

Konsortialführung:	Technische Universität München
Förderkennzeichen:	01NVF17052
Akronym:	DiaTT
Projekttitel:	Dialyse Trainings Therapie
Autor:	Dr. Andreas Straka
Förderzeitraum:	1. April 2018 – 31. März 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	4
II.	Abbildungsverzeichnis	5
III.	Tabellenverzeichnis.....	5
1.	Ziele der Evaluation	7
2.	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	8
2.1	Studiendesign.....	8
2.2	Studienziele	9
2.3	Arbeitshypothesen und Datengrundlagen.....	9
2.4	Studienablauf	12
2.5	Randomisierung	12
2.6	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	13
2.7	Fallzahl- und Powerberechnung	15
2.8	Strategie zur Erreichbarkeit der Zentrenanzahl, Patientenfallzahlen und Stichprobengröße.....	16
2.9	Datenerfassung, Datenquellen und Datenfluss	16
2.10	Auswertungsstrategie	17
2.10.1	Definition der Auswertungsdatensätze.....	17
2.10.2	Deskriptive Datenanalyse	18
2.10.3	Vorher-Nachher-Vergleiche.....	18
2.10.4	Therapie.....	19
2.11	Primäre Wirksamkeitsanalyse.....	19
2.11.1	Primärer Endpunkt	19
2.11.2	Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit	19
2.12	Weitere statistische Analysen.....	20

2.12.1	Analysen zur Sicherheit	20
2.12.2	Analysen zur Repräsentativität.....	20
2.12.3	Gesundheitsökonomische Fragestellungen	20
2.12.4	Arzneimittel/ Medikation	21
2.12.5	Stationäre Behandlung	21
2.12.6	Krankentransporte.....	21
2.12.7	Medizinische Hilfsmittel	22
2.12.8	Heilmittel	22
2.12.9	Pflege	22
2.12.10	Arbeitsunfähigkeitszeiten für noch berufstätige Dialysepatienten	22
2.12.11	Generelle Gegenüberstellung der monetären Auswirkungen von DiaTT zu den Aufwendungen im Rahmen von DiaTT	23
2.13	Sensitivitätsanalyse	23
2.13.1	Allgemeine Sensitivitätsanalysen	23
2.13.2	SARS-CoV2 induzierte Sensitivitätsanalysen	23
2.14	Änderungen bedingt durch die Corona-Pandemie.....	24
2.15	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	25
3.	Ergebnisse der Evaluation.....	25
3.1	Disposition der Patienten	25
3.1.1	Screening	25
3.1.2	Auswertungskollektive	27
3.1.3	Leistungsdiagnostik	28
3.1.4	Protokollverletzungen	28
3.1.5	Studienabbruch	28
3.2	Demographie und Baseline Charakteristika.....	30
3.2.1	Demographische Daten	30
3.2.2	Baseline Charakteristika	30
3.3	Behandlungs-Compliance	35
3.3.1	Training	35
3.3.2	Heim-Training	36
3.4	Medikation	37
3.4.1	ESA	37
3.4.2	Eisen.....	37

3.4.3	Medikation insgesamt	38
3.5	Wirksamkeit	38
3.5.1	Primärer Endpunkt – Sit-to-stand Test (STS60).....	38
3.5.2	Sekundäre Endpunkte	42
3.6	Sicherheit	54
3.6.1	Todesfälle.....	54
3.6.2	SAEs, Krankenhauseinweisungen und Krankenhausverweildauer	55
3.6.3	Complications	57
3.7	Lebensqualität.....	57
3.7.1	SF-36	57
3.7.2	HLS Q16.....	59
3.8	Gesundheitsökonomie	59
3.8.1	Medikation (Jährliche Gesamtkosten).....	60
3.8.2	Stationäre Behandlungen (Tage im Krankenhaus, Gesamtkosten)	60
3.8.3	Transporte (Gesamtkosten).....	61
3.8.4	Medizinische Hilfsmittel (Gesamtkosten)	62
3.8.5	Heilmittel (Gesamtkosten)	62
3.8.6	Pflege (Gesamtkosten)	62
3.8.7	Gesamtkosten.....	63
3.8.8	Arbeitsunfähigkeitszeiten am Arbeitsplatz	65
3.8.9	Repräsentativität der Daten der DiaTT-Studie	66
4.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators.....	67
5.	Literaturverzeichnis	72
6.	Anhang	73
7.	Anlagen	73

I. Abkürzungsverzeichnis

6MWT	Six-minutes-walk test
AE	Adverse event
ATC	Anatomic therapeutic chemical classification
eCRF	electronic Case Report Form (= Prüfbogen bzw. Dokumentationsbogen, documentation sheet/form)
CTC	Common toxicity criteria
CTU	Clinical trials unit
ET	Exercise training
FAS	Full analysis set
GCP	Good clinical practice
GST	Grip strength test
HLC	Health literacy counseling
ICH	International conference on harmonization
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
KK	Krankenkassen
MACE	Major adverse cardiovascular events
Max	Maximum
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
Min	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patienten
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PI	Principal investigator
PP	Per protocol set
SAE	Serious adverse event
SAF	Safety analysis set
SAP	Statistical analysis plan
SAS	Statistical analysis system
STD	Standardabweichung
SI	Système international d'unités (international system of units)
SOP	Standard operating procedure
STS60	Sit-to-stand test (60 Sekunden)
TUG	Timed-up-and-go-test
WHO-DD	WHO drug dictionary

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Studienablauf DiaTT	12
Abbildung 2 Datenfluss DiaTT	17
Abbildung 3 DiaTT – Darstellung der jährlichen Gesamtkosten auf Patientenebene – Jahr vor Studienteilnahme.....	64
Abbildung 4 DiaTT – Darstellung der jährlichen Gesamtkosten auf Patientenebene – Studienjahr.....	65

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 DiaTT – Studienziele und Endpunkte.....	10
Tabelle 2 Studienablauf und Erhebungsinstrumente	14
Tabelle 3 Aufteilung der Patienten auf die Studienzentren (alle gescreenten Patienten).....	26
Tabelle 4 Gründe für Abbruch des Screening (nicht komplett gescreente Patienten).....	27
Tabelle 5 Übersicht der Auswertungskollektive (alle gescreenten Patienten).....	27
Tabelle 6 Leistungsdiagnostik – Anzahl Patienten mit mindestens 1 absolvierten Test (FAS)	28
Tabelle 7 Gründe für die Beendigung der Datensammlung (Screening Failures).....	29
Tabelle 8 Gründe für die Beendigung der Datensammlung (Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch)	29
Tabelle 9 Demographische Daten (FAS).....	30
Tabelle 10 Renale Grunderkrankung zu Baseline (FAS)	31
Tabelle 11 Komorbiditäten (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten) (FAS).....	31
Tabelle 12 Wöchentliche Trainingseinheiten [% von 156] (FAS, Trainingsgruppe)	35
Tabelle 13 Adhärenz zu angebotenen Trainingseinheiten [% der angebotenen Trainings] (FAS, Trainingsgruppe).....	35
Tabelle 14 Anzahl Trainings (FAS, Trainingsgruppe)	36
Tabelle 15 Anzahl Heim-Trainings (FAS, Trainingsgruppe)	36
Tabelle 16 Medikation – Wöchentliche ESA-Dosis [IE] (FAS).....	37
Tabelle 17 Wöchentliche ESA-Dosis [IE] – Änderung von V1 zu V5 (FAS).....	37
Tabelle 18 Medikation – Wöchentliche Eisen-Dosis [mg] (FAS)	38
Tabelle 19 Sit-to-stand-Test (STS 60) [Anzahl Wiederholungen] (FAS).....	39
Tabelle 20 STS60 – Regressionsmodell Primäre Analyse (FAS).....	40
Tabelle 21 Timed-up-and-go-Test (TUG) [sec] (FAS).....	43
Tabelle 22 TUG – Regressionsmodell (FAS).....	44
Tabelle 23 6MWT – Gelaufene Strecke [m] (FAS).....	44
Tabelle 24 6MWT – Regressionsmodell (FAS).....	45
Tabelle 25 Grip-Strength-Test (GST) [kg] (FAS)	46
Tabelle 26 GST – Regressionsmodell (FAS)	47

Tabelle 27	Overall Survival – Rate für das Gesamtüberleben ab Randomisierung (FAS)	47
Tabelle 28	3-point MACE – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)	48
Tabelle 29	Tod ohne vorherigen 3-point MACE – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)	48
Tabelle 30	Plötzlicher Tod – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)	49
Tabelle 31	Tod ohne plötzlichen Tod – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)	49
Tabelle 32	Serum Phosphat [mmol/L] (FAS)	50
Tabelle 33	Serum Phosphat – Veränderung von V1 nach V5 [mmol/L] (FAS)	50
Tabelle 34	Dialyseeffizienz [Kt/V] (FAS)	51
Tabelle 35	Multidimensional Prognostic Index [points] (FAS)	52
Tabelle 36	MPI Klassifizierung (FAS)	52
Tabelle 37	Krafttraining – Veränderungen im Studienverlauf (Trainingsgruppe)	53
Tabelle 38	Ergometertraining – Veränderungen im Studienverlauf (Trainingsgruppe)	54
Tabelle 39	Ursachen für Todesfälle (Auftreten bei >1 Patienten) (SAF)	55
Tabelle 40	SAEs nach ICD-10 (Auftreten bei ≥ 10 Patienten) (SAF)	56
Tabelle 41	Complications während der Dialyse (SAF)	57
Tabelle 42	SF-36 – Ergebnisse nach 12 Monaten und Differenz zu Baseline (FAS)	58
Tabelle 43	HLS Q16 Klassifizierung (FAS)	59
Tabelle 44	Medikation - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	60
Tabelle 45	Stationäre Behandlungen - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	60
Tabelle 46	Jährliche Tage im Krankenhaus [Tage] (KK)	61
Tabelle 47	Transporte - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	61
Tabelle 48	Medizinische Hilfsmittel - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	62
Tabelle 49	Heilmittel - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	62
Tabelle 50	Pflege - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	63
Tabelle 51	Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)	63
Tabelle 52	Jährliche Arbeitsunfähigkeitszeiten am Arbeitsplatz [Tage] (KK)	65

1. Ziele der Evaluation

Die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und deutlich erhöhte Gebrechlichkeit (im Englischen „Frailty“) von Hämodialyse (HD)-Patienten ist einer der entscheidenden Faktoren für deren eingeschränkte Lebensqualität sowie erhöhte Morbidität und Mortalität (1). Das Vorliegen einer chronischen Nierenkrankheit ist mit einer drastischen Abnahme der körperlichen Aktivität assoziiert, was unter anderem zu Muskelabbau, Koordinationsstörungen mit Gangunsicherheit, erhöhtem Sturzrisiko und zu häufigen Krankenhauseinweisungen und Pflegebedürftigkeit führt (2).

Eine der wesentlichen Maßnahmen, um dieser „Abwärtsspirale“ entgegen zu wirken, ist ein gezieltes körperliches Trainings-/Rehabilitationskonzept.

Zwar sind Angebote für ambulante Rehabilitationssportgruppen für Herz- und z.T. auch nierenkranke Patienten grundsätzlich in Deutschland etabliert und werden von den Krankenkassen und Rentenversicherungsträgern finanziell unterstützt, allerdings können diese Angebote von Dialysepatienten kaum genutzt werden, da sowohl zeitliche Ressourcen – mindestens drei mal vier Stunden Dialyse pro Woche plus jeweils An- und Abfahrt – als auch Alter, Multimorbidität, und eingeschränkte Mobilität zu den Trainingsorten in den meisten Fällen eine Teilnahme nicht möglich machen. Dadurch ergibt sich ein Versorgungsdefizit für diese Patienten, welches gelöst werden muss.

Die neue Versorgungsform DiaTT (Dialyse Trainings-Therapie) soll diese Versorgungslücke schließen. Im Gegensatz zur bisherigen Versorgung wird in DiaTT ein individuelles körperliches Trainingsprogramm, bestehend aus Kraft- und Ausdauertraining, während der Hämodialyse (sog. Intradialytische Dialyse-Trainingstherapie) integriert und dies durch Patientenschulungen zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz ergänzt. Die Innovation dieses therapeutischen Ansatzes besteht darin, die Zeit der Hämodialyse von 4-5 Stunden an mindestens drei Tagen in der Woche dafür zu nutzen, ein supervidiertes und strukturiertes körperliches Training umzusetzen und dadurch die Defizite der zumeist älteren und multimorbiden Patienten zu stabilisieren oder sogar zu verbessern. Gezielt soll durch diese Intervention bei den Dialysepatienten Gebrechlichkeit verbessert und Pflegebedürftigkeit mittel- bis langfristig reduziert werden.

Vor Beginn des Innovationsfond-Projektes stellten sich folgende Fragen, die für eine Implementierung und zukünftige Umsetzung dieser Maßnahme in der Routine von zentraler Bedeutung sind und die von der DiaTT-Evaluation beantwortet werden sollten:

1. Ist ein körperliches Trainingsprogramm während der Dialyse als neue Versorgungsform im Routinebetrieb auch bei älteren, multimorbiden Patienten umsetzbar?
2. Wird die Hämodialyse beeinträchtigt, wenn gleichzeitig ein körperliches Trainingsprogramm durchgeführt wird?
3. Kann durch ein regelmäßiges körperliches Training während der Dialyse die Gebrechlichkeit der Patienten verbessert werden?
4. Wie teuer ist diese Intervention in Summe, wenn auf der einen Seite die Ausgaben für die Trainingstherapie und auf der anderen Seite ggf. Einsparungen bei Krankheitskosten addiert werden?

Erfahrungen mit der Trainingstherapie während der Dialyse bestehen in Deutschland in wenigen Dialysezentren und die zu untersuchende neue Versorgungsform des Trainings während der Hämodialyse wird bisher nur vereinzelt in Deutschland umgesetzt (z.B. AOK

Akronym: DiaTT

Förderkennzeichen: 01NVF17052

PLUS: Ergänzende Leistung zur Prävention nach §43, SGB V, Sachsen). Derzeit gibt es hierfür also weder eine integrative Versorgungsstruktur noch eine angemessene Finanzierung. Systematische, qualifizierte, strukturierte und supervidierte Angebote für alle behandelbaren Patienten fehlen.

Basis für das Innovationsfond-Projekt war die Pilotstudie von Frau Dr. Anding-Rost, durchgeführt zusammen mit Prof. Martin Halle in 2015 (3), den auch jetzigen Studienleitern von DiaTT. Diese konnte an einem kleineren Kollektiv von Dialysepatienten erste vielversprechende Ergebnisse durch Training während der Hämodialyse erzielen. So konnte gezeigt werden, dass ein strukturiertes Ausdauer- und Krafttraining während der Hämodialyse machbar ist und die Compliance auch nach ein und fünf Jahren Follow-Up gut ist (78% nach einem Jahr, 48% nach fünf Jahren) (ebd.). Belastbarkeit und Lebensqualität verbesserten sich signifikant nach einem Jahr ($p < 0,05$). Dieses Trainingstherapiekonzept wurde daraufhin von anderen Dialysezentren übernommen und von der AOK Plus als ergänzende Leistung zur Prävention zum Teil finanziert.

Die Evaluation von DiaTT als neue Versorgungsform zeichnet sich durch zwei wesentliche Vorteile aus. Durch die Projektbeteiligung unterschiedlicher Krankenkassen (AOK PLUS, BARMER, TK) aus unterschiedlichen Regionen Deutschlands (je nach Krankenkasse; Sachsen, Thüringen und bundesweit) und die Nutzung der bereits vorhandenen Versorgungsstruktur des gemeinnützigen Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) wurde auf etablierte Strukturen in der Versorgung aufgebaut. Gleichzeitig wurde durch die Evaluation das Konzept von DiaTT in die Breite getragen und auf eine große Anzahl von Dialysezentren skaliert. Die Integration von Krankenkassendaten in das Studiendesign ermöglicht es, die neue Versorgungsform für das Gesundheitssystem hinsichtlich ihrer Finanzierbarkeit (wie z. B. Reduktion der Hospitalisierungsraten, der Medikamentenverordnungen und Pflegebedürftigkeit) zu evaluieren und Kostenkalkulationen und Kosten-Nutzenrechnungen durchzuführen.

Ziel des DiaTT-Innovationsfond-Projektes ist es, dass die neue Versorgungsform flächendeckend in Deutschland in die Umsetzung gebracht wird. Die o.g. neue Versorgungsform wird hinsichtlich deren Umsetzbarkeit, Wirksamkeit und Kosteneffizienz bewertet und damit eine Datengrundlage geschaffen, die Übertragbarkeit der neuen Versorgungsform in die Regelversorgung zu legitimieren.

2. Darstellung des Evaluationsdesigns

2.1 Studiendesign

Es wurde eine cluster-randomisierte, kontrollierte multizentrische Interventionsstudie im Sinne eines *pragmatic trial* (3) durchgeführt, mit dem Ziel der Rekrutierung von 1.100 Dialysepatienten. Um ein möglichst repräsentatives Abbild der Versorgungssituation zu erreichen, wurden aufgrund geographischer und demographischer Aspekte der dort lokalisierten Dialysezentren drei Regionen ausgewählt: Süd-Ost (vornehmlich KV-Bereich Bayern), Mitte-West (vornehmlich KV-Bereiche Nordrhein/Westphalen-Lippe) und Mitte-Ost (vornehmlich KV-Bereiche Sachsen-Anhalt, Thüringen). In den Studienzentren wurde allen Patienten die Teilnahme an der Studie angeboten, mit der Möglichkeit der Teilnahme am Trainingsprogramm, falls das Zentrum in die Gruppe der Interventionszentren randomisiert wurde. Die Zentren wurden erst randomisiert, nachdem die Patienten aus diesen Zentren in die Studie eingewilligt hatten, um einen möglichen Bias zu minimieren.

