

Evaluationsbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Techniker Krankenkasse
Förderkennzeichen:	01NVF16007
Akronym:	VERhO
Projekttitel:	Versorgung von Menschen mit Rheuma optimieren
Autoren:	Benjamin Birkner, Tom Stargardt
Förderzeitraum:	1. Oktober 2017 – 30. September 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	3
II.	Abbildungsverzeichnis	4
III.	Tabellenverzeichnis.....	4
1.	Ziele der Evaluation.....	5
2.	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	6
2.1	Ablauf der Betreuung	6
2.2	Datenliefernde Projektpartner	7
2.3	Studiensetting	7
2.4	Zuordnung der Betreuungstermine	11
2.5	Umgang mit Missing Values	11
2.6	Balancing	12
2.7	Regressionsanalysen	12
3.	Ergebnisse der Evaluation.....	14
3.1	Allgemeine Programm Kennzahlen	14
3.1.1	Anzahl der rekrutierten Patient:innen je Praxis	14
3.1.2	Ausgewertete Patient:innenpopulation.....	15
3.1.3	Verteilung auf unterschiedliche Arzneimitteltherapien.....	17
3.1.4	Patient:innen in Deeskalation und Deeskalationsstrategien	18
3.1.5	Informationsbedarf nach OENAT	19
3.1.6	Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung nach ZAPA.....	19
3.2	Medizinische Zielgrößen.....	20
3.2.1	Krankheitsaktivität nach DAS28 und CDAI	20
3.2.2	Remission	24
3.2.3	Anzahl Patient:innen mit Flare	26
3.2.4	Selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach RADAI.....	28
3.2.5	Funktionskapazität nach FFbH.....	29

3.2.6	EQ5D-3L.....	30
3.2.7	PHQ9.....	31
3.2.8	RAMRIS Score MRT Hand	32
3.2.9	Zahl und Intensität der Nebenwirkungen	33
3.2.10	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	34
3.3	Ökonomische Zielgrößen.....	36
3.3.1	Gesamtkosten.....	36
3.3.2	Kosten für die ambulante Versorgung	36
3.3.3	Kosten für die stationäre Versorgung	37
3.3.4	Kosten für Arzneimittel	37
3.3.5	Kosten für Heil- und Hilfsmittel	38
3.3.6	Krankengeld und Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage	38
3.3.7	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	39
3.4	Evaluationsergebnisse der Per-Protocol-Population	40
3.4.1	Medizinische Zielgrößen.....	40
3.4.2	Ökonomische Zielgrößen.....	44
4.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators.....	46
5.	Literaturverzeichnis	49
6.	Anhang	52
7.	Anlagen	52

I. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	biologic disease modifying anti rheumatic drug
BDRh	Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V.
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	Entzündungsparameter C-reaktives Protein
csDMARD	conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drug
DAS28	Disease Activity Score basiert auf 28 Gelenken
DiD	Difference-in-Differences-Regression
EQ5D-3L	Lebensqualität EuroQuol
ESR	Blutsenkungsgeschwindigkeit
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
Flare	Schub; Abweichung der Krankheitsaktivität nach DAS28 > 1,2 wenn in Remission, > 0,6 wenn in leichter Krankheitsaktivität
ICD10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Version 10
IG1	Interventionsgruppe 1 "neue Deeskalation"
IG2	Interventionsgruppe 2 "bestehende Deeskalation"
ITT	Intention-to-treat
KG	Kontrollgruppe
MTX	Methotrexat
OENAT	deutsch-österreichische Variante des Educational Needs Assessment Tool
PHQ9	Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patient:innen
RA	Rheumatoide Arthritis
RADAI	Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index
Teilpopulation	Teilpopulation der TK-Versicherten, verknüpft mit Routinedaten
tsDMARD	targeted synthetic disease modifying anti rheumatic drug

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Deeskalationsstrategien.....	6
Abbildung 2 Beispielhafte Darstellung der Zuordnung der Besuchstermine.....	11
Abbildung 3 Beispielhafte Darstellung des Difference-in-Differences Ansatzes.....	13
Abbildung 4 Rekrutierungsaktivität je Praxis	14
Abbildung 5 Flussdiagramm der Gesamtpopulation.....	15
Abbildung 6 Anzahl beobachtbarer Patient:innen je Gruppe im Zeitverlauf.....	16
Abbildung 7 Flussdiagramm der mit Routinedaten verknüpften Teilstichprobe.....	16
Abbildung 8 Anzahl beobachtbarer Patient:innen für Teilstichprobe im Zeitverlauf	17
Abbildung 9 Anteil Patient:innen je Gruppe nach Therapieform.....	18
Abbildung 10 Krankheitsaktivität im Zeitverlauf.....	23
Abbildung 11 Anteil der Patient:innen in Remission nach DAS28-ESR/CRP im Zeitverlauf	25
Abbildung 12 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 ESR im Zeitverlauf	27
Abbildung 13 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 CRP im Zeitverlauf	28
Abbildung 14 Krankheitsaktivität nach RADAI im Zeitverlauf	29
Abbildung 15 Funktionskapazität nach FFbH im Zeitverlauf.....	30
Abbildung 16 Lebensqualität nach EQ5D im Zeitverlauf.....	31
Abbildung 17 Depressivität nach PHQ9 im Zeitverlauf	32

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Überblick zu den primären und sekundären Endpunkten.....	9
Tabelle 2 Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR, DAS28-CRP und CDAI	21
Tabelle 3 Mittelwerte der medizinischen Zielgrößen	34
Tabelle 4 Mittelwerte der ökonomischen Zielgrößen.....	39
Tabelle 5 Mittelwerte medizinischer Zielgrößen (Per-Protocol-Population).....	42
Tabelle 6 Mittelwerte ökonomischer Outcomes (Per-Protocol-Population).....	45

1. Ziele der Evaluation

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Menschen [1]. Die Prävalenz der RA in Deutschland wurde 2013 auf 1,4% geschätzt [2]. Mit jährlichen Gesamtkosten von rund 12 Mrd. Euro alleine in Deutschland (Stand 2008) ist die RA somit eine Erkrankung von hoher volkswirtschaftlicher Relevanz [3]. Charakteristisch ist eine unkontrollierte Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialitis), die unbehandelt nicht nur zu chronischen Schmerzen, sondern auch zur fortschreitenden Zerstörung der Gelenke, verbunden mit Funktionsverlust und Arbeitsunfähigkeit führt. Nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft zielt die Behandlung der RA darauf ab, die Entzündungsreaktion rasch und anhaltend zu kontrollieren und dadurch Folgeschäden zu verhindern.

Als wesentliches Therapieziel soll eine möglichst frühzeitige Remission der RA erreicht werden, wobei diese durch das Abklingen von Gelenkschwellungen und -schmerzen sowie die Normalisierung von Indikatoren der Entzündungsreaktion, gemessen über validierte Krankheitsaktivitätsskalen, gekennzeichnet ist. Zum Erreichen einer Remission kommen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) zur Anwendung, welche die entzündliche Aktivität der rheumatoiden Arthritis langfristig hemmen. Grundsätzlich werden dabei synthetische DMARDs (csDMARDs), wie z.B. Methotrexat (MTX), von biologischen DMARDs (bDMARDs), wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor-Hemmern sowie von zielgerichteten synthetischen DMARDs (tsDMARDs), wie z.B. JAK-Inhibitoren, unterschieden.

Angesichts der bisherigen Optimierungserfolge des medikamentösen Therapiemanagements der RA durch einen unverzüglichen Beginn einer konventionellen Therapie mit csDMARDs und einer eventuell nachfolgenden Eskalation auf bDMARDs, können immer mehr Patient:innen in eine anhaltende Remission gebracht werden. Daher stellt sich im Fall einer stabilen und anhaltenden Remission in der medizinischen Versorgungspraxis immer häufiger die Frage nach der Notwendigkeit der Fortführung der Arzneimitteltherapie bzw. einer Dosisreduktion unter Erhalt der Remission. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen bereits bei Patient:innen, die auch nach Absetzen von Glukokortikoiden in der Remission verbleiben, den Versuch einer Reduktion der Dosis von b/cs/tsDMARDs [4–7].

Internationale Evidenz legt nahe, dass es heute möglich ist, die Therapie von Patient:innen mit RA entscheidend zu flexibilisieren und dem aktuellen Erkrankungsstand anzupassen. Dieses Konzept beinhaltet nicht nur das rasche Erreichen einer stabilen Remission mit dem Einsatz derzeit zur Verfügung stehender DMARDs, sondern auch die Deeskalation dieser Therapie im Falle eines Ansprechens auf die Therapie [8–10]. Erste gesundheitsökonomische Evidenz auf Basis klinischer Studien zeigt darüber hinaus großes Einsparpotenzial aus einer Deeskalation von bDMARDs für die gesetzliche Krankenversicherung [11].

Im Versorgungsalltag ist diese Leitlinien-Empfehlung einer Reduktion bei stabiler Remission allerdings noch nicht vollständig angekommen. Auch gibt es bisher keine Untersuchungen, die geeignet sind, die Fragen der systematischen Implementierung der Deeskalation im Versorgungsalltag verlässlich zu beantworten. Daher ist das Ziel des Projektes VERhO durch eine gezielte Förderung einer Reduktion der Arzneimitteltherapie eine Verbesserung der Versorgungsqualität und Versorgungseffizienz in der Indikation RA zu erreichen. Bewusst zielt das Projekt VERhO in besonderem Maße auf Patient:innen, die sich in stabiler Remission befinden und dient damit auch als Beitrag zum rationalen Einsatz von Arzneimitteln und zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit.

2. Darstellung des Evaluationsdesigns

2.1 Ablauf der Betreuung

Eingeschriebene Patient:innen vereinbaren zunächst einen Vorbereitungstermin mit ihrer rheumatologischen Praxis. Anschließend erfolgt die Zuordnung in eine von drei möglichen Gruppen durch die rheumatologische Praxis. Eingeschriebene Patient:innen, bei denen im Rahmen des Projektes eine neue Deeskalation eingeleitet wird, bilden die Interventionsgruppe 1 „neue Deeskalation“ (IG1). Eingeschriebene Patient:innen, bei denen bereits eine Deeskalation im Vorwege des Projektes erfolgt ist, bilden die Interventionsgruppe 2 „bestehende Deeskalation“ (IG2).

Patient:innen, welche für eine Deeskalation in Frage kämen, sich aber unverändert in Arzneimitteltherapie befinden, bilden die Basis für die Bildung der Kontrollgruppen (KG1, KG2) zu den beiden Interventionsgruppen (IG1, IG2). Im Anschluss an einen Vorbereitungstermin werden Patient:innen der IG1 in Absprache mit der rheumatologischen Praxis zu einer von fünf Strategien der Deeskalation zugeordnet (Abbildung 1).

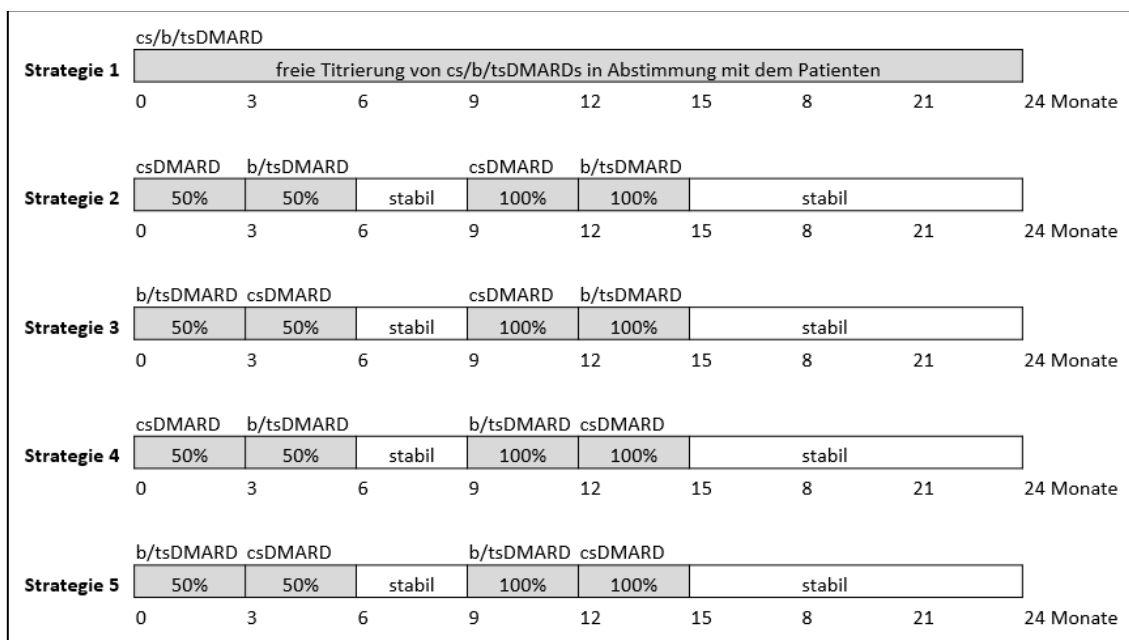


Abbildung 1 Deeskalationsstrategien

Zur Art der Therapiereduktion stehen fünf verschiedene Strategien zur Auswahl, die vom Arzt/ von der Ärztin in Absprache mit dem Patienten/ der Patientin („shared decision“) besprochen werden können (Abbildung 1 Deeskalationsstrategien). Ziel ist dabei, in jeder Phase das Beibehalten einer stabilen Remission.

Strategie 1: Freie vorsichtige Titrierung der Deeskalation in Abstimmung mit dem Patienten. Es empfiehlt sich bei diesem Vorgehen die jeweilige Dosis von sDMARD und bDMARD vorsichtig zu reduzieren und in den Reduktionsschritten weniger als eine Halbierung der jeweiligen Medikamentendosis vorzunehmen.

Strategie 2: Beginn der Halbierung von csDMARDs, nachfolgend bDMARDs / tsDMARDs, und nur bei weiterer Beschwerdefreiheit dann ein Stopp der Medikation mit Absetzen von csDMARDs, nachfolgend bDMARDs / tsDMARDs

Strategie 3: Beginn der Halbierung von bDMARDs / tsDMARDs, nachfolgend csDMARDs und nur bei weiterer Beschwerdefreiheit dann ein Stopp der Medikation mit Absetzen von csDMARDs, nachfolgend bDMARDs / tsDMARDs

Strategie 4: Beginn der Halbierung von csDMARDs, nachfolgend bDMARDs / tsDMARDs, und nur bei weiterer Beschwerdefreiheit dann ein Stopp der Medikation mit Absetzen von bDMARDs / tsDMARDs, nachfolgend csDMARDs

Strategie 5: Beginn der Halbierung von bDMARDs / tsDMARDs, nachfolgend csDMARDs, und nur bei weiterer Beschwerdefreiheit dann ein Stopp der Medikation mit Absetzen von bDMARDs / tsDMARDs, nachfolgend csDMARDs

2.2 Datenliefernde Projektpartner

Insgesamt liefern drei Projektpartner Daten für die Evaluation des Projektes „VERhO“. Die erste Datenquelle für die Evaluation umfasst die medizinischen Daten, welche über die Formulare der Software des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (RheumaDok bzw. RheMIT) durch die behandelnden rheumatologischen Praxen im Rahmen der ärztlichen Dokumentation erfasst und vom BDRh dem Evaluator zur Verfügung gestellt werden.

Zweiter Datenlieferant ist die Techniker Krankenkasse, welche die Abrechnungsdaten ihrer in VERhO eingeschriebenen Versicherten dem Evaluator zur Verfügung stellt. Die Routinedaten umfassen die Variablen Geburtsjahr, Geschlecht, Angaben zur Mitgliedschaft, ambulante und stationäre Leistungen und Diagnosen, Arzneimittel, Arbeitsunfähigkeit/Krankengeld, Reha-Leistungen, Hilfsmittel/Heilmittel, Kuren und häusliche Pflege. Zur Auswertung der ökonomischen Outcomes sind vor allem die Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen, Arzneimittel, Hilfs- und Heilmittel, Rehabilitation sowie Kuren notwendig. Es wurden Routinedaten der eingeschriebenen TK-Versicherten für den Zeitraum ab 12 Monate vor Beginn der Rekrutierung (Daten ab 01.07.2017) bis zum Ende des Betreuungszeitraums (31.03.2021) genutzt.

Als dritter datenliefernder Projektpartner liefert die Firma Helmsauer als Abrechnungsdienstleister die Abrechnungsdaten des Projektes an den Evaluator. Alle Datensätze wurden im Rahmen der Datenlieferung zum 30.04.2021 dem Evaluator über eine Vertrauensstelle pseudonymisiert zur Verfügung gestellt. Die Datensätze beinhalten Informationen auf Basis des Einschreibedatums bis zum Stichtag 31.03.2021.

Die Datenstelle des BDRh (für RheumaDOK und für RheMIT), der Abrechnungsdienstleister für die gesundheitlichen Versorgungsleistungen, das Universitätsklinikum Erlangen (RAMRIS-Auswertungen) und die TK (Routinedaten von TK-Versicherten) übermitteln jeweils eine Liste der Krankenversichertennummern der von Ihnen erfassten Versicherten an eine Vertrauensstelle, von der sie eine Liste zurück erhielten, die jeder Krankenversichertennummer ein eindeutiges Pseudonym zuordnete um ihren Datenbestand pseudonymisieren zu können. Mit Hilfe einer von der Vertrauensstelle an den Evaluator übermittelten Tabelle, konnten die drei Datenbestände zu einem Gesamtdatenbestand zusammengeführt werden.

2.3 Studiensetting

Die Evaluation des Versorgungsmodells erfolgt im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Kohortenstudie. Für die Teilnahme an VERhO, müssen die Versicherten volljährig und an RA erkrankt sein, sowie sich mindestens 6 Monate in stabiler Remission befinden. Zudem sollten sie in Behandlung mit cs/b/tsDMARDs sein. Versicherte mit einer Therapie mit Glukokortikoiden, mit Ausnahme von Hydrokortison zur Behandlung einer Nebennierenrinden-Insuffizienz, sind von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die Studie wurde als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant. Dementsprechend wurde der Umfang der zu evaluierenden Studienstichprobe groß genug gewählt, um eine statistische Absicherung der Nicht-Unterlegenheit beim Outcome „DAS28“ zu gewährleisten. Die

minimal klinisch relevante Veränderung des DAS28 beträgt 1,2 [12,13]. Ausgehend von einem Mittelwert des DAS28 für Interventions- und Kontrollgruppe von 2,2 (Bedingung für Einschluss in die Patientengruppe 1: DAS28 <2,6) und bei einer Standardabweichung des doppelten des Mittelwerts ist eine Stichprobe von jeweils 167 (230) Teilnehmern in Interventions- und Kontrollgruppe notwendig, um eine Absicherung auf dem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ bei einer Power von 80% (90%) zu ermöglichen [14]. [Die Kalkulation erfolgte mit Hilfe von <http://powerandsamplesize.com/>.]

Bei VERhO wurde ursprünglich eine Fallzahl von 4.950 Patient:innen geplant: Es sollten 250 Ärzt:innen rekrutiert werden, die jeweils ca. 20 Patient:innen einschreiben sollten. Im Verlauf des Projekts zeigte sich, dass die Einführung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung nach § 116b SGB V für rheumatologische Erkrankungen im Jahr 2018 zusätzlich Aufwand in den Praxen bedeutete, die dadurch zu wenig Zeit und personellen Ressourcen für neue Versorgungsprojekte wie VERhO aufbringen konnten. Hinzu kam, dass die Deeskalationsstrategien in der Praxis anders gehandhabt wurden als im Antrag angenommen, sodass die Auswertungen nach entsprechenden Subgruppen nicht mehr realistisch erschienen. Aus diesen Gründen wurde im November 2019 eine Fallzahlreduzierung auf 1.287 beantragt und bewilligt. Trotz dieser Änderung war die Auswertung des primären Endpunktes über das Gesamtsample (Non-inferiorität) sichergestellt.

Im Rahmen der Evaluation werden sowohl deskriptive, als auch inferenzstatistische Analysen durchgeführt. Die ausgewerteten Zielgrößen gliedern sich in allgemeine Programm Kennzahlen, medizinische und ökonomische Zielgrößen. Die Anzahl der Patient:innen je Deeskalationsphase, die Dauer der Deeskalation, der Informationsbedarf gemessen mithilfe der deutsch-österreichischen Variante des Educational Needs Assessment Tool (OENAT) sowie die Ergebnisse der Befragung der Patient:innen mittels des Fragebogens zur Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung – Schwerpunkt Patientenbeteiligung (ZAPA) bilden die allgemeinen Programm Kennzahlen. Klinische Zielgrößen umfassen die Stabilität der Remission, das Vorliegen einer Remission nach EULAR/ACR, die Anzahl von Patient:innen mit Flare, die Krankheitsaktivität nach Disease Activity Score anhand von 28 Gelenken (DAS28) auf Basis von Blutsenkungsgeschwindigkeit (ESR) sowie C-reaktivem Protein (CRP), als auch Clinical Disease Activity Index (CDAI), die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI), die Funktionskapazität nach Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), die Lebensqualität nach EuroQuol (EQ5D-3L), depressive Symptomatik nach dem Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patient:innen (PHQ9), Synovitis im Ultraschall/MRT sowie die Anzahl und Intensität der Nebenwirkungen. Kosten für die stationäre und ambulante Versorgung, Kosten der Arzneimitteltherapie, Kosten für Heil-/Hilfsmittel, Kosten für Rehabilitation, Krankenpflege, Krankengeld als auch die Gesamtkosten unter Einbeziehung der Projektkosten bilden die auszuwertenden ökonomischen Zielgrößen. Zur Abschätzung des Einflusses möglicher Ausreißer auf die ökonomischen Zielgrößen werden die Gesamtkosten in einer Sensitivitätsanalyse auf dem 5%-Niveau winsorisiert.

Im Rahmen der Studie stellt der DAS28-ESR/CRP die primäre Zielgröße dar, während die weiteren Zielgrößen als sekundär zu betrachten sind.

Einen Überblick über primäre und sekundäre Endpunkte gibt die nachfolgende Tabelle:

Tabelle 1 Überblick zu den primären und sekundären Endpunkten

Endpunkte	Operationalisierung
Allgemeine Programmkenzzahlen	
Informationsbedarf nach OENAT	Mithilfe des OENAT wird der Informationsbedarf der eingeschriebenen Patient:innen untersucht. Dieser wird bezogen auf allgemeine Informationen zu der rheumatischen Erkrankung, sowie die Einschätzung der Wichtigkeit von zusätzlichen Informationen in den Dimensionen „Umgang mit Schmerz“, „Bewegung“, „Gefühle“, „die rheumatische Erkrankung“, „die Behandlungen von Angehörigen von Gesundheitsberufen“ sowie „selbst durchführbare Behandlungen“ abgefragt und zu einem Summenscore (0-156: je höher, desto größerer Informationsbedarf) zusammengefasst [23].
Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung nach ZAPA	Der Fragebogen zur Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung (ZAPA) ist ein Kurzfragebogen, bestehend aus vier Fragestellungen. Patient:innen werden bezüglich ihrer subjektiven Einschätzungen zu den Punkten „Vertrauen zu Ärzt:innen“, „Qualität und Ausmaß der Informationen“, „Beteiligung an medizinischen Entscheidungen“ und „Qualität der Behandlung“ befragt. Diese Antworten können auf einer vierstufigen Skala die Ausprägungen von 0 bis 3 annehmen. Mögliche Antworten zur Beurteilung des Vertrauens zu Ärzt:innen können Ausprägungen von „ja, ich habe großes Vertrauen (3)“ bis „nein, ich habe kein Vertrauen (0)“ annehmen. Zur Messung der Zufriedenheit ist der Wertebereich von „sehr zufrieden (3)“ bis „sehr unzufrieden (0)“ definiert. Abschließend wird die Qualität der Behandlung im Allgemeinen im Wertebereich von „sehr hoch (3)“ bis „sehr gering (0)“ von Patient:innen eingeschätzt.
medizinische Zielgrößen	
Krankheitsaktivität nach DAS-28	Die Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR basiert auf der Messung der Anzahl der druckschmerzhaften sowie geschwollenen Gelenke, der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patient:innen, sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (erythrocyte sedimentation rate = ESR). Die Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP basiert hingegen auf dem C-reaktiven Protein als Entzündungsparameter. Der Wertebereich beider Scores liegt zwischen 0 (keine Aktivität) und 10 (sehr hohe Aktivität) [6,15]
Krankheitsaktivität nach CDAl	Der Clinicial Disease Activity Index berücksichtigt anstelle der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder des C-reaktiven Proteins (DAS28) die medizinische Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Rheumatolog:innen. Der CDAl ist definiert für den Wertebereich von 0 (keine Aktivität) bis 76 (hohe Aktivität) [24].
Remission nach DAS-28	Für die Remission nach DAS28 wird im Rahmen der Studie ein Wert von <2,6 zu Grunde gelegt.
ACR/EULAR-Remission	Eine Remission nach den Boole'schen Kriterien der ACR/EULAR ist definiert als das Vorhandensein von maximal je einem geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenk, einem CRP-Wert von kleiner oder gleich 1 und einer selbsteingeschätzten Krankheitsaktivität der Patient:innen auf einer 10-Punkte Skala von kleiner oder gleich 1 [25].
Anzahl Patient:innen mit Flare	Ein Flare (Schub) ist im Rahmen der Studie definiert als der Verlust der Remission, d.h. ein Anstieg der Krankheitsaktivität nach DAS28

	um mehr als 1,2 Scorepunkte für Patient:innen in Remission oder um mehr als 0,6 Scorepunkte für Patient:innen mit einem DAS28 \geq 3.2.
Selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach RADAI	Die Krankheitsaktivität nach RADAI basiert auf fünf Fragen zu der bisherigen Aktivität, Druckempfindlichkeit/Schwellung, Schmerzen sowie einer Einschätzung des Gesundheitszustandes insgesamt und wird durch den Patient:innen ausgefüllt. Der Wertebereich ist von 0 (keine Aktivität) bis 10 (sehr hohe Aktivität) definiert [26].
Funktionskapazität nach FFbH	Die Funktionskapazität nach FFbH wird mithilfe von 18 Fragen zu Tätigkeiten des täglichen Lebens bestimmt und ist für den Wertebereich von 0 (keine Funktionskapazität) bis 100 (maximale Funktionskapazität) definiert.
Lebensqualität nach EQ5D-3L	Der Fragebogen zur Lebensqualität nach EQ5D-3L umfasst fünf Items mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten zu den Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, allgemeinen Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Aus den Einzelangaben ergibt sich der krankheitsübergreifende EQ-5D-Score, wobei 1 für perfekte Gesundheit und alle Werte darunter für schlechtere Gesundheitszustände stehen. Der Zustand „Tod“ hat einen Wert von 0 [27].
Depressivität nach PhQ9	Mithilfe des PHQ9 Fragebogens wird die Depressivität mithilfe von neun Fragen zu Symptomen und deren Häufigkeit gemessen und in einem Summenwert zusammengefasst. Der Wertebereich ist von 1 (minimale depressive Symptomatik) bis 27 (schwere depressive Symptomatik) definiert [28].
RAMRIS Score MRT Hand	Im Bereich der MRT ist die gebräuchlichste Wertungs-Methode derzeit der Omeract-RAMRIS-Score [29–32]. Mittels RAMRIS lässt sich die jeweilige Schwere der Synovitis, Gelenkerosion und Knochenödemen nach Volumen, Ausmaß und Aktivität beurteilen.
Zahl und Intensität der Nebenwirkungen	Im Rahmen der ärztlichen Dokumentation erfolgte die Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen im Zeitverlauf.
Ökonomische Zielgrößen	
Kosten	Zur Untersuchung der ökonomischen Zielgrößen der mit Routinedaten verknüpften Teilstichprobe erfolgte ein Vergleich der Kosten 12 Monate vor der Einschreibung (Vorjahr) mit den Kosten 12 Monate nach der Einschreibung (Jahr 1), sowie der Kosten der Monate 13 bis 24 nach Einschreibung (Jahr 2) aus Perspektive der GKV. Die Auswertung erfolgte nach Gesamtkosten sowie nach einzelnen Kostenarten.

