Manual auf andere seltene, möglicherweise aber auch häufige chronische Erkrankungen übertragbar. Leider konnte zu der Kostenentwicklung keine klare Aussage getroffen werden. In Zukunft sollten Studien dieser Art in direkter Zusammenarbeit mit den Kostenträgern durchgeführt werden, um eine wirkliche und keine subjektive Kostenaufstellung zu erhalten.

IV Einleitung

1 Ausgangslage des Projekts

Mukoviszidose (ICD-10: E 84.x, syn.: Zystische Fibrose, CF) ist eine der häufigsten genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen auf dem europäischen Kontinent, in den USA und Kanada. Dennoch gehört sie mit ca. 8.000 Patientinnen und Patienten in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen. Durch einen genetischen Defekt kommt es zur Bildung eines zähflüssigen Sekrets, in Folge dessen sich chronische Entzündungen in lebenswichtigen Organen wie Lunge, Leber und Bauchspeicheldrüse ausbilden. Obgleich heute der Untergang von Lungengewebe in vielen Fällen der lebenslimitierende Prozess ist, handelt es sich bei Mukoviszidose um eine komplexe Multiorganerkrankung. Mukoviszidose ist progredient. Je älter die Betroffenen werden, desto mehr schreitet die Zerstörung der Lunge voran und desto mehr Komplikationen treten auf (Osteoporose, Entzündungen der Gelenke, atypischer Diabetes, Gewebeveränderungen der Leber bis zur Leberzirrhose, Vernarbung des Gewebes der Bauchspeicheldrüse, Rechtsherzbelastung, partielle und globale Pulmonal Insuffizienz). Patientinnen und Patienten mit fortschreitender Lungenerkrankung und Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten weisen sehr häufig komorbide Angst- und Depressionssymptome auf.

Bis heute ist Mukoviszidose unheilbar, die durchschnittliche Lebenserwartung der Betroffenen, ist nach wie vor stark verkürzt. So erreichten in 1995 nur etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten das Erwachsenenalter. Dank verbesserter Therapie und der Behandlung in qualitätsgesicherten Spezialambulanzen betrug das mittlere Überleben im Zeitraum 2012 bis 2016 47,5 Jahre (Deutsches Mukoviszidose Register, Berichtsband 2017).

Mukoviszidose gehört zu den in §116b Abs.1 Nr.2 SGB-Buch V aufgeführten seltenen Erkrankungen, für die nach dieser Norm eine ambulante Behandlung im Krankenhaus (Gesetzeslage bis 2011) bzw. die Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV, Gesetzeslage ab 2012) vorgesehen ist. Der Gemeinsame Bundesauschuss hat mit Beschluss v. 15.8.2006 die sächlichen und personellen Anforderungen an Einrichtungen zur Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose konkretisiert. Die Konkretisierung auf Grund der Einführung der ASV ist am 18.3.2017 in Kraft getreten. Die Übergangsfrist endet am 17.3.2020, danach ist ausschließlich eine ASV Tätigkeit möglich.

Die Qualitätskriterien zur Versorgung der Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten sind dabei in drei wesentlichen Dokumenten niedergelegt:

- Dem European Consensus der European Cystic Fibrosis Society (Kerem et al., 2005)
- Der Konkretisierung Mukoviszidose des Gemeinsamen Bundesauschusses in der Richtlinie zum § 116 b Abs. 2 SGB V¹
- der Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGB V: Änderung der Anlage 2 Ergänzung Buchstabe b (Mukoviszidose) (Fußnote einfügen: BAnzAT 17.03.2017 B3)

Sowohl der Consensus als auch die Konkretisierungen sehen die Versorgung der Patientinnen und Patienten in einem definierten, sektorenübergreifendem Netz unterschiedlicher Mukoviszidose-

_

¹ BAnz Nr.213 (S.6927) v.13.11.2006

erfahrener Leistungserbringer (Ärztinnen und Ärzte der jeweiligen Fachgebiete, Physiotherapie, Psychologie, Ernährungsberatung, Sozialarbeit, Sporttherapie) mit größtmöglicher Expertise aller, wobei die Ambulanzleiterinnen und Ambulanzleiter die Gatekeeper- und Lotsenfunktion übernehmen. Hier entsteht jedoch ein Konflikt zwischen dem Prinzip der Expertise und dem der Wohnortnähe der Behandlung.

Der Ansatz des in dieser Studie zu evaluierenden Konzepts war es deshalb, durch eine integrierte Versorgung mit Hilfe eines externen Case-Managements den Konflikt zwischen Expertise und ambulanter, wohnortnaher Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten in qualitätsgesicherter Weise zu überwinden, um so zukünftig ein patientenzentriertes Versorgungsmodell etablieren zu können.

Durch die Etablierung eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells sollten alle an der Versorgung der CF-Patientinnen und Patienten beteiligten Leistungserbringenden miteinander vernetzt werden. Optimierte Organisationsabläufe und eine Verbesserung der Koordination und Kommunikation zwischen den Versorgungsbeteiligten sollten zu einer verbesserten Versorgung der Patientinnen und Patienten führen. Eine besondere Berücksichtigung fand dabei die psychosoziale Versorgung der Patientinnen und Patienten. Durch die Anwendung des Modells (Abbildung 1) sollte die Qualität der Versorgung über die für die CF wesentlichen Leistungsbereiche hinweg verbessert und gleichzeitig der Einsatz der benötigten Ressourcen in Richtung auf eine bessere Effizienz und Kostenreduktion optimiert werden. Alle beteiligten Leistungserbringende verpflichteten sich zu gemeinsamen Behandlungsleitlinien und -pfaden, die das einheitliche Vorgehen aller Partner definieren. So sollte gesichert werden, dass CF-Patientinnen und -Patienten eine qualitätsgesicherte, wirksame, ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung erhalten.

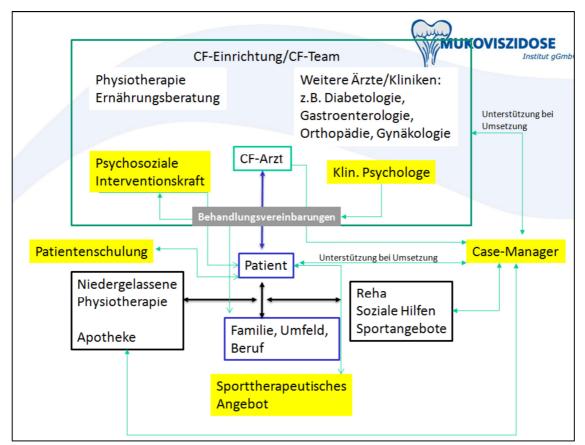


Abbildung 1: Schematische Übersicht der Interventionen

Wie aus der schematischen Darstellung ersichtlich, wurden bei der Entwicklung / Planung des Konzeptes verschiedene Aspekte der Patientenversorgung berücksichtigt bzw. sollten kombiniert werden:

- Die Bedürfnisse der Patientin und des Patienten bestimmen das Versorgungsgeschehen und nicht die – möglicherweise noch nicht optimalen – strukturellen Voraussetzungen der versorgenden Einrichtungen.
- Empowerment: durch eine gezielte Patientenschulung wird die Kompetenz der Betroffenen im Umgang mit ihrer Erkrankung und Therapie gefördert
- Integrierte inter- und intrasektorale Versorgung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Mukoviszidose
- Geregelte Transition von der p\u00e4diatrischen in die internistische Versorgung
- Multidisziplinärer Teamansatz
- Psychosoziale Versorgung, wo erforderlich auch familienorientiert sowie ggf. aufsuchend
- Gezielte sportwissenschaftliche Beratung
- Kontinuierliches externes und internes Qualitätsmanagement
- Vereinheitlichung der Dokumentation und Kommunikation im Verbund
- Verbundversorgung mit assoziierten Ambulanzen, um wohnortnahe Versorgung sicherzustellen
- Einbeziehung niedergelassener zertifizierter Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten
- Gezieltes Schnittstellenmanagement

Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation der VEMSE-CF-Studie sollten zusätzlich Anhaltspunkte für eine Vorteilhaftigkeit einer selektivvertraglichen Versorgung gem. §140a SGB V liefern. Mukoviszidose ist eine der 80 derzeitigen Erkrankungen, die im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich berücksichtigt werden. In der gesetzlichen Krankenversicherung erhalten Krankenkassen für ihre Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten somit Ausgleichszahlungen aus dem Gesundheitsfonds. Bei gleichwertigen oder höheren Ausgleichszahlungen als die zu entrichtenden Kosten sollte anhand der Studienergebnisse überprüfbar sein, ob aus betriebswirtschaftlicher Sicht eine Bestandssicherung oder Kontrahierung dieser Patientinnen und Patienten über spezialisierte Versorgungsangebote für Krankenkassen sinnvoll ist. Sollten die Kosten in der spezialisierten Versorgung darüber hinaus geringer sein als in der Standardversorgung, bestünde ein Anreiz für Krankenkassen, Selektivverträge mit den spezialisierten Versorgungseinrichtungen bzw. -verbünden einzugehen. Auch bei erhöhten Kosten und einer sehr positiven Kosten-Nutzenrelation bestünden gute Argumente für den Aufbau einer selektivvertraglichen Versorgung.

Erstmalig wurde ein ganzheitliches patientenzentriertes Versorgungsmodell in dem Projekt "muko.fit" (ehemals Offensive "fit fürs Leben mit Mukoviszidose") des Mukoviszidose e.V. 2008 etabliert (siehe https://www.muko.info/angebote/beratung/mukofit/). Bei "muko.fit" handelt sich um ein Angebot, das Risikopatientinnen und -patienten mit schlechten klinischen Werten und komplexen psychosozialen Problemlagen direkt unterstützt. Im Vordergrund steht dabei die Bewältigung ihres Alltags durch gezielte psychosoziale bzw. sozialrechtliche Beratungsangebote sowie Begleitung im Bereich der regelmäßigen sportlichen Betätigung durch gezielte Maßnahmen.

2 Ziele des Projekts

In der VEMSE-CF-Studie sollten die Erfahrungen aus den Projekten "Offensive fit fürs Leben mit Mukoviszidose" und "muko.fit" in ein kontrolliertes Studiendesign überführt werden. Die bereits erfolgreich angewandten Interventionen nutzten ein zusätzliches Monitoring wie auch der psychosoziale und sportwissenschaftliche Unterstützung durch externe psychosoziale und sportwissenschaftliche Fachkräfte. Diese Bausteine sollten in der VEMSE-CF-Studie nun systematisch fortgeführt und untersucht werden. Allerdings richtete sich das erste Projekt nur an Kinder und Jugendliche mit einer Lungenfunktion von unter 80%Soll während muko.fit bereits auch Erwachsene aufnahm. Die VEMSE-CF-Studie sollte nun alle Patientinnen und Patienten ohne Einschränkungen hinsichtlich der Lungenfunktion noch des Alters aufnehmen, um so die Interventionen in der Versorgungsrealität besser abbilden zu können.

Mittels der VEMSE-CF-Studie sollte eine Überprüfung eines externen Case-Management-Konzepts im Hinblick auf die Qualität der Versorgung unter patientenrelevanten medizinischen, psychosozialen und organisationsbezogenen Aspekten sowie im Hinblick auf die Ressourcenverbrauchsentwicklung unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgen und mit einer gematchten Kontrollgruppe, die ausschließlich die Standardversorgung erhält, verglichen werden. Die These lautete dabei, dass mit dem oben beschriebenen angewendeten Interventionskonzept unter den gewählten Studienbedingungen sich die Qualität der Versorgung verbessern lässt und darüber hinaus weitere sekundäre Endpunkte im medizinischen und ökonomischen Bereich erfasst werden können.

3 Projektstruktur

Auftraggeber der VEMSE-CF Studie war die Mukoviszidose Institut gGmbH (In den Dauen 6, 53117 Bonn). Die hauptamtliche Projektleitung übernahm im Zeitraum von November 2011 bis Januar 2015 Dr. Andreas L.G. Reimann und von Februar 2015 bis Dezember 2016 Dr. Uta Düesberg. Für die Durchführung der VEMSE-CF Studie gemäß Studie gab es des Weiteren folgende Teilprojekte:

- Case Management
- Interventionsambulanzen
- Kontrollambulanzen
- Datenerhebung aus Register sowie Auswertung der Daten
- Gesundheitsökonomische Evaluation
- Psychosoziale und psychologische Intervention
- Sporttherapeutische Unterstützung

Die Teilprojekte wurden von folgenden Personen durchgeführt und/oder begleitet:

Interventionsambulanzen

Dr. med. Sibylle Junge, CF Ambulanz Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin MH Hannover Dr. med. Hans Eberhard Heuer, CF-Zentrum Hamburg-Altona Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. med. Christina Smaczny, Christiane Herzog CF-Zentrum, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Kontrollambulanzen

Aachen - CF-Ambulanz - Luisenhospital Aachen - CF-Ambulanz für Erwachsene, Innere Medizin

 $\label{lem:condition} \textbf{Augsburg - Josefinum Krankenhaus für Kinder und Jugendliche - CF- Ambulanz}$

Berlin - CF-Ambulanz - Sana Klinikum Lichtenberg - CF-Ambulanz

Bielefeld - Ev. Krankenhaus Bielefeld gGmbH - Kinderpneumologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Düsseldorf - Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf - Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie

Münster - CF-Ambulanz - Universitätsklinikum Münster - Mukoviszidose Ambulanz Münster

Freiburg - Zentrum für Kinder und Jugendmedizin - Mukoviszidose Ambulanz Freiburg

Gießen - CF-Ambulanz - Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - CF-Ambulanz für Erwachsene

Heilbronn - SLK-Kliniken Heilbronn GmbH - Kinderklinik Heilbronn

Homburg - CF-Ambulanz - Medizinische Universitätsklinik des Saarlandes - CF-Ambulanz für Erwachsene

München - CF-Ambulanz - Klinikum der Universität München - Christiane-Herzog-Ambulanz

Potsdam - CF-Ambulanz - Ernst von Bergmann Klinikum - CF-Ambulanz, Klinik für Kinder und Jugendmedizin

Würzburg - CF-Ambulanz - Universitäts-Kinderklinik Würzburg - Christiane Herzog Ambulanz für Mukoviszidosekranke

Case Management

Dr. Andreas Reimann, Mukoviszidose Institut gGmbH und Thomas Berg, Mukoviszidose Institut gGmbH

<u>Psychosoziale Betreuung und psychosoziale und psychologische Evaluation</u>

Prof. Dr. Dipl. Psych. Lutz Goldbeck, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Sektion Psychotherapieforschung und Verhaltensmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Sporttherapeutische Unterstützung

Prof. Dr. med. Helge Hebestreit, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Würzburg

Datenerhebung aus Register sowie Datenauswertung

Dipl. Math. Birgitt Wiese, WG Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur, Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Beratung bei der Überarbeitung der statistischen Datenauswertung (2018)

Dr. rer. medic. M. Sc. Hildegard Christ, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Universität zu Köln

Gesundheitsökonomische Evaluation

Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg, Herescon GmbH (bis Sommer 2014)

V Erhebungs- und Auswertungsmethodik

4 Studiendesign

Es wurde zunächst ein Cluster Randomized Trial Design (cRCT, Pfaff et al. 2009) in Betracht gezogen. Auf dieser Basis erfolgten alle ersten Überlegungen bis hin zur Fallzahlkalkulation. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die zu untersuchenden Einrichtungen bereits teilweise an intensiven Qualitätsmanagementprozessen, insbesondere dem Benchmarkingprojekt https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/) teilnahmen. Hinzu kamen unterschiedliche, zentrumsspezifische Anteile erwachsener Patientinnen und Patienten. Um diesen Inhomogenitäten Rechnung zu tragen, sollte eine Stratifizierung nach solchen Einrichtungen mit und ohne Benchmarking-Erfahrung und zusätzlich nach dem Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten vorgenommen werden. Eine derartige Stratifizierung würde aber zu einer großen Anzahl von einzuschließenden Einrichtungen führen. Aus diesen Erwägungen heraus wurde von einer Randomisierung auf Zentrumsebene abgesehen und die Teilnahme an dem laufenden Benchmarkingprojekt des Mukoviszidose e.V. als ein obligates Einschlusskriterium für die Interventionseinrichtungen festgelegt.

Auch die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie konnten auf Grund der Art der Intervention nicht verblindet werden. Eine Randomisierung einzelner Patientinnen und Patienten zu einer der beiden Versorgungsbedingungen in einer Ambulanz wäre kritisch, da durch Nachahmer- und Übertragungseffekte eine "Verunreinigung" zwischen den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe (IG) und der Kontrollgruppe (KG) nicht ausgeschlossen werden konnte. Jedoch wäre es nicht zu gewährleisten gewesen, dass innerhalb eines Zentrums die Patientinnen und Patienten selektiv unterschiedlich versorgt würden, da die Merkmale des Interventionsprogramms überwiegend die Versorgungsstrukturen betreffen. Somit konnten diese innerhalb eines Versorgungsverbundes nicht fallweise variiert werden.

Die eingeschriebenen Patientinnen und Patienten in den Einrichtungen der Interventionsgruppe sollten daher in einem Matched-Pair-Verfahren nach den Merkmalen "Alter", "Geschlecht" und "Lungenfunktionswert (FEV₁%Soll)" gezielt ausgewählten Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet werden. Der Vergleich erfolgte somit auf Patientenebene und nicht auf Einrichtungsebene, so dass auch eine Clusteranalyse verworfen wurde. Im Prüfplan (Version 1.7. v. 30.4.2012) fand die genaue Festlegung der Vorgehensweise statt. Das Matched-Pair-Design stellte ausschließlich die Methode dar, um konsistente Daten zu erhalten (Lorenz et al., 2018). Es waren keine Matched-Pair-Auswertungen geplant.

Die geplante Gesamtdauer des Projekts war für drei Jahre mit einer patientenindividuellen Beobachtungszeit von 24 Monaten geplant, um eine ausreichende Beobachtung von Qualitätseffekten sicherstellen zu können.

5 Studienpopulation und teilnehmende Zentren

5.1 Fallzahlkalkulation

Primäre Zielgröße ist die Anzahl der durchgeführten routinemäßigen Untersuchungen (pro Quartal einmal) mit Messungen der Lungenfunktion und Erhebung des Body-Maß-Index während des 24-monatigen Interventionszeitraumes (im folgenden Routinevisiten genannt). Die ursprüngliche Fallzahlkalkulation erfolgte im ersten Schritt auf der Basis der Idee des Cluster Randomized Trail Designs.

Zur Bestimmung des erwarteten Unterschieds für die primäre Zielgröße zwischen der Interventionsund der Kontrollgruppe fanden Analysen auf den Daten des Qualitätssicherungsverfahrens Mukoviszidose bzw. des Registers (Stufe 2 = Komplettdokumentation der Jahrgänge 2003-2009) statt. Dabei zeigte sich ein Unterschied zwischen Benchmarking- und Nicht-Benchmarking-Einrichtungen (QM- / Organisationseffekt): In den Benchmarking-Ambulanzen war die Anzahl durchgeführter Untersuchungen mit Messungen der Lungenfunktion im Mittel um 1,4 höher als in den Nicht-Benchmarking-Einrichtungen (Standardabweichung 2,4). Daher wird für die VEMSE-CF-Studie davon ausgegangen, dass die Anzahl durchgeführter Untersuchungen in der Interventionsgruppe im Mittel um 1,5 höher liegt als in der Kontrollgruppe (gemeinsame Standardabweichung 3,0). Der Intra-Cluster-Korrelationskoeffizient (ICC) wurde in den Analysen mit 0,134 (95%-KI 0,087 – 0,202) berechnet, daher wird für die Fallzahlschätzung ein ICC von 0,14 angenommen.

Dann werden bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 80% in der Interventionsgruppe 48 und in der Kontrollgruppe 96 Probandinnen und Probanden benötigt, um diesen Unterschied nachzuweisen (2-Gruppen-t-Test, 2-seitig, Ratio 1:2). Da ursprünglich eine Clusterrandomisierte Studie anvisiert wurde, wurde der Designeffekt d berücksichtigt. Die mittlere Anzahl der Probandinnen und Probanden pro Zentrum beträgt zehn. Der Intra-Cluster-Korrelationskoeffizient wird mit 0,14 angenommen, somit beträgt der Designeffekt 2,26. Die obige Fallzahlschätzung muss mit diesem Faktor multipliziert werden, d.h. es werden in der Interventionsgruppe 108 Probandinnen und Probanden und in der Kontrollgruppe 216 Probandinnen und Probanden benötigt. Geht man von einer Drop-out-Rate von ca. 28% aus, dann sollten für die Interventionsgruppe aufgerundet 150 Patientinnen und Patienten und gematcht in der Kontrollgruppe 300 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden.

5.2 Einschlusskriterien und zusätzliche Interventionen der Interventionsgruppe

Im Folgenden findet die Beschreibung der Einschlusskriterien der Ambulanzen sowie der Patientinnen und Patienten für die Interventionsgruppe statt. Des Weiteren erfolgt die Darstellung der Interventionen, die zusätzlich für die Interventionsgruppe angeboten werden

5.2.1 Einschlusskriterien für das teilnehmende Zentrum

Die Teilnahme als Interventionseinrichtung wurde unter allen am deutschen CF-Register teilnehmenden Einrichtungen ausgeschrieben. Voraussetzung für den Einschluss von Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe war dabei, dass die entsprechenden Zentren oder assoziierten CF-Einrichtungen bereits durch die Mukoviszidose Institut gGmbH im Rahmen Qualitätsmanagementverfahrens muko.zert anerkannt waren https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung/). Für die Teilnahme an dieser Studie war es zusätzlich erforderlich, dass in den Einrichtungen der Interventionsgruppe die Stufe-II Dokumentation (ereignisbezogene Dokumentation) des Registers implementiert war.

Folgende Voraussetzungen sollten dabei erfüllt werden:

- Nachweis über die Zusammenarbeit mit den einschlägigen Regionalorganisationen (Selbsthilfegruppen) des Mukoviszidose e.V.
- Nachweis der Kooperation innerhalb eines nachgewiesenen Versorgungsverbundes mit den weiteren Beteiligten.
- Verpflichtung der assoziierten CF-Einrichtungen zu einer eng abgestimmten Kooperation mit dem zuständigen Zentrum.
- Teilnahme der Zentren (nicht aber evtl. assoziierte Einrichtungen) am "Benchmarking Qualitätsmanagement Mukoviszidose" Projekt.

Um ein Ungleichgewicht im Hinblick auf die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten zu vermeiden, wurde bei der Zentrumsauswahl eine Stratifizierung der Zentren mit überwiegender oder ausschließlicher Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten und den übrigen Zentren vorgenommen. Für den Fall, dass das Teilnahmeinteresse die benötigte Zentrumsanzahl übersteigt, wurde durch Losziehung eine zufällige Auswahl innerhalb der beiden Strata vorgenommen. Jedes Zentrum konnte mit bis zu drei von ihm zu bestimmenden assoziierten CF-Einrichtungen als Verbund teilnehmen, sofern hierdurch nicht die Anzahl der versorgten erwachsenen Patientinnen und Patienten in den Strata wesentlich verändert wurde.

5.2.2 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten

Patientinnen und Patienten der Interventionseinrichtungen, bei denen die ICD-10-Diagnose E84 gestellt und durch die teilnehmende CF-Einrichtung bestätigt wurde, konnten an der VEMSE-CF-Studie teilnehmen, wenn sie sich nach erfolgter Aufklärung zur Teilnahme an dem Versorgungsmodell "VEMSE-CF" einschließlich der begleitenden Evaluation bereit erklärt hatten, bzw. dieses Einverständnis durch den gesetzlichen Vertreter des Patientinnen und Patienten erteilt wurde. Wenn Patientinnen und Patienten von einer anderen Einrichtung mitversorgt wurden, konnten diese eingeschlossen werden, wenn eine intensive Zusammenarbeit zwischen Interventionsambulanz und mitversorgender Einrichtung auch durch Hilfe des Case-Managers sichergestellt werden konnte. In diesem Fall erfolgte die Dokumentation durch die Interventionsambulanz. Insgesamt erfolgte die Ansprache und Aufnahme der Patientinnen und Patienten in den drei Interventionsambulanzen konsekutiv, so dass jede Patientin und jeder Patient, die bzw. der für die Studie in Frage kam, angesprochen wurde, wenn er einen Ambulanztermin hatte.

5.2.3 Zusätzliche Interventionen neben der Standardtherapie

Nachfolgend sind die Interventionen aufgeführt, die im Verlauf der Studie bei den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe im Sinne eines Versorgungsprogramms zusätzlich zu der üblichen medizinischen Versorgung angewandt wurden. Die genaue Vorgehensweise in den einzelnen Teilbereichen sind im Manual der VEMSE-CF zu finden (Anhang 1). In den folgenden Kapiteln werden die jeweiligen Interventionstypen zusammenfassend beschrieben.

5.2.4 Individuelle Behandlungsvereinbarungen (IBV)

Der verantwortliche CF-Arzt vereinbarte mit den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe und/oder deren Erziehungsberechtigten individuelle Behandlungspläne, deren Form, nicht aber deren Inhalt in der Studie vorgegeben war. Mitglieder des CF-Teams wurden nach Entscheidung des CF-Arztes zu den sie betreffenden Punkten hinzugezogen. Es konnten u.a. medizinische, pharmakotherapeutische, physiotherapeutische, ernährungstherapeutische, rehabilitative, psychosoziale, psychologische, sozialrechtliche und sportwissenschaftliche Behandlungsmaßnahmen vereinbart werden. Ein Exemplar des Behandlungsplans verblieb in der Prüfakte, ein Exemplar erhielt die Patientin oder der Patient und ein Exemplar wurde an den zuständigen Case-Manager weitergeleitet. Die Behandlungspläne wurden jeweils bei der nächsten Vorstellung gemeinsam durchgesprochen und dienten dem Case-Manager dazu, die Umsetzung der vereinbarten Maßnahmen nachzuhalten.

5.2.5 externes Case-Management

Die Aufgaben der Case-Managerin bzw. des Case-Mangers gliederten sich in zwei Aufgabenbereiche:

- a) Begleitung und Steuerung der Patientinnen und Patienten
- b) Unterstützung der CF-Einrichtungen bei der Umsetzung der patientenindividuellen Maßnahmenpläne.

Hauptaufgabe der Case-Managerinnen und -Manager war für beide Bereiche die regelmäßige Kontaktführung (überwiegend telefonisch) sowohl mit den Patientinnen und Patienten als auch mit den CF-Einrichtungen mit dem Ziel, die Einhaltung und Umsetzung der im Maßnahmenplan vereinbarten Maßnahmen, deren Organisation und ggf. Modifikation in enger Absprache mit der CF-Einrichtungen nachzuhalten. Hierzu gehörte die Einbeziehung aller Leistungserbringenden, sowohl medizinischer, psychosozialer oder sporttherapeutischer Maßnahmen innerhalb aber auch außerhalb der Einrichtung. Im Bedarfsfall stellten die Case-Managerinnen und -Manager auch Schnittstellen zu lokalen Unterstützungsstrukturen (z.B. Sozialamt, Jugendamt, Integrationsamt, freie Träger sozialer Arbeit) her. Die Case-Managerinnen und -Manager nahmen an den multiprofessionellen Teamsitzungen des CF-Behandler Teams teil, konnten ggfs. Schnittstellenprobleme zwischen den am Versorgungsprozess Beteiligten identifizieren und trugen zu patientenbezogenen Lösungen bei. Die Begleitung erfolgte per Telefon. Des Weiteren sollte das Case Management im Bereich der Adhärenz Förderung z.B. durch Terminerinnerungsanrufen unterstützen.

Die Case-Managerinnen und -manager wurden speziell für ihre Tätigkeiten im Rahmen der VEMSE-CF-Studie fortgebildet und nahmen an der projektbezogenen Supervision teil. Ihre Aufgaben wurden anhand eines Manuals konkretisiert, das allen Case-Managerinnen und -managern als Anleitung für ihre Aufgaben zur Verfügung stand.

Die Umsetzung der projektbezogenen Aufgaben erfolgte mit einer webbasierten Software (Secutrial 4.3). Über die mittels dieser Software dokumentierten Informationen bezüglich der geplanten Behandlungen im Rahmen der patientenindividuellen Maßnahmenpläne koordinierte das Case-Management die Abläufe. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation zur Durchführung und dem jeweiligen Zeitaufwand durch das Case-Management. Zusätzlich bildet es im Instrument die für den Patientinnen und Patienten abgeschlossene individuelle Behandlungsvereinbarung elektronisch ab; die benötigten Informationen hierzu ergaben sich aus den jeweils aktuellen Fassungen der individuellen Behandlungsvereinbarungen. Diese wurden aus den Ambulanzen an das MI übermittelt.

Alle medizinischen Entscheidungen wurden von der verantwortlichen Ärztin bzw. dem Arzt der behandelnden Einrichtung getroffen.

5.2.5.1 Patientenschulung

Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhielten nach Bedarf das Angebot einer krankheitsspezifischen Patientenschulung unter Einbeziehung der Angehörigen. Die Patientenschulung wurde interdisziplinär vom Behandlungsteam des CF-Zentrums im Rahmen der Ambulanzvisiten durchgeführt. Die Patientenschulung war in Anlehnung an das ModuS Programm (vgl. http://www.kompetenznetz-patientenschulung.de) modular aufgebaut, auf den individuellen Schulungsbedarf zugeschnitten und in die Routinebehandlung integriert. Es handelte sich jedoch nicht um formal strukturierte Schulungsmodule.

5.2.5.2 Adhärenz Förderung

Bei Nicht-Adhärenz an vereinbarte Behandlungsmaßnahmen wurde ein strukturiertes psychologisches Interventionsprogramm (Identifikation von Barrieren zur Adhärenz, z.B. Nachschulung, "Motivational Interviewing", Hilfen zur Selbststeuerung der häuslichen Therapie, Ressourcenaktivierung etc.) angeboten. Nichtadhärenz war definiert als Verfehlen der vereinbarten Behandlungspläne um mehr als die Hälfte der vereinbarten täglichen Maßnahmen (ab dem ersten Follow-up des Behandlungsplans, bilanziert von Patientinnen und Patienten/Eltern und/oder behandelnden Ärztinnen und Ärzte). Die Bilanzierung der Adhärenz erfolgte mittels telefonischer Interviews. Im Falle einer Nicht-Adhärenz wurde noch bei demselben Ambulanzbesuch eine Adhärenz Intervention durch die psychologischen Fachkräfte der Ambulanz veranlasst. Jede Adhärenz fördernde Intervention erfolgte in mindestens zwei konsekutiven face-to-face Terminen während der Ambulanzbesuche. Bei Überforderung der Patientinnen und Patienten durch den zuvor konsentierten Behandlungsplan, wurden Adhärenz erleichternde Maßnahmen identifiziert und umgesetzt. War das nicht möglich, erfolgte eine Rückmeldung an die behandelnde CF-Ärztin bzw. den CF-Arzt, den Behandlungsplan bei der nächsten regulären Konsultation mit dem Patientinnen und Patienten (und ggf. mit seinen Pflegepersonen) revidierte. Es sollte zu jedem Zeitpunkt ein patientenindividueller, sich an den

Möglichkeiten der Patientinnen und Patienten und ihrer bzw. seiner Familie orientierender und somit realistischer Behandlungsplan vorliegen.

5.2.5.3 Supportive psychologische Beratung

Im Rahmen jährlicher Statuserhebungen wurden Symptome psychischer Belastung bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern der Interventionsgruppe (Patientinnen und Patienten und pflegende Angehörige) routinemäßig mittels standardisierter Screening-Fragebogen erfasst. Die erste Statuserhebung erfolgte nach Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie. Patientinnen und Patienten und Angehörige mit klinisch relevanter Belastung erhielten das Angebot supportiver, psychologischer Beratung. Darüber hinaus wurde auch auf Nachfrage und in Krisensituationen supportive psychologische Beratung während der Ambulanzbesuche vorgehalten. Psychologische Beratung und Adhärenz Förderung wurden durch einen bei dem teilnehmenden CF-Zentrum angestellten auf CF spezialisierten und geschulten psychologischen Fachkräften durchgeführt. Alle psychologischen Fachkräfte der Studienzentren nahmen zu Beginn der Studie an einer Basisschulung, während der Studie an weiteren berufsspezifischen Fortbildungen sowie an 90-minütigen monatlichen telefonischen Supervisionsbesprechungen teil, die vom Studienzentrum Ulm organisiert wurden. Psychotherapeutische Behandlungen wurden in einzelnen Fällen bei Bedarf und sofern verfügbar im Rahmen der Richtlinienpsychotherapie durch eine bzw. einem im Versorgungsverbund beteiligte/n Psychologischen Psychotherapeutin bzw. -therapeuten oder Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapeutin und -therapeuten durchgeführt.

5.2.5.4 Sozialarbeit und sozialrechtliche Beratung

Durch klinische Sozialarbeiter wurden die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe bzw. ihre Angehörigen bei der Einhaltung und Durchführung des gemeinsam vereinbarten Maßnahmenplans und in der Bewältigung der Erkrankung in einem patientenzentrierten und individuell auf den Einzelfall abgestimmten Einsatz unterstützt. Dabei wurde das Lebensumfeld des Patientinnen und Patienten ganzheitlich und ausdrücklich über die Grenzen des SGB Buch-V hinaus einbezogen und bei Bedarf aufsuchende Sozialarbeit angeboten. Die einzubeziehenden Themenfelder umfassten dabei sowohl die Erschließung behandlungsrelevanter finanzieller Ressourcen, Rehabilitationsmaßnahmen sowie Verbesserung der sozialen bzw. familiären Ressourcen. Die entsprechenden Mitarbeitenden wurden für ihre Aufgabe geschult und nahmen an der projektbezogenen Supervision teil.

5.2.5.5 Sportwissenschaftliche Beratung

Jede Patientin und jeder Patient der Interventionsgruppe sollte im Rahmen der VEMSE-CF-Studie zu Bewegung und Sport motiviert werden. Die Interventionsambulanzen erhielten jeweils zwei Exemplare des "Leitfaden Sport bei Mukoviszidose" (Gruber et al. 2004). Bei Fragen zu Bewegung und Sport stand eine Sportwissenschaftlerin während des gesamten Projekts zur Verfügung. Die Anstellung erfolgte im Mukoviszidose Institut gGmbH. Die Information der Patientinnen und Patienten zu Bewegung und

Sport bei Mukoviszidose erfolgte durch die Ambulanz (u.a. mittels der Schulungs-DVD muko.fit, die jede Patientin und jeder Patient erhielt).

Die sportlichen Aktivitäten der Patientinnen und Patienten wurden mittels eines Fragebogens abgefragt. Er sollte vor jedem Ambulanzbesuch ausgegeben, ausgefüllt und zur Besprechung des Bewegungsverhaltens während der Visite mit den Patientinnen bzw. den Patienten besprochen werden.

Bei den Patientinnen und Patienten, bei denen die Interventionsambulanzen und die Projektteilnehmende Hilfe bzgl. der Beratung bzw. Umsetzung von besprochenen Maßnahmen zur Steigerung der körperlichen Aktivität brauchten, stand die Sportwissenschaftlerin mit speziellen Erfahrungen im Bereich "Sporttherapie, Bewegung und allgemeiner Sport mit Mukoviszidose" zur Verfügung. Folgende Interventionsbausteine waren Teil der ambulanten sporttherapeutischen Beratung:

- Informationen zur gesundheitlichen Situation und ggf. Einschränkungen in der Durchführung von Bewegung aus der jeweiligen Ambulanz
- Telefonische Beratung von Patientinnen und Patienten und Eltern durch die Sportwissenschaftlerin mit Informationen und Anregungen zu Bewegungs- und Sportmöglichkeiten
- ggf. nach Einverständnis mit den Sorgeberechtigten Gespräch mit den ambulanten physiotherapeutischen Kräften
- Suche nach einem geeigneten Bewegungs- oder Sportangebot
- ggf. in Absprache mit den Betroffenen Aufklärung zum Thema "Sport", z.B. in Kooperation mit Schule oder Sportlehrerinnen und Sportlehrer
- regelmäßige Informationsweitergabe und Rückmeldung an das Ambulanzteam

Sportliche Aktivitäten, wie sie im Rahmen der Intervention propagiert wurden, stellen für die Patientinnen und Patienten eventuell ein medizinisches Risiko dar. Entsprechend wurden die Patientinnen und Patienten individuell hierüber aufgeklärt und beraten. Insgesamt scheint jedoch auch bei Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten das medizinische Risiko bei sportlicher Aktivität gering zu sein (Ruf et al. 2010).

5.2.6 Anstellungen des zusätzlichen psychosozialen Personals in den Interventionsambulanzen

Jede der drei Interventionsambulanzen bekam jeweils eine 50% Stelle für eine Fachkraft aus dem Bereich "Sozialarbeit" sowie "Psychologie" zusätzlich finanziert. Die klinischen Fachkräfte sollten bei der teilnehmenden Interventionsambulanz angestellt sein. War dieses nicht möglich, erfolgte die Anstellung bei der Mukoviszidose Institut gGmbH. Außerdem wurden den Ambulanzen eine Case Managerin bzw. ein Case Manager mit einer 33% Stelle und für sportwissenschaftliche Fragen eine Sportwissenschaftlerin mit einer 17% Stelle, zentral in Bonn bei der Mukoviszidose gGmbH angestellt, zur Verfügung gestellt. Die Beratung erfolgte per Telefon von diesen zentralen Stellen aus. Somit kam es in den drei Interventionsambulanzen zu einer Vergrößerung des Ambulanzteams um 1,5 psychosoziale Stellen in Form von vier weiteren Behandelnden mit Teilzeitstellen.

5.3 Einschlusskriterien und Therapiedefinition der Kontrollgruppe

Im Folgenden findet die Beschreibung der Einschlusskriterien der Ambulanzen sowie der Patientinnen und Patienten für die Kontrollgruppe statt.