Nach der Randomisierung wurde für die Studienteilnehmer in den Interventionszentren das Trainingsprogramm während der Hämodialyse durchgeführt. Das Trainingsprogramm bestand

aus einer Kombination aus Kraft- und Ausdauertraining und wurde unter Anleitung eines geschulten Trainers (Sportwissenschaftler/ Physiotherapeuten) durchgeführt. Neben dem aktiven körperlichen Training während der Hämodialyse erhielten die Patienten Schulungen, um gezielt die Gesundheitskompetenz zu verbessern.

In den Kontrollzentren erhielten die Studienteilnehmer die bisherige leitliniengerechte Regelversorgung. Sie erhielten kein Training während der Hämodialyse oder Schulungen, die über die üblichen Therapie- und Lebensstilempfehlungen hinausgehen.

2.2 Studienziele

Anhand des Projekts sollten Optimierungen stattfinden zu

- den Versorgungsstrukturen durch ein sektorenübergreifendes Konzept mit sporttherapeutischen Verfahren zeitgleich mit ambulanter Versorgung,
- der direkten Versorgung von Dialysepatienten durch Training während der Hämodialyse zur Verbesserung von Lebensqualität, körperlicher Fitness und medizinischen Daten,
- der Gesundheitskompetenz der Patienten durch Gesundheitsschulungen für die Patienten.

2.3 Arbeitshypothesen und Datengrundlagen

Um die neue Versorgungsform hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu untersuchen, wurden folgende Hypothesen getestet:

Primäre Hypothese: Die Wirksamkeit der Intervention wurde hinsichtlich einer Veränderung des Sit-to-Stand-Tests (60 Sekunden) (STS60) der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nach 12 Monaten gemessen. Der STS60 ist als globaler Parameter zur Erfassung der körperlichen Funktion („physical functioning“) sowie damit auch der Gebrechlichkeit von Patienten gut etabliert.

Anhand der cluster-randomisierten Studie wurden Daten zu der Fragestellung evaluiert, ob das konzipierte Trainingstherapie-Programm in einer neuen Versorgungsstruktur im normalen Versorgungsumfeld wirksam ist sowie eine Verbesserung der Versorgung für die Patienten insgesamt darstellt.

Die zugrundeliegenden Daten sind die i) studienspezifischen Primärdaten und ii) Routinedaten aller teilnehmenden Patienten, die vor Ort an den Kontroll- und Interventionszentren und in dem elektronischen QiN-Datenregister des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) erfasst wurden. Letzteres ist eine etablierte Routinedatenbank des KfH, welches für seine Patienten eine Standardauswertung der Dialysedaten ermöglicht.

Sekundäre Hypothese: Anhand von Versichertendaten der Krankenkassen (sog. Sekundärdaten) wurde die neue Versorgungsstruktur hinsichtlich gesundheitsökonomisch relevanter Aspekte evaluiert:

Dazu sollte der Nachweis einer möglichst wirksamen und wirtschaftlichen Gesundheitsversorgung der Patienten in den Kontroll- und Interventionszentren vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Mittel/Ressourcen der Kostenträger empirisch erbracht werden. Annahme dabei war, dass die Intervention während der Hämodialyse einer bisherigen Standardtherapie bezüglich Parametern wie Medikation, Krankenhauseinweisungen, medizinischen Hilfsmitteln, Pflege, Krankentransporten oder stationären Kosten und Fehlzeiten am Arbeitsplatz, die den Krankenkassen zugänglich sind, überlegen ist.

Die Sekundärdaten wurden von denjenigen teilnehmenden HD-Patienten erhoben, die bei einer der an diesem Verbundvorhaben beteiligten Krankenkassen (AOK PLUS Sachsen und Thüringen, BARMER, Techniker Krankenkasse) versichert waren.

Um Aussagen zur Repräsentativität der an der Studie teilnehmenden HD-Patienten im Vergleich zu allen versicherten HD-Patienten machen zu können, wurde das Patientenkollektiv der Studienpatienten deskriptiv (hinsichtlich weiterer gesundheitsökonomisch relevanter Aspekte) mit einem Datensatz aller HD-Patienten bei den teilnehmenden Krankenkassen verglichen. Damit wurde untersucht, ob die in DiaTT gefundenen Kosten-Nutzen-Relationen auch für andere versicherte HD-Patienten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) gültig sind.

Weitere Untersuchungen: Zudem wurden Daten zur körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität, Gesundheitskompetenz und Dialyseeffizienz zu den Zeitpunkten der einzelnen Studienvisiten untersucht.

Im Einzelnen wurden die folgenden Studienziele und Endpunkte untersucht:

Tabelle 1 DiaTT – Studienziele und Endpunkte

	Studienziel	Endpunkt(e)
Primär	Bewertung der Wirksamkeit der Trainingstherapie in dialysepflichtigen Patienten im Vergleich zur Standardtherapie.	Veränderung im Sit-to-Stand Test (STS60) zwischen Randomisierung (Baseline) und 12-Monats-Untersuchung
Sekundär (Wirksamkeit)	Bewertung der Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival, OS) in dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	Gesamtüberlebenszeit: definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache, oder bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei lebenden Patienten (zensierte Beobachtung). Überlebenszeit: bis zum Tod aus bestimmten Ursachen (3-point MACE, ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall oder Herzinfarkt). Plötzlicher Tod: Lebende Patienten werden als zensierte Beobachtungen behandelt, und Tod aus anderen Ursachen wird als konkurrierendes Risiko behandelt.
	Bewertung der physischen Fitness und Mobilität in dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	Sit-to-Stand Test (STS60) nach 3, 6 und 9 Monaten Timed-Up-and-Go Test (TUG) nach 3, 6, 9, und 12 Monaten Six-Minute-Walk Test (6MWT) nach 3, 6, 9, und 12 Monaten Grip strength Test (GST) nach 3, 6, 9, und 12 Monaten

	Studienziel	Endpunkt(e)
	Bewertung der Gebrechlichkeit in dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	Multidimensionaler Prognostischer Index (4) zu Beginn und nach 3, 6 und 12 Monaten
	Bewertung der Gebrechlichkeit und des Gesundheitsstatus in dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	Anzahl Krankenhauseinweisungen, Komorbiditäten
	Bewertung der Wirksamkeit der Dialyse bei dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	Serumphosphat zwischen Baseline und 3, 6, 9 und 12 Monaten
	Bewertung der Medikamenteneinnahme	Erythropoetin Dosis zwischen Baseline und 3, 6, 9, 12 Monaten
Sekundär (Lebensqualität)	Bewertung der Lebensqualität bei dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	SF-36 nach 3, 6 und 12 Monaten
	Bewertung der Gesundheitskompetenz bei dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie.	HLS-EU-Q16 Health Literacy Fragebogen nach 3, 6 und 12 Monaten
Sekundär (Gesundheitsökonomie)	Bewertung von Indikatoren der Gesundheitsökonomie bei dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie	Medikation (Gesamtkosten), Stationäre Behandlungen (Tage im Krankenhaus, Gesamtkosten), Transporte (Gesamtkosten), Medizinische Hilfsmittel (Gesamtkosten), Pflege (Gesamtkosten), Arbeitsunfähigkeitszeiten am Arbeitsplatz (Tage)
Sekundär (Sicherheit)	Bewertung der Sicherheit bei dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie	Auftreten von Nadeldislokationen/ Katheterdiskonnektionen, Auftreten von symptomatischen hypotensiven Phasen während der Dialyse, Auftreten von Muskelkrämpfen, SARS-CoV-2 (ohne stationäre Aufnahme), als SAE stationärer Aufenthalt, Tod.

2.4 Studienablauf

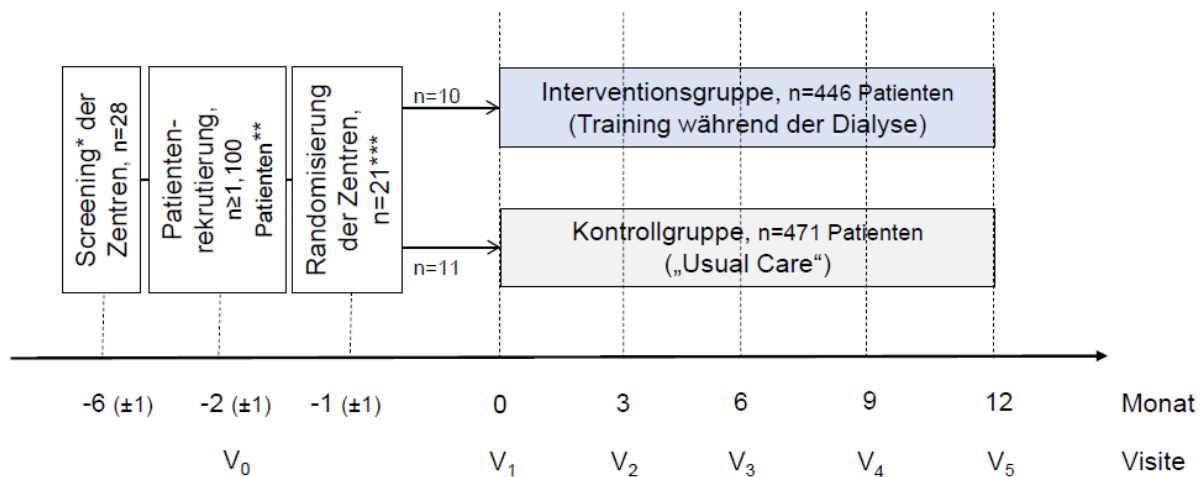


Abbildung 1 Studienablauf DiaTT

*28 Zentren wurden aus allen KfH-Dialysezentren in drei Regionen in Deutschland rekrutiert.

**In diesen Zentren wurden Patienten nach Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und bei Vorliegen der schriftl. Einwilligung eingeschlossen (V₀ screening).

***Die Zentren wurden 1:1 in Kontroll- oder Interventionszentrum randomisiert. Visiten fanden zu Baseline (V₁) und nach 3, 6, 9, und 12 Monaten statt (V₂-V₅).

Ursprünglich waren Patienten aus 28 Dialysezentren geplant. Aufgrund des unerwartet hohen Interesses der Patienten wurde das Rekrutierungsziel jedoch schon nach der Initiierung von 24 Zentren erreicht, sodass 12 Dialysezentren als Kontrollzentren und 12 Dialysezentren als Interventionszentren randomisiert wurden. In drei der bereits randomisierten Zentren (1 Kontrollzentrum, 2 Interventionszentren) konnte die Studie nicht durchgeführt werden, da durch die zunehmenden Einschränkungen durch die Covid-19 Pandemie keine Möglichkeit mehr bestand, die Visite 1 nach Prüfplan durchzuführen. Die Zahl der teilnehmenden Zentren war somit 21 Zentren, 11 Kontrollzentren und 10 Interventionszentren. Die angestrebte Zahl von Dialysepatienten konnte jedoch trotzdem im geplanten Zeitkorridor erreicht werden. Ausgelöst durch die bevorstehenden Lockdowns im Rahmen der Covid-19-Pandemie wurde in 6 Zentren eine außerordentliche Zwischenvisite mit sportmotorischen Tests in KW 12 und KW 13 2021 durchgeführt, um Interventionsergebnisse eines kürzeren Trainings von 1-6 Monaten, je nach Zentrum, zu sichern und eine weitere Analyse zum Zeitpunkt des Wechsels von supervidiertem zum Heimtraining zu ermöglichen. Daten der außerordentlichen Visite (oder der zuletzt durchgeführten regulären Visite) wurden für diese Analyse herangezogen.

2.5 Randomisierung

Nach Abschluss des Screenings und dem Einschluss der Patienten wurden 24 Dialysezentren vor Studienbeginn zufällig anhand einer Randomisierungsliste den Kontroll- bzw. Interventionszentren zugewiesen. Dazu wurde eine nach Region (Bayern, Nordrhein-Westfalen, Sachsen-Anhalt und Thüringen) stratifizierte Blockrandomisierung aufgesetzt. Die Randomisierung erfolgte im Zentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg; das Randomisierungsergebnis wurde dem Initiierungsteam des Zentrums per Fax mitgeteilt. Es wurden jeweils immer nur zwei Dialysezentren eines Stratum gleichzeitig randomisiert. Eine Cluster-Randomisierung wurde gegenüber einer Patienten-Randomisierung aus logistischen und versorgungstechnischen Gründen gewählt.

Aufgrund der Covid-19-Pandemie und dadurch Verwehrung des Zugangs von externem Studienpersonal in die Dialysezentren war die Durchführung der V1-Untersuchung in den drei zuletzt randomisierten Zentren nicht mehr möglich. Diese drei Zentren (1 Kontrollzentrum und 2 Trainingszentren) wurden aus der Studienteilnahme ausgeschlossen. Somit verblieben insgesamt 21 Zentren.

2.6 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Der zuständige Dialysearzt in den teilnehmenden Dialysezentren informierte die Patienten über die Studie und führte ein Patientenscreening gemäß folgender Ein- und Ausschlusskriterien durch:

- **Einschlusskriterien:**

Der Patient musste alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Patient ist ≥ 18 Jahre alt,
- chronische ambulante Hämodialyse > 4 Wochen,
- Schriftliche und unterschriebene Bestätigung des behandelnden Dialysearztes, dass der/die Patient/in trainieren kann,
- Unterschriebene Einwilligung zur Teilnahme am QiN Register,
- Unterschriebene Einwilligung gemäß Vertraulichkeits- und Datenschutzbestimmungen, internationalen Richtlinien und lokalen Gesetzen

- **Ausschlusskriterien:**

Der Patient durfte keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:

- instabile Angina Pectoris,
- unkontrollierte arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 105 mmHg in wiederholten Messungen),
- unkontrollierte Tachykardie,
- akute schwere Infektion,
- geplante Lebend-Nierentransplantation innerhalb der nächsten 12 Monate,
- geplanter Wechsel zu Heim-Hämodialyse oder Peritonealdialyse innerhalb der nächsten 12 Monate,
- Dialyse in einer über Nacht andauernden Dialyseschicht
- Teilnahme an einem regelmäßigen Trainingsprogramm während der Hämodialyse in den letzten 6 Monaten

Der Patienteneinschluss erfolgte aus logistischen Gründen (u.a. Rekrutierung und Ausbildung der Trainer, Bereitstellung der Trainingsgeräte) drei Monate vor Trainingsbeginn. Das Training an den Interventionszentren begann mit der nächsten Hämodialyse nach der Baseline-Untersuchung eines Patienten, in der auch die Ausgangs-Leistungsfähigkeit bestimmt wurde. Weitere Untersuchungen erfolgten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. In den Kontrollzentren wurden die V1-Visiten ebenfalls drei Monate nach dem Screening (V0) durchgeführt.

Der Studienablauf und die Erhebungsinstrumente zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2 Studienablauf und Erhebungsinstrumente

	Patienten Screening und Einschluss	V1 Baseline	V2	V3	V4	V5 Abschluss visite	Zwischen visite
Visite	0	1	2	3	4	5	
Monat (+/- 2 Wochen)	-2	0	3	6	9	12	
Einwilligungserklärung	X						
Ein-/Ausschlusskriterien	X						
Randomisierung	X						
Ärztliche Einwilligung	X						
Krankengeschichte	X	X	X	X		X	
Laboruntersuchung (Blutentnahme)		X	X	X	X	X	
Arzneimittel		X	X	X	X	X	
Dialyseparameter		X	X	X	X	X	
SAE/ AE				X			
Körperliche Belastbarkeit (Sportmotorische Tests)							
STS60		X	X	X	X	X	X
TUG		X	X	X	X	X	X
6MWT		X	X	X	X	X	X
GST		X	X	X	X	X	
Ergometrischer Leistungstest		X		X		X	
Wöchentliches Training		X	X	X	X	X	
Fragebogen zur Gesundheitskompetenz							
HLS-EU-Q16		X				X	
Lebensqualität und Gebrechlichkeit							
SF-36		X	X	X		X	
MPI		X	X	X		X	
Dokumentationsbogen für das Heimtraining		X	X	X	X	X	
Gesundheitsökonomische Daten (Kosten)							
Arzneimittel		X				X	
Krankenhauseinweisungen und -aufenthalte		X				X	
Krankentransporte		X				X	

	Patienten Screening und Einschluss	V1 Baseline	V2	V3	V4	V5 Abschluss visite	Zwischen visite
Hilfsmittel		X				X	
Pflege		X				X	
Arbeitsunfähigkeit		X				X	

SAE serious adverse event, AE adverse event, STS60 sit-to-stand test, TUG timed-up-and-go test, GST grip strength test, MPI Multidimensional Prognostic Index (angepasste Fragebögen), SF-36 short form 36 (Fragebogen), #nur IG Interventionsgruppe