Primäre Auswertungszeiträume für die medizinischen Zielgrößen sind der Zeitpunkt der Einschreibung, die Messung nach 6 Monaten, die Messung nach 15 Monaten sowie die Messung nach 27 Monaten. Darüber hinaus wird für ausgewählte Indikatoren die Entwicklung über die Zeit dargestellt. Ökonomische Zielgrößen werden für den Zeitpunkt der Einschreibung sowie den Evaluationszeitpunkt nach 12 bzw. 24 Monaten in der mit Routinedaten verknüpften Teilpopulation ausgewertet. Die Auswertungen erfolgen für die Gesamtpopulation als auch für die mit Routinedaten verknüpfte Teilpopulation (Untergruppe der Versicherten der Techniker Krankenkasse).

Zur Verringerung der Heterogenität der Gruppen wird im ersten Schritt ein Balancing der jeweiligen Interventionsgruppe (IG1: neue Deeskalation, IG2: bestehende Deeskalation)

mit der Kontrollgruppe durchgeführt (siehe 2.6). Im Anschluss werden die Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und den synthetischen Kontrollgruppen (KG1 und KG2) deskriptiv dargestellt. Im zweiten Schritt wird die Wirkung der Interventionen zudem im Rahmen einer Regressionsanalyse evaluiert (siehe 2.7).

Die Ergebnisse dieses Endberichts sind primär auf Grundlage der rekrutierten Patient:innen ohne Berücksichtigung möglicher Abweichungen von definierten Deeskalationsstrategien (=intention to treat population) erstellt worden (siehe 3.1 - 3.3). D.h., es wurden im Rahmen der ITT-Analyse die Daten aller rekrutierten Patient:innen der Interventions- und Kontrollgruppen unabhängig von der Durchführung der jeweiligen Therapieschemata (Deeskalation, keine Deeskalation) analysiert.

Abweichend dazu werden in Kapitel 3.4 Per-Protocol-Analysen durchgeführt. Zur Selektion der Population für die Per-Protocol-Analysen wurden folgende Kriterien angewandt: (I) mindestens eine Dosisreduktion von DMARDs infolge gesunkener oder konstanter Krankheitsaktivität nach DAS28 oder CDAI im gesamten Beobachtungszeitraum für Patient:innen der Interventionsgruppen und (II) keine Dosisanpassungen infolge geringerer Krankheitsaktivität für Patient:innen der Kontrollgruppe. D.h., es wurden im Rahmen der PP-Analysen nur die Daten der rekrutierten Patient:innen berücksichtigt, bei denen eine Deeskalation beobachtbar war (Interventionsgruppen). Patient:innen in der Kontrollgruppe, bei denen eine Deeskalation erfolgte, wurden ausgeschlossen.

Alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich, wenn nicht anders dargestellt, immer auf die Gesamtpopulation der Patient:innen. Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software R sowie hierfür frei erhältlicher Pakete durchgeführt.

2.4 Zuordnung der Betreuungstermine

Die Erfassung der Daten erfolgte an Terminen, die in etwa alle drei Monate stattfanden (vgl. Abbildung 1). Da die Termine individuell vereinbart wurden kommt es folglich zu Divergenzen bei den Betreuungsintervallen. Daher wird für die Evaluation eine Zuordnung der Termine zu den vorgesehenen Messzeitpunkten (3 bis 27 Monate nach Einschreibung in Intervallen von 3 Monaten), mithilfe von Zeitintervallen vorgenommen. Die Zuordnung eines Betreuungstermins zu einem Messzeitpunkt erfolgt mit einer Toleranz von +/- 45 Tagen. Falls mehrere Termine für die Zuordnung zu einem Messzeitpunkt in Frage kommen, wird der Termin mit dem minimalen Abstand zum Messzeitpunkt gewählt.

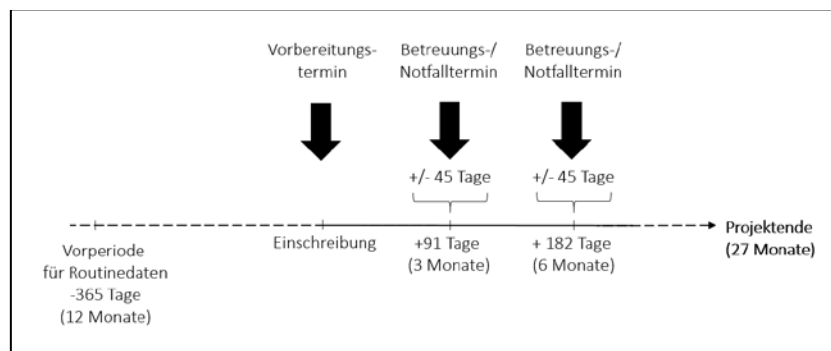


Abbildung 2 Beispielhafte Darstellung der Zuordnung der Besuchstermine

2.5 Umgang mit Missing Values

Für die Anwendbarkeit einer Matching- bzw. Balancing-Methode ist es notwendig, dass sich keine fehlenden Informationen zu den betreffenden Zielgrößen bei Einschreibung im Datensatz befinden. Den größten Anteil an fehlenden Informationen weisen die Krankheitsaktivitätsscores des DAS28-ESR (18,3%), des DAS28-CRP (12,6%) sowie

Remission nach ACR/EULAR (13,9%) auf. Die Funktionskapazität nach FFbH fehlt hingegen bei 5,7% der Patient:innen und die Lebensqualität nach EQ5D-3L nur bei 5,3% der Patient:innen. Die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach RADAI ist für 5,0% der Patient:innen nicht vorhanden. 4,8% der Patient:innen weisen fehlende Werte für die depressive Symptomatik nach PHQ9 auf. Mit 2,8% fehlenden Werten ist die Krankheitsaktivität nach CDAI die vollständigste klinische Zielgröße. Alter und Geschlecht fehlen jeweils bei nur 0,3% der Patient:innen. Insgesamt weist der Datensatz keine erkennbare Systematik der fehlenden Werte auf.

Da eine Beschränkung auf ausschließlich vollständige Datensätze zu einem Verlust von 78% der Patient:innen geführt hätte, wurden mithilfe eines Imputationsverfahrens auf Basis des Random Forest Algorithmus [16,17] die fehlenden Informationen aus den vorhandenen Datenpunkten geschätzt. Hierbei wurden je Zielgröße 500 Prädiktionen auf Basis von jeweils drei zufällig gezogenen anderen Variablen generiert. Die Imputation ergibt sich dann aus dem Mittelwert der 500 Schätzungen.

2.6 Balancing

Der vollständige, imputierte Datensatz bei Einschreibung wird im Anschluss für die Bestimmung von Gewichten mithilfe von Entropy Balancing zur Heterogenitätsreduktion zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe genutzt [18]. Dabei wird die Kontrollgruppe möglichst so gewichtet, dass sie in Bezug auf die gewählten Zielgrößen in ihren Mittelwerten der jeweiligen Interventionsgruppe (IG1 bzw. IG2) entspricht. Aufgrund der kontinuierlichen Rekrutierung im Zeitverlauf ergibt sich eine abnehmende Anzahl von Beobachtungen (Abbildung 6 Anzahl beobachtbarer Patient:innen je Gruppe im Zeitverlauf, Abbildung 8). Es werden daher Gewichte für KG1 und KG2 für jeden Beobachtungszeitpunkt bestimmt. Somit ergeben sich die synthetischen Kontrollgruppen KG1 als Äquivalent zur IG1 und KG2 als Äquivalent zur IG2. Die Zielgrößen für die Risikoadjustierung der Gesamtpopulation setzen sich wie folgt zusammen:

- Soziodemographische Faktoren: Alter und Geschlecht
- Krankheitsspezifische Morbidität/Komorbidity: CDAI, RADAI, FFbH, ACR/EULAR Remission
- Allgemeine Morbidität/Komorbidity: EQ5D, PHQ9

Für die mit Routinedaten verknüpfte Teilpopulation wird darüber hinaus die allgemeine Morbidität nach dem Elixhauser-Score [19,20], unter Verwendung von Gewichten für die Morbiditätsgruppen [21], auf Basis der kodierten stationären und ambulanten Diagnosen sowie die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage im Jahr vor Einschreibung einbezogen. Stationäre Diagnosen gingen vollständig in das Verfahren ein. Ambulante Diagnosen wurden nur berücksichtigt, wenn eine Diagnose mindestens zweimal im Jahr vor der Einschreibung kodiert wurde. Zur Vermeidung einer doppelten Erfassung der Morbidität über die Elixhausergruppen und die Daten aus der ärztlichen Dokumentation wurden die Elixhausergruppen für rheumatoide Erkrankungen sowie Depression ausgeschlossen.

2.7 Regressionsanalysen

Zur Kontrolle für nichtbeobachtbare Störfaktoren, wird mithilfe einer Difference-in-Differences-Regression (DiD) eine weitere Risikoadjustierung durchgeführt. DiD ermöglicht über die Nutzung des „potential-outcome-frameworks“ [22] die Messung des (kausalen) Effekts einer Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe. Über die Abbildung der Entwicklung der Zielgrößen, welche eingetreten wäre, wenn Patient:innen der Interventionsgruppen nicht an VERhO teilgenommen hätten, wird der Effekt für die IG1 und IG2 geschätzt. Hierbei zerlegt das DiD Modell den Effekt in eine zeitliche Veränderung (Δ_2) sowie eine Veränderung der Zielgrößen in der jeweiligen Interventionsgruppe (Δ_3).

Der (kausale) Effekt durch VERhO drückt sich in der Differenz aus Δ_3 und Δ_2 in der Strecke Δ_1 aus (Abbildung 3).

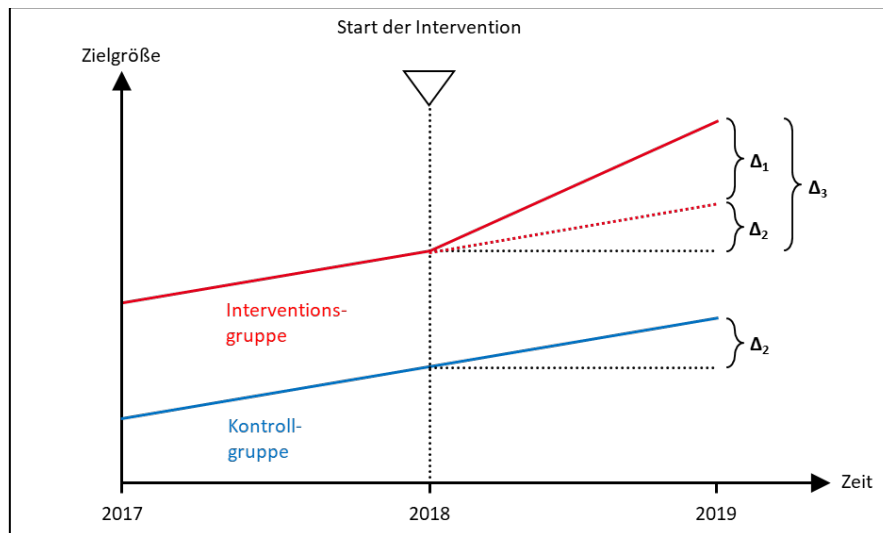


Abbildung 3 Beispielhafte Darstellung des Difference-in-Differences Ansatzes

Voraussetzung für die unverzerrte Messung ist die Parallelität der Zielgrößen im Beobachtungszeitraum vor der Intervention. Da aufgrund der Einschreibung in VERhO kein expliziter Vorzeitraum vorhanden ist, wird angenommen, dass die Parallelität von IG1 und IG2 zur jeweiligen Kontrollgruppe über die vorgelagerte Risikoadjustierung mittels Entropy Balancing erreicht wird:

- Informationsbedarf/Informationsstand nach OENAT
- Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR
- Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP
- Krankheitsaktivität nach CDAI
- Krankheitsaktivität nach RADAI
- Funktionskapazität nach FFbH
- Lebensqualität nach EQ5D
- Depression nach PHQ9
- Remission nach DAS28-ESR/CRP

Für die mit Routinedaten verknüpfte Teilstichprobe werden zusätzlich ökonomische Outcomes betrachtet:

- Kosten für die ambulante Versorgung
- Kosten für die stationäre Versorgung
- Kosten für Arzneimittel
- Kosten für Heil-/Hilfsmittel
- Kosten für Krankengeld
- Gesamtkosten inkl. Projektkosten für VERhO
- Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage

3. Ergebnisse der Evaluation

3.1 Allgemeine Programmkenzahlen

3.1.1 Anzahl der rekrutierten Patient:innen je Praxis

Insgesamt wurden medizinische Daten von 46 Ärzt:innen aus 26 rheumatologische Praxen Patient:innen für das Projekt VERhO ausgewertet. Durchschnittlich wurden je Praxis 14 Patient:innen für die neue Deeskalation (IG1), 20 Patient:innen für die Gruppe mit bestehender Deeskalation (IG2) und 21 Patient:innen für die Kontrollgruppe rekrutiert, wobei die Hälfte der teilnehmenden Praxen weniger als 7 Patient:innen für IG1, 6 Patient:innen für IG2 sowie 10 Patient:innen für die Kontrollgruppe stellen. Auffallend ist hierbei die Rekrutierungsaktivität einzelner Praxen. Beispielsweise besteht der Beitrag von Praxis 12 fast ausschließlich aus Patient:innen für die Kontrollgruppe, während Praxis 21 und 24 nahezu ausschließlich für die Gruppe der bestehenden Deeskalation Patient:innen rekrutiert haben. Auffallend ist zudem Praxis 4, eine große Gemeinschaftspraxis, welche für insgesamt 37,2% des Datensatzes steht.

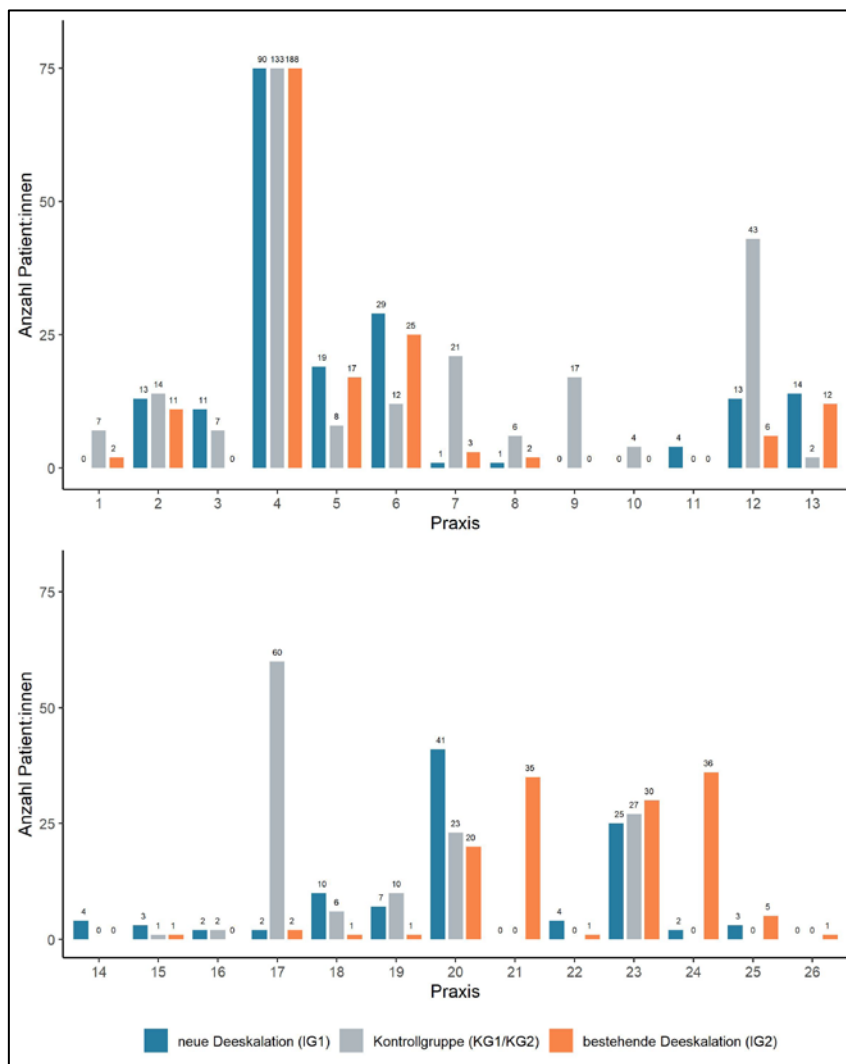


Abbildung 4 Rekrutierungsaktivität je Praxis

3.1.2 Ausgewertete Patient:innenpopulation

Die Gesamtpopulation umfasst insgesamt 1104 Patient:innen, die im Zeitraum von Juli 2018 bis September 2020 rekrutiert wurden. Insgesamt wurden 752 Patient:innen über die Software RheMIT dokumentiert, Daten zu 352 Patient:innen wurden ausschließlich über die Vorgängersoftware RheumaDok erfasst (Abbildung 5). Im Durchschnitt wurden 42 Patient:innen pro Monat in das Projekt VERhO eingeschrieben, wobei sich die Rekrutierungsaktivität zwischen den Gruppen unterscheidet. Die Kontrollgruppe bildet mit 403 Patient:innen den größten Anteil, gefolgt von der IG2 mit 399 Patient:innen. Mit 298 rekrutierten Patient:innen bildet die Interventionsgruppe 1 „neue Deeskalation“ den kleinsten Teil der rekrutierten Patient:innen. Bei vier Patient:innen war keine Zuordnung zu einer der Gruppen in den Daten erkennbar.

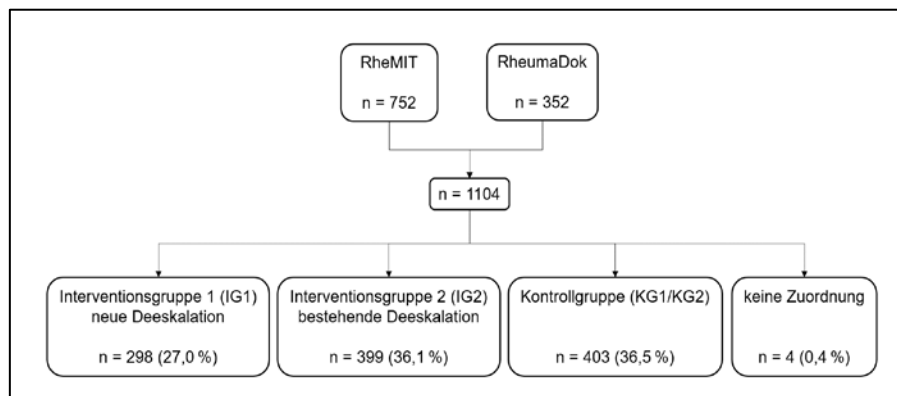


Abbildung 5 Flussdiagramm der Gesamtpopulation

Abbildung 6 zeigt die Anzahl der beobachtbaren Patient:innen je Interventions- bzw. Kontrollgruppe im Zeitverlauf. Es wird deutlich, dass die Anzahl der Patient:innen aufgrund der bis 6 Monate vor Ende der Versorgungsphase des Projekts stattfindenden Rekrutierung mit steigender Nachbeobachtungszeit abnimmt. Nach 6 Monaten sind 239 Patient:innen für die IG1 „neue Deeskalation“, 321 Patient:innen für die IG2 „bestehende Deeskalation“ sowie 291 Patient:innen für die Kontrollgruppe beobachtbar. Nach 15 Monaten sind noch 195 Patient:innen für die IG1, 266 Patient:innen für die IG2 bzw. 243 Patient:innen für die KG beobachtbar. Insgesamt konnten 62 Patient:innen der IG1, 69 Patient:innen der IG2 sowie 79 Patient:innen der KG für den vollen Zeitraum von 27 Monaten nach Einschreibung beobachtet werden.

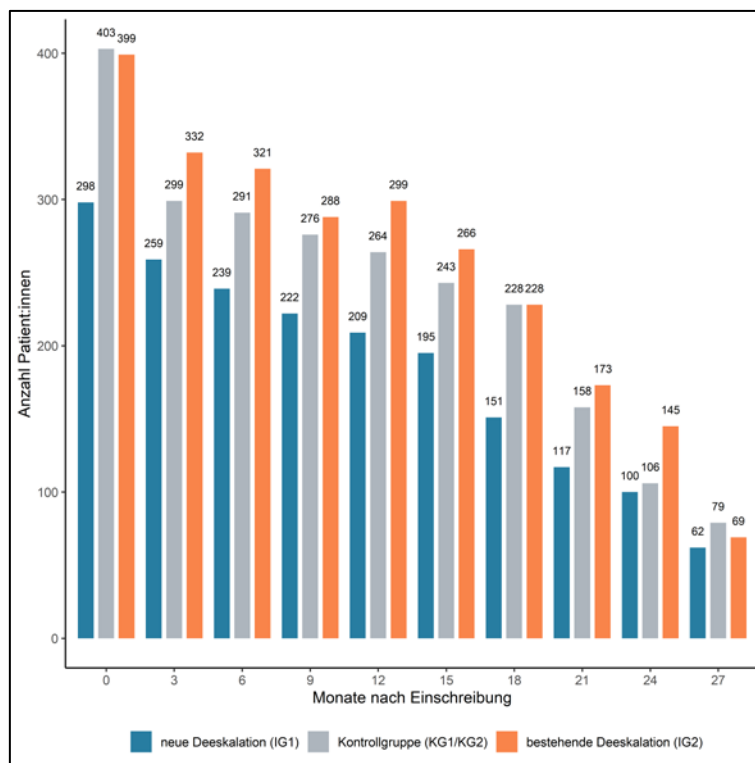


Abbildung 6 Anzahl beobachtbarer Patient:innen je Gruppe im Zeitverlauf

Durchschnittlich sind Patient:innen mit neu erfolgter Deeskalation (IG1) 58 Jahre alt, zu 75,8% weiblich und bereits seit 9,1 Jahren an RA erkrankt. Die Gruppe der Patient:innen in bestehender Deeskalation (IG2) ist mit durchschnittlich 60 Jahren etwas älter und mit einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 10 Jahren länger erkrankt als die Patient:innen der IG1. Der Anteil weiblicher Patient:innen ist vergleichbar. Die Kontrollgruppe weist ungewichtet ein mittleres Alter der Patient:innen von 61 Jahren mit einem Anteil von 79,5% an weiblichen Patient:innen auf. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patient:innen der Kontrollgruppe beläuft sich auf 9,6 Jahre.

Die mit Routinedaten verknüpfte Teilpopulation umfasst insgesamt 367 Patient:innen, die im Zeitraum von Juli 2018 bis September 2020 rekrutiert wurden (Abbildung 7). Für die Teilpopulation befinden sich in der IG1 „neue Deeskalation“ 105 Patient:innen. Die IG2 „bestehende Intervention“ bildet mit 146 Patient:innen den größten Anteil, gefolgt von der Kontrollgruppe mit 116 Patient:innen.

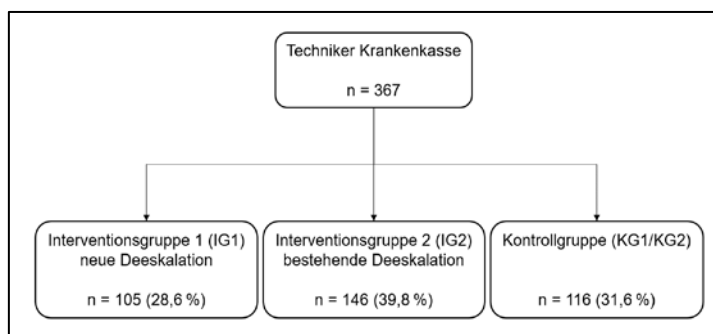


Abbildung 7 Flussdiagramm der mit Routinedaten verknüpften Teilstichprobe

Abbildung 8 zeigt die Anzahl der beobachtbaren Patient:innen je Gruppe im Zeitverlauf für die mit Routinedaten verknüpfte Teilstichprobe. Nach 6 Monaten sind 81 Patient:innen

für die IG1 „neue Deeskalation“, 112 Patient:innen für die IG2 „bestehende Deeskalation“ sowie 87 Patient:innen für die Kontrollgruppe beobachtbar. Nach 15 Monaten umfassen die Gruppen noch 73, 99 sowie 81 Patient:innen. Insgesamt konnten 23 Patient:innen der IG1, 30 Patient:innen der IG2 sowie 33 Patient:innen der Kontrollgruppe für den vollen Zeitraum von 27 Monaten nach Einschreibung beobachtet werden.