5.3.1 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Zentren

Die Kontrollgruppe wurde aus Matched-Pair-Patientinnen und -Patienten (Matching-Kriterien: Geschlecht, Alter, Lungenfunktion FEV₁%Soll) an Einrichtungen gebildet, die folgende Bedingungen erfüllten:

- Keine Teilnahme am Benchmarking-Projekt
- Bereitschaft zur Teilnahme an der Evaluation

Eine Teilnahme am bisherigen Projekts "muko.fit" des Mukoviszidose e.V. war für diese Zentren nur gestattet, sofern die Teilnehmerzahl an "muko.fit" kleiner als 10% der gesamten in der CF-Einrichtung behandelten CF-Patientinnen und CF-Patienten betrug. Grund für diese Einschränkung ist das Vermeiden einer bereits Gewöhnung des Kontrollgruppenambulanzteams an die ähnlichen Instrumente zur prospektiven Planung, die auch bei der Intervention "muko.fit" schon Anwendung fanden.

Die potenziellen Zentren der Kontrollgruppe wurden zur Studienteilnahme eingeladen an der VEMSE-CF teilzunehmen, wenn bei ihnen Matched-Pair-Patientinnen und -Patienten identifiziert wurden. Im Verlauf der Rekrutierung der Kontrollgruppe wurde deutlich, dass die Bereitschaft zur Teilnahme gering war. Aus diesem Grund wurden auch Patientinnen und Patienten aufgenommen, die nicht die über das Matching-Verfahren analysiert wurden, um mehr Kontrollpatientinnen und -patienten rekrutieren zu können. Insgesamt konnten 165 Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen werden.

5.3.2 Einschlusskriterien für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten

Patientinnen und Patienten der Kontrolleinrichtungen, bei denen die ICD-10-Diagnose E84 gestellt und durch die teilnehmende CF-Einrichtung bestätigt wurde, konnten an der VEMSE-CF-Studie teilnehmen, wenn sie durch das Deutsche Mukoviszidose Register als Matched-Pair-Patientin oder -Patient ausgewählt oder direkt vom Ambulanzartzt angesprochen wurden und sie sich nach erfolgter Aufklärung zur Teilnahme an der Evaluation bereit erklärt hatten, bzw. dieses Einverständnis durch den gesetzlichen Vertreter des Patientinnen und Patienten erteilt wurde. Von einer Teilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten im Zustand nach Lungentransplantation oder solche Patientinnen und Patienten, die für eine Lungentransplantation gelistet wurden, bei denen gleichzeitig eine stationäre Behandlung von mehr als 4 Wochen absehbar war.

5.3.3 Therapiedefinition der Kontrollbedingungen

Erfüllte eine Ambulanz die Definition zur Kontrollambulanz und konnten Matched-Pair-Patientinnen und -Patienten gefunden werden, konnten diese Patientinnen und Patienten als Kontrollpatientinnen und -patienten aufgenommen werden. Alle Kontrollpatientinnen und -patienten wurden nach den, in den jeweiligen Ambulanzen / Zentren geltenden Behandlungsstandards ohne weitere Beeinflussung der Struktur oder Prozessqualität, behandelt (Standardbehandlung). Wichtig ist an dieser Stelle zu sagen, dass die Standardbehandlung in den einzelnen Ambulanzen bereits eine hohe Qualität aufweist, da die Mukoviszidose Institut gGmbH qualitätsorientierte Projekte deutschlandweit anbietet und durchführt. Hier ist u.a. die Dokumentation ins Register zu nennen.

5.4 Studienabbruch-Kriterien

Patientinnen und Patienten beendeten die Studie vorzeitig, wenn eine Lungentransplantation medizinisch initiiert war oder wenn die Patientinnen und Patienten ihr Einverständnis widerriefen bzw. zurückzogen. Von einer Teilnahme ausgeschlossen, waren Patientinnen und Patienten im Zustand nach Lungentransplantation oder solche Patientinnen und Patienten, die für eine Lungentransplantation gelistet wurden und bei denen gleichzeitig eine stationäre Behandlung von mehr als 4 Wochen absehbar war. Obligatorisch ist an dieser Stelle der Tod eines Probanden zu nennen.

6 Studienendpunkte

6.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war laut statistischem Analyseplan die Anzahl der additiven Erhebung des Body-Mass-Index (BMI) und der Lungenfunktion (gemessen als Einsekundenkapazität-FEV₁%Soll) anlässlich eines geplanten Behandlungstermins (alle drei Monate) der Patientin bzw. des Patienten über einen patientenindividuellen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten. Die Erhebung dieser Parameter wurde als (mittelfristige) "Outcome"-Kenngröße definiert und anhand derer sollte die Prozessqualität sowie die Verbesserung dieser nachgewiesen werden. Denn diese beiden Parameter (Lungenfunktion sowie Body Mass Index) stellen wichtige Entscheidungsmerkmale für gezielte und rechtzeitige Anpassung der Therapiemaßnahmen dar.

Allerdings wurde bei der Festlegung des primären Endpunktes davon ausgegangen, dass die Ambulanzen nur die Messungen der geplanten Behandlungstermine im Abstand von ca. drei Monaten dokumentierten (Kerem et al., J Cyst Fibros 2005). Da im Verlauf der Studie diese Parameter jedoch unterschiedliche Anzahlen bei den Fällen vorlagen, kann davon ausgegangen werden, dass weder nur die Routinevorstellungen noch alle Vorstellungen erfasst wurden. Aus diesem Grund bedurfte es erst einer Einteilung des Studienzeitraums in Blöcke von drei Monaten Dauer, um die Routinevisiten herauszufiltern. Dementsprechend fand die Ermittlung der Anzahl der drei-Monatsblöcke mit wenigstens einem Behandlungstermin, bei dem sowohl der Body Mass Index als auch die Lungenfunktion dokumentiert wurde, für die Auswertung des primären Endpunkts statt. Diese drei-Monatszeiträume wurden entsprechend der Quartale, angelehnt an die des Gesundheitswesens, definiert, so dass jeweils folgende Zeiträume galten:

- Januar bis März
- April bis Juni
- Juli bis September
- Oktober bis Dezember

Durch diese Vorgehensweise der Angleichung der Quartale an die gesetzlich im Gesundheitswesen vorgeschriebenen Quartale ergibt sich, dass einige Teilnehmerinnen und Teilnehmer während der 24-monatigen Studienteilnahme über acht und andere über neun Quartale teilnahmen. Mit dieser Methode konnten auch die Dropout Patientinnen und Patienten, die frühzeitig die Intervention abbrachen, im primären Endpunkt prozentual berücksichtigt werden. Um im Intention-to-treat-Ansatz auch die Dropouts entsprechend mit betrachten zu können, kam die prozentuale Berechnung der Quartale mit mindestens einem dokumentierten Termin in Abhängigkeit zur individuellen Studienteilnahme in Quartalen zum Einsatz. Somit wurden alle dokumentierten Termine einem Quartal zugeordnet und die Erfassung des primären Endpunktes konnte mittels des prozentualen Anteils der Quartale mit mindestens einem Termin mit Messung der Lungenfunktion und Body Mass Index ausgewertet und die Prozessqualität dargestellt werden (im Folgenden Routinevisite genannt). Zusätzlich erfolgte die Ermittlung des Odds Ratio um die Stärke des Zusammenhangs zu quantifizieren (Bortz, 2004). Dafür wurde der primäre Endpunkt dichotomisiert (Routinevisitenhäufigkeit </e>

In diesem ersten Analyseschritt erfolgte die Bestätigung der Nullhypothese (es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der Anzahl der Routinevisiten).

6.2 Sekundäre Endpunkte (medizinisch und psychosozial)

Folgende sekundäre Endpunkte wurden patientenspezifisch über den individuellen Beobachtungszeitraum von maximal 24 Monaten der Interventions- wie auch Kontrollgruppe erfasst und ausgewertet:

- Mortalität
- Überweisung zur Lungentransplantation
- Arithmetisches Mittel des Delta-Lungenfunktion (FEV₁%Soll) zwischen 0 und 24 Monaten
- Veränderung des Body-Mass-Index (BMI z-Score) zwischen 0 und 24 Monaten
- Arithmetisches Mittel der Anzahl der ambulanten Vorstellungen über 24 Monate
- Arithmetisches Mittel der Anzahl der Quartale mit ambulanten Vorstellungen über 24 Monate
- Arithmetisches Mittel der Anzahl der Hospitalisationen über 24 Monate

Außerdem wurden für die gesamte Laufzeit des Projekts folgende Parameter ermittelt:

- Veränderung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit einer Lungenfunktion (FEV₁% Soll ≥80%)
- Veränderung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit einem BMI (z-Score ≥-1)
- Therapieadhärenz
- Lebensqualität der Patientinnen und Patienten
- Lebensqualität der Eltern
- Psychische Belastung der Patientinnen und Patienten
- Psychische Belastung der Eltern

Ausschließlich bei der Interventionsgruppe fand die Erhebung der sportlichen Aktivität statt. Zusätzlich erfolgte eine Behandlerzufriedenheitsbefragung in den Interventions- und Kontrollambulanzen.

Als weiterer medizinischer Endpunkt sollte prüfplangemäß auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* (Definition gemäß Kriterien des Deutschen CF-Registers) erhoben werden. Allerdings war die Dokumentation als chronisch in der Registersoftware zum damaligen Zeitpunkt nicht eindeutig zuzuordnen im Vergleich zur intermittierenden oder Erstinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Daher konnte dieser Parameter nicht ausgewertet werden.

6.3 Sekundäre Endpunkte (gesundheitsökonomische Evaluation)

In der gesundheitsökonomischen Evaluation sollte die Ressourcenverbrauchsentwicklung für Patientinnen und Patienten der Interventions- und der Kontrollgruppe aus der Perspektive der GKV ermittelt werden. Hierfür wurden gesundheitsökonomische Fragebögen ausgegeben und diese deskriptiv ausgewertet. Die erhobenen Ressourcenverbräuche sollten mittels einer Zuordnung von geeigneten Abrechnungspositionen (DRGs bei stationärer Behandlung bzw. Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes bei ambulanter Behandlung) bewertet werden. Zusätzlich sollten Standardkosten der ambulanten Behandlung im Krankenhaus außerhalb abrechenbarer Positionen durch Befragung von Krankenhausverwaltungen ermittelt werden. Mit der gesamten gesundheitsökonomischen Analyse war die herescon GmbH, Hannover betraut worden. Auf Grund eines Wechsels des Gesellschafters der herescon GmbH im Frühjahr 2014 und der Veräußerung an eine US-amerikanische Pharmagroßhändlergruppe unterblieben jedoch wesentliche Teile dieses Arbeitsauftrags. Die Mukoviszidose Institut gGmbH und die herescon GmbH einigten sich im Frühjahr 2015 auf eine Aufhebung des Vertrags. Die Projektleitung von VEMSE-CF der Mukoviszidose Institut gGmbH entschied im Frühjahr 2016, die bereits erhobenen gesundheitsökonomischen Daten zu sichten. Nach eingeholter gesundheitsökonomischer Expertise war die lückenhafte bis gar nicht erfolgte Dokumentation nicht nur der Fragebögen zur Gesundheitsökonomie, sondern auch der Pharmakotherapie in muko.dok nicht ausreichend, um eine aussagekräftige monetäre Bewertung durchzuführen. Aus diesem Grund wird in diesem Abschlussbericht darauf verzichtet diesen unvollständig dokumentierten Endpunkt "gesundheitsökonomische Evaluation" deskriptiv darzustellen, da ggf. falsche Rückschlüsse gezogen werden könnten.

6.4 Explorative Endpunkte zum primären Endpunkt

Um die Untersuchungen bzgl. des primären Endpunkts "Routinevisiten" besser interpretieren zu können, wurden zusätzlich die folgenden explorativen Analysen durchgeführt, die nicht im Analyseplan vorgesehen waren:

- Anteil der Routinevisiten in kategorischer Darstellung: Routinevisiten "bis 19,9%", "20 bis 39,9%", "40 bis 59,9%", "60 bis 79,9%", "80 bis 100%" der Interventions- und Kontrollgruppe
- Vergleich der absoluten Anzahl aller dokumentierten Termine mit Bestimmung von Lungenfunktion und Body Mass Index im Studienzeitraum der Interventions- und Kontrollgruppe.
- Vergleich der Anzahl der Routinevisiten in den 24 Monaten vor Studieneintritt mit der Anzahl während des Interventionszeitraums der Interventionsgruppe
- Explorative Analyse der Routinevisiten im adjustierten Modell

7 Untersuchungsmethoden

Folgende Untersuchungsmethoden wurden für die Erhebung der primären und sekundären Endpunkte angewendet:

<u>Erfassung der Häufigkeit der Erhebung von BMI und Lungenfunktion sowie der sekundären medizinischen Parameter:</u> Hierfür wurde die bereits standardmäßig in den CF-Einrichtungen verwendete Ambulanzsoftware muko.dok und die darin erhobenen Daten für das Deutsche Mukoviszidose Register verwendet.

Therapieadhärenz: Die Erhebung der Therapieadhärenz erfolgte multimethodal. An drei zufällig ausgewählten Tagen innerhalb eines Beobachtungsintervalls von vier Wochen am Ende der Projektteilnahme wurden alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer angerufen und zu ihren inhalativen Therapiemaßnahmen in den zurückliegenden 24 Stunden befragt (vgl. Daily Phone Diary, Quittner & Opipari, 1994). Die Adhärenz sollte als Proportion der laut Ergebnis der telefonischen Befragung tatsächlich durchgeführten zu den im letzten mit der Patientin bzw. dem Patienten vereinbarten Maßnahmen im Hinblick auf die besonders zeitintensive häusliche Inhalationstherapie quantifiziert werden. Auf Grund von fehlender Dokumentation des Therapiesolls musste von dieser proportionalen Auswertung abgesehen werden. Stattdessen erfolgte eine Betrachtung der durchschnittlichen Häufigkeit von berichteten Inhalationszyklen pro Tag in beiden Gruppen. Weiterhin wurde beim ersten Telefoninterview bezogen auf die häusliche Inhalationstherapie der Morisky-Score erhoben, ein international validiertes und von der Projektarbeitsgruppe als Telefoninterview übersetztes Instrument mit 8 Items zur selbstberichteten Therapieadhärenz (Al-Qazaz et al. 2010).

<u>Lebensqualität der Patientinnen und Patienten:</u> Die CF-spezifische Lebensqualität wurde bei den Kindern von 6 bis 13 Jahren mit der deutschsprachigen Version (Wenninger et al., 1999) des Cystic Fibrosis Questionnaire CFQ-R erfasst (Quittner et al., 2005). Bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren wurden die Fragen zur Lebenszufriedenheit anhand der Module "Allgemeine Lebensqualität" und "Gesundheit" (FLZ; Henrich et Herschbach, 2000) sowie "CF-spezifische Lebensqualität" (FLZ-CF; Goldbeck et al., 2003) erhoben. Zudem wurde die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der deutschsprachigen Version des EQ5D (Schulenburg et al., 1998) und für Kinder / Jugendliche mit dem EQ5D-Y (Wille et al., 2010) erfasst.

<u>Lebensqualität der Eltern:</u> Die Lebensqualität der Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten wurde mit dem Ulmer Lebensqualitätsinventar für Eltern eines chronisch kranken Kindes (Goldbeck et Storck, 2002) dokumentiert. Zudem wurde die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität der Eltern ebenfalls mit dem EQ5D (Schulenburg et al., 1998) erfasst.

<u>Psychische Belastung der Patientinnen und Patienten:</u> Verhaltensauffälligkeiten der 6-13-jährigen Patientinnen und Patienten wurden mit der deutschen Elternversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ; Klasen et al., 2003) erfasst. Zur Anwendung kam die Elternversion. Ab dem Alter von 14 Jahren wurde zur Erfassung der psychischen Belastung der Patientinnen und Patienten die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D; Herrmann et al., 1995) eingesetzt.

<u>Psychische Belastung der Eltern:</u> wurde mit der Angstskala des HADS-D erfasst (s.o.). Auf Grund der mangelnden Sensitivität der Depressionsskala des HADS-D bei somatisch gesunden Personen wurde für die Erfassung von Depression stattdessen das Beck Depressions-Inventar (BDI II; Hautzinger et al., 2006) eingesetzt.

<u>Behandlerzufriedenheit:</u> Zur Erfassung der Behandlerzufriedenheit der Mitglieder der interdisziplinären Behandlungsteams wurde ein aus dem US-amerikanischen übersetztes Instrument, der Fragebogen zur Erfassung der professionellen Lebensqualität (ProQoL; Hudnall Stamm 2009) eingesetzt.

8 Angaben zur Auswertung, Datenerhebung, Datenmanagement

Die Datenerhebung und das Datenmanagement erfolgten gemäß den Inhalten von ICH-GCP (CPMP/ICH/135/95; July 2002) und der GCP-Verordnung (GCP-V vom 9. August 2004, aktualisiert 19. Oktober 2012 [BGBl. I S. 2192]) sowie der Deklaration von Helsinki (Deklaration von Helsinki, Fassung 2013).

Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe wurden in den definierten Studienambulanzen konsekutiv (siehe Kapitel 5.2) ohne weitere Stratifizierungsregeln (Alter, Geschlecht, Gesundheitsstatus, o.ä.) rekrutiert. Für diese Patientinnen und Patienten wurde jeweils die PAT-ID sowie die Match-Parameter "Alter", "Geschlecht" und "Lungenfunktion FEV₁%Soll" an die Datenzentrale (ZQ) gemeldet. Aus den dort vorliegenden Daten des Qualitätssicherungsverfahrens Mukoviszidose (QS-Mukoviszidose) wurden in den teilnehmenden Kontroll-Ambulanzen mögliche Match-Patientinnen und Patienten identifiziert und diese Patientinnen und Patienten kontaktiert.

Die Datenzentrale führte die Liste aller Studienpatientinnen und -patienten mittels PAT-IDs sowie deren Status (z.B. Drop-out etc.). Die Datenzentrale informierte die Projektleitung regelmäßig über Rekrutierungsstand und über den Stand der Datenerhebung.

9 Angaben zum Datenschutzkonzept und ethische Belange

9.1 Datenschutzkonzept zum Umgang mit den medizinischen Daten

Die Erhebung der klinischen Parameter (siehe 6.2 sekundäre Endpunkte) sowie verschiedener Prozessparameter (siehe 6.1 primärer Endpunkt) wurde von den teilnehmenden Ambulanzen (Intervention und Kontrolle) während der Interventionsdauer vorgenommen. Die Erfassung / Dokumentation der studienrelevanten Parameter erfolgte mittels der Ambulanzsoftware muko.dok (= standardisierte Komplettdokumentation aller Patient-Ambulanz-Kontakte) im Rahmen der Routinedokumentation für das Qualitätssicherungsverfahren Mukoviszidose (QS-Mukoviszidose) in den Ambulanzen.

An dem QS-Verfahren Mukoviszidose beteiligen sich seit 1995 nahezu alle deutschen Mukoviszidose-Einrichtungen. Zum Zwecke der Qualitätsverbesserung mittels Einrichtungsvergleichen werden dabei zentral standardisierte Datensätze mit Versorgungsdaten aus den Ambulanzen gespeichert und ausgewertet. Das Verfahren ist datenschutzrechtlich von Anfang an abgestimmt / genehmigt worden (Datenfluss, Anonymisierungs-/ Pseudonymisierungsprozedere, Einwilligungserklärung, Datenmanagement, etc.). Die Datenzentrale war zu Studienbeginn beim Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen (ZQ) in Hannover angesiedelt. Das dortige Management der Daten ist innerhalb des seit 1998 gemäß DIN EN ISO 9001 zertifizierten Qualitätsmanagementsystems festgelegt (regelmäßige Rezertifizierung nach DIN EN ISO 9001:2008). Gemäß den Anforderungen des Datenschutzes ist dem ZQ dabei mittels der gespeicherten Daten kein Rückschluss auf die individuellen zugehörigen Patientinnen und Patienten möglich. Auf Grund einer vertraglichen Änderung zwischen dem Mukoviszidose Institut gGmbH und dem ZQ wurde die Datenzentrale im Laufe des 1. Halbjahres 2014 an das Institut für Allgemeinmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover übergeleitet. Die Kontinuität des Datenflusses war sichergestellt.

Der mittels QS-Mukoviszidose erhobene Datensatz erfüllte nahezu vollständig die Anforderungen des VEMSE-CF-Projekts. Geringe projektspezifische Anpassungen wurden während der Projektvorbereitungsphase vorgenommen, entsprachen aber auch nach Anpassung immer noch der Routinedokumentation im Rahmen der QS-Mukoviszidose. Für weitere GKV-relevante Leistungen, die außerhalb der Studienambulanzen anfielen, wurde die zusätzliche Erhebung mittels eines standardisierten Fragebogens während der Ambulanzbesuche vorgenommen. Die Dokumentation erfolgte dann durch die Ambulanz ebenfalls mittels muko.dok. Hierzu wurde muko.dok studienspezifisch erweitert (separates Datenblatt / -maske), so dass Datenfluss, Verantwortlichkeiten und Datenmanagement auch für die Daten der gesundheitsökonomischen Evaluation identisch mit denen der klinischen (Versorgungs-)Daten im Rahmen der Routine QS-Mukoviszidose waren.

Im Gegensatz zur Routinedokumentation wurden für das Projekt von den Ambulanzen, die die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe betreuten, Daten in kürzeren Zeitabständen (~ 2-3 Monate) transferiert, um zeitnah detaillierte Datenvalidierungen (Vollzähligkeit, Korrektheit, Dropouts etc.) und anhand von Zwischenauswertungen ggfs. korrektive Steuerungsmaßnahmen im Projekt vornehmen zu können (z.B. erweiterte Qualitätssicherung der Studiendaten).

9.2 Datenschutzkonzept zum Umgang mit den psychosozialen Daten

Die Erhebung und Erfassung der Daten im Rahmen der psychosozialen Evaluation (siehe 0) erfolgte in der Interventionsgruppe separat und Laptop-gestützt mit der Software Anyquin mittels standardisierter Fragebögen / Datensätzen. Zur Gewährleistung des Datenschutzes wurden die sensitiven Patientendaten ebenfalls pseudonymisiert und den Patientinnen und Patienten ebenfalls wieder die PAT-ID zugeordnet. Den Teilnehmerinnen und Teilnehmern an der Studie wurde uneingeschränkt ein verantwortungsvoller Umgang sowohl mit den medizinischen als auch mit den Fragebogendaten zugesichert. Ein Einverständnis zur Verwendung der Daten für wissenschaftliche Publikationen wurde vorab eingeholt.

Für die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe wurden die psychosozialen Daten bereits vor Ort in den jeweiligen Studienzentren erhoben und Laptop-basiert ausgewertet. Durch dieses Verfahren konnte gewährleistet werden, dass bei klinischen Auffälligkeiten zeitnahe Angebote psychologischer Intervention angeboten werden konnten. Die Erhebung der psychosozialen Daten erfolgte jeweils bei dem ersten Ambulanztermin nach Einverständnisgabe der Patientinnen und Patienten und dann einmal jährlich.

Als erste Erhebung wurde die jeweilige PAT-ID erfasst (Eingabe durch den zuständigen Ambulanzmitarbeiter), personenbezogene Daten, wie Name oder Geburtsdatum der Patientin bzw. des Patienten oder des Sorgeberechtigten entfielen. Die Angaben aus dem Fragebogen wurden demnach nur kodiert weiterverarbeitet. Zum Schutz der sensitiven Patientendaten wurde ein gesondertes Datenschutzkonzept etabliert, welchem alle Nutzer zustimmen mussten. Hierbei wurden die Daten einem externen Speichermedium von dem Personal des jeweiligen Studienzentrums in einem verschlossenen Umschlag an die Studienzentrale für das psychosoziale Teilprojekt in Ulm weitergeleitet und dort nach Überführung in eine elektronische Datenbank sicher verwahrt.

Für die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe wurden die psychosozialen Daten mittels (Papier-) Fragebögen erhoben, postalisch versandt und über das Studienteam in Ulm koordiniert. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe erteilten zuvor ihr informiertes Einverständnis für die Weitergabe ihrer Kontaktdaten (Name, Geburtsdatum der Patientin bzw. des Patienten, Anschrift, Telefon-Nummer) an die Projektarbeitsgruppe Ulm. Sie wurde zu den drei Messzeitpunkten postalisch kontaktiert und sandten ihre Fragebögen an die Arbeitsgruppe psychosoziale Intervention und Evaluation am Universitätsklinikum Ulm. Die zurückgesandten Fragebögen wurden dann ebenfalls in die Datenbank in Ulm eingegeben und ausgewertet. Für Kontrollzwecke wurde eine Zuordnung von Kontaktdaten und Codierungsnummer auf einer separaten Liste ermöglicht, welche für Unbefugte unzugänglich und getrennt von den Fragebögen gelagert wurde. Eine Zuordnung von Fragebogendaten und Kontaktdaten sollte zu keinem Zeitpunkt möglich sein. Nach Studienabschluss wurden die elektronischen Daten auf externen Speichermedien gesichert und werden nicht weiter im Netzwerk verfügbar sein. Die externen Speichermedien in Form von doppelt erzeugten Datenträgern (Speicherchips) werden 10 Jahre in einem für Unbefugte unzugänglichen verschlossenen Schrank archiviert.

Die Befragung der Ambulanzmitarbeiter mittels ProQoL erfolgte mit dem informierten Einverständnis der teilnehmenden Mitarbeiter in pseudonymisierter Form. Über die Ambulanzleiter der I- und K-Ambulanzen wurden diese Fragebögen an alle Mitarbeiter der interdisziplinären Teams verteilt bzw.

für sich selbst ausgefüllt, der Rücklauf erfolgte postalisch an die Arbeitsgruppe in Ulm. Dort wurden die Daten in einer separaten, nicht patientenbezogenen elektronischen Datenbank erfasst, für die Analyse aufbereitet und analysiert.

9.3 Datenschutz bei der gesundheitsökonomischen Evaluation

Die Datenerhebung für die gesundheitsökonomische Evaluation (Ressourcenverbräuche pro Patient) erfolgte ebenfalls über die Software muko.dok. Zudem wurden GKV relevante Leistungen, die außerhalb der Studienambulanzen erbracht wurden, durch einen Patientenfragebogen ermittelt. Die ausgefüllten Fragebögen wurden ebenfalls über muko.dok dokumentiert.

9.4 Datenschutz im Case Management und in der Projektsteuerung

Für die unter Kapitel 5.2.5 beschriebenen Aufgaben/Daten, die webbasiert erhoben und dokumentiert wurden, wurde vom Anbieter interActiveSystems GmbH, Berlin, auf einem Server für das MI bereitgestellt; die Verschlüsselung der Daten erfolgte über 128 Bit SSL-Verbindung. Die Zuordnung der Patientinnen und Patienten erfolgte dabei über die Pat-ID. Eine Zuordnung von Pat-ID und Klarnamen wurde mittels einer separaten Liste ermöglicht, welche für Unbefugte unzugänglich gelagert wurde.

9.5 Begutachtung des Prüfplans durch die Ethikkommissionen

Die Intervention war mit keinen bekannten Risiken oder Nebenwirkungen für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten verbunden. Für die primäre Begutachtung wurde das Studienprotokoll der zuständigen Ethikkommission Ulm zur Prüfung vorgelegt, da der Teilprojektleiter der psychosozialen Intervention dort ansässig war. Dieses Votum sowie der Prüfplan wurden allen Ethikkommissionen der beteiligten CF-Ambulanzen bzw. Prüfzentren zur Verfügung gestellt (siehe Anhang 6).

9.6 Änderungen und Ergänzungen des Prüfplans

Im Rahmen der Studie war eine Änderung des Prüfplans erforderlich. Die Änderungen zwischen der Version 1.5. v. 21.10.2011, also der Fassung vor Beginn des klinischen Teils der Studie, und der diesem Abschlussbericht zugrundeliegenden Fassung 1.7. v. 30.4.2012 sind in Anhang 3 dokumentiert.

9.7 Patientinnen und Patienten und Elterninformationen

Da die studienrelevanten Untersuchungen die Aufnahme personenbezogener medizinischer Daten der Teilnehmenden sowie die Befragung der Teilnehmenden bzw. ihrer Angehörigen beinhalteten, wurde von allen Teilnehmenden bzw. im Falle von Minderjährigen ihrer gesetzlichen Vertreterinnen und Vertreter nach vorheriger mündlicher Aufklärung eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Minderjährige Patientinnen und Patienten selbst wurden ebenfalls über die Studie aufgeklärt, in Abhängigkeit von ihrem Entwicklungsstand wurde ihre Zustimmung zur Studienteilnahme eingeholt. Die Teilnehmenden bzw. Erziehungsberechtigten erhielten ein unterschriebenes Exemplar der Einverständniserklärung.

9.8 Datenschutzerklärung

Bei der Datenerhebung und Daten-Dokumentation sowie allen Software-basierten Dokumentationen wurden die gesetzlichen Anforderungen des Datenschutzes eingehalten bzw. erfüllt. Die schriftliche Zustimmung zur Erfassung der persönlichen und studienbezogenen Daten und deren Weitergabe in pseudonymisierter Form erfolgte vor Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie (Einverständniserklärung; siehe Kapitel 0). Falls keine Einwilligung erfolgte, konnte die Patientin bzw. der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden. Folgenden Personen, die nicht bereits vor Beginn der Studie Einblick in die personenbezogenen Daten der Patientin bzw. des Patienten hatten, wurde der Einblick in personenbezogene Daten sowie die Patienten-Identifizierungsliste ermöglicht (dem Case Management wie auch den psychosozialen sowie sporttherapeutischen Fachkräften).

9.9 Qualitätssicherung

9.9.1 Anerkennungsverfahren für CF-Einrichtungen

Der wissenschaftliche Beirat für Therapie und Qualität (TFQ) des Mukoviszidose e.V. hatte in seiner Sitzung am 16.03.2010 ein Konzept zur Weiterentwicklung des bestehenden Zertifizierungsverfahrens der Mukoviszidose-Einrichtungen beschlossen. Basis des Verfahrens war ein Fragebogen, auf dem Angaben zur Anerkennung gemacht werden sollen. Der Fragebogen/Kriterienkatalog diente als Bewertungsgrundlage für das Anerkennungszertifikat und als Basis für eine Bestandsaufnahme der Mukoviszidose Versorgung in Deutschland. Das Ziel des Anerkennungsverfahrens war primär die systematische und möglichst flächendeckende (>60%) Hinführung der Einrichtungen zum Qualitätsmanagement und zum Zertifikat CF-Plus.

Das Anerkennungsverfahren selber erfolgt in einem dreistufigen Verfahren. Das Mukoviszidose Institut (MI) ist zuständig für die Organisation des Verfahrens. Die CF-Einrichtungen füllen den Kriterienkatalog aus und senden diesen an das MI. Dort erfolgt eine Vorbegutachtung auf Vollständigkeit und Plausibilität. Ein benannter CF-Gutachter prüft die Vorbegutachtung und nimmt mögliche Ergänzungen vor. Die beantragende CF Einrichtung wird bei Bedarf aufgefordert Rückfragen zu beantworten. Diese Rückfragen werden in einem größeren Gutachterkreis bewertet und eine Empfehlung zur Anerkennung als CF-Einrichtung für die Versorgung von Kindern- und Jugendlichen, von Erwachsenen

oder aller Altersklassen ausgesprochen. Stichprobenartige Visitationen der CF-Einrichtungen zur Verifizierung der Angaben werden durchgeführt.

In einer zertifizierten CF Einrichtung müssen mindesten 20 Patientinnen und Patienten kontinuierlich betreut werden. Eine Unterscheidung in Zentren und Ambulanzen erfolgt nicht. Die Grundstruktur des Anerkennungsverfahrens entspricht bzw. ist angelehnt an das bereits etablierte Qualität Management Systemen (QMS) ISO 9001:2008:

- Kapitel 1 (Einrichtungs-)Leitung / Management
- Kapitel 2 Personalressourcen
- Kapitel 3 Strukturen
- Kapitel 4 Kernprozesse
- Kapitel 5 Unterstützungsprozesse

Das Zertifizierungsverfahren für CF-Einrichtungen ist von den beiden medizinischen Fachgesellschaften DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) und GPP (Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie) anerkannt und wird durch Vertreter der Gesellschaften begleitet.

9.9.2 Angewandte Qualitätskriterien

Das Kriterium einer guten Qualität wurde definiert als die Gewährleistung einer langfristig gesicherten und kompetenten Behandlung / Betreuung der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen CF-Ambulanz. Eine entsprechende Strategie, Planung und Strukturierung (Verbund, Kooperationen bzgl. der verschiedenen Anforderungen an die Versorgung von Mukoviszidose-Patientinnen und -Patienten) der Ambulanz bzw. der Einrichtung musste deshalb vorliegen. Für etwaige Kooperationspartner von Ambulanzen galten dieselben Anforderungen. Folgende Qualitätskriterien sollte eine Ambulanz bzw. deren Kooperationspartner erfüllen:

- ärztliche Leitung mit CF-spezifischer Kompetenz.
- Patientenbetreuung durch ausreichendes ärztliches Personal.
- krankheitsspezifische, dem Krankheitsstatus adäquate Ernährungsberatung
- regelmäßige krankheitsspezifische Physiotherapie von CF-qualifizierten Therapeutinnen und Therapeuten
- Eine initiale, umfassende krankheitsspezifische psychosoziale Basisberatung für Patientinnen und Patienten bzw. deren Angehörige. Im weiteren Krankheitsverlauf entwicklungsangepasste und nach Indikation integrierte psychosoziale Beratung und Therapie mit dem Ziel der Verbesserung von sozialer Integration, Krankheitsbewältigung und Lebensqualität.
- ausreichende pflegerische Betreuung
- Betreuung / Behandlung einer ausreichend großen Zahl an Mukoviszidose-Patientinnen und Patienten
- Optimale räumliche und zeitliche Planung gemäß den Anforderungen verschiedener Patientengruppen
- regelmäßige (geplante) Teamsitzungen
- klar geregelte Kommunikationsabläufe

- regelmäßige bzw. ihrem Gesundheitszustand entsprechende Patientenversorgung
- kontinuierliche professionell betreute krankheitsbezogene Physiotherapie sowie Sportangebote

Die geforderten Qualitätskriterien orientierten sich an den GBA § 116.b, European Standards of Care 2005, entsprechende Leitlinien, z.B. Leitlinie Diagnostik (u.a. Schweißtest-Standard), Strukturempfehlungen der Strukturkommission vom 6.12.2006, Empfehlungen AK Psychosoziales Forum, Hygieneleitfaden CF-Manual, Richtlinien AK Ernährung, Leitfaden Sport 1. Auflage 2004, Curriculum AK Physiotherapie.

9.10 Versicherung

Es handelt sich bei dieser Studie nicht um eine Studie gemäß §4 Abs. 23 AMG. Darüber hinaus bestehen keine Anhaltspunkte für eine spezifische Gefährdung der Patientin bzw. des Patienten durch eine Teilnahme an dem individuell vereinbarten Versorgungsprogramm. Der Abschluss einer Probandenversicherung war daher nicht erforderlich und auch nicht vorgesehen.

9.11 Teilnahme an anderen Studien

Die gleichzeitige bzw. parallele Teilnahme der Patientinnen und Patienten an einer anderen Studie (insbesondere Studien nach AMG oder MPG) war möglich, sofern die Studienvisiten der parallelen Studien als solche gekennzeichnet wurden.

VI Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Im Folgenden werden die Abweichungen zum Arbeits- und Zeitplan im Vergleich zur Planungslage des Antrags v. 23.5.2011 erläutert.

Gegenstand	Plan	Ist	Begründung
_	(Stand	(Stand	
	23.5.2011)	31.12.2018)	
Last-Patient-In	30.6.2012	Dezember 2012	Die Personalrekrutierung bei den
Interventionsgruppe	(Last-Patient-		Interventionsambulanzen verzögerte sich. Darüber
	In)		hinaus konnten zwei ursprünglich geplante
			Interventionsambulanzen (Jena und Tübingen) nicht
			teilnehmen, sodass Ersatz gefunden werden
			musste.
Last-Patient-In	30.6.2012	Februar 2014	Eine Teilnahme in der Kontrollgruppe war für die
Kontrollgruppe			Ambulanzen unterschiedlich attraktiv.
			Entsprechend war das Engagement in der
			Rekrutierung von Kontrollpatientinnen und -
			patienten seitens der Ambulanzen sehr heterogen.
Last-Patient-Out	30.6.2014	28.2.2016	Folge des verzögerten Last-Patient-In in der
Gesamtkollektiv			Kontrollgruppe.
Patientenanzahl	150	153	Die leichte Überrekrutierung war organisatorisch
Interventionsgruppe			bedingt und wurde aus Gründen der Motivation der
			Interventionsambulanzen auch nicht beanstandet.
Patientenanzahl	300	165	Wie bereits ausgeführt, waren trotz intensivster
Kontrollgruppe			Bemühungen der Projektleitung keine weiteren
			Kontrollen in funktionierenden Kontrollambulanzen
			einzuschließen. Mit dem BMG wurde daher
			vereinbart, die Rekrutierung im Februar 2014 zu
			beenden.
Drop-out Rate	28%	9%	Die Drop-out Rate war deutlich geringer als
			angenommen.
Statistische Power	80%	81%	Auf Grund der deutlich niedrigeren Drop-Out Rate
			konnte die geplante Power trotz Unterrekrutierung
			in die Kontrollgruppe gehalten werden.
Vorlage	September	Dezember 2016	Auf Grund der o.g. Verzögerungen in der
Abschlussbericht	2014		Rekrutierung ergab sich auch eine Verzögerung des
			Gesamtprojekts. Hinzu kam, dass die Konsolidierung
			der Daten mehr Zeit in Anspruch nahm als
			ursprünglich geplant.
Vorlage		Dezember 2018	Auf Grund einer nicht erfolgten Abnahme des
Abschlussbericht nach Überarbeitung			Abschlussberichts wurde zwischen BMG und Mukoviszidose Institut gGmbH im November 2017
nach Oberarbeitung			die vollständige Überarbeitung des Berichts
			beschlossen.
Gesundheits-	Vgl. Prüfplan	Vgl. 14.2.	Durch den Ausfall der gesundheits-ökonomischen
ökonomische			Evaluatoren (Veräußerung der herescon GmbH)
Evaluation			konnte das Programm nicht wie geplant erhoben
			werden.