2.7 Fallzahl- und Powerberechnung

Die Berechnung der erforderlichen Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt, dem Sit-to-Stand Test (STS60) in Anzahl der Wiederholungen pro Minute und dem Studienziel, einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. des STS60 nach 12 Monaten nachweisen zu können. Die Annahmen basierten auf einer einarmigen Studie, in der für den STS60 folgende Werte berichtet wurden (Mittelwert \pm Standardabweichung [SD]): 16.7 \pm 8.3 zu Baseline, 20.5 \pm 8.8 nach 6 Monaten, 24.5 \pm 10.2 nach 12 Monaten. Die Ergebnisse basieren auf 24/36 Patienten mit vollständigen Daten und wurden daher als sehr optimistisch eingeschätzt. Für die Kontrollgruppe kann keinesfalls eine Verbesserung angenommen werden, eher eine Verschlechterung. Konservativ wurden daher für den STS60-Test nach 12 Monaten 16.5 Wiederholungen in der Kontrollgruppe und 20.5 Wiederholungen in der Trainingsgruppe angenommen, außerdem eine moderate Effektstärke von 0.35, entsprechend einer Standardabweichung von 11.4. Die Annahmen zur Effektstärke basieren auf einer aktuellen randomisierten Studie (5), in der ähnliche Effektstärken für einen 6-Minutes-Walk-Test und einen 5times-sit-to-stand-Test nach 6 Monaten berichtet wurden. Um einen signifikanten Unterschied mit einer Power von 80% bei einem zweiseitigen Testniveau von 5% nachweisen zu können, sind in einer individuell randomisierten Studie 130 Patienten pro Gruppe und insgesamt 260 Patienten erforderlich. Da es sich um eine Cluster-randomisierte Studie handelt, muss die Ähnlichkeit der Patienten eines Clusters in Form des Intraclass-Korrelationskoeffizienten ICC berücksichtigt werden, und zwar als Design Effekt Faktor $1+(m-1)ICC$, in den außerdem eine angenommene durchschnittliche Clustergröße von $m=50$ Patienten eingeht. Da für den ICC keine Informationen vorlagen und außerdem die Cluster relativ groß sind, wurde hier ein $ICC=0.05$ angenommen, da gemäß dem CONSORT Statement kleine Werte (oft <0.05) typisch sind (6). Daraus ergab sich ein Design Effekt Faktor von 3.45 und eine benötigte Fallzahl von 897 Patienten. Da davon ausgegangen werden musste, dass im Verlauf der Studie ein Teil der Patienten verstirbt (knapp 20%), sollten insgesamt 1.100 Patienten rekrutiert werden. Diese Kalkulationen sind sehr konservativ angelegt, indem die Annahmen für die Effektstärke (0.35) niedrig angesetzt wurden, insbesondere aber auch die Intraklasskorrelation (3.45) und die Drop-out-Rate (20%) hoch angesetzt wurden. Die folgenden Überlegungen zur Robustheit der berechneten Fallzahl sollen zeigen, wie sich kleinere Veränderungen auswirken:

- (1) Beobachtete Effektstärken sind 0.76 ($= (24.5-16.7)/10.2$) nach 12 Monaten in einer kleinen einarmigen Studie, sowie 0.35 nach 6 Monaten in einer randomisierten Studie. Bereits eine minimale Änderung der Annahme zur Effektstärke = 0.36 ergibt eine benötigte Fallzahl von 849 Patienten. Mit Berücksichtigung von ca. 20% Drop-Out sind es ca. 1060 Patienten. Da außerdem die Wirksamkeit in der randomisierten Studie [5]

nach 6 Monaten beurteilt wurde, bestand Anlass zur Annahme, dass auch die sekundären Endpunkte (Wirksamkeitsbewertung nach 3,6,9 Monaten) ausreichend genau beschrieben werden können.

- (2) Die Annahme zum Design Faktor basieren auf der im CONSORT Statement als Obergrenze genannten Wert (ICC=0.05). Auch hier veranschaulicht eine geringfügige Änderung der Annahme mit ICC=0.045, dass auch mit einer geringfügig geringeren Anzahl an Patienten sinnvolle Aussagen getroffen werden können. Es ergibt sich dann ein Design Faktor von 3.205, eine benötigte Fallzahl von 834 Patienten, nach Berücksichtigung einer Drop-Out-Rate von ca. 20%: 1040 Patienten.
- (3) Da außerdem die im Studienverlauf beobachtete Drop-Out Rate mit ca. 15% niedriger liegt als die angenommene, konnte davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingehen werden, bei mindestens 900 liegen wird.

2.8 Strategie zur Erreichbarkeit der Zentrenanzahl, Patientenfallzahlen und Stichprobengröße

Alle Dialysezentren des KfH-Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. in den Bundesländern Bayern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Nordrhein-Westfalen wurden für eine Teilnahme an der Studie angefragt, besucht und anhand eines Kriterienkatalogs danach bewertet, ob sie infrastrukturell (z.B. Größe der möglichen Trainingsräume, Anzahl der verfügbaren Patienten > 50 und Anteil der Patienten mit Kassenversicherung der teilnehmenden Krankenkassen, Verfügbarkeit einer IT-Infrastruktur) dazu geeignet sind, die Studie durchzuführen. Zentren, die schon ein Bewegungsprogramm während der Hämodialyse durchführten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

2.9 Datenerfassung, Datenquellen und Datenfluss

Die Primärdaten wurden anhand eines elektronischen Case Report Forms (DiaTT eCRF) erhoben. Dafür wurde das System REDCap™ verwendet. Weitere Datensätze wurden von den teilnehmenden Krankenkassen angefordert und mit den Primärdaten für die Analyse zusammengefügt.

Die Primärdaten stammten aus drei unterschiedlichen Datenquellen:

- Dateneingaben in das eCRF in den teilnehmenden Zentren gemäß den Vorgaben zu den Visiten im Studienprotokoll
- Upload digitalisierter Gesundheitsdaten aus Fragebögen gemäß den Vorgaben zu den Visiten im Studienprotokoll
- Datenextraktion aus dem KfH-QiN Dialyseregister mittels benutzerdefinierter Schnittstelle

Die Datenerheber waren dabei nicht verblindet.

Eine Übersicht des Datenflusses ist in Abbildung 2 ersichtlich.

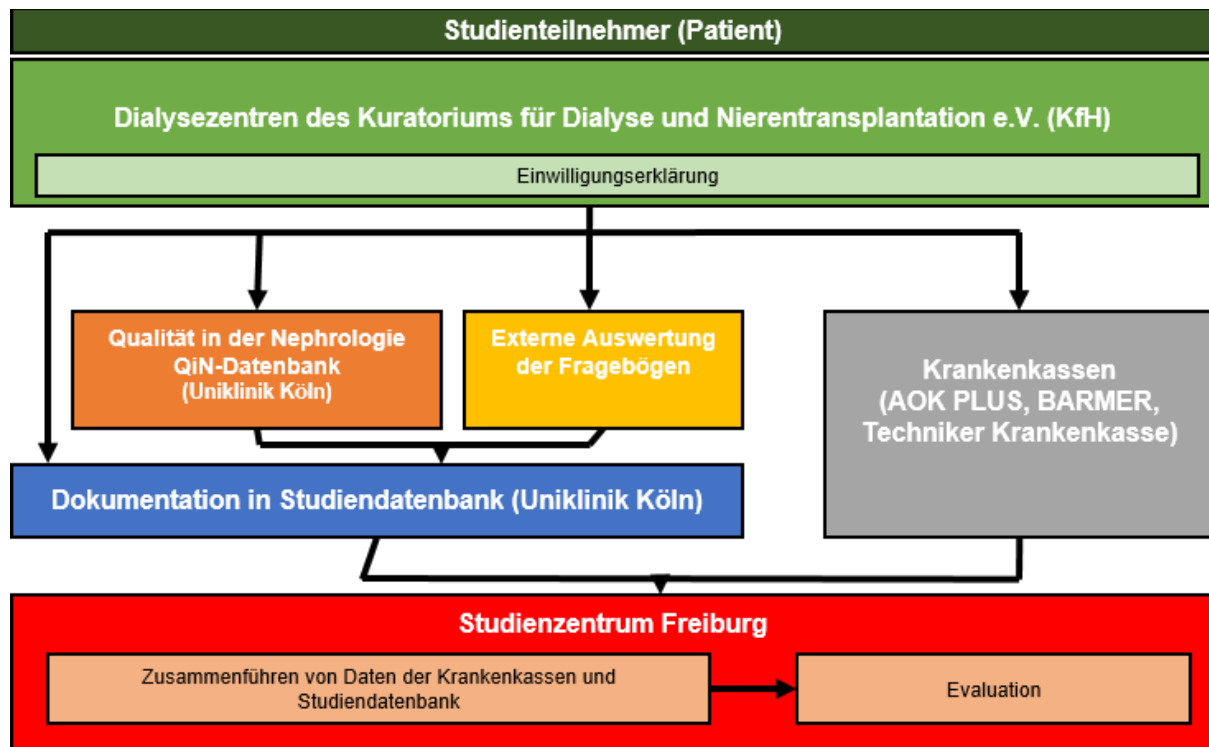


Abbildung 2 Datenfluss DiaTT

Die Erlaubnis zur Verwendung der Daten aus allen drei Quellen wurde in einer Patienteneinwilligungserklärung eingeholt, die alle relevanten Details in einfacher Sprache beschreibt.

Ein Datensatz von Versichertendaten wurde separat zur Verfügung gestellt und in Zusammenhang mit dem primären Datensatz analysiert. Für die Verwendung dieser Daten wurde in der o.g. Patienteneinwilligung aufgeklärt.

Das Datenschutzkonzept (Anlage 1, S. 11ff) beschreibt die notwendigen Prozesse, Verarbeitungstätigkeiten und –verantwortlichen zwischen den Projektbeteiligten und die notwendigen Informationen zur datenschutzrechtlichen Beurteilung der personenbezogenen Daten.

2.10 Auswertungsstrategie

Das Evaluationskonzept verfolgte folgende Ziele:

Die Evaluation der „neuen“ Versorgungsform DiaTT im Vergleich zur bisherigen Versorgungsform im Hinblick auf

1. Lebensqualität der Patienten
2. Wirksamkeit auf klinisch-medizinische Daten
3. gesundheitsökonomische Daten
4. Gesundheitskompetenz der Patienten
5. Umsetzbarkeit im Versorgungsalltag

2.10.1 Definition der Auswertungsdatensätze

Die Effektivitätsanalyse erfolgte nach dem intention-to-treat (ITT) Prinzip im modifizierten **full analysis set (FAS)**. Demnach wurden alle Patienten in der Auswertung berücksichtigt, die mindestens eine post-Baseline Messung hatten, und zwar in der Behandlungsgruppe, der sie

Akronym: DiaTT
Förderkennzeichen: 01NVF17052

per Randomisierung zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob sie die Therapie abgebrochen hatten oder andere Protokollverletzungen bekannt wurden.

Die Baseline bezieht sich auf die Visite 1 (V1, Beginn des Trainings oder Kontrollbeobachtung). Zur Aufnahme in FAS muss V1 vorhanden sein, und mindestens eine FU-Beobachtung (Visite oder Tod nach V1 dokumentiert).

Die **per-protocol (PP)** Population ist definiert als eine Untergruppe des FAS und umfasst die Patienten, für die keine größeren Protokoll-Verletzungen bekannt sind, die ein vordefiniertes Minimum der Trainingstherapie absolviert hatten.

Gründe für den Ausschluss von PP sind weniger als 52 Trainingseinheiten begonnen (weniger als 33% von 156 anfänglich geplanten Sitzungen; 156 = 3 Sitzungen x 52 Wochen).

Analysen zur Sicherheit der Behandlung wurden in der **Safety-Population (SAF)** durchgeführt.

In den Analysen der gesundheitsökonomischen Daten konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, für die Daten von den beteiligten Krankenkassen zur Verfügung gestellt werden konnten. Dies sind Daten derjenigen Patienten, die auch bei einer der beteiligten Krankenkassen versichert waren (**KK Daten**).

Die Übermittlung der Sozialdaten gemäß § 75 Sozialgesetzbuch Zehntes Buch (SGB X) durch die beteiligten Krankenkassen erfolgte nach Bewilligung durch das Bundesamt für Soziale Sicherung (für die Daten von bei der BARMER und TK versicherten Patienten) und Bewilligung durch das Sächsische Staatsministerium für Soziales und gesellschaftlichen Zusammenhalt (für die Daten von bei der AOK PLUS versicherten Patienten).

2.10.2 Deskriptive Datenanalyse

Die demografischen Daten und andere Baseline-Daten wurden deskriptiv analysiert und nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.

Stetige Daten wurden beschrieben durch arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum, sowie unteres und oberes Quartil (25%- und 75%-Quantil). Gegebenenfalls konnten stetige Daten auch in geeigneten Kategorien zusammengefasst werden.

Kategorielle Daten wurden beschrieben mittels der absoluten Anzahl Patienten in jeder Kategorie sowie der Anzahl fehlender Werte. Relative Häufigkeiten wurden berechnet als gültige % (valid %, berechnet als Anzahl der Patienten in einer Kategorie geteilt durch die Anzahl Patienten mit nicht-fehlenden Werten).

Die deskriptiven Datenanalysen wurden ggf. ergänzt durch p-Werte aus geeigneten Tests für einen Zweigruppenvergleich. Dafür wurden Zweistichproben-t-Tests (für stetige, annähernd normalverteilte Daten), Zweistichproben-Wilcoxon-Tests (für stetige Daten mit deutlichen Abweichungen von der Normalverteilung), Chiquadrat-Tests mit Stetigkeitskorrektur oder ggf. Fishers Exakter Test (bei sehr kleinen Stichprobenumfängen) durchgeführt. Die p-Werte wurden als ergänzendes deskriptives Maß angesehen, um die Problematik des multiplen Testens und entsprechenden Anforderungen an eine Adjustierung des Niveaus zu vermeiden.

2.10.3 Vorher-Nachher-Vergleiche

Für stetige Merkmale wurden Vorher-Nachher-Vergleiche durchgeführt, indem Differenzen (nachher minus vorher) berechnet wurden. Diese Differenzen konnten dann wie oben beschrieben bzgl. der beiden Behandlungsgruppen verglichen werden. Die Veränderungen

innerhalb einer Gruppe wurden mit geeigneten Einstichproben-Tests deskriptiv bewertet (Einstichproben-Wilcoxon-Test oder $-t$ -Test).

Vorher-Nachher-Vergleiche bzgl. kategorialer Merkmale wurden mittels McNemar-Tests deskriptiv bewertet, und es wurden die %-Angaben der Kategorien ‚verbessert‘ bzw. ‚verschlechtert‘ dargestellt, jeweils bezogen auf die Anzahl Patienten mit nicht-fehlenden Werten.

2.10.4 Therapie

Details der durchgeführten Studien-Intervention wurden deskriptiv zusammengefasst. Es wurde die prozentuale Teilnahme an den vorgesehenen Trainingseinheiten dargestellt (durchschnittliche Compliance/ Adherence).

Für das eingeführte Heimtraining wurde der Anteil der betroffenen Patienten angegeben, die dies durchgeführt haben. Außerdem wurde die Compliance getrennt nach den beiden Trainingsarten angegeben.

2.11 Primäre Wirksamkeitsanalyse

2.11.1 Primärer Endpunkt

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde auf der Grundlage des modifizierten FAS durchgeführt. Die Analyse des primären Endpunktes „Veränderung des STS60 nach 12 Monaten“ wurde in einem Regressionsmodell mit Messwiederholungen und gemischten Effekten durchgeführt, das als abhängige Variable den STS60 zu den verschiedenen post-baseline Zeitpunkten analysiert und in dem der Baseline-Wert des STS60, die randomisierte Behandlungsgruppe, die Zeitpunkte, sowie die Interaktion Behandlungsgruppe*Zeitpunkt Einflussfaktoren darstellen; die Cluster (Dialysezentren) wurden als zufälliger Effekt berücksichtigt.

Die Interaktion Behandlungsgruppe*Zeitpunkt erlaubt die Schätzung der Behandlungseffekte zu verschiedenen Zeitpunkten. Durch die Berücksichtigung des Baseline-STS60 im Modell ist die Schätzung des Behandlungseffektes unabhängig davon, ob die 3, 6, 9 und 12-Monats-Ergebnisse des STS60 analysiert werden oder alternativ die Veränderungen zur Baseline; vergleiche EMA „Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials“, Abschnitt 5.6 (EMA/CHMP/295050/2013).

Ein Teil der Patienten verstarb im Verlauf der Studie. Im Sinne des ITT-Prinzips müssen diese Patienten in der primären Analyse berücksichtigt werden. Für die primäre Analyse wurde daher ein Wert von 0 Wiederholungen des STS60 bei verstorbenen Patienten eingesetzt. Sollte in einer der beiden Behandlungsgruppen ein höherer Anteil an Verstorbenen beobachtet werden, wird dies einen Einfluss auf den geschätzten Trainingseffekt haben.

2.11.2 Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Die Mehrfachmessungen der sekundären Endpunkte wurden auf die gleiche Weise analysiert wie für den primären Endpunkt beschrieben. Es wurden jedoch Schätzer basierend auf lebenden Patienten angegeben; eine Ersetzung von hypothetischen Werten für verstorbene Patienten wurde jedoch nur vorgenommen, wenn sich eine sinnvolle Ersetzung anbietet. Die Gesamtüberlebenszeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Überlebenszeiten bis zum Tod aus bestimmten Ursachen (z.B. 3-point MACE; plötzlicher Tod) wurden mittels kumulativer Inzidenzen analysiert, sowie unter Verwendung von

Regressionsmodellen für konkurrierende Risiken gemäß Fine und Gray (7). Tod aus anderen Ursachen als dem interessierenden Grund wurde als konkurrierendes Risiko behandelt.

2.12 Weitere statistische Analysen

2.12.1 Analysen zur Sicherheit

Analysen zur Sicherheit wurden in der Safety-Population (SAF) durchgeführt. Patienten wurden dabei nach randomisierter Therapie analysiert, da nur sehr wenige Patienten überhaupt nicht am Training teilgenommen hatten. Raten von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen wurden berechnet mit zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen.

2.12.2 Analysen zur Repräsentativität

Fragestellung: Es war unklar, inwieweit alleine durch die Teilnahme von Studienzentren (positive Einstellung der ärztlichen Leiter von Dialysezentren) an der DiaTT-Studie eine Selektion von Studienzentren und damit auch Dialysepatienten stattfindet. Hier galt es zu klären, ob das DiaTT-Patientenkollektiv eine repräsentative Stichprobe unter allen Dialysepatienten der am Projekt teilnehmenden Krankenkassen darstellt.