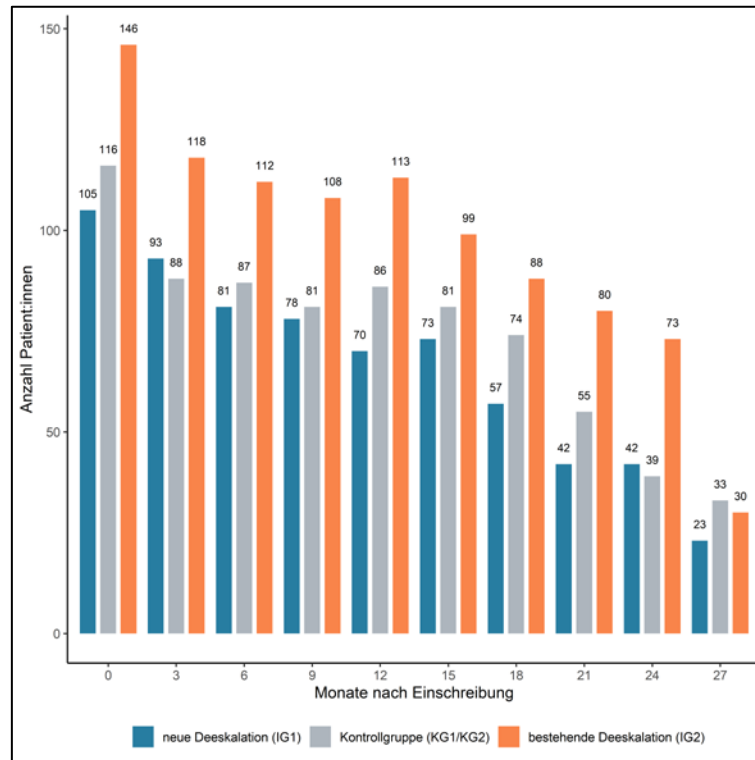


Abbildung 8 Anzahl beobachtbarer Patient:innen für Teilstichprobe im Zeitverlauf

Die Populationscharakteristika der mit Routinedaten verknüpften Teilpopulation stellen sich wie folgt dar. Durchschnittlich sind Patient:innen mit neu erfolgter Deeskalation (IG1) 56 Jahre alt, zu 83,7% weiblich und bereits seit 9,6 Jahren an RA erkrankt. Die Gruppe der Patient:innen in bestehender Deeskalation (IG2) ist mit durchschnittlich 59 Jahren etwas älter und mit einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 8,8 Jahren kürzer erkrankt als die Patient:innen der IG1. Der Anteil weiblicher Patientinnen ist mit 68,3% geringer. Die Kontrollgruppe weist ungewichtet ein mittleres Alter der Patient:innen von 59 Jahren mit einem Anteil von 77,5% an weiblichen Patientinnen auf. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patient:innen der Kontrollgruppe beläuft sich auf 10 Jahre.

3.1.3 Verteilung auf unterschiedliche Arzneimitteltherapien

Die Verteilung der Patient:innen auf die verschiedenen Arzneimitteltherapien zeigt bei Einschreibung starke Tendenzen zur Verwendung einer Monotherapie. Insgesamt befinden sich 437 Patient:innen in csDMARD Monotherapie, 255 in bDMARD Monotherapie sowie 55 in tsDMARD Monotherapie. 224 Patient:innen erhalten eine Kombinationstherapie aus einem csDMARD mit b/tsDMARD. Patient:innen mit Kombinationstherapie innerhalb einer Wirkstoffklasse stellen die Minderheit dar (14 Patient:innen mit Kombination von zwei csDMARDs, 2 mit Kombination von zwei bDMARDs). Die übrigen Patient:innen wiesen keine (neue) Verschreibung bei Einschreibung für ein DMARD auf.

Patient:innen der IG1 „neue Deeskalation“ befinden sich mehrheitlich in csDMARD Monotherapie (44%) oder Kombination mit bDMARDs bei Einschreibung (27,2%). Im Gegensatz dazu ist der Anteil von Patient:innen der IG2 „bestehende Deeskalation“ in

csDMARD Monotherapie mit 34,3% etwas geringer. Fast ein Drittel der rekrutierten Patient:innen der IG2 entfällt auf die bDMARD Monotherapie (30,3%). Der Anteil von Patient:innen in Kombinationstherapie mit cs/ts/bDMARD ist für die IG2 mit 18,5% um 8,7 Prozentpunkte geringer als in für die Patient:innen der IG1 (Abbildung 9). Die KG weist mit einem Anteil von 41,4% der Patient:innen in csDMARD Monotherapie große Ähnlichkeit zur IG1 auf. Der Anteil von Patient:innen in bDMARD Monotherapie ist in der KG mit 20,6% einerseits um 3,5 Prozentpunkte höher als in der IG1, jedoch um 9,7 Prozentpunkte geringer als in der IG2. Der Anteil von Patient:innen in Kombinationstherapie mit cs/ts/bDMARD beträgt in der KG 17,1% und stellt damit den kleinsten Anteil dieser Therapieform im Vergleich zur IG1 und IG2 dar (27,2%/18,5%).

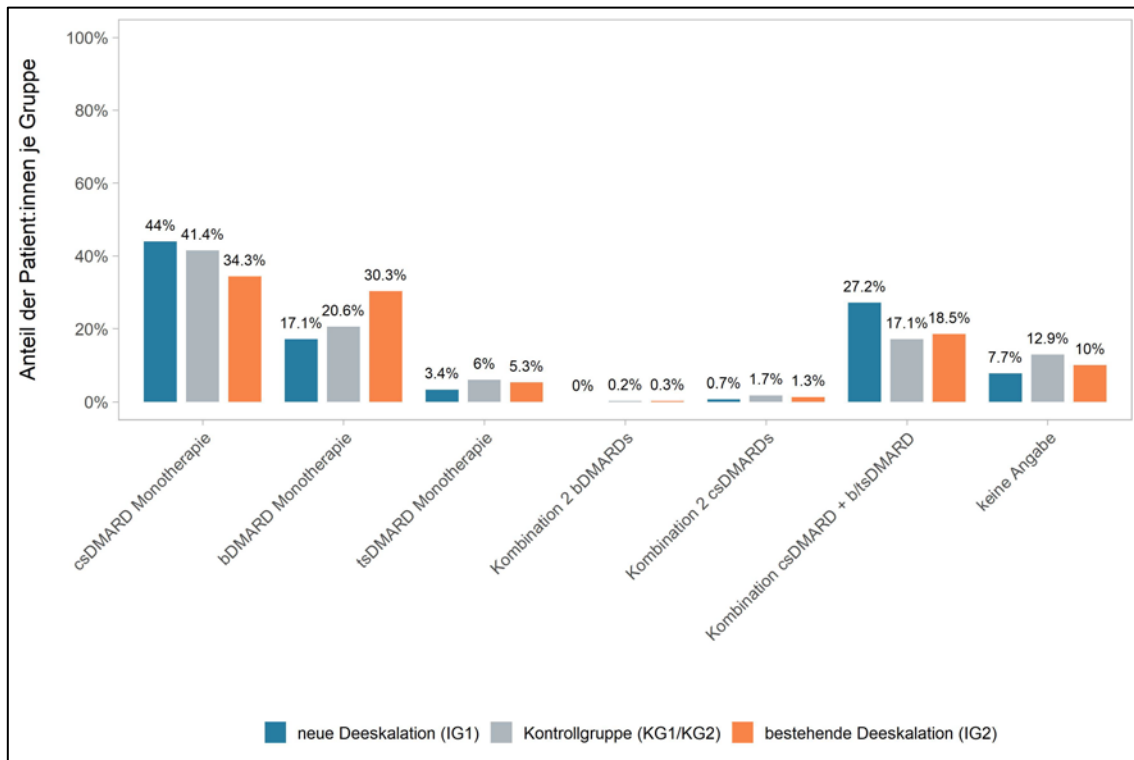


Abbildung 9 Anteil Patient:innen je Gruppe nach Therapieform

3.1.4 Patient:innen in Deeskalation und Deeskalationsstrategien

Informationen zur gewählten und durch die Ärzt:innen dokumentierten Deeskalationsstrategie liegen für 97% der beobachtbaren Patient:innen aus IG1 und IG2 bei Einschreibung vor und können daher als vollständig angesehen werden. Insgesamt entfallen 93% der Patient:innen in IG1 und 90% der Patient:innen in IG2 mit dokumentierter Deeskalationsstrategie auf Strategie 1 „freie Titrierung“. Strategie 2 wurde bei 3% der Patient:innen in IG1 und bei 6% der Patient:innen in IG2 angewandt. Die verbliebenen Strategien 3,4 und 5 wurden nur vereinzelt angewandt. Für je 3 (1%) Patient:innen aus IG1 wurde jeweils die Strategie 3 oder 5 gewählt. Strategie 4 wurde bei keinem Patient:innen aus IG1 angegeben. Für IG2 wurde bei einem Patient:innen Strategie 5 angewandt, Strategie 3 oder 4 wurde nicht gewählt. Folglich entfällt eine stratifizierte Auswertung nach Deeskalationsstrategie.

Ein alternativer Ansatz besteht in der Beobachtung möglicher Dosisanpassungen bei der Medikation mit cs/b/tsDMARDs. Auf Grundlage der 1104 Patient:innen aus der medizinischen Dokumentation wird deutlich, dass bei 68,8% der Patient:innen mit neuer Deeskalation (IG1) und 58,9% der Patient:innen mit bestehender Deeskalation Reduktionen im Vergleich zum vorherigen Betreuungstermin im Beobachtungszeitraum

durchgeführt wurden. Allerdings fällt nach dieser Methode auch auf, dass bei 32,3% der Patient:innen in der Kontrollgruppe Dosisreduktionen beobachtbar sind.

Die durchschnittliche Reduktion der Dosierung für Patient:innen mit Dosisreduktion zwischen zwei aufeinanderfolgenden Betreuungsterminen betrug für csDMARDs bei Patient:innen der IG1 36%, für Patient:innen in bestehender Deeskalation (IG2) 39% und 42% in der Kontrollgruppe. bDMARDs wurden durchschnittlich um 34% (IG1), 31% (IG2) und 42% (KG) reduziert. Wirkstoffe aus der Gruppe der tsDMARDs wiesen die höchsten prozentualen Reduktionen für alle Gruppen auf. Die Dosierung der tsDMARDs wurde bei Patient:innen mit neuer Deeskalation durchschnittlich um 55% reduziert. Für Patient:innen in bestehender Deeskalation betrug die Reduktion 54%, in der Kontrollgruppe 69%.

3.1.5 Informationsbedarf nach OENAT

Mithilfe des OENAT wird der Informationsbedarf der eingeschriebenen Patient:innen untersucht. Dieser wird bezogen auf allgemeine Informationen zu der rheumatischen Erkrankung, sowie die Einschätzung der Wichtigkeit von zusätzlichen Informationen in den Dimensionen „Umgang mit Schmerz“, „Bewegung“, „Gefühle“, „die rheumatische Erkrankung“, „die Behandlungen von Angehörigen von Gesundheitsberufen“ sowie „selbst durchführbare Behandlungen“ abgefragt und zu einem Summenscore (0-156: je höher, desto größerer Informationsbedarf) zusammengefasst [23].

Der Informationsbedarf nach OENAT wird alle 12 Monate erhoben. Zur Einschreibung ergibt sich für die Gesamtpopulation ein mittlerer OENAT Wert von 84,4 für die IG 1 „neue Deeskalation“ und ein Wert von 85,5 für die Kontrollgruppe (KG1). Im Zeitverlauf zeigt sich nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Informationsbedarf von 76 für IG1 und 84,1 für die KG1 ($p < 0,1$). Nach 24 Monaten ist der Informationsbedarf immer noch nominal höher für die IG1 als für die KG1, jedoch nicht mehr statistisch signifikant (IG1: 74,4 / KG1: 83,4).

Patient:innen in bestehender Deeskalation (IG2) weisen bei Einschreibung einen durchschnittlichen Informationsbedarf von 82,4 auf, welcher sich nach 12 Monaten auf durchschnittlich 77,8 ($p < 0,01$) verbessert hat. Für Patient:innen der KG2 zeigt sich bei Einschreibung ein durchschnittlicher Informationsbedarf von 85,6, welcher nach 12 Monaten auf 87,8 ansteigt ($p < 0,01$). Der Informationsbedarf der IG2 verbessert sich nach 24 Monaten weiter auf 69,5 im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 80,1.

Innerhalb der mit Routinedaten verknüpften Teilpopulation konnten keine statistisch signifikanten Differenzen für den Vergleich zwischen IG1 und KG1 festgestellt werden. Zwischen IG2 und KG2 bestehen hingegen bereits bei Rekrutierung größere Unterschiede, die nicht durch das Balancing ausgeglichen werden konnte. Folglich zeigen sich für alle Evaluationszeitpunkte statistisch signifikante Differenzen zwischen IG2 und KG2 (Anhang - Tabelle 1).

3.1.6 Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung nach ZAPA

Der Fragebogen zur Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung (ZAPA) ist ein Kurzfragebogen, bestehend aus vier Fragestellungen. Patient:innen werden bezüglich ihrer subjektiven Einschätzungen zu den Punkten „Vertrauen zu Ärzt:innen“, „Qualität und Ausmaß der Informationen“, „Beteiligung an medizinischen Entscheidungen“ und „Qualität der Behandlung“ befragt. Diese Antworten können auf einer vierstufigen Skala die Ausprägungen von 0 bis 3 annehmen. Mögliche Antworten zur Beurteilung des Vertrauens zu Ärzt:innen können Ausprägungen von „ja, ich habe großes Vertrauen (3)“ bis „nein, ich habe kein Vertrauen (0)“ annehmen. Zur Messung der Zufriedenheit ist der Wertebereich von „sehr zufrieden (3)“ bis „sehr unzufrieden (0)“ definiert. Abschließend wird die Qualität der Behandlung im Allgemeinen im Wertebereich von „sehr hoch (3)“ bis „sehr gering (0)“ von Patient:innen eingeschätzt.

Insgesamt wurden 1190 Fragebögen an die teilnehmenden Praxen verteilt. Davon konnten 577 Fragebögen erfasst werden, was einer Rücklaufquote von 48,5% entspricht. Insgesamt haben 417 Frauen (72,4%) und 132 Männer (22,9%) den Fragebogen beantwortet. 26 Personen (4,7%) haben keine Angabe über ihr Geschlecht gemacht. Der größte Anteil der Fragebögen (222/38,5%) wurde im zweiten Jahr der Teilnahme an VERhO ausgefüllt. In etwa jeder zehnte Fragebogen (12,7%) wurde im Lauf des ersten Teilnahmejahres ausgefüllt. 162 Patient:innen (28,1%) wurden im dritten Jahr der Teilnahme an VERhO befragt. Für 120 Fragebögen (20,7%) war keine Zuordnung des Befragungszeitpunktes möglich.

Insgesamt ist die Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung für alle befragten Patient:innen über alle erhobenen Merkmale sehr hoch mit Mittelwerten von 2,81 für das Vertrauen in behandelnde Ärzt:innen, 2,80 für Qualität und Ausmaß der Informationen sowie 2,82 für die Zufriedenheit mit der Beteiligung an medizinischen Entscheidungen. Die durchschnittliche allgemeine Behandlungsqualität wurde mit 2,80 von möglichen 3 Punkten ebenfalls sehr hoch eingeschätzt.

Eine Stratifizierung nach Gruppenzugehörigkeit (IG1, IG2, KG) zeigte keine Auffälligkeiten der durchschnittlichen Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung zwischen den Gruppen. Männliche Patienten und Patient:innen ohne Angabe des Geschlechts weisen eine sehr ähnliche Einschätzung der Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung auf. Weibliche Patientinnen zeigen im Durchschnitt leicht geringere Werte in allen Bereichen. Die Stratifizierung nach Altersgruppen zeigt höhere Werte der Zufriedenheit bei älteren Patient:innen. Es konnten keine Auffälligkeiten in Bezug auf die Zufriedenheit mit der ambulanten Versorgung und der Dauer der Teilnahme an VERhO festgestellt werden.

3.2 Medizinische Zielgrößen

Der folgende Abschnitt beinhaltet die Ergebnisse der Evaluation in Bezug auf die medizinischen Zielgrößen. Hierbei werden für jede Zielgröße die Interventionsgruppen mit der jeweiligen Kontrollgruppe im Vergleich dargestellt. Im Anschluss folgen die inferenzstatistischen Ergebnisse des Vergleichs auf Basis der Difference-in-Differences-Regressionen. Eine tabellarische Darstellung der deskriptiven Ergebnisse ist in Abschnitt 4.2.10 zu finden. Die vollständigen Ergebnisse der inferenzstatistischen Analysen befinden sich im Anhang (Anhang - Tabelle 2-5).

3.2.1 Krankheitsaktivität nach DAS28 und CDAI

Die Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR basiert auf der Messung der Anzahl der druckschmerzhaften sowie geschwollenen Gelenke, der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Patient:innen, sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (erythrocyte sedimentation rate = ESR). Die Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP basiert hingegen auf dem C-reaktiven Protein als Entzündungsparameter. Der Wertebereich beider Scores liegt zwischen 0 (keine Aktivität) und 10 (sehr hohe Aktivität) [6,15]. Im Rahmen der Studie stellen die Veränderungen des DAS28 die primären Zielgrößen dar. Als Ergänzung zum DAS28 wird die Krankheitsaktivität zusätzlich nach CDAI ausgewertet. Hierbei handelt es sich um den Clinical Disease Activity Index, welcher anstelle der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder des C-reaktiven Proteins die medizinische Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Rheumatolog:innen berücksichtigt. Der CDAI ist definiert für den Wertebereich von 0 (keine Aktivität) bis 76 (hohe Aktivität) [24]. Eine Übersicht über den Verlauf der Krankheitsaktivität nach DAS28ESR/CRP sowie nach CDAI im Zeitverlauf ist in Tabelle 2 und in Abbildung 10 dargestellt.

Bei Einschreibung liegt die durchschnittliche Krankheitsaktivität aller Gruppen nach DAS28-ESR und nach DAS28-CRP unterhalb des Grenzwertes für Remission. Im Zeitverlauf zeigt sich ein leichter Anstieg der Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR in der IG1 „neue Deeskalation“ von jeweils 2,0 (bei Einschreibung) auf 2,2 nach 6 und 15 Monaten bzw. 2,4

nach 27 Monaten. Keine der gemessenen Unterschiede zwischen IG1 und KG1 im DAS28-ESR sind im Zeitverlauf statistisch signifikant verschieden. Ein geringfügiger Unterschied konnte für die Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP nach 15 Monaten zugunsten der IG1 beobachtet werden (2,0 vs. 2,1 $p < 0,1$). Inferenzstatistisch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen IG1 und KG1 im Zeitverlauf festgestellt werden.

Patient:innen mit bestehender Deeskalation (IG2) weisen bereits bei Einschreibung eine signifikant verschiedene Krankheitsaktivität zur KG2 in beiden DAS28-Scores auf, welche durch die Risikoadjustierung mittels Balancing nicht vollständig ausgeglichen werden konnte. So ist der durchschnittliche Wert des DAS28-ESR bei Einschreibung 2,5 für die IG2 und 2,1 für die KG2. Im Zeitverlauf zeigen sich weiterhin statistisch signifikante Unterschiede, z.B. bei 15 Monaten (2,6 vs. 2,3 $p < 0,05$), die jedoch lediglich das unterschiedliche Ausgangsniveau widerspiegeln. Für die Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP können im Zeitverlauf ebenfalls geringe statistisch signifikante Unterschiede zwischen IG2 und KG2 festgestellt werden (Monat 6: 2,3 vs. 2,6 ($p < 0,1$), Monat 27 (1,8 vs. 2,3 ($p < 0,01$)). Unter Kontrolle für die Ausgangsunterschiede zeigen die inferenzstatistischen Analysen statistisch signifikante Unterschiede für DAS28-CRP nach 27 Monaten für den Vergleich von IG2 zu KG2 von -0,42 Scorepunkten, welche jedoch vor dem Hintergrund der geringen Beobachtungszahl zurückhaltend interpretiert werden sollte.

Für die Krankheitsaktivität nach CDAI ergibt sich ein ähnliches Bild (Tabelle 2, Abbildung 10). Während die Risikoadjustierung die Unterschiede bei Einschreibung zwischen IG1 „neue Deeskalation“ nahezu vollständig ausgleicht, liegen IG2 „bestehende Deeskalation“ und KG2 3,3 Scorepunkte auseinander. Im Gegensatz zu beiden DAS28-Scores, überschreiten die Mittelwerte des CDAI aller Gruppen bereits ab Monat 6 den Grenzwert für Remission von 2,8. 15 Monate nach Einschreibung beträgt der durchschnittliche CDAI 3,9 für die IG1, 4,1 für die KG1, 7,1 für die IG2 und 5,2 für die KG2. 27 Monate nach Einschreibung ist die durchschnittliche Krankheitsaktivität nach CDAI für IG1 und KG1 Gruppen deutlich angestiegen (IG1: 5,9, KG1: 6,4), wohingegen der CDAI für IG2 auf 3,0 im Vergleich zur KG2 mit 4,8 sinkt. Unter Kontrolle für die Ausgangsunterschiede ist die Entwicklung des CDAI im Zeitverlauf nicht signifikant verschieden zwischen der IG1 und der KG1. Für den Vergleich von IG2 und KG2 sind die Unterschiede ab Monat 15 statistisch signifikant, diese Auffälligkeit sollte jedoch unter Berücksichtigung der reduzierten Beobachtungszahl zurückhaltend interpretiert werden.

Ähnliche Verläufe der drei Zielgrößen sind auch für die Teilpopulation beobachtbar (Anhang - Abbildung 5-7). Nach Kontrolle für die Ausgangsunterschiede konnte weder für den Vergleich von IG1 zu KG1 noch für IG2 zu KG2 ein statistisch signifikanter Effekt der Teilnahme an VERhO festgestellt werden.

Tabelle 2 Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR, DAS28-CRP und CDAI

	Gesamtpopulation									
	IG1	n	KG1	n	p-Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p-Wert ¹
DAS28-ESR										
Einschreibung	2,0	244	2,0	332	0,758	2,5	322	2,1	332	0,000 ***
Monat 6	2,2	191	2,2	226	0,999	2,6	243	2,4	226	0,120
Monat 15	2,2	155	2,3	189	0,533	2,6	200	2,3	189	0,020 **
Monat 27	2,4	51	2,8	57	0,105	2,1	39	2,5	57	0,067 *
DAS28-CRP										
Einschreibung	1,9	271	1,9	339	0,611	2,3	351	2,0	339	0,003 ***

Akronym: VERhO

Förderkennzeichen: 01NVF16007

Monat 6	2,0	207	2,1	238	0,350	2,3	278	2,6	238	0,095	*
Monat 15	2,0	174	2,1	212	0,086	*	2,3	230	2,3	212	0,963
Monat 27	2,2	60	2,5	74	0,168	1,8	65	2,2	74	0,003	***
CDAI											
Einschreibung	2,6	290	2,5	390	0,850	6,9	388	3,6	390	0,000	***
Monat 6	3,5	232	4,1	274	0,147	7,0	315	7,5	274	0,629	
Monat 15	3,9	185	4,1	233	0,616	7,1	263	5,2	233	0,036	**
Monat 27	5,9	62	6,3	78	0,758	3,0	68	4,8	78	0,029	**

¹entspricht t-Test der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

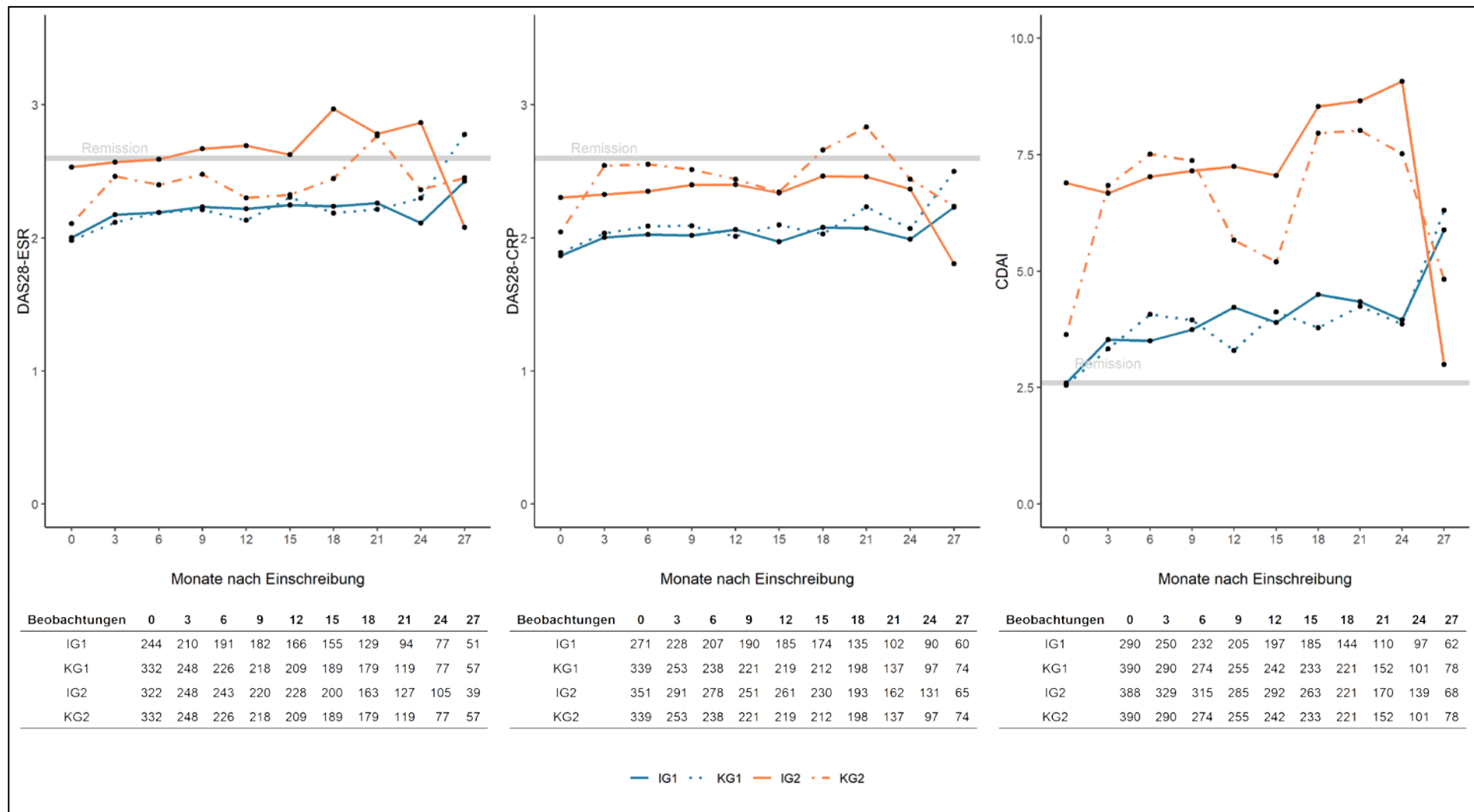


Abbildung 10 Krankheitsaktivität im Zeitverlauf

3.2.2 Remission

DAS28-Remission

Der Anteil von Patient:innen in Remission, d.h. ein DAS28-ESR Wert von kleiner 2,6, variiert im Zeitverlauf. Bei Einschreibung befinden sich 80,3% der IG1 in Remission nach DAS28-ESR. Für die IG2 ergibt sich ein Anteil von 72,0% bei Einschreibung. Im Zeitverlauf sinkt der Anteil für beide Gruppen (nach 6 Monaten: IG1: 70,3%, KG1: 70,7%, IG2: 64,6%, KG2: 62,0%). Nach 15 Monaten befinden sich noch mehr als zwei Drittel der Patient:innen aus IG1 in Remission. Für KG1 beträgt der Anteil 65,8%. Für die IG2 beträgt der Anteil der Patient:innen in Remission noch 61,0% und für KG2 64,5% (Abbildung 11). Nach 27 Monaten sinkt der Anteil von Patient:innen in Remission auf 52,9% in IG1. Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich für die KG1 mit 51,5%. Für die IG2 hingegen zeigt sich ein Anstieg auf 74,4%, wohingegen sich ein Absinken auf 60,1% in der KG2 abzeichnet.