Auf Grund der o.g. Beobachtungen in der Durchführung und den Abweichungen im Arbeits- und Zeitplan können folgende Erfahrungen festgehalten werden, die bei einer erneuten Durchführung berücksichtigt werden würden:

- Die Einbindung der Klinikverwaltungen seitens der Ambulanzleiterinnen und -leiter hätte frühzeitiger und verbindlicher erfolgen sollen, um die Interventionsambulanzen schneller vertraglich zu binden.
- Die Rekrutierungszeit war angesichts der erforderlichen organisatorischen Vorbereitungen in den Kliniken deutlich zu gering angesetzt.
- Die Kontrollambulanzen hätten bei einer von vorneherein höheren Fallvergütung leichter rekrutiert werden können. Dies zeigte sich, nachdem durch eine Anpassung der Gesamtfördersumme tatsächlich die Kontrollrekrutierung deutlich zunahm.
- Die Drop-out Rate wurde überschätzt und demzufolge auch die Anzahl der erforderlichen Kontrollpatientinnen und -patienten.
- Zur sozioökonomischen Evaluation sollte die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Graf von der Schulenburg erfolgen. Dementsprechend kam es zu einer vertraglichen Bindung mit der herescon GmbH. Auf Grund der Veräußerung der herescon GmbH an ein US-amerikanisches Pharmagroßhandelsunternehmen konnten die Vertragsinhalte nicht mehr erfüllt werden. Eine zusätzliche Kraft im Team der Mukoviszidose gGmbH zur Begleitung der sozioökonomischen Erhebung hätte frühzeitig intervenieren und die Ambulanzen enger in der Bedeutung der vollständigen Erhebung begleiten können.

VII Ergebnisse

10 Statistische Methoden

Die Auswertung der primären Zielgröße erfolgte nach dem *Intention To Treat* (ITT) Prinzip. Für die vorliegende Studie bedeutete dies, dass alle Patientinnen und Patienten, die ihre Studieneinwilligung geben hatten, in die Analyse einbezogen wurden. Für Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurde als primärer Endpunkt die Anzahl der Quartale mit Routinevisiten (letzte Lungenfunktionsmessung und BMI-Bestimmung) in Bezug auf die Zahl der Quartale während der Studienteilnahme gesetzt. Bei sekundären Endpunkte wie Lungenfunktion und Body Mass Index wurde bei den Drop-outs der Messwert zum Zeitpunkt des Studienabbruchs genutzt (*Last observation carried forward* (LOCF) Prinzip).

Die statistischen Analysen für die primären und sekundären Zielkriterien wurden auf Patientenebene durchgeführt. Da es sich bei den Daten um nicht normalverteilte Daten handelt, wurden für die Auswertungen nicht parametrische un- und abhängige Unterschiedsberechungen angewandt (Man-Witney-U und Wilcoxon Tests). Zur Berechnung der Unterschiede zwischen der Complete Case und Dropout Gruppen (n – unabhängige Gruppen) fand der Kruskal-Wallis Test Anwendung. Bei der Auswertung der kategorisierten Daten in Kreuztabellen fand der χ^2 -Test Berücksichtigung. Um den Zusammenhang zwischen dem dichotomisierten primären Endpunkt und Behandlungsgruppe zu ermitteln, wurde eine Binär Logistische Regression durchgeführt und das Odds Ratio berechnet.

In der weiteren explorativen Analyse der Zahl der Routinevisiten in Prozent aller Quartale im Studienzeitraum (%Soll) der Interventions- und Kontrollgruppe erfolgte zur weiteren Darstellung der Ergebnisse *linearere Regressionen* statt. Dabei dienten als feste Faktoren "Alter", "Geschlecht" und Lungenfunktion "FEV₁%Soll" bei Studienbeginn. Diese Vorgehensweise fand auch bei den sekundären Endpunkten "Differenz des Body Mass Index" und "Differenz der Lungenfunktion" Anwendung.

Die Analysen zu den Zielgrößen der Fragebogen erfolgen explorativ. Zu berücksichtigen ist, dass die tatsächlich für die statistischen Tests zur Verfügung stehenden Fälle aus Gründen der Spezifität einzelner Zielgrößen für bestimmte Subgruppen (Elternangaben liegen bspw. nur von Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten vor) oder wegen der Studienabbrecher bzw. Fehldaten in der Follow-up-Untersuchung kleiner sind, als die Gesamtfallzahl in der Interventions- sowie Kontrollgruppe. Hier wurden Untergruppen gebildet, um zusammenhängende Gruppen darstellen zu können. Zur explorativen Darstellung finden auch hier wieder die nichtparametrischen un- und abhängigen Testverfahren (**Man-Witney-U und Wilcoxon Tests**) sowie der χ^2 -**Test** Berücksichtigung.

Das Signifikanzniveau wird einheitlich für alle Tests auf α = .05 (zweiseitig) festgelegt. Auf Grund des explorativen Charakters der Analysen wird keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen.

Die Auswertung wurde mit der Statistiksoftware IBMSPSS Version 24.0.0.1 durchgeführt.

11 Auswertung der erhobenen Daten

11.1 Population beider Gruppen

Insgesamt wurden in die VEMSE-CF-Studie 321 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen jedoch drei Teilnehmerinnen und Teilnehmer ihre Einwilligung rückwirkend zurückzogen, so dass die Intention-to-Treat-Population aus 318 Teilnehmerinnen und Teilnehmern bestand. In der Interventionsgruppe nahmen 153 Patientinnen und Patienten aus drei Ambulanzen teil und aus der Kontrollgruppen 165 Patientinnen und Patienten aus 13 verschiedenen Ambulanzen.

Die ursprüngliche Planung sah ein Matching zwischen Interventions- und Kontrollpatientinnen und patienten von eins zu zwei vor, so dass 306 Kontrollen in ca. sechs Ambulanzen rekrutiert werden sollten. Somit hätte auch eine Stratifizierung durchgeführt werden können. Da jedoch die Rekrutierung der Kontrollpatientinnen und -patienten nach dem Matchingverfahren sehr langsam verlief, wurden einerseits alle Ambulanzen angesprochen, in denen mögliche Kontrollpatientinnen und -patienten über das Matching-Verfahren gefunden wurden, als auch weitere Patientinnen und Patienten in den Kontrollambulanzen "zufällig" eingeschlossen, wenn sie sich bereit erklärten teilzunehmen. Auf Grund dieser erheblichen Probleme in der Rekrutierung wurde gemeinsam mit dem BMG nach einer fast zweijährigen Rekrutierungsphase beschlossen, die Akquise von Kontrollpatientinnen und -patienten einzustellen, bevor die angestrebte Zahl von 306 Kontrollpatientinnen und -patienten erreicht war, um die Projektphase nicht noch mehr zu verlängern. Abbildung 2 stellt den Patientenfluss im Verlauf der Studie in einem Flowdiagramm dar.

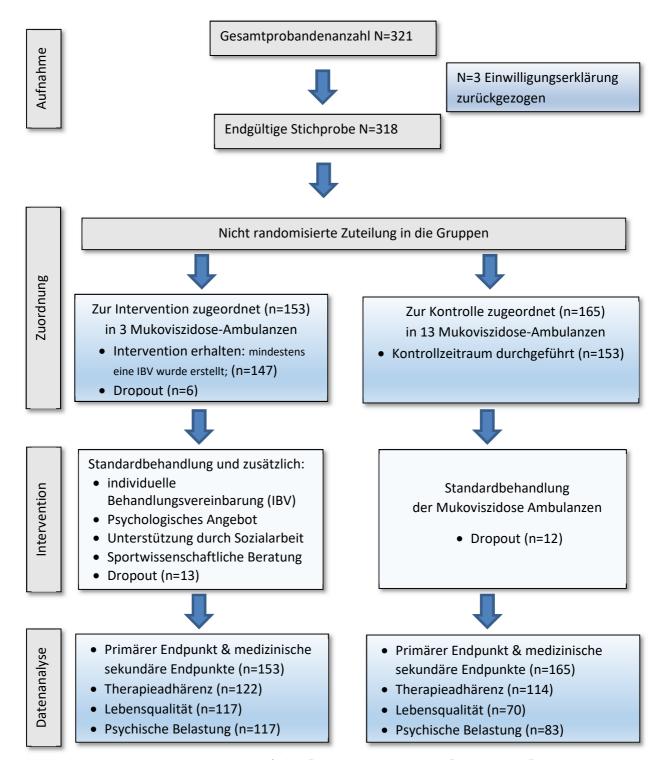


Abbildung 2: Darstellung des Studienprozesses "Aufnahme", "Zuordnung und Follow up" , "Intervention" und "Datenanalyse" der Gesamtprobandenanzahl N=321

Die 153 Interventionspatientinnen und -patienten wurden aus drei Zentren in Hamburg, Hannover und Frankfurt rekrutiert. Die Ambulanz Hannover (Versorgung von Kindern und Jugendlichen) schloss 50 Kinder und Jugendlichen mit Mukoviszidose und die Ambulanz Frankfurt (Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen), 51 Erwachsene ein. Die dritte Ambulanz Hamburg, die die Versorgung

von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen übernimmt, brachte 25 Kinder und Jugendliche und 27 Erwachsene in die Studie ein.

Für die Kontrollgruppe nahmen schließlich insgesamt 165 Kontrollpatientinnen und -patienten aus 13 Ambulanzen mit einer Anzahl von vier bis 54 Probandinnen und Probanden teil. Die Anzahl der Probandinnen und Probanden der einzelnen Ambulanzen der Interventions- bzw. Kontrollgruppe ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Aufteilung der Patientinnen und Patienten (N=318) auf die teilnehmenden Studienzentren nach Interventionsund Kontrollgruppe getrennt

Zentren der Interventionsgruppe	Patienten- anzahl (%)	Zentren der Kontrollgruppe	Patienten- anzahl (%)
Hamburg	52 (34,0)	Berlin	6 (3,6)
Hannover	50 (32,7)	Potsdam	20 (12,1)
Frankfurt	51 (33,3)	Düsseldorf	9 (5,5)
Gesamtanzahl	153 (100)	Münster	13 (7,9)
		Aachen	4 (2,4)
		Homburg	7 (4,2)
		Heilbronn	6 (3,6)
		Freiburg	7 (4,2)
		Würzburg	24 (14,5)
		Augsburg	4 (2,4)
		Gießen	6 (3,6)
		Bielefeld	5 (3,0)
		München	54 (32,7)
		Gesamtanzahl	165 (100)

Es waren Prüfplan-gemäß keine Matched-Pair-Analysen vorgesehen, so dass es für die Auswertung eher unerheblich war, ob eine Patientin oder ein Patient ein, zwei oder keinen Matching-Partnerin oder Partner hatte. Wie in Kapitel 5.1 bereits beschrieben, ließ sich kein vollständiges Matching erreichen. Insgesamt 99 von 153 Interventionspatientinnen und -patienten konnten mit einer oder sogar zwei Kontrollen gematcht werden. Nur 54 Patientinnen und Patienten (35,3%) weisen keine Aktive Kontrolle auf. Im Rückschluss bedeutet dies für die Kontrollgruppe, dass 130 Patientinnen und Patienten aus dem Matching-Verfahren resultieren und 35 weitere Patientinnen und Patienten zur Vervollständigung der Kontrollgruppe in die Studie aufgenommen wurden. Die Matched-Pair-Paarungen mit ein oder zwei aktiven Kontrollen waren dabei wie folgt:

- 68 Interventionspatientinnen und -patienten mit einer aktiven Kontrolle
- 31 Interventionspatientinnen und -patienten mit zwei aktiven Kontrollen
- 54 Interventionspatientinnen und -patienten ohne aktive Kontrolle

Die Auswertung sollte nach dem *Intention To Treat*-Prinzip erfolgen. Es wurden also alle in das Projekt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei der Auswertung berücksichtigt, auch die Patientinnen und Patienten, die frühzeitig die Intervention beendeten (Dropout). Die Dokumentation

der anthropometrischen Daten sowie die Daten zum primären Endpunkt sollten weiter dokumentiert werden, um in der ITT-Population keine fehlenden Werte zu erhalten. Über eine nachträgliche Recherche konnten fehlende Werte über das Mukoviszidose Register nachrecherchiert werden.

11.2 Beschreibung der Dropout-Gruppe

Die Ergebnisse des primären Endpunkts und der medizinischen sekundären Endpunkte werden insgesamt nach dem Intention-to-Treat Prinzip ausgewertet, so dass die Dropout Patientinnen und Patienten in die Auswertung integriert werden. Im Folgenden wird die Dropout Gruppe ausführlich deskriptiv beschrieben, um in den dann folgenden Auswertungen ggf. insbesondere für die Auswertung des primären Endpunktes der Quartalsvisiten berücksichtigen zu können. Bezüglich der Anzahl und Gründe für Studienabbrüche gab es zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt betrug die Dropout-Rate 9,1% (29 Teilnehmerinnen und Teilnehmern der ITT-Population) und lag deutlich unter der gemäß Prüfplan angenommenen Rate von 28%.

In der Interventionsgruppe befanden sich 17 Patientinnen und Patienten (11%) und 12 (7,3%) in der Kontrollgruppe, die frühzeitig die Studie abbrachen. Bei jeweils sechs Probandinnen und Probanden kam es im Studienzeitraum zu einem Ambulanzwechsel und sie konnten daher nicht mehr an der Studie teilnehmen. Die neue Ambulanz war in keinem Fall eine Interventions- oder Kontrollambulanz, so dass die Patientinnen und Patienten auch nicht weitergeführt werden konnten. Vier Probandinnen und Probanden der Interventions- und drei Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe nahmen im Nachhinein die Einwilligungserklärung zurück, jedoch durften die bis dahin ermittelten Daten weiterverwandt werden. Weitere fünf Patientinnen und Patienten verstarben sowie kam es bei fünf Patientinnen und Patienten zu einer Listung bzw. zur Lungentransplantation. Zwischen den Dropout Gruppen der Interventions- sowie Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied (χ^2 -Test; p=0,724, Wert=1,320). Die genaue Darstellung der Aufteilung der verstorbenen und gelisteten Patientinnen und Patienten erfolgt in Kapitel 0 und Kapitel 0. Die Gründe für den jeweiligen Studienabbruch mit Fallzahlen der Interventions- und Kontrollgruppe sind in Abbildung 3 aufgeführt.

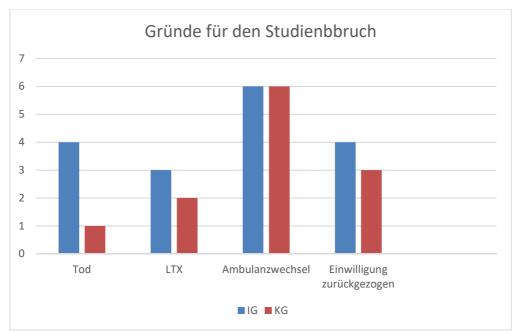


Abbildung 3: Darstellung der Gründe für Studienabbruch der Dropout Gruppe der Interventions- und Kontrollgruppe

11.2.1 Mortalität, verstorbene Patientinnen und Patienten im Studienzeitraum

Die ursprünglich als sekundäre Endpunkte aufgezählten Punkte "Mortalität" und "Lungentransplantation" der teilnehmenden Patientinnen und Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum werden bereits hier beschrieben, da sie unmittelbar die Dropout Gruppe mit beeinflussen.

Im Studienzeitraum sind insgesamt fünf Patientinnen und Patienten verstorben (IG: n=4; KG: n=1). Die Berechnung des χ^2 -Test ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,286, z-Wert=1,138). Tabelle 2 zeigt die absoluten Zahlen wie auch den prozentualen Anteil überlebender und verstorbener Patientinnen und Patienten getrennt für die Interventionsgruppe (IG), Kontrollgruppe (KG) und die Gesamtpopulation.

Tabelle 2: Darstellung der Mortalität im Interventionszeitraum der Interventions- und Kontrollgruppe

Gruppe	bei Studienende am Leben	während der Studie verstorben	Gesamt	
	n (%)	n (%)	n (%)	
IG	149 (97,4)	4 (2,6)	153 (100)	
KG	KG 164 (99,4)		165 (100)	
Gesamt	Gesamt 313 (98,4)		318 (100)	

11.2.2 Lungentransplantationen innerhalb des Studienzeitraums

Im Studienzeitraum erfolgte bei fünf Patientinnen und Patienten eine Lungentransplantation (LTX) bzw. die Aufnahme auf die entsprechende Warteliste. Diese Patientinnen und Patienten erfüllten somit die Voraussetzungen für eine weitere Teilnahme nicht mehr (IG: n=3; KG: n=2). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (χ^2 -Test, p=0,945; Wert=0,005). Diese Patientinnen und Patienten wurden als Dropouts geführt. Tabelle 3 stellt die absoluten Zahlen wie auch die prozentualen Anteile dieser Patientinnen und Patienten an der Interventions- und Kontrollgruppe sowie der Gesamtpopulation dar.

Tabelle 3: Darstellung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Lungentransplantation bzw. Aufnahme auf die Warteliste im Interventionszeitraum getrennt nach Gruppenzugehörigkeit zu der Interventionsgruppe (IG), Kontrollgruppe (KG) und für die Gesamtpopulation

	LTX/Wartelistenaufnahme im Studienzeitraum					
Gruppe	nein	ja	Gesamt			
	n (%)	n (%)	n (%)			
IG	150 (98,0)	3 (2,0)	153 (100)			
KG	163 (98,8)	2 (1,2)	165 (100)			
Gesamt	313 (98,4)	5 (1,6)	318 (100)			

11.2.3 Charakteristika der Complete Cases und Dropouts bei Studieneintritt

Die wichtigen Charakteristika Alter, Lungenfunktion (FEV₁%Soll) und Body Mass Index (BMI z-Scores) bei Studieneintritt sind für die Patientinnen und Patienten, die über 24 Monate am Projekt teilnahmen (complete cases), und die, deren Teilnahme vorzeitig endete (Dropouts), in Tabelle 4 getrennt für die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe dargestellt. Bei den Dropouts zeigt sich eine signifikant bessere Lungenfunktion (FEV₁%Soll) in der Kontroll- im Vergleich zur Interventionsgruppe. Dieser Unterschied passt zu der Tatsache, dass in der Interventionsgruppe relativ mehr Patientinnen und Patienten durch Tod bzw. Lungentransplantation/Aufnahme auf die Transplantationsliste (7 von 17 Patientinnen und Patienten) ausgeschieden sind als in der Kontrollgruppe (3 von 12 Patientinnen und Patienten, χ^2 -Test >0,05). Bei Alter und Body Mass Index wie auch bzgl. der Teilnahmedauer bis zum Studienabbruch zeigte sich kein Unterschied zwischen den Dropouts der Interventions- und der Kontrollgruppe (Tabelle 4). Auch unterschieden sich diese beiden Gruppen in keinem der untersuchten Merkmale "Alter", "Lungenfunktion (FEV₁%Soll)" und "Body Mass Index" bei Studieneintritt in den Complete Cases.

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der complete Case Interventions- und Kontrollgruppe wie auch der Dropout Interventions- und Kontrollgruppe

Anthropometrische Daten		Alter (Jahre)	FEV ₁ % Soll (%)	BMI (z-Score)	vorzeitiger Abbruch (Monate)
	N	136	136	136	
IG	Mittelwert	20,88	74,28	-0,79	
	Median	17,00	78,00	-0,61	
IG	Stabw	12,13	25,77	1,22	_
	Min	5,00	23,00	-4,61	
	Max	49,00	127,00	2,06	
	N	153	153	153	
	Mittelwert	19,58	78,70	-0,68	
V.C	Median	16,00	85,00	-0,58	
KG	Stabw	10,68	26,54	1,15	_
	Min	7,00	19,00	-5,52	
	Max	50,00	127,00	1,75	
D. (1) A / 1 1	р	0,583	0,117	0,558	-
M-W-U	Z	-0,549	-1,570	-0,586	-
	N	17	17	17	17,00
	Mittelwert	22,18	51,59	-0,93	12,06
DO IG	Median	23,00	40,00	-0,68	12,00
DO IG	Stabw	11,37	28,39	1,23	7,39
	Min	6,00	19,00	-3,53	1,00
	Max	41,00	96,00	1,89	22,00
	N	12	12	12	12,00
	Mittelwert	28,33	64,02	-1,16	12,17
DO KG	Median	24,50	72,83	-0,99	13,00
DO KG	Stabw	15,10	25,84	1,14	6,09
	Min	7,00	20,00	-4,22	1,00
	Max	50,00	99,87	0,16	21,00
M-W-U	р	0,730	0,000	0,143	0,947
IVI-VV-U	Z	-1,791	-3,641	-1,463	-0,067
Kruskal-	р	0,205	0,001	0,456	-
Wallis-Test	Н	4,578	16,473	2,608	-

Zum Studienabbruch kam es nicht nur in der Kontroll- und Interventionsgruppe aus den verschiedenen o.g. Gründen, sondern auch individuell im Studienzeitraum zwischen Quartal Null und acht. Im Median brachen die Probandinnen und Probanden der Dropout Gruppe die Teilnahme an der Intervention bzw. in der Kontrollgruppe nach rund der Hälfte des Studienzeitraums ab (Median IG: Abbruch nach 12 Monaten; KG: Abbruch nach 13 Monaten). Die folgende Abbildung 4 zeigt die deskriptive Beschreibung der absoluten Anzahlen der Studienabbrüche pro Quartal aufgeteilt in Dropout Interventions- und Kontrollgruppe.

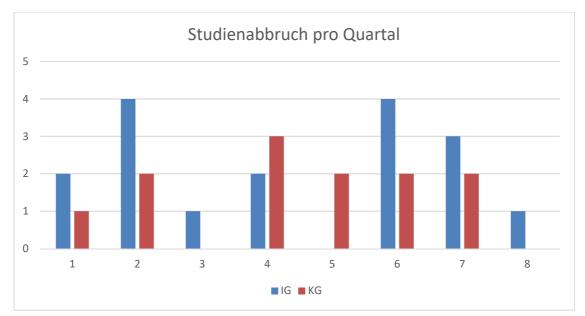


Abbildung 4: Darstellung der Studienabbrüche pro Quartal der Dropout Gruppe der Interventions- und Kontrollgruppe

Es ist deutlich zu erkennen, dass während des kompletten Zeitraums die Probandinnen und Probanden beider Gruppen die Intervention abbrachen.

11.3 Stichprobenbeschreibung der Intention-to-Treat Population der Interventionsund Kontrollgruppe

Die folgenden Ergebnisse zeigen die komplette Auswertung der Interventions- und Kontrollgruppe inkl. Dropouts mit dem Prinzip des "last Observation carry forward", so dass dem Prinzip der Intention-to-treat (ITT-) Analyse gefolgt wird.

Hinsichtlich der demografischen Basisdaten (Geschlecht, Alter) sowie des Body Mass Index BMI z-Scores zu Beginn der Studie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (Tabelle 5). Allerdings zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der jeweils ersten gemessenen Lungenfunktionswerte (FEV₁%Soll) der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn (Tabelle 5). Die erhobenen Lungenfunktions-Werte waren in der Interventionsgruppe signifikant geringer (Median: IG: 77,0 %Soll; KG: 83,3%Soll; p=0,048).

Tabelle 5: Alter, Lungenfunktion und Body Mass Index der Interventions- und Kontrollgruppe bei Studienbeginn

Anthropometrisc	he Daten	Alter (Jahre)	FEV ₁ %Soll	BMI
	·		(%)	(z-Score)
	N	153	153	153
	Mittelwert	21,03	71,76	-0,81
IG	Median	18,00	77,00	-0,63
lG lG	Stabw.	12,02	26,94	1,22
	Min	5,00	19,00	-4,61
	Max	49,00	127,00	2,06
	N	165	165	165
	Mittelwert	20,21	77,63	-0,72
KG	Median	16,00	83,30	-0,64
NG NG	Stabw.	11,23	26,69	1,15
	Min	7,00	19,00	-5,52
	Max	50,00	127,00	1,75
N/	р	0,725	0,048	0,575
M-W-U	z	-0,351	-1,978	-0,560

Wie in Abbildung 5 dargestellt, ergibt sich auch bei der geschlechts- wie auch bei der altersgruppierten Betrachtung (Erwachsene versus Kinder und Jugendliche) kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen (p=0,190).

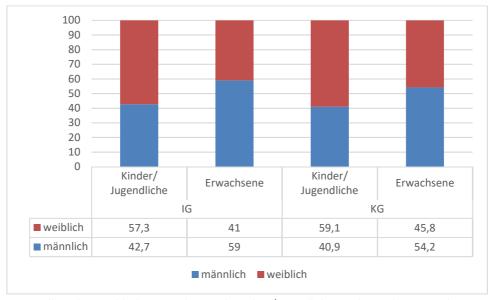


Abbildung 5: Darstellung der Geschlechterverteilung nach Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nach Interventions- und Kontrollgruppe

11.4 Ergebnisse bezüglich des primären Endpunktes

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Quartale mit routinemäßigen Vorstellungen mit Erhebung des Body-Mass-Index (BMI z-Score) und der Lungenfunktion (gemessen als Einsekundenkapazität % Soll - FEV₁%Soll bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren) anlässlich der ambulanten oder bei gegebenem Anlass ersatzweise stationären Vorstellung der Patientin bzw. des Patienten über den patientenindividuellen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten (Routinevisiten) in Prozent der individuell im Studienzeitraum liegenden Quartale.

Wie schon unter Kapitel 6.1 beschrieben erfolgte die Angabe des primären Endpunktes "Routinevisiten" als tatsächlich stattgefundene Routinevisiten in Prozent der "Sollroutinevisiten", um auch die Dropout Patientinnen und Patienten in die Intention-to-Treat Analyse entsprechend berücksichtigen zu können. Bei diesen ergab sich abhängig vom Abbruchdatum eine geringere Anzahl an Quartalen in denen eine Vorstellung erfolgen konnte. Tabelle 6 stellt die Anzahl der Probandinnen und Probanden mit Routinetermin pro Quartal dar.

Tabelle 6: Anzahl der Probandinnen und Probanden pro Quartal ohne Dropout sowie Häufigkeit der Routinevisiten pro Quartal

Anzahl n im jeweiligen Quartal (Gesamt ohne Dropout und mit Visite)		Q1	Q2	QЗ	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Σ	
IG	Zahl der Probandinnen und Probanden in der Studie für das jeweilige Quartal	n	151	147	146	145	144	142	139	136	51	1201
(n=153)	Probandinnen und Probanden mit Routinevisite	n	141	128	126	132	128	131	114	56	17	973
KG	Zahl der Probandinnen und Probanden in der Studie für das jeweilige Quartal	n	164	163	162	160	157	155	154	153	19	1287
(n=165)	Probandinnen und Probanden mit Routinevisite	n	102	87	75	55	35	17	15	16	6	408

Die Berechnung des primären Endpunktes "Routinevisiten" berücksichtigte alle Probandinnen und Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden. Der Anteil der Routinevisiten liegt im Median bei der Interventionsgruppe bei fast 90 Prozent, während die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe im Median mit rund 78 Prozent wenigstens einen Routinetermin pro Quartal wahrnahmen. Die Analyse der Routinevisiten zeigt eine höchst signifikant geringere Anzahl von Routinevisiten bei den Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Interventionsgruppe (Median: IG: 88,9 %; KG: 77,8%; p<0,001) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Quartale mit Routinevisiten in der Interventions- und der Kontrollgruppe während des Projektzeitraums

Routinevisiten		während der Intervention			
Koutiii	evisiteii	absolute Anzahl	%		
	N	153	153		
	Mittelwert	7,07	87,44		
IG	Median	8,00	88,89		
IG	Stabw.	1,99	19,27		
	Min	0,00	0,00		
	Max	9,00	100,00		
	N	165	165		
	Mittelwert	4,70	58,51		
KG	Median	6,00	77,78		
NG	Stabw.	3,44	42,11		
	Min	0,00	0,00		
	Max	9,00	100,00		
M-W-U	р	0,000	0,000		
IVI-VV-U	Z	-6,161	-5,682		

11.5 Explorative Analysen bezüglich der routinemäßigen Visiten mit Bestimmung von Lungenfunktion und Body Mass Index

In den folgenden Kapiteln soll eine weitere unterstützende explorative Auswertung zum Parameter "Routinevisiten" dargestellt werden, um das Ergebnis weiter zu stützen.

11.5.1 Anteil der Routinevisiten in Kategorien

Zur Veranschaulichung der Wahrnehmung der routinemäßigen Quartalsvisiten wurde eine Kategorisierung in fünf gleiche Anteile vorgenommen und jeweils für die Interventions- wie auch der Kontrollgruppe berechnet. Hierbei ist deutlich zu erkennen, dass die Anzahl der Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe mit einem prozentualen Quartalsvisitenanteil unter 60 Prozent jeweils kleiner als drei Prozent sind und bei über 80 Prozent auch bei fast 80 Prozent. Die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe weisen in der Kategorie Null bis 20 Prozent fast 30 Prozent der Fälle auf, und in der Kategorie über 80 Prozent finden sich nur rund 50 Prozent der Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe wieder. Die Berechnung des χ^2 -Tests ergibt einen höchst signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p<0,001; Wert= 52,366). Diese Ergebnisse der kategorisierten Einteilung der prozentualen Quartalsvisiten der Interventions- und Kontrollgruppe sind in Abbildung 6 zu sehen.

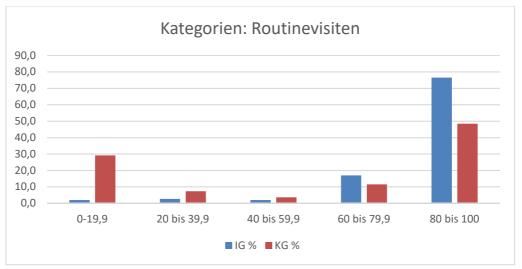


Abbildung 6: Darstellung der prozentualen Quartalsvisiten der Interventions- und Kontrollgruppe in Kategorien

11.5.2 Häufigkeiten aller dokumentierten Termine im Projektzeitraum

Die Betrachtung aller einzelnen Visiten mit Messung der Lungenfunktion (FEV₁%Soll) und Body Mass Index (BMI z-Score) der Interventions- wie auch der Kontrollgruppe (Median: IG: 8 Visiten; KG: 8 Visiten; p<0,05) zeigte eine signifikant höhere Zahl der entsprechenden Visiten in der Interventionsgruppe (Tabelle 8). Bei dieser Zählweise wurde keine quartalsbezogene Auswertung, sondern die Absolutzahl der Visiten mit Messung der Lungenfunktion FEV₁%Soll und Body Mass Index zugrunde gelegt (Kapitel 6.1).

Tabelle 8: Absolute Zahl an Visiten mit Messung der FEV₁%Soll und des BMI pro Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe während des Projektzeitraums

Routin	evisiten	IG	KG	
	n	153	165	
	Mittelwert	9,44	7,95	
In Prozent	Median	8,00	8,00	
(%)	Stabw.	4,72	5,18	
	Min	0,00	0,00	
	Max	26,00	46,00	
M-W-U	р	0,013		
	Z	-2,487		

11.5.3 Routinevisiten vor und während des Interventionszeitraumes der Interventionsgruppe

Um zu prüfen, in wie weit die häufigeren Vorstellungen mit Bestimmung von Body Mass Index (BMI z-Scores) und Lungenfunktion (FEV₁%Soll) in der Interventionsgruppe durch die Selektion der Interventionsambulanzen bedingt war, erfolgte retrospektiv für die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe auch eine Erfassung der Quartale mit entsprechender Vorstellung in den 24 Monaten vor Teilnahme an der VEMSE-CF-Studie über das Deutsche Mukoviszidose-Register. Dies wurde nach dem gleichen Prinzip der Analyse der Quartale mit dokumentierten Visiten mit Lungenfunktionswert und Body Mass Index ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Steigerung des Anteils stattgefundener Quartalsvisiten während des Interventionszeitraumes gegenüber den 24 Monaten davor (Median: IG: von 75% auf 88,9%; p<0,001). Die Betrachtung der retrospektiven Daten der Interventionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe während des Untersuchungszeitraumes ergibt keinen signifikanten Unterschied (Median: IG: 75%, KG: 77,8%; p=0,832; z=-0,212). Tabelle 9 beinhaltet die Darstellung der Quartalsvisiten für die Interventionsgruppe.

Tabelle 9: Routinevisiten während der Intervention sowie die Routinevisiten vor der Intervention der Interventionsgruppe (retrospektiv)

Routinevisiten		vor der Intervention		währe Interv		Wilcoxon	
Nou	tillevisiteli	absolute Anzahl	%	absolute Anzahl	%	р	Z
	N	153	153	153	153		
	Mittelwert	5,46	68,22	7,07	87,44		
IG	Median	6,00	75,00	8,00	88,89	0,000	-7,537
'0	Stabw.	2,28	28,50	1,99	19,27	0,000	-7,557
	Min	0,00	0,00	0,00	0,00		
	Max	8,00	100,00	9,00	100,00		

11.5.4 Explorative Analyse des primären Endpunktes "Routinevisiten" im adjustierten Modell

Um zu prüfen, ob die Unterschiede in der Häufigkeit von Quartalsvisiten zwischen der Interventionsund Kontrollgruppe während der Interventionsphase durch Gruppenunterschiede in Bezug auf Alter,
Geschlecht oder Lungenfunktion sowie Body Mass Index bei Studieneintritt erklärbar sind, wurde ein
lineares Regressionsmodell mit den prozentualen Routinevisiten als abhängige Variable und den
unabhängigen Variablen "Gruppe", "Alter", "Geschlecht", "Lungenfunktion" und "Body Mass Index"
(jeweils der Baseline Untersuchungen) gerechnet. Auch bei Adjustierung für die genannten Parameter
zeigte sich die "Gruppe" als hochsignifikante Einflussgröße (siehe Tabelle 10). Der
Regressionskoeffizient B beschreibt, dass wenn die Patientin bzw. der Patient nicht in der
Interventionsgruppe, sondern in der Kontrollgruppe behandelt würde, hätte sie/ er eine 30 Prozent
geringere Wahrnehmung der Routinevisiten als in der Interventionsgruppe. Des Weiteren liegen
leichte Effekte bei den festen Faktoren der Lungenfunktion (FEV₁%Soll) wie auch beim Body Mass Index
(BMI z-Score) vor. Wenn bei Baseline die Lungenfunktion um ein Prozent höher gewesen wäre, wären

die prozentualen Quartalsvisiten um 0,2 % gestiegen sowie wenn der Body Mass Index bei Baseline um eins beim z-Score höher gewesen wäre (deutlich mehr Gewicht gehabt hätten), dann wären die prozentualen Quartalsvisiten um 3,9 Prozent geringer gewesen. Geschlecht und Alter weisen keinen Einfluss auf die Wahrnehmung von Quartalsvisiten auf. Tabelle 10 zeigt die statistische Berechnung zur linearen Regression.

Tabelle 10: Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variablen "Anteil der Quartalsvisiten " und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter", "Lungenfunktion (FEV₁%Soll)" und "Body Mass Index"

lineare Regression mit der abhängigen Variable Quartalsvisiten (%)	Regressions- koeffizient B	т	р
(Konstante)	105,410	8,231	,000
Gruppe (IG=1; KG=2)	-30,206	-8,235	,000
Geschlecht (m, w)	,393	,105	,916
Alter bei Baseline (Jahren)	-,360	-1,929	,055
FEV ₁ % Soll Baseline (%)	,224	2,489	,013
BMI Baseline (z-Score)	-3,859	-2,116	,035

11.5.5 Zusammenhang zwischen dem dichotomisierten primären Endpunkt und Behandlungsgruppe (Odds Ratio)

Zur Ermittlung der Stärke des Zusammenhangs der Gruppenzugehörigkeit und des Erreichens einer 90 prozentigen Anwesenheit während des Studienzeitraums erfolgte zusätzlich eine Dichotomisierung des primären Endpunkts nach Gruppen (Tabelle 11). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen prozentualen Anteil von über 90 Prozent Anwesenheit aufwiesen, lag in der Interventionsgruppe mit 49,8 Prozent statistisch auffällig höher als der Anteil von 31,5 Prozent in der Kontrollgruppe (p=0,001). Die Berechnung der binären logistischen Regression zeigte, dass die Chance einen prozentualen Anteil von über 90 Prozent Routinevisiten zu erreichen in der Interventionsgruppe zwei Mal so hoch war wie in der Kontrollgruppe (Odds Ratio = 2,1; Tabelle 12).

Tabelle 11: Dichotomisierung der Routinevisiten der Interventions- und Kontrollgruppe (≥ 90%)

Kreuztabelle:		Prozentualer Anteil der Quartale mit Ambulanztermin				
Gruppe IG/KG * Pro	z Anteil der Quartale	Intervention				
mit Ambulanztermin	Intervention	< 90 % ≥ 90% Gesam				
IG	Anzahl (%)	77 (50,3)	76 (49,7)	153 (100,0)		
KG	Anzahl (%)	113 (68,5)	52 (31,5)	165 (100,0)		
Gesamt	Anzahl (%)	190 (59,7)	128 (40,3)	318 (100,0)		

Tabelle 12: Binär logistische Regression der Routinevisiten und Interventions- und Kontrollgruppe (Odds Ratio)

Binär logistische Regression	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Gruppe IG KG	,763	,233	10,738	1	,001	2,145
Konstante	-,776	,168	21,453	1	,000	,460

11.6 Individuelle Behandlungsvereinbarungen und geplante Maßnahmen der Interventionsgruppe

Ein zentrales Instrument, das nur in der Interventionsgruppe angewandt wurde, war die prospektive gemeinsame Planung der Behandlung mittels individueller Behandlungsvereinbarung. Diese sollte zu jeder geplanten Visite (einmal pro Quartal) Einsatz finden.

Aus der Interventionsgruppe brachen sechs Teilnehmerinnen und Teilnehmer vor der ersten Erstellung einer individuellen Behandlungsvereinbarung (IBV) die Intervention ab. Aus diesem Grund wurden nur für 147 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe IBVs abgeschlossen. Insgesamt wurden bei diesen Patientinnen und Patienten 998 IBVs im Interventionszeitraum über acht bis neun Quartale erstellt. Durchschnittlich erhielt jede Patientin bzw. jeder Patient rund sieben IBVs. Tabelle 13 zeigt die Zahl der gültigen IBVs in der Interventionsgruppe für alle Quartale des Projektzeitraums.