Hypothese: Das DiaTT-Kollektiv stimmt überein mit dem Dialysekollektiv der Patienten, die nicht an der Studie beteiligt sind, aber bei den gleichen Versicherungen versichert sind.

Um zu untersuchen, inwieweit die Ergebnisse der DiaTT Stichprobe übertragbar sind auf in Deutschland ansässige Hämodialyse-Patienten, wurden anhand von vollständig anonymisierten Versichertendaten folgende Basis-Charakteristika verglichen zwischen DiaTT-Studienpatienten und allen Hämodialyse-Patienten, die bei einer der beteiligten Krankenkassen versichert sind:

- Alter
- Geschlecht (m/w/divers)
- Pflegegrad (1-5)
- Darstellung der Morbidität – Auswahl von drei relevanten gesicherten ICD neben der dialyseauslösenden Nierenkrankheit-
 - Diabetes Mellitus Typ 2 – E11
 - Chronische ischämische Herzkrankheit – I25
 - Herzinsuffizienz – I50

2.12.3 Gesundheitsökonomische Fragestellungen

Um die erwarteten Auswirkungen der Intervention auf Ebene der Sekundärdaten zu analysieren, sollten die beiden Behandlungsgruppen verglichen und der Effekt der Intervention auf definierte Endpunkte über die Zeit bestimmt werden. In den Analysen der gesundheitsökonomischen Daten konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, für die diese Daten von den beteiligten Krankenkassen zur Verfügung gestellt wurden (23% der analysierten Studienpatienten).

Folgende Endpunkte wurden betrachtet:

- Arzneimittel/Medikation (Gesamtkosten)
- Stationäre Behandlungen (Tage im Krankenhaus, Gesamtkosten)
- Transporte (Gesamtkosten)
- Medizinische Hilfsmittel (Gesamtkosten)
- Heilmittel (Gesamtkosten)

Akronym: DiaTT

Förderkennzeichen: 01NVF17052

- Pflege (Gesamtkosten)
- Arbeitsunfähigkeitszeiten am Arbeitsplatz (Tage)

Für die Beantwortung der Fragen standen Daten für einen festen Zeitraum zur Verfügung:

Beginn Datenabzug: 1 Jahr vor Studienbeginn (Q1 2018)

↓ *Komplette Daten innerhalb des Zeitraumes*

Ende Datenabzug: 3 Monate nach Interventionsende am 31.03.2021 (Q2 2021)

Um die erwarteten Auswirkungen der Intervention vollständig zu ermitteln, sollte grundsätzlich eine Gegenüberstellung der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe sowie eine isolierte Betrachtung der Veränderungen innerhalb der Interventionsgruppe im zeitlichen Verlauf erfolgen. Bestimmte Fragestellungen konnten nur durch die Gruppengegenüberstellung beantwortet werden. Dies ist jeweils gesondert vermerkt.

2.12.4 Arzneimittel/ Medikation

Fragestellung: Welchen Einfluss hat DiaTT auf die verordnete Menge an Arzneimitteln, die Höhe der Dosierung sowie daraus resultierend auf die Kosten?

Hypothese: Durch die Teilnahme an der Intervention in DiaTT werden die Kosten für Medikamente und insbesondere Erythropoetin im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt.

Erwartung: Erwartet wurde entweder eine Reduktion der Verordnungsmenge an Medikamenten oder eine Verminderung der Dosierung. Daraus resultiert eine Absenkung der Arzneimittelkosten. Validiert werden musste allerdings, ob die Kostenveränderung nicht durch andere Einflüsse, wie bspw. Umstellung auf Generika, zustande kam.

Daten: Krankenkassen-Abrechnungsdaten: Kosten der abgerechneten Arzneimittel (ohne Abzug von Rabatten), Abgabedatum.

Die Verabreichung von Erythropoetin wurde gesondert im eCRF erfasst.

2.12.5 Stationäre Behandlung

Fragestellung: Wie verändert sich die Hospitalisierung der Dialysepatienten im Hinblick auf die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und/ oder auf die Länge der Krankenhausaufenthalte (Verweildauer)? Welche Kostenentwicklung resultiert aus der ermittelten Veränderung?

Hypothese: Durch DiaTT nimmt die Anzahl der Krankenhauseinweisungen und -tage ab i.V. zur Kontrollgruppe.

Erwartung: Entweder ist eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte an sich erkennbar oder es ist zumindest eine Verminderung der Verweildauer feststellbar. Daraus sollten sich ebenfalls Kosteneinsparungen ergeben.

Daten: Krankenhaus-Abrechnungsdaten mit Aufnahme- und Entlassdatum sowie Entlassdiagnose und etwaigen Nebendiagnosen, abgerechnete Kosten des Krankenhausaufenthaltes. Die Datenerheber waren dabei nicht verblindet.

2.12.6 Krankentransporte

Fragestellung: Welche Veränderung ergibt sich bezogen auf die Art und die Kosten im Bereich des Krankentransportes bezüglich der Fahrten zwischen Wohnort und Dialyseort.

Hypothese: Durch DiaTT nehmen die Kosten für Krankentransporte i.V. zur Kontrollgruppe ab.

Erwartung: Durch eine bessere Mobilisierung wird eine Veränderung der Transportart erwartet. Vormalig mit KTW oder Tragestuhl transportierte Patienten können ein normales Taxi oder Mietwagen (Chauffeurdienst) ohne Sonderausstattung nutzen. Damit geht eine Kostenreduktion einher. Ein genereller Wegfall bzw. Reduktion der Anzahl von Krankentransporten an sich wird nicht erwartet.

Daten: Abrechnungsdaten der im Betrachtungszeitraum bezogen auf die bundeseinheitlichen Positionsnummern für Krankentransportleistungen mit Datum der Leistungserbringung und abgerechneten Kosten.

2.12.7 Medizinische Hilfsmittel

Fragestellung: Welche unterschiedlichen Entwicklungen in der Ausstattung mit Hilfsmitteln sind im Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe feststellbar?

Hypothese: Die Patienten der Interventionsgruppe werden im Betrachtungszeitraum mit signifikant weniger neuen Hilfsmitteln ausgestattet als die Patienten der Kontrollgruppe.

Daten: Hilfsmittelverordnungen (Verordnungsdatum) im Betrachtungszeitraum mit Abgabe-/Leistungsdatum, entsprechender Positionsnummer, Anzahl und abgerechneten Kosten (siehe Appendix Datensatzbeschreibung gesundheitsökonomische Fragestellungen, Hilfsmittel).

2.12.8 Heilmittel

Fragestellung: Welche unterschiedlichen Entwicklungen in den Verordnungen von und Ausgaben für Heilmittel sind im Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe feststellbar?

Hypothese: Den Patienten der Interventionsgruppe werden im Betrachtungszeitraum weniger Heilmittel verordnet, als den Patienten in der Kontrollgruppe.

Daten: Heilmittelverordnungen (VO-Datum) im Betrachtungszeitraum mit Leistungsdatum, Positionsnummer, Anzahl und deren abgerechneten Kosten (siehe Appendix Datensatzbeschreibung gesundheitsökonomische Fragestellungen, Heilmittel).

2.12.9 Pflege

Fragestellung: In welchem Ausmaß wirkt sich die Intervention durch DiaTT bei der Feststellung oder Höherstufung von Pflegegraden im Vergleich zur Kontrollgruppe innerhalb des Betrachtungszeitraumes aus?

Hypothese: Die Patienten der Interventionsgruppe erhalten signifikant weniger Einstufungen oder Höherstufungen in einen Pflegegrad als die Patienten der Kontrollgruppe.

Daten: Zeitpunkt der neuen Bewilligungen und Einstufung in Pflegegrade innerhalb des Datenabrufzeitraumes und der abgerechneten Kosten.

2.12.10 Arbeitsunfähigkeitszeiten für noch berufstätige Dialysepatienten

Fragestellung: Wie verändern sich die Arbeitsunfähigkeitszeiten (AU-Zeiten) bezogen auf die Anzahl und die Dauer der ärztlich festgestellten Arbeitsunfähigkeitszeiten? In welchem Ausmaß hat die ermittelte Veränderung Auswirkung auf das gezahlte Krankengeld bei einer Arbeitsunfähigkeit mit einer Dauer von mehr als 6 Wochen?

Erwartung: Zu erwarten wäre eine geringere Anzahl an AU-Zeiten oder zumindest eine Verringerung der Dauer der AU-Zeiten. Sofern Krankengeldbezug eintritt, sollte sich die Dauer des Bezuges vermindern und damit Einsparungen bei den Krankengeldzahlungen zu erkennen sein.

Hypothese: DiaTT führt in der Interventionsgruppe zu weniger AU-Tagen als in der Kontrollgruppe.

Daten: Registrierte AU-Zeiten (Beginn/Ende, Tage).

2.12.11 Generelle Gegenüberstellung der monetären Auswirkungen von DiaTT zu den Aufwendungen im Rahmen von DiaTT

Fragestellung:

1. Welche Bilanz ergibt sich aus den für DiaTT aufgewendeten finanziellen Mitteln in Gegenüberstellung zu den durch die Intervention eingesparten Aufwendungen in der Versorgung der Patienten?
2. Welche Bilanz ergibt sich aus den Jahresgesamtkosten der Patienten in der Kontrollgruppe im Vergleich zu denen in der Interventionsgruppe zzgl. der aufgewendeten finanziellen Mittel im Rahmen des DiaTT-Projektes?

Hypothese: Die eingesparten Mittel liegen über oder mindestens auf dem gleichen Niveau der Aufwendungen für DiaTT, so dass sich in finanzieller Blickrichtung eine positive Gesamtbilanz für die Sporttherapie nebst Patientenschulung ergibt.

Daten: Ermittelte Einsparungen, sofern monetär bezifferbar (s.o.) sowie veranschlagte Aufwendungen für eine Sporttherapie und Patientenschulung.

2.13 Sensitivitätsanalyse

2.13.1 Allgemeine Sensitivitätsanalysen

Als primäre Analyse wurde die Auswertung nach dem intention-to-treat-Prinzip durchgeführt, da auf diese Weise die durch die Randomisierung erzielte größtmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet ist. Wie bereits beschrieben, wurde hierzu ein Wert von 0 Wiederholungen des STS60 bei verstorbenen Patienten eingesetzt. Folgende Sensitivitäts- und supplementäre Analysen wurden durchgeführt: Es wurde eine Analyse des primären Endpunktes und weiterer sekundärer Endpunkte ohne ersetzte Werte für verstorbene Patienten durchgeführt. Es erscheint als eine sinnvolle ergänzende Analyse, die Effektschätzer auf der Basis von lebenden Patienten zu bestimmen; etwaige Gruppenunterschiede bei den Überlebenszeiten der Patienten müssen aber bei der Interpretation bedacht werden.

Um zu prüfen, inwieweit Protokollverletzungen hier eine Rolle spielten, wurden Sensitivitätsanalysen auf der Basis der per-protocol-(PP) Population durchgeführt. Weitere Sensitivitätsanalysen wurden mit multipler Imputation durchgeführt. Hierbei wurden fehlende Werte durch plausible Werte ersetzt, die Mehrfach-Imputation erzeugt eine realistische Variabilität der ersetzten Werte.

2.13.2 SARS-CoV2 induzierte Sensitivitätsanalysen

Bedingt durch die Ausbreitung von SARS-CoV2 konnte die Studie nicht wie geplant durchgeführt werden, und es wurde zwischenzeitlich umgestellt auf ein fernmündlich betreutes Heimtraining, von dem die Zentren in unterschiedlichem Ausmaß betroffen waren.

Die primäre Analyse wird also einen Behandlungseffekt beschreiben, der auch diesen teilweisen Einsatz von Heimtraining widerspiegelt. Über die Größenordnung kann nur spekuliert werden. Es kann vermutet werden, dass der Behandlungseffekt etwas geringer ausfallen wird als vermutet. Für Aussagen zum Unterschied zwischen Heimtraining und supervidiertem Training ist diese Studie nicht geeignet, da die Umstellung ungeplant und pragmatisch orientiert erfolgte.

Es wurden aber zusätzlich eine Reihe weiterer Sensitivitäts- und supplementärer Analysen durchgeführt, die auf diese spezielle Situation zugeschnitten waren, um auf verschiedene Weise das Eintreten der Pandemie als ‚Intercurrent event‘ gemäß der ICH E9(R1) Guideline zu berücksichtigen:

- Das beschriebene Regressionsmodell für den primären Endpunkt und sekundäre Endpunkte wurde durchgeführt, indem der Faktor ‚Behandlungsgruppe‘ genauer aufgeschlüsselt wurde in die Therapieform, die im vorausgegangenen Vierteljahr vor der Erfassung der Endpunkte stattgefunden hat.
- Eine geplante PP-Analyse für die Zentren, die nicht von den Änderungen betroffen waren, erwies sich als nicht machbar, da alle Zentren betroffen waren.
- Die Mehrfach-Imputation wurde durchgeführt für fehlende Werte einschließlich der verstorbenen Patienten als auch für die nach Heimtraining erfassten Werte.
- Im Sinne einer ‚while on treatment‘-Strategie wurden die letzten verfügbaren Werte bei Heimtraining-Patienten fortgeschrieben.

Eine detaillierte Beschreibung der weiteren Sensitivitäts-Analysen findet sich im Statistischen Analyseplan (SAP) Version 02, vom 02.02.2022. Die Empfehlungen der European Medicines Agency EMA, Points to consider on implications of Coronavirus disease (COVID-19) on methodological aspects of ongoing clinical trials wurden dabei beachtet.

2.14 Änderungen bedingt durch die Corona-Pandemie

Zum 16.03.2020 musste der aktive Interventionsteil mit Training während der Dialyse beendet werden, da den Trainern der Zugang zu den Dialysezentren auf unbestimmte Zeit nicht mehr erlaubt wurde.

Folgende Änderungen der Intervention wurden zum 16.03.2020 umgesetzt:

- Es fand ein Wechsel von supervidiertem Training im Dialysezentrum (intradialytisches Training) zu einem Heimtraining (interdialytisches Training) statt.
- In 5 Zentren (München, Freising, Fürstentzell, Hagen, Bergisch-Gladbach) wurde eine außerordentliche Zwischensite mit sportmotorischen Tests durchgeführt, um Interventionsergebnisse eines kürzeren Trainings von 1-6 Monaten, je nach Zentrum, zu sichern und eine weitere Analyse zum Zeitpunkt des Wechsels der Trainingsart zu ermöglichen.
- Das weitere Training führten die Patienten selbständig zu Hause durch. Dazu erhielten die Patienten Trainingspläne und ausgewählte Kleintrainingsgeräte. Die bisherigen Trainer betreuten die Patienten fernmündlich. Hierzu wurde eine gesonderte Analyse des Heimtrainings durchgeführt (Adhärenz, Motivation).

Das Heimtraining beinhaltete Ausdauer- und Krafttraining sowie Hinweise zur Erhöhung der körperlichen Aktivität im Alltag, welches jeden Tag angestrebt und durchgeführt werden sollte.

- Die Phase des Heimtrainings wurde bis V5 nach 12 Monaten fortgeführt, wenn möglich wurde ein Wechsel zum supervidierten Training 6-8 Wochen vor V5 angestrebt.
- Sollten sich die Corona-bedingten Vorgaben ändern, sollte gegebenenfalls das supervidierte Training wieder fortgesetzt werden.

- Die Visiten wurden ansonsten unverändert weitergeführt, nur ohne sportmotorische Tests.
- Zusätzlich wurden außerdem Covid-bedingte SAEs/AEs erfasst.

2.15 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Durch die SOPs, an denen sich die Projektbeteiligten, aber auch die teilnehmenden Zentren orientierten, wurde die Qualität der erhobenen und eingetragenen Daten sichergestellt. Im gesamten Verlauf der Studie diente das Qualitätsmonitoring aller beteiligten Partner dazu, die laufenden Prozesse regelmäßig zu überprüfen und ggf. Korrekturschleifen anzuschließen. So gab es wöchentliche Treffen zwischen Data Management (Fr. Kaufmann) und Projektkoordination (Fr. Breuer/Fr. Gärtner), wöchentliche Telefonate zwischen Data Management und Mobiler Einsatz-Gruppe (MEG), programmierte Plausibilitätsgrenzen für Laborwerte und Dialyseparameter, usw.

Das DiaTT Konsortium hat ein Datenschutzkonzept erstellt, in dem u.a. die Datenflüsse dokumentiert sind. Dieses Datenschutzkonzept wurde mit dem Datenschutzbeauftragten aller Projektbeteiligten abgestimmt und war Bestandteil des Antrags auf Überlassung der Sekundärdaten der Krankenkassen.

Unter den o.g. Endpunkten sind patientenberichtete Endpunkte, die mit validierten Fragebögen (z.B. SF-36, HLS-EU-Q16) erhoben wurden. Der Ablauf der Befragungen, die Datenerhebungsverfahren sowie die statistische Analyse sind im Detail im Studienprotokoll dargelegt. Dieses wurde unter Berücksichtigung der ethischen und wissenschaftlichen Prinzipien, die vom G-BA für die Erstellung von Anträgen benannt sind, erstellt:

- Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013) (8)
- ICH-Leitlinie zur guten klinischen Praxis (GCP)
- CONSORT Statement (angepasst auf clusterrandomisierte Studien, siehe Campbell et al., 2012 (6))

Zur Qualitätssicherung standen Biometrie-SOPs des Studienzentrums Freiburg zur Verfügung (BI01 Statistical Study Planning, BI02 Generation of Randomisation Lists and Emergency Envelopes, BI03 Statistical Analysis Plan, BI04 Statistical Analysis and Reporting, BI05 Programming and Validation).

Zusätzlich erstellt wurden eine SOP „Heimtraining, Phase II nach supervidiertem Training“ zur Anleitung der Patienten zu Hause sowie eine SOP „Zugriff eCRF mobil“ als Anleitung für die Trainer zur Dokumentation des Heimtrainings im eCRF.