Wird die Remission auf Grundlage des DAS28-CRP bestimmt, zeigt sich ein ähnlicher Verlauf. Insgesamt ist der Anteil von Patient:innen in Remission hier jedoch höher. Bei Einschreibung sind 91,5% der IG1, 92,9% der KG1, 82,1% der IG2 sowie 87,5% der KG2 in Remission nach DAS28-CRP. Analog zu der Entwicklung beim DAS28-ESR sinkt der Anteil zunächst für alle Gruppen nach 6 Monaten ab (IG1: 79,2%, KG1: 81,8%, IG2: 75,9%, KG2: 70,4%) Nach 15 Monaten befinden sich immer noch mehr als vier von fünf Patient:innen der IG1 und KG1 in Remission. Der Kontrast zwischen IG2 und KG2 verstärkt sich hingegen im Zeitverlauf, sodass nach 15 Monaten 75,2% der Patient:innen der IG2 und nur 67,6% der KG2 in Remission nach DAS28-CRP sind (Abbildung 11). Am Ende der Beobachtungszeit (27 Monate) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Anteils von Patient:innen in Remission nach DAS28-CRP für IG1 (75%) und KG1 (67,4%). Im Gegensatz steigt der Anteil von Patient:innen in Remission für IG2 auf 92,3%. Der Unterschied zu KG2 (72,6%) ist statistisch signifikant ($p < 0,01$).

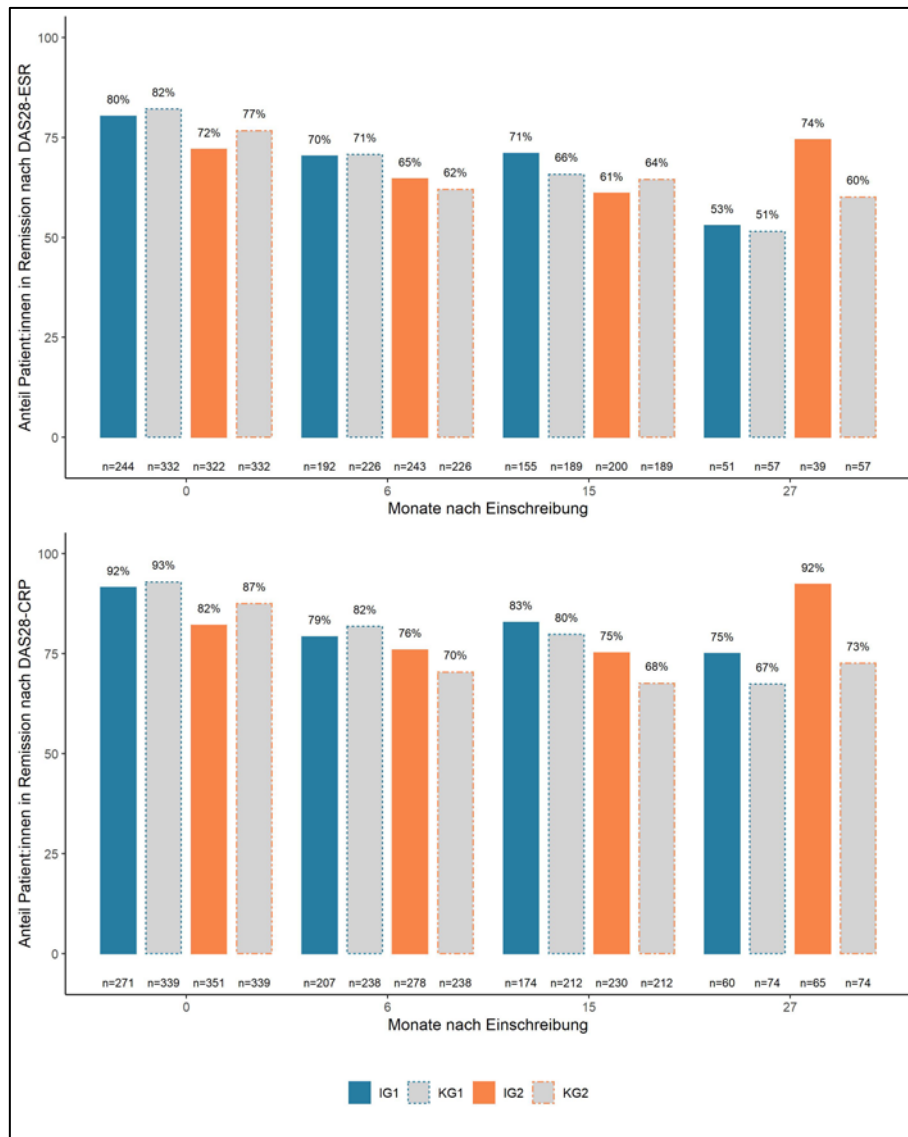


Abbildung 11 Anteil der Patient:innen in Remission nach DAS28-ESR/CRP im Zeitverlauf

Für die inferenzstatistische Analyse wurde das Vorhandensein einer Remission nach DAS28-ESR, DAS28-CRP und CDAI zusammengefasst und dichotomisiert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen IG1 und KG1 waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (Anhang - Tabelle 2, Anhang - Tabelle 3). Für IG2 konnte nach 27 Monaten im Vergleich zur KG2 eine um 15 Prozentpunkte erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Remission festgestellt werden ($p < 0.05$).

Bei der Teilpopulation ergibt sich für IG1 und KG1 bzw. für IG2 und KG2 ein ähnlicher Verlauf (Anhang-Abbildung 1-2). Für alle Gruppen nimmt der Anteil an Patient:innen in Remission im Zeitverlauf ab. Eine Ausnahme stellt der letzte Evaluationszeitraum nach 27 Monaten dar. Die Aussagekraft der Unterschiede ist jedoch aufgrund der geringen Beobachtungszahl begrenzt.

ACR/EULAR-Remission

Eine Remission nach den Boole'schen Kriterien der ACR/EULAR ist definiert als das Vorhandensein von maximal je einem geschwollenen oder druckschmerzhaften Gelenk, einem CRP-Wert von kleiner oder gleich 1 und einer selbsteingeschätzten

Krankheitsaktivität der Patient:innen auf einer 10-Punkte Skala von kleiner oder gleich 1 [25].

Bei Einschreibung erfüllen 75,8% der Patient:innen in der IG1 und 75,0% der Patient:innen in der KG1 das Kriterium. Für IG2 kann ein Anteil von 62,9% beobachtet werden. Im Vergleich weisen 70,2% der Patient:innen der KG2 eine Remission nach ACR/EULAR auf. 6 Monate nach Einschreibung ist der Anteil von Patient:innen in Remission für alle Gruppen geringer (IG1: 65,2%, KG1: 61,1%, IG2: 59,2%, KG2: 52,0%) und bleibt nach 15 Monaten für alle Gruppen konstant (IG1: 63,8%, KG1: 64,9%, IG2: 59,0%, KG2: 54,2%). Am Ende der Beobachtungszeit befinden sich noch 55,9% der IG1 und 48,2% der KG1 in Remission, während in der IG2 und KG2 sich 84,6% bzw. 58,0% in Remission befinden. Im Zeitverlauf wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen IG1 und KG1 beobachtet. Hingegen bestehen bereits bei Einschreibung Unterschiede zwischen IG2 und KG2, welche nicht vollständig durch das Balancing ausgeglichen werden konnten. Im Zeitverlauf zeigen sich daher geringe statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen. Der Verlauf in der Teilpopulation ist weitestgehend ähnlich, zeigt aber einen insgesamt größeren Anteil von Patienten in Remission nach ACR/EULAR im Zeitverlauf (Anhang - Tabelle 1).

3.2.3 Anzahl Patient:innen mit Flare

Ein Flare (Schub) ist im Rahmen der Studie definiert als der Verlust der Remission, d.h. ein Anstieg der Krankheitsaktivität nach DAS28 um mehr als 1,2 Scorepunkte für Patient:innen in Remission oder um mehr als 0,6 Scorepunkte für Patient:innen mit einem DAS28 \geq 3.2. Aufgrund der Erfassung des DAS28 nach ESR sowie CRP werden die Anteile der Patient:innen mit Flare auf Grundlage beider Scores dargestellt. Für die Evaluation wurde jeweils die Änderung der Krankheitsaktivität in Relation zum vorherigen Betreuungstermin als Maß für die Bestimmung eines Flares herangezogen.

Insgesamt ist der Anteil von Patient:innen mit Flare im Beobachtungszeitraum gering (Abbildung 12). Für den Zeitpunkt 6 Monate nach Einschreibung kann bei 6,2% der IG1 und 4,5% der KG1 ein Flare nach DAS28-ESR beobachtet werden. Für IG2 beträgt der Anteil von Patient:innen mit Flare nach DAS28-ESR 6,0% im Vergleich zu 4,9% in der KG2. 15 Monate nach Einschreibung beträgt der Anteil von Patient:innen mit Flare für die IG1 6,4% und für die KG1 5,0%. Für die IG2 und die KG2 zeigt sich jeweils ein geringerer Anteil an Patient:innen mit Flare nach DAS28-ESR (IG2: 2,9%, KG2: 4,4%). Nach 27 Monaten zeigt sich in der IG1 der höchste Anteil von Patient:innen mit Flare nach DAS28-ESR (11,8%). Im Vergleich beträgt der Anteil in der KG1 zum Zeitpunkt nach 27 Monaten 16,4%. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant verschieden. Für die IG2 und die KG2 beträgt der Anteil von Patient:innen mit Flare nach DAS28-ESR nach 27 Monaten 0% bzw. 13,7%. Der Unterschied ist statistisch signifikant auf dem 5-Prozent-Niveau.

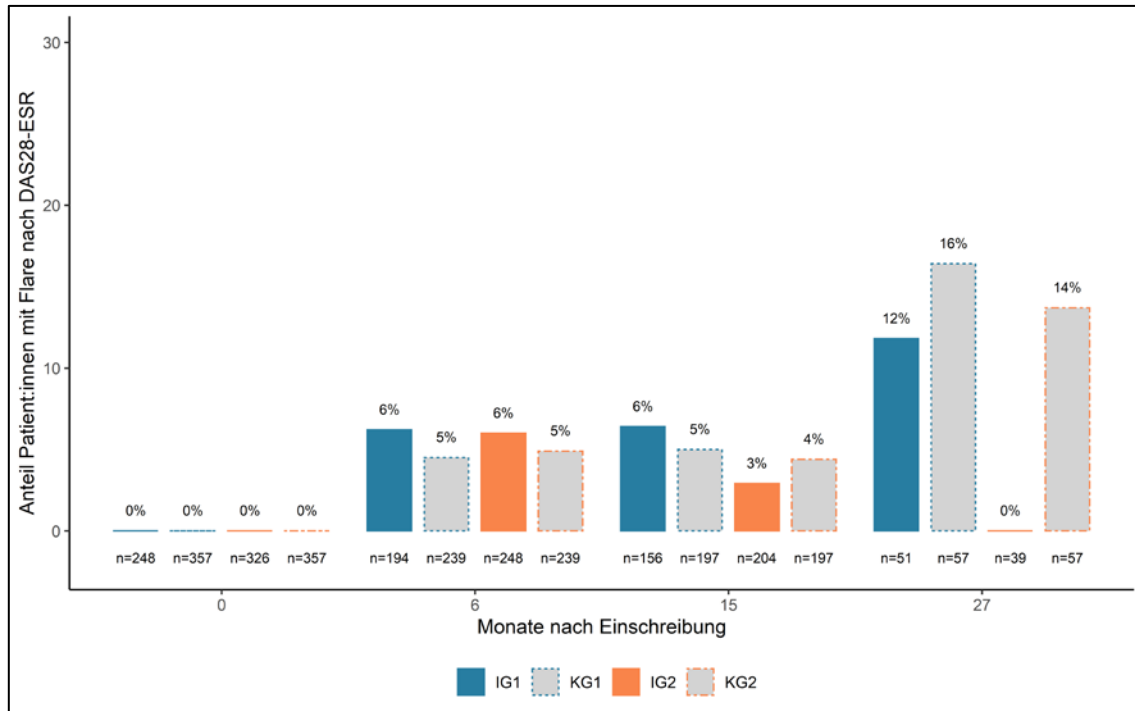


Abbildung 12 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 ESR im Zeitverlauf

Wird für die Definition des Flares der DAS28-CRP zugrunde gelegt, können für alle Gruppen ähnlich geringe Anteile von Patient:innen mit Flare nach 6 Monaten beobachtet werden (IG1: 5,6%, KG1: 5,2%, IG2: 4,5%, KG2: 6,5%). Nach 15 Monaten beträgt der Anteil 4,0% für die IG1, 4,1% für die KG1, 2,3% für die IG2 und 3,7% für die KG2 (Abbildung 13). Am Ende des Beobachtungszeitraums weisen 6,7% der IG1 und 6,9% der KG1 einen Flare auf. Der Anteil von Patient:innen mit Flare nach DAS28-CRP liegt für die IG2 mit 1,5% etwas geringer als für die KG2 mit 5,6%. Keiner der Unterschiede zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant. Gleiches gilt für die Teilpopulation.

Auch im Rahmen der inferenzstatistischen Analysen lassen sich weder für die Gesamt- noch für die Teilpopulation statistisch signifikante Effekte nach Kontrolle für Ausgangsunterschiede zwischen den Gruppen identifizieren.

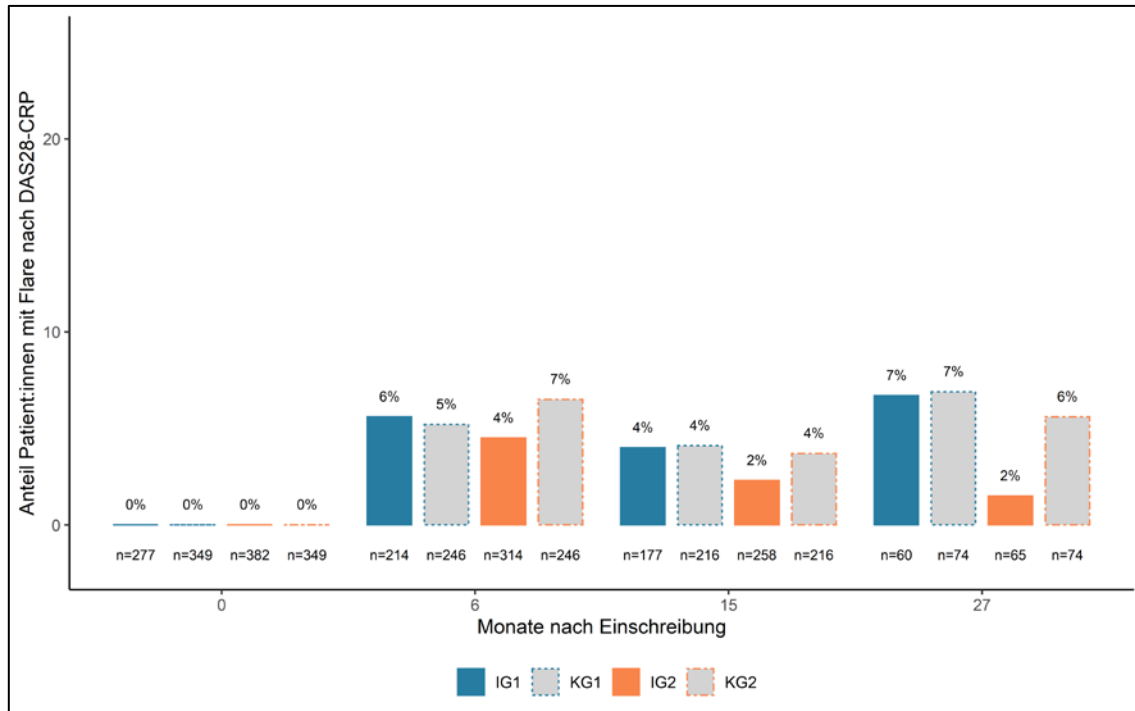


Abbildung 13 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 CRP im Zeitverlauf

3.2.4 Selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach RADAI

Die Krankheitsaktivität nach RADAI basiert auf fünf Fragen zu der bisherigen Aktivität, Druckempfindlichkeit/Schwellung, Schmerzen sowie einer Einschätzung des Gesundheitszustandes insgesamt und wird durch den Patient:innen ausgefüllt. Der Wertebereich ist von 0 (keine Aktivität) bis 10 (sehr hohe Aktivität) definiert [23].

Für Patient:innen in neuer Deeskalation (IG1) als auch in bestehender Deeskalation (IG2) weist die durchschnittliche Krankheitsaktivität nach RADAI im gesamten Zeitverlauf einen weitestgehend konstanten und gleichzeitig parallelen Verlauf zur jeweiligen Kontrollgruppe auf (Abbildung 14). Insgesamt ist die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität der Gesamtpopulation im Durchschnitt mit weniger als 2 von 10 Punkten sehr gering. Die Unterschiede zwischen IG1 und KG1 sind im Zeitverlauf nicht statistisch signifikant verschieden. Obwohl die Krankheitsaktivität der IG2 und KG2 ebenfalls im Zeitverlauf gering ist, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nach 15 Monaten (IG2: 1,9, KG2: 2,4, $p < 0.01$). Die Teilpopulation zeigt einen ähnlichen Verlauf bei leicht geringerer Krankheitsaktivität ohne statistisch signifikante Unterschiede im gesamten Betrachtungszeitraum.

Inferenzstatistisch konnten unter Berücksichtigung der Ausgangsunterschiede keine signifikanten Unterschiede zwischen IG1 und KG1 im Zeitverlauf festgestellt werden. Nach 15 Monaten zeigt sich für den Vergleich zwischen IG2 und KG2 eine geringere Krankheitsaktivität nach RADAI mit einer Effektgröße von -0,47 Scorepunkten ($p < 0.05$).

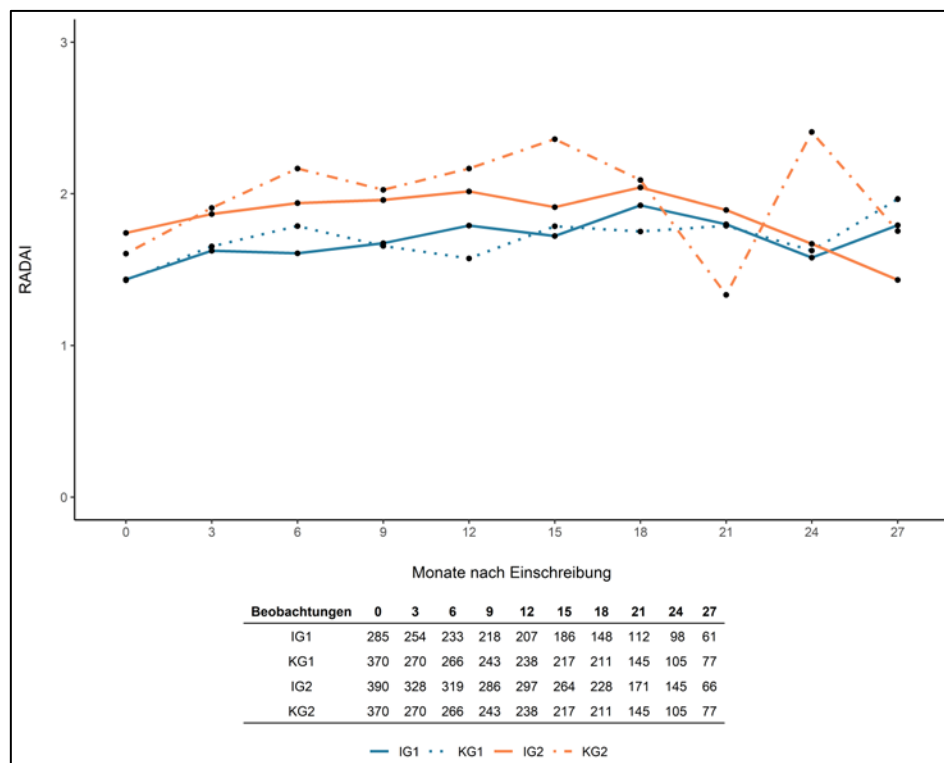


Abbildung 14 Krankheitsaktivität nach RADAI im Zeitverlauf

3.2.5 Funktionskapazität nach FFbH

Die Funktionskapazität nach FFbH wird mithilfe von 18 Fragen zu Tätigkeiten des täglichen Lebens bestimmt und ist für den Wertebereich von 0 (keine Funktionskapazität) bis 100 (maximale Funktionskapazität) definiert.

Die Funktionskapazität nach FFbH sollte im Projekt VERhO regelhaft nach der Einschreibung alle 12 Monate erhoben werden, wobei in der Praxis eine Erhebung alle 3 Monate durchgeführt wurde (Abbildung 15). Bei Einschreibung betrug die durchschnittliche Funktionskapazität für Patient:innen der IG1 als auch der KG1 89 Punkte. Die durchschnittliche Funktionskapazität der IG2 betrug durchschnittlich 86 Punkte sowie 87 Punkte für die KG2. Nach 12 Monaten als auch nach 24 Monaten zeigen sich nur geringfügige Veränderungen in allen vier Gruppen (IG1: 88/89 Punkte, KG1: 89/88 Punkte, IG2: 85/85 Punkte, KG2: 86/84 Punkte).

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen festgestellt werden (Anhang - Tabelle 2-3). Für die Teilpopulation zeigt sich ein ähnlicher Verlauf (Anhang - Tabelle 4-5).

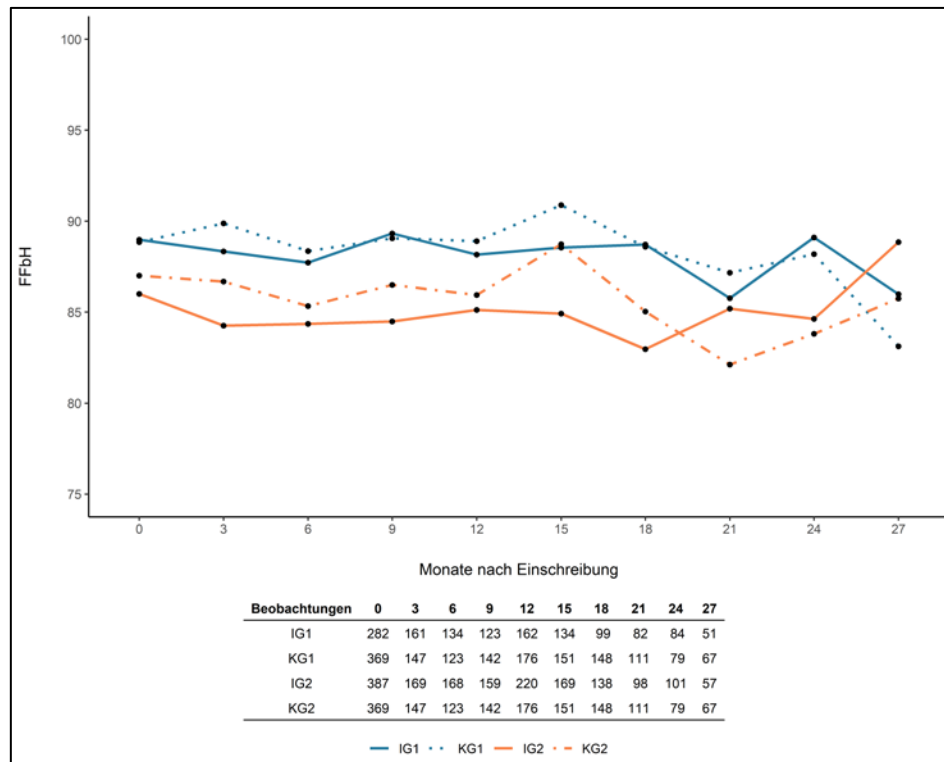


Abbildung 15 Funktionskapazität nach FFbH im Zeitverlauf

3.2.6 EQ5D-3L

Der Fragebogen zur Lebensqualität nach EQ5D-3L umfasst fünf Items mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten zu den Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, allgemeinen Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Aus den Einzelangaben ergibt sich der krankheitsübergreifende EQ-5D-Score, wobei 1 für perfekte Gesundheit und alle Werte darunter für schlechtere Gesundheitszustände stehen. Der Zustand „Tod“ hat einen Wert von 0 [27].