Zur ersten Visite fand die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie statt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Zustimmung zur Teilnahme sowie die Messung der anthropometrischen Daten sowie der Lungenfunktion. Zur zweiten Visite kam das erste Mal die Besprechung der individuellen Behandlungsvereinbarung zum Einsatz. Die Betrachtung der Anzahl der Visiten im Vergleich zu der Anzahl der individuellen Behandlungsvereinbarungen zeigt, dass sich einerseits durch Dropouts die Anzahl der Patientinnen und Patienten von Quartal zu Quartal verringert, andererseits kamen auch nicht in jedem Quartal alle Probandinnen und Probanden zur Visite in die Ambulanz. Somit kam es dazu, dass die Gesamtanzahl der individuellen Behandlungsvereinbarungen geringfügig von der Gesamtanzahl der Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe abweicht. Die Ausstellungsrate lag jedoch in jedem Quartal über 90 Prozent.

In Quartal Q8 kam es zu einer erheblichen Abweichung. Die letzte Visite fand entweder im achten oder neunten Quartal statt, wobei zwei Drittel der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe im achten Quartal die Intervention abschlossen. Während der Abschlussvisite wurde es dem Ambulanzteam in Absprache mit der Patientin bzw. dem Patienten freigestellt, ob auch für den Behandlungszeitraum nach der Studie noch eine Behandlungsvereinbarung erstellt werden sollte. Somit ist auch die geringere Anzahl von 102 individuellen Behandlungsvereinbarungen bei 136 Patientinnen und Patienten im achten Quartal Q8 zu erklären. Im neunten Quartal lagen 47 von 51 individuellen Behandlungsvereinbarungen vor. Dies bedeutet, dass zum Abschluss viele Patientinnen und Patienten in diesem Quartal freiwillig eine individuelle Behandlungsvereinbarung mit dem Ambulanzteam erstellten.

Des Weiteren ist deutlich zu erkennen, dass die Anzahl der individuellen Behandlungsvereinbarungen von der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Terminen im Quartal abweicht. Dies weist daraufhin, dass die Behandlungsvereinbarungen auch während eines stationären Aufenthalts ohne Visite vereinbart wurden. Im Quartal Q8 und Q9 ist die Abweichung deutlich größer, was dadurch erklärt wird, dass es sich am Ende um eine freiwillige Erstellung handelte, die häufiger per Telefon vereinbart wurden. Denn die zusätzlich eingestellten Fachkräfte übernahmen dann die Telefongespräche und, da die Verträge nach dem zweijährigen Interventionszeitraum ausliefen, wurde die nächste Visite nicht mehr abgewartet. In Tabelle 13 ist einerseits die absolute und prozentuale Anzahl der individuellen Behandlungsvereinbarungen nach Visiten dargestellt.

Tabelle 13: Vergleich der Anzahl der Probandinnen und Probanden zu den Quartalsvisiten zu der Häufigkeit der vorliegenden individuellen Behandlungsvereinbarungen

Quartals-Nr.	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Gesamtanzahl	151	147	146	145	144	142	139	136	51
Pat mit Termin / Quartal	141	128	126	132	128	131	114	56	17
Anzahl (%)	(93,3)	(87,1)	(86,3)	(91,0)	(88,9)	(92,2)	(82,0)	(41,2)	(33,3)
Visiten-Nr.	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
varliaganda IDV / Quartal									
vorliegende IBV / Quartal		147	145	144	143	139	131	102	47
Anzahl (%)	-	147 (100,0)	145 (99,3)	144 (99,3)	143 (99,3)	139 (92,3)	131 (94,2)	102 (75,0)	47 (92,2)
	-				_		_	_	

*telefonisch

Die Betrachtung der einzelnen Maßnahmen und die Beteiligung der einzelnen Professionen zeigt, dass die Sozialarbeit wie auch die Physiotherapie/Sportwissenschaftliche Beratung einen sehr hohen Stellenwert in Behandlungsvereinbarungen hatte. Rund 40% der Patientinnen und Patienten wählten eine Maßnahme in diesen Bereichen und auch im Verlauf nahm dieser Unterstützungsbedarf kaum ab. Die erste Behandlungsvereinbarung beinhaltete mit knapp 30% eine Maßnahme im psychologischen Bereich. Dieser Wert blieb, wie auch bereits oben bei den anderen Professionen beschrieben, stabil. Eine Ernährungsberatung wurde mit rund 35% in die erste individuelle Behandlungsvereinbarung aufgenommen, im Verlauf halbierte sich der Wert. Hier liegt die Vermutung nahe, dass es sich oft um eine Auffrischung des Wissens über Ernährungsgewohnheiten in Bezug auf die Mukoviszidose oder einmalige Kreon Schulungen handelte. Im Verlauf war dann eine weitere Schulung nicht mehr notwendig. Die Ärztin oder der Arzt bzw. das Ambulanzteam wurde in 20 Prozent der ersten individuellen Behandlungsvereinbarungen noch zusätzlich zu der Standartbetreuung aufgenommen. Diese Anzahl stieg im Verlauf der Intervention auf 25 Prozent.

Wie oben beschrieben fanden die angebotenen Maßnahmen bzw. Berufsgruppen in den individuellen Behandlungsvereinbarungen unterschiedlich häufig Berücksichtigung. In Tabelle 14 und Abbildung 7 ist jeweils die Aufteilung der Professionen in der ersten individuellen Behandlungsvereinbarungen zur Visite zwei wie auch zusammenfassend von allen individuellen Behandlungsvereinbarungen der Interventionsgruppe aufgezählt.

Tabelle 14: Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten der Maßnahmen nach beteiligten Professionen und Visiten aufgeteilt

Maßnahmen der IBV / Zeitpunkt bzwraum	Gesamt- anzahl	Sozial- arbeit	Psycho- logie	Sport/ Physio	Er- nährung	Arzt/ Ambulanz- team	Sonstige	Case Manage- ment
Anzahl zur V2	147 (96,1)	59 (40,1)	49 (33,3)	63 (42,9)	50 (34,0)	30 (20,4)	3 (2,0)	0 (0,0)
Gesamtanzahl über den Zeitraum der V3-V9	998 (100)	339 (39,8)	251 (29,5)	317 (37,3)	140 (16,5)	211 (24,8)	20 (2,4)	2 (0,2)

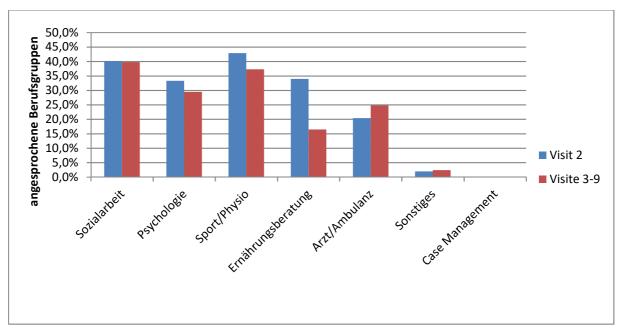


Abbildung 7: Prozentuale Einbindung der verschiedenen Berufsgruppen

11.7 Ergebnisse bezüglich der sekundären Endpunkte (medizinisch)

Im Folgenden findet die Darstellung der sekundären Endpunkte aus dem medizinischen sowie psychosozialen Bereich statt. Es wurde immer die Intention-to-Treat Strategie verfolgt und ausschließlich auf die Auswertung von vor zu nach der Intervention betrachtet (Baseline- zum Endwert). Folgende Parameter finden Prüfplan gemäß, jedoch teilweise überarbeitet Berücksichtigung:

- Arithmetisches Mittel der Lungenfunktion (Δ FEV-1%Soll)
- Arithmetisches Mittel des Body Mass Index (z-Score) aller Probandinnen und Probanden (ΔΒΜΙ z-Score)
- Veränderung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit einer Lungenfunktion (FEV₁%Soll)
 80%Soll
- Veränderung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit einem Body Mass Index (z-Score) aller Patientinnen und Patienten unter -1
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa (Definition nach Kriterien des Deutschen CF-Registers) über die gesamte Projektlaufzeit

11.7.1 Veränderung der Lungenfunktion sowie Body Mass Index der Interventions- und Kontrollgruppe

Einer der sekundären Endpunkte waren die Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%Soll) und des Body Mass Index (z-Score) der Patientinnen und Patienten über den Beobachtungszeitraum. Diese wurden als arithmetisches Mittel der Differenz Lungenfunktion (Δ FEV₁%Soll) bzw. Body Mass Index (Δ BMI z-Score) jeweils im Monat 0 (Visite 1) und Monat 24 (letzte Visite V8/ V9) bzw. bei den Dropouts zum letzten verfügbaren Wert im Projekt bestimmt (siehe Tabelle 15). Die Analyse zeigt einen höchst

signifikanten Unterschied in der Veränderung der Lungenfunktion (ΔFEV₁%Soll) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Während die Interventionsgruppe sich über den Zeitraum stabil hielt (Median=0,00), verschlechterte sich die Kontrollgruppe im Median um drei Prozent. Der Body Mass Index blieb in beiden Gruppen während des Projekts relativ unverändert (Median: IG: 0,01; KG: -0,08).

Tabelle 15: Änderung des Lungenfunktionswerts (ΔFEV₁%Soll) und des Body Mass Index (Δ BMI z-Score) in der Interventions- und der Kontrollgruppe während des Projekts

	echnung udienbeginnwert)	Δ FEV ₁ %Soll (%)	Δ BMI (z-Score)
	N	153	153
	Mittelwert	1,22	-0,03
IG	Median	0,00	0,01
IG	Stabw.	11,75	0,55
	Min	-20,00	-2,99
	Max	45,00	1,67
	N	165	165
	Mittelwert	-4,26	-0,08
КG	Median	-3,00	-0,05
KG	Stabw.	13,79	0,53
	Min	-45,69	-2,06
	Max	78,00	1,65
84.14/11	Z	-3,412	-1,172
M-W-U	р	0,001	0,241

Zur weiteren explorativen Analyse wurde ein lineares Regressionsmodell wie bereits beim primären Endpunkt angepasst. Die Berechnung der linearen Regression der Delta-Lungenfunktionswerte ($\Delta FEV_1\%Soll$) erfolgte unter Einbeziehung der Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter" und "Quartalsvisiten (%)" (siehe Tabelle 16). Der Faktor "Gruppe" zeigte in diesem Modell einen hochsignifikanten Einfluss (p<0,001), während die Faktoren "Geschlecht", "Alter" und "Quartalsvisiten (%)" die Lungenfunktion ($\Delta FEV_1\%Soll$) Differenz nicht signifikant beeinflussten. Der errechnete Regressionskoeffizient B für die "Gruppe" bedeutet, dass eine bestimmte Patientin bzw. ein bestimmter Patient am Ende der Projektlaufzeit in der Interventionsgruppe eine Lungenfunktion hat, die um 6,7 %Soll höher liegt, als wenn sie bzw. er in der Kontrollgruppe gewesen wäre.

Tabelle 16: Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variable "Lungenfunktion (Δ FEV₁%Soll)" und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter" und "Anteil der Quartale %"

lineare Regression mit der abhängigen Variable Δ FEV1%Soll	Regressions- koeffizient B	т	р
(Konstante)	8,277	1,808	,072
Gruppe (IG=1; KG=2)	-6,699	-4,243	,000
Geschlecht (m, w)	1,818	1,237	,217
Alter bei Beginn (Jahren)	,020	,306	,760
Quartalsvisiten (%)	-,040	-1,801	,073

Die gleiche Analyse wurde mit dem Parameter Body Mass Index (Δ BMI z-Score) als abhängige Variable durchgeführt. Tabelle 17 stellt die Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variable Body Mass Index (Δ BMI z-Score) und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter" und "Quartalsvisiten (%)" dar. Es gab keinen signifikanten Einfluss der Intervention auf die Änderung des Body Mass Index während des Projekts.

Tabelle 17: Ergebnisse der linearen Regression mit der abhängigen Variable "Body Mass Index (Δ BMI z-Score)" und den Faktoren "Gruppe", "Geschlecht", "Alter" und "Anteil der Quartale %"

lineare Regression mit der abhängigen Variable Δ BMI z-Score	Regressions- koeffizient B	Т	р
(Konstante)	,319	1,657	,099
Gruppe (IG KG)	-,102	-1,536	,125
Geschlecht (m, w)	-,037	-,592	,554
Alter bei Beginn (Jahren)	-,002	-,746	,456
Quartalsvisiten (%)	-,002	-1,823	,069

11.7.2 Veränderung der Lungenfunktion sowie des Body Mass Index in den verschiedenen Altersgruppen der Interventions- und Kontrollgruppe

Es zeigte sich kein Einfluss des Parameters "Alter" bei Baseline auf die Entwicklung der Lungenfunktion (ΔFEV₁%Soll) und des Body Mass Index (Δ BMI z-Score) in der linearen Regressionsanalyse. Dennoch ist aus den Registerdaten zu erkennen (Nährlich 2018), dass die Jugendlichen zwischen zwölf und 17,9 Jahren eine deutlichere Verschlechterung dieser Parameter aufweisen als die Kinder bzw. die Erwachsenen. Aus diesem Grund sollte hier zusätzlich analysiert werden, ob sich dieser Effekt in dem vorliegenden Datenkollektiv zeigen lässt. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden anhand ihres Alters bei Baseline vier Altersgruppen zugeordnet: "bis 11,9 Jahre" (Kinder), "12 bis 17,9 Jahre" (Jugendliche), "18 bis 29,9 Jahre" (junge Erwachsene) und "ab 30 Jahre" (ältere Erwachsene). Die statistischen Analysen erfolgten mittels des Kruskal-Wallis-Tests sowie des Man-Withney-U Tests. Diese zeigen, dass sowohl im Gesamtgruppenvergleich als auch drei der vier Alterskategorien ein signifikanter Unterschied in den prozentualen Quartalsvisiten zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bestand (Tabelle 18). Es ist auch zu erkennen, dass die prozentuale Visitenhäufigkeit pro Quartal in der Kontrollgruppe mit zunehmendem Alter abnahm. Mit anderen Worten: je älter die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren, desto geringer war die Visitenanzahl. Eine Spearman Rank Korrelationsanalyse belegt den negativen Zusammenhang zwischen Alter bei Baseline und Zahl der Quartale mit Routinevisiten in Prozent des Sollwerts in der Kontrollgruppe (p<0,001; r=-0,317). Mit Ausnahme der Gruppe der Jugendlichen bzgl. Δ FEV₁%Soll gab es keine Unterschiede zwischen den Interventions- und den Kontrollpatientinnen und -patienten in der jeweiligen Altersgruppe bzgl. ΔFEV₁%Soll und ΔBMI (Tabelle 18). Die Jugendlichen der Interventionsgruppe verbesserten ihre Lungenfunktion FEV₁%Soll durch die Intervention im Median um rund fünf Prozent, während die Jugendlichen der Kontrollgruppe mit der Standardtherapie im Median rund neun Prozent der Lungenfunktion FEV₁%Soll verloren.

Tabelle 18: Ergebnisse der Lungenfunktionswerte "ΔFEV₁%Soll" und Body Mass Index (Δ BMI z-Score) sowie der Quartalsvisiten (%) der Interventions- und Kontrollgruppe in Alterskategorien

Alterse	inteilung		Δ FEV ₁ %	Soll (%)			Δ BMI (z-Score)		(Quartalsv	visiten (%)
in Kat	egorien	bis 11	12-17	18-29	ab 30	bis 11	12-17	18-29	ab 30	bis 11	12-17	18-29	ab 30
	N	36	39	42	36	36	39	42	36	36	39	42	36
	x	0,08	5,80	0,40	-1,63	-0,08	0,15	-0,10	-0,10	83,41	90,67	86,45	89,13
IG	Median	-2,50	4,61	-0,63	-1,00	-0,03	0,14	0,05	-0,08	88,89	88,89	87,5	100
IG	Stabw	11,70	15,53	10,29	6,55	0,40	0,50	0,72	0,46	27,43	12,12	15,28	19,89
	Min	-17,00	-20,00	-17,00	-14,00	-0,77	-0,87	-2,99	-1,25	0	37,5	25	33,33
	Max	37,00	45,00	26,00	14,00	0,94	1,67	1,18	1,67	100	100	100	100
кw	р	0,118					0,0	0,089			0,172		
KVV	Н		5,8	866		6,529			4,991				
	N	40	53	39	33	40	53	39	33	40	53	39	33
	х	-2,72	-9,06	-2,57	-0,43	-0,13	-0,08	-0,02	-0,10	69,41	65,84	57,8	34,34
KG	Median	-1,42	-9,00	-2,00	0,00	-0,15	-0,03	-0,02	-0,02	100	87,5	66,67	25,00
NG	Stabw	19,33	13,44	7,39	10,06	0,59	0,64	0,39	0,42	43,86	40,44	39,54	37,28
	Min	-39,89	-45,69	-23,00	-29,46	-1,53	-2,06	-0,69	-1,25	0	0	0	0
	Max	78,00	18,84	18,00	32,00	1,65	1,08	1,12	0,65	100	100	100	100
L/VA/	р		0,0)29			0,5	48			0,0	000	
KW	Н		8,9	996			2,1	119			19,	365	
MWU	р	0,333	0,000	0,230	0,727	0,323	0,124	0,671	0,679	0,986	0,011	0,002	0,000
IVIVVU	t	-0,968	-4,212	-1,201	-0,349	-0,988	-1,537	-0,425	-0,414	-0,017	-2,536	-3,139	-5,717

11.7.3 Veränderungen des Patientenanteils mit einer Lungenfunktion FEV₁%Soll unter bzw. über 80% während der Intervention

Zusätzlich zu den bereits dargestellten Daten sollte innerhalb der Behandlungsgruppen überprüft werden, wie sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Lungenfunktion FEV₁%Soll unter (<) 80%Soll bzw. einer normalen Lungenfunktion FEV₁%Soll über (≥) 80%Soll im Behandlungszeitraum entwickelte. Um die Unterschiede exakter zu evaluieren, wurden die Patientinnen und Patienten in folgende Gruppen eingeteilt:

- 1. ≥ 80% zu Beginn → < 80% am Ende (Verschlechterung)
- 2. < 80% zu Beginn → < 80% am Ende (keine Veränderung auf niedrigem Niveau)
- 3. ≥ 80% zu Beginn → ≥ 80% am Ende (keine Veränderung auf höherem Niveau)
- 4. < 80% zu Beginn → ≥ 80% am Ende (Verbesserung)

Die deskriptive Betrachtung (

Tabelle 19) der Daten zeigt, dass 89,5 Prozent der Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe und 86,7 Prozent der Kontrollgruppe stabil in ihrer Lungenfunktionskategorie über oder unter 80%Soll blieben. Dabei handelte es sich bei denen, die auf niedrigem Niveau stabil waren um die älteren Patientinnen und Patienten und bei denen, die auf höherem Niveau stabil waren um die jüngeren Probandinnen und Probanden.

Ein Unterschied ist in der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die vorher eine Lungenfunktion von über 80%Soll hatten und nach der Intervention unter 80% Soll lagen. In der Interventionsgruppe waren sieben Patientinnen und Patienten (5%, Median 12 Jahre) davon betroffen, während es in der Kontrollgruppe 18 Patientinnen und Patienten (10,9%, Median 13,5 Jahre) waren. Die Ausgangslungenfunktion mit 85,0% Soll in der Interventionsgruppe und 86,5% Soll in der Kontrollgruppe war vergleichbar zwischen den Gruppen, aber der mediane Abfall der Lungenfunktion in Prozent des Sollwertes war fast doppelt so hoch in der Kontrollgruppe (Median ΔFEV_1 %Soll 22,0%) als in der Interventionsgruppe (Median ΔFEV_1 %Soll 14,0%)

Auch zeigt die Gruppe derer, die sich in der Lungenfunktion (FEV₁%Soll) von unter 80%Soll auf wenigstens 80%Soll verbesserten, mehr Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Interventionsgruppe (n=9, Medianes Alter 12 Jahre) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=4, Δ FEV₁%Soll, 2,4%, Medianes Alter 14 Jahre). Auch war hier die Ausgangslage der Lungenfunktion vergleichbar zwischen den Gruppen (Interventionsgruppe Median FEV₁ 77,0 %Soll; Kontrollgruppe Median FEV₁ 76,0%Soll), jedoch war die Verbesserung in der Interventionsgruppe (Median Δ FEV₁ 18,5 %Soll) als in der Kontrollgruppe (Median Δ FEV₁ 8,3 %Soll).

Tabelle 19: Ergebnisse der Lungenfunktionswerte FEV₁%Soll < bzw. ≥ 80% vor und nach Intervention nach Alter; FEV1%Soll Beginn und Differenz der Interventions- und Kontrollgruppe

			IG			KG	
		Alter - Beginn (Jahre)	ΔFEV ₁ %Soll (%)	FEV ₁ %Soll Beginn (%)	Alter - Beginn (Jahre)	ΔFEV ₁ %Soll (%)	FEV ₁ %Soll Beginn (%)
	N (%)	7 (5%)	7	7	18 (10,9%)	18	18
	Mittelwert	12,29	-13,47	86,04	15,61	-23,20	88,48
≥80 → <80%	Median	12,00	-14,00	85,00	13,50	-22,00	86,53
280 → <80%	Stabw	4,86	4,83	4,30	11,04	12,42	15,12
	Minimum	6,00	-20,00	81,00	7,00	-45,69	44,00
	Maximum	22,00	-5,00	94,00	43,00	-1,22	113,00
	N	79 (51,6%)	79	79	67 (40,6%)	67	67
	Mittelwert	26,25	-1,28	50,35	25,04	-3,48	55,64
<80 → <80%	Median	25,00	-2,00	51,00	25,00	-3,90	56,50
<80 → <80%	Stabw	11,62	8,04	17,59	10,28	8,52	21,64
	Minimum	6,00	-16,00	19,00	8,00	-35,89	19,00
	Maximum	48,00	26,00	96,00	49,00	18,00	120,00
	N	58 (37,9%)	58	58	76 (46,1%)	76	76
	Mittelwert	16,17	4,09	98,43	16,97	-3,09	94,45
>00 > >00/	Median	14,00	3,00	96,00	14,00	-0,87	95,12
≥80 → ≥80%	Stabw	10,75	12,89	10,91	10,34	11,03	18,53
	Minimum	5,00	-18,00	80,00	7,00	-37,79	24,00
	Maximum	49,00	45,00	127,00	50,00	26,26	127,00
	N	9 (5,9%)	9	9	4 (2,4%)	4	4
	Mittelwert	13,22	19,13	76,67	21,50	9,77	77,73
<80 → ≥80%	Median	12,00	18,50	77,00	14,00	8,27	75,96
100 → 200 %	Stabw	3,46	13,73	5,24	17,08	5,19	8,81
	Minimum	9,00	3,00	64,00	11,00	5,48	69,00
	Maximum	19,00	37,00	83,00	47,00	15,54	90,00

11.7.4 Veränderungen des Patientenanteils mit einem Body Mass Index (z-Score) unter bzw. über -1 während der Intervention

Im statistischen Analyseplan wurde angegeben, dass der Body Mass Index geschlechterspezifisch und größenspezifisch untersucht werden sollte: bei den Frauen sollten die mit einem BMI ≥22 und <22 analysiert werden, bei den Männern die mit einem BMI ≥23 und <23. Da diese Grenzwerte auf Grund der Altersabhängigkeit der BMI-Erwartungswerte ausschließlich für erwachsene Probandinnen und Probanden sinnvoll sind, wurde eine altersunabhängige Auswertungsstrategie angewandt. Hierzu wurden für den Body Mass Index z-Scores berechnet. Die folgende Darstellung der Ergebnisse basiert auf den Body Mass Index z-Scores, die alters- und geschlechtsunabhängig sind, so dass keine Subgruppenbildung erforderlich ist. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch entsprechend ihres Body Mass Index z-Scores zu Beginn und am Ende der Interventionsphase in solche mit einem z-Score unter -1 und solche mit einem z-Score von -1 oder höher eingeteilt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in ihrer jeweiligen Gruppe blieb während der Interventionsphase sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe relativ konstant (χ²: p=0,996) (Tabelle 20). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Lungenfunktion unterscheiden sich die Interventions- und die Kontrollgruppe in den Teilgruppen mit Verbesserung bzw. Verschlechterung beim Body Mass Index z-Score nicht.

Alle Ergebnisse sind in Tabelle 20 detailliert nach den Body Mass Index Kategorien der z-Scores mit Alter, Body Mass Index bei Baseline und der Body Mass Index Differenz der Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse der Lungenfunktionswerte FEV₁%Soll < bzw. ≥ 80% vor und nach Intervention nach Alter; FEV1%Soll
Beginn und Differenz der Interventions- und Kontrollgruppe

Degii	nn una Differenz	der intervention	IG	лівгаррс		KG	
		Alter bei Beginn (Jahre)	BMI Beginn (z-Scores)	Δ BMI (z- Scores)	Alter bei Beginn (Jahre)	BMI Beginn (z-Scores)	Δ BMI (z- Scores)
	N	11 (7,2%)	11	11	11 (6,7%)	11	11
	Mittelwert	18,36	-0,66	-0,86	16,55	-0,59	-0,96
≥-1 → <-1	Median	18,00	-0,75	-0,51	13,00	-0,75	-0,97
2-1 4 <-1	Stabw.	9,16	0,26	0,77	9,54	0,40	0,64
	Minimum	6,00	-0,97	-2,99	9,00	-1,00	-2,06
	Maximum	38,00	-0,20	-0,30	38,00	0,25	-0,02
	N	51 (33,3%)	51	51	56 (33,9%)	56	56
	Mittelwert	28,14	-2,10	-0,02	24,50	-1,89	-0,04
<-1 → <-1	Median	29,00	-1,88	-0,05	24,50	-1,65	-0,05
<-1 → <-1	Stabw.	12,21	0,90	0,50	12,48	0,89	0,43
	Minimum	7,00	-4,61	-1,44	9,00	-5,52	-0,83
	Maximum	48,00	-1,02	1,18	50,00	-1,02	1,12
	N	85 (55,6%)	85	85	91 (55,2%)	91	91
	Mittelwert	17,22	0,00	0,00	18,00	0,04	-0,04
≥-1 → ≥-1	Median	14,00	-0,11	0,07	16,00	-0,09	-0,04
5-1 2 5-1	Stabw.	10,41	0,68	0,37	10,07	0,67	0,48
	Minimum	5,00	-0,98	-0,93	7,00	-0,95	-1,63
	Maximum	49,00	2,06	0,75	48,00	1,75	1,65
	N	6 (3,9%)	6	6	7 (4,2%)	7	7
	Mittelwert	19,33	-1,60	1,01	20,43	-1,29	0,46
<1.3.3.1	Median	13,50	-1,46	0,83	17,00	-1,35	0,38
<-1 → ≥-1	Stabw.	11,59	0,50	0,54	8,75	0,15	0,26
	Minimum	10,00	-2,58	0,37	10,00	-1,47	0,09
	Maximum	39,00	-1,24	1,67	34,00	-1,05	0,86

11.7.5 Anteil der Patientinnen und Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa* Besiedelung

Diese Daten konnten aus den oben bereits dargestellten Gründen nicht valide erhoben und damit sinnvoll ausgewertet werden.

11.8 Ergebnisse bezüglich der sekundären psychosozialen Endpunkte

Im Folgenden werden die sekundären Endpunkte aus dem psychosozialen Bereich dargestellt. Von den insgesamt 318 Studienpatientinnen und -patienten füllten nur 311 Patientinnen und Patienten von allen eingesetzten Fragebögen mindestens einen Fragebögen einmalig aus. Die Rücklaufquote der Fragebögen war sehr unterschiedlich und wird in Tabelle 21 aufgeführt. Wenn nur die Probandinnen und Probanden in der Auswertung berücksichtigt worden wären, die alle Fragebögen ausgefüllt hatten, wäre die Stichprobe für die Analysen sehr klein geworden (IG: n=106, KG: n=55). Daher wurde die Stichprobe für jedes Fragebögeninstrument getrennt definiert, um alle Antworten zu berücksichtigen.

Tabelle 21: Übersicht über die Anzahl der ausgefüllten Fragebogen zu den Testzeitpunkten sowie des durchgeführten Interviews sowie deren Zusammenfassung der sekundären psychologischen Endpunkte

	Telefon- interview	minde	stens ein Fra	alle psychologischen Instrumente		
Gruppe	Morisky- Score	Beginn	1-Jahr Follow-up	2- Jahr Follow-up zu jedem Testzeit- punkt		alle Fragebogen zu jedem Testzeitpunt ausgefüllt + Telefoninterview
Anzahl	n	n	n	n	n	n
IG	122	135	132	132	130	106
	(79,7%) 114	(88,2%) 121	(86,3%) 109	(86,3%) 110	(85,0%) 98	(69,3%) 55
KG	(69,1%)	(73,3%)	(66,1%)	(66,7%)	(59,4%)	(33,3%)

Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation (N=318)

Ursprünglich war für die psychosozialen Daten eine Analyse unter Einbeziehung aller drei Erhebungszeitpunkte vorgesehen. Die genaue Betrachtung der Daten zeigte jedoch, dass insbesondere zum zweiten Testzeitpunkt (nach einem Jahr) nicht so viele Patientinnen und Patienten die Fragebögen vollständig ausfüllten, wie zu den Zeitpunkten vor und nach der Intervention. Um die Stichproben nicht noch weiter zu verkleinern, wurde auf eine Messreihenanalyse verzichtet und auch bei den psychologischen Daten eine "Vorher-Nachher"-Analyse durchgeführt. Bei den Analysen wurde eine complete-Case Strategie verfolgt. Um möglichst große Gruppen zu erhalten, erfolgte eine Gruppierung nach den Bereichen "Therapieadhärenz", "Lebensqualität" und "Belastung", da die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe oft die Fragebogen zur Belastung ausfüllten, jedoch, die zur Lebensqualität nicht.

Folgende Parameter finden Prüfplan gemäß Berücksichtigung:

- Therapieadhärenz (Morisky Score)
- Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (CFQ, FLZ, EQ5D) und der Eltern (CFQ, ULQIE)
 - CFQ: Cystic Fibrosis Questionnaire
 - o FLZ: Fragebogen zur Lebenszufriedenheit
 - o EQ-5D: generische Lebensqualität
 - o ULQIE: Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder
- Psychische Belastung der Patientinnen und Patienten (SDQ, HADS) und der Eltern (HADS, BDI
 II)
 - o SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire
 - o HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
 - o BDI II: Beck-Depressions-Inventar 2
- Behandlerzufriedenheit (ProQL)
 - o ProQL: Professional Quality of Life Scale

Somit ergab sich, dass in der Interventionsgruppe in allen Teilbereichen eine rund 75-prozentige Teilnahme vorlag. Bei der Kontrollgruppe nahmen beim Telefoninterview zur Therapieadhärenz knapp 70 Prozent der Probandinnen und Probanden teil. Die Fragebogen zur Lebensqualität wie auch zur psychischen Belastung füllten rund die Hälfte der Kontrollpatientinnen und -patienten aus. Bei der Behandlerzufriedenheit der Behandelnden der Kontrollambulanzen kam es nur zu einer Rücklaufquote von rund einem Viertel der Behandelnden. Die Darstellung der anthropometrischen Daten der Gruppe "Morisky-Score", "Lebensqualität" und "Belastung" sind im Anhang zu finden. Zu allen Untergruppen wurden die anthropometrischen Daten zur Baseline berechnet und keine Untergruppe weicht signifikant von der Gesamtgruppe ab. In Tabelle 22 sind alle Häufigkeiten und prozentualen Anteile der Probandinnen und Probanden der Teilauswertungen der folgenden Kapitel nach Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt.

Tabelle 22: Überblick über die Rücklaufquote der unterschiedlichen Fragebögen

Fragebogen und Gruppe	IG	KG
riagebogen und Gruppe	n (%)	n (%)
Therapieadhärenz	153	165
Zahl der auswertbaren Patientinnen und Patienten	122 (79,7%)	114 (69,1%)
Morisky Score (Telefoninterview nur nach der Intervention)	122 (79,7%)	114 (69,1%)
Lebensqualität		
Zahl der auswertbaren Patientinnen und Patienten (ausgefüllte Fragebogen	117 (76,5%)	71 (43,0%)
vor und nach der Intervention)	117 (76,5%)	71 (43,0%)
Untergruppen der einzelnen Fragebogen und Alterskategorien		
(Gesamtanzahl):		
CFQ-R (Kinder 6-13,9 Jahre; IG: n=52; KG: n=58)	38 (73,1%)	26 (44,8%)
CFQ-E (Eltern 6-13,9 Jahre; IG: n=52; KG: n=58)	38 (73,1%)	26 (44,8%)
ULQIE (Eltern bis 17,9 Jahre; IG: n=75; KG: n=93)	56 (74,7%)	43 (46,2%)
FLZ-CF (ab 14 Jahren; IG: n=101; KG: n=107)	79 (78,2%)	45 (42,1%)
davon Jugendliche (14 bis 17,9 Jahre; IG: n=23; KG: n=35)	18 (78,3%)	17 (48,6%)
EQ5D-Y (7 bis 17,9 Jahre; IG: n=70; KG: n=93)	53 (75,7%)	28 (30,1%)
EQ5D (ab 18 Jahren; IG: n=78; KG: n=72)	61 (78,2%)	43 (59,7%)
EQ5D (Eltern bis 17,9 Jahre; IG: n=75; KG: n=93)	56 (74,7%)	28 (30,1%)
Belastung		
Zahl der auswertbaren Patientinnen und Patienten (ausgefüllte Fragebogen	117 (76,5%)	85 (51,5%)
vor und nach der Intervention)	117 (70,570)	05 (51,570)
Untergruppen der einzelnen Fragebogen und Alterskategorien		
(Gesamtanzahl):		
SDQ (Eltern bis 13,9 Jahre; IG: n=52; KG: n=58)	39 (75,0%)	31 (53,4%)
BDI II (Eltern bis 17,9 Jahre; IG: n=75; KG: n=93)	56 (74,7%)	49 (52,7%)
HADS-Angstskala (Eltern bis 17,9 Jahre; IG: n=75; KG: n=93)	56 (74,7%)	49 (52,7%)
HADS (ab 14 Jahre; IG: n=101; KG: n=107)	78 (77,2%)	54 (50,5%)
davon Jugendliche (14 bis 17,9 Jahre; IG: n=23; KG: n=35)	17 (73,9%)	18 (51,4%)
Behandlerzufriedenheit		
Versandte Fragebogen an gemeldete Mitarbeitende nach Intervention	47	127
Gesamtanzahl	24 (72 20()	22 (26 00()
ProQoL	34 (72,3%)	33 (26,0%)

11.8.1 Therapieadhärenz

Die mittels Morisky-Score im telefonischen Interview am Ende des zweijährigen Beobachtungszeitraums durch unabhängige Interviewer mit Patientinnen und Patienten bzw. deren Eltern gemessene Therapieadhärenz wurde in drei Kategorien eingeteilt: Hohe Adhärenz (0 Punkte), mittlere Adhärenz (1-2 Punkte) oder niedrige Adhärenz (≥3 Punkte). Insgesamt 236 Familien konnten in dieser Befragung erreicht werden (IG: n=122; KG: n=114). Rund 50 Prozent der erreichten Probandinnen und Probanden wurden als niedrig adhärent (IG: n=59; KG: n=57) oder mittelmäßig adhärent (IG: n=56; KG: n=43) klassifiziert, lediglich 21 Patientinnen und Patienten bewerteten ihre Adhärenz als "hoch" (IG: n=7; KG: n=14). In der statistischen Berechnung über die Kreuztabelle (χ²-Test) ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe über die Gruppierung des Morisky-Scores

zu erkennen (p>0,05; Wert 3,308). In Tabelle 23 ist die genaue Darstellung der Ergebnisse des Morisky-Scores nach Interventions- und Kontrollgruppe dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse der Therapieadhärenz (Morisky-Score) der Interventions- und Kontrollgruppe

		Morisky-Score gruppiert								
Gruppe	hohe Adhärenz	mittlere Adhärenz	niedrige Adhärenz	Gesamt						
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
IG	7 (5,7)	56 (45,9)	59 (48,4)	122 (100)						
KG	14 (12,3)	43 (37,7)	57 (50,0)	114 (100)						
Gesamt	21 (8,9)	99 (41,9)	116 (49,2)	236 (100)						

Prozentwerte beziehen sich auf die complete Case Analyse "Therapieadhärenz"

11.8.2 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten wurde mittels des Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität "Lebenszufriedenheit FLZ^M" ab 14 Jahren ermittelt. Zusätzlich kamen die generischen Instrumente EQ-5D® für die Erwachsenen bzw. EQ-5D-Y (vgl. https://euroqol.org/) für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 7 bis 17,9 Jahren zum Einsatz. Die Kinder und Jugendlichen von sechs bis 13,9 Jahren wurden zusätzlich durch das CF-spezifische Instrument CFQ-R befragt. Darüber hinaus erfolgte die CF-spezifische Befragung der Eltern über die Lebensqualität ihrer Kinder und Jugendlichen mit dem CFQ-E (Eltern-Fremdreport für alle Kinder und Jugendlichen bis 17,9 Jahren). Bei der Befragung zur Lebensqualität der Eltern selbst wurde das Ulmer-Lebensqualitäts-Inventar für alle Eltern der Minderjährigen angewandt. Insgesamt füllten 117 Probandinnen und Probanden der Interventionsund 71 Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe die Fragebogen zur Lebensqualität wenigstens zu Beginn und am Ende der Interventionsphase aus.

Fragebogen Lebenszufriedenheit FLZ^M

Zunächst soll die Analyse des Fragebogens zur Lebenszufriedenheit FLZ^M vorgestellt werden der aus drei Teilen ("Modulen") besteht:

- das Modul "Allgemeine Lebenszufriedenheit" enthält acht Items aus acht relevanten Lebensbereichen, die jeweils von der Testperson nach "subjektiver Zufriedenheit" und zusätzlich nach "subjektiver Wichtigkeit" beurteilt werden.
- in dem Modul "Gesundheit" werden acht relevante Aspekte der Gesundheit nach "Zufriedenheit" und "Wichtigkeit" beurteilt
- das Modul "Mukoviszidose" (FLZ^M -CF) erfasst neun CF-spezifische Aspekte der Gesundheit.