3. Ergebnisse der Evaluation

3.1 Disposition der Patienten

3.1.1 Screening

In den aus allen KfH-Dialysezentren in drei Regionen Deutschlands rekrutierten 21 Zentren wurden insgesamt 2118 Patienten gescreent.

Ursprünglich 24 Dialysezentren wurden vor Studienbeginn anhand eines Randomisierungsverfahrens den Kontroll- bzw. Interventionszentren im Verhältnis 1:1 zugewiesen. Aufgrund der Covid 19-Pandemie war die Durchführung der V1-Untersuchung in den drei zuletzt randomisierten Zentren nicht mehr möglich. Diese drei Zentren, 1 Kontrollzentrum (Oberhausen) und 2 Trainingszentren (Aachen, Neusäß), wurden aus der Studienteilnahme ausgeschlossen. Somit verblieben insgesamt 21 Zentren.

Die Aufteilung der 2118 gescreenten Patienten auf die 21 Dialysezentren ist in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3 Aufteilung der Patienten auf die Studienzentren (alle gescreenten Patienten)

Studienzentrum	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Total	1080	100.0	1038	100.0	2118	100.0
Aschaffenburg	0	0.0	148	14.3	148	7.0
Hagen	0	0.0	140	13.5	140	6.6
Marl	139	12.9	0	0.0	139	6.6
Bamberg	137	12.7	0	0.0	137	6.5
Coburg	0	0.0	136	13.1	136	6.4
Fürth	128	11.9	0	0.0	128	6.0
Jena	0	0.0	107	10.3	107	5.1
Fürstenzell	98	9.1	0	0.0	98	4.6
Straubing	97	9.0	0	0.0	97	4.6
Wittenberg	91	8.4	0	0.0	91	4.3
Magdeburg	0	0.0	90	8.7	90	4.2
Bergisch Gladbach	0	0.0	88	8.5	88	4.2
Bochum	88	8.1	0	0.0	88	4.2
Freising	0	0.0	86	8.3	86	4.1
Sonneberg	0	0.0	84	8.1	84	4.0
Köln	83	7.7	0	0.0	83	3.9
Dachau	0	0.0	82	7.9	82	3.9
München	0	0.0	77	7.4	77	3.6
Ebersberg	74	6.9	0	0.0	74	3.5
Halle	73	6.8	0	0.0	73	3.4
Amberg	72	6.7	0	0.0	72	3.4

Mit N=1038 und N=1080 waren die Patienten sehr gleichmäßig auf die Trainings- und Kontrollgruppe verteilt. Auch die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Zentren gelang recht gut. So lag die Größe der Zentren zwischen 72 Patienten (Amberg) und 148 Patienten (Aschaffenburg).

Von den 2118 Patienten beendeten 1211 Patienten (57,2%) das Screening und wurden damit zur weiteren Teilnahme in die Studie eingeschlossen. 907 Patienten brachen das Screening ab, davon lehnten 690 Patienten die Teilnahme an der Studie ab. 217 Patienten konnten aus anderen Gründen nicht teilnehmen. Eine Übersicht ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4 Gründe für Abbruch des Screening (nicht komplett gescreente Patienten)

Grund für Screening- Abbruch	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Nicht geeignet	14	3.1	29	6.3	43	4.7
Patient lehnte Studienteilnahme ab	361	80.8	329	71.5	690	76.1
Patient wollte Sport machen	14	3.1	21	4.6	35	3.9
Anderer Grund	58	13.0	81	17.6	139	15.3
Total	447	100.0	460	100.0	907	100.0

Wie zu erkennen ist, verteilten sich die Abbrecher gleichmäßig auf die Trainings- und Kontrollgruppe. Auch die Abbruchgründe waren in beiden Studienpopulationen ähnlich verteilt. Mehrheitlich wurde die Studienteilnahme von den Patienten selbst abgelehnt. Von diesen äußerten 35 (1,7%), dass sie an einem intradialytischen Trainingsprogramm teilnehmen würden, wenn es nicht im Rahmen einer Studie angeboten würde. Daraus ergibt sich eine Teilnahmebereitschaft für intradialytisches Training bei HD-Patienten von 58,8%. Nur 43 der gescreenten Patienten (2,0%) wurden von den behandelnden Ärzten als nicht geeignet für die Teilnahme am DiaTT-Trainingsprogramm eingestuft.

3.1.2 Auswertungskollektive

Eine Übersicht über die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Auswertungskollektiven ist in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5 Übersicht der Auswertungskollektive (alle gescreenten Patienten)

Analyse-Set	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Full Analysis Set (FAS)	471	43.6	446	43.0	917	43.3
Per Protokoll (PP) Set	471	43.6	188	18.1	659	31.1
Safety Set (SAF)	471	43.6	446	43.0	917	43.3
Krankenkassen (KK) Set	88	8.1	123	11.8	211	10.0
Total	1080	100.0	1038	100.0	2118	100.0

Von den 2118 teilweise oder vollständig gescreenten Patienten erfüllten 917 die Bedingungen für einen Einschluss in das Full Analysis Set (FAS), indem sie mindestens eine post-Baseline Messung hatten. Mit 446 bzw. 471 Patienten waren die beiden Behandlungsgruppen ähnlich stark repräsentiert.

Insgesamt 659 Patienten des FAS hatten keine größeren Protokoll-Verletzungen und hatten ein vordefiniertes Minimum der Trainingstherapie absolviert, nämlich 33% der geplanten 156 Trainingseinheiten. Diese 659 Patienten bildeten das Per Protokoll (PP) Set. Da das nicht-absolvieren von Trainingseinheiten natürlich nur (258) Patienten der Trainingsgruppe betraf, war die Kontrollgruppe hier mit 471 Patienten deutlich stärker vertreten als die Trainingsgruppe mit 188 Patienten.

Das Safety Set (SAF), mit dem die Safety-Analysen durchgeführt wurden, war definitionsgemäß identisch mit dem FAS.

Insgesamt 211 Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer Studienteilnahme bei einer der drei beteiligten Krankenversicherungen AOK Plus, Barmer oder TK versichert. Diese Patienten bildeten das Krankenkassen (KK) Set, mit dem die gesundheitsökonomischen Analysen durchgeführt wurden. In diesem Auswertungskollektiv war die Trainingsgruppe mit 123 Patienten etwas stärker vertreten als die Kontrollgruppe mit 88 Patienten.

3.1.3 Leistungsdiagnostik

Nahezu alle Patienten beider Behandlungsgruppen haben mindestens einen (1) der vorgesehenen Tests zu einer der Visiten absolviert, wie in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6 Leistungsdiagnostik – Anzahl Patienten mit mindestens 1 absolvierten Test (FAS)

Mindestens 1 Test erfolgt	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Leistungsdiagnostik	470	99.8	442	99.1	912	99.5
STS60	453	96.2	419	93.9	872	95.1
TUG	433	91.9	402	90.1	835	91.1
6MWT	421	89.4	393	88.1	814	88.8
GST	421	89.4	393	88.1	814	88.8
Total	471	100.0	446	100.0	917	100.0

3.1.4 Protokollverletzungen

Eine Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien wurde nur für 29 (1,4%) der 2118 gescreenten Patienten dokumentiert. Dabei handelte es sich größtenteils um eine fehlende Einwilligung zur Teilnahme am QiN-Register (26 Patienten, 18 in der Trainingsgruppe und 8 in der Kontrollgruppe). Zwei Patienten der Kontrollgruppe wurden erst seit weniger als 4 Wochen lang mit einer chronischen ambulanten Hämodialyse behandelt und bei einem Patienten der Trainingsgruppe lag keine Bestätigung der Trainingsfähigkeit durch den Dialysearzt vor.

Im FAS wurde für keinen der 917 Patienten eine Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien dokumentiert.

3.1.5 Studienabbruch

Von den 1211 Patienten, die das Screening beendeten, schlossen 694 (57,4%) die Studie komplett ab. Dies traf gleichermaßen auf beide Behandlungsgruppen zu, auf 322 Patienten (55,8%) der Trainingsgruppe und auf 372 Patienten (58,8%) der Kontrollgruppe.

Der Beobachtungszeitraum der Studie (zwischen den Visiten V1-V5) begann drei Monate nach dem Screening der Patienten und der Randomisierung der Zentren, um in den Interventionszentren Trainer einzustellen und auszubilden und zur Bereitstellung der Trainingsgeräte. Studienabbrüche während der dreimonatigen Vorbereitungsphase wurden als Screening Failure bezeichnet, in Abgrenzung zu Studienabbrüchen im Studienzeitraum.

Insgesamt 193 Patienten (16,0%) wurden als Screening Failure eingestuft, 65 Patienten (11,3%) der Trainingsgruppe und 128 Patienten (20,2%) der Kontrollgruppe. Die Gründe sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7 Gründe für die Beendigung der Datensammlung (Screening Failures)

Grund für Beendigung	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Rücknahme der Einwilligung	49	38,3	32	49,2	81	42,0
Wechsel des Behandlungszentrums	8	6,3	3	4,6	11	5,7
Medizinisches Ereignis	14	10,9	3	4,6	17	8,8
Nierentransplantation	6	4,7	3	4,6	9	4,7
Tod des Patienten	15	11,7	15	23,1	30	15,5
Anderer Grund	36	28,1	9	13,8	45	23,3
Total	128	100,0	65	100,0	193	100,0

Für 323 Patienten (26,7%), die eine Baseline Untersuchung (V1) erhalten hatten, wurde ein vorzeitiger Studienabbruch dokumentiert. Dies betraf die Trainingsgruppe (190 Patienten (32,9%)) etwas stärker als die Kontrollgruppe (133 Patienten (21,0%)). Die Gründe für die Beendigung der Datensammlung sind in Tabelle 8 dargestellt.

Insgesamt verstarben in der DiaTT-Studie 73 Patienten. Die Todesfälle betrafen 38 Patienten der Trainingsgruppe und 35 Patienten der Kontrollgruppe. Zusätzlich starben 3 Patienten (2 in der Trainingsgruppe, 1 in der Kontrollgruppe) kurz nach der individuellen Studienbeendigung. Sie hatten als Grund für den vorzeitigen Studienabbruch „Anderer Grund“ angegeben.

Tabelle 8 Gründe für die Beendigung der Datensammlung (Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch)

Grund für Beendigung	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Rücknahme der Einwilligung	23	17.3	29	15.3	52	16.1
Wechsel des Behandlungszentrums	17	12.8	9	4.7	26	8.0
Mangelnde Compliance	3	2.3	31	16.3	34	10.5
Medizinisches Ereignis	8	6.0	32	16.8	40	12.4
Nierentransplantation	15	11.3	12	6.3	27	8.4
Tod des Patienten*	35	26.3	38	20.0	73	22.6
Anderer Grund	32	24.1	39	20.5	71	22.0
Total	133	100.0	190	100.0	323	100.0

*Zusätzlich starben 3 Patienten (1 in der Kontrollgruppe, 2 in der Trainingsgruppe) kurz nach der individuellen Studienbeendigung. Als Grund für den vorzeitigen Studienabbruch war „Anderer Grund“ angegeben worden. Im Rahmen des Abschlussmonitorings wurden diese drei Fälle als Dokumentationsfehler bewertet und die Patienten als Todesfälle vor V5 aufgenommen.

3.2 Demographie und Baseline Charakteristika

3.2.1 Demographische Daten

Eine Übersicht der demographischen Daten des FAS ist in Tabelle 9 gezeigt.

Tabelle 9 Demographische Daten (FAS)

	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Geschlecht						
Männlich	294	62,4	266	59,6	560	61,1
Weiblich	177	37,6	180	40,4	357	38,9
Total	471	100,0	446	100,0	917	100,0
Alter [Jahre]						
18-64	192	40,8	186	41,7	378	41,2
65-84	247	52,4	239	53,6	486	53,0
≥ 85	32	6,8	21	4,7	53	5,8
Total	471	100,0	446	100,0	917	100,0
Alter bei Studienbeginn						
Mittelwert ± STD [Jahre]	66,5 ± 14,0		65,3 ± 14,7		65,9 ± 14,4	
Krankenkasse						
AOK Plus	0	0,0	35	7,8	35	3,8
Barmer	63	13,4	58	13,0	121	13,2
TK	25	5,3	30	6,7	55	6,0
Sonstige	383	81,3	323	72,4	706	77,0
Total	471	100,0	446	100,0	917	100,0

Die Verteilung der Geschlechter war mit 59,6% männlichen Patienten in der Trainingsgruppe vs. 62,4% in der Kontrollgruppe sehr ähnlich. Auch bei den Altersklassen gab es kaum Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dies äußert sich auch im mittleren Alter der Patienten mit 65,3 Jahren in der Trainingsgruppe vs. 66,5 Jahren in der Kontrollgruppe.

Die Mehrheit der Patienten, die bei einer der 3 an der Studie beteiligten Krankenkassen versichert waren, waren Mitglied bei der Barmer Versicherung. Dies war ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Die entsprechenden Daten für die PP Population waren denen der FAS sehr ähnlich.

3.2.2 Baseline Charakteristika

3.2.2.1 Renale Grunderkrankung

Die renale Grunderkrankung wurde zu Baseline (V1) näher charakterisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 gezeigt.

Tabelle 10 Renale Grunderkrankung zu Baseline (FAS)

Grunderkrankung zu V1	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Hypertensive und vaskuläre Nephropathie	130	27.6	96	21.5	226	24.6
Primäre glomeruläre Nephropathie	100	21.2	83	18.6	183	20.0
Diabetische Nephropathie	95	20.2	80	17.9	175	19.1
Zystennieren	39	8.3	41	9.2	80	8.7
Interstitielle Nephropathie	32	6.8	14	3.1	46	5.0
Systemerkrankungen	16	3.4	26	5.8	42	4.6
Hereditäre/koninatale Nierenerkrankungen	3	0.6	7	1.6	10	1.1
Andere und unklare Nierenerkrankungen	56	11.9	99	22.2	155	16.9
Total	471	100.0	446	100.0	917	100.0

Rund zwei Drittel der Patienten litten an hypertensiver und vaskulärer Nephropathie (24,6%), primärer glomerulärer Nephropathie (20,0%) oder diabetischer Nephropathie (19,1%). Alle 3 Erkrankungen waren in der Kontrollgruppe etwas häufiger vertreten als in der Trainingsgruppe. Dafür waren unklare Nierenerkrankungen, hinter der sich häufig diabetische und hypertensive Ursachen verbergen, in der Interventionsgruppe häufiger.

3.2.2.2 Komorbiditäten

Die Mehrzahl der Patienten des FAS (86,2%) litt zu Baseline neben der renalen Grunderkrankung auch an einer oder mehreren Komorbiditäten. Dies betraf beide Studienarme (87,0% Trainingsgruppe bzw. 85,4% Kontrollgruppe). Die häufigsten Komorbiditäten (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten) sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Komorbiditäten (Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten) (FAS)

Komorbidität zu V1	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Patienten mit mindestens einer (1) Komorbidität	402	85.4	388	87.0	790	86.2
Andere kardiale Erkrankungen	168	35.7	193	43.3	361	39.4
Koronare Herzerkrankung	151	32.1	154	34.5	305	33.3
Therapiebedürftiger Diabetes mellitus	151	32.1	131	29.4	282	30.8
Herzinsuffizienz (mind. NYHA 2)	106	22.5	155	34.8	261	28.5
Polyneuropathie	47	10.0	129	28.9	176	19.2

Komorbidität zu V1	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Periphere vaskuläre Erkrankungen	84	17.8	83	18.6	167	18.2
Pulmonale Erkrankungen	73	15.5	80	17.9	153	16.7
Erkrankungen des Bewegungsapparats	82	17.4	64	14.3	146	15.9
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	49	10.4	58	13.0	107	11.7
Erkrankungen des oberen GI-Traktes inkl. Pankreas	40	8.5	63	14.1	103	11.2
Seh- oder Hörbehinderung oder Malignom im HNO-Bereich	42	8.9	50	11.2	92	10.0
Total	471	100.0	446	100.0	917	100.0

Dabei handelte es sich überwiegend um koronare Herzerkrankungen (33,3% der Patienten), Herzinsuffizienz (28,5%), und andere kardiale Erkrankungen (39,4%). Neben den Herzerkrankungen war auch Diabetes mellitus stark vertreten (30,8% der Patienten).

Die meisten Komorbiditäten traten in der Trainingsgruppe etwas häufiger auf. Dies trifft besonders auf die Polyneuropathie zu, an der in der Trainingsgruppe wesentlich mehr Patienten litten als in der Kontrollgruppe (28,9% vs. 10,0%).

3.2.2.3 Weitere Baseline Charakteristika

Insgesamt war bei 41 Patienten des FAS (4,5%) die linke und/oder rechte untere Extremität amputiert. Mit 22 Patienten (4,9%) waren die Amputationen in der Trainingsgruppe leicht stärker vertreten als in der Kontrollgruppe (19 Patienten (4,0%)).

Zweihundertzweiundneunzig (292) Patienten (31,8%) des FAS war zu Baseline bereits ein Pflegegrad zugeteilt, mehrheitlich Grad 2 (146 Patienten; 15,9%).

Insgesamt 126 Patienten (13,7%) des FAS nahmen ambulante Pflege in Anspruch, 63 Patienten (14,1%) der Trainingsgruppe und 63 Patienten (13,4%) der Kontrollgruppe.

Für 34 (3,7%) der FAS Patienten wurde eine Institutionalisierung dokumentiert, für 24 Patienten (2,6%) Pflegeheim und für 10 Patienten (1,1%) betreutes Wohnen.