Alle Gruppen zeigen eine weitestgehend parallele Entwicklung in der Lebensqualität nach EQ-5D (Abbildung 16). Insgesamt weisen Patient:innen in der Gesamtpopulation sehr hohe durchschnittliche Werte nach EQ-5D bei Einschreibung auf (IG1: 0,91, KG1: 0,91, IG2: 0,89, KG2: 0,90), die sich über den Zeitverlauf kaum verändern. Eine Ausnahme bildet der Anstieg der durchschnittlichen Lebensqualität der IG2 nach 27 Monaten auf 0,92 im Vergleich zu 0,88 der KG2 ($p < 0,05$). Inferenzstatistisch konnten unter Kontrolle für die Ausgangsunterschiede weder für die IG1 noch die IG2 statistisch signifikante Unterschiede zu den jeweiligen Kontrollgruppen festgestellt werden.

In der mit Routinedaten verknüpften Teilpopulation zeigt sich ein ähnlicher Verlauf. Auch inferenzstatistisch konnte für keinen der Gruppenvergleiche unter Kontrolle der Ausgangsunterschiede ein statistisch signifikanter Effekt durch die Teilnahme an VERhO identifiziert werden.

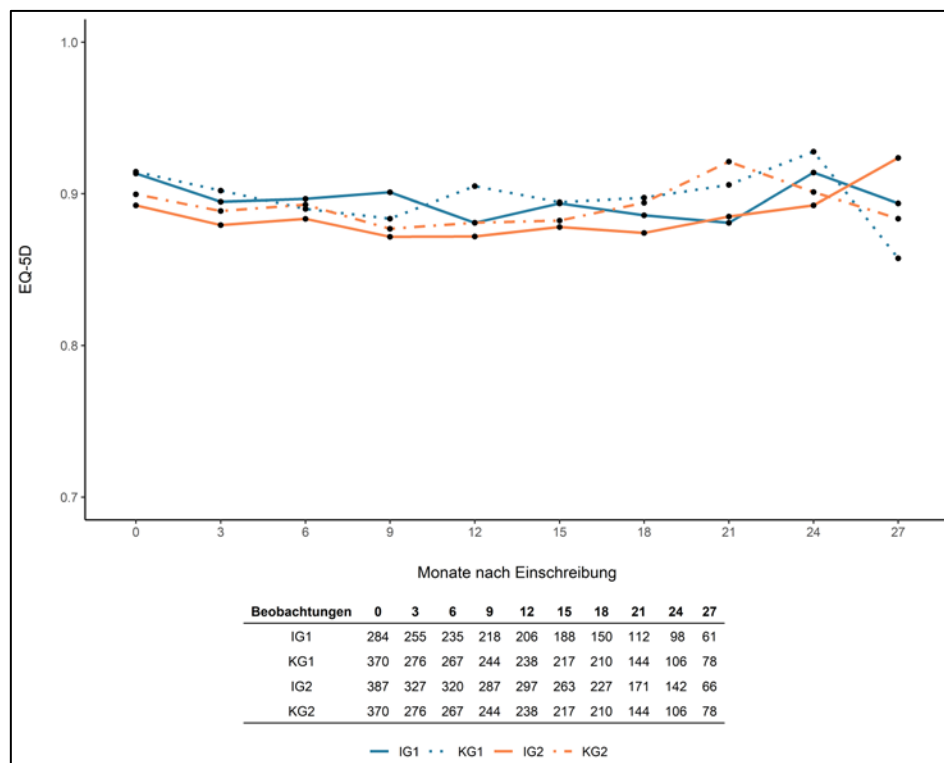


Abbildung 16 Lebensqualität nach EQ5D im Zeitverlauf

3.2.7 PHQ9

Mithilfe des PHQ9 Fragebogens wird die Depressivität mithilfe von neun Fragen zu Symptomen und deren Häufigkeit gemessen und in einem Summenwert zusammengefasst. Der Wertebereich ist von 1 (minimale depressive Symptomatik) bis 27 (schwere depressive Symptomatik) definiert [28].

Die Entwicklung der durchschnittlichen Depressivität nach PHQ9 im Zeitverlauf ist in Abbildung 17 dargestellt. Im Durchschnitt weisen die Patient:innen der Gesamtpopulation über Interventions- und Kontrollgruppen hinweg nur eine minimale depressive Symptomatik auf [28]. Bei Einschreibung in das Projekt VERhO beträgt die durchschnittliche Depressivität 3,8 für Patient:innen in der IG1 und 3,9 für Patient:innen in der IG2. Die KG1 weist eine durchschnittliche Depressivität von 3,8, die KG2 von 4,0 bei Einschreibung auf. Im Zeitverlauf schwankt die durchschnittliche Depressivität leicht im minimalen Bereich von 4 Scorepunkten. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 27 Monaten sinkt die durchschnittliche Depressivität in allen Gruppen leicht ab (IG1: 3,5, KG1: 3,4, IG2: 3,3, KG2: 3,3).

Für die Teilnahme am Projekt VERhO zeigen sich im Zeitverlauf auch inferenzstatistisch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der depressiven Symptomatik zwischen den Interventionsgruppen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe. Innerhalb der Teilpopulation zeigt sich eine ähnliche Entwicklung.

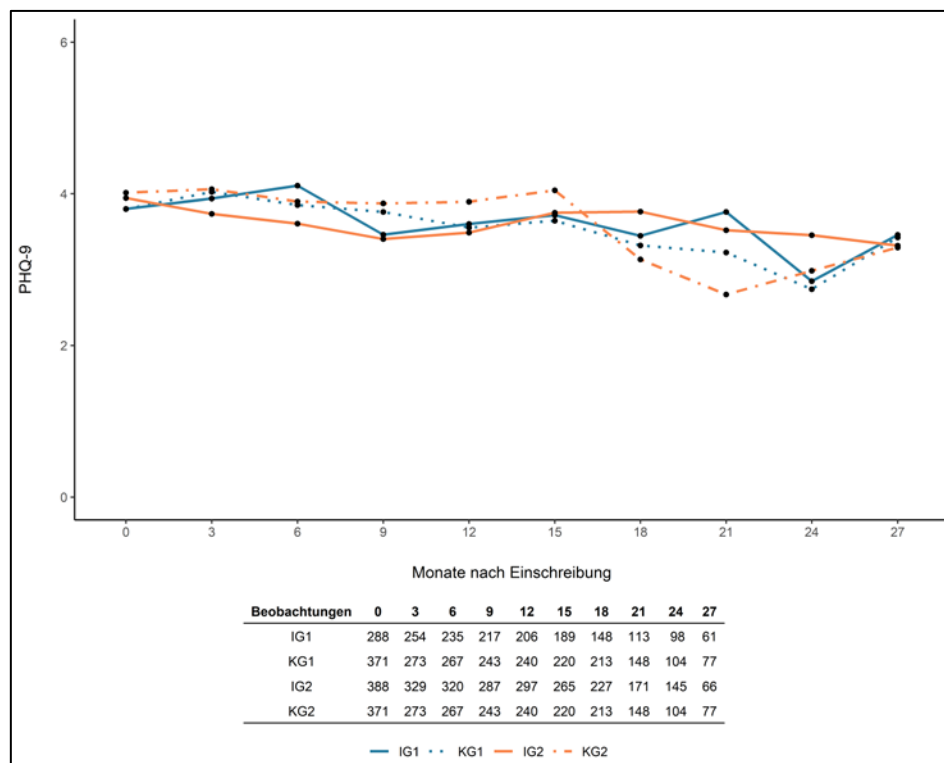


Abbildung 17 Depressivität nach PHQ9 im Zeitverlauf

3.2.8 RAMRIS Score MRT Hand

Durch eine frühe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie, lassen sich die klinischen Ergebnisse der rheumatoiden Arthritis (RA) deutlich verbessern. Entzündliche und destruierende Gelenkveränderungen können mittels Magnetresonanztomographie (MRT) früher als durch die alleinige klinische Untersuchung und die konventionelle Röntgendiagnostik detektiert werden.

Im Bereich der MRT ist die gebräuchlichste Wertungs-Methode derzeit der Omeract-RAMRIS-Score [29–32]. Mittels RAMRIS lässt sich die jeweilige Schwere der Synovitis, Gelenkerosion und Knochenödemen nach Volumen, Ausmaß und Aktivität beurteilen. Dieser Score wurde vielfach in Studien im Kontext der Vorhersagekraft des Krankheitsverlaufs angewendet. Nach Beendigung der Behandlungsphase konnten durchgeführte MRT Untersuchungen der Hand mittels Omeract-RAMRIS Score durch das Universitätsklinikum Erlangen ausgewertet und analysiert werden. Empfohlen wurde, die MRT-Bilder mittels 1.5Tesla MRT unter Anwendung der folgenden Sequenzen für den Extremitäten-Scanner (Hand-Spule): [Cor T1, 2D GE, STIR] und [Axial T1, STIR] durchzuführen, da somit die beste Bildqualität zu erwarten war.

Insgesamt liegen von 34 Patient:innen Aufnahmen vor. Von 7 Patient:innen waren zusätzliche follow-up Aufnahmen (Verlaufsaufnahmen nach 1 Jahr) vorhanden. Bei 3 Patienten wurden HWS, Wirbelsäule bzw. Ellenbogen abgebildet und waren somit nicht Gegenstand der Untersuchung. Bei 2 Patienten waren die MRT Aufnahmen aufgrund nicht komplett abgebildeter Gelenkstrukturen bzw. Aufnahmequalität nicht auswertbar. Eine Auswertung bzgl. RAMRIS Score erfolgte von 29 Patienten mit jeweils 1 MRT sowie bei 7 Patienten zusätzlich eine follow-up Aufnahme. 10 Patient:innen (34%) hatten initial keine Synovitis vorliegen (Range = 0). 19 Patient:innen (66%) wiesen dagegen eine milde (Range 1-5) Synovitis auf. 14 Patient:innen (48%) hatten initial keine Erosion (Grade 0). 15 Patient:innen (52%) hatten initial einen niedrigen Score (Range 1- 7) bzgl. Nachweis von

Erosionen. 23 Patient:innen (79%) wiesen initial einen Grad 0 sowie 6 Patienten (21%) einen niedrigen Nachweis (Range von 1-3) bzgl. Knochenödem auf.

Bezogen auf die Gesamtpopulation, ist eine Differenzierung nach Interventions- und Kontrollgruppen aufgrund der geringen Datenmenge sowie der noch geringeren Anzahl an Verlaufsaufnahmen nicht möglich.

3.2.9 Zahl und Intensität der Nebenwirkungen

Insgesamt zeigen sich nur sehr wenige unerwünschte Nebenwirkungen im Zeitverlauf. Von den insgesamt 58 erfassten Nebenwirkungen über alle Patient:innen waren 5 leicht, 17 mittelschwer und 16 als schwer gekennzeichnet. Bei den übrigen 20 erfassten Nebenwirkungen wurden keine Angaben über die Schwere gemacht. 19 Patient:innen der IG1, 19 Patient:innen der IG2 sowie 17 Patient:innen der Kontrollgruppe zeigten unerwünschte Effekte im Zeitverlauf. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl der unerwünschten Nebenwirkungen ist der Indikator nicht aussagekräftig.

3.2.10 Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Tabelle 3 Mittelwerte der medizinischen Zielgrößen

	IG1	n	KG1	n	p-Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p-Wert ¹
Alter	58,6	298	58,6	403	1,000	59,9	397	60,0	403	0,946
Weiblich	75,8%	297	76,1%	402	0,908	74,6%	398	72,7%	402	0,545
Erkrankungsdauer (RA)	9,1	298	9,2	403	0,886	10,0	399	9,1	403	0,125
ACR/EULAR Remission										
Einschreibung	75,8%	260	75,0%	322	0,823	62,9%	364	70,2%	322	0,049 **
Monat 6	65,2%	207	61,1%	227	0,375	59,2%	299	52,0%	227	0,095 *
Monat 15	63,8%	177	64,9%	199	0,823	59,0%	249	54,2%	199	0,298
Monat 27	55,9%	59	48,2%	72	0,385	84,6%	65	58,0%	72	0,001 ***
Remission DAS28-ESR										
Einschreibung	80,3%	244	82,1%	332	0,582	72,0%	322	76,7%	332	0,184
Monat 6	70,3%	192	70,7%	226	0,928	64,6%	243	62,0%	226	0,552
Monat 15	71,0%	155	65,8%	189	0,301	61,0%	200	64,5%	189	0,475
Monat 27	52,9%	51	51,5%	57	0,877	74,4%	39	60,1%	57	0,143
Remission DAS28-CRP										
Einschreibung	91,5%	271	92,9%	339	0,506	82,1%	351	87,5%	339	0,053 *
Monat 6	79,2%	207	81,8%	238	0,493	75,9%	278	70,4%	238	0,155
Monat 15	82,8%	174	79,8%	212	0,451	75,2%	230	67,6%	212	0,074 *
Monat 27	75,0%	60	67,4%	74	0,333	92,3%	65	72,6%	74	0,003 ***
Remission CDAI										
Einschreibung	64,8%	290	66,8%	390	0,588	61,1%	388	56,9%	390	0,247
Monat 6	54,7%	232	53,5%	274	0,775	51,7%	315	46,6%	274	0,216
Monat 15	51,4%	185	49,7%	233	0,738	48,3%	263	40,0%	233	0,062 *
Monat 27	43,5%	62	31,8%	78	0,152	55,9%	68	42,1%	78	0,095 *
Flare DAS28-ESR										
Einschreibung	0,0%	248	0,0%	357	.	0,0%	326	0,0%	357	.
Monat 6	6,2%	194	4,5%	239	0,444	6,0%	248	4,9%	239	0,590
Monat 15	6,4%	156	5,0%	197	0,559	2,9%	204	4,4%	197	0,424
Monat 27	11,8%	51	16,4%	57	0,486	0,0%	39	13,7%	57	0,016 **
Flare DAS28-CRP										
Einschreibung	0,0%	277	0,0%	349	.	0,0%	382	0,0%	349	.
Monat 6	5,6%	214	5,2%	246	0,831	4,5%	314	6,5%	246	0,281
Monat 15	4,0%	177	4,1%	216	0,932	2,3%	258	3,7%	216	0,365
Monat 27	6,7%	60	6,9%	74	0,949	1,5%	65	5,6%	74	0,206
DAS28-ESR										
Einschreibung	2,0	244	2,0	332	0,758	2,5	322	2,1	332	0,000 ***
Monat 6	2,2	191	2,2	226	0,999	2,6	243	2,4	226	0,120
Monat 15	2,2	155	2,3	189	0,533	2,6	200	2,3	189	0,020 **

	IG1	n	KG1	n	p-Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p-Wert ¹		
Monat 27	2,4	51	2,8	57	0,105	2,1	39	2,5	57	0,067	*	
DAS28-CRP												
Einschreibung	1,9	271	1,9	339	0,611	2,3	351	2,0	339	0,003	***	
Monat 6	2,0	207	2,1	238	0,350	2,3	278	2,6	238	0,095	*	
Monat 15	2,0	174	2,1	212	0,086	*	2,3	230	2,3	212	0,963	
Monat 27	2,2	60	2,5	74	0,168	1,8	65	2,2	74	0,003	***	
CDAI												
Einschreibung	2,6	290	2,5	390	0,850	6,9	388	3,6	390	0,000	***	
Monat 6	3,5	232	4,1	274	0,147	7,0	315	7,5	274	0,629		
Monat 15	3,9	185	4,1	233	0,616	7,1	263	5,2	233	0,036	**	
Monat 27	5,9	62	6,3	78	0,758	3,0	68	4,8	78	0,029	**	
EQ5D												
Einschreibung	0,91	284	0,91	370	0,901	0,89	387	0,90	370	0,456		
Monat 6	0,90	235	0,89	267	0,624	0,88	320	0,89	267	0,410		
Monat 15	0,89	188	0,89	217	0,957	0,88	263	0,88	217	0,741		
Monat 27	0,89	61	0,86	78	0,167	0,92	66	0,88	78	0,056	*	
PHQ9												
Einschreibung	3,8	288	3,8	371	0,995	3,9	388	4,0	371	0,803		
Monat 6	4,1	235	3,9	267	0,477	3,6	320	3,9	267	0,336		
Monat 15	3,7	189	3,6	220	0,842	3,8	265	4,0	220	0,378		
Monat 27	3,5	61	3,4	77	0,960	3,3	66	3,3	77	0,968		
FFbH												
Einschreibung	89,0	282	88,9	369	0,907	86,0	387	87,0	369	0,382		
Monat 12	88,2	162	88,9	176	0,651	85,1	220	85,9	176	0,611		
Monat 24	89,1	84	88,2	79	0,716	84,6	101	83,8	79	0,753		
RADAI												
Einschreibung	1,4	285	1,4	370	0,953	1,7	390	1,6	370	0,205		
Monat 6	1,6	233	1,8	266	0,198	1,9	319	2,2	266	0,115		
Monat 15	1,7	186	1,8	217	0,667	1,9	264	2,4	217	0,008	***	
Monat 27	1,8	61	2,0	77	0,516	1,4	66	1,8	77	0,190		
OENAT												
Einschreibung	84,4	285	85,5	353	0,695	82,4	385	85,6	353	0,262		
Monat 12	76,0	153	84,1	163	0,056	*	77,8	234	87,8	163	0,009	***
Monat 24	74,4	76	83,4	66	0,176	69,5	101	80,1	66	0,101		

¹entspricht t-Test für kardinale Zielgrößen bzw. χ^2 -Test für binäre Zielgrößen der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

3.3 Ökonomische Zielgrößen

Zur Untersuchung der ökonomischen Zielgrößen der mit Routinedaten verknüpften Teilstichprobe erfolgte ein Vergleich der Kosten 12 Monate vor der Einschreibung (Vorjahr) mit den Kosten 12 Monate nach der Einschreibung (Jahr 1), sowie der Kosten der Monate 13 bis 24 nach Einschreibung (Jahr 2) aus Perspektive der GKV. Die Zuordnung der zeitraumbezogenen Kosten (stationäre Kosten, Krankengeld, Rehabilitation/Kuren) erfolgt im Falle von Überschneidungen zweier Intervalle bezogen auf die Anzahl der Tage im jeweiligen Intervall. Ambulante Kosten werden auf Grundlage des Datums der Abrechnung der Gebührenordnungsleistung zugeordnet. Eine tabellarische Darstellung der deskriptiven Ergebnisse befindet sich im Abschnitt 4.3.7. Detaillierte Ergebnisse zu den inferenzstatistischen Analysen befinden sich im Anhang (Anhang - Tabelle 4-5). Es ist für alle Kostenarten festzustellen, dass die Ergebnisse für Jahr 2 aufgrund geringer Fallzahlen kaum Aussagekraft haben.

3.3.1 Gesamtkosten

Die Gesamtkosten der Versorgung ergeben sich aus der Summe der Kosten für die ambulante und stationäre Versorgung, der Kosten für Arzneimittel, der Kosten für Heil- und Hilfsmittel, der Kosten für Krankengeld sowie der projektbezogenen zusätzlichen Vergütung der behandelnden Rheumatolog:innen.

Die beobachteten Gesamtkosten betragen im Jahr vor der Einschreibung 11.879€ je Patient:in in der IG1 und 12.493€ je Patient:in in der KG1. In beiden Gruppen stiegen die Gesamtkosten nach 12 Monaten auf 12.373€ (IG1) bzw. 14.287€ (KG1) an. Für Patient:innen mit bestehender Deeskalation (IG2) betragen die durchschnittlichen Gesamtkosten im Jahr vor der Einschreibung 10.322€ je Patient:in, während in der KG2 Gesamtkosten von 12.929€ beobachtet wurden. Ein Jahr nach der Einschreibung stiegen die durchschnittlichen Gesamtkosten je Patient:in in der IG2 auf 11.098€ an, während sie in der KG2 auf 16.431€ anstiegen. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen der IG1 und der KG1 identifiziert werden. Die Unterschiede zwischen IG2 und der KG2 waren bereits im Vorjahr trotz erfolgter Risikoadjustierung statistisch signifikant verschieden (Anhang - Tabelle 4-5).

Nach Kontrolle für die Ausgangsunterschiede zeigt sich für beide Gruppen für Jahr 1 ein negativer Koeffizient von -2527€ beim Vergleich von IG1 und KG1 sowie -1922€ beim Vergleich von IG2 und KG2. Keiner der Effekte war statistisch signifikant. Für den Vergleich von Vorjahr mit Jahr 2 zeigt sich ein geringerer Unterschied von -1037€ beim Vergleich von IG1 und KG1 sowie stark erhöhte Gesamtkosten von durchschnittlich zusätzlich 6708€ je Patient:in beim Vergleich von IG2 und KG2 ($p < 0.01$).

Eine Sensitivitätsanalyse auf Grundlage von winsorisierter Gesamtkosten (5%-Niveau) zur Berücksichtigung möglicher Ausreißer zeigte deskriptiv als auch inferenzstatistisch ähnliche Ergebnisse (Anhang - Tabelle 6).

3.3.2 Kosten für die ambulante Versorgung

Die Kosten für die ambulante Versorgung wurden durch Multiplikation der abgerechneten EBM-Punkte mit dem gültigen Orientierungswert des jeweiligen Abrechnungsjahres bestimmt [33].

Im Jahr vor Einschreibung betragen die Kosten der ambulanten Versorgung durchschnittlich 2099€ für Patient:innen der IG1 sowie 2102€ für Patient:innen der KG1. Ein Jahr nach der Einschreibung waren die Kosten nahezu unverändert. Es zeigte sich eine marginale Reduktion der Kosten der ambulanten Versorgung auf durchschnittlich 1952€ je Patient:in in der IG1, während sich die Reduktion in KG1 auf 1992€ belief. Patient:innen der IG2 weisen im Vorjahr durchschnittliche Kosten der ambulanten Versorgung von 2241€ auf, welche nach Jahr 1 konstant blieben. Im Vergleich hierzu stiegen die

durchschnittlichen Kosten der KG2 im Vergleich zum Vorjahr (2105€) minimal auf 2152€ an.

Unter Kontrolle für die Ausgangsunterscheide zeigen sich für den Vergleich der Kosten von Jahr 1 durchschnittliche sinkende ambulante Kosten durch die Teilnahme an VERhO von -210€ für IG1 und -64€ für IG2. Für den Vergleich der Kosten von Jahr 2 zeigt sich eine Reduktion der Kosten für IG1 von durchschnittlich -69€ und ein Anstieg der Kosten von durchschnittlich +1109€ für IG2. Keiner der Effekte erreichte statistische Signifikanz zum gewählten Niveau (Anhang - Tabelle 4-5)

3.3.3 Kosten für die stationäre Versorgung

Im Jahr vor Einschreibung betragen die Kosten der stationären Versorgung 677€ für Patient:innen der IG1 und 1030€ für Patient:innen der IG2. Die Kontrollgruppen wiesen durchschnittliche Kosten von 686€ (KG1) und 1074€ (KG2) auf. In Jahr 1 stiegen die durchschnittlichen Kosten der stationären Versorgung für Patient:innen der IG1 auf 777€ an. Für die KG1, die IG2 und die KG2 wurde ein Anstieg auf durchschnittlich 1352€ (KG1), 1091€ (IG2) und 2133€ (KG2) beobachtet. Für Jahr 2 können gesunkene durchschnittliche Kosten der stationären Versorgung von 507€ für die IG1 und 369€ für die KG1 beobachtet werden. Die durchschnittlichen Kosten der stationären Versorgung betragen in diesem Zeitraum für IG2 1134€. In der KG2 wurden in diesem Zeitraum keine stationären Kosten gemessen.

Inferenzstatistisch zeigen sich negative Koeffizienten für den Vergleich der Kosten aus dem Vorjahr mit den Kosten des ersten Jahres nach Einschreibung (IG1 vs. KG1: -635€, IG2 vs. KG2: -770€). Für den Vergleich mit Jahr 2 kann ein geringerer negativer Koeffizient für IG1 vs. KG1 (-401€), sowie ein höherer positiver Koeffizient für IG2 vs. KG2 (+2123€, $p < 0.01$), beobachtet werden. Mit Ausnahme des Vergleichs zwischen IG2 und KG2 im Jahr 2 ist keiner der Effekte ist statistisch signifikant (Anhang - Tabelle 4-5).

3.3.4 Kosten für Arzneimittel

Insgesamt stellen die Arzneimittelkosten den größten Teil der Gesamtkosten aller Patient:innen dar. Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten im Jahr vor der Einschreibung betragen 8455€ für Patient:innen in neuer Deeskalation (IG1) und 8923€ in der zugehörigen KG1. Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten nach Jahr 1 für die IG1 sanken leicht auf 8244€. Die Kontrollgruppe KG1 zeigte hingegen einen Anstieg auf 9855€. In Jahr 2 zeigten sich leicht gestiegene durchschnittliche Arzneimittelkosten innerhalb der IG1 von 8543€; im Gegensatz dazu konnte eine leichte Reduktion innerhalb der KG1 beobachtet werden (8797€). Inferenzstatistisch zeigt sich für Jahr 1 ein negativer Koeffizient von -1968€ für den Vergleich der IG1 und der KG1 im Zeitverlauf, welcher für das Jahr 2 mit -441€ geringer ausfällt. Die beobachteten zeitlichen Veränderungen zwischen der IG1 und der KG1 sind jedoch nicht statistisch signifikant (Anhang - Tabelle 4).