Aus der Interventionsgruppe füllten 79 Jugendliche und Erwachsene diesen Fragebogen aus, während sich aus der Kontrollgruppe nur 45 Probandinnen und Probanden beteiligten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt. Bei Baseline gab es keine Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe bzgl. eines der Module. Bei der Interventionsgruppe zeigte sich dann eine signifikante Verbesserung in den Modulen "allgemeine Lebenszufriedenheit" und "Gesundheit" über die Interventionsphase (Tabelle 24). Allerdings bestanden zu Projektende keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 24: Ergebnisse der Lebenszufriedenheit FLZ^M der Module "Allgemein", "gesundheitsbedingt" und "CF bedingt" der Interventions- und Kontrollgruppe

Laboration	.f: - d h - : t	Allgen	nein	Gesundheit	tsbedingt	CF bedingt		
Lebenszu	ıfriedenheit	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	
	N	79	79	79	79	79	79	
	Mittelwert	46,72	54,03	57,28	68,62	65,63	69,15	
16	Median	43,00	56,00	55,00	67,00	64,00	65,00	
IG	Stabw	33,85	33,30	39,11	40,31	38,98	42,25	
	Minimum	-19,00	-21,00	-29,00	-6,00	-19,00	-17,00	
	Maximum	125,00	134,00	160,00	150,00	167,00	172,00	
VA/:laawara	z	-2,20	50	-2,7	71	-0,4	141	
Wilcoxon	р	0,02	24	0,00)6	0,6	559	
	N	45	45	45	45	45	45	
	Mittelwert	53,24	52,30	58,36	52,77	56,56	55,57	
кс	Median	59,00	52,00	61,00	63,00	55,00	50,00	
KG	Stabw	25,38	33,46	30,05	45,74	36,40	41,32	
	Minimum	-6,00	-24,00	-16,00	-87,00	-19,00	-26,00	
	Maximum	109,00	118,00	120,00	150,00	131,00	156,00	
Wileeven	z	-1,00	05	-0,24	48	-0,2	198	
Wilcoxon	р	0,31	L 5	0,80)4	0,8	343	
M-W-U	z	-1,255	-0,190	-0,520	-1,415	-1,390	-1,726	
IVI-VV-U	р	0,209	0,849	0,603	0,157	0,164	0,084	

Fragebogen EQ-5D zur Lebensqualität

Bei der Ergebnisdarstellung des EQ-5D-3L Fragebogens beschränkt sich die Auswertung der fünf Dimensionen "Mobilität", "Selbstversorgung", "Aktivitäten", "Schmerzen" und "Angst/Depressionen" mit der Skalierung "kein Problem", "wenige Probleme" und "große Probleme" auf der Analyse des Indexwerts. Liegt dieser Wert bei eins, stellt es den bestmöglichen Gesundheitszustand dar, während ein Indexwert von <0 (variabel) den schlechtmöglichsten Zustand bedeutet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengefasst. Der Index der ab 7-jährigen Patientinnen und Patienten (IG: n=114; KG: n=69) und der Eltern der Minderjährigen zeigen, dass die Eltern der Patientinnen und Patienten (IG: n=56; KG: n=43) wie auch die Kinder und Jugendlichen sowohl der Interventions- wie auch der Kontrollgruppe einem Medianwert bei oder knapp unter eins hatten. Die Erwachsenen ab 18 Jahren der Interventions- und Kontrollgruppe lagen tendenziell etwas geringer bei 0,91 zu beiden Testzeitpunkten. Durch die Intervention zeigte sich zwar eine signifikante Verbesserung des Indexwerts bei den Kindern und Jugendlichen der Interventionsgruppe, ein signifikant besser Index in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zum Ende der Intervention konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 25: Ergebnisse der generischen Lebensqualität nach dem EQ-5D-3L Index der Interventions- und Kontrollgruppe

EQ-5	D Index	Elt. < 18 .	ern Jahre	Patientin Patie 7 bis 18	nten	Patientinnen und Patienten > 18 Jahre		
		Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	
	n	56	56	53	53	61	61	
	Mittelwert	0,96	0,95	0,95	0,97	0,93	0,92	
16	Median	1,00	0,91	1,00	1,00	0,91	0,91	
IG	Stabw	0,05	0,05	0,06	0,05	0,08	0,08	
	Minimum	0,83	0,83	0,76	0,83	0,76	0,76	
	Maximum	1	1	1	1	1	1	
Wilcoxon	z	-0,4	417	-1,9	968	-0,6	531	
Wilcoxon	р	0,6	577	0,0	49	0,5	28	
	n	43	43	43	43	26	26	
	Mittelwert	0,96	0,95	0,96	0,95	0,93	0,92	
KG	Median	1,00	1,00	1,00	1,00	0,91	0,91	
KG	Stabw	0,06	0,06	0,05	0,07	0,07	0,08	
	Minimum	0,81	0,83	0,83	0,76	0,73	0,70	
	Maximum	1	1	1	1	1	1	
Wilcoxon	z	-0,7	734	-0,7	737	-0,6	587	
vviicoxon	р	0,4	163	0,4	61	0,4	92	
B 4 VA/ 11	z	-0,670	-0,149	-0,150	-1,369	-0,050	-0,329	
M-W-U	р	0,503	0,881	0,881	0,171	0,960	0,742	

Fragebogen CFQ-R 6-13 zur Erfassung der CF-spezifischen Lebensqualität

Die CF-spezifische Lebensqualität der sechs bis 13,9-jährigen Patientinnen und Patienten wurde mit dem CFQ-R 6-13 erhoben. Dabei fanden die Bereiche "Psychisches Wohlbefinden", "Einschränkungen", "Körperbild", "Respiratorische Symptome", "Gastrointestinale Probleme" und "Essstörungen" Berücksichtigung. Analog zu den Befragungen der sechs bis 13-jährigen Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer CF-spezifischen Lebensqualität, erfolgte auch die Befragung deren Eltern um die Lebensqualität ihrer Kinder mit Mukoviszidose zu bewerten. Bei den Eltern wurden zusätzlich die Items "Energie", "Schulschwierigkeiten", Subjektive Gesundheitseinschätzung" wie auch "Gewichtsprobleme" abgefragt. Insgesamt langen jeweils Angaben von 38 Eltern und Kindern der Interventionsgruppe und von 38 Eltern/Kindern der Kontrollgruppe zur Auswertung vor. Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen die Ergebnisse der zwölf Items zur Baseline wie auch nach der Intervention der Kinder und Jugendlichen sowie der Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe zur Studienbeginn und -ende.

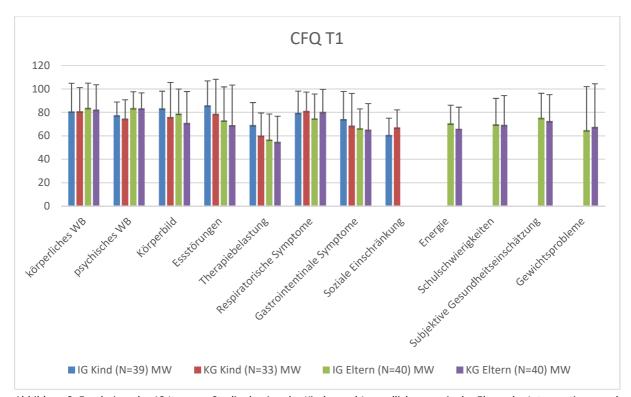


Abbildung 8 :Ergebnisse der 12 Items zu Studienbeginn der Kinder und Jugendlichen sowie der Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe

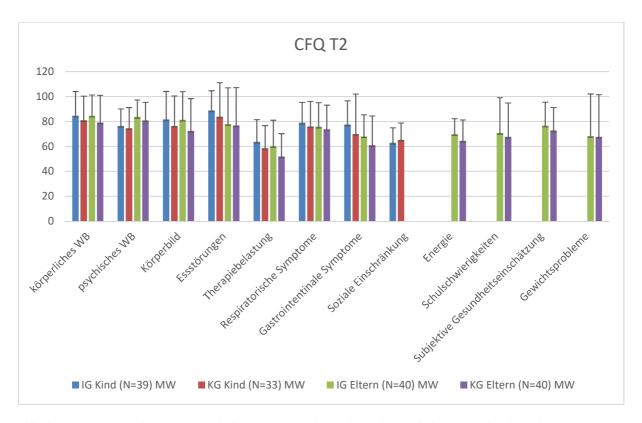


Abbildung 9: Ergebnisse der 12 Items nach der Intervention der Kinder und Jugendlichen sowie der Eltern der Interventionsund Kontrollgruppe

Zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe der Kinder und Jugendlichen bestand vor Intervention bei der Einschätzung der "Sozialen Einschränkungen" ein signifikanter Unterschied mit scheinbar stärkeren sozialen Einschränkungen in der Interventionsgruppe. Dieser Effekt verliert sich nach dem Interventionszeitraum (p<0,05; Median: IG: 57,1%; KG: 69,1%). Bei den Eltern ist die empfundene Therapiebelastung der Kinder nach der Intervention bei der Interventionsgruppe höher als bei den Eltern der Kontrollgruppe (p<0,05; Median: IG: 55,6%; KG: 50,0%). Im Verlauf der Intervention gab es nur bei den Eltern der Kontrollgruppe die Tendenz, dass nach dem zweijährigen Interventionszeitraum die respiratorischen Symptome abnahmen (p<0,05; Median: Baseline: 88,9%; End: 77,8%). Keine weiteren Interaktionen zwischen den Gruppen waren zu erkennen.

Tabelle 26: Vergleich der 12 Items des CFQ vor und nach der Intervention der Kinder und Jugendlichen sowie der Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe

CFQ Wilco		k۱	ΝB	pV	VB	К	В	E	S	1	ГВ	R	lS.	G	S	S	E	E	N	SS	ch	S	G	G	Р
		В	E	В	E	В	E	В	E	В	E	В	E	В	Ε	В	Ε	В	Ε	В	Е	В	Ε	В	Ε
IG -	z	-1,	,05	-0,4	412	-0,	108	-0,8	814	-1,	477	-0,0	013	-0,4	128	-1,2	138								
Kind	р	0,2	294	0,6	81	0,9	914	0,4	116	0,:	140	0,9	990	0,6	69	0,2	55								
KG -	z	-0,	571	-0,!	556	-0,	181	-1,0	029	-0,	447	-1,9	915	-0,7	758	-0,5	594								
Kind	р	0,5	568	0,5	579	0,8	357	0,3	303	0,0	655	0,0)55	0,4	48	0,5	52								
IG -	z	-0,	366	-0,:	115	-0,	333	-1,2	278	-1,	034	-0,3	358	-0,8	355			-0,3	134	-0,3	313	-0,7	783	0,7	70
Eltern	р	0,7	714	0,9	909	0,7	739	0,2	201	0,3	301	0,7	720	0,3	93			0,8	393	0,7	′54	0,4	34	0,4	41
KG -	z	-2,	126	-1,:	168	-0,	613	-1,8	897	-0,	650	-2,2	265	-1,:	128			-1,3	369	-0,6	500	-1,0)71	0,1	.43
Eltern	р	0,0	034	0,2	243	0,5	540	0,0)58	0,!	516	0,0)24	0,2	59			0,1	.71	0,5	48	0,2	84	0,8	87

kWB - körperliches Wohlbefinden: pWB - psychisches Wohlbefinden; KB - Körperbild; ES - Essstörungen;

TB - Therapiebelastung; RS - Respiratorische Symptome; GS - Gastrointestinale Symptome; SE - Soziale Einschränkung;

EN - Energie; SSch - Schulschwierigkeiten; SG - Subjektive Gesundheitseinschätzung; GP - Gewichtsprobleme; B - Beginn; E - Ende

Die Betrachtung der Kinder und Jugendlichen im Vergleich zu ihren Eltern als verbundene Stichproben zeigt, dass die Eltern die Situation nicht immer gleich einschätzten. So bewerteten die Eltern beider Gruppen das Psychische Wohlbefinden der Kinder und Jugendlichen vorher wie nachher besser ein als die Kinder und Jugendlichen (p<0,05; Median: IG: Eltern: 84,6% zu K/J: 76,1%; KG: Eltern: 88% zu K/J: 80%). Die Kinder und Jugendlichen der Interventionsgruppe geben an, dass sie eher zu Essstörungen tendieren als die Eltern dies so bewerten. Dieser Effekt ist vorher und nachher nachzuweisen (p<0,05; Median: Eltern: 78,6%; K/J: 88,9%). Des Weiteren weisen die Kinder und Jugendlichen der Interventionsgruppe bei den Items "Therapiebelastung", "Respiratorische Symptome" und "gastrointestinale Symptome" vorher höhere Werte als die Eltern auf. Nach Intervention ist dieser Effekt nicht mehr nachzuweisen (p<0,05). In der Kontrollgruppe scheint mit dem Älterwerden von zwei Jahren die Einschätzung der Eltern und der Kinder in der Therapiebelastung auseinander zu driften. Die Kinder und Jugendlichen der Kontrollgruppe empfinden die Therapiebelastung höher als die Eltern am Ende der Kontrollzeit (p<0,05).

Tabelle 27: Vergleich der 12 Items des CFQ vor und nach der Intervention zwischen den Kindern und Jugendlichen und der Eltern der Interventions- und Kontrollgruppe

Wi	CFQ - lcoxon rgleich	kV	VВ	рV	VB	К	В	E	s	Т	В	R	S	G	is
	tern - (ind)	В	E	В	E	В	E	В	E	В	E	В	E	В	E
16	Z	-1,207	-0,125	-2,496	-2,848	-1,239	-0,051	-3,361	-2,770	-3,446	-0,856	-1,890	-0,915	-2,208	-2,043
IG	р	0,227	0,900	0,013	0,004	0,215	0,959	0,001	0,006	0,001	0,392	0,059	0,360	0,027	0,041
KG	Z	-0,711	-0,967	-2,684	-2,315	-1,613	-0,898	-2,440	-1,780	-1,428	-2,118	-0,928	-1,561	-0,787	-1,472
NG	р	0,477	0,333	0,007	0,021	0,107	0,369	0,015	0,075	0,153	0,034	0,353	0,119	0,431	0,141

kWB - körperliches Wohlbefinden: pWB - psychisches Wohlbefinden; KB - Körperbild; ES - Essstörungen;

TB - Therapiebelastung; RS - Respiratorische Symptome; GS - Gastrointestinale Symptome; B - Beginn; E - Ende

Tabelle 28: Vergleich der Items des CFQ vor und nach der Intervention der Kinder und Jugendlichen und der Eltern

CFQ -		k۷	VB	рV	VB	К	В	E	S	Т	В	R	:S	G	iS
M-W-	U	В	E	В	E	В	Е	В	E	В	E	В	Е	В	E
Kinder	z	-0,803	-0,393	-0,366	-0,433	-0,051	-0,715	-0,295	-0,221	-1,606	-0,737	-0,679	-0,267	-0,901	-0,585
IG/KG	р	0,422	0,694	0,715	0,665	0,960	0,474	0,768	0,825	0,108	0,461	0,497	0,789	0,368	0,558
Eltern	z	-0,382	-0,408	-0,675	-0,118	-1,009	-1,163	-0,386	-0,130	-0,381	-2,087	-1,637	-0,571	-0,235	-1,213
IG/KG	р	0,703	0,683	0,500	0,906	0,313	0,245	0,700	0,897	0,703	0,037	0,102	0,568	0,814	0,225

kWB - körperliches Wohlbefinden: pWB - psychisches Wohlbefinden; KB - Körperbild; ES - Essstörungen;

TB - Therapiebelastung; RS - Respiratorische Symptome; GS - Gastrointestinale Symptome; B - Beginn; E - Ende

Tabelle 29: Vergleich der Items des CFQ vor und nach der Intervention der Kinder und Jugendlichen und der Eltern

CFQ - M-W	, , , ,	S	E	EN		SSch		SG		GP	
CFQ - IVI-VI	7-0	В	E	В	E	В	E	В	E	В	E
Kinder	z	-2,422	-1,396								
IG/KG	р	0,015	0,163								
Eltern	z			-0,352	-0,695	-0,028	-0,549	-0,042	-0,837	-0,816	-0,204
IG/KG	р			0,724	0,487	0,978	0,583	0,967	0,403	0,414	0,839

SE - Soziale Einschränkung; EN - Energie; SSch - Schulschwierigkeiten; SG - Subjektive Gesundheitseinschätzung; GP - Gewichtsprobleme; B - Beginn; E - Ende

Fragebogen Ulmer Lebensqualitäts-Inventar (ULQIE)

Die Lebensqualität der Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten wurde mittels des gesundheitsspezifischen Ulmer Lebensqualitäts-Inventar zu den Bereichen "Leistungsfähigkeit", Zufriedenheit mit der familiären Situation", "Emotionale Belastung", "Selbstverwirklichung", Allgemeinbefinden" und als Gesamtsummenskala erhoben (IG: n=56; KG: n=43).

Tabelle 30 zeigt die Ergebnisse der Gesamtsummenskala des ULQIE der Interventions- und Kontrollgruppe. In der Gesamtsummenskala ergab sich eine Verbesserung der Gesamtsummenskala bei der Interventionsgruppe (p<0,05). Dieser Effekt ist bei der Kontrollgruppe nicht zu erkennen. Zwischen den Gruppen bestand jedoch weder zur Baseline-Untersuchung noch am Ende der Intervention ein nachweisbarer Unterschied.

Tabelle 30: Summenskala des ULQIE der Interventions- und Kontrollgruppe zu beiden Testzeitpunkten

	LOIE	Summe	enskala
U	LQIE	Beginn	Ende
	N	56	56
	Mittelwert	65,41	70,47
IG	Median	66,22	73,10
l IG	Stabw	15,93	14,19
	Minimum Maximum	29,24	42,14
	Maximum	91,16	92,88
Wilcoxon	z	-2,2	209
VVIICOXOII	р	0,0	27
	on -	43	43
	Mittelwert	66,57	68,36
КG	Median	67,51	73,10
, KG	Stabw	16,57	16,15
	Minimum	26,66	33,54
	Maximum	98,90	98,90
Wilcoxon	7	-1,2	291
p	р	0,1	.97
M-W-U z p	-0,384	-0,516	
	р	0,701	0,606

Die Analyse der einzelnen Items lässt weder zu Baseline noch am Ende der Intervention einen signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe erkennen. Jedoch waren die Angaben der Eltern zu den Items "Leistungsfähigkeit" und Allgemeinbefinden" in der Interventionsgruppe nach dem Studienzeitraum signifikant höher als bei Baseline (Median: Leistungsfähigkeit: Baseline: 67,8%, End: 73,1%; Allgemeinbefinden: Baseline: 75,0%, End: 81,3%; jeweils p<0,05). Ansonsten erwies sich die Lebensqualität der Eltern als insgesamt stabil. Im Bereich der "Selbstverwirklichung" fällt auf, dass der Wert bei den Eltern sowohl der Interventions- wie auch der Kontrollgruppe bei nur rund 50 Prozent liegen (Tabelle 29). Dieser Wert liegt fast 20 Prozent unter dem Gesamtsummenwert.

Tabelle 31: Lebensqualität der Eltern Minderjahriger (ULQIE) der Intel	rventions- und Kontrollgruppe

1110	ır	L	F	7	Z	е	В	S۱	/	Α	В
ULQ	IE	В	E	В	E	В	E	В	E	В	E
	N	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56
	х	67,19	72,87	74,09	76,85	62,95	73,55	45,42	52,23	70,42	75,11
10	Median	67,83	73,19	75,06	79,23	68,75	75,00	50,00	56,25	75,00	81,25
IG	Stabw	17,70	15,39	17,94	19,77	23,53	17,48	22,53	22,69	20,59	18,64
	min	17,85	32,13	33,36	25,02	6,25	31,25	0,00	0,00	25,00	18,75
	max	99,96	96,39	100,08	100,08	100,00	100,00	87,50	93,75	100,00	100,00
Wilcoxon	Z	-2,5	578	-1,2	265	-1,2	265	-1,2	65	-3,4	434
WIICOXOII	р	0,0	10	0,2	206	0,2	.06	0,20	06	0,0	001
	N	42	43	42	43	42	43	42	43	42	43
	х	70,30	68,49	74,17	79,23	64,73	67,73	49,11	55,23	74,11	71,95
VC.	Median	71,40	74,97	77,15	83,40	65,63	75,00	46,88	56,25	75,00	81,25
KG	Stabw	17,41	19,73	21,05	16,33	20,97	21,39	24,05	21,21	15,28	19,88
	min	28,56	14,28	25,02	41,70	25,00	18,75	12,50	12,50	37,50	25,00
	max	96,39	99,96	100,08	100,08	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Wilcovon	Z	-0,3	318	-0,3	318	-1,9	922	-1,9	22	-0,8	362
Wilcoxon	р	0,7	51	0,7	'51	0,0)55	0,055		0,389	
BANA/I I	Z	-0,979	-0,863	-0,277	-0,308	-0,231	-1,205	-0,541	-0,330	-0,564	-0,669
MWU	р	0,328	0,388	0,782	0,758	0,818	0,228	0,589	0,742	0,573	0,504

LF - Leistungsfähigkeit; Z - Zufriedenheit; eB - emotionale Belastung; SV - Selbstverwirklichung; AB - Allgemeinbefinden; B - Beginn; E - Ende

11.8.3 Psychische Belastung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Fragebögen zur psychischen Belastung dargestellt. Dazu gehört der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren. Des Weiteren erfolgte diese Befragung auch bei den Eltern der sechs bis 17,9-Jährigen Patientinnen und Patienten. Der Fragebogen "Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)" wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von vier bis 13,9 Jahren angewandt. Für die Analyse der psychischen Belastung der Eltern fand das Beck Depressions-Inventar (BDI-II) Einsatz. Diese Fragebögen wurden von insgesamt 117 Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe und 85 Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe vollständig ausgefüllt und konnten in die Auswertung einfließen.

Fragebogen Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Mittels des HADS wurden die Probandinnen und Probanden zu Beginn und nach der Beobachtungszeit hinsichtlich ihrer Belastung mit generalisierter Angst und Depressivität befragt. Die Skala umfasst für den Bereich "Depression" sowie "Angst" jeweils sieben Items mit einer vierer Skalierung von "sehr stark" bis "nie vorkommend". Für die Eltern wurde ausschließlich die Befragung zur Depression vorgenommen. Die Auswertung erfolgt mittels einer Kategorisierung der erreichten Punktzahl:

- 0 bis 7 normal/unauffällig
- 7-10 grenzwertig
- ≥11 auffällig

In der Interventionsgruppe wurden die Bögen von 85 Patientinnen und Patienten und 58 Eltern von Kindern und Jugendlichen, die teilweise selbst nicht befragt wurden, ausgefüllt. Bei der Kontrollgruppe standen Informationen aus dem HADS für 65 Patientinnen und Patienten und 63 Eltern zur Auswertung zur Verfügung. In Tabelle 32 ist der HADS Gesamtscore der Interventions- wie auch der Kontrollgruppe dargestellt.

Der Gesamtscore der Depressionsskala zeigt für die mittleren bzw. medianen Angaben von den Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen Werte im unauffälligen Bereich, während die Angaben von Patientinnen und Patienten und der Eltern zur Angst höhere Werte zeigten. Die Intervention führte bei Patientinnen und Patienten und Eltern zu einer signifikanten Abnahme von berichteter Depression und Angst, während in der Kontrollgruppe ein Anstieg in der Depressionsskala beobachtet wurde. Während zu Baseline keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestand, war nach der Intervention eine geringere Depression und Angst bei den Patientinnen und Patienten und Eltern in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar.

Tabelle 32: Gesamtscore HADS der Interventions- und Kontrollgruppe der Patientinnen und Patienten und Eltern

6	HADC	Depressi	ionsskala	Angs	stskala	Angstskal	a Eltern
Gesamts	core HADS	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
	N	85	85	85	85	58	58
	Mittelwert	4,40	3,56	6,05	5,32	7,17	5,90
IG	Median	4,00	3,00	5,00	5,00	6,50	5,50
l id	Stabw	3,80	2,93	4,21	3,14	3,98	3,73
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
	Maximum	16,00	12,00	18,00	15,00	16,00	16,00
Wilcoxon	z	-2,	441	-2,	,032	-2,6	42
Wilcoxon	р	0,0)15	0,	042	0,00	08
	N	65	65	65	65	63	63
	Mittelwert	4,35	5,66	7,09	7,74	6,95	7,81
V.C	Median	3,00	5,00	7,00	8,00	6,00	8,00
KG	Stabw	3,71	4,02	3,92	3,94	3,79	4,75
	Minimum	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
	Maximum	15,00	15,00	19,00	17,00	15,00	17,00
M/ileaus :	z	-2,	115	-0,	,635	-1,2	85
Wilcoxon	р	0,0)34	0,	525	0,19	99
B4 VA/ 11	z	-0,076	-3,139	-1,891	-3,772	-0,211	-2,095
M-W-U	р	0,939	0,002	0,059	0,000	0,833	0,036

Die jeweilige Zahl der Patientinnen und Patienten in den oben genannten Kategorien des HADS (normal/unauffällig, grenzwertig, auffällig) ist in Tabelle 28 dargestellt. Hier wird deutlich, dass sich in der Interventionsgruppe die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Eltern, die sich im Bereich "auffällig" zur Baseline befanden, jeweils nach der Intervention mehr als halbierte. Dagegen verhält es sich in der Kontrollgruppe genau gegensätzlich. Nach dem Erhebungszeitraum lagen mehr Patientinnen und Patienten und Eltern der Kontrollgruppe in den "auffälligen" Bereichen von Depression und Angst als bei Baseline. Bei der Interventionsgruppe zeigt sich zu Studienende eine bzgl. Der Depressionsskala und Angstskala signifikant geringere Zahl auffälliger und grenzwertig auffälliger Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (χ^2 -Test, Angstskala (p<0,001;

Wert=16,106); Depressionsskala (p<0,05; Wert=8,033)). Bei den Eltern zeigt sich bzgl. der Angstskala ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zum Studienende (χ^2 -Test: (p<0,001; Wert=15,350).

Tabelle 33: kategorisierte Summenwerte der HADS der Interventions- und Kontrollgruppe der Patientinnen und Patienten und Eltern

		Depressi	onsskala	Angst	tskala	Angstska	ıla Eltern
Sumr	nenwert	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
		n (%)					
	normal/ unauffällig	69 (55,2)	76 (60,8)	58 (46,4)	68 (54,4)	34 (27,2)	41 (32,8)
IG	grenzwertig	8 (6,4)	6 (4,8)	13 (10,4)	12 (9,6)	13 (10,4)	12 (9,6)
	auffällig	8 (6,4)	3 (2,4)	14 (11,2)	5 (4,0)	11 (8,8)	5 (4,0)
* *C	normal/ unauffällig	53 (50,0)	42 (39,6)	37 (34,9)	31 (29,2)	36 (34,0)	31 (29,2)
KG	grenzwertig	6 (5,7)	13 (12,3)	17 (16,0)	18 (17,0)	14 (13,2)	9 (8,5)
	auffällig	6 (5,7)	10 (9,4)	11 (10,4)	16 (15,1)	13 (12,3)	23 (21,7)

Anmerkung: die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich auf das Gesamtkollektiv und nicht auf die Stichrobe, für die ausgefüllte HADS-Fragebögen vorlagen.

Fragebogen Beck Depressions-Inventar (BDI-II)

Die Eltern der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren Beck Depressions-Inventars (BDI-II) wurden hinsichtlich auftretender Depressivität bei sich selbst befragt. In Tabelle 34 und Abbildung 10 sind die Ergebnisse des Beck Depressions-Inventars für die Eltern der Kinder und Jugendlichen der Interventions- und Kontrollgruppe nach der Kategorisierung des BDI II von normal bis schwer zu erkennen. Insgesamt zeichnete sich schon in der Ausgangsbefragung ein hoher Anteil von Eltern mit einer minimalen bis schweren Tendenz zur Depressivität ab (IG: 51,8%; KG: 46,9%). Nach der Intervention sinkt der prozentuale Anteil der Eltern mit mindestens einer minimalen depressiven Auffälligkeit auf 35,7 Prozent, während die der Kontrollgruppe konstant bleibt (KG: 48,4%). Die explorativ angewandte Statistik des χ^2 -Test zeigt jedoch keine Unterschiede zu Baseline und zu Projektende auf (p>0,05; Wert 4,870).

Tabelle 34: Beck Depression-Inventars für die Eltern der Kinder und Jugendlichen der Interventions- und Kontrollgruppe

Rocks Donros	sion Inventar	Beginn	Ende
вескз-рергез	Sion inventar	n (%)	n (%)
	normal	27 (48,2)	36 (64,3)
	minimal	11 (19,6)	10 (17,9)
10	leicht	7 (12,5)	7 (12,5)
IG	mittel	9 (16,1)	3 (5,4)
	schwer	2 (3,6)	0 (0,0)
	gesamt	56 (100,0)	56 (100,0)
	normal	26 (53,1)	27 (55,1)
	minimal	8 (16,3)	7 (14,3)
KG	leicht	5 (10,2)	7 (14,3)
NG	mittel	6 (12,2)	5 (10,2)
	schwer	4 (8,2)	3 (6,1)
	gesamt	49 (100,0)	49 (100,0)

Prozentwerte beziehen sich auf die Anzahl der Probandinnen und Probanden des complete Cases "Belastung"

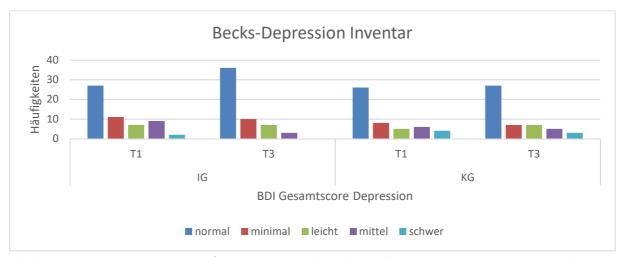


Abbildung 10: Beck Depression-Inventars für die Eltern der Kinder und Jugendlichen der Interventions- und Kontrollgruppe

Fragebogen Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

In einer weiteren Befragung der Eltern der Patientinnen und Patienten im Alter von 4 bis 13,9 Jahren kam der Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) zum Einsatz. In diesem Fragebogen gaben die Eltern eine Fremdeinschätzung über ihre Kinder zu möglichen emotionalen sowie Verhaltensprobleme ab. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 25 Items, welche sich auf fünf Skalen verteilen (Emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivität, Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen, prosoziales Verhalten). Jeweils gibt es fünf Antwortmöglichkeiten. Die Betrachtung des Summenscores in Tabelle 33 zeigt, dass sowohl die Interventions- wie auch die Kontrollgruppe einen Median im Normalbereich aufweisen, da der Wert < 12 ist (Median: IG: 8,0 / 8,0; KG: 8,0 / 10,0). Des Weiteren sind weder bei Baseline oder bei Projektende Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Auch im Verlauf zeigten sich innerhalb der Gruppen keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 35: Summenscores des SQD Fragebogens der Interventions- und Kontrollgruppe

SQD Sum	menscore	Beginn	Ende	
	N	39	39	
	Х	9,49	8,74	
IG	Median	8,00	8,00	
l IG	Stabw.	5,34	5,93	
	min	1,00	1,00	
	max	21,00	29,00	
Wilcoxon	Z	-0,6	573	
WIICOXOII	р	0,5	01	
	N	31	31	
	х	9,52	9,58	
KG	Median	8,00	10,00	
, KG	Stabw.	6,78	6,71	
	min	1,00	0,00	
	max	24,00	27,00	
Wilcoxon	Z	-0,0	084	
WIICOXOII	р	0,9	33	
MWU	Z	-0,320	-0,581	
	р	0,749	0,561	

Die genauere Analyse über die Verteilung des Summenscores in die Kategorisierung "normal", "grenzwertig" und "auffällig" wird in Tabelle 31 zusammengefasst., dass vor der dem Studienzeitraum 29 Eltern (24,8%) der Interventionsgruppe angaben, dass ihre Kinder "normal/unauffällig" sind, während es nach der Interventionsgruppe 34 Kinder und Jugendliche (29,1%) waren. Bei der Kontrollgruppe stellt es sich gegenläufig dar. Vor dem Studienzeitraum waren 23 Kinder und Jugendliche (27,1%) "normal/unauffällig" und danach wurden nur noch 18 (21,2%) als dieses eingeschätzt. Auch hier ist die Berechnung des χ^2 -Test nicht signifikant.

Tabelle 36: Kategorisierung der Patientinnen und Patienten anhand des SQD Fragebogens in der Interventions- und Kontrollgruppe

	COD Cocombosovo	Beginn	Ende
	SQD Gesamtscore	n (%)	n (%)
	normal/ unauffällig	29 (24,79)	34 (29,06)
IG	grenzwertig	3 (2,56)	0 (0,0)
	auffällig	7 (5,98)	5 (4,27)
	normal/ unauffällig	23 (27,06)	18 (21,18)
KG	grenzwertig	3 (3,53)	5 (5,88)
	auffällig	5 (5,88)	8 (9,41)

Anmerkung: die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich auf das Gesamtkollektiv und nicht auf die Stichrobe, für die ausgefüllte SQD-Fragebögen vorlagen.

Auch die einzelnen Skalen zeigten im Median keine Auffälligkeiten in beiden Gruppen, außer in der Kontrollgruppe die Hyperaktivität, die tendentiell in der Kontrollgruppe geringer bewertet wurde (Tabelle 37). Alle Werte lagen im Median weit unter zwölf. Abweichend davon verhält sich nur die Skala "prosoziales Verhalten". Dies zeigt, dass sowohl die Kinder und Jugendlichen der Interventionswie auch der Kontrollgruppe von den Eltern als sehr prosozial bewertet werden (Median vorher/nachher: IG: 8/9 Punkte, KG: 9/8 Punkte).

Tabelle 37: Summernscores der fünf Skalen des SQD der in der Interventions- und der Kontrollgruppe

SQD		Emoti Prob			Verhaltens- probleme Hyperaktiv		ctivität		enspro- nit Peers	Prosoziales Verhalten	
Summ	enscore	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
	N	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39
	х	2,54	2,31	1,95	1,90	3,49	2,95	1,51	1,59	8,13	8,33
IG	Median	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	1,00	1,00	8,00	9,00
IG	Stabw.	2,01	2,17	1,73	1,59	2,34	2,41	1,54	1,55	1,67	1,47
	min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	4,00
	max	10,00	8,00	8,00	8,00	9,00	10,00	5,00	5,00	10,00	10,00
Wil-	Z	-0,4	162	-0,2	-0,251		62	-0,201		-1,12	
coxon	р	0,6	44	0,8	302	0,09	97	0,841		0,2	63
	N	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
	х	2,29	2,45	2,16	2,29	4,06	3,15	1,00	1,06	8,13	7,81
KG	Median	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	0,00	1,00	9,00	8,00
KG	Stabw.	1,99	2,10	1,92	1,87	2,99	3,00	1,55	1,36	1,93	2,18
	min	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	2,00
	max	7,00	7,00	8,00	6,00	10,00	10,00	6,00	5,00	10,00	10,00
Wil-	Z	-0,2	294	-0,5	-0,502		73	-0,4	189	-1,2	21
coxon	р	0,7	769 0,616		0,0	18	0,6	525	0,2	22	
MWU	Z	-0,570	-0,421	-0,356	-0,863	-0,625	-1,074	-1,696	-1,504	-0,296	-0,648
IVIVVO	р	0,568	0,674	0,721	0,388	0,532	0,283	0,090	0,133	0,767	0,517

In der gruppierten Darstellung der Skalen des Strength and Difficulies Score ist insgesamt zu erkennen, dass weniger als sechs Prozent der Eltern in der Interventionsgruppe ihre Kinder zu den Testzeitpunkten als auffällig beschrieben. In der Kontrollgruppe lag dieser Anteil unter zehn Prozent bei den Skalen "emotionale Probleme", "Verhaltensprobleme" und "Hyperaktivität" während bei den Skalen "Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen" und "prosoziales Verhalten" die Häufigkeit wie bei der Interventionsgruppe unter fünf Prozent lag. Tabelle 38 stellt die Gruppierung "normal/unauffällig", "grenzwertig" und "auffällig" der fünf Skalen der Interventions- und Kontrollgruppe dar.

Tabelle 38: Kategorisierung der Patientinnen und Patienten anhand der fünf Skalen des SQD als "normal/unauffällig", "grenzwertig" und "auffällig" in der Interventions- und der Kontrollgruppe

		Emoti Prob		Verha prob	Itens- Ieme	Hyperal	ktivität	Verhaltens- probleme mit Gleichaltrigen		Prosoziales Verhalten	
		Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
IG	normal/ unauffällig	29 (24,8)	31 (26,5)	29 (24,8)	30 (25,6)	32 (27,4)	34 (29,1)	28 (23,9)	30 (25,6)	38 (32,5)	37 (31,6)
	grenzwertig	4 (3,4)	1 (0,9)	3 (2,6)	4 (3,4)	3 (2,6)	3 (2,6)	5 (4,3)	4 (3,4)	0	1 (0,9)
	auffällig	6 (5,1)	7 (6,0)	7 (6,0)	5 (4,3)	4 (3,4)	2 (1,7)	6 (5,1)	5 (4,3)	1 (0,9)	1 (0,9)
KG	normal/ unauffällig	30 (28,3)	23 (27,1)	20 (23,5)	18 (21,2)	21 (24,7)	21 (24,7)	26 (30,6)	26 (30,6)	27 (31,8)	26 (30,6)
	grenzwertig	4 (3,8)	2 (2,4)	3 (3,5)	5 (5,9)	3 (3,5)	2 (2,4)	3 (3,5)	3 (3,5)	3 (3,5)	1 (1,2)
	auffällig	7 (6,6)	6 (7,1)	8 (9,4)	8 (9,4)	7 (8,2)	8 (9,4)	2 (2,4)	2 (2,4)	1 (1,2)	4 (4,7)

Anmerkung: die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich auf das Gesamtkollektiv und nicht auf die Stichrobe, für die ausgefüllte SQD-Fragebögen vorlagen.

11.8.4 Behandlerzufriedenheit

Zur Ermittlung der Behandlerzufriedenheit wurde ein Fragebogen eingesetzt, der neben berufsbezogenen und soziodemographischen Informationen die ins Deutsche übersetzte Professional Quality of Life Scale (ProQoL; Hudnall Stamm, 2009) enthielt. Die ProQoL erfasst mit jeweils 10 Items in einem 5-stufigen Antwortformat die folgenden drei Bereiche: die positiv wirkende Mitgefühlszufriedenheit (Compassion Satisfaction, CS) (α = .84), wie auch die eher negativ wirkenden Kategorien der Mündigkeit Mitgefühl zu haben "Burnout (BO) (α = .63)" sowie "sekundärer traumatischer Stress (Secondary Traumatic Stress, STS) (α = .62)". Der transformierte Skalenbereich liegt zwischen der ersten und 99-sten Perzentile.