Im Rahmen der Erhebung der geriatrischen Assessments, die quantitativ zum Multidimensionalen Prognostischen Index (MPI) zusammengefasst wurden, wurden verschiedene Befunde erhoben, die für die Alltagsfähigkeiten multimorbider älterer Patienten von Bedeutung sind. Der körperliche Zustand der Patienten zu Baseline war überwiegend gut (57,0%) oder leidlich (35,9%). Ein schlechter bzw. sehr schlechter Zustand wurde nur für 6,9% bzw. 0,2% der Patienten dokumentiert. 16,4% der Patienten waren in den letzten 12 Monaten vor V1 gestürzt. Der geistige Zustand zur V1 war bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Er war bei 97,5% der Patienten in der Trainingsgruppe bzw. 98,1% der Patienten in der Kontrollgruppe klar. Ein stuporöser, verwirrter oder apathisch/teilnahmsloser Zustand wurde nur für einzelne Patienten dokumentiert.

Wie für Patienten, die mit Hämodialyse behandelt werden typisch ist, nahm die überwiegende Zahl der Patienten (768; 83,8%) mindestens 7 unterschiedliche Medikamente, 131 Patienten (14,3%) nahmen 4-6 Medikamente und lediglich 17 Patienten (1,9%) 0-3 Medikamente.

Bei all diesen Baseline Charakteristika ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

3.2.2.4 Demographie und Baseline Charakteristika in der KK Population

Die demographischen Daten für die KK Population waren denen des FAS sehr ähnlich. Allerdings war dort der Anteil an männlichen Patienten etwas geringer, d.h. nur 56,4% (verglichen mit 61,1% bzw. 63,1% im FAS bzw. PP Set).

Die Auswertung der Basis Charakteristika für die KK Population ergab ebenfalls sehr ähnliche Ergebnisse wie für das FAS. Dies betrifft sowohl die Daten zur renalen Grunderkrankung, zu den Komorbiditäten wie auch zu den weiteren Baseline Charakteristika.

Tabelle 12 Renale Grunderkrankung zu Baseline (KK)

Grunderkrankung zu V1	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Hypertensive und vaskuläre Nephropathie	27	30.7	25	20.3	52	24.6
Diabetische Nephropathie	14	15.9	22	17.9	36	17.1
Primäre glomeruläre Nephropathie	22	25.0	24	19.5	46	21.8
Interstitielle Nephropathie	3	3.4	5	4.1	8	3.8
Zystennieren	3	3.4	14	11.4	17	8.1
Systemerkrankungen	3	3.4	8	6.5	11	5.2
Hereditäre/konnatalen Nierenerkrankungen	1	1.1	2	1.6	3	1.4
Andere und unklare Nierenerkrankungen	15	17.0	23	18.7	38	18.0
Total valid	88	100.0	123	100.0	211	100.0

Rund zwei Drittel der Patienten litten an hypertensiver und vaskulärer Nephropathie (24,6%), primärer glomerulärer Nephropathie (21,8%) oder diabetischer Nephropathie (17,1%). Zwei der 3 Erkrankungen waren in der Kontrollgruppe häufiger vertreten als in der Trainingsgruppe. Dafür waren unklare Nierenerkrankungen, hinter der sich häufig diabetische und hypertensive Ursachen verbergen, in der Interventionsgruppe etwas häufiger.

Tabelle 13 Komorbiditäten (Auftreten bei ≥ 10% der Patienten) (KK)

Komorbidität zu V1	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Patienten mit mindestens einer (1) Komorbidität	80	90.9	107	87.0	187	88.6

Komorbidität zu V1	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Andere kardial Erkrankungen	38	43.2	51	41.5	89	42.2
Koronare Herzerkrankung	27	30.7	33	26.8	60	28.4
Therapiebedürftiger Diabetes mellitus	24	27.3	34	27.6	58	27.5
Herzinsuffizienz (mind. NYHA 2)	21	23.9	33	26.8	54	25.6
Polyneuropathie	7	8.0	32	26.0	39	18.5
Pulmonale Erkrankung	15	17.0	22	17.9	37	17.5
Bewegungsapparat	18	20.5	17	13.8	35	16.6
Periphere vaskuläre Erkrankung	12	13.6	16	13.0	28	13.3
Erkrankungen des oberen GI-Traktes inkl. Pankreas	7	8.0	19	15.4	26	12.3
Seh- oder Hörbehinderung oder Malignom im HNO- Bereich	12	13.6	14	11.4	26	12.3
Total	88	100.0	123	100.0	211	100.0

Die Mehrzahl der Patienten der KK population (88,6%) litt zu Baseline an einer oder mehreren Komorbiditäten. Dies betraf beide Studienarme (87,0% Trainingsgruppe bzw. 90,9% Kontrollgruppe). Dabei handelte es sich überwiegend um koronare Herzerkrankungen (28,4% der Patienten), Herzinsuffizienz (25,6%), und andere kardiale Erkrankungen (42,2%). Neben den Herzerkrankungen war auch Diabetes mellitus stark vertreten (27,5% der Patienten).

Weitere Baseline Charakteristika (KK Population)

Insgesamt war bei 12 Patienten der KK population (5,7%) die linke und/oder rechte untere Extremität amputiert. Mit 8 Patienten (6,5%) waren die Amputationen in der Trainingsgruppe leicht stärker vertreten als in der Kontrollgruppe (4 Patienten (4,5%)).

Sechundsiebzig (76) Patienten (36,0%) der KK population war zu Baseline bereits ein Pflegegrad zugeteilt, mehrheitlich Grad 2 (38 Patienten; 18,0%).

Insgesamt 29 Patienten (13,7%) der KK population nahmen ambulante Pflege in Anspruch, 16 Patienten (13,0%) der Trainingsgruppe und 13 Patienten (14,8%) der Kontrollgruppe.

Für 7 (3,3%) der Patienten der KK population wurde eine Institutionalisierung dokumentiert, für 4 Patienten (1,9%) Pflegeheim und für 3 Patienten (1,4%) betreutes Wohnen.

Der körperliche Zustand der Patienten zu Baseline war überwiegend gut (59,7%) oder leidlich (34,1%). Ein schlechter bzw. sehr schlechter Zustand wurde nur für 5,7% bzw. 0,5% der Patienten dokumentiert. 17,1% der Patienten waren in den letzten 12 Monaten vor V1 gestürzt.

Der geistige Zustand zur V1 war bei beiden Behandlungsgruppen gleich. Er war bei 100% der Patienten klar.

Die überwiegende Zahl der Patienten (181; 86,2%) nahm mindestens 7 unterschiedliche Medikamente, 24 Patienten (11,4%) nahmen 4-6 Medikamente und lediglich 5 Patienten (2,4%) 0-3 Medikamente.

Bei all diesen Baseline Charakteristika ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Für all diese Daten kann das FAS der DiaTT-Studie also als repräsentativ für das Kollektiv der bei den beteiligten Krankenkassen versicherten Patienten angesehen werden.

3.3 Behandlungs-Compliance

3.3.1 Training

Die Compliance der Patienten zu den Trainingseinheiten wurde (selbstverständlich) nur für die Trainingsgruppe des FAS (N=446 Patienten) ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 gezeigt.

Die durchgeführten wöchentlichen Trainingseinheiten in Prozent der vorgesehenen 156 Trainingseinheiten (3 pro Woche über 52 Wochen) sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14 Wöchentliche Trainingseinheiten [% von 156] (FAS, Trainingsgruppe)

	Patienten gesamt	MW	STD	Min	Median	Max
Wöchentliche Trainingseinheiten [% von 156]	446	29,1	14,7	0	30,1	60,9
Vollständige wöchentliche Trainingseinheiten [% von 156]	446	28,5	14,6	0	29,5	60,9
Wöchentliche Kraft-Trainingseinheiten [% von 156]	446	24,6	14,9	0	24,4	59,0
Wöchentliche Ergometer-Trainingseinheiten [% von 156]	446	24,1	15,5	0	24,4	59,6

Im Median absolvierten die Patienten bis zu 30% der geplanten 156 Trainingseinheiten. Die Adhärenz zu den angebotenen Trainingseinheiten ist in Tabelle 15 gezeigt.

Tabelle 15 Adhärenz zu angebotenen Trainingseinheiten [% der angebotenen Trainings] (FAS, Trainingsgruppe)

Adhärenz [%]	Patienten gesamt	MW	STD	Min	Median	Max
Wöchentliche Trainingseinheiten [%]	446	63,9	28,3	0	71,4	117,1
Vollständige wöchentliche Trainingseinheiten [%]	446	62,8	28,3	0	70,0	117,1
Wöchentliche Kraft-Trainingseinheiten [%]	446	53,7	29,1	0	56,6	107,0
Wöchentliche Ergometer-Trainingseinheiten [%]	446	52,5	30,6	0	57,2	112,9

Im Median wurde in 24 Trainingswochen mindestens 1 Training begonnen. Dabei wurden 47 Trainings, 38 Kraft-Trainings sowie 38 Ergometer-Trainings ganz oder teilweise durchgeführt (Tabelle 16).

Tabelle 16 Anzahl Trainings (FAS, Trainingsgruppe)

	Patienten gesamt	MW	STD	Min	Median	Max
Anzahl dokumentierte Trainings-Wochen: mindestens ein Training begonnen	446	22,0	10,2	0	24	40
Anzahl vollständige Trainings	446	44,5	22,7	0	46	95
Anzahl Trainings (teilweise oder vollständig)	446	45,4	22,9	0	47	95
Anzahl Kraft-Trainings (teilweise oder vollständig)	446	38,4	23,2	0	38	92
Anzahl Ergometer-Trainings	446	37,6	24,2	0	38	93

Von den insgesamt angebotenen und dokumentierten Trainingseinheiten (Kraft und Ausdauer) wurde das Training in 71,4 % der Fälle durchgeführt und in 70% der Fälle vollständig durchgeführt. In 28,5% der Fälle fiel das Training aus. Bei Berücksichtigung der Tatsache, dass den Patienten bei Tod, Wechsel des Dialysezentrums oder Krankenhausaufenthalten und anderen medizinischen Ereignissen eine Trainingsteilnahme nicht möglich war, berechnete sich die Adhärenz der Patienten an das Trainingsprogramm auf 88,1%.

Hauptgründe für den Trainingsausfall waren eine ‚akute Erkrankung‘ (13,1%), ‚orthopädische Gründe‘ (7,0%), ‚Krankenhaus- oder Reha-Aufenthalt‘ (5,9%), ‚fehlende Motivation‘ (5,7%) und ‚andere Gründe‘ (63,8%).

Hauptgründe für eine Trainingsunterbrechung bzw. einen Trainingsabbruch waren orthopädische und andere medizinische Gründe bzw. Erschöpfung und Atemnot.

3.3.2 Heim-Training

Eine Übersicht über die im Rahmen der Corona-Pandemie durchgeführten Heim-Trainings ist in Tabelle 17 gegeben.

Tabelle 17 Anzahl Heim-Trainings (FAS, Trainingsgruppe)

	Total	MW	STD	Min	Median	Max
Anzahl Wochen Heim-Training (mindestens 1 Training dokumentiert)	446	5,6	6,1	0	4	25
Anzahl dokumentierte Tage Heim-Training	446	19,7	24,1	0	11	128
Anzahl Wochen Training (Zentrum+Heim) mindestens ein Training dokumentiert	446	27,6	13,1	0	30	49

Heim-Training wurde im Lockdown als Ersatz durchgeführt für das Training in den Dialysezentren. Es sind im Vergleich zu den Trainings in den Dialysezentren deutlich weniger Wochen mit mindestens 1 Training dokumentiert, im Mittel nämlich nur 5,6.

Gründe für die Heim-Trainingsausfälle waren der ‚Dialysetag und seine Folgen‘ (30,7%), ‚medizinische Probleme (Müdigkeit, Bluthochdruck)‘ (27,4%), ‚Motivationsmangel‘ (21,2%) und ‚organisatorische Probleme (Zeitmangel)‘ (20,7%).

3.4 Medikation

3.4.1 ESA

Als Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA) kamen hauptsächlich Erythropoetin (B03XA01) und Darbepoetin alfa (B03XA02) zum Einsatz. Zur Baseline (V1) wurde 640 der 917 Patienten des FAS (69,9%) Erythropoetin verabreicht und 122 Patienten (13,3%) Darbepoetin alfa. An dieser prozentualen Aufteilung änderte sich bis zum Studienende (V5) nur sehr wenig. Die wöchentliche Dosis des verabreichten ESA von der V1 bis zur V5 ist in Tabelle 18 gezeigt.

Tabelle 18 Medikation – Wöchentliche ESA-Dosis [IE] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1	Kontrolle	470	6842,6	5979,2	0	5692	36000
	Training	444	7006,2	6912,7	0	5333	51429
	Total	914	6922,1	6446,5	0	5538	51429
V2	Kontrolle	454	6452,0	5706,7	0	5555	42000
	Training	430	7170,3	5885,8	0	6000	33333
	Total	884	6801,4	5802,4	0	5840	42000
V3	Kontrolle	421	6221,1	5732,0	0	5231	46667
	Training	378	6961,5	5862,5	0	5667	30000
	Total	799	6571,4	5802,3	0	5429	46667
V4	Kontrolle	390	6397,7	5659,6	0	5571	36000
	Training	348	6624,1	5626,2	0	5367	28182
	Total	738	6504,5	5641,2	0	5519	36000
V5	Kontrolle	372	6775,9	5877,1	0	5732	34667
	Training	325	6687,7	5500,7	0	5455	29000
	Total	697	6734,8	5700,7	0	5600	34667

Der Vergleich der Mittelwerte von V1 zu V5 ergab für beide Gruppen einen leichten Anstieg der wöchentlichen ESA-Dosis, der in der Trainingsgruppe minimal niedriger ausfiel (+ 24,9 IE) als in der Kontrollgruppe (+ 104,4 IE). Aufgrund der sehr hohen Standardabweichung sind diese Daten allerdings mit Vorsicht zu behandeln. Betrachtet man stattdessen die entsprechenden Medianwerte, so zeigte sich in beiden Gruppen keine Veränderung der ESA-Dosis von V1 zu V5, wie in Tabelle 19 zu sehen.

Tabelle 19 Wöchentliche ESA-Dosis [IE] – Änderung von V1 zu V5 (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
Differenz V5-V1	Kontrolle	372	104,4	5429,4	-25264	0	23231
	Training	324	24,9	5049,7	-24262	0	18462
	Total	696	67,4	5252,5	-25264	0	23231

3.4.2 Eisen

Die Veränderung der wöchentlichen Eisen-Dosis im Studienverlauf ist in Tabelle 20 gezeigt.

Tabelle 20 Medikation – Wöchentliche Eisen-Dosis [mg] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1	Kontrolle	471	56,7	59,8	0	50	600
	Training	445	55,6	58,1	0	54	600
	Total	916	56,1	59,0	0	50	600
V2	Kontrolle	457	50,0	52,3	0	43	600
	Training	431	57,1	53,1	0	55	320
	Total	888	53,5	52,8	0	50	600
V3	Kontrolle	425	52,7	47,2	0	50	233
	Training	380	49,6	45,4	0	47	250
	Total	805	51,2	46,4	0	50	250
V4	Kontrolle	393	54,4	51,7	0	44	250
	Training	349	47,6	46,4	0	43	258
	Total	742	51,2	49,4	0	44	258
V5	Kontrolle	375	59,9	55,1	0	53	500
	Training	326	47,8	45,2	0	46	231
	Total	701	54,2	51,0	0	50	500

Beim Vergleich der Mittelwerte zu V1 und V5 zeigte sich für die Gesamtpopulation (FAS) nahezu keine Veränderung (-0,1 mg). Der Vergleich der Behandlungsgruppen ergab für die Trainingsgruppe eine geringfügige Reduktion der wöchentlichen Dosis von V1 zu V5 (-4,4 mg), während in der Kontrollgruppe ein geringfügiger Anstieg der Dosis dokumentiert wurde (+3,8 mg)).

3.4.3 Medikation insgesamt

Die Anzahl der insgesamt verabreichten Medikamente zeigte sich im Studienverlauf nahezu unverändert. Zur V1 wurden von den Patienten der Gesamtpopulation (FAS) im Mittel 16,8 Medikamente eingenommen bzw. genutzt, in der Trainingsgruppe 17,1 und in der Kontrollgruppe 16,5. Zur V5 betragen die entsprechenden Werte 17,2 (Gesamt), 17,8 (Training) und 16,7 (Kontrolle).

3.5 Wirksamkeit

Primäres Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit der Trainingstherapie bei dialysepflichtigen Patienten im Vergleich zur Standardtherapie.

3.5.1 Primärer Endpunkt – Sit-to-stand Test (STS60)

Primärer Endpunkt der Wirksamkeitsanalyse war die Veränderung im Sit-to-stand Test (STS60) zwischen Baseline (V1) und 12-Monats-Untersuchung (V5).

3.5.1.1 Durchführung

Die Zahl der Patienten, die den Sit-to-stand-Test (STS 60) absolvierten, ging zu V2 im Vergleich zur Baseline (V1) deutlich zurück (von 858 auf 563). Mit Ausnahme der V4 (363) blieb der Wert im weiteren Studienverlauf aber deutlich über 500, nämlich bei 561 (V3) und 547 Patienten (V5).

Mehrheitlich waren orthopädische und medizinische Gründe für den Ausfall verantwortlich. Beim Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergab sich kein klarer Trend.