Für Patient:innen in bestehender Deeskalation (IG2) betragen die Arzneimittelkosten im Jahr vor der Einschreibung 6450€. Die initialen Unterschiede zwischen der IG2 und der KG2 konnten durch die Risikoadjustierung nicht vollständig ausgeglichen werden; die durchschnittlichen Arzneimittelkosten der KG2 betragen daher 9175€ im Jahr vor Einschreibung. Während die Kosten in Jahr 1 in der IG2 auf 6671€ zunahmen, zeigte sich ein stärkerer Anstieg auf 11.108€ in der KG2. Im Jahr 2 wurden gesunkene durchschnittliche Arzneimittelkosten von 6671€ für Patient:innen der IG2 und 4616€ für Patient:innen der KG2 festgestellt. Die beobachteten Unterschiede zwischen der IG2 und der KG2 unter Kontrolle der Ausgangsunterschiede beliefen sich auf -1082€ nach Jahr 1. Der Effekt für den Vergleich des Vorjahrs mit Jahr 2 hingegen beträgt +2044€ und ist nicht statistisch signifikant (Anhang - Tabelle 5).

Die in den Kosten für Arzneimittel enthaltenen Kosten für cs/b/tsDMARDs wurden separat untersucht, um Erkenntnisse in Bezug auf Veränderungen bei der Therapie von Rheuma bei den eingeschriebenen Patient:innen zu gewinnen. Dafür wurden die Kosten anhand von ATC Codes der betreffenden Wirkstoffe (Anhang - Tabelle 8) aus den Abrechnungsdaten aggregiert. Es zeigen sich auch hier für beide Jahre keine statistisch signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf (vorher-nachher) zwischen IG1 und KG1 bzw. zwischen IG2 und KG2.

3.3.5 Kosten für Heil- und Hilfsmittel

Bei Einschreibung betragen die durchschnittlichen Kosten für Heil- und Hilfsmittel im Vorjahr 466€ je Patient:in für Patient:innen der IG1 sowie 563€ für Patient:innen der KG1. Patient:innen der IG2 wiesen durchschnittliche Kosten für Heil- und Hilfsmittel im Vorjahr von 455€ auf. Im Vergleich betragen die Kosten in der KG2 im Jahr vor der Einschreibung 431€. Insgesamt blieben die Kosten für Heil- und Hilfsmittel im Zeitverlauf nahezu unverändert. Unter Kontrolle der Ausgangsunterschiede konnten keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf zwischen der IG1 und der KG1 bzw. der IG2 und der KG2 festgestellt werden.

3.3.6 Krankengeld und Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage

Das durchschnittlich gezahlte Krankengeld je Patient:in bei Einschreibung betrug 92€ je Patient:in der IG1 und 192€ für Patient:innen der KG1. Im Jahr nach der Einschreibung stieg das durchschnittlich gezahlte Krankengeld sowohl in der IG1 (618€) als auch in der KG1 leicht an (240€). Für die Patient:innen der IG2 sowie KG2 stiegen die durchschnittlich gezahlten Krankengeldbeträge zwischen dem Jahr vor Einschreibung (IG2 82€/ KG2 103€) und Jahr 1 nach Einschreibung (IG2 200€/ KG2 224€) ebenfalls leicht an. Für den Vergleich des Vorjahres gegenüber Jahr 2 nach Einschreibung sind ausschließlich in IG2 Fälle von Arbeitsunfähigkeit mit Krankengeldbezug aufgetreten (1626€ je Patient:in). Unter Kontrolle der Ausgangsunterschiede konnten im Zeitverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen der IG1 und der KG1 bzw. der IG2 und der KG2 festgestellt werden (Anhang - Tabelle 4-5).

Die Anzahl der gemessenen durchschnittlichen Tage mit Arbeitsunfähigkeit je Patient:in betragen im Jahr vor der Einschreibung 4,1 jeweils für Patient:innen der IG1 und der KG1. Nach 12 Monaten wurden etwas mehr Tage mit Arbeitsunfähigkeit je Patient:in in der IG1 (11,7) als in der KG1 (6,2) beobachtet. In Jahr 2 nach der Einschreibung wurden für IG1, KG1 und KG2 keine Arbeitsunfähigkeitstage erfasst. Für Patient:innen der IG2 wurden im Jahr vor der Einschreibung durchschnittlich 2,9 Tage mit Arbeitsunfähigkeit je Patient beobachtet; in der KG2 betrug dieser Wert durchschnittlich 3,3 Tage. In beiden Gruppen stieg die Arbeitsunfähig auf 6,3 Tage in IG2 bzw. 5,2 Tage in KG2 in Jahr 1 an. Während Patient:innen der IG2 durchschnittlich eine Arbeitsunfähigkeit von 33,2 Tagen je Patient:in in Jahr 2 aufwiesen, wurden in KG2 keine Tage mit Arbeitsunfähigkeit gemessen. Bei den inferenzstatistischen Analysen konnten für den zeitlichen Verlauf der Tage mit Arbeitsunfähigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen der IG1 und der KG1 bzw. der IG2 und der KG2 festgestellt werden (Anhang - Tabelle 4-5).

3.3.7 Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Tabelle 4 Mittelwerte der ökonomischen Zielgrößen

Routinedatenverknüpfte Teilstichprobe

	IG1	n	KG1	n	p- Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p- Wert ¹
Gesamtkosten										
Vorjahr	11.879	105	12.493	116	0,628	10.322	146	12.929	116	0,022 **
Jahr 1	12.373	70	14.287	86	0,256	11.098	113	16.431	86	0,001 ***
Jahr 2	11.518	39	12.156	39	0,731	13.373	72	8.342	39	0,005 ***
davon ambulant										
Vorjahr	2.099	105	2.102	116	0,989	2.241	146	2.105	116	0,329
Jahr 1	1.952	70	1.992	86	0,810	2.230	113	2.152	86	0,590
Jahr 2	1.377	39	1.613	39	0,235	2.090	72	2.618	39	0,002 ***
davon stationär										
Vorjahr	677	105	686	116	0,972	1.030	146	1.074	116	0,895
Jahr 1	777	70	1.352	86	0,447	1.091	113	2.133	86	0,246
Jahr 2	507	39	369	39	0,730	1.134	72	0	39	0,000 ***
davon Arzneimittel										
Vorjahr	8.455	105	8.923	116	0,696	6.450	146	9.175	116	0,009 ***
Jahr 1	8.244	70	9.855	86	0,231	6.671	113	11.108	86	0,000 ***
Jahr 2	8.543	39	8.797	39	0,871	7.214	72	4.616	39	0,040 **
davon cs/b/tsDMARDs										
Vorjahr	7.952	105	8.362	116	0,726	5.913	146	8.372	116	0,015 **
Jahr 1	7.957	70	9.388	86	0,291	6.131	113	10.452	86	0,000 ***
Jahr 2	7.862	39	7.710	39	0,923	6.353	72	4.196	39	0,094 *
davon Heil-/Hilfsmittel										
Vorjahr	466	105	563	116	0,606	455	146	431	116	0,821
Jahr 1	373	70	470	86	0,614	477	113	450	86	0,837
Jahr 2	306	39	691	39	0,330	549	72	354	39	0,150
davon Krankengeld										
Vorjahr	92	105	192	116	0,265	82	146	103	116	0,792
Jahr 1	618	70	240	86	0,453	200	113	224	86	0,910
Jahr 2	0	39	0	39	.	1.626	72	0	39	0,053 *
davon Rehabilitation/Kuren										
Vorjahr	89	105	28	116	0,327	38	146	41	116	0,935
Jahr 1	0	70	0	86	.	37	113	0	86	0,150
Jahr 2	4	39	0	39	0,324	99	72	0	39	0,083 *
Arbeitsunfähigkeitstage										
Vorjahr	4,1	105	4,1	116	1,000	2,9	146	3,3	116	0,851
Jahr 1	11,7	70	6,2	86	0,447	6,3	113	5,2	86	0,836

¹entspricht t-Test der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

3.4 Evaluationsergebnisse der Per-Protocol-Population

Als Ergänzung zu der bisherigen Auswertung der Studienpopulation (Intention-to-treat, ITT-Population) erfolgt in diesem Abschnitt eine kurze Darstellung der Zielgrößen für die Subgruppe der sogenannten Per-Protocol-Population. Zur Selektion der Population wurden folgende Kriterien angewandt:

- mindestens eine Dosisreduktion von DMARDs infolge gesunkener oder konstanter Krankheitsaktivität nach DAS28 oder CDAI im gesamten Beobachtungszeitraum für Patient:innen der Interventionsgruppen
- keine Dosisanpassungen infolge geringerer Krankheitsaktivität für Patient:innen der Kontrollgruppe

Die gewählten Kriterien haben zur Folge, dass zum Zeitpunkt der Einschreibung noch 200 von 298 Patient:innen der IG1, 228 von 399 Patient:innen der IG2 sowie 286 von 403 Patient:innen der Kontrollgruppen beobachtet werden konnten. Für die mit Routinedaten verknüpfte Teilpopulation beträgt die Anzahl der Patient:innen 67 für die IG1, 71 für die IG2 sowie 78 für die Kontrollgruppen. Aufgrund der geringeren Beobachtungszahl im Zeitverlauf ist die Auswertung daher auf die deskriptive Analyse beschränkt (Tabelle 5). Die Risikoadjustierung wurde analog zur Auswertung für die Intention-to-treat-Population (Kapitel 2.5-2.7) durchgeführt.

3.4.1 Medizinische Zielgrößen

Insgesamt kann eine geringere Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR, DAS28-CRP und CDAI beobachtet werden. Im Zeitverlauf zeigen sich für den Vergleich von IG1 zu KG1 nach 15 Monaten statistisch signifikante Unterschiede der Krankheitsaktivität mit geringeren Werten in der IG1 im Vergleich zu KG1 (DAS28-CRP: 1,9 vs. 2,2 $p < 0,01$, CDAI: 3,3 vs. 4,1 $p < 0,1$). Nach 27 Monaten können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der IG1 für alle drei Krankheitsaktivitätsscores beobachtet werden (DAS28-ESR: 2,1 vs. 2,9 $p < 0,01$, DAS28-CRP: 2,0 vs. 2,5 $p < 0,05$, CDAI: 3,7 vs. 6,6 $p < 0,05$). Auffallend ist auch die im Vergleich zur ITT-Population geringere Krankheitsaktivität der IG2 bei Einschreibung (Tabelle 3, Tabelle 5).

Unterschiede zwischen IG2 und KG2 konnten für die Per-Protocol-Population erfolgreich durch die Risikoadjustierung ausgeglichen werden. Statistisch signifikante Unterschiede der Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP sowie CDAI können für den Vergleich von IG2 und KG2 bereits nach 6 Monaten beobachtet werden. Hierbei liegen im Zeitverlauf nach beiden Parametern deutlich geringere Werte innerhalb der IG2 im Vergleich zur KG2 vor (Monat 6: CDAI 3,5 vs. 4,8 $p < 0,05$, DAS28-CRP: 1,9 vs. 2,2, $p < 0,01$). Nach 15 Monaten und 27 Monaten zeigt sich ein ähnliches Bild (Tabelle 5). Die Entwicklung innerhalb der Teilpopulation folgt dem gleichen Verlauf wie die Gesamtpopulation. Aufgrund der geringeren Beobachtungszahl sind jedoch häufiger keine statistisch signifikanten Unterschiede identifizierbar.

Der Anteil von Patient:innen in Remission bei Einschreibung ist für alle Krankheitsaktivitätsscores mit 78% der Patient:innen der IG1 in ACR/EULAR-Remission, 82,9% in Remission nach DAS28-ESR, 93,5% in Remission nach DAS28-CRP sowie 67,7% nach CDAI höher als in der ITT-Population. Im Zeitverlauf sind die Anteile von Patient:innen in Remission weitestgehend stabil auf dem Niveau nach 6 Monaten. Dabei ist der Anteil der Patient:innen in Remission dauerhaft höher in der IG1 im Vergleich zur KG1. Statistisch signifikante Unterschiede konnten beim Vergleich von IG1 und KG1 im Zeitverlauf nur für

die Remission nach DAS28-CRP nach 15 Monaten (84,9% vs. 76,5% $p < 0,1$) sowie für die Remission nach CDAI nach 27 Monaten (47,9% vs. 26,8% $p < 0,05$) identifiziert werden. Für Remission nach DAS28-CRP zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen IG1 und KG1 nach 15 Monaten ($p < 0,1$). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für den Vergleich der IG2 gegenüber KG2. Hier kann bereits ab Monat 6 nach Einschreibung eine statistisch signifikante Differenz der für die Remission nach ACR/EULAR, DAS28-CRP und CDAI mit höheren Anteilen der IG2 gegenüber der KG2 beobachtet werden (Tabelle 5). Nach 27 Monaten ist der Anteil von Patient:innen in Remission für die IG2 je nach Messverfahren zwischen 20 und 31 Prozentpunkten höher als in der KG2.

Der Anteil von Patienten mit Flares zeigt ein vergleichbares Bild zur ITT-Population. Keine der Unterschiede zwischen den Gruppen ist nach 15 Monaten statistisch signifikant. Eine Ausnahme bildet der beobachtete Unterschied nach 27 Monaten beim Vergleich von IG2 mit KG2, welcher jedoch vor dem Hintergrund der geringen Beobachtungszahl zurückhaltend interpretiert werden sollte. Für die Teilpopulation zeigt sich insgesamt ein ähnliches Bild (Anhang - Tabelle 7).

Die weiteren Zielgrößen Lebensqualität nach EQ5D, Depressivität nach PHQ9, Funktionskapazität nach FFbH und die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach RADAI zeichnen ein insgesamt positives Bild mit gestiegenen Werten von EQ5D, FFbH und gesunkenen Werten des PHQ9 sowie RADAI im Zeitverlauf beim Vergleich von IG1 zu KG1 und IG2 zu KG2 zur Per-Protocol-Population. Keiner der Indikatoren weist jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen IG1 mit KG1 sowie zwischen IG2 mit KG2 im Zeitverlauf auf.

Tabelle 5 Mittelwerte medizinischer Zielgrößen (Per-Protocol-Population)

	IG1	n	KG1	n	p- Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p- Wert ¹
Alter	57,4	200	57,4	286	1,000	60,6	228	60,5	286	0,980
Weiblich	75,9%	199	76,4%	285	0,897	72,1%	229	72,5%	285	0,908
Erkrankungsdauer (RA)	9,3	200	9,5	286	0,786	10,1	229	9,6	286	0,471
ACR/EULAR Remission										
Einschreibung	78,0%	177	77,8%	220	0,970	74,4%	203	75,0%	220	0,879
Monat 6	65,3%	150	55,4%	149	0,078 *	63,5%	178	53,7%	149	0,074 *
Monat 15	66,4%	128	62,2%	127	0,477	65,1%	152	58,2%	127	0,228
Monat 27	65,2%	46	46,5%	42	0,080 *	86,3%	51	56,1%	42	0,001 ***
Remission DAS28-ESR										
Einschreibung	82,9%	164	83,3%	241	0,916	81,5%	184	80,5%	241	0,796
Monat 6	71,8%	131	71,2%	159	0,916	75,3%	146	67,7%	159	0,140
Monat 15	70,5%	105	61,2%	126	0,142	67,2%	116	60,7%	126	0,287
Monat 27	63,2%	38	45,0%	35	0,109	79,3%	29	51,7%	35	0,020 **
Remission DAS28-CRP										
Einschreibung	93,5%	185	94,0%	233	0,829	92,7%	192	91,7%	233	0,701
Monat 6	79,3%	150	80,2%	158	0,845	85,4%	158	77,4%	158	0,065 *
Monat 15	84,9%	126	76,5%	136	0,083 *	88,1%	135	72,0%	136	0,001 ***
Monat 27	82,6%	46	73,7%	43	0,306	94,1%	51	73,7%	43	0,007 ***
Remission CDAI										
Einschreibung	67,7%	195	73,6%	274	0,165	67,9%	224	68,8%	274	0,827
Monat 6	57,2%	166	50,4%	185	0,205	56,8%	192	46,3%	185	0,043 **
Monat 15	55,7%	131	48,5%	149	0,228	53,7%	164	42,6%	149	0,051 *
Monat 27	47,9%	48	26,8%	46	0,034 **	53,7%	54	37,5%	46	0,106
Flare DAS28-ESR										
Einschreibung	0,0%	166	0,0%	261	.	0,0%	185	0,0%	261	.
Monat 6	7,6%	131	5,7%	171	0,492	4,7%	149	6,8%	171	0,429
Monat 15	5,7%	105	3,0%	132	0,304	3,4%	117	3,9%	132	0,855
Monat 27	5,3%	38	12,5%	35	0,266	0,0%	29	19,7%	35	0,011 **
Flare DAS28-CRP										
Einschreibung	0,0%	188	0,0%	243	.	0,0%	219	0,0%	243	.
Monat 6	5,2%	153	5,4%	165	0,958	3,7%	191	6,9%	165	0,162
Monat 15	3,9%	128	2,2%	139	0,399	2,5%	159	2,9%	139	0,853
Monat 27	6,5%	46	5,0%	43	0,764	2,0%	51	3,8%	43	0,588
DAS28-ESR										
Einschreibung	2,0	164	1,9	241	0,552	2,0	184	2,0	241	0,936
Monat 6	2,2	131	2,2	159	0,893	2,1	146	2,2	159	0,152

	IG1	n	KG1	n	p- Wert ¹		IG2	n	KG2	n	p- Wert ¹	
Monat 15	2,2	105	2,3	126	0,593		2,2	116	2,3	126	0,221	
Monat 27	2,1	38	2,9	35	0,001	***	2,0	29	2,6	35	0,011	**
DAS28-CRP												
Einschreibung	1,8	185	1,8	233	0,556		1,8	192	1,9	233	0,136	
Monat 6	2,0	150	2,1	158	0,191		1,9	158	2,2	158	0,005	***
Monat 15	1,9	126	2,2	136	0,002	***	1,9	135	2,2	136	0,000	***
Monat 27	2,0	46	2,5	43	0,021	**	1,8	51	2,2	43	0,021	**
CDAI												
Einschreibung	2,2	195	2,2	274	0,948		2,6	224	2,6	274	0,954	
Monat 6	3,4	166	4,2	185	0,071	*	3,5	192	4,8	185	0,011	**
Monat 15	3,3	131	4,1	149	0,079	*	3,4	164	4,8	149	0,008	***
Monat 27	3,7	48	6,6	46	0,020	**	2,7	54	4,8	46	0,019	**
EQ5D												
Einschreibung	0,93	192	0,93	260	0,874		0,91	222	0,91	260	0,917	
Monat 6	0,90	169	0,89	179	0,426		0,90	196	0,88	179	0,426	
Monat 15	0,90	135	0,90	137	0,655		0,89	163	0,87	137	0,422	
Monat 27	0,91	47	0,87	45	0,362		0,92	52	0,90	45	0,301	
PHQ9												
Einschreibung	3,5	196	3,4	259	0,876		4,1	222	4,0	259	0,909	
Monat 6	3,8	169	3,5	179	0,455		3,7	196	3,7	179	0,992	
Monat 15	3,4	136	3,3	140	0,711		3,8	164	4,0	140	0,735	
Monat 27	3,0	47	2,8	45	0,751		3,2	52	3,5	45	0,738	
FFbH												
Einschreibung	90,8	192	90,6	259	0,860		86,9	222	86,9	259	0,995	
Monat 12	89,6	118	90,9	117	0,481		86,1	141	87,3	117	0,577	
Monat 24	90,2	69	91,1	51	0,727		86,7	68	87,3	51	0,858	
RADAI												
Einschreibung	1,2	194	1,2	259	0,791		1,4	223	1,4	259	0,957	
Monat 6	1,5	167	1,8	178	0,100		1,7	196	1,9	178	0,233	
Monat 15	1,5	135	1,7	137	0,203		1,6	164	2,0	137	0,093	*
Monat 27	1,6	47	2,0	45	0,262		1,4	52	1,7	45	0,383	
OENAT												
Einschreibung	82,6	194	82,2	248	0,898		91,7	220	83,4	248	0,008	***
Monat 12	75,5	113	84,6	104	0,058	*	86,6	152	84,9	104	0,692	
Monat 24	74,9	60	79,3	44	0,583		76,2	71	80,1	44	0,610	

¹entspricht t-Test für kardinale Zielgrößen bzw. χ^2 -Test für binäre Zielgrößen der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

3.4.2 Ökonomische Zielgrößen

Für die Auswertung der ökonomischen Outcomes erfolgte analog zur Auswertung der Intention-to-treat-Population ein Vergleich der Kosten 12 Monate vor der Einschreibung (Vorjahr) mit den Kosten 12 Monate nach der Einschreibung (Jahr 1), sowie der Kosten der Monate 13 bis 24 nach Einschreibung (Jahr 2). Die Zuordnung der zeitraumbezogenen Kosten (stationäre Kosten, Krankengeld, Rehabilitation/Kuren) erfolgt im Falle von Überschneidungen zweier Intervalle bezogen auf die Anzahl der Tage im jeweiligen Intervall. Ambulante Kosten werden auf Grundlage des Datums der Abrechnung der Gebührenordnungsleistung zugeordnet.

Die Entwicklung der Gesamtkosten im Zeitverlauf stellt sich für alle Gruppen ähnlich und unauffällig im Vergleich zu der ITT-Population dar. Im Jahr vor der Einschreibung betrugen die Gesamtkosten der IG1 12.308€ und der KG1 11.631€. Im Verlauf stiegen die Kosten zunächst leicht für Jahr 1 nach Einschreibung auf 13.160€ sowie 12.138€ an, bevor diese für Jahr 2 auf 11.723€ sowie 10.617€ sanken. Die Gesamtkosten der IG2 blieben für alle drei Zeitpunkte nahezu konstant mit durchschnittlich 11.051€, 11.253€ bzw. 11.228€. Dieser Entwicklung steht ein Anstieg in der KG2 von 10.566 im Jahr vor der Einschreibung auf 12.769 für Jahr 1 und einem anschließenden Absinken auf 11.445€ für Jahr 2 entgegen.

Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten zeigen in IG1 und KG1 einen ähnlichen Verlauf. Im Vorjahr betrugen diese 9296€ bzw. 8713€. Für Jahr 1 sanken die durchschnittlichen Arzneimittelkosten je Patient:in der IG1 und KG1 ab (9013€ bzw. 8060€). Diese Entwicklung setzte sich für IG1 und KG1 für Jahr 2 mit durchschnittlichen Arzneimittelkosten von 8895€ und 7722€ fort. Für den Vergleich von IG2 zu KG2 konnten ein konstanter Verlauf beobachtet werden (Tabelle 6). Keine der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.

Bei ausschließlicher Betrachtung der durchschnittlichen Arzneimittelkosten für cs/b/tsDMARDs kann eine Reduktion der Verschreibungskosten von 8976€ im Vorjahr auf zunächst 8770€ und letztendlich 8141€ innerhalb der IG1 beobachtet werden. Interessanterweise zeigt sich ein ähnlicher Verlauf innerhalb der KG1, sodass hier keine statistisch signifikanten Unterschiede identifizierbar waren. Im Kontrast zur ITT-Population wird hier jedoch insgesamt eine Reduktion der Kosten für DMARDs deutlich. Im Vergleich bleiben die Kosten für DMARDs innerhalb der IG2 und KG2 im Zeitverlauf weitestgehend konstant.

Die weiteren ökonomischen Zielgrößen der Kosten für stationäre und ambulante Versorgung, sowie die Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln zeigen sich unauffällig. Beobachtete Unterschiede sind zu keinem Zeitpunkt für die Vergleiche zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Die Zielgrößen Krankengeld, Arbeitsunfähigkeitstage sowie Rehabilitation/Kuren sind aufgrund der geringen Beobachtungsanzahl nicht aussagekräftig interpretierbar.

Tabelle 6 Mittelwerte ökonomischer Outcomes (Per-Protocol-Population)

	Routinedatenverknüpfte Teilstichprobe									
	IG1	n	KG1	n	p- Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p- Wert ¹
Gesamtkosten										
Vorjahr	12.308	67	11.631	78	0,66	11.051	71	10.566	78	0,74
Jahr 1	13.160	49	12.138	55	0,58	11.253	59	12.769	55	0,49
Jahr 2	11.723	33	10.617	25	0,65	11.228	35	11.445	25	0,93
davon ambulant										
Vorjahr	1.953	67	1.923	78	0,87	2.229	71	2.007	78	0,23
Jahr 1	1.905	49	1.767	55	0,49	2.256	59	2.030	55	0,28
Jahr 2	1.413	33	1.279	25	0,57	1.813	35	1.564	25	0,31
davon stationär										
Vorjahr	482	67	505	78	0,93	1.048	71	875	78	0,72
Jahr 1	689	49	1.622	55	0,12	678	59	2.919	55	0,13
Jahr 2	268	33	322	25	0,87	676	35	773	25	0,85
davon Arzneimittel										
Vorjahr	9.296	67	8.713	78	0,69	7.366	71	7.345	78	0,99
Jahr 1	9.013	49	8.060	55	0,55	7.455	59	7.120	55	0,82
Jahr 2	8.895	33	7.722	25	0,58	7.385	35	7.886	25	0,80
davon cs/b/tsDMARDs										
Vorjahr	8.976	67	8.129	78	0,56	7.085	71	6.702	78	0,77
Jahr 1	8.770	49	7.653	55	0,49	7.074	59	6.540	55	0,71
Jahr 2	8.141	33	7.416	25	0,73	6.894	35	7.251	25	0,85
davon Heil-/Hilfsmittel										
Vorjahr	450	67	450	78	1,00	355	71	315	78	0,75
Jahr 1	396	49	324	55	0,71	401	59	343	55	0,73
Jahr 2	345	33	504	25	0,74	465	35	502	25	0,91
davon Krankengeld										
Vorjahr	13	67	38	78	0,54	0	71	0	78	0,96
Jahr 1	741	49	36	55	0,29	9	59	16	55	0,66
Jahr 2	0	33	0	25	.	0	35	0	25	.
davon Rehabilitation/Kuren										
Vorjahr	114	67	2	78	0,20	53	71	24	78	0,54
Jahr 1	0	49	0	55	.	2	59	0	55	0,32
Jahr 2	4	33	0	25	0,32	135	35	0	25	0,16
Arbeitsunfähigkeitstage										
Vorjahr	0,8	67	0,8	78	1,00	0,0	71	0,0	78	0,96
Jahr 1	9,9	49	4,5	55	0,50	0,8	59	2,1	55	0,47
Jahr 2	0,0	33	0,0	25	.	0,0	35	0,0	25	.