Insgesamt 174 Fragebögen (Interventionsambulanz (IA): n=47; Kontrollambulanz (KA): n=127) wurden über die Ambulanzleiter der teilnehmenden CF-Ambulanzen an alle klinischen Ambulanzmitarbeiter verteilt und anonym an die Arbeitsgruppe "Psychosoziale Intervention und Evaluation" am Universitätsklinikum Ulm zurückgesandt. Insgesamt umfasste der Rücklauf 67 der 174 ausgegebenen Fragebögen (IA: n=34; KA: n=33). Dies teilt sich auf in eine 72,3 prozentigen Rücklauf der Interventionsund einen 26 prozentigen Rücklauf in den Kontrollambulanzen auf. Alle 67 Datensätze waren vollständig und konnten somit ausgewertet werden.

Die teilnehmenden Mitarbeitenden der CF-Interventionsambulanzen waren zum Befragungszeitpunkt im Median 46 Jahre und der Kontrollambulanzen 45 Jahre alt. Der Anteil an männlichen Behandlern lag bei knapp 25 Prozent in beiden Ambulanzformen (IG: n_{c} =8; KG: n_{c} =7), so dass deutlich zu erkennen

ist, dass die Mehrheit mit rund 75 Prozent der Behandelnden weiblich war. Der Median beschreibt, dass die Behandelnden beider Ambulanzarten seit 21 Jahren in ihrem Beruf tätig waren sowie seit rund 10 Jahren mit Mukoviszidose Patientinnen und Patienten arbeiteten (Median: IG: 6,5 Jahre; KG: 10 Jahre). 73,5 Prozent der Mitarbeitenden der Interventionsambulanzen und die Hälfte derer aus den Kontrollgruppenambulanzen gaben an, täglich mit Mukoviszidose Patientinnen und Patienten zu arbeiten. In Tabelle 39 und Tabelle 40 sind die Informationen zu "Alter", "Berufstätigkeit gesamt", "Berufstätigkeit in der CF-Behandlung" sowie die Kontakthäufigkeit zu den Mukoviszidose Patientinnen und Patienten der Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen detailliert dargestellt.

Tabelle 39: "Alter", "Berufstätigkeit gesamt", "Berufstätigkeit in der CF-Behandlung" der Behandelnden der Interventionsund Kontrollambulanzen

		Alter (Jahre)	Berufstätigkeit gesamt (Jahre)	Berufstätigkeit in der CF-Behandlung
	N	34	34	34
	Mittelwert	45,18	18,91	10,85
	Median	46,00	21,00	6,50
IA	Stabw	12,63	12,19	9,80
	Minimum	21,00	1,00	0,25
	Maximum	70,00	41,00	35,00
	N	33	33	33
	Mittelwert	44,20	20,52	10,55
КА	Median	44,50	21,00	10,00
NA.	Stabw	9,08	10,44	8,32
	Minimum	21,00	1,50	0,50
	Maximum	60,00	44,00	38,00
D.A.A.I.I.	z	-1,208	-1,680	-,831
MWU	р	,227	,093	,406

Tabelle 40: Kontakthäufigkeit zu den Mukoviszidose Patientinnen und Patienten der Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen

	IA	КА
	n (%)	n (%)
Täglich	25 (73,5)	16 (48,5)
Mehrmals pro Woche	8 (23,5)	10 (30,3)
Mehrmals pro Monat	1 (2,9)	7 (21,2)
Gesamt	34 (100,0)	33 (100,0)

Die Befragten kamen aus den unterschiedlichen Berufen einer Ambulanz: 22 Krankenschwestern bzw. –pfleger (IG: n=9; KG: n=13), 17 Ärztinnen bzw. Ärzte (IG: n=8; KG: n=9) und 28 weitere Behandelnde (IG: n=17; KG: n=11), wobei die Berufsgruppe der "Allied health professionals" 50 Prozent der Behandelnden der Interventionsgruppe ausmachte, während dies in der Kontrollgruppe nur 33 Prozent waren. Hier spiegeln sich die in der Interventionsgruppe zusätzlich geschaffenen Stellen wider. Tabelle 41 stellt die Aufteilung der Berufsgruppen nach Interventions- und Kontrollgruppe dar.

Tabelle 41: Aufteilung der Berufsgruppen nach Interventions- und Kontrollgruppe

Berufsgruppen zusammen gefasst	Ärztinnen & Ärzte	Pflegepersonal	Allied health professionals	
IA	8 (23,5%)	9 (26,5%)	17 (50,0%)	
КА	9 (27,3%)	13 (39,4%)	11 (33,3%)	

Die Gruppe der "Allied health professionals" setzte sich aus jeweils sechs psychologischen und physiotherapeutischen Fachkräften (jeweils IG: n=4; KG: n=2) sowie sechs Ernährungsberaterinnen und Ernährungsberater IG: n=3; KG: n=3), vier Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeiter/-pädagoginnen und -pädagogen (IG: n=3; KG: n=1) und einer Sporttherapeutin einer Interventionsambulanz zusammen. Vier Personen wiesen weitere Berufe in der Ambulanz auf, die nicht einer der oben genannten Gruppen zugeordnet sind (IG: n=2; KG: n=2). Durchschnittlich gaben die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an 104 Patientinnen und Patienten mit CF zu betreuen. Tabelle 42 zeigt die Aufteilung der Berufsgruppen der Allied health Professionals nach Interventions- und Kontrollgruppenambulanzen auf.

Tabelle 42: Aufteilung der Berufsgruppen der Allied health Professionals nach Interventions- und Kontrollgruppenambulanzen

Allied health professionals	Sozialarbeit/ Sozialpädagogik	Psychologie	Ernährungs- beratung	Physio- therapie	Sport- therapie	Andere
IA	3 (8,82%)	4 (11,76%)	3 (8,82%)	4 (11,76%)	1 (2,94%)	2 (5,88%)
KA	1 (3,03%)	2 (6,06%)	3 (9,09%)	2 (6,06%)	-	2 (6,06%)

Anmerkung: die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich auf das Gesamtkollektiv aller Behandelnden.

Die Evaluation der berufsbezogenen Lebensqualität zeigt, dass die Behandelnden der Interventionswie auch der Kontrollambulanzen sich entsprechend der 70sten Perzentile einordnen und die positive Eigenschaft des Jobs der Mitgefühlszufriedenheit zu haben. Auf der anderen Seite liegt die Einschätzung der Burnoutskala auch über der 70sten Perzentile und die Bewertung des sekundären traumatischen Stresses sogar auf der 75sten Perzentile jeweils bei beiden Ambulanztypen. Zwischen den Gruppen konnten keine Unterschiede in den Skalen "Mitgefühlszufriedenheit", "Burnout-Symptome" und "sekundärer traumatischer Stress" berechnet werden. Tabelle 43 stellt die einzelnen transformierten Skalen "Mitgefühlszufriedenheit", "Burnout-Symptome" wie auch "sekundärer Traumatischer Stress" der Behandelnden der Interventions- wie auch Kontrollambulanzen dar.

Tabelle 43: Darstellung der transformierten Skalen "Mitgefühlszufriedenheit", "Burnout-Symptome" und "sekundärer traumatischer Stress" der Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen

	Skala	Mitgefühls- zufriedenheit	Burnout Symptome	sekundärer traumatischer Stress	
	N	34	34	34	
	Mittelwert	71,69	71,32	73,16	
	Median	70,00	73,44	75,00	
IA	Stabw	10,16	13,09	12,38	
	Min	55,00	37,50	40,63	
	Max	92,50	93,75	96,88	
	N	33	33	33	
	Mittelwert	67,50	66,86	75,85	
KA	Median	67,50	65,63	75,00	
KA	Stabw	14,21	11,37	10,07	
	Min	42,50	40,63	53,13	
	Max	100,00	93,75	90,63	
N.//\A/	t	-1,208	-1,680	-0,831	
MWU	р	0,227	0,093	0,406	

Im Folgenden erfolgt die Betrachtung der einzelnen Berufsgruppen. Dabei spiegelt sich im Bereich der Skalen "Mitgefühlszufriedenheit" und "Burnout-Symptome" die allgemeine Einschätzung aller Behandelnden in den einzelnen Berufsgruppen wieder. Hier sind auch keine Unterschiede zwischen den Ambulanztypen nachweisbar. Bei der Skala "sekundärer traumatischer Stress" ist deutlich zu erkennen, dass die Ärztinnen und Ärzte der Interventionsambulanzen im Bereich der 60sten Perzentile liegen, während das Pflegepersonal über der 80sten Perzentile den Stress in der Behandlung beschreiben. Zwischen den Behandelnden in der Interventionsambulanz liegt auch nach dem Kruskal Wallis Test ein signifikanter Unterschied vor (p=0,002; H=12,620). Auch der Vergleich der Ärztinnen und Ärzte zwischen Interventions- und Kontrollambulanz lässt einen signifikanten Unterschied berechnen (p=0,005). Die Ärztinnen und Ärzte der Interventionsambulanzen geben deutlich weniger sekundären traumatischen Stress nach der zweijährigen Intervention an. Dieser Fragebogen wurde nur nach dem Studienzeitraum ausgegeben, so dass hier leider kein Bezug zu den Angaben vor der Intervention bei den Ärztinnen und Ärzten genommen werden kann. Tabelle 44 stellt die einzelnen Skalen des ProQoL der Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen dar.

Tabelle 44: Darstellung der transformierten Skalen "Mitgefühlszufriedenheit", "Burnout-Symptome" und "sekundärer traumatischer Stress" in den einzelnen Berufsgruppen der Behandelnden der Interventions- und Kontrollambulanzen

		Mitgefühlszufriedenheit		Burnout S	Symptome		ndärer cher Stress
		IA	KA	IA	KA	IA	KA
	N	8	9	8	9	8	9
	x	74,38	66,94	64,06	72,22	59,77	75,00
Ärzte&	Median	72,50	70,00	67,19	71,88	60,94	75,00
Ärztinnen	Stabw	11,24	10,06	14,66	12,05	10,22	7,65
	Min	60,00	50,00	37,50	53,13	40,63	62,50
	Max	90,00	77,50	84,38	93,75	75,00	87,50
MWU	Z	-1,	014	-1,:	111	-2,8	815
IVIVO	р	,3	11	,2	66	,0	05
	N	9	14	9	14	9	14
	x	68,89	66,25	72,92	61,61	81,60	74,78
Kranken-	Median	70,00	68,75	75,00	60,94	81,25	78,13
schwestern/- Pfleger	Stabw	12,63	15,31	13,07	9,84	8,90	10,29
i iiegei	Min	55,00	42,50	53,13	40,63	68,75	53,13
	Max	92,50	90,00	90,63	75,00	96,88	87,50
B.434/11	z	-,5	570	-1,8	879	-1,2	285
MWU	р	,5	69	,0	60	,1	99
	N	17	10	17	10	17	10
	х	71,91	69,75	73,90	69,38	75,00	78,13
Constins	Median	70,00	66,25	75,00	67,19	78,13	79,69
Sonstige	Stabw	8,36	16,77	11,79	10,60	9,88	12,15
	Min	62,50	47,50	50,00	50,00	56,25	53,13
	Max	87,50	100,00	93,75	87,50	84,38	90,63
B 434/11	z	-,5	21	-1,347		-,787	
MWU	р	,6	03	,1	78	,4	32

11.9 Ergebnisse bezüglich der sekundären Endpunkte (gesundheitsökonomische Evaluationen)

Die gesundheitsökonomische Evaluation ist, wie bereits in Kapitel beschrieben, leider nicht durchführbar. Prüfplangemäß sollten folgende Kriterien analysiert werden:

- Arithmetisches Mittel der Anzahl der ambulanten Vorstellungen über 24 Monate individuelle Beobachtungszeit
- Arithmetisches Mittel der Anzahl der Hospitalisationen über 24 Monate individuelle Beobachtungszeit
- grundlegende Therapieleistungen bzw. Ressourcenverbräuche bei Mukoviszidose-Patientinnen und Patienten und ihre Häufigkeit
- G-DRG-Ziffern mit Landesbasisfallwert und Häufigkeit
- Ambulanzpauschalen
- Arzneimittel (Anzahl, Packungsgröße, Darreichungsform etc.)
- Interventionsspezifische therapeutischer Maßnahmen (Empowerment, psychologische Betreuung, Sporttherapie etc.) und Häufigkeit
- Krankheitsbedingte Fehlzeiten
- Ressourcenverbrauch (Zeitaufwand) der Ambulanzmitarbeiter

Im Verlauf der Intervention wurde jedoch deutlich, dass für die Erhebung der relevanten Gesundheitskosten nur insgesamt 1487 Fragenbögen von 262 Patientinnen und Patienten beantwortet worden. Die Zahl der verfügbaren Fragebögen sind getrennt für Interventions- und Kontrollgruppe in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Anzahl der Fragebogen Gesundheitskosten der Interventions- und Kontrollgruppe

Anzahl der vorliegenden Fragebogen	IG	KG
n	132	130
Mittelwert	6,09	5,25
Median	6,00	5,00
Stabw.	2,61	3,09
min	1	1
max	14	16

Zusätzlich kam es auch noch zu dem Problem, dass die Fragebögen sehr unvollständig ausgefüllt wurden, so dass sich auch innerhalb der Fragebögen viele Missing values ergaben. Auf Grund der auf den unterschiedlichen Ebenen vielen fehlenden Daten, wurde auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

11.10 Sportliche Aktivitäten der Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe

Nach Manual war es geplant die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe zu sportlichen Aktivitäten zu motivieren. Dies wurde mittels eines Fragenbogens zur Erfassung der körperlichen und sportlichen Aktivitäten bei 145 von 153 (96,1%) Interventionspatientinnen und -patienten zu Baseline und Projektende erfasst. Insgesamt trieben 42 der 145 (29,0%) Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie regelmäßig Sport, bei Studienende waren es 56 (38,6%) Patientinnen und Patienten (p=0.002, χ^2 -Test). Tabelle 46 zeigt die Ergebnisse der Anzahl der regelmäßig Sport treibenden Patientinnen und Patienten nach Alter kategorisiert und zu beiden Testzeitpunkten.

Tabelle 46: Anzahl der regelmäßig Sport treibenden Patientinnen und Patienten

Al. 1 '6' I'	Regelmäßig S _l	port - Beginn	Regelmäßig Sport - Ende		
Alter bei Studien beginn (gruppiert)	nein	ja	nein	ja	
beginn (gruppiert)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
<18 Jahre (N = 70)	47 (68,1)	22 (31,9)	37 (53,6)	32 (46,4)	
>18 Jahre (N = 76)	56 (73,7)	20 (26,3)	52 (68,4)	24 (31,6)	
Gesamt	103 (71,0)	42 (29,0)	89 (61,4)	56 (38,6)	

Anmerkung: die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der vorliegenden Sportfragebogen.

Von den 70 Kindern und Jugendlichen konnten alle Patientinnen und Patienten noch am Schulsport teilnehmen, davon 55 Patientinnen und Patienten immer (78,6%), 14 Patientinnen und Patienten nur mit Einschränkungen (20,0%) und ein Patient ging nicht mehr zur Schule (1,4%). Bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten gingen von 76 Patientinnen und Patienten 68 nicht mehr zur Schule, von den verbleibenden acht Patientinnen und Patienten nahmen nur zwei (2,6%) immer am Schulsport teil. Nach der Intervention gingen zwei Schülerinnen und Schüler mehr immer zum Schulsport (81,4%). Bei

den über 18-jährigen Patientinnen und Patienten blieb der Anteil gleich (n=2; 2,6%). Tabelle 47 stellt die beschriebenen Ergebnisse dar.

Tabelle 47: Anzahl der am Schulsport teilnehmenden Patientinnen und Patienten

Alter bei	immer	mit Einschränkungen	befreit	Kein Schulsport	Gesamt
Studienbeginn	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n
<18 Jahre	55 (78,6)	14 (20,0)	0 (0)	1 (1,4)	70
>=18 Jahre	2 (2,6)	5 (6,6)	1 (1,3)	68 (89,5)	76
Gesamt	57 (39,0)	19 (13,0)	1 (0,7)	69 (47,3)	146

Anmerkung: die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der vorliegenden Sportfragebogen.

Des Weiteren fand eine Kategorisierung der Sporttreibenden und Nichtsporttreibenden in einer Kreuztabelle zu den Patientinnen und Patienten, die eine Lungenfunktion über und unter 80 Prozent Soll aufweisen, statt (Tabelle 48). Anhand dieser Angaben konnte dargestellt werden, dass sich die Lungenfunktion (FEV₁%Soll) signifikant in den Gruppen unterschieden. So hatten 79,4 Prozent der sportlich aktiven Patientinnen und Patienten eine Lungenfunktion (FEV₁%Soll) über 80 Prozent, in der nicht aktiven Gruppe waren es rund 50 Prozent (p=0.002, χ^2 -Test).

Tabelle 48: Zusammenhang von Lungenfunktion und Sporttreiben

	Sporttreibend bei Stud	Cocomb		
FEV ₁ %Soll Beginn	nein	ja	Gesamt	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
≥80	13 (20,6)	50 (79,4)	63 (100)	
<80	37 (45,1)	45 (54,9)	82 (100)	

Tabelle 49 stellt das Ergebnis der Veränderung der Lungenfunktion mittels der 80 Prozentschwelle der Sporttreibenden dar. Die Probandinnen und Probanden wurden nach Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen getrennt berechnet.

Tabelle 49: Zusammenhang von Lungenfunktion und Sporttreiben von den Kindern und Jugendlichen sowie der Erwachsenen

Alter bei	FEV ₁ %Soll	Sporttreiben "ja"		Gesamtanzahl	
Studienbeginn (gruppiert)	Kategorie im Verlauf	Beginn	Ende	aller TN	
		Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
<18 Jahre	≥80 → <80%	3 (50,0)	3 (50,0)	6	
	<80 → <80%	9 (64,3)	11 (78,6)	14	
	≥80 → ≥80%	37 (88,1)	40 (95,2)	42	
	<80 → ≥80%	5 (71,4)	5 (71,4)	7	
	Gesamt	54 (78,3)	59 (85,5)	69	
≥18 Jahre	≥80 → <80%	1 (100,0)	1 (100,0)	1	
	<80 → <80%	30 (50,0)	30 (50,0)	60	
	≥80 → ≥80%	9 (64,3)	10 (71,4)	14	
	<80 → ≥80%	1 (100,0)	0 (0,0)	1	
	Gesamt	41 (54,0)	41 (54,0)	76	

11.11 Qualitative Beobachtungen der VEMSE-CF Interventionsteams

Die oben dargestellten quantitativen Ergebnisse können durch qualitative Beobachtungen der VEMSE-CF Interventionsteams in den Interventionsambulanzen Hamburg, Hannover und Frankfurt/Main ergänzt werden. In diesen Teams arbeiteten jeweils eine Psychologin bzw. ein Psychologe, eine klinische Sozialarbeiterin bzw. -arbeiter sowie Ärztinnen bzw. Ärzte, Pflegekräfte, Ernährungsberaterinnen bzw. -berater und Physiotherapeutinnen bzw. Physiotherapeuten zusammen. Außerdem konnten Erfahrungen der Case-Managerinnen und –manager einbezogen werden. Die Mitglieder dieser Teams wurden gegen Ende der Interventionsphase im November 2014 gebeten, ihre Beobachtungen und Erfahrungen zu ordnen und in einem Workshop, der am 4.12.2014 in Frankfurt/Main stattfand, vorzutragen. Die Ergebnisse dieses Workshops sind im Folgenden zusammengefasst. Die Präsentationen aus den Interventionsambulanzen sind in Anhang 8 dokumentiert.

- Die Versorgung der CF-Patientinnen und Patienten im VEMSE-CF-Projekt war in vielerlei Hinsicht ein großer Gewinn für die Patientinnen und Patienten. Besonders positiv war, dass die IBVs ressourcen- und nicht defizitorientiert waren.
- Die durch das Projekt bedingte interprofessionelle und interdisziplinäre Zusammenarbeit im Team wurde als besonders hilfreich auch für nicht in VEMSE-CF eingeschlossene Patientinnen und Patienten beschrieben. Viele positive Erfahrungen können nun auch fortgeführt werden.
- Ebenfalls positiv wurde der Patient-Empowerment-Ansatz gesehen. Patientinnen und Patienten haben gelernt, die Erkrankung selbst in die Hand zu nehmen, was insbesondere für Jugendliche und junge Erwachsene von besonderer Bedeutung war.
- Durch die IBV wurde die Kommunikation zunehmend als patientenzentriert wahrgenommen.
- Da die Dokumentation der VEMSE-CF Patientinnen und Patienten projektbedingt intensiver und systematischer war, konnte auch ein Arztwechsel in der Betreuung besser organisiert werden. Somit konnte ein Gedanke des Qualitätsmanagements als positiv und nicht belastend vom Team erfahren werden.
- Durch das strukturierte Versorgungsprogramm wurden individuell insbesondere Vorteile für Patientinnen und Patienten aus bildungsfernen Schichten und/oder mit Migrationshintergrund gesehen.
- Die Versorgung im VEMSE-CF-Projekt war mit den zusätzlich eingerichteten Stellen gut umsetzbar.
- Insbesondere die psychosoziale Betreuung sollte weitergeführt werden und für alle CF-Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Da Termine bei externen Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten nur schwer zu vermitteln sind (Wartelisten, Hemmschwelle neuen/fremden psychologischen Fachkraft gegenüber, Eigeninitiative erforderlich), ist die psychosoziale Betreuung innerhalb der Ambulanz besonders hilfreich.
- Auch für die Patientinnen und Patienten war ein VEMSE-Tag sehr anstrengend auf Grund der vielen Termine.
- Die IBV wurde von den Patientinnen und Patienten unterschiedlich stark genutzt und geschätzt. Sie wird auch außerhalb des VEMSE-CF-Projekts weiter genutzt werden.
- Ziele und Maßnahmen der IBV ließen sich für viele Patientinnen und Patienten nicht gut unterscheiden. Die Trennung zwischen Ziel und Maßnahmen war auch für die Behandelnden Teams nicht immer verständlich.

- Das Case Management war sehr hilfreich für das Projekt, wäre aber noch besser innerhalb der Ambulanz angesiedelt. Ein externes Case-Management scheint keinen Vorteil zu bringen.
- Die vielen Fragebögen im Zuge der Evaluation waren eine große Belastung für die Patientinnen und Patienten.
- Ein kurzes psychologisches Screening-Instrument für das Arztgespräch wäre gut, um Patientinnen und Patienten mit möglicher Depression/Angststörung zu identifizieren und in psychologische Betreuung vermitteln zu können.
- Schulungen für Patientinnen und Patienten wurden vermehrt durchgeführt, waren aber in jeder Ambulanz anders, da kein vorgefertigtes Schulungsmaterial vorlag. Die Unterscheidung Beratungsgespräch / Schulung war nicht eindeutig.
- Patientinnen und Patienten haben großes Interesse an den Ergebnissen des Projekts.

Insgesamt lassen sich viele Eindrücke in einem Verbatim einer Teilnehmerin dieses Workshops wiedergeben: "Ich habe einen neuen Blick auf die Patientinnen und Patienten als Experten ihrer Erkrankung gewonnen. Und ich habe gelernt besser zuzuhören".

VIII Diskussion der Ergebnisse und Gesamtbeurteilung

12 Bezugnahme zu der Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Effekte eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel "Mukoviszidose". Als psychosoziale Unterstützung dienten u.a. ein Case Management, zusätzliche sportwissenschaftliche Beratung, individuelle Behandlungsvereinbarungen sowie regelmäßige Kontakte mit Sozialarbeiterinnen und -arbeitern wie auch mit psychologischen Fachkräften. Dafür wurden für die Studie in den Interventionsambulanzen Stellen im Bereich "Sozialarbeit", "Psychologie", "Sportwissenschaft" sowie "Case Management" zusätzlich eingerichtet (Kapitel 5.2.3 und 5.2.6). Der primäre Endpunkt war in Bezug auf die Prozessqualität als Häufigkeit der stattgefundenen Routinevisiten einmal pro Quartal gewählt. Sekundäre Endpunkte waren aus medizinischer Sicht die Veränderungen des Lungenfunktionswerts FEV₁%Soll sowie des Body Mass Index (Kapitel 6.2) wie auch aus psychologischer Sicht die Erfassung der Lebensqualität, der psychischen Belastung sowie der Therapieadhärenz (Kapitel 6.2). Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die gesundheitsökonomische Beurteilung der Maßnahme (Kapitel 0). Die Hypothese, dass eine ganzheitliche patientenzentrierte Intervention zu einer Patientinnen- und Patientenbetreuung mit regelmäßigen Vorstellungen wenigstens einmal pro Quartal führte, konnte bestätigt werden. Mit anderen Worten: das Interventionskonzept konnte mit den eingesetzten Ressourcen so umgesetzt werden, dass eine messbare Verbesserung der Versorgungsqualität resultierte. Darüber hinaus konnten signifikante Verbesserungen in medizinischen und psychosozialen sekundären Endpunkten durch die Intervention erreicht werden.

13 Diskussion

Im Folgenden sollen sowohl die Methoden wie auch die Ergebnisse diskutiert werden. Dabei wird entsprechend der Reihenfolge der Darstellung der Inhalte im Abschlussbericht vorgegangen.

13.1 Methoden Diskussion

13.1.1 Cluster-Analyse und Fallzahlberechnung

Die ursprüngliche Planung der Studie basierte auf einem Cluster-randomisierten Design. Diese Art von Studien wird durchgeführt, um die Effekte komplexer Interventionen auch in der Versorgungsforschung zu evaluieren. Komplexe Interventionen setzen sich aus mehreren Einzelinterventionen zusammen, die sich wechselseitig beeinflussen können (Lorenz et al., 2018). Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass ca. drei Interventionsambulanzen zu ca. sechs Kontrollambulanzen mit jeweils gleichen Anzahlen von Probandinnen und Probanden an der Studie teilnehmen würden. Auf dieser Basis wäre eine Stratifizierung durchführbar gewesen. Durch die Probleme in der Rekrutierung der Kontrollambulanzen sowie der Kontrollgruppenpatientinnen und -

patienten in den Kontrollambulanzen konnten keine Cluster gebildet und daher die Studie nicht wie geplant durchgeführt werden. Denn die 13 Kontrollgruppenambulanzen schlossen zwischen vier und 54 Patientinnen und Patienten ein. Dieses Problem beschreiben auch die Autoren Lorenz et al. (2018):

"Im Rahmen von Cluster-randomisierten Trails ist eine verdeckte Zuteilung … häufig nicht möglich, wodurch es zu Verzerrungen durch die Interventionszuweisung kommen kann. So kann die Motivation des Studienpersonals Patienten zu rekrutieren vom Interventionsarm abhängen. Die Motivation zur Teilnahme der Patienten kann durch Vorwissen bezüglich der verschiedenen Interventionen beeinflusst werden. In einer Übersichtsarbeit haben Brierley et al. die Anfälligkeit für Rekrutierungsbias untersucht (Brierley et al., 2012). Um diesen zu vermeiden, sollte die Rekrutierung der Teilnehmer vor der Randomisierung abgeschlossen sein. Da die Studienmitarbeiter und Patienten häufig nicht verblindet werden können, sollte zumindest die Erhebung des primären Outcome-Parameters durch andere Personen erfolgen."…

Das beschriebene Problem trat auch in der Interventionsgruppe der Studie auf. Es konnte neben der Zuteilung der Cluster keine Randomisierung vollzogen werden, da die zusätzlichen Interventionskräfte nicht, wie in der allerersten Planung, von extern mit den randomisierten Interventionspatientinnen und -patienten arbeiteten, sondern aus Datenschutzgründen die zusätzlichen Kräfte in den Interventionsambulanzen angestellt wurden. Da durch dieses Vorgehen eine "Kontamination" der Behandlung möglicher Kontrollpatientinnen und -patienten in den Interventionsambulanzen zu befürchten war, einigten sich die Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter vor Beginn der Patientenrekrutierung, einen konsekutiven Einschluss vorzunehmen und die Kontrollgruppenpatientinnen und -patienten nach einem machted-Pair Verfahren über das Register zu rekrutieren, um vergleichbare Gruppen in den Ausgangswerten (Studienbeginn) für die Gesamtevaluation zu erhalten. Allerdings sollte laut Analyseplan keine Matched-Pair-Analyse vorgenommen werden, sondern Gruppenvergleiche der Interventions- und Kontrollgruppe. Dieses Vorgehen wäre nach Lorenz et al. (2018) auch für eine cluster-randomisierte Studie zulässig.

Die Fallzahlberechnung erfolgte zu Beginn der Studie auf der Basis eines Cluster-randomisierten Modells und wurde, trotz der Änderung des Designs, im Verlauf der Studiendurchführung nicht überarbeitet. Allerdings ist festzustellen, dass die Fallzahlplanung auf Grund der Clusterrandomisierten Studie insgesamt deutlich höher war, als es bei einer individuell randomisierten Studie notwendig gewesen wäre, da bei der Fallzahlberechnung ein zusätzlicher Design-Effekt eingerechnet wird (Lorenz et al., 2018; Bortz, 2004). Im Nachhinein konnte die Fallzahlplanung nicht angepasst werden. Um die Stärke der Daten darzustellen, fand ergänzend eine binäre logistische Regression Berücksichtigung, die die Effektstärke des primären Endpunkts berechnete (Dichotomisierung der Routinevisiten von ≥90% der Gruppen) (Bortz, 2004). Das Odds Ratio lag bei 2,1 und zeigt die Chance einen Behandlungseffekt durch die Intervention zu erhalten, ist in der Interventionsgruppe doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. Diese hohe Effektstärke war zu Beginn der Studie nicht zu erwarten und zeigt, dass die Intervention tatsächlich eine positive Wirkung auf die Wahrnehmung der Routinevisiten hatte.

13.1.2 Intervention und Interventionszeitraum

In der Studie "VEMSE-CF" wurden die Effekte auf den Anteil der Quartale mit Routinevisiten relativ zur Gesamtzahl der Quartale im Interventionszeitraum über 24 Monate mittels eines komplexen Interventionsprogramms untersucht. Die Studie hatte von vornherein nicht die Absicht einzelne Maßnahmen dieses Programms zu evaluieren, sondern dessen kumulierte Wirkung. Soweit im Folgenden daher Effekte diskutiert werden, können diese methodenbedingt nicht einzelnen Maßnahmen des Interventionspakets zugeordnet werden. Als individuelle Beobachtungsdauer wurde die Dauer von Prüfplan 1.5 zu 1.7 von zwölf auf 24 Monate hochgesetzt, da dieser Zeitraum als erforderlich schien, um mögliche Effekte des Programms zu untersuchen.

13.1.3 Interventionsambulanzen sowie -patientinnen und -patienten

Durch die Auswahl der Interventionsambulanzen ausschließlich aus der Gruppe der sogenannte "Benchmarking Ambulanzen" könnte ein Selektionsbias bzgl. des primären Outcomes entstanden sein. Mit anderen Worten: der Effekt der Intervention wäre nicht durch die studienbezogenen Maßnahmen, sondern durch die Wahl besonders guter Ambulanzen mit häufigen Kontakten schon vor der Intervention erklärbar. Um diesen möglichen Bias ausschließen zu können, erfolgte bei der Interventionsgruppe eine Nachrecherche der vierteljährlichen Routinevisiten vor dem Interventionszeitraum. Dieses Ergebnis zeigte, dass die Interventionspatientinnen und -patienten vor Beginn der Intervention mit vergleichbarer Häufigkeit einmal pro Quartal in ihrer Ambulanz mit Messung von FEV1 und BMI gesehen wurden wie die Kontrollpatientinnen und -patienten während der Studiendurchführung. Die Patientenbetreuung in den Interventionsambulanzen schien also bezogen auf den primären Endpunkt vor der Intervention vergleichbar mit der in den Kontrollambulanzen. Ähnliche Ergebnisse stellten auch die Autoren Wooldridge et al. (2015) dar, die in ihrer Studie auch als primären Endpunkt die prozentuale Wahrnehmung der Quartalstermine wählten. Der analysierte Effekt, der auf Grund der Intervention zu Stande kam, scheint nicht durch einen Bias bzgl. unterschiedlicher Behandlungsstandards zwischen den Mukoviszidose Ambulanzarten zustande gekommen zu sein, sondern durch die Intervention selbst. Durch die Intervention gelang es, die Zahl der Quartale mit Routinevisiten in den Interventionsambulanzen so zu steigern, dass mehr als 75% der Patientinnen und Patienten in wenigstens 80% der Quartale zu einer Routinevisite kamen.

Die Gesamtdurchführung der Studie zeigte auch, dass die angestrebte inter- und multidisziplinäre Teamzusammenarbeit in den Interventionsambulanzen ohne wesentliche Anlaufschwierigkeiten etabliert werden konnte. Auf Grund der Auswahl der Interventionsambulanzen aus dem Kreis der an dem Qualitätsmanagementprojekt "Benchmarking" teilnehmenden zertifizierten CF-Ambulanzen wurde auch eine solche Fähigkeit zur Zusammenarbeit im Team erwartet.

Die Patientinnen und Patienten sollten in die Intervention konsekutiv aufgenommen werden. Aus Datenschutz- und aus organisatorischen Gründen wurde kein systematisches Patientlog geführt. Eine Befragung der Interventionsambulanzen zeigte allerdings, dass die sequentielle Aufnahme praktisch immer gelang. Dennoch kann ein patientenbezogener Selektionsbias auf Grund der stärkeren Inanspruchnahme der Ambulanzen durch hoch motivierte Patientinnen und Patienten bzw. schwerkranke Patientinnen und Patienten und damit durch eine höhere Wahrscheinlichkeit ihres Einschlusses in die Studie nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Eine Verzerrung der Population hin

zu mehr engagierten, interessierten bzw. vom Arzt als geeigneter (z.B. in der Vergangenheit therapieadhärenter) oder als besonders bedürftig empfundener Patientinnen und Patienten (z.B. weil in der Vergangenheit eher weniger therapieadhärent oder mit kompliziertem Therapieverlauf) hätte auftreten können. Anhand der höheren Anzahl der lungentransplantierten und verstorbenen Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und der signifikant geringeren Lungenfunktion bei Studienbeginn ist hier tatsächlich ein leichter Selektions-Bias wahrscheinlich. Besonders zeigt dieser sich auch durch die complete-Case Analyse, da sich bei diesen Patientinnen und Patienten kein Unterschied bzgl. der Lungenfunktion bei Studienbeginn nachweisen lässt (Kapitel 11.2.3).

13.1.4 Kontrollgruppenrekrutierung

Die Kontrollbedingung war sowohl für die teilnehmenden Kontrollambulanzen als auch für die Kontollpatientinnen und -patienten wenig attraktiv, da sie zwar mehr Aufwand im Studienzeitraum hatten, jedoch keinen potenziellen Nutzen. Aus diesem Grund war von vorneherein von einer schwierigen Rekrutierung ausgegangen worden. Tatsächlich konnte trotz erheblichem zeitlichen und organisatorischen Aufwand das Rekrutierungsziel nicht erreicht werden.

Die oben gemachten Aussagen für einen Selektionsbias auf Ambulanz- und auf Patientenebene gelten für die Kontrollbedingung nicht, da hier ein Matched-Pair-Verfahren auf Patientenebene eingesetzt wurde. Die machted-Pair Suche in den Kontrollambulanzen gab vor, welche Patientinnen und Patienten angesprochen werden sollten. Leider hat diese gezielte Ansprache nur in ca. 50% aller kontaktierten Patientinnen und Patienten zu einer Studienteilnahme geführt. Es kann eher davon ausgegangen werden, dass in der Regel engagierte Kontrollambulanzen und interessierte und engagierte Patientinnen und Patienten sich zur Teilnahme an der Kontrollbedingung bereit erklärten. Im Verlauf der Intervention wurden dann in den Kontrollambulanzen auch Patientinnen und Patienten angesprochen, die nicht über das machted-Pair-Verfahren identifiziert worden waren, um überhaupt auf eine größere Anzahl von Kontrollpatientinnen und -patienten zu kommen. Nur auf diesem Weg war es möglich, weitere 54 Kontrollpatientinnen und -patienten zu rekrutieren. Diese Gruppe machte zuletzt rund ein Drittel der Kontrollpatientinnen und -patienten aus. Wie in Kapitel 11.1 beschrieben, hatten die Kontrollpatientinnen und -patienten zu Studienbeginn eine signifikant bessere Lungenfunktion und es verstarben im Verlauf weniger Patientinnen und Patienten bzw. mussten lungentransplantiert werden. Somit muss davon ausgegangen werden, dass Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die in die Interventionsgruppe rekrutiert werden konnten, in der Kontrollgruppe nicht erreicht wurden bzw. relativ unterrepräsentiert waren.

Die gegenüber der Fallzahlberechnung kleinere Kontrollgruppe zeigte sich in der Auswertung als ausreichend, um Aussagen zum primären Endpunkt und den sekundären Endpunkten machen zu können. Auch war die Kontrollgruppe bzgl. des primären Endpunkts repräsentativ, da die Zahl der Quartale mit Routinevisiten in dieser Gruppe, der Anzahl in der Interventionsgruppe vor der Intervention, entsprach. Die gemischte Rekrutierung scheint daher auf den primären Endpunkt keinen Einfluss gehabt zu haben.

13.1.5 Dropout

Auf Grund von Erfahrungen und generellen Annahmen war von einer Drop-out Rate von 20% über den Studienzeitraum ausgegangen worden. Die Dropoutraten von elf Prozent (Interventionsgruppe) und sieben Prozent (Kontrollgruppe) zeigten, dass die Patientinnen und Patienten, die rekrutiert wurden, auch konsequent dabei blieben. Insbesondere ist beachtenswert, dass nur vier (3%) der Interventionsgruppen- bzw. drei (2%) der Kontrollgruppenpatientinnen und -patienten die Einwilligung zurückzogen. Grundsätzlich ist das Dropout in solchen Studien ein Hauptproblem. Viele Studien berichten nur über den Complete Case, um eine Darstellung des Dropouts zu vermeiden. Knudsen et al. (2017) berichteten in ihrer Studie über eine Dropoutrate von 50%. Die Intervention in dieser Studie bestand aus einem zusätzlichen Coaching mit zehn Terminen in einem Jahr. Wie von den Autoren diskutiert hatte möglicherweise die rigide Vorgehensweise in dieser genannten Studie zu der hohen Dropoutrate beigetragen, da z.B. ein Patient nach fünf Sitzungen keinen Bedarf mehr für ein Coaching gesehen haben könnte. In der VEMSE-CF fand eine individuelle bedarfsgerechte Begleitung und Unterstützung statt, so dass die Kontakte immer in Absprache mit den Studienteilnehmerinnen und teilnehmern erfolgten und vielleicht aus diesem Grund insgesamt so gut angenommen wurde.