3.5.1.2 Deskriptive Analyse

Die Ergebnisse der im Studienverlauf durchgeführten STS 60-Tests sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21 Sit-to-stand-Test (STS 60) [Anzahl Wiederholungen] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1 (Baseline)	Kontrolle	448	16,2	7,1	0	17	42
	Training	410	16,2	7,6	0	15	55
	Total	858	16,2	7,4	0	16	55
V2 (3 Monate)	Kontrolle	244	16,3	7,0	1	16	39
	Training	319	17,4	7,7	1	17	55
	Total	563	17,0	7,4	1	17	55
V3 (6 Monate)	Kontrolle	276	16,9	7,5	1	16	43
	Training	285	17,5	8,5	0	17	65
	Total	561	17,2	8,0	0	17	65
V4 (9 Monate)	Kontrolle	177	16,7	7,7	1	17	45
	Training	186	18,8	9,1	0	18	50
	Total	363	17,8	8,5	0	18	50
V5 (12 Monate)	Kontrolle	286	14,7	7,9	0	14	47
	Training	261	19,2	9,1	1	19	68
	Total	547	16,8	8,8	0	17	68

Im Mittel zeigte sich in der Trainingsgruppe ein deutlicher Anstieg im STS 60-Wert von V1 (16,2 Wiederholungen) nach V5 (19,2 Wiederholungen), während in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum die mittlere Zahl der Wiederholungen von 16,2 auf 14,7 zurückging. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war auch bei den Medianwerten zu beobachten. In der Trainingsgruppe stiegen die Wiederholungen von 15 (V1) auf 19 (V5) an, während sie in der Kontrollgruppe von 17 auf 14 abfielen.

3.5.1.3 Regressionsmodell

Im Regressionsmodell für die primäre Analyse wurden fehlende Werte, verursacht durch im Studienverlauf verstorbene Patienten, mit dem „worst case scenario“, also mit 0 Wiederholungen im STS60, ersetzt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 gezeigt.

Tabelle 22 STS60 – Regressionsmodell Primäre Analyse (FAS)

Zeitpunkt	Kontrolle			Training			Differenz		
	Wiederholungen (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Wiederholungen (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Training - Kontrolle	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate (V2)	15,9	14,7	17,1	17,5	16,3	18,6	1,53	-0,10	3,17
6 Monate (V3)	15,7	14,5	16,9	17,2	16,0	18,4	1,48	-0,15	3,11
9 Monate (V4)	15,0	13,8	16,2	17,7	16,4	18,9	2,72	1,06	4,37
12 Monate (V5)	14,0	12,8	15,2	17,8	16,6	19,0	3,85	2,22	5,48

Zur V5 (12 Monate) ergab die Regressionsanalyse einen geschätzten Mittelwert von 17,8 Wiederholungen in der Trainingsgruppe vs. 14,0 Wiederholungen in der Kontrollgruppe. Die resultierende Differenz zwischen den beiden Gruppen von 3,85 Wiederholungen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

3.5.1.4 Sensitivitätsanalysen

Im SAP wurden mehrere Sensitivitätsanalysen präspezifiziert: sowohl allgemeine Sensitivitätsanalysen als auch solche, die spezifisch die Auswirkungen der SARS-Cov2 Pandemie auf die Studienergebnisse untersuchen sollten.

Die allgemeinen Sensitivitätsanalysen waren:

- (1) Wiederholung der primären Analyse, bei der jedoch die Werte der verstorbenen Patienten fehlen, anstatt sie durch $STS60=0$ zu ersetzen.
- (2) Wiederholung der primären Analyse in der PP Population (ohne Einsetzen von $STS60=0$ für verstorbene Patienten).
- (3) Anwendung von Multiple Imputation (MI) Methoden auf die primäre Analyse, um die Struktur und den Einfluss der fehlenden Werte zu untersuchen. Im MI Modell wurden alle fehlenden Werte (Visit 1 – Visit 5) ersetzt. Bei der Imputation wird somit die gemeinsame Verteilung der Untersuchungsergebnisse von Visit 1 – Visit 5 berücksichtigt, sowie die randomisierte Gruppenzuteilung und die Region. Mit der Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Single Chain Methode wurden fehlende Werte zu einem monotonen Missingness-Pattern aufgefüllt, um dann die restlichen fehlenden Werte mit der Regressionsmethode zu ergänzen.
- (4) Anwendung von Multiple Imputation (MI) Methoden, bei der jedoch auch die Werte der verstorbenen Patienten mit MI ersetzt wurden (anstatt $STS60=0$ zu setzen).
- (5) Die primäre Analyse wurde mit der relativen Veränderung als Endpunkt wiederholt, d.h. mit einem Mixed Regression Modell wie zuvor beschrieben; keine Ersetzung von $STS60$ bei verstorbenen Patienten.

Sensitivitätsanalysen mit speziellem Fokus auf die Auswirkungen der SARS-Cov2 Pandemie. Zeitweise wurde Heimtraining eingeführt, um das intradialytische Training zu ersetzen:

- (6) In das oben beschriebene Regressionsmodell für die primäre Analyse wurde eine neue Variable eingeführt: Kontrollgruppe vs. intradialytisches Training vs. Heimtraining. Die Aufteilung der Trainingsgruppe in 'intradialytisch' und 'Heimtraining' erfolgte visitenweise und zeitabhängig je nachdem, welches Training vor der jeweiligen Visite größtenteils stattgefunden hatte.

- (7) Anwendung von MI, so dass nicht nur fehlende Werte ersetzt wurden, sondern auch Werte, die nach Heimtraining erhoben wurden.
- (8) Eine 'while on treatment' Strategie im Sinne der ICH E9(R1) wurde angewendet, bei der die zuletzt vor der Einführung von Heimtraining erhobenen Werte für die Werte nach Heimtraining fortgeschrieben wurden (last observation carried forward, LOCF). Da nach dem Lockdown das intradialytische Training soweit möglich wieder aufgenommen wurde, wurde diese Methode nur auf die Visiten angewendet, die direkt betroffen waren; keine Ersetzung von STS60 bei verstorbenen Patienten.
- (9) Es waren per protocol Analysen geplant, die nur die Zentren berücksichtigen sollten, die nicht vom Lockdown betroffen waren. Die Abschlussvisite (Visit 5) war jedoch in keinem Zentrum vor Lockdown durchgeführt worden, so dass die Analyse entfallen musste.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23 Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts STS60 – Gruppendifferenzen nach 12 Monaten (FAS)

	n	Adjustierte Differenz zwischen den Gruppen nach 12 Monaten (95%-KI)	p-Wert
Primäranalyse	796	3.85 (2.22; 5.48)	p<0.0001
Allgemeine Sensitivitätsanalysen			
(1) ohne ersetzte Werte (STS60=0) für verstorbene Patienten	767	4.48 (2.98; 5.98)	p<0.0001
(2) PP-Population, ohne ersetzte Werte (STS60=0) für verstorbene Patienten	573	4.29 (3.23; 5.35)	p<0.0001
(3) MI angewendet auf die Primäranalyse	917	3.54 (2.20; 4.88)	p<0.0001
(4) MI angewendet auf die Primäranalyse, ohne ersetzte Werte (STS60=0) für verstorbene Patienten	917	4.52 (2.99; 6.04)	p<0.0001
(5) Analyse der relativen Veränderungen (% der Baseline). Ohne ersetzte Werte (STS60=0) für verstorbene Patienten.	767	28.2 (15.7; 40.7)	p<0.0001
SARS-CoV2 induzierte Sensitivitätsanalysen			
(6) Einführung von ‚Heimtraining‘. Ohne ersetzte Werte (STS60=0) für verstorbene Patienten.	767		p<0.0001
Intradialytisches Training vs. Kontrolle		4.75 (3.04; 6.46)	
Heimtraining vs. Kontrolle		4.51 (2.90; 6.13)	
(7) MI Analyse für Visiten nach Heimtraining (Untersuchungen nach Heimtraining werden ersetzt; kein Einsetzen von STS60=0 bei verstorbenen Patienten)	917	4.43 (3.01; 5.84)	p<0.0001
(8) LOCF für Visiten nach Heimtraining; kein Einsetzen von STS60=0 bei verstorbenen Patienten.	767	4.47 (2.92; 6.02)	p<0.0001

Das als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Regressionsmodell ohne Ersetzung von fehlenden Werten ergab ein noch leicht besseres Ergebnis: 19,6 Wiederholungen in der Trainingsgruppe vs. 15,1 Wiederholungen in der Kontrollgruppe resultierten in einer Differenz von 4,48 Wiederholungen ($p < 0,0001$). Unter diesen weniger restriktiven Bedingungen war der Unterschied zugunsten der Trainingsgruppe auch zu den früheren Visiten nach 3, 6 und 9 Monaten bereits signifikant ($p < 0,05$).

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde das Regressionsmodell ohne Ersetzung von fehlenden Werten auch für die PP Population durchgeführt. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (4,29 Wiederholungen; $p < 0,0001$).

In weiteren Sensitivitätsanalysen, bei denen fehlende Werte mit Hilfe der LOCF-Methode ersetzt wurden, und die Gruppe an Patienten, die Heimtraining absolvierten, als gesonderte Gruppe betrachtet wurden, zeigte sich nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil von 4,51 Wiederholungen in der Heimtrainingsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

3.5.1.5 Hilfsmittel

Ein Hilfsmittel während des STS 60 benutzten 30,3% der Patienten zu V1, 36,0% zu V2, 29,0% zu V3, 27,2% zu V4 und 30,5% zu V5. Dabei lag der prozentuale Anteil in der Trainingsgruppe zu allen Zeitpunkten etwas höher.

Wenn ein Hilfsmittel nötig war, wurde in nahezu allen Fällen die Armlehne benutzt, nämlich von 95,9% der Patienten zu V1, 93,5% zu V2, 96,1% zu V3, 91,7% zu V4 und 93,9% zu V5.

3.5.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeitsanalyse waren die Veränderung zwischen Baseline (V1) und 12-Monats-Untersuchung (V5) in den folgenden Parametern:

- Timed-up-and-go-Test (TUG)
- Six-Minutes-Walk-Test (6MWT)
- Grip-Strength-Test (Handkrafttest)
- Overall Survival
- 3-point MACE
- Plötzlicher Tod
- Serum Phosphat
- Multidimensional Prognostic Index (MPI)
- Krafttraining / Ausdauertraining

3.5.2.1 Timed-up-and-go-Test (TUG)

3.5.2.1.1 Durchführung

Der Timed-up-and-go-Test (TUG) misst die Zeit (in sec), die ein Patient benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, umzukehren und sich wieder zu setzen.

Die Anzahl der Patienten, die den TUG absolvierten, ging zu V2 im Vergleich zur Baseline (V1) deutlich zurück (von 815 auf 536), blieb im Anschluss aber (mit Ausnahme der V4) leicht über 500, nämlich bei 543 (V3), 308 (V4) und 514 (V5).

Die Gründe für den ausgefallenen Test waren hauptsächlich orthopädischer und medizinischer Natur. Dabei war ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu

beobachten, das sich durch den gesamten Studienverlauf hindurch zeigte. So war der Anteil an Patienten, die den Test aus orthopädischen Gründen nicht absolvierten, in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Trainingsgruppe, vielleicht weil Training bekanntermaßen Arthrose-Schmerzen positiv beeinflusst. Umgekehrt war der Anteil an Patienten, die den Test aus medizinischen Gründen nicht absolvierten, in der Trainingsgruppe meist deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Ausnahmen von dieser Regel gab es lediglich zu den Visiten V2 und V4, an denen eine hohe Zahl an Patienten der Trainingsgruppe als Grund ‚fehlende Motivation/anderer Grund‘ angaben.

3.5.2.1.2 Deskriptive Analyse

Eine Übersicht der Ergebnisse der im Studienverlauf durchgeführten TUG-Tests ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24 Timed-up-and-go-Test (TUG) [sec] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1 (Baseline)	Kontrolle	426	12,6	7,4	5	10	63
	Training	389	12,9	8,2	3	11	82
	Total	815	12,7	7,8	3	10	82
V2 (3 Monate)	Kontrolle	239	12,2	6,5	5	10	44
	Training	297	12,7	8,3	4	10	61
	Total	536	12,5	7,5	4	10	61
V3 (6 Monate)	Kontrolle	265	11,8	6,3	5	10	43
	Training	277	12,3	8,8	0	10	80
	Total	542	12,1	7,7	0	10	80
V4 (9 Monate)	Kontrolle	167	12,1	7,7	5	10	56
	Training	141	12,9	9,4	4	10	60
	Total	308	12,4	8,5	4	10	60
V5 (12 Monate)	Kontrolle	266	12,2	5,9	5	11	43
	Training	248	11,9	9,3	4	9	79
	Total	514	12,0	7,7	4	10	79

Im Mittel zeigte sich in der Trainingsgruppe ein stärkerer Rückgang im TUG von V1 (12,9 sec) nach V5 (11,9 sec) als in der Kontrollgruppe (von 12,6 sec zu V1 auf 12,2 sec zu V5). Im Median ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch deutlicher: So ging der Wert in der Trainingsgruppe von V1 nach V5 von 11 sec auf 9 sec zurück, während er in der Kontrollgruppe von 10 sec auf 11 sec anstieg.

3.5.2.1.3 Regressionsmodell

Die Ergebnisse des Regressionsmodells (ohne Ersetzung von fehlenden Werten) sind in Tabelle 25 für die FAS gezeigt.

Tabelle 25 TUG – Regressionsmodell (FAS)

Zeitpunkt	Kontrolle			Training			Differenz		
	Sekunden	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Sekunden	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Training - Kontrolle	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate (V2)	11,8	11,2	12,4	11,8	11,2	12,4	0,01	-0,79	0,80
6 Monate (V3)	12,4	11,8	13,0	11,3	10,7	11,9	-1,11	-1,91	-0,31
9 Monate (V4)	12,6	11,9	13,2	12,2	11,5	12,9	-0,37	-1,30	0,57
12 Monate (V5)	12,7	12,1	13,3	11,6	11,0	12,2	-1,11	-1,93	-0,29

Zur V5 (12 Monate) ergab die Analyse einen geschätzten Mittelwert von 11,6 sec in der Trainingsgruppe vs. 12,7 sec in der Kontrollgruppe. Die resultierende Differenz zwischen den beiden Gruppen von 1,11 sec war statistisch signifikant ($p=0,0078$).

In einer Sensitivitätsanalyse wurde das Regressionsmodell ohne Ersetzung von fehlenden Werten auch für die PP Population durchgeführt. Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Trainingsgruppe (1,07 sec; $p=0,0234$). Weitere Regressionsanalysen, bei denen die Gruppe an Patienten, die Heimtraining absolvierten, als gesonderte Gruppe betrachtet wurden, ergaben ebenfalls Vorteile zugunsten der Trainingsgruppe.

3.5.2.1.4 Hilfsmittel

Ein Hilfsmittel während des TUG benutzten 27,8% der Patienten zu V1, 36,1% zu V2, 28,8% zu V3, 25,0% zu V4 und 29,0% zu V5. Mit Ausnahme von V4 lag der prozentuale Anteil in der Trainingsgruppe dabei etwas höher. Das Hilfsmittel der Wahl war in den allermeisten Fällen die Armlehne. Diese benutzten 74,7% der Patienten zu V1, 75,3% zu V2, 68,7% zu V3, 61,0% zu V4 und 63,5% zu V5.

3.5.2.2 Six-Minutes-Walk-Test (6MWT)

3.5.2.2.1 Durchführung

Die Zahl der Patienten, die den Six-Minutes-Walk-Test (6MWT) absolvierten, ging zu V2 im Vergleich zur Baseline (V1) bereits deutlich zurück (von 791 auf 509) und nahm im weiteren Studienverlauf noch weiter ab, nämlich auf 313 zu V3, 158 zu V4 und 478 Patienten zu V5.

Während zu Studienbeginn (V1), V2 und V5 hauptsächlich orthopädische und medizinische Gründe für den Ausfall verantwortlich waren, gab zu den Visiten V3 und V4 die Mehrzahl der Patienten als Grund ‚fehlende Motivation / anderer Grund‘ an. Beim Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich keine klare Tendenz.

3.5.2.2.2 Deskriptive Analyse

Die bei den 6MWT-Tests gelaufenen Strecken sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26 6MWT – Gelaufene Strecke [m] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1 (Baseline)	Kontrolle	410	282,5	156,1	7,0	314,5	619,7
	Training	381	293,0	145,7	24,0	314,0	675,0

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V2 (3 Monate)	Total	791	287,5	151,2	7,0	314,0	675,0
	Kontrolle	227	294,6	159,9	3,0	316,0	750,0
	Training	282	314,1	140,8	25,0	335,1	706,0
V3 (6 Monate)	Total	509	305,4	149,8	3,0	332,0	750,0
	Kontrolle	136	289,6	156,7	10,8	308,3	584,0
	Training	177	299,4	142,8	0,0	320,0	597,9
V4 (9 Monate)	Total	313	295,2	148,8	0,0	316,0	597,9
	Kontrolle	103	278,0	163,1	14,0	314,0	535,0
	Training	55	311,4	146,7	45,0	346,0	660,0
V5 (12 Monate)	Total	158	289,6	157,9	14,0	325,5	660,0
	Kontrolle	244	287,8	159,3	14,7	318,0	668,0
	Training	234	336,9	173,0	24,0	352,0	810,0
	Total	478	311,8	167,8	14,7	335,0	810,0

Im Mittel zeigte sich in der Trainingsgruppe ein deutlich stärkerer Anstieg der im Test zurückgelegten Strecke (V1: 293,0 m im Vergleich zu V5 :336,9 m) als in der Kontrollgruppe (V1: 282,5 m; V5: 287,8 m). Dies spiegelt sich auch in den Medianwerten wieder: In der Trainingsgruppe stieg die zurückgelegte Strecke von 314 m (V1) auf 352 m (V5) an, während in der Kontrollgruppe nur ein Anstieg von 314,5 m auf 318 m zu beobachten war.

3.5.2.2.3 Regressionsmodell

Die Ergebnisse des Regressionsmodells (ohne Ersetzung von fehlenden Werten) sind in Tabelle 27 für die FAS gezeigt.