¹entspricht t-Test der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

Ziel des Versorgungsprojektes VERhO ist es die Deeskalation der Arzneimitteltherapie von in Remission befindlichen Patient:innen mit rheumatoider Arthritis in der Versorgungspraxis systematisch umzusetzen sowie eine Quantifizierung möglicher Folgen der Deeskalation in der Versorgungspraxis auf medizinische und ökonomische Zielgrößen zu untersuchen. Insgesamt konnten 1104 Patient:innen, die in 26 rheumatologischen Praxen rekrutiert wurden, in die Auswertungen einbezogen werden. Die teilnehmenden Patient:innen zeigten überwiegend starke Tendenzen zur Verwendung einer Monotherapie (435 Patient:innen mit csDMARDs, 255 mit bDMARDs, 55 mit tsDMARDs) oder einer Kombinationstherapie aus einem csDMARD und einem b/tsDMARD (224 Patient:innen). Kombinationstherapien innerhalb einer Wirkstoffklasse stellten die Minderheit dar (15 Patient:innen).

In Bezug auf die gewählte Deeskalationsstrategie entfallen 93% der Patient:innen in der IG1 und 90% der Patient:innen in der IG2 auf die Strategie 1 „freie Titrierung“. Die Auswertung der Dosisanpassungen von Termin zu Termin aus der medizinischen Dokumentation ergab, dass bei 68,8% der Patient:innen der IG1, bei 58,6% der Patient:innen der IG2 und bei 31,3% der Patient:innen der Kontrollgruppen mindestens eine Dosisreduktion im Beobachtungszeitraum stattfand. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei den nicht-deeskalierten Patient:innen eine Dosisreduktion bereits zum ersten Termin durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu den festen Reduktionsschemata in klinischen Studien [8–10], ist in der Versorgungspraxis somit eine insgesamt konservativere Herangehensweise und ein hoher Grad der Individualisierung der für die jeweiligen Patient:in verwendeten Deeskalationsstrategie beobachtbar.

Bei der Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR bzw. DAS28-CRP, welche die primären Zielgrößen der Studie darstellen, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der jeweiligen Kontrollgruppe im Zeitverlauf festgestellt werden. Vor dem Hintergrund, dass die Fallzahlkalkulation ausreichend Power für eine Non-Inferiorität in Bezug auf den DAS28 ergab, zeigt dies, dass die Deeskalation für die Studienpopulation nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes geführt hat. Im Gegenteil, die Krankheitsaktivität nach DAS28-ESR und DAS28-CRP stellt sich als sehr stabil im Zeitverlauf dar.

In den sekundären Zielgrößen finden sich ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund einer Deeskalation. Zwar nimmt der Anteil von Patient:innen in Remission im Zeitverlauf aufgrund der kontinuierlichen Rekrutierung ab, sodass sich gemäß DAS28-ESR-Remissionskriterium 15 Monate nach Einschreibung noch 71,0% der Patient:innen der IG1 und noch 61,0% der Patient:innen der IG2 in Remission befinden. Der Verlauf ist jedoch in beiden Kontrollgruppen ähnlich. Auffallend ist die Heterogenität der Anteile von Patient:innen in Remission je nach verwendetem Score der Krankheitsaktivität. Am Ende der Beobachtungszeit sind noch drei von vier Patient:innen der IG1 in Remission nach DAS28-CRP, wohingegen dies gemessen über DAS28-ESR nur für jede zweite Patient:in der IG1 gilt. Für die Funktionskapazität nach FFbH, die selbsteingeschätzte Krankheitsaktivität nach RADAI, die Lebensqualität nach EQ5D und die depressive Symptomatik nach PHQ9 können im Zeitverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IG1 und KG1 identifiziert werden. Für den Vergleich von IG2 zu KG2 deuten die Ergebnisse ebenfalls auf eine hohe Stabilität der Zielgrößen im Zeiterlauf hin.

Auch der Indikator „Anteil der Patient:innen mit Flares“, d.h. eine Änderung der Krankheitsaktivität über die tägliche Variation hinaus, deutet nicht auf eine mögliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund der Intervention hin. Insgesamt ist der Anteil der Patient:innen mit Flare gering und variiert mit dem zugrundeliegenden Maß für die Krankheitsaktivität. So wiesen nach DAS28-ESR im Beobachtungszeitraum bis 15

Monate nach Einschreibung 6,4% der Patient:innen der IG1 einen Flare auf, während es in der KG1 nur 5,0% waren. Bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 27 Monaten stieg der Anteil von Patient:innen mit Flare auf 11,8% in der IG1 im Gegensatz zu 16,4% in der KG1. Die Unterschiede, sowohl zwischen der IG1 und der KG1 sind jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant voneinander verschieden. Hingegen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied des Anteils von Patient:innen mit Flare nach DAS28-ESR am Ende der Beobachtungszeit von 27 Monaten für den Vergleich von IG2 zu KG2 beobachtet werden. Hier konnten für die Patient:innen mit entsprechend langer, durchgehender Beobachtungszeit keine Flares in IG2 beobachtet werden, wohingegen dies für 14,0% der gewichteten Kontrollgruppe (KG2) der Fall war. Dieses Ergebnis ist jedoch vor dem Hintergrund der geringen Beobachtungszahlen nicht als belastbar zu interpretieren.

Auswertungen der mit Routinedaten verknüpften Teilpopulation zeigen nominell gestiegene Gesamtkosten nach Jahr 1 in der IG1 im Vergleich zum Vorjahr von 11.879€ auf 12.373€, während sie in der KG1 von 12.493€ auf 14.287€ nominell etwas stärker ansteigen. Dies ist im Wesentlichen auf die ebenfalls nicht signifikanten Veränderungen bei den Kosten für Arzneimittel zurückzuführen. Sowohl für die Gesamtkosten als auch für die nach Sektoren getrennt analysierten Kostenarten existieren keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf zwischen Patient:innen der IG1 und der KG1.

Für Vergleiche von Patient:innen der IG2 mit der KG2 zeigen sich sowohl bei Gesamtkosten als auch für Arzneimittel statistisch signifikante Unterschiede, welche jedoch auf bereits im Vorjahr bestehende Unterschiede zurückzuführen sind. Die beobachtete Größenordnung der Heterogenität zwischen IG2 und KG2 bei Einschreibung konnte hier nicht vollständig von der Risikoadjustierung mittels Entropy Balancing ausgeglichen werden.

Eine detaillierte Betrachtung erfolgt bezüglich der Entwicklung der Arzneimittelkosten für cs/b/tsDMARDs. Die durchschnittlichen Kosten für diese Arzneimittel blieben in der IG1 mit 7952€ im Vorjahr gegenüber 7957€ in Jahr 1 konstant. Es ist möglich, dass bei einem geringeren Anteil von Patient:innen in csDMARD Monotherapie bei Einschreibung (44% der IG1) Kostenreduktionen sichtbar hätten werden können. Die Kosten der KG1 beliefen sich auf 8362€ im Vorjahr und stiegen in Jahr 1 deutlich auf 9388€ an. Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten für cs/b/tsDMARDs stiegen sowohl in der IG2 als auch in der KG2 zum Jahr 1 hin an.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass eine mindestens 6 Monate andauernde Remissionsperiode vor Einschreibung erforderlich war, jedoch keine Daten zur Gesamtdauer der Remission vorlagen. Ein diesbezüglicher Bias ist nicht auszuschließen. Zudem erlaubt der flexible Gestaltungsspielraum bei der Durchführung der Deeskalationsstrategie einerseits die Berücksichtigung von Patientenbedürfnissen, kann jedoch andererseits auch zu einer Selektion führen. Zudem ist die Verteilung der Patienten stark konzentriert und nicht über die teilnehmenden Praxen gleichverteilt. Dies zeigt sich daran, dass die Top-3-Praxen, große Praxisgemeinschaften, zusammen für etwa 50% der Gesamtpopulation verantwortlich sind. Durch die kontinuierliche Rekrutierung nimmt zudem die Anzahl der Beobachtungen im Zeitverlauf ab, was die späteren Ergebnisse in ihrer Aussagekraft einschränkt.

Die Beschränkung auf die Patient:innen der Interventionsgruppen, welche im gesamten Beobachtungszeitraum mindestens eine Dosisanpassung infolge gesunkener oder konstanter Krankheitsaktivität erhielten (per-Protocol-Population), zeichnet ein insgesamt ähnliches Bild der medizinischen als auch ökonomischen Zielgrößen. Sowohl insgesamt als auch für die mit Routinedaten verknüpfte Teilpopulation können keine statistisch signifikanten Unterschiede der medizinischen Zielgrößen zwischen den Gruppen identifiziert werden. Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte für eine geringere Krankheitsaktivität beider Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe im

Zeitverlauf, welche jedoch erst für den Zeitpunkt 15 Monate statistische Signifikanz erreicht. Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten der IG1 und IG2 bleiben im Zeitverlauf hingegen weitestgehend konstant. Allerdings sinken die durchschnittlichen Kosten für DMARDs für IG1 und KG1. Im Gegensatz bleiben die Kosten dieser Wirkstoffgruppen in der IG2 und KG2 nahezu unverändert. Da durch die Beschränkung auf die per-Protokoll behandelten Patient:innen, insbesondere im späteren Zeitverlauf, nur noch eine geringe Datenbasis vorliegt, sind die Ergebnisse für Jahr 2 mit Zurückhaltung zu interpretieren.

Insgesamt lassen sich auf Grundlage der Ergebnisse der medizinischen und ökonomischen Zielgrößen deutliche Anhaltspunkte für den Erfolg von VERhO ablesen. Die von Patient:innen oft geäußerte Befürchtung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes infolge der Deeskalation von DMARDs kann zu keinem Zeitpunkt beobachtet werden. Vielmehr liefert die Analyse Hinweise auf die Äquivalenz oder – bei der Per-Protocol-Population – sogar Hinweise auf eine Verbesserung der Krankheitsaktivität und Lebensqualität bei Patient:innen mit neu erfolgter Deeskalation. Auf Seiten der ökonomischen Zielgrößen zeichnen sich wenig überraschend sinkende Kosten im Bereich der DMARDs ab.

Erfreulicherweise ist zudem an der hohen Anzahl der für VERhO rekrutierten Patient:innen abzulesen, dass eine systematische Umsetzung der Deeskalation in der Versorgungspraxis grundsätzlich möglich ist. Den Erfahrungen bei der Umsetzung des Projekts folgend, sollte auf fest vorgegebene Deeskalationsschemata verzichtet werden, da diese scheinbar in der Versorgungspraxis nur selten für passend befunden werden. Ein patientenindividuelles Vorgehen, in enger Abstimmung mit behandelnden Rheumatolog:innen, sollte den Grundstein für eine systematische Implementierung einer Deeskalation von DMARDs im Versorgungsalltag bilden. Auch ist zu empfehlen, dass bei einer Umsetzung von VERhO in die Routineversorgung geeignete Maßnahmen (z.B. Vergütungsanreize, Monitoring) ergriffen werden, die sicherstellen, dass mit der intensiveren Betreuung tatsächlich auch eine Deeskalation einhergeht.

5. Literaturverzeichnis

1. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2011;365:2205–19.
2. Hense S, Ramos AL, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten. *Z Rheumatol*. 2016;75:819–27.
3. Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare [Internet]*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015 [cited 2020 Aug 13]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783662471852>
4. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;1–18.
5. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh T-Y, Jain R, Jung SM, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:685–713.
6. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol*. 2018;1–19.
7. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68:1–26.
8. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:1428–37.
9. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:516–28.
10. Kuijper T, Lamers-Karnebeek F, Jacobs J, Hazes J, Luime J. Flare Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis in Low Disease Activity or Remission When Tapering or Stopping Synthetic or Biologic DMARD: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology*. 2015;2012–22.
11. Birkner B, Rech J, Stargardt T. Cost-utility analysis of de-escalating biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *PLOS ONE*. 2020;15:e0226754.
12. Curtis J, Yang S, Chen L, Pope J, Keystone E, Haraoui B, et al. Determining the Minimally Important Difference in the Clinical Disease Activity Index For Improvement and Worsening in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1345–53.
13. Uhlig T, Kvien TK, Pincus T. Test–retest reliability of disease activity core set measures and indices in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2009;68:972–5.
14. Chow S-C, Shao J, Wang H, Likhnygina Y. *Sample size calculations in clinical research*. Chapman and Hall/CRC; 2017.
15. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison

Akronym: VERhO

Förderkennzeichen: 01NVF16007

with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group Ltd; 2009;68:954–60.

16. Stekhoven DJ, Bühlmann P. MissForest—non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*. 2012;28:112–8.

17. Tang F, Ishwaran H. Random Forest Missing Data Algorithms. *Stat Anal Data Min*. 2017;10:363–77.

18. Hainmueller J. Entropy Balancing for Causal Effects: A Multivariate Reweighting Method to Produce Balanced Samples in Observational Studies. *Political Analysis*. 2012;20:25–46.

19. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Medical Care*. 1998;36:8–27.

20. Gasparini A. Comorbidity: an R package for computing comorbidity scores. *Journal of Open Source Software*. 2018;3:648.

21. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*. 2009;47:626–33.

22. Rubin DB. Causal Inference Using Potential Outcomes. *Journal of the American Statistical Association*. 2005;100:322–31.

23. Ndosu M, Bremander A, Hamnes B, Horton M, Kukkurainen ML, Machado P, et al. Validation of the educational needs assessment tool as a generic instrument for rheumatic diseases in seven European countries. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:2122–9.

24. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23:S100-8.

25. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63:573–86.

26. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Brühlmann P, Michel BA. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease activity. *Arthritis Rheum*. 1995;38:795–8.

27. Claes C, Greiner W, Uber A, Schulenburg JM von der. An Interview-Based Comparison of the TTO and VAS Values Given to EQ-5D States of Health by the General German Population. *EuroQuol Proceedings*. 1998;01.

28. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606–13.

29. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:918–29.

Akronym: VERhO

Förderkennzeichen: 01NVF16007

30. Østergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2128–31.

31. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQUEEN F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core Set of MRI Acquisitions, Joint Pathology Definitions, and the OMERACT RA-MRI Scoring System. *Journal of Rheumatology.* 2003;30:1385–6.

32. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al. An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Annals of the Rheumatic Diseases.* BMJ Publishing Group Ltd; 2005;64:i3–7.

33. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Honorarverhandlungen [Internet]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); 2020 [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.kbv.de/html/2054.php>

6. Anhang

Tabelle 1 Mittelwerte der Interventionsgruppen und der gewichteten Kontrollgruppen (Teilpopulation)

Tabelle 2 DiD Regressionskoeffizienten IG1 (nur Interaktion)

Tabelle 3 DiD Regressionskoeffizienten IG2 (nur Interaktion)

Tabelle 4 DiD Regressionskoeffizienten Teilpopulation IG1 (nur Interaktion)

Tabelle 5 DiD Regressionskoeffizienten Teilpopulation IG2 (nur Interaktion)

Tabelle 6 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Gesamtkosten

Tabelle 7 Mittelwerte medizinischer Zielgrößen - Teilpopulation - Per-Protocol-Population

Tabelle 8 Wirkstoffe und ATC Codes

Abbildung 1 Anteil der Patient:innen in Remission nach DAS28 CRP im Zeitverlauf (Teilpopulation)

Abbildung 2 Anteil der Patient:innen in Remission nach CDAI im Zeitverlauf (Teilpopulation)

Abbildung 3 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 ESR (Teilpopulation)

Abbildung 4 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 CRP (Teilpopulation)

Abbildung 5 DAS28-ESR im Zeitverlauf (Teilpopulation)

Abbildung 6 DAS28-CRP im Zeitverlauf (Teilpopulation)

Abbildung 7 CDAI im Zeitverlauf (Teilpopulation)

7. Anlagen

Nicht zutreffend

Anhang

Anhang - Tabelle 1 Mittelwerte der Interventionsgruppen und der gewichteten Kontrollgruppen (Teilpopulation)

	IG1	n	KG1	n	p-Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p-Wert ¹		
Alter	56,3	105	56,3	116	1,000	58,7	146	57,2	116	0,364		
Weiblich	83,7%	104	83,8%	116	0,975	68,3%	145	60,1%	116	0,208		
Erkrankungsdauer (RA)	9,6	105	9,2	116	0,726	8,8	146	8,6	116	0,798		
ACR/EULAR Remission												
Einschreibung	74,0%	96	76,2%	96	0,721	56,0%	134	74,3%	96	0,009	***	
Monat 6	70,8%	72	50,0%	71	0,011	**	55,2%	105	56,0%	71	0,927	
Monat 15	67,1%	70	62,0%	66	0,538	57,6%	92	57,4%	66	0,979		
Monat 27	60,9%	23	64,7%	28	0,787	89,3%	28	58,6%	28	0,009	***	
Remission DAS28-ESR												
Einschreibung	82,7%	81	82,8%	93	0,982	63,2%	117	75,3%	93	0,085	*	
Monat 6	69,4%	62	70,5%	64	0,895	58,2%	91	79,8%	64	0,009	***	
Monat 15	73,7%	57	70,5%	60	0,707	52,6%	76	93,0%	60	0,000	***	
Monat 27	52,6%	19	44,6%	27	0,593	57,1%	14	47,7%	27	0,570		
Remission DAS28-CRP												
Einschreibung	88,9%	99	90,2%	98	0,762	71,2%	132	82,5%	98	0,068	*	
Monat 6	83,3%	72	73,1%	71	0,139	67,3%	104	82,0%	71	0,048	**	
Monat 15	87,1%	70	79,0%	68	0,212	66,3%	89	74,9%	68	0,291		
Monat 27	87,0%	23	65,5%	30	0,082	*	89,3%	28	69,9%	30	0,071	*
Remission CDAI												
Einschreibung	66,7%	102	69,1%	112	0,699	52,8%	142	54,2%	112	0,841		
Monat 6	57,1%	77	53,9%	80	0,687	45,0%	111	56,5%	80	0,153		
Monat 15	58,6%	70	57,2%	77	0,871	47,4%	97	52,1%	77	0,577		
Monat 27	34,8%	23	49,7%	33	0,279	50,0%	30	49,6%	33	0,977		
Flare DAS28-ESR												
Einschreibung	0,0%	83	0,0%	96	.	0,0%	118	0,0%	96	.		
Monat 6	4,7%	64	1,8%	69	0,365	3,3%	92	2,3%	69	0,743		
Monat 15	6,9%	58	1,4%	63	0,143	1,3%	78	0,1%	63	0,443		
Monat 27	0,0%	19	10,1%	27	0,154	0,0%	14	8,4%	27	0,265		
Flare DAS28-CRP												
Einschreibung	0,0%	100	0,0%	100	.	0,0%	138	0,0%	100	.		
Monat 6	1,3%	76	1,2%	74	0,943	5,6%	108	2,4%	74	0,358		
Monat 15	1,4%	72	0,8%	70	0,754	4,2%	95	0,1%	70	0,148		
Monat 27	4,3%	23	8,3%	30	0,577	0,0%	28	5,8%	30	0,196		
DAS28-ESR												
Einschreibung	2,0	81	2,0	93	0,559	3,1	117	2,1	93	0,000	***	
Monat 6	2,1	62	2,2	64	0,322	3,0	91	2,2	64	0,001	***	

	IG1	n	KG1	n	p-Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p-Wert ¹
Monat 15	2,1	57	2,2	60	0,775	3,1	76	1,7	60	0,000 ***
Monat 27	2,3	19	2,8	27	0,123	2,4	14	2,4	27	0,804
DAS28-CRP										
Einschreibung	1,9	99	1,9	98	0,947	2,9	132	2,2	98	0,001 ***
Monat 6	1,9	72	2,1	71	0,047 **	2,8	104	2,3	71	0,040 **
Monat 15	1,8	70	2,1	68	0,017 **	2,8	89	2,1	68	0,001 ***
Monat 27	2,0	23	2,6	30	0,081 *	1,9	28	2,3	30	0,082 *
CDAI										
Einschreibung	2,7	102	2,6	112	0,863	12,8	142	4,7	112	0,000 ***
Monat 6	2,8	77	4,1	80	0,030 **	11,8	111	6,8	80	0,024 **
Monat 15	3,1	70	3,3	77	0,692	11,4	97	3,1	77	0,000 ***
Monat 27	5,8	23	5,9	33	0,986	3,5	30	5,0	33	0,333
EQ5D										
Einschreibung	0,93	96	0,93	108	0,948	0,87	140	0,88	108	0,689
Monat 6	0,93	79	0,89	80	0,069 *	0,87	111	0,92	80	0,030 **
Monat 15	0,91	69	0,90	72	0,709	0,87	97	0,85	72	0,320
Monat 27	0,90	23	0,88	32	0,589	0,91	28	0,89	32	0,522
PHQ9										
Einschreibung	3,5	99	3,5	107	0,843	3,3	142	3,7	107	0,426
Monat 6	3,5	79	3,4	80	0,928	3,5	111	3,1	80	0,424
Monat 15	3,3	70	3,3	72	0,925	3,1	98	3,7	72	0,253
Monat 27	3,4	23	2,9	32	0,635	3,1	28	3,0	32	0,927
FFbH										
Einschreibung	91,2	99	90,8	108	0,780	87,5	140	90,5	108	0,057 *
Monat 12	91,0	53	91,1	55	0,961	86,6	79	91,1	55	0,056 *
Monat 24	91,6	36	89,6	32	0,565	85,1	46	90,5	32	0,147
RADAI										
Einschreibung	1,4	96	1,4	107	0,987	2,0	142	1,7	107	0,138
Monat 6	1,4	78	1,6	80	0,326	2,2	110	1,9	80	0,371
Monat 15	1,6	69	1,7	72	0,743	2,1	97	2,2	72	0,839
Monat 27	1,7	23	1,7	32	0,934	1,3	28	1,8	32	0,239
OENAT										
Einschreibung	82,7	96	86,7	98	0,380	66,1	140	87,0	98	0,000 ***
Monat 12	70,9	57	80,7	57	0,154	66,9	84	84,7	57	0,008 ***
Monat 24	76,5	28	94,3	27	0,111	60,1	49	92,9	27	0,001 ***

¹entspricht t-Test für kardinale Zielgrößen bzw. χ^2 -Test für binäre Zielgrößen der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

Anhang - Tabelle 2 DiD Regressionskoeffizienten IG1 (nur Interaktion)

Neue Deeskalation	6 Monate			15 Monate			27 Monate		
	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert
DAS28-ESR	0,0105	(0,1095)	0,9234	0,0196	(0,1179)	0,8678	-0,2670	0,2635	0,3121
DAS28-CRP	-0,0464	(0,0808)	0,5660	-0,0693	(0,0922)	0,4521	-0,3105	0,2374	0,1921
CDAI	-0,5894	(0,4581)	0,1985	-0,2267	(0,5541)	0,6825	-0,8897	1,5812	0,5741
RADAI	-0,1984	(0,1761)	0,2604	-0,0651	(0,1916)	0,7342	-0,2610	0,3310	0,4310
FFbH	-0,6279	(2,2437)	0,7797	-2,3723	(1,9804)	0,2314	3,8668	4,4015	0,3805
EQ5D	0,0089	(0,0174)	0,6077	0,0004	(0,017)	0,9810	0,0404	0,0325	0,2140
PHQ9	0,2333	(0,4877)	0,6325	0,0877	(0,5221)	0,8666	0,0117	0,9147	0,9898
Flare	0,0001	(0,0147)	0,9949	0,0198	(0,0134)	0,1387	0,0541	0,0371	0,1457
Remission	0,0272	(0,0379)	0,4731	-0,0106	(0,0403)	0,7921	0,0377	0,0950	0,6913
OENAT	9,1493	(9,3937)	0,3305	-1,5563	(6,5918)	0,8134	-9,9487	9,5380	0,2981

Anhang - Tabelle 3 DiD Regressionskoeffizienten IG2 (nur Interaktion)

Bestehende Deeskalation	6 Monate			15 Monate			15 Monate		
	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert
DAS28-ESR	0,1979	(0,1768)	0,2632	0,3025	(0,1924)	0,1162	-0,3640	0,2724	0,1830
DAS28-CRP	-0,0216	(0,1738)	0,9013	0,1819	(0,1817)	0,3171	-0,4284	0,1891	0,0242 **
CDAI	-0,5203	(1,4391)	0,7178	1,8615	(1,4868)	0,2109	-1,8867	1,3423	0,1609
RADAI	-0,2579	(0,1879)	0,1702	-0,4685	(0,2123)	0,0276 **	-0,3130	0,3026	0,3019
FFbH	-0,8360	(2,2794)	0,7139	-3,6659	(2,3808)	0,1240	3,3267	3,7490	0,3757
EQ5D	-0,0063	(0,0158)	0,6891	-0,0025	(0,0174)	0,8862	0,0379	0,0264	0,1530
PHQ9	-0,3584	(0,4204)	0,3941	-0,3793	(0,4758)	0,4255	-0,0042	0,9195	0,9963
Flare	-0,0233	(0,0137)	0,0901 *	0,0212	(0,0124)	0,0883 *	-0,0359	0,0226	0,1124
Remission	0,0057	(0,0457)	0,9006	-0,0390	(0,0489)	0,4257	0,1502	0,0755	0,0475 **
OENAT	23,8594	(9,0634)	0,0087 ***	-5,1874	(6,3936)	0,4175	-11,1106	8,7172	0,2037

Anhang - Tabelle 4 DiD Regressionskoeffizienten Teilpopulation IG1 (nur Interaktion)