13.1.6 Messmethoden

In der Planungsphase der Studie war die Eignung verschiedener konfirmatorischer Endpunkte diskutiert worden. Als besonders geeignet wären patientenrelevante Endpunkte im Hinblick auf Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität anzusehen gewesen, da diese Dimensionen auch bei der Methodenbewertung durch den Gemeinsamen Bundessauschuss (G-BA) herangezogen werden. Hinsichtlich der Mortalität war von vorneherein auf Grund der insgesamt gesunkenen Sterberate bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland von keinem Effekt auszugehen. Diese Annahme bestätigte sich in der vorliegenden Studie VEMSE-CF. Bei der Morbidität hält der G-BA insbesondere die Häufigkeit von akuten Verschlechterungen der Lungensituation (pulmonale Exazerbationen) für unmittelbar patientenrelevant, während der Lungenfunktionswert FEV₁%Soll als validierter, jedoch als Surrogatendpunkt, angesehen wird. Insbesondere zeigte die neue mutationsspezifische Fixkombination von Ivacaftor und Lumacaftor (Orkambi®) einen deutlichen Effekt auf die Lungenexazerbationen bei einem einem relativ geringen Effekt auf den Lungenfunktionswert FEV₁%Soll (vgl. Tragende Gründe und Dossier zur Nutzenbewertung gem. §35b SGB V durch den G-BA: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/207/). Es war auch zu bedenken, dass in der Planungsphase der vorliegenden Studie "VEMSE-CF" noch keine Dokumentation der Exazerbationen der Patientinnen und Patienten im Deutschen Mukoviszidose Register vorlag, die als Grundlage für die Fallzahlenberechnungen dienen konnte.

Auch die Wahl eines Lebensqualitätsparameters als primären Endpunkt wurde nicht als geeignet angesehen, da bislang Interventionen bei Mukoviszidose sehr uneinheitliche Ergebnisse bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten. Hier wird insbesondere ein Coping der Patientinnen und Patienten an ihre Gesundheitssituation und demzufolge eine Adaptation der gemessenen Lebensqualität an den reduzierten Gesundheitszustand diskutiert. Effekte einer Intervention, die zu einer Verbesserung der gesundheitlichen Situation führen, hätten dann nicht notwendigerweise auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Folge (Quittner et al., 2005). Letztlich wurden daher Parameter der Ergebnisqualität als konfirmatorische Endpunkte ausgeschlossen.

Es wurde daher entschieden, einen Parameter der Prozessqualität zu erheben. In der vorliegenden Studie sollte somit die Therapieadhärenz evaluiert werden und die allgemeine Bindung an die Ambulanz verbessert werden. In der Literatur findet sich zum Thema "Therapieadhärenz" ein Review, dass aus über 500 Studien 26 Studien identifizierte, in denen die Therapieadhärenz untersucht wurde (O'Donohoe & Fullen, 2014). Die Autorinnen und Autoren stellen deutlich dar, dass die Therapieadhärenz immer unterschiedlich untersucht wurde und vor allem auch immer nur auf einen Teil der Therapie: Atemtherapie, Medikation, Ernährungsvorgaben bzw. Bewegung und Sport. Von den 26 Studien wurden 24 Studien eher als nicht qualitativ hochwertig bewertet. Grundaussage ist, dass die Therapieadhärenz von Mukoviszidose Patientinnen und Patienten eher gering ist, wobei die Variation zwischen 13 bis 130 Prozent lag.

Um nun die allgemeine Therapieadhärenz mittels der Wahrnehmung der Routinevisiten zu evaluieren, sollte nun die Häufigkeit der Dokumentation von Body Mass Index - und Lungenfunktionsmessung zum Einsatz kommen, da nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft eine Verschlechterung der Lungenfunktion und/oder des Ernährungszustandes mit einer Verschlechterung Krankheitsverlaufes bei CF einhergeht und eine frühzeitige Intervention eine regelmäßige Erhebung dieser Parameter voraussetzt (Nährlich, 2018). Aus diesem Grund entschied sich die Projektleitung für die Wahrnehmung der vierteljährlichen Routinevisiten mit Messung der Lungenfunktion und des Body Mass Index als primären Endpunkt. Begleitend sollten die Interventionspatientinnen und -patienten vierteljährlich individuelle Behandlungsvereinbarungen mit dem Arzt ausmachen und zusätzliche psychosoziale Fachkräfte die Umsetzung begleiten. Für den gewählten primären Endpunkt sprach auch, dass dieser in einer anderen Studie bereits eingesetzt worden war. Die Autorinnen und Autoren Wooldrige et al. (2015) wollten durch Schulungen und ein Terminmanagementsystem die Zahl der vierteljährlichen Routinevisiten erhöhen. Allerdings wurde in dieser Studie nicht die Entwicklung der Lungenfunktion oder des Body Mass Index untersucht, sondern ausschließlich die prozentuale Visitenhäufigkeit evaluiert.

Für die VEMSE-CF Studie wurde von einer normalerweise quartalsweisen Vorstellung in der Ambulanz und der Erhebung der Lungenfunktion sowie des Body Mass Indexes bei jeder dieser Routinevorstellungen ausgegangen. Daher sollte innerhalb eines Zweijahreszeitraums (24 Monate) idealerweise eine Häufigkeit von acht (bzw. in Einzelfällen neun) Erhebungen erreicht werden. Durch diese regelmäßigen vierteljährlichen Vorstellungen mit Erhebung der Lungenfunktion wie auch des Body Mass Indexes kann eine Patientin bzw. ein Patient mit Mukoviszidose bzw. mit einer chronisch progredienten Erkrankung eng begleitet und vor allem rechtzeitig auf Veränderungen eingegangen werden. Auch entsteht eine enge Bindung zwischen Ärztin bzw. Arzt und Patientin bzw. Patient (Kerem et al., 2005).

Der primäre Endpunkt wie auch die medizinischen sekundären Endpunkte konnten über die Dokumentation sowie das Register vollständig erhoben werden, so dass ohne Imputationen oder andere Missing-vallue Berechnungen die Auswertung vorgenommen und die Intention-to-Treat Methode vollständig im Follow-up Design durchgeführt werden konnte.

Bei der Erhebung der psychosozialen Daten trat eine hohe Prozentzahl an fehlenden Fragebogen auf. In der Interventionsgruppe lag der Fragebogen Rücklauf bei rund 75 Prozent und bei der Kontrollgruppe bei nur 30 (Fragebogen zur Lebensqualität) bis 50 Prozent (Fragebogen zur Belastung). Hier ist sicherlich zu bedenken, dass bei Befragungen meistens ein lückenhafter Rücklauf der Fragebogen besteht. Daraufhin fand eine Einteilung der Fragebogenauswertung in complete cases statt (Therapieadhärenz, Lebensqualität und Belastung). Zu allen Untergruppen fand die Darstellung der antropometrischen Daten bei Studienbeginn statt (Anhang 6), die keine Unterschiede zu den Gesamtgruppen aufwiesen. Mittels der Rücklaufquote kann die Representativität der Stichproben gedeutet werden (Hinz, 2000). Dabei gelten bereits Rücklaufquoten von über 15 Prozent als bemerkenswert hoch. Der non-response Bias kann jedoch zu Verzerrungen in den Schlussfolgerungen führen, weswegen die vorliegende Auswertung der sekundären psychosozialen Endpunkte nur die Beschreibung von Tendenzen, aber keine konklusiven Schlussfolgerungen erlaubt (Schupp & Wolf, 2015). In der vorliegenden Studie wurde bei der Auswertung so verfahren, dass nur die Fälle eingeschlossen wurden, die alle Fragebogen zur Lebensqualität bzw. zur Belastung zu Studienbeginn und -ende aufwiesen, damit Follow-up Berechnungen möglich waren.

Inwieweit der studienbedingte Mehraufwand für die differenzierte psychologische Evaluation einen eigenen Effekt auf die sekundären Ergebnisparameter hatte, lässt sich nicht klären. In der Versorgungspraxis wären kürzere Screeninginstrumente zu präferieren, um die Personalressourcen der psychologischen Fachkräfte stärker in die Intervention zu lenken.

13.1.7 Gesundheitsökonomie und Datenbankdokumentation

Die Erhebung der gesundheitsökonomischen Daten wurde zu Beginn der Studie nicht so geplant, dass eine Evaluation aussagekräftig erfolgen konnte. Eine Aussage über potenziell kompensierende Effekte (z.B. geringere Inanspruchnahme von vertragsärztlichen Leistungen oder verringerte Hospitalisationen) war auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich. Im Folgenden sollen die Kernprobleme der gesundheitsökonomischen Dokumentation (individuelle und generelle Probleme und Herausforderungen) und mögliche Ideen zur Lösung dieser dargestellt werden:

- Ein generelles Problem der Studie stellte der Ausfall der gesundheitsökonomischen Evaluatoren dar, die durch einen Wechsel im Gesellschafterkreis der damit betrauten herescon GmbH ausgelöst wurde.
 - Hier wäre vielleicht durch eine Zusammenarbeit mit einer Universität oder mit einer Krankenkasse und nicht mit einem privaten, wirtschaftlich orientierten Unternehmen das Ausfallrisiko geringer gewesen.
- Für die Studie war kein Monitoring im Sinne eines klinischen Qualitätsmanagements der Studie in der Kontrollgruppe vorgesehen. Denn dies hätte eine Intervention vergleichbar mit dem Case-Management in der Interventionsgruppe dargestellt und hätte einen Bias verursachen können. Der Projektleiter war jedoch mit den Ambulanzleitern der Kontrollambulanzen im Kontakt und hatte versucht, über diesen Kontakt die Wichtigkeit des Ausfüllens der gesundheitsökonomischen Fragebogen zu verdeutlichen. Trotzdem kam es zu Mängeln in der Dokumentationsqualität (Vollständigkeit und Korrektheit).
 - Ein finanzieller Bonus für die Kontrollambulanz für komplett dokumentierte Fälle hätte vielleicht die Wichtigkeit der Datenerhebung von den Patientinnen und Patienten und Dokumentation von Seiten des Personals unterstützt

Auch gab es bzgl. weiterer Endpunkte Schwächen in der Datenerhebung:

- Obwohl im Vorhinein die Eingabemaske der Registerdokumentation muko.dok für die Studie "VEMSE-CF" angepasst wurde, war die Auswertung für den sekundären Endpunkt "chronische Besiedlung durch *Pseudomonas aeruginosa*" nicht von intermettierenden Besiedlungen durch den Keim zu trennen. Dadurch konnte eine Auswertung der im Laufe des Interventionsraumes neu chronisch besiedelten Patientinnen und Patienten nicht prüfplangemäß erhoben werden.
 - Hier hätte im Vorhinein eine Zwischenauswertung der Daten im Register einen Hinweis auf die fehlende Trennschärfe geben können. Eine Zwischenauswertung war jedoch für die Studie nicht geplant.
- Ein weiteres Problem war der Abgleich der per Telefoninterviews erfassten Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihrer häuslichen Inhalationstherapie, die auf Grund von Dokumentationslücken in den Ambulanzen nicht mit den tatsächlichen ärztlichen Verordnungen abgeglichen werden konnte. Aus diesem Grund kann in der Auswertung in diesem Abschlussbericht ausschließlich die subjektive Empfindung der Therapieadhärenz durch die Patientinnen und Patienten dargestellt werden, ohne die objektive Seite aus ärztlicher Sicht zu kennen.
 - O An dieser Stelle wäre einerseits eine Hilfskraft sinnvoll gewesen, die sämtliche Arztbriefe und Medikamentenverschreibungen in die Datenbank eingepflegt hätte. Andererseits hätte eine Zusammenarbeit mit den beteiligten Krankenkassen die Möglichkeit eröffnet, die tatsächliche Abholung der Medikamente in den Apotheken und damit indirekt den Verbrauch darzustellen. Diese Zusammenarbeit wäre die ideale Lösung gewesen, jedoch aus datenschutzrechtlichen Überlegungen eher schwierig umzusetzen.
- Auch die geplante Darstellung der Inanspruchnahme von Vertragsärztinnen und -ärtzen, stationären Aufnahmen wie auch der Krankentage konnte anhand der inkompletten Daten nicht erfolgen.
 - Auch hier wäre die Zusammenarbeit mit den Krankenkassen sinnvoll gewesen, um anhand der dort verfügbaren Versorgungsdaten eine valide Aussage treffen zu können.

13.2 Ergebnisdiskussion

In diesem Kapitel erfolgt die Ergebnisdiskussion. Auch hierbei werden die Ergebnisse chronologisch nach dem gleichen Muster wie in der Ergebnisdarstellung aufgezählt.

13.2.1 primärer Endpunkt "Routinevisiten"

Zuerst erfolgte eine Literaturrecherche zu dem Thema "Verbesserung der Versorgungsqualität". Es konnte eine vergleichbare Studie in den USA mit Kindern und Jugendlichen (Wooldridge et al., 2015) zur VEMSE-CF gefunden werden, die Routinevisiten als primären Endpunkt aufwiesen. Die Autorinnen und Autoren Wooldridge et al. nahmen bei den Routineterminen Lungenfunktions- und Sputumuntersuchungen vor. Die Untersuchung der Versorgungsqualität erfolgte mittels der durchschnittlichen prozentualen Anwesenheit der Kinder und Jugendlichen zu den Routinevisiten pro Quartal. Von nur 57,4 Prozent pro Jahr sollte ein zweistufiges Programm die durchschnittliche Besuchshäufigkeit auf

mindestens 75 Prozent pro Jahr verbessern. Stufe 1 (im ersten Jahr) beinhaltete zunächst Patientenschulungen sowie Schulungen für die Behandelnden zur Erklärung der Wichtigkeit der vierteljährlichen Routinevisiten. In Stufe 2 (im zweiten Jahr) kam ein Kontrollsystem zum Einsatz, dass die Routinetermine dokumentierte. Durch diesen Prozess konnten die vierteljährlichen Routinevisiten im zweiten Jahr auf 76,2 Prozent Routinevisiten gesteigert werden. Es lag eine signifikante Verbesserung der Prozessqualität vor. Die Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie "VEMSE-CF" wiesen vergleichbare Ausgangswerte im Mittel von 58,5 Prozent (Median 77,8%) während des Studienzeitraumes auf, wie auch die Interventionsgruppe in den acht Quartalen vor der Untersuchung mit einem durchschnittlichen Wert von 68,2 Prozent (Median 75%) der Wahrnehmung der Routinevisiten. Hier lag auch kein Unterschied zwischen den Gruppen vor.

Jedoch stellt sich nun die Frage, mit welchen Mitteln könnte die Wahrnehmung der Routinevisiten noch weiter erhöht werden. Die Autorinnen und Autoren Stern et al. (2014) der Europäischen Leitlinien zur Standardversorgung von Mukoviszidose im Teilbereich "Qualitätsmanagement" beschreiben, dass ein Qualitätsmanagement auf verschiedenen Ebenen stattfinden sollte, um eine möglichst hohe Qualität der Versorgung und Bindung zu erhalten: auf Patientinnen- und Patienten- sowie Ambulanzebene wie auch regional, national und international. Auf der Patientinnen- und Patientenebene beinhaltet dies nicht nur die Versorgung der Patientinnen und Patienten, sondern meint die Zusammenarbeit von Ärztin bzw. Arzt, weiteren spezialisierten Fachkräften des CF-Teams, Patientin bzw. Patient und Angehörigen. Auf Ambulanzebene steht die Garantie einer optimalen Versorgung und Bereitstellung der Versorgungsmöglichkeiten. Des Weiteren sollen Register genutzt und Patientinnen und Patienten zentralisiert bearbeitet werden. U.a. werden eine Visite pro Quartal wie auch jährliche gemeinsame Erstellung von Patientinnen und Patienten-Therapieplänen vorgeschlagen. Auf internationaler Ebene wird eine einheitliche Gesundheitsversorgung empfohlen. Hierzu sollen neben dem medizinischen Fachpersonal und Pflegepersonal, auch die Fachkräfte der Physiotherapie, Ernährungstherapie, Sozialarbeit, Psychologie, Pharmakologie wie auch Mikrobiologie als Teammitglieder aufgezählt werden, die in dem Zentrum mit dem Patientinnen und Patienten zusammenarbeiten. Die Betrachtung der anderen Seite, also der Sicht der Patientinnen und Patienten, zeigt wie die Umsetzung der Leitlinien bei den Patientinnen und Patienten direkt ankommt und wirkt (Steinkamp et al., 2014). In dieser Patientenzufriedenheitsbefragung nahmen 56 CF-Ambulanzen und 1642 Erwachsene mit Mukoviszidose sowie 1205 Eltern von Kindern mit Mukoviszidose mit einer Rücklaufquote von 75 Prozent teil. Als Ergebnis konnte formuliert werden, dass die Patientinnen und Patienten sowie die Eltern von Patientinnen und Patienten generell gute Erfahrungen mit den Ambulanzen gemacht hatten. Dennoch gibt es insgesamt drei Bereiche, die verbesserungswürdig erscheinen: die Kommunikation, die Ambulanzorganisation sowie die Ambulanzeinrichtung.

Das vorliegende Versorgungsmodell VEMSE-CF, am Beispiel der Erkrankung "Mukoviszidose" durchgeführt, zur Überprüfung, ob eine erweiterte psychosoziale Unterstützung Einfluss auf die Versorgungsqualität hat, bringt die oben beschriebenen Kernpunkte der Versorgung zusammen: die Intervention sollte alle vorgeschlagenen Qualitätskriterien aus den Leitlinien beinhalten und insbesondere das Thema "Kommunikation" konnte durch die zusätzlich eingestellten psychosozialen Fachkräfte und das externe Case Management gefördert werden. Jede Interventionsambulanz erhielt insgesamt zwei zusätzliche Stellen anteilig mit sozialarbeiterischer, psychologischer, sportwissenschaftlicher Ressourcen wie auch eines externen Case Managements. Die einzelnen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und die Vernetzung untereinander war sehr gut und führte auch

dazu, dass insbesondere die Patientinnen und Patienten die externe Unterstützung gut annahmen und auch unabhängig vom Alter und Geschlecht regelmäßig in die Ambulanzen kamen. Des Weiteren fand bei jedem Routinetermin die Erstellung einer individuellen Behandlungsvereinbarung statt, die prospektiv zeigte, welche Themen im nächsten Quartal bearbeitet werden sollten und wer gezielt bei welchem Thema Unterstützung bieten kann. Dies zeigte sich auch in den Ergebnissen der Auswertung des primären Endpunktes. Im Median konnten die prozentualen Routinevisiten pro Quartal auf 88,9 Prozent (Mittel 87,4%) während der Intervention erhöht werden. Dies unterstützt die Vermutung, dass ein interdisziplinäres Team, das mit dem Patientinnen und Patienten Ressourcenorientiert sowie Patientenzentiert die Therapieplanung festlegt und bei Herausforderungen zusätzliche Unterstützung am Wohnort anbietet, eine verbesserte Wahrnehmung der Routinevisiten aufweist. Die weitere explorative Berechnung des primären Endpunktes ergibt, dass insbesondere der Faktor "Gruppe" mit dem primären Endpunkt in Beziehung steht. Der Regressionskoeffizient B zeigt, dass eine Patientin bzw. ein Patient der Kontrollgruppe eine 30 Prozent geringere Wahrnehmung der Routinevisiten als in der Interventionsgruppe aufweist. Die Berechnung des Odds-Ratios zeigte, dass die Chance eine über 90 prozentige Wahrnehmung der Routinevisiten aufzuweisen in der Interventionsgruppe doppelt so hoch ist, wie in der Kontrollgruppe.

13.2.2 Verteilung der Maßnahmen gemäß individuellen Behandlungsvereinbarungen

Die individuelle Behandlungsvereinbarung war das zentrale Steuerungsinstrument für die Intervention. Eine Literaturrecherche zeigte, dass in Deutschland erstmalig ein solches systematisches Instrument zur Steuerung der Behandlung einer seltenen Erkrankung verwendet wurde und international nur wenige Studien zu einer solchen Vorgehensweise zu finden waren. Die Autorinnen und Autoren Kazmerski et al. (2016) führten einen ähnlichen Vorgang ein: Das Advanced Care Planing, das vorsah gemeinsam mit dem Patientinnen und Patienten einen Therapieplan zu erstellen. Allerdings waren die Inhalte rein medizinischer Natur und die Auswahl der Patientinnen und Patienten fiel ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Es handelte sich um eine relativ kleine Stichprobe von 30 Jugendlichen und ihren Eltern. Dennoch bewerteten über 80 Prozent der Probandinnen und Probanden dieses Vorgehen als hilfreich und wünschten sich sogar noch mehr Unterstützung. In Deutschland fand bereits in den Projekten des Mukoviszidose e.V. "Offensive-fit fürs Leben mit Mukoviszidose" und "muko.fit" bereits ein vergleichbares Dokument für eine Jahresplanung (Aktionsplan) Einsatz. Gezielt für einzelne Patientinnen und Patienten mit kritischen gesundheitlichen Verläufen und / oder psychosozialen Problemstellungen wurden diese Pläne erstellt (Klümpen et al., 2015). Sowohl der große Umfang und der beobachtete patientenzentrierte Ansatz der individuellen Behandlungsvereinbarungen als auch qualitativ berichtete Beobachtungen in der Steuerungswirkung für die Versorgungsprozesse lassen den Schluss zu, dass sich die individuellen Behandlungsvereinbarungen als Instrument außerordentlich bewährt haben. Insbesondere die Betrachtung des Ergebnisses der VEMSE-CF mit dem hohen prozentualen Anteil (61,2 % nach Q8 und 92,2 % nach Q9) der freiwillig ausgefüllten individuellen Behandlungsvereinbarungen am Ende des Interventionszeitraumes zeigt, dass die Mukoviszidose Patientinnen und Patienten diese prospektive Planung gerne annahmen.

In der vorliegenden Studie fand neben der Berücksichtigung der medizinischen Maßnahmen eine umfassende psychosoziale Erhebung des Ist-Zustands und daraus resultierende Maßnahmen statt.

Während des Interventionszeitraumes erfolgte dann durch die internen und externen psychosozialen Fachkräfte eine umfassende Unterstützung und Begleitung. Besonders ist hervorzuheben, dass nicht nur face-to-face Gespräche stattfanden, sondern auch individuell telefonisch bei Bedarf interveniert und unterstützt werden konnte. Die Verteilung der einzelnen Maßnahmen in der individuellen Behandlungsvereinbarung lässt darauf schließen, dass neben der Sozialarbeit, die mit ca. 40% die relative Mehrheit der vereinbarten Maßnahmen für sich beanspruchte, insbesondere die Physiotherapie/ Sportmaßnahmen (37%) und psychologische Maßnahmen (30%) eine große Rolle in der Unterstützung darstellen. Andere Maßnahmen fanden weniger Berücksichtigung. Das externe Case-Management wurde nur in sehr geringer Anzahl in den individuellen Behandlungsvereinbarungen als Maßnahme aufgenommen, jedoch ist hier zu bedenken, dass jede Probandin bzw. jeder Proband bzw. die Familie einmal im Quartal angerufen wurde, um die Maßnahmen der individuellen Behandlungsvereinbarung durchzugehen und daher von einer zusätzlichen Aufnahme abgesehen wurde.

13.2.3 Medizinische sekundäre Endpunkte

Im Folgenden erfolgt die Diskussion der medizinischen sekundären Endpunkte Differenz der Lungenfunktion, Differenz des Body Mass Index, den Abgleich der Entwicklung der Schwellen ≥80Prozent der Lungenfunktion FEV₁%Soll und Body Mass Index ≥-1 sowie die altersspezifische Darstellung der Parameter.

Beachtlich sind die Unterschiede in der Veränderung des Lungenfunktionswerts über den Studienzeitraum zwischen den Versuchsgruppen. Es war ein signifikanter Einfluss der Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe für eine Verbesserung der Lungenfunktion zu beobachten. Die Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe stabilisieren im Median durch Intervention die Lungenfunktion (Δ FEV₁%Soll=0,00%), obwohl bei einer zweijährigen Intervention nach der Auswertung der Registerdaten eine Reduktion der Lungenfunktion zu erwarten gewesen wäre (Nährlich, 2018). Die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe hingegen weisen nach dem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten eine im Median um drei Prozent verringerte Lungenfunktion (ΔFEV₁%Soll) auf, was wiederherum entsprechend der Registerdaten zu deuten gewesen wäre. Auch in der weiteren explorativen Analyse per Regression tritt dieser Effekt auf. Ist eine Probandin bzw. eine ein Proband zu Beginn der Studie nicht in der Interventionsgruppe, sondern in der Kontrollgruppe angesiedelt, dann ergibt sich eine Erwartung, dass nach dem Beobachtungszeitraum sich die Lungenfunktion um 6,7 Prozent verringert. Die Vermutung lag nahe, dass nun zwischen Lungenfunktionsabfall und Alter ein Zusammenhang bestehen könnte. Dies konnte nicht bestätigt werden. Ein Zusammenhang vom Alter, Body Mass Index oder prozentualen Routineterminen mit der Lungenfunktion zu berechnen. Die weitere Betrachtung der 80 Prozentschwelle der Lungenfunktion FEV₁%Soll unterstützt diesen oben analysierten Effekt weiter. Nur fünf Prozent (n=7; 3 Kinder, 3 Jugendliche, 1 Erwachsener) der Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe wiesen vor der Intervention eine Lungenfunktion größer und danach kleiner als 80 Prozent Soll auf, während es bei der Kontrollgruppe elf Prozent (n=18; 7 Kinder, 9 Jugendliche und 2 Erwachsene) waren. Sogar rund sechs Prozent der Probandinnen und Probanden (n=9) verbesserten sich von kleiner zu größer 80 Prozent Soll Leistung und in der Kontrollgruppe waren es nur 2,4 Prozent (n=4) Probandinnen und Probanden. In den Leitlinien zur Mukoviszidose Behandlung wird deutlich beschrieben, dass bei einem Abfall der Lungenfunktion schnell durch das behandelnde Mukoviszidose Ambulanzteam interveniert werden sollte (Villanueva et al., 2017). Allerdings ist dies nur möglich, wenn die Patientinnen und Patienten regelmäßig ihre Routinevisiten wahrnehmen.

Auch in einer groß angelegten Studie zur Adhärenz formulierten die Autorinnen und Autoren als möglichen Vorschlag, dass der starke Abfall der Adhärenz im Jugend- und Erwachsenenalter mittels einer guten Zusammenarbeit von Ärztinnen bzw. Ärzten, Patientinnen und Patienten und der Familien vorgebeugt werden sollte (Quittner et al., 2014). Bei einem Kollektiv von 3.287 Mukoviszidose Patientinnen und Patienten in den USA wurde mittels der Abholung der Medikamente und der individuellen Gesundheit untersucht, wie hoch die Adhärenz ist. Die Altersgruppe der Kinder wies die höchste Adhärenz auf. Alle anderen Altersgruppen unterschieden sich von der Kindergruppe signifikant, aber keine der anderen Gruppen hob sich ab. Die Autorinnen und Autoren hatten als Endpunkt die CF bedingten Hospitalisationen festgelegt. Diese wiesen einen negativen Zusammenhang mit der Abholung der Medikamente aus der Apotheke auf. Je mehr Rezepte eingelöst wurden, desto weniger Krankenhausaufenthalte wurden verzeichnet. Zu der wirklichen Einnahme der Medikamente konnte leider keine Aussage getroffen werden. Das Autorenteam schlägt vor, dass die regelmäßige Wahrnehmung der Routinevisiten einmal im Quartal Hinweise auf die Adhärenz für die Ärztin bzw. den Arzt gäbe. Dies wurde wiederum in der vorliegenden Studie evaluiert. In der Kontrollgruppe lag tatsächlich ein geringer negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und den Routinevisiten vor, der in der Interventionsgruppe nicht zu analysieren war. Jedoch nahmen in der vorliegenden Studie die Jugendlichen der Kontrollgruppe im Median mit 87,5 Prozent die Routinevisiten war, und zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe lag nur ein geringer signifikanter Effekt vor. Aus diesem Grund ist der Effekt scheinbar nicht nur auf die Visitenhäufigkeit, sondern auf den besonderen Inhalt der Intervention zurückzuführen. Dies bestätigt auch die berechnete Effektstärke Odds Ratio von 2,1, die wie oben bereits beschrieben zeigt, dass in der Interventionsgruppe die Chance die Routinevisiten wahrzunehmen doppelt so hoch ist, wie in der Kontrollgruppe.

Ullrich et al. (2015) beschreiben in ihrem Letter to the Editor, dass es eine ideale und eine reale Welt der Begleitung in psychologischen Fragestellungen durch die Ambulanzen gibt. Nach den Leitlinien sollte die psychologische Betreuung ein obligatorisches Angebot in der Ambulanz sein. Allerdings wurde in der Befragung von spezialisierten CF Behandelndenn (n=627 in Europa; n=618 in den USA) gezeigt, dass 73 Prozent keine Erfahrung mit einem psychologischen Screening haben und ein Drittel gab sogar an, dass sie nicht wüssten, an wen sie sich wenden könnten. Dieses Ergebnis wird auch von der Patientenbefragung unterstützt (Steinkamp et al., 2014). Nur 48 Prozent der Eltern und 26 Prozent der erwachsenen Patientinnen und Patienten hatten überhaupt Kontakt zu einer psychosozialen Fachkraft während des Jahres in der Ambulanz. In der Interventionsgruppe der VEMSE-CF hatte jeder Proband sowie die Eltern Kontakt zu den psychosozialen Fachkräften und die Regelmäßigkeit wurde bedarfsgerecht angepasst. Dies scheint nicht nur den Effekt gehabt zu haben, dass die Routinevisitenhäufigkeit gesteigert wurde, sondern auch, dass sich die Lungenfunktion des Gesamtkollektivs der Interventionsgruppe stabilisierte.

Beim Body Mass Index sind keine Unterschiede und lineare Entwicklungen zu berechnen. Beide Gruppen weisen dabei stabile Werte auf. Auch die Darstellung des Body Mass Index nach ≥ -1 z-Score zeigt zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Rund sieben Prozent verringern ihren Body Mass Index von größer zu kleiner -1 und rund vier Prozent wechseln in die andere Richtung. Die Interventions- und Kontrollgruppe verhalten sich dabei ähnlich.

13.2.4 Altersspezifische Darstellung der Ergebnisse

Zusätzlich fand in der Ergebnisdarstellung eine altersspezifische Aufarbeitung der Ergebnisse Lungenfunktion, Body Mass Index und Routinevisiten statt, da wie in den vergangenen Jahren auch im jährlichen Berichtsband des Mukoviszidose Registers besonders ein Lungenfunktionsverlust der Jugendlichen auftritt (Nährlich, 2018). Somit sollten die Kinder bis 11,9 Jahren, die Jugendlichen mit 12 bis 17,9 Jahren, die jungen Erwachsenen mit 18 bis 29,9 Jahren und die älteren Erwachsenen gesondert dargestellt werden. Die Lungenfunktionen der Kinder und Erwachsenen in beiden Gruppen stabilisierten sich. Die Jugendlichen der Interventionsgruppe verbesserten im Median ihre Lungenfunktion um rund fünf Prozent während die Jugendlichen der Kontrollgruppe im Median ihre Lungenfunktion um rund neun Prozent verschlechtern. Dieses Ergebnis zeigt den gleichen Effekt, der auch im Jahresbericht des Registers deutlich wird.

Das Alter der Jugendlichen ist eine ganz besondere Phase. Es ist die Phase der Ablösung, Entwicklung der Eigenverantwortlichkeit sowie der sozialen Neufindung (Opoka-Winiarska et al., 2015). In dem Review von Opoka-Winiarska et al. (2015) wird diese Phase nicht nur als eine Herausforderung für die Jugendlichen beschrieben, sondern auch dargestellt, dass das gesamte Familienkonstrukt beeinflusst wird. Aus diesem Grund schlagen die Autorinnen und Autoren vor, dass frühzeitig mit der Transition begonnen werden sollte und diese auch nicht nur durch den Arzt begleitet werden sollten, sondern alle Behandelnden und insbesondere die psychosozialen Kräfte eine enge Bindung aufbauen sollten. Gérardin et al. (2018) untersuchten an zwei französischen Ambulanzen, ob spezielle Schulungen und Gespräche mit dem therapeutischen und psychosozialen Fachpersonal (Physiotherapie, Psychotherapie, Ernährungsberatung, Sozialarbeit, Kunsttherapie und Ärztin bzw. Arzt) die Lungenfunktion der Jugendlichen (15 bis 18 Jahre) verbessern könnte, um eine optimale Transition zur Erwachsenen Ambulanz zu garantieren. Über einen Zeitraum von vier Jahren konnte die Lungenfunktion (FEV₁%Soll) im Median an beiden Ambulanzen um rund 10 Prozent erhöht werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Jugendlichen mit Mukoviszidose und ihre Familien durch die intensive Interaktion mit dem psychosozialen Personal stark profitieren und dies sogar an der Lungenfunktion sichtbar wird. Diese Schlussfolgerungen decken sich wiederum mit den Methoden und daraus folgenden Ergebnissen der VEMSE-CF Studie. Die Jugendlichen der Kontrollgruppe weisen den größten Abfall in der Lungenfunktion auf, während die umfassenden Interventionen, wie die Begleitung der Sozialarbeiterinnen und -arbeiter und psychologischen Fachkräften in der Studie "VEMSE-CF" durchgeführten, diesen Effekt umkehrten.

Ergänzend zeigt die altersspezifische Darstellung des primären Endpunktes "Routinetermine", dass in der Kontrollgruppe ein Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Wahrnehmung der Routinetermine und dem Alter besteht. Je älter die Patientinnen und Patienten sind, desto geringer ist der prozentuale Anteil der Wahrnehmung der Routinetermine. Dieser Effekt ist bei der Interventionsgruppe nicht zu berechnen. Dies bedeutet, dass die Maßnahmen, die die Bindung an die Ambulanzen fördern sollen, bei allen Altersgruppen gleichermaßen funktionieren. Quittner et al. (2014) konnten einen ähnlichen Effekt evaluieren. Der prozentuale Anteil der Routinevisiten war bei den Kindern am höchsten und ab dem Jugendalter signifikant geringer.

Im Body Mass Index liegen keine altersspezifischen Unterschiede zwischen den Gruppen und im Gesamtgruppenvergleich vor. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der Evaluation des Deutschen Mukoviszidose Registers. Der größte Body Mass Index-Perzentil-Verlust erfolgt im Kleinkindalter,

während sich dann der Body Mass Index nur noch leicht reduziert. Im Erwachsenen-Alter steigt der Body Mass Index nur leicht mit dem Älterwerden an (Nährlich, 2018).

13.2.5 Psychosoziale sekundäre Endpunkte

Aus der internationalen epidemiologischen TIDES Studie (Duff, 2015) ist bekannt, dass Patientinnen und Patienten mit CF, die an fortgeschrittener Lungenerkrankung oder an Komplikationen ihrer Erkrankung leiden, und insbesondere die Eltern von minderjährigen Patientinnen und Patienten erhöhte Angstsymptome und eine erhöhte Depressivität aufweisen (Besier & Goldbeck, 2011; Besier et al., 2011; Goldbeck et al., 2010; Quittner et al., 2014). Die Autorinnen und Autoren gehen von einem erheblichen Anteil von Patientinnen und Patienten mit komorbiden Angststörungen und depressiven Störungen und mit erheblichen Prävalenzen dieser Störungen in der Elternpopulation aus. Die Beobachtungen zeigen, dass diese am ehesten mit den psychischen Belastungen der progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung sowie mit der extrem hohen Therapiebelastung im Alltag erklärt werden können. Diese Befunde konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Sowohl bei der Interventions- als auch der Kontrollgruppe wiesen nur rund 50 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Unauffälligkeit zu Beginn der Studie in der Depressionsskala, Angstskala und auch bei den Eltern in der Angstskala nur rund 30 Prozent auf. Allerdings konnte die Interventionsgruppe durch das umfassende Vorgehen der VEMSE-CF der patientenorientierten Versorgung durch die zusätzlichen psychosozialen Fachkräfte den Wert auf der Depressions- wie auch Angstskala verringern und damit auch den Anteil der auffälligen Patientinnen und Patienten verringern. Auch die Eltern der Mukoviszidose Patientinnen und Patienten zeigten diesen Effekt auf der Angstskala. Währenddessen veränderten die Kontrollgruppenpatientinnen und -patienten und deren Eltern im Bereich der Angstskalen nichts und im Bereich der Depression waren nach dem 24-monatigen Studienzeitraum eine Verschlechterung (mehr Patientinnen und Patienten mit auffälligen Depressionssymptomen) zu erkennen. In Dänemark fand eine Studie unter dem Motto "Coach to cope" statt (Knudsen et al., 2017). Junge erwachsene Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 18 und 30 Jahren wurden randomisiert zu einem Coaching oder Standardtherapie Gruppe zugeteilt. Bis zu zehn Coachings (faceto-face oder telefonisch) konnten in einem Jahr wahrgenommen werden. Ein großes Problem stellte allerdings die hohe Dropout Rate dar. Nach zwei Jahren nahmen nur noch rund 50 Prozent der Probandinnen und Probanden teil. Auch sind in der Lebensqualität sowie Adhärenz keine signifikanten Entwicklungen nach dem Studienzeitraum zu erkennen. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass grundsätzlich ein Coaching bei interessierten Patientinnen und Patienten angenommen wird. Allerdings sollten Patientinnen und Patienten mit depressiven Tendenzen in einer solchen Studie ausgeschlossen werden. In der VEMSE-CF konnte dieser Effekt nicht berichtet werden. Die persönlich zugeschnittene und bedarfsorientierte psychosoziale Betreuung scheint sich unabhängig von der mentalen Ausgangssituation auf die psychische Gesundheit der Betroffenen positiv auszuwirken. In den individuellen Behandlungsvereinbarungen fanden psychosoziale Ziele zu ca. 40% (Einbeziehung der Sozialarbeit) bzw. ca. 30% (Einbeziehung der psychologischen Fachkräfte) Berücksichtigung und das Case Management war bei jedem Patientinnen und Patienten nach jedem Ambulanztermin involviert. Die Autorinnen und Autoren Mitmansgruber et al. (2015) heben hervor, dass besonders die Resilienz (persönliche Kompetenz und Akzeptanz in Bezug auf die Erkrankung) der Mukoviszidose Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich erhöht ist. Der Bezug durch eine Regression zeigte, dass die persönliche Kompetenz der Hauptfaktor war, der die Resilienz positiv beeinflusste. In Bezug auf die vorliegende Intervention sollte u.a. ein Zielkriterium sein, dass die persönliche Kompetenz verbessert wird. Die oben beschriebenen Ergebnisse scheinen den Erfolg des Vorgehens zu unterstützen (Pakhale et al., 2015).

Die Standardversorgung berücksichtigt ein solches Vorgehen nicht oder nur unzureichend mit therapeutischen Interventionen (Steinkamp, 2016). Als eine mögliche Schlussfolgerung könnte formuliert werden, dass die Forderung nach mehr psychosozialem Personal in den spezialisierten Ambulanzen berechtigt ist, da eine positive Auswirkung auf die Psyche sowohl der Jugendlichen mit Mukoviszidose wie auch auf deren der Eltern resultiert. In der vorliegenden Studie beeinflusst die verbesserte psychische Stimmung der Jugendlichen auch die Gesundheit positiv (Stabilisation der Lungenfunktion). Dieser Effekt scheint insbesondere im jugendlichen Alter zu greifen, da die Jugendlichen der Interventionsgruppe sogar eine Steigerung der Lungenfunktion erreichen, während die Jugendlichen der Kontrollgruppe mit ausschließlicher Standardversorgung einen starken Abfall zeigen. Diesen Effekt evaluieren viele Autoren, die sich mit dem Bereich der Transition beschäftigen. So fordern Besier & Goldbeck (2011), dass insbesondere unter den Jugendlichen ein Angst und Depressions Screening durchgeführt werden sollte, um frühzeitig psychosoziale Einschränkungen vorzubeugen. Demzufolge ist der Einsatz von nicht medizinisch, therapeutischem Personal notwendig, um diese Hilfestellungen koordinieren zu können (Kaslovsky & Sadof, 2010). Jugendliche benötigen eine andere Unterstützung als Eltern und diese teilweise getrennt voneinander aber auch zusammen, um den Alltag auch ohne Eltern therapieadhärent gestalten zu können (Bregnballe et al., 2017 und 2016; Guion & Mrug, 2012).

Keine Gruppenunterschiede fanden sich auch in den von den Eltern im SDQ berichteten emotionalen und Verhaltensauffälligkeiten ihrer 6-13jährigen Kinder. Die Proportion der psychisch auffälligen Kinder in diesem Kollektiv entsprach mit ca. 20% der aus der Allgemeinbevölkerung bekannten Prävalenz psychischer Störungen bei Kindern (Ravens-Sieberer et al., 2015). Dass im Studienzeitraum keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe auftraten, spricht für eine Stabilität dieser Probleme unabhängig von der Intervention, auf einem allerdings insgesamt geringem Niveau.

Anders als bei den Parametern der psychischen Symptombelastung zeigte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und der Eltern minderjähriger Patientinnen und Patienten in allen gemessenen Bereichen und in beiden Interventionsbedingungen stabil. Dabei wurden im Durchschnitt relativ hohe Lebensqualitätswerte ermittelt, mit Ausnahme der eingeschränkten Selbstverwirklichung der pflegenden Eltern, ein Befund, der mit ihrer hohen zeitlichen und psychischen Belastung konsistent ist. Dieses Ergebnis deckt sich wieder mit den Ergebnissen von Mitmansgruber et al. (2015). In langen Zeitabständen gemessene Lebensqualität tendiert zur Stabilisierung auf einem individuellen Niveau (Goldbeck et al., 2007), auch auf Grund gelungener Adaptations- und Krankheitsbewältigungsprozesse. Die Eignung der multidimensionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität als langfristiger Zielparameter von Interventionsstudien ist daher auf Grund mangelnder Änderungssensitivität begrenzt. Nicht zuletzt verhindern auch Deckeneffekte in einer insgesamt eher gesunden Population eine Abbildung möglicher Interventionseffekte (Knudsen et al., 2016; Gérardin et al., 2018), wie in dieser Studie insbesondere im EQ-5D zu beobachten waren.

Therapieadhärenz gilt als wichtige Mediatorvariable bei verhaltensmedizinischen Interventionen, da die Therapietreue der Patientinnen und Patienten für den Therapieerfolg ausschlaggebend ist. Als

Methode zur Therapieadhärenzmessung wurde der Morisky-Fragebogen im Telefoninterviewformat eingesetzt. In diesem Fragebogen, der selbst berichtete Adhärenz Probleme erfasst, ergab sich eine sehr hohe Rate von Adhärenz Problemen. Jede zweite Patientin bzw. jeder zweite Patient (IG: n=48,4%; KG: n=50,0%) ist nach der kategorialen Auswertung als niedrig adhärent einzuordnen. Ein etwas geringerer Anteil (IG: n=45,9%; KG: n=37,7%) beschreibt sich als eingeschränkt adhärent und nur 8,9% (IG: n=5,7%; KG: n=12,3%) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern können als hoch adhärent eingeordnet werden. Dieser Befund deckt sich mit zahlreichen früheren Studien und belegt darüber hinaus, dass auch die oft wegen einer Tendenz zum Under-Reporting kritisierten Selbstberichte der Patientinnen und Patienten deutliche Hinweise auf eine erhebliche Überforderung der Patientinnen und Patienten mit ihrem hochkomplexen und aufwändigen Therapieplan liefern (O'Donohoe & Fullen, 2014). Leider kann an dieser Stelle kein objektiver Vergleich zum tatsächlichen Medikamenteneinsatz erfolgen, da die ökonomische Auswertung leider nicht erfolgen konnte. Denn bei dieser Einpunktmessung wäre es sehr interessant gewesen, wie die subjektive Einschätzung im Vergleich zum tatsächlichen Einsatz der Medikamente gesehen hätte werden können. Auf der anderen Seite hätte die gleiche Befragung zu Beginn auch eine Verschiebung der Adhärenz in der Interventionsgruppe deutlich machen können, welche jedoch nicht erfolgt ist. Denn in der Interventionsgruppe gibt es eine deutlich geringere Anzahl an Patientinnen und Patienten als in der Kontrollgruppe, die angegeben haben, eine hohe Adhärenz zu haben, und auch der Anteil der Probandinnen und Probanden der mittleren Adhärenz liegt bei der Interventionsgruppe über den Angaben der Kontrollgruppe. Dennoch haben die Probandinnen und Probanden der Interventionsgruppe die Lungenfunktion stabilisiert und die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe verschlechterten die Lungenfunktion über den zweijährigen Studienzeitraum. Hier könnte der Effekt des Problembewusstseins Einfluss nehmen. Nur wer wirklich erkennt, dass er keine hohe Therapieadhärenz hat, kann an der Situation etwas ändern (O'Donohoe & Fullen, 2014; Quittner et al., 2014). Eine Forderung von Doull (2012) ist die gebietsübergreifende, umfassende medizinische und psychosoziale Versorgung im modernen Gesundheitssystem, was die "Shared care" mit regelmäßigen Routineterminen in den behandelnden Ambulanzen im multidisziplinären Team beinhaltet, könnte hierbei unterstützend wirken oder wie in der vorliegenden Studie die psychosoziale Betreuung per Telefon zu intensivieren (Fidika et al., 2015).

Für künftige Studien wäre es daher notwendig, Adhärenz nicht als utopisches Optimum der medizinischen Möglichkeiten, sondern als eine mit dem Patientinnen und Patienten auszuhandelnde verträgliche Balance zwischen Möglichem und Machbarem zu definieren. Hier hat das Interventionsmodell VEMSE-CF mit der individuellen Behandlungsvereinbarung eine Methode entwickelt und implementiert, die zu diesem Aushandlungsprozess beitragen kann.

Nicht zuletzt ergaben sich aus der Behandlerzufriedenheitsbefragung unter Mitarbeitenden der CF-Ambulanzen erste Hinweise darauf, dass die Ärztinnen und Ärzte der Interventionsambulanzen weniger sekundären traumatischen Stress als die Kollegen aus den Kontrollambulanzen erleben. Das könnte damit erklärt werden, dass in den Interventionsambulanzen eine stärkere Kultur des interdisziplinären Austauschs und der gegenseitigen Unterstützung in den Teams etabliert wurde und die Ärztinnen und Ärzte damit Entlastung empfanden. Keine Gruppenunterschiede ergaben sich bei der Mitgefühlszufriedenheit und dem Burnout-Symptomen. Bislang wird die berufsbezogene Lebensqualität der Mitarbeiter in der Versorgung und in der Versorgungsforschung zu wenig beachtet. Eine funktionierende und am Wohl der Patientinnen und Patienten ausgerichtete Versorgung hängt jedoch wesentlich von der psychosozialen Funktionsfähigkeit und Belastbarkeit der Mitarbeitenden

des Gesundheitswesens ab. Künftig sollte die Zufriedenheit, Gesundheit und Einsatzfähigkeit der Mitarbeitenden aller Berufsgruppen stärker in den Blickpunkt genommen werden, wenn es um Wege zur Optimierung der Versorgungsleistung geht. Studien gibt es an dieser Stelle noch sehr wenige, jedoch wird immer wieder hervorgehoben, dass die medizinischen und nicht-medizinischen Behandelnden in Kommunikationstechniken geschult werden sollten und dadurch Entlastung erfahren könnten (Kazmerski et al., 2016). Des Weiteren stellt die Zusammenarbeit zwischen den Professionen und insbesondere der psychosozialen Fachkräfte in den Mukoviszidose Zentren eine große Rolle in der patientenzentrierten Behandlung dar (Schechter & Gutierrez, 2010).

13.2.6 Sportwissenschaftliche Befragung

Zu Beginn der Studie trieben 29% der Interventionspatientinnen und -patienten regelmäßig Sport, am Ende waren es 39%. Noch deutlicher ist der Unterschied in der Altersgruppe der unter 18-jährigen. Dort konnte der Anteil der Sport treibenden Patientinnen und Patienten von 32% auf 46% gesteigert werden. Dies könnte auf einen motivationsfördernden Effekt des Interventionsprogramms schließen lassen. Es konnte weiter gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten, die sportlich aktiv sind, seltener eine schlechtere (<80% FEV₁%Soll) Lungenfunktion aufweisen als Patientinnen und Patienten ohne sportliche Aktivität. Es kann jedoch kein Kausalzusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und Lungenfunktion hergestellt werden, da die Richtung des Effekts unklar ist.

13.2.7 Beobachtungen der Interventionsambulanzen

Die qualitativen Beobachtungen der Interventionsteams stellen eine wichtige Ergänzung zum quantitativen Ergebnisteil dar. Insbesondere wurde deutlich, dass durch das multiprofessionelle und interdisziplinäre Arbeiten, das für das komplexe Versorgungsprogramm erforderlich war, der Blick auf den einzelnen Patientinnen und Patienten und dessen gesundheitliche Probleme sehr viel deutlicher als in der bisherigen Regelversorgung war (Doull, 2012). Durch die systematische Erfassung mit Hilfe von Individuellen Behandlungsvereinbarungen war ein "Wegschauen" und eine sich in der Beziehung zwischen Ärztin bzw. Arzt und Patientin bzw. Patient einschleichende Tolerierung von prinzipiellen gesundheitlichen Fehlentwicklungen kaum mehr möglich und erreichte insbesondere im Jugendalter einen großen Impact. Besonders bedeutsam ist dies für vulnerable Gruppen, also solche, die auf Grund eines geringeren Bildungsumfangs der Familie und/oder sprachlichen oder kulturellen Problemen bei Migrationshintergrund weniger deutlich ihre gesundheitlichen Bedürfnisse einfordern konnten.

13.2.8 Zusammenfassung

 Die Studie ergab eine statistisch signifikante Bestätigung der Hypothese, dass das komplexe Versorgungsprogramm zu einer häufigeren Wahrnehmung der Routinevisiten mit Erhebung von Body Mass Index und Lungenfunktion alle drei Monate im Vergleich zur Regelversorgung der Kontrollgruppe führt.

- Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe zeigten eine Stabilisierung ihrer Lungenfunktion (FEV₁%SoII), während die Kontrollgruppe sich über den Zeitraum verschlechterte.
 - Insbesondere die Jugendlichen der Interventionsgruppe profitierten von der komplexen Intervention sichtbar an der Lungenfunktion (FEV₁%Soll). Sie verbesserten die Lungenfunktion im Median um vier Prozent. Die Jugendlichen der Kontrollgruppe verschlechterten sich in der Lungenfunktion (FEV₁%Soll) im Median um rund neun Prozent.
 - Die anderen Altersgruppen der Interventions- und Kontrollgruppe zeigten tendenziell eine Stabilisierung der Lungenfunktion (FEV₁%Soll).
- Die Individuelle Behandlungsvereinbarung im Rahmen einer multiprofessionellen und interdisziplinären Teamzusammensetzung hat sich als geeignetes Steuerungsinstrument für das Selbstmanagement des Patientinnen und Patienten und die gezielte Behandlungssteuerung durch das Team erwiesen.
- Der sehr hohe Anteil von Patientinnen und Patienten und Eltern mit erhöhten Angstsymptomen und depressiven Symptomen konnte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert werden. Dies spricht dafür, dass die zusätzlich zur Standardversorgung eingeführte Betreuung durch klinische Sozialarbeiterinnen und -arbeiter und psychologische Fachkräfte, aber auch die insgesamt stärkere patientenzentrierte Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten und ressourcenorientierte Intervention effektiv war.
- Ein Angst- und Depressionsscreening aller Patientinnen und Patienten und deren Eltern und zielgerichtete präventive Maßnahmen und Interventionen für belastete Betroffene, wie es inzwischen vom internationalen Konsensus Empfehlungen für die psychische Versorgung von Patientinnen und Patienten mit CF empfohlen gibt (Quittner et al., 2016), wurde in dem hier untersuchten Interventionsprogramm bereits ansatzweise realisiert. Eine weitere Optimierung der supportiven psychologischen und psychosozialen Versorgung erscheint angesichts der hohen Prävalenzen komorbider psychologischer Symptome dringend geboten, auch im Hinblick auf die wiederholt gezeigten Zusammenhänge zwischen psychischer Gesundheit, Therapieadhärenz und Krankheitsverlauf (Fidika et al., 2014).
- Das externe Case-Management war ein studienspezifisch wichtiges Element zur Sicherung einer qualitätsorientierten Studiendurchführung. Allerdings zeigt die qualitative Einschätzung aller professioneller Interventionsbeteiligter einschließlich der Case-Managerinnen und Manager, dass ein solches externes Case-Management nicht grundsätzlich zu etablieren ist.
- Die positiven Ergebnisse in Bezug auf die Verbesserung der Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose, gemessen mittels der Wahrnehmung der Routinevisiten, sprechen dafür, klinische Sozialarbeiterinnen und -arbeiter und klinische Psychologische Fachkräfte in ausreichender Zahl in die interdisziplinäre Regelversorgung einzuführen. Optimalerweise sollten sie als Mitarbeitende in den interdisziplinären Behandlungsteams eingestellt werden. Dies wurde in der vorliegenden Studie anhand der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose exemplarisch evaluiert und gilt möglicherweise auch für die Behandlung anderer (seltener) chronischen Erkrankungen, die ähnliche umfassende Einschränkungen aufweisen.
- Aus der Behandlerzufriedenheitsbefragung unter den Mitarbeitende der Interventions- wie auch Kontrollambulanzen konnten erste Hinweise dafür gewonnen werden, dass das

untersuchte Interventionsprogramm möglicher Weise durch eine verbesserte Kommunikation innerhalb des Teams und zwischen Behandelden und Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzte im Bereich "sekundärer traumatischer Stress" entlastet und damit zur Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit der Ärzte beiträgt.

• Die im Rahmen von VEMSE-CF angebotene sportwissenschaftliche Beratung wurde von Teams und Patientinnen und Patienten angenommen. Es konnte eine Zunahme der sportlichen Aktivität in der Interventionsgruppe beobachtet werden.

IX Gender Mainstreaming Aspekte

In die Untersuchung wurden wie geplant weibliche und männliche Patientinnen und Patienten einbezogen. Weitere Gender meldeten sich nicht und waren den teilnehmenden Ambulanzen auch nicht bekannt. Prinzipiell wäre der Einschluss weiterer Gender aber möglich gewesen. Die Studie war daher bereits in ihrer Anlage gendersensibel. Bei Mukoviszidose handelt es sich allerdings um eine seltene Erkrankung, sodass die zu erwartende absolute Anzahl von Transgendern, Transsexuellen und weiteren Gendern in dieser Studie von vorneherein sehr gering war.

Bei CF ist der sogenannte "Gendergap" (Rosenfeld et al. 1997) gut dokumentiert, d.h. mit steigendem Alter haben weibliche Patientinnen eine geringere Lebenserwartung als männliche Patienten, insofern dreht sich der Überlebensvorteil in der Gesamtbevölkerung zu Lasten der Frauen um. Hierfür werden verschiedene Faktoren (u.a. hormonelle, soziale, motorische, pathophysiologische) diskutiert. Bei VEMSE-CF konnte hinsichtlich des Geschlechts auf die Ergebnisse der Intervention kein Einfluss festgestellt werden, d.h. Frauen und Männer hatten gleiche Outcomes. In beiden Behandlungsgruppen war aber festzustellen, dass Frauen über die Zeit eine gegenüber Männern signifikante negative Veränderung des BMI zeigten, sich also der Ernährungszustand verschlechterte. Da ein niedrigerer BMI auch mit einer schlechteren Prognose einhergeht, kann dieser Befund als Ausdruck des Gendergaps gedeutet werden. Allerdings liefert die Studie keinen Hinweis auf kausale Faktoren für diese Beobachtung.

X Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Die Zwischenergebnisse des Projekts wurden bereits umfangreich wissenschaftlich als Poster vorgestellt (vgl. Abschnitt XII). Darüber hinaus wurde auch in der Mitgliederzeitschrift muko.info des Mukoviszidose e.V. in einer für Laien verständlichen Form über die Durchführung der Studie, bislang nicht aber über deren Ergebnisse, berichtet. Schließlich enthält das Internetangebot des Mukoviszidose e.V. Informationen über VEMSE-CF (vgl. https://muko.info/mukoviszidose-institut/vemse.html).

Die Verwertung der Projektergebnisse soll im Wesentlichen nach Annahme des Abschlussberichts in folgender Form erfolgen:

- Wissenschaftliche Publikationen
- Die Bereitstellung des verwendeten Manuals in einer auch für andere (seltene) Erkrankungen verwendbaren Form.
- Die Entwicklung eines Schulungsprogramms für psychosoziale Interventionskräfte und Psychologische Fachkräfte zur Anwendung dieses Manuals.
- Die gesonderte Bereitstellung der Individuellen Behandlungsvereinbarung (IBV) als Tool für das shared-decision-making und die Unterstützung der Therapieadhärenz. Die IBV kann als Download zur Ausfüllung als Papierformular (zusammen mit einer Anleitung) auf der Website des Mukoviszidose e.V. oder einer anderen geeigneten Institution erfolgen. Sie kann aber auch Teil einer einfachen App werden, mit deren Hilfe dann weitere Funktionalität (z.B. Erinnerungsfunktion, patient-reported Feedback) zur IBV angeboten werden kann.
- Die Ergebnisse von VEMSE-CF sollen auf wissenschaftlichen Kongressen (European Cystic Fibrosis Society, Cystic-Fibrosis-Conference der US-CFF, Deutsche Mukoviszidose Tagung, Dt. Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, einschlägige psychologische Kongresse) aber auch im Rahmen der Patiententagung des Mukoviszidose e.V. (Jahrestagung) vorgestellt werden. Schließlich ist in generalisierter Form auch die Vorstellung bei krankheitsüber-greifenden Kongressen bzw. Tagungen für Seltene Erkrankungen (z.B. European Rare Disease Conference, Fachtagung der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen ACHSE e.V.) und im Rahmen des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) sinnvoll.

XI Verwertung der Projektergebnisse: Nachhaltigkeit und Transferpotential Übertragbarkeit auf die Regelversorgung bei Mukoviszidose und bei anderen seltenen Erkrankungen

Wesentliche Elemente für die Übertragung in die Regelversorgung aus VEMSE-CF sind:

- Darüber hinaus ist die Weiterentwicklung und Implementierung indizierter psychologischer und verhaltensmedizinischer Interventionen in die Regelversorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen ist auf Grund der hohen psychischen Komorbidität notwendig.
- Die Übertragbarkeit dieser Elemente auch auf andere –nicht notwendigerweise seltene Erkrankungen mit komplexem Krankheitsverlauf ist problemlos möglich und bedarf nur eines sehr beschränkten Zusatzaufwands.
- Die Individuelle Behandlungsvereinbarung hat sich als ebenso zentrales wie wirksames Instrument zur Selbststeuerung des Patientinnen und Patienten und zur Versorgungssteuerung durch das professionelle Team erwiesen und sollte eine weitere Verbreitung finden.
- Die Durchführung einer manualisierten psychosozialen Begleitung und einer manualisierten psychologischen Intervention. Das bei VEMSE-CF entwickelte Interventionsmanual sollte in geeigneter Form (möglicherweise in Form einer online-Schulung und eines online-Coaches) zur Verfügung gestellt werden.
- Der Einsatz von nicht-medizinischem therapeutischem Personal (psychosoziale Fachkräfte) zur Diagnose und Therapie von psychischen Begleiterkrankungen. Diese kann womöglich einrichtungsübergreifend erfolgen.
- Die Bereitstellung psychosozialer Interventions- sowie sportwissenschaftlicher Fachkräfte als integrierte Teile des Behandlungsteams.
- Die Durchführung einer Studie wie VEMSE-CF wäre allerdings ohne die bereits über zwei Jahrzehnte aus Spendenmitteln finanzierte Versorgungsstruktur der CF-Zentren mit etablierten Maßnahmen des Qualitätsmanagements (Zertifizierung, Benchmarking) und einem funktionierenden Register nicht möglich gewesen. Insbesondere das Fehlen vergleichbarer Strukturen bei den meisten seltenen Erkrankungen wurde nicht zuletzt auch als Problem durch das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) erkannt und im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen aufgegriffen. Die Umsetzung des darin beschriebenen dreistufigen Zentrenmodells ist ein dringendes Desiderat für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen in Deutschland.

XII Literatur

14 Publikationsverzeichnis

Modellprojekt VEMSE CF. Thomas Berg. Magazin muko.info 2012; 02:21

VEMSE-CF - Studie zur Versorgungsforschung läuft auf vollen Touren. Thomas Berg. Magazin muko.info 2013; 02:48

Multimodale patientenzentrierte Intervention bei seltenen Erkrankungen: Möglichkeiten und Grenzen der Evaluation am Beispiel von drei Interventionsprogrammen bei Mukoviszidose. Andreas LG Reimann, Nadja Niemann, Jochen G Mainz, Winfried Klümpen und Brigitte Sens im Namen der VEMSE-CF, muko.fit und "Offensive fit für's Leben mit CF" Studienteams. 12. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2013 (Poster)

VEMSE-CF – a prospective controlled care-research study investigating the effects of a comprehensive psycho-social intervention. Lutz Goldbeck, Helge Hebestreit, Hans-Eberhard Heuer, Sibylle Junge, Brigitte Sens, Christina Smaczny, Martin Frank, Andreas LG Reimann and the VEMSE-CF study team. 27. North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) 2013 (Poster)

VEMSE-CF – eine prospektive kontrollierte Versorgungsforschungsstudie zur Untersuchung der Auswirkungen einer umfassenden psychosozialen Intervention. Lutz Goldbeck, Helge Hebestreit, Hans-Eberhard Heuer, Sibylle Junge, Brigitte Sens, Christina Smaczny, Martin Frank, Andreas LG Reimann und das VEMSE-CF Studienteam. 16. Deutsche Mukoviszidose-Tagung (DMT) 2013 (Poster)

VEMSE-CF – a prospective controlled care-research study investigating the effects of a comprehensive psycho-social intervention. Lutz Goldbeck, Helge Hebestreit, Hans-Eberhard Heuer, Sibylle Junge, Brigitte Sens, Christina Smaczny, Martin Frank, Andreas LG Reimann and the VEMSE-CF study team. CAREUM-Kongress 2014 (Poster)

Multimodale patientenzentrierte Intervention bei seltenen Erkrankungen: Möglichkeiten und Grenzen der Evaluation am Beispiel von drei Interventionsprogrammen bei Mukoviszidose. Andreas LG Reimann, Nadja Niemann, Jochen G Mainz, Winfried Klümpen und Brigitte Sens im Namen der VEMSE-CF, muko.fit und "Offensive fit für's Leben mit CF" Studienteams. Jahrestagung des Mukoviszidose e.V. 2014 (Poster)

VEMSE-CF: Psychosocial characteristics of patients participating in a prospective controlled care research study. Goldbeck L, Fidika A, Reimann A, Hebestreit H, Heuer E-H, Junge S, Sens B, Smaczny C, v.d. Schulenburg J-M, and the VEMSE-CF study team. 37. European Cystic Fibrosis Conference (ECFC) 2014 (Poster)

VEMSE-CF: Optimierte Versorgung von Mukoviszidose-Patienten. Uta Düesberg. Magazin muko.info 2015; 01:40

Depression, anxiety, and adherence to inhalation therapy in adolescents and adults with cystic fibrosis. Fidika A, Goldbeck L, 38. European Cystic Fibrosis Conference (ECFC) 2015 (Poster)

Professional quality of life among CF healthcare providers. L. Goldbeck, A. Fidika, H.-E. Heuer, S. Junge, C. Smaczny, A. Reimann. 38. European Cystic Fibrosis Conference (ECFC) 2015 (Vortrag)

15 Verwendete Literatur

Besier, T., Born, A., Henrich, G., Hinz, A., Quittner, A., Goldbeck, L., the TIDES study group (2011). Anxiety, depression, and life satisfaction in parents caring for a child with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology, 46, 672-682.

Besier, T. & Goldbeck, L. (2011). Anxiety and depression in adolescents with CF and their caregivers. Journal of Cystic Fibrosis, 10 (6), 435-42.

Bregnballe, V., Boisen, K., Schiøtz, P., Pressler, T., Lomborg, K. (2017). Flying the nest: a challenge for young adults with cystic fibrosis and their parents. Patient Preference and Adherence, 11, 229-236.

Brierley, G., Brabyn, S., Torgerson, D., Watson, J. (2012). Bias in recruitment to cluster randomized trials: a review of recent publications. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 18, 878–86.

Diehr, P., Martin D., Koepsell T., Cheadle, A. (1995): Breaking the matches in a paired t-test for community interventions when the number of pairs is small. Statistics in Medicine, 14, 1491–504.

Doull, I. (2012). Shared care – is it worth it for the patient? Journal of the Royal Society of Medicine, 105, 25-29.

Duff, A. (2015). Depression in cystic fibrosis: Implications of The International Depression/Anxiety Epidemiological Study (TIDES) in cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews, 16 (1), 2-5.

Fidika, A., Herle, M., Goldbeck, L. (2014). Symptoms of depression impact the course of lung function in adolescents and adults with cystic fibrosis. BMC Pulmonary Medicine, 14, 205.

Fidika, A., Herle, M., Lehmann, C., Weiss, C., Knaevelsrud, C., Goldbeck, L. (2015). A web-based psychological support program for caregivers of children with cystic fibrosis: a pilot study. Health and Quality of Life Outcomes, 13 (11), 1-9.

Géradin, M., Pesle, A., Pougheon-Bertrand, D., Léger, P., Vallet, C., Bihouee, T., David, V. (2018). A quality improvement program for adolescents with cystic fibrosis: focus on psychosocial skills. Orphanet Journal of Rare Diseases, 13 (1), 37-45.

Goldbeck, L. & Babka, C. (2001). Development and evaluation of a multi-family psychoeducational program for cystic fibrosis. Patient Education and Counseling, 44, 187-92.

Goldbeck, L., Schmitz, T. G., Henrich, G., Herschbach, P. (2003). Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis: Development of a disease-specific questionnaire. Chest, 123, 42-48.

Goldbeck, L. & Storck, M. (2002). Das Ulmer Lebensqualitäts-Inventar für Eltern chronisch kranker Kinder (ULQIE): Entwicklung und psychometrische Eigenschaften. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 31 (1), 31-9.

Goldbeck, L., Besier, T., Hinz, A., Singer, S., Quittner, A., and the TIDES study group (2010). Prevalence of anxious and depressive symptoms in German patients with cystic fibrosis. Chest, 138, 929-936.

Goldbeck, L., Zerrer, S., Schmitz, T. G. (2007). Monitoring quality of life in adolescent and adult outpatients with CF: feasibility and first longitudinal results. Journal of Cystic Fibrosis, 6, 171-178.

Gruber, W., Hebestreit, A., Hebestreit, H. (2004). Arbeitskreis Sport des Mukoviszidose e.V. (Hrsg.). Leitfaden Sport bei Mukoviszidose. Bonn: Mukoviszidose e.V.

Guion, K.& Mrug, S. (2012). The Role of Parental and Adolescent Attributions in Adjustment of Adolescent with Chronic Illness. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings, 19 (3), 1-13.

Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C. (2006). BDI-II. Beck Depressions-Inventar. Revision. Frankfurt/M.: Harcourt Test Services.

Henrich, G. & Herschbach, P. (2000). Questions on Life Satisfaction (FLZM) - A short questionnaire for assessing subjective quality of life. Fragen zur Lebenszufriedenheit (FLZ-M) - Ein Kurzfragebogen zur Erhebung der subjektiven Lebensqualität. European Journal of Psychological Assessment, 16, 150-159.

Herrmann, C., Buss, U., Snaith, R.P. (1995). HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale- Deutsche Version; Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Verlag Hans Huber.

Hintz, A. (2015). Psychologie der Zeit: Umgang mit Zeit, Zeiterleben und Wohlbefinden (Internationale Hochschulschriften). Münster: Waxmann Verlag.

Hudnall Stamm, B. (2009). The Concise Professional Quality of Life Manual, 2nd Ed., Pocatello, www.ProQoL.org, retrieved at June 30, 2014.

Hudnall Stamm, B. The Concise Professional Quality of Life Manual, 2nd Ed., Pocatello, www.proqol.org, 2009; retrieved at June 30, 2014.

Kaslovsky, R.& Sadof, M. (2010). How to best deliver care to children with chronic illness: cystic fibrosis as a model. Current Opinion in Pediatrics, 22, 822-828.

Kazmerski, T., Weiner, D., Matisko, J., Schachner, D., Lerch, W., May, C., Maurer, S. (2016). Advance care planning in adolescents with cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology, 51, 1304-1310.

Kerem, E., Conway, S., Elborn, S., Heijermann, H. (for the Consensus Committee) (2005). Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. Journal of Cystic Fibrosis, 4, 7-26.

Klasen H., Woerner W., Rothenberger A., Goodman R. (2003). Die deutsche Fassung des Strenghts and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) - Übersicht und Bewertung erster Validierungs- und Normierungsbefunde. Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie, 52, 491-502.

Klümpen, W., Moos-Thiele, C., Schlangen, M. (2015). Muko fit: Angebot für Mukoviszidose-Patienten mit kritischen Verläufen und/oder besonderen psychosozialen Herausforderungen. In: Amelung et al. (Hrsg.), Erfolgreiche Versorgungsprojekte in der Praxis: Gemeinsam Versorgung gestalten (S. 212-214). Haar: MSD SHARP & DOHME GMBH.

Knudsen, K., Pressler, T., Mortensen, L., Skov, M., Quittner, A., Katzenstein, T., Boisen, K. (2016). Associations between adherence, depressive symptoms and health-related quality of life in young adults with cystic fibrosis. SpringerPlus, 5, 1216.

Knudsen, K., Pressler, T., Mortensen, L., Jarden, M., Boisen, K., Skov, M., Quittner, A., Katzenstein, T. (2017). Coach to cope: feasibility of a life coaching program for young adults with cystic fibrosis. Patient Preference and adherence, 11, 1613-1623.

Lorenz, E., Köpke, S., Pfaff, H., Blettner, M. (2018). Clusterrandomisierte Studien: Teil 25 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Deutsches Ärzteblatt, 115, 163-168.

Mitmansgruber, H., Smrekar, U., Rabanser, B., Beck, T., Eder, J., Ellemunter, H. (2016). Psychological resilience and intolerance of uncertainty in coping with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 15, 689-695.

Nährlich, L. (Hrsg.), Burkhardt, m., Wosniok, J. (2018). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. Bonn: Mukoviszidose e.V.

O'Donohoe, R. & Fullen, B. (2014). Adherence of subjects with cystic fibrosis to their home programm: a systematic review. Respiratory Care, 59 (11), 1-16.

Opoka-Winiarska, V., Cofta, S., Mazurek, H., Kozielski, J. (2015). Problems of patients with cystic fibrosis during transition to adulthood. Pneumonol Alergol Pol, 83, 394-400.

Pakhale, S., Baron, J., Armstrong, M., Tasca, G., Gaudet, E., Aaron, S., Cameron, W., Balfour, L. (2015). A cross-sectional study of the psychological needs of adults living with cystic fibrosis. PLoS ONE, 10 (6), 1-13.

Pfaff, H., Albert, U.S., Bornemann, R. et al. (2009). Methoden für die organisationsbezogene Versorgungsforschung. Gesundheitswesen, 71, 777-90.

Quittner, A.L., Buu, A., Messer, M.A., Watrous, M. (2005). Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest, 128, 2347-54.

Quittner, A.L. & Opipari, L.C. (1994). Differential treatment of siblings: interview and diary analyses comparing two family contexts. Child Development, 65, 800-14.

Quittner, A.L., Abbott, J., Georgiopoulos, A.M., Goldbeck, L., Smith, B., Hempstead, S.E., Marshall, B., Sabadosa, K.A., Elborn, S., (2016). International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax, 71, 26-34.

Quittner, A.L., Goldbeck, L., Abbott, J., Duff, A., Lambrecht, P., Solé, A., Tibosch, M.M., Brucefors, A.B., Yuksel, H., Catastini, P., Blackwell, L., Barker, D. (2014). Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: Results of The International Depression Epidemiological Study (TIDES) across Nine Countries. Thorax, 69, 1090-7.

Quittner, A. L., Zhang, J., Marynchenko, M., Chopra, P. A., Signorovitch, J., Yushkina, Y., Riekert, K. A. (2014). Pulmonary medication adherence and helath-care use in cystic fibrosis. Chest, 146 (1), 142-151.

Ravens-Sieberer, U., Otto, C., Kriston, L., Rothenberger, A., Döpfner, M., Herpertz-Dahlmann, B., Barkmann, C., Schön, G., Hölling, H., Schulte-Markwort, M., Klasen, F.; BELLA study group (2015). The longitudinal BELLA study: design, methods and first results on the course of mental health problems. Eur Child Adolesc Psychiatry, 24(6), 651-63.

Röhrig, B., du Prel, J.-B., Wachtlin, D., Kwiecien, R., Blettner, M. (2010). Fallzahlplanung in klinischen Studien. Deutsches Ärzteblatt 107 (31-32), 552-556.

Rosenfeld, M., Davis, R., FitzSimmons, S., Pepe, M., Ramsey, B. (1997). Gender Gap in Cystic Fibrosis Mortality. American Journal of Epidemiology, 145 (9), 794-803.

Ruf, K., Winkler, B., Hebestreit, A. et al. (2010). Risks associated with exercise testing and sports participation in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 9 (5), 339-45.

Schechter, M. & Gutierrez, H. (2010). Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. Current Opinion in Pediatrics, 22, 296-301.

Schulenburg, J. M., Greiner, W., Jost, F., Klusen, N., Kubin, N., Leidl, R. et al. (2008). German recommendations on health economic evaluation: Third and updated version of the Hanover Consensus. Value in Health, 539-44.

Schulenburg, J. M., Claes, C., Greiner, W., Uber, A. (1998). The German version of the EuroQol questionnaire. [Die Deutsche Version des EuroQol-Fragebogens]. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften, 6, 3-20.

Schupp, J. & Wolf, C. (Hrsg.) (2015). Nonresponse Bias: Qualitätssicherung sozialwissenschaftlicher Umfragen. Wiesbaden: Springer VS:

Sens, B. & Stern, M. (2012). Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland. Zentrum für Qualität und Management: Bonn/Hannover:

Steinkamp, G., Stahl, K., Ellemunter, H., Heuer, E., van Koningsbruggen-Rietschel, S., Busche, M., Bremer, W., Schwarz, C. (2015). Cystic fibrosis (CF) care through the patients' eyes – A nationwide survey on experience ans satisfaction with services using a disease-specific questionnaire. Respiratory Medicine, 109, 79-87.

Stern, M., Bertrand, D. P., Bignamini, E., Corey, M., Dembski, B., Goss, C. H., Rault, G., Viviani, L., Elborn, J. S., Castellani, C. (2014). European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality management in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 13, 43-59.

Ullrich, G., Steinkamp, G., Stahl, K. (2015). The ideal and the real world of mental health care delivery. Journal of Cystic Fibrosis, 14, 33-34.

Villanueva, G., Marceniuk, G., Murphy M. S., Walshaw, M.Cosulich, R. (2017). Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. BMJ, 359, 1-7.

Wenninger, K., Staab, D., Henry, B., Wahn, U. et Deutsche CFQ-Arbeitsgruppe (1999). Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Cystischer Fibrose – Reliabilität und Validität der deutschen Adaptation. Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 121-128.

Wille, N., Badia, X., Bonsel, G., et al. (2010). Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Quality of Life Research, 19, 875-86.

Wooldrige, J. L., Mason, S., Brusatti, J., Albers, G. M., Noyes, B. E. (2015). Improvements in Cystic Fibrosis quarterly visits, lung function tests, and respiratory cultures. Pediatrics, 136 (6), 1611-1617.