Neue Deeskalation	12 Monate			24 Monate		
	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert
DAS28-ESR	-0,1392	(0,2226)	0,5325	-0,0787	(0,3428)	0,8189
DAS28-CRP	-0,1001	(0,1576)	0,5257	-0,1442	(0,2175)	0,5085
CDAI	0,5331	(0,9834)	0,5882	0,1495	(1,3155)	0,9097
RADAI	0,1410	(0,311)	0,6506	-0,0123	(0,4196)	0,9767
FFbH	0,0632	(3,156)	0,9840	1,5037	(4,4221)	0,7343
EQ5D	-0,0030	(0,0271)	0,9119	-0,0028	(0,0294)	0,9246
PHQ9	-0,3614	(0,8469)	0,6699	-0,0716	(1,1273)	0,9495
Flare	.	.	.	0,0180	(0,0275)	0,5144
Remission	0,0373	(0,0624)	0,5499	-0,0180	(0,1041)	0,8630
OENAT	0,4186	(8,5153)	0,9608	-15,7275	(13,1165)	0,2329
Gesamtkosten	-2.527	(2279)	0,3858	-1.037	(2882)	0,8190
davon ambulant	-210	(242)	0,3109	-69	(303)	0,8607
davon stationär	-635	(868)	0,4647	-401	(610)	0,5113
davon Arzneimittel	-1.968	(1939)	0,8995	-441	(2511)	0,7168
davon cs/b/tsDMARDs	-1.836	(1940)	0,4444	-140	(2494)	0,2465
davon Heil-/Hilfsmittel	-39	(311)	0,3393	-167	(459)	0,7035
davon Krankengeld	372	(486)	0,7168	-31	(26)	0,1876
davon Rehabilitaion/Kur	-78	(82)	0,2684	36	(95)	0,7196
davon Krankenpflege	0	0	.	0	0	.
AU-Tage	2,8	(7,7)	0,3446	-0,4	(0,3)	0,9552

Anhang - Tabelle 5 DiD Regressionskoeffizienten Teilpopulation IG2 (nur Interaktion)

Bestehende Deeskalation	12 Monate			24 Monate		
	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	Koeffizient	Standard- fehler	p- Wert
DAS28-ESR	-0,0011	(0,4233)	0,9978	-0,5766	(0,6133)	0,3484
DAS28-CRP	-0,1337	(0,366)	0,7152	-0,7786	(0,5351)	0,1472
CDAI	-1,1681	(3,4201)	0,7329	-8,0544	(5,3747)	0,1355
RADAI	0,1929	(0,3742)	0,6065	-0,8483	(0,5025)	0,0928 *
FFbH	-1,1159	(3,217)	0,7289	-5,1054	(4,7897)	0,2879
EQ5D	-0,0443	(0,0312)	0,1570	0,0060	(0,039)	0,8779

PHQ9	-0,2689	(0,7141)	0,7067	-0,1791	(1,0456)	0,8642	
Flare	0,0001	(0,0272)	0,9982	0,0137	(0,0195)	0,4839	
Remission	-0,0541	(0,0888)	0,5428	-0,0651	(0,1327)	0,6240	
OENAT	4,3319	(9,6941)	0,6553	-7,6634	(13,9659)	0,5839	
Gesamtkosten	-1.922	(2050)	0,7687	6.708	(2775)	0,0003	***
davon ambulant	-64	(218)	0,5154	1.109	(305)	0,3128	
davon stationär	-770	(903)	0,3946	2.123	(581)	0,0003	***
davon Arzneimittel	-1.082	(1661)	0,7399	2.044	(2020)	0,9997	
davon cs/b/tsDMARDs	-1.129	(1649)	0,9883	1.777	(2049)	0,2166	
davon Heil-/Hilfsmittel	-62	(187)	0,5542	0	(216)	0,3831	
davon Krankengeld	-3	(208)	0,7685	1.462	(1180)	0,2502	
davon Rehabilitaion/Kur	33	(56)	0,3490	75	(86)	0,0165	**
davon Krankenpflege	-1	(56)	0,9790	-12	(86)	0,8888	
AU-Tage	1,6	(5,5)	0,4942	28,7	(24,9)	0,3867	

Anhang - Tabelle 6 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Gesamtkosten

Gesamtkosten	nicht adjustiert						winsorisiert (5%-Niveau)					
	IG1	KG1	p-Wert	IG2	KG2	p-Wert	IG1	KG1	p-Wert	IG2	KG2	p-Wert
Deskriptiv												
Vorjahr	11.879	12.493	0,628	10.322	12.929	0,022	11.616	12.069	0,696	10.059	12.811	0,011
Jahr 1	12.373	14.287	0,256	11.098	16.431	0,001	11.850	13.873	0,146	10.599	15.638	0,000
Jahr 2	11.518	12.156	0,731	13.373	8.342	0,005	11.518	12.156	0,731	13.373	8.342	0,005
Inferenzstatistisch												
Jahr 1	-2.527		0,268	-1.922		0,349	-2.954		0,135	-1.504		0,396
Jahr 2	-1.037		0,720	6.708		0,016	-1.057		0,683	6.104		0,011

Anhang - Tabelle 7 Mittelwerte medizinischer Zielgrößen - Teilpopulation - Per-Protocol-Population

	IG1	n	KG1	n	p-Wert ¹	IG2	n	KG2	n	p-Wert ¹
Alter	55,0	67	55,0	78	1,000	59,8	71	59,5	78	0,887
Weiblich	83,3%	66	83,6%	78	0,968	62,0%	71	63,5%	78	0,851
Erkrankungsdauer (RA)	10,1	67	10,0	78	0,961	8,5	71	9,9	78	0,335
ACR/EULAR Remission										
Einschreibung	76,2%	63	73,2%	62	0,703	80,0%	65	77,1%	62	0,698

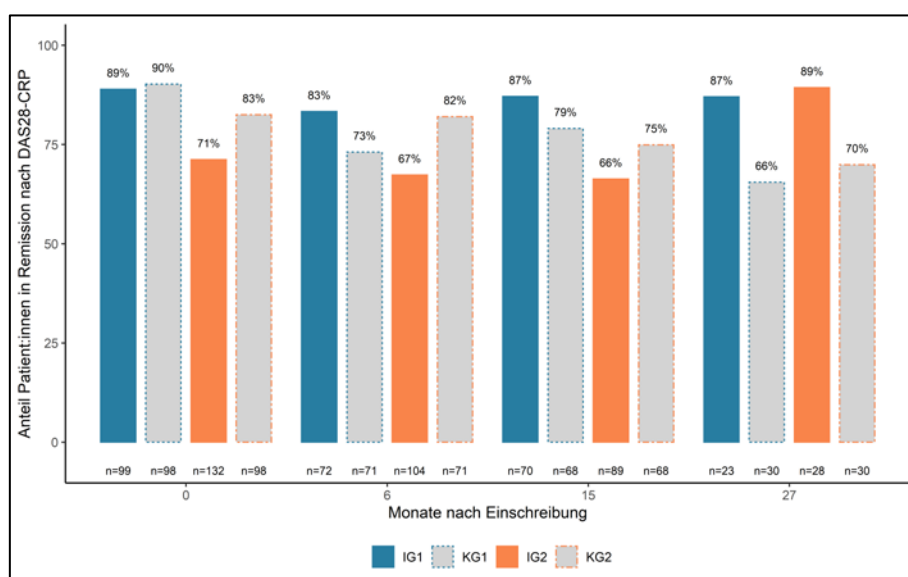
	IG1	n	KG1	n	p- Wert ¹		IG2	n	KG2	n	p- Wert ¹
Monat 6	66,7%	51	41,5%	45	0,013 **		71,7%	53	46,4%	45	0,012 **
Monat 15	66,7%	48	53,8%	42	0,221		73,9%	46	57,7%	42	0,120
Monat 27	65,0%	20	0,0%	15	1,000		100,0%	20	77,5%	15	0,025 **
Remission DAS28-ESR											
Einschreibung	88,7%	53	83,4%	66	0,415		91,2%	57	82,9%	66	0,179
Monat 6	69,0%	42	72,8%	45	0,711		80,4%	46	76,1%	45	0,616
Monat 15	64,7%	34	54,2%	41	0,374		70,6%	34	53,1%	41	0,132
Monat 27	62,5%	16	0,0%	17	0,039 **		66,7%	9	67,8%	17	0,952
Remission DAS28-CRP											
Einschreibung	90,6%	64	90,5%	64	0,986		96,9%	64	92,2%	64	0,247
Monat 6	82,4%	51	70,6%	45	0,170		84,9%	53	82,9%	45	0,793
Monat 15	87,2%	47	75,3%	44	0,153		88,9%	45	89,1%	44	0,981
Monat 27	90,0%	20	100,0%	17	0,550		95,0%	20	95,2%	17	0,982
Remission CDAI											
Einschreibung	71,2%	66	74,9%	74	0,625		72,9%	70	79,8%	74	0,337
Monat 6	58,2%	55	56,2%	52	0,841		56,9%	58	53,8%	52	0,748
Monat 15	63,0%	46	54,9%	47	0,433		60,8%	51	51,4%	47	0,368
Monat 27	35,0%	20	50,0%	19	0,495		50,0%	22	76,9%	19	0,079 *
Flare DAS28-ESR											
Einschreibung	0,0%	53	0,0%	69	.		0,0%	57	0,0%	69	.
Monat 6	7,1%	42	0,0%	50	0,113		4,3%	46	0,0%	50	0,243
Monat 15	11,8%	34	2,1%	43	0,103		2,9%	34	1,6%	43	0,699
Monat 27	0,0%	16	0,0%	17	1,000		0,0%	9	0,7%	17	0,798
Flare DAS28-CRP											
Einschreibung	0,0%	64	0,0%	66	.		0,0%	68	0,0%	66	.
Monat 6	1,9%	53	0,0%	48	0,594		3,6%	56	0,0%	48	0,528
Monat 15	2,1%	48	1,8%	45	0,909		4,2%	48	1,0%	45	0,352
Monat 27	5,0%	20	0,0%	17	0,680		0,0%	20	0,1%	17	0,906
DAS28-ESR											
Einschreibung	1,9	53	2,1	66	0,073 *		1,7	57	2,0	66	0,032 **
Monat 6	2,1	42	2,1	45	0,704		1,9	46	2,2	45	0,204
Monat 15	2,3	34	2,3	41	0,860		2,0	34	2,4	41	0,044 **
Monat 27	2,1	16	3,2	17	0,000 ***		2,0	9	2,2	17	0,522
DAS28-CRP											
Einschreibung	1,8	64	1,9	64	0,418		1,7	64	1,9	64	0,207
Monat 6	1,9	51	2,1	45	0,207		1,9	53	2,0	45	0,595
Monat 15	1,8	47	2,3	44	0,002 ***		1,9	45	2,1	44	0,079 *
Monat 27	1,9	20	2,4	17	0,000 ***		1,7	20	1,7	17	0,895
CDAI											
Einschreibung	2,2	66	2,2	74	0,982		2,0	70	2,1	74	0,904

	IG1	n	KG1	n	p- Wert ¹		IG2	n	KG2	n	p- Wert ¹
Monat 6	2,8	55	3,7	52	0,217		3,1	58	4,1	52	0,263
Monat 15	3,0	46	3,5	47	0,455		2,4	51	3,7	47	0,045 **
Monat 27	4,3	20	1,5	19	0,002 ***		2,5	22	2,3	19	0,831
EQ5D											
Einschreibung	0,94	61	0,94	72	0,963		0,92	68	0,92	72	0,958
Monat 6	0,94	56	0,00	51	0,069 *		0,90	58	0,00	51	0,912
Monat 15	0,93	46	0,92	45	0,921		0,92	50	0,93	45	0,750
Monat 27	0,92	20	1,00	18	0,000 ***		0,91	20	0,88	18	0,599
PHQ9											
Einschreibung	2,9	64	2,8	70	0,923		3,5	69	3,4	70	0,896
Monat 6	3,3	56	0,0	51	0,379		3,6	58	0,0	51	0,063 *
Monat 15	2,6	47	2,4	45	0,744		2,9	50	2,6	45	0,619
Monat 27	2,9	20	2,0	18	0,131		2,6	20	4,9	18	0,241
FFbH											
Einschreibung	94,5	66	94,6	72	0,972		91,6	68	91,6	72	0,972
Monat 12	94,3	39	95,2	36	0,670		91,7	42	90,4	36	0,625
Monat 24	92,9	30	93,4	21	0,863		90,9	23	91,3	21	0,897
RADAI											
Einschreibung	1,0	61	1,0	70	0,899		1,1	69	1,2	70	0,826
Monat 6	1,2	55	0,0	51	0,122		1,5	58	0,0	51	0,946
Monat 15	1,2	47	1,7	44	0,149		1,2	50	1,6	44	0,243
Monat 27	1,5	20	0,5	18	0,001 ***		1,3	20	1,3	18	0,971
OENAT											
Einschreibung	80,8	62	85,2	64	0,444		85,9	68	84,8	64	0,844
Monat 12	67,8	40	83,6	34	0,045 **		88,9	47	83,4	34	0,434
Monat 24	82,6	21	103,0	18	0,044 **		74,3	27	78,2	18	0,775

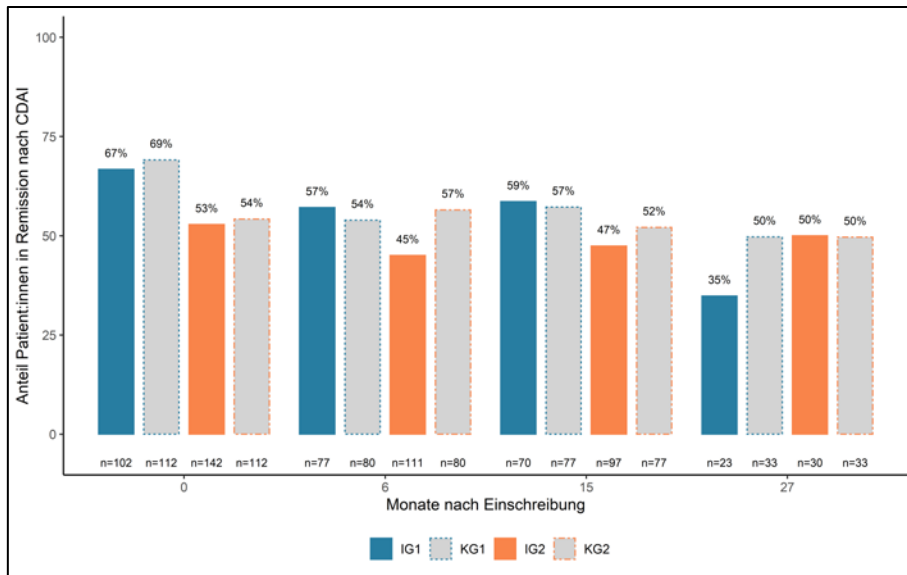
¹entspricht t-Test für kardinale Zielgrößen bzw. χ^2 -Test für binäre Zielgrößen der Differenz der Mittelwerte zwischen IG1/KG1 bzw. IG2/KG2

Anhang - Tabelle 8 Wirkstoffe und ATC Codes

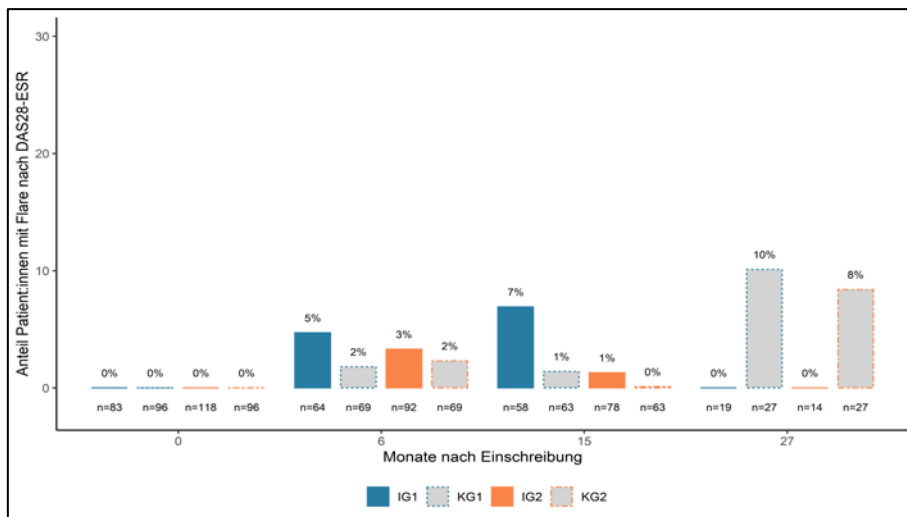
Wirkstoff	Typ	ATC
Abatacept	bDMARD	L04AA24
Adalimumab	bDMARD	L04AB04
Anakinra	bDMARD	L04AC03
Belimumab	bDMARD	L04AA26
Canakinumab	bDMARD	L04AC08
Certolizumab Pegol	bDMARD	L04AB05
Etanercept	bDMARD	L04AB01
Golimumab	bDMARD	L04AB06
Infliximab	bDMARD	L04AB02
Ixekizumab	bDMARD	L04AC13
Rituximab	bDMARD	L01XC02
Sarilumab	bDMARD	L04AC14
Secukinumab	bDMARD	L04AC10
Tocilizumab	bDMARD	L04AC07
Ustekinumab	bDMARD	L04AC05
Leflunomid	csDMARD	L04AA13
Methotrexat	csDMARD	L01BA01
Methotrexat	csDMARD	L04AX03
Methotrexat	csDMARD	M01CX01
Sulfasalazin	csDMARD	A07EC01
Sulfasalazin	csDMARD	M01CX02
Apremilast	tsDMARD	L04AA32
Tofacitinib	tsDMARD	L04AA29
Baricitinib	tsDMARD	L04AA37



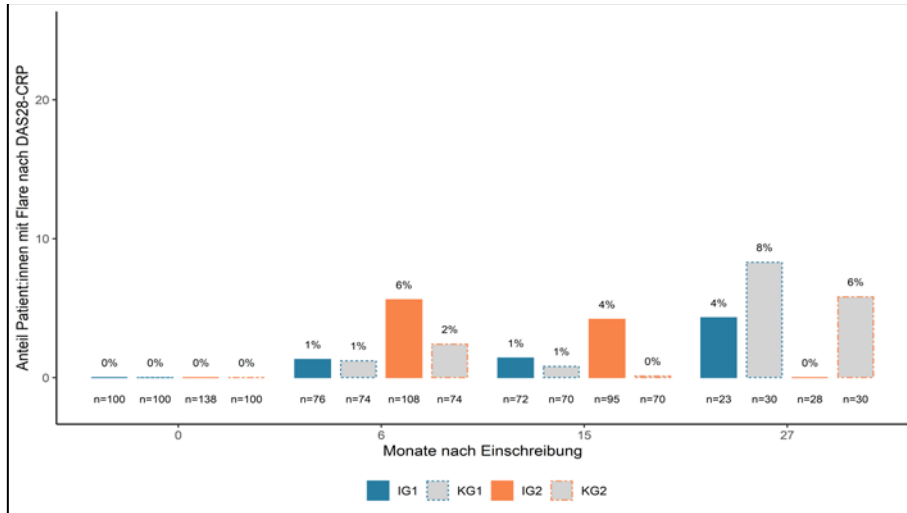
Anhang-Abbildung 1 Anteil der Patient:innen in Remission nach DAS28 CRP im Zeitverlauf (Teilpopulation)



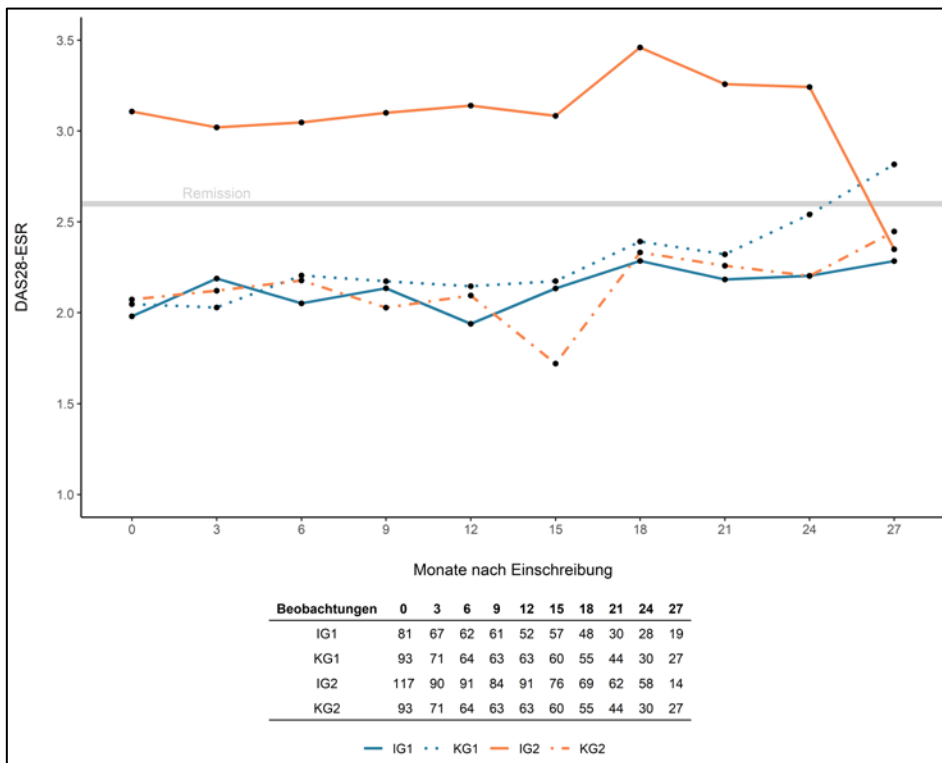
Anhang-Abbildung 2 Anteil der Patient:innen in Remission nach CDAI im Zeitverlauf (Teilpopulation)



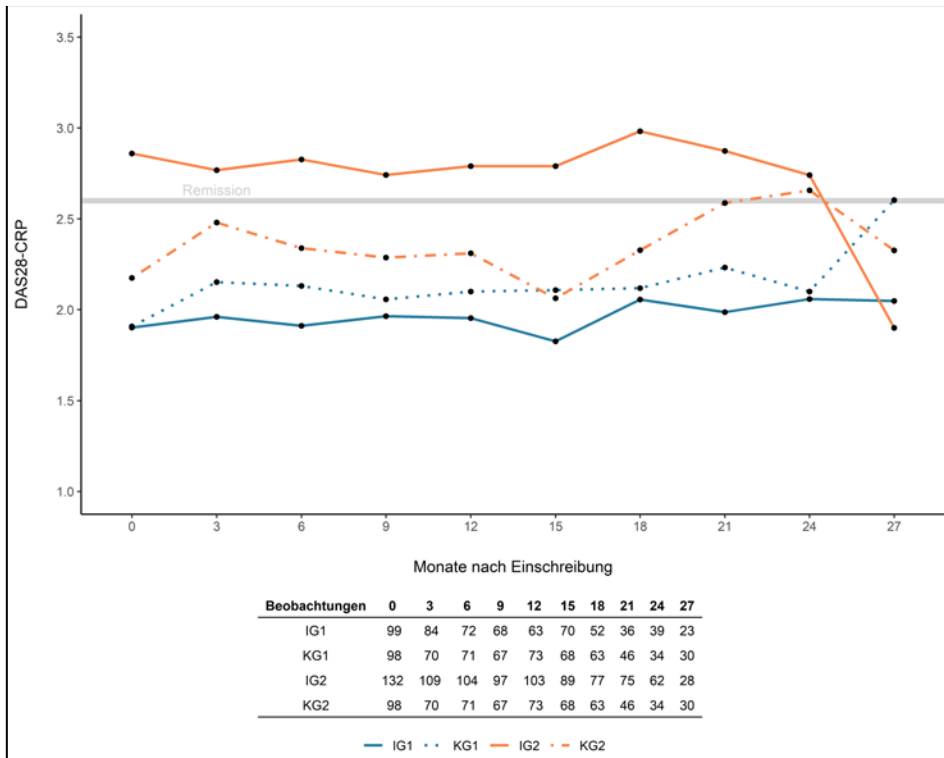
Anhang-Abbildung 3 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 ESR (Teilpopulation)



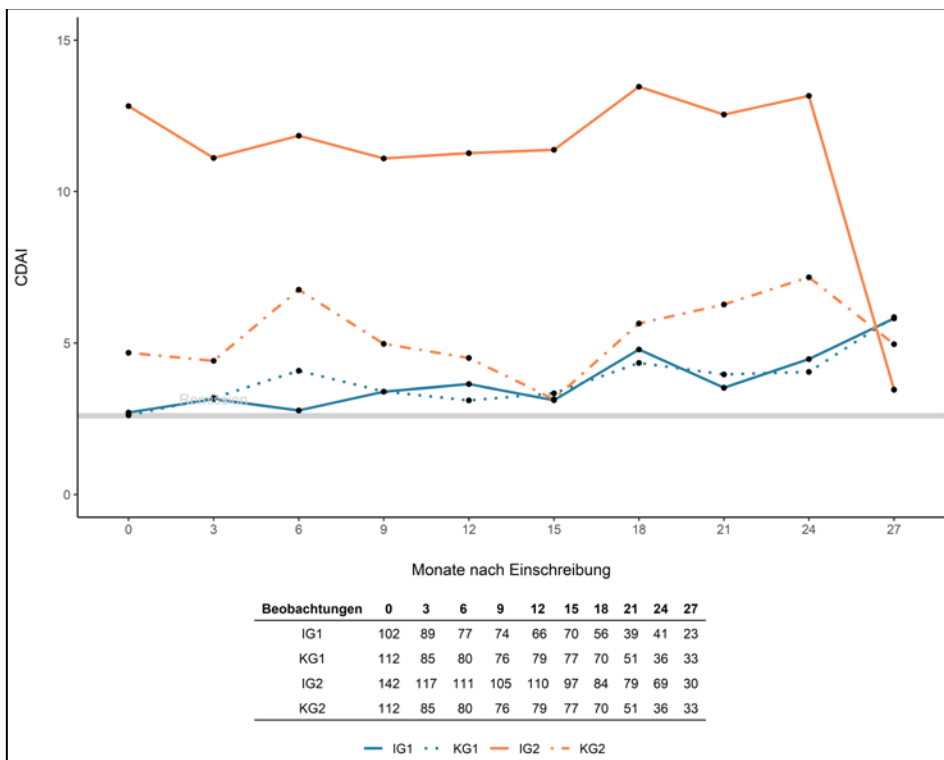
Anhang-Abbildung 4 Anteil der Patient:innen mit Flare nach DAS28 CRP (Teilpopulation)



Anhang - Abbildung 5 DAS28-ESR im Zeitverlauf (Teilpopulation)



Anhang - Abbildung 6 DAS28-CRP im Zeitverlauf (Teilpopulation)



Anhang - Abbildung 7 CDAI im Zeitverlauf (Teilpopulation)