Tabelle 27 6MWT – Regressionsmodell (FAS)

Zeitpunkt	Kontrolle			Training			Differenz		
	Strecke [m] (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Strecke [m] (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Strecke [m] (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate (V2)	305	288	322	318	302	335	13,72	-8,98	36,42
6 Monate (V3)	300	281	319	330	313	347	30,16	5,42	54,89
9 Monate (V4)	276	257	296	313	292	335	37,09	8,32	65,86
12 Monate (V5)	294	277	310	331	315	348	37,54	14,69	60,38

Zur V5 (12 Monate) ergab die Analyse einen geschätzten Mittelwert von 331 m in der Trainingsgruppe vs. 294 m in der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen von 37,5 m ($p=0,0013$).

Das Regressionsmodell ohne Ersetzung von fehlenden Werten wurde auch für die PP Population durchgeführt. Dabei ergab sich zur V5 ein noch deutlicherer Unterschied in der absolvierten Strecke zugunsten der Trainingsgruppe (44,7 m; $p=0,0008$).

Weitere Sensitivitätsanalysen, bei denen die Gruppe an Patienten, die Heimtraining absolvierten, als gesonderte Gruppe betrachtet wurden, ergaben ebenfalls deutliche Vorteile zugunsten der Trainingsgruppe.

3.5.2.2.4 Hilfsmittel

Ein Hilfsmittel während des 6MWT benutzten nur relative wenige Patienten, nämlich 14,8% zu V1, 13,4% zu V2, 15,9% zu V3, 12,7% zu V4 und 15,4% zu V5. Dabei lag der prozentuale Anteil in der Trainingsgruppe etwas höher.

Als Hilfsmittel diente überwiegend eine Gehhilfe, nämlich bei 62,8% der Patienten zu V1, 60,0% zu V2, 64,4% zu V3, 70,0% zu V4 und 55,6% zu V5.

3.5.2.3 Grip-Strength-Test (Handkrafttest)

3.5.2.3.1 Durchführung

Wie bei den anderen Funktionstests ging auch beim Grip-Strength-Test (GST) die Zahl der Patienten, die ihn absolvierten, im Studienverlauf zurück. Nahmen zu Baseline (V1) noch 901 Patienten teil, waren es zu V2 nur noch 555, 438 zu V3, 310 zu V4 und 614 Patienten zu V5.

Während zu V1 und V2 hauptsächlich medizinische Gründe für den Ausfall verantwortlich waren, wurde im weiteren Studienverlauf mehrheitlich ‚fehlende Motivation / anderer Grund‘ angegeben. Beim Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich keine klare Tendenz.

3.5.2.3.2 Deskriptive Analyse

Die Ergebnisse der durchgeführten Handkrafttests sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28 Grip-Strength-Test (GST) [kg] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1 (Baseline)	Kontrolle	462	25,7	10,9	0,0	24,1	64,9
	Training	439	25,1	10,9	2,3	23,9	63,8
	Total	901	25,4	10,8	0,0	23,9	64,9
V2 (3 Monate)	Kontrolle	273	25,7	11,3	0,0	24,5	66,7
	Training	282	25,9	10,6	1,3	24,6	55,9
	Total	555	25,8	10,9	0,0	24,5	66,7
V3 (6 Monate)	Kontrolle	229	24,8	11,5	0,0	23,0	58,0
	Training	209	24,8	10,5	1,5	23,5	53,7
	Total	438	24,8	11,0	0,0	23,3	58,0
V4 (9 Monate)	Kontrolle	163	26,0	10,3	5,4	25,1	60,0
	Training	147	26,5	10,5	7,4	25,0	54,6
	Total	310	26,3	10,4	5,4	25,1	60,0
V5 (12 Monate)	Kontrolle	325	25,4	10,9	2,5	23,3	60,1
	Training	289	26,0	10,6	1,6	24,3	53,8
	Total	614	25,7	10,8	1,6	23,9	60,1

Eine deutliche Verbesserung im Handkrafttest konnte bei keiner der beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. In der Trainingsgruppe zeigte sich im Vergleich von V1 und V5 immerhin eine schwache Steigerung im Mittelwert von 25,1 kg auf 26,0 kg. Im selben Zeitraum war in der Kontrollgruppe im Mittel ein Rückgang von 25,7 kg auf 25,4 kg zu verzeichnen. Die Betrachtung der Medianwerte zeigt die selbe Tendenz: In der

Trainingsgruppe stieg die Handkraft leicht von 23,9 kg (V1) auf 24,3 kg (V5) an, während sie in der Kontrollgruppe von 24,1 kg auf 23,3 kg zurückging.

3.5.2.3.3 Regressionsmodell

Die Ergebnisse des Regressionsmodells (ohne Ersetzung von fehlenden Werten) sind in Tabelle 29 für die FAS gezeigt.

Tabelle 29 GST – Regressionsmodell (FAS)

Zeitpunkt	Kontrolle			Training			Differenz		
	GST [kg] (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	GST [kg] (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	GST [kg] (MW)	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate (V2)	26,6	24,9	28,2	26,0	24,3	27,7	-0,60	-2,89	1,70
6 Monate (V3)	25,1	23,4	26,7	26,2	24,5	27,9	1,13	-1,19	3,45
9 Monate (V4)	25,1	23,4	26,8	26,0	24,3	27,8	0,95	-1,42	3,33
12 Monate (V5)	25,6	24,0	27,3	26,1	24,4	27,8	0,50	-1,78	2,78

Die Regressionsanalyse des GST bestätigte die Ergebnisse der deskriptiven Analyse. Zur V5 (12 Monate) ergaben sich ähnliche Mittelwerte von 26,1 kg in der Trainingsgruppe und 25,6 kg in der Kontrollgruppe. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen von 0,5 kg war statistisch nicht signifikant ($p=0,6687$).

Das Regressionsmodell ohne Ersetzung von fehlenden Werten wurde auch für die PP Population durchgeführt. Dabei ergab sich zur V5 ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (0,2 kg; $p=0,8523$).

Weitere Sensitivitätsanalysen, bei denen die Patienten, die Heimtraining absolvierten, als gesonderte Gruppe betrachtet wurden, ergaben ähnliche Ergebnisse.

3.5.2.4 Overall Survival

Die Gesamtüberlebenszeit, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache, oder bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bei lebenden Patienten (zensierte Beobachtung), wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Die Ergebnisse für das FAS sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30 Overall Survival – Rate für das Gesamtüberleben ab Randomisierung (FAS)

Zeitpunkt nach Randomisierung	Kontrolle			Training			Total		
	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6 Monate	0,99	0,97	0,99	0,98	0,96	0,99	0,98	0,97	0,99
9 Monate	0,96	0,94	0,97	0,94	0,92	0,96	0,95	0,94	0,96
12 Monate	0,93	0,90	0,95	0,92	0,89	0,94	0,93	0,91	0,94
15 Monate	0,92	0,89	0,94	0,90	0,87	0,93	0,91	0,89	0,93

Danach lag die Rate für das Gesamtüberleben 6 Monate nach Randomisierung bei 98% (95%-Konfidenzintervall (KI): 97% - 99%) und nach 15 Monaten bei 91 % (95%-KI: 89% - 93%).

Dabei gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (p=0,3004; Log-Rank Test).

3.5.2.5 3-point MACE

3-point MACE ist ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Schlaganfall oder Herzinfarkt. Die Zeit bis zum Auftreten eines 3-point MACE wurde mittels kumulativer Inzidenzen analysiert unter Berücksichtigung von konkurrierenden Risiken.

Die kumulativen Raten für das Eintreten eines 3-point MACE sind in Tabelle 31 für das FAS gezeigt.

Tabelle 31 3-point MACE – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)

Zeitpunkt nach Randomisierung	Kontrolle			Training		
	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate	0,000	-	-	0,000	-	-
6 Monate	0,006	0,002	0,018	0,011	0,004	0,025
9 Monate	0,024	0,013	0,042	0,028	0,016	0,048
12 Monate	0,034	0,020	0,054	0,049	0,031	0,073
15 Monate	0,039	0,023	0,060	0,069	0,047	0,098

Demnach lag die Rate an 3-point MACE Ereignissen 15 Monate nach Randomisierung in der Trainingsgruppe bei 6,9% (KI: 4,7% - 9,8%) und in der Kontrollgruppe bei 3,9% (95%-KI: 2,3% - 6,0%).

Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht signifikant (p=0,0890; Gray-Test).

Die kumulativen Raten für das Eintreten eines Todesfalls ohne vorherigen 3-point MACE sind in Tabelle 32 für das FAS gezeigt.

Tabelle 32 Tod ohne vorherigen 3-point MACE – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)

Zeitpunkt nach Randomisierung	Kontrolle			Training		
	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate	0,000	-	-	0,000	-	-
6 Monate	0,013	0,005	0,027	0,016	0,007	0,031
9 Monate	0,024	0,013	0,041	0,037	0,022	0,058
12 Monate	0,045	0,029	0,068	0,050	0,032	0,074
15 Monate	0,055	0,036	0,079	0,056	0,036	0,081

Auch beim Tod ohne vorherigen 3-point MACE war die Inzidenz 15 Monate nach Randomisierung in der Trainingsgruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe, nämlich 5,6% (KI: 3,6% - 8,1%) vs. 5,5% (95%-KI: 3,6% - 7,9%).

Gleichwohl waren die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant ($p=0,8705$; Gray-Test).

3.5.2.6 Plötzlicher Tod

Die Überlebenszeit bis zum plötzlichen Tod wurde ebenfalls mittels kumulativer Inzidenzen analysiert, sowie unter Verwendung von Regressionsmodellen für konkurrierende Risiken.

Die kumulativen Raten für das Eintreten eines plötzlichen Todesfalls sind in Tabelle 33 für das FAS gezeigt.

Tabelle 33 Plötzlicher Tod – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)

Zeitpunkt nach Randomisierung	Kontrolle			Training		
	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate	0,000	-	-	0,000	-	-
6 Monate	0,002	0,000	0,012	0,007	0,002	0,019
9 Monate	0,018	0,008	0,034	0,019	0,009	0,036
12 Monate	0,023	0,012	0,040	0,027	0,014	0,046
15 Monate	0,023	0,012	0,040	0,036	0,021	0,059

Fünfzehn Monate nach Randomisierung lag die Rate an plötzlichen Todesfällen in der Trainingsgruppe bei 3,6% (KI: 2,1% - 5,9%) und in der Kontrollgruppe bei 2,3% (95%-KI: 1,2% - 4,0%).

Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht signifikant ($p=0,3940$; Gray-Test).

Die kumulativen Raten für das Eintreten eines Todesfalls ohne plötzlichen Tod sind in Tabelle 34 für das FAS gezeigt.

Tabelle 34 Tod ohne plötzlichen Tod – Kumulative Inzidenz-Raten ab Randomisierung (FAS)

Zeitpunkt nach Randomisierung	Kontrolle			Training		
	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit	Rate	95%-KI Unteres Limit	95%-KI Oberes Limit
3 Monate	0,000	-	-	0,000	-	-
6 Monate	0,013	0,005	0,027	0,016	0,007	0,031
9 Monate	0,024	0,013	0,041	0,037	0,022	0,058
12 Monate	0,045	0,029	0,068	0,055	0,036	0,080
15 Monate	0,055	0,036	0,079	0,064	0,043	0,091

Fünfzehn Monate nach Randomisierung lag die Rate an Todesfällen (ohne plötzlichen Tod) in der Trainingsgruppe bei 6,4% (KI: 4,3% - 9,1%) und in der Kontrollgruppe bei 5,5% (95%-KI: 3,6% - 7,9%).

Auch hier waren die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant ($p=0,5299$; Gray-Test).

3.5.2.7 Serum Phosphat

Zur Bewertung der Dialyseeffizienz und einer möglichen Steigerung oder Beeinträchtigung durch die Trainingstherapie wurde die Veränderung des Serumphosphats im Verlauf der Studie untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 gezeigt.

Tabelle 35 Serum Phosphat [mmol/L] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1	Kontrolle	460	1,71	0,44	0,65	1,66	3,30
	Training	419	1,67	0,47	0,68	1,59	3,75
	Total	879	1,70	0,46	0,65	1,64	3,75
V2	Kontrolle	455	1,64	0,44	0,58	1,60	3,13
	Training	430	1,69	0,48	0,50	1,65	3,66
	Total	885	1,67	0,46	0,50	1,62	3,66
V3	Kontrolle	422	1,62	0,46	0,60	1,55	3,58
	Training	378	1,75	0,46	0,66	1,72	3,21
	Total	800	1,68	0,46	0,60	1,62	3,58
V4	Kontrolle	391	1,53	0,45	0,53	1,52	3,29
	Training	346	1,64	0,44	0,70	1,58	3,55
	Total	737	1,58	0,45	0,53	1,54	3,55
V5	Kontrolle	370	1,59	0,41	0,61	1,52	3,10
	Training	325	1,63	0,44	0,75	1,55	3,57
	Total	695	1,61	0,43	0,61	1,54	3,57

Dabei war in beiden Behandlungsgruppen ein leichter Rückgang der Phosphatwerte zu beobachten, der nach 12 Monaten mit im Mittel $-0,07$ mmol/L in der Trainingsgruppe und $-0,11$ mmol/L in der Kontrollgruppe sehr gering ausfiel (Tabelle 36).

Tabelle 36 Serum Phosphat – Veränderung von V1 nach V5 [mmol/L] (FAS)

Differenz	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V5-V1	Kontrolle	364	-0,11	0,41	-1,59	-0,15	1,19
	Training	305	-0,07	0,45	-1,59	-0,07	1,70
	Total	669	-0,09	0,43	-1,59	-0,11	1,70

Die Analyse weiterer Laborwerte ergab ebenfalls nur geringe Veränderungen im Studienverlauf. Dabei zeigten sich auch keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Dialyseeffizienz

Die direkte Berechnung der Dialyseeffizienz erfolgte mit Hilfe des Parameters Kt/V. Dabei ist

- K = Clearance, wird über den Harnstoffgehalt des Blutes vor und nach der Dialyse ermittelt
- t = effektive Dialysezeit in Minuten
- V = 60% der Körpermasse (Gewicht), in der das Blut zirkulieren kann (Körperwassergehalt)

Ein Vergleich der Daten zwischen Baseline (V1) und 12 Monaten (V5) ergab in beiden Gruppen einen leichten Rückgang der Werte sowohl im Mittel als auch im Median, wie in Tabelle 37 gezeigt.

Tabelle 37 Dialyseeffizienz [Kt/V] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1	Kontrolle	414	1,53	0,48	0,74	1,47	7,38
	Training	325	1,57	0,34	0,79	1,53	3,74
	Total	739	1,55	0,42	0,74	1,50	7,38
V5	Kontrolle	300	1,48	0,37	0,62	1,43	4,08
	Training	104	1,54	0,33	0,77	1,49	2,75
	Total	404	1,50	0,36	0,62	1,44	4,08
Differenz V5-V1	Kontrolle	262	-0,10	0,56	-6,07	-0,07	2,48
	Training	36	-0,21	0,34	-1,57	-0,23	0,33
	Total	298	-0,11	0,54	-6,07	-0,09	2,48

3.5.2.8 Multidimensional Prognostic Index (MPI)

Mit Hilfe des Multidimensionalen Prognostischen Index (MPI) sollte die Gebrechlichkeit der Studienteilnehmer untersucht werden. Der MPI setzt sich aus insgesamt 8 Subdomänen zusammen:

1. Kumulative Krankheits-Rating Skala (C.I.R.S.)
2. Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)/ Barthel Index
3. Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL)
4. Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)
5. Kurzer Fragebogen des Mentalen Zustandes (SPMSQ)
6. Exton Smith Skala (ESS)
7. Medikamentenzahl
8. Lebensumstände

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung zu Baseline sowie nach 3, 6 und 12 Monaten ist in Tabelle 38 gezeigt.

Tabelle 38 Multidimensional Prognostic Index [points] (FAS)

Visite	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
V1 (Baseline)	Kontrolle	391	0,32	0,11	0,06	0,31	0,69
	Training	398	0,33	0,12	0,06	0,31	0,75
	Total	789	0,32	0,11	0,06	0,31	0,75
V2 (3 Monate)	Kontrolle	352	0,32	0,12	0,06	0,31	0,81
	Training	394	0,33	0,12	0,06	0,31	0,88
	Total	746	0,32	0,12	0,06	0,31	0,88
V3 (6 Monate)	Kontrolle	312	0,32	0,13	0,13	0,31	0,81
	Training	341	0,32	0,10	0,06	0,31	0,69
	Total	653	0,32	0,12	0,06	0,31	0,81
V5 (12 Monate)	Kontrolle	324	0,33	0,12	0,13	0,31	0,88
	Training	280	0,33	0,12	0,13	0,31	0,81
	Total	604	0,33	0,12	0,13	0,31	0,88

Dabei ergaben sich im Studienverlauf nur leichte Veränderungen des Index bei insgesamt sehr kleinen Zahlen. Der mittlere Unterschied des MPI-Index zwischen V1 und V5 war in der Kontrollgruppe 0,019 und in der Interventionsgruppe nur 0,003, wobei für den MPI-Index allgemein gilt: je kleiner die Zahl, desto geringer die Gebrechlichkeit. Der Unterschied im Anstieg des MPI-Index von 0,016 (weniger Anstieg in der Interventionsgruppe und somit weniger Verschlechterung der Gebrechlichkeit im Verlauf der Studie) war zwar mit ca. 3 % gering aber statistisch signifikant ($p=0,0097$).

Eine Klassifizierung des MPI in geringes, mittleres und hohes Risiko ist in Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39 MPI Klassifizierung (FAS)

Visite	MPI Klassifizierung	Kontrolle		Training		Total	
		N	%	N	%	N	%
V1	Geringes Risiko	254	65,0	237	59,5	491	62,2
	Mittleres Risiko	133	34,0	156	39,2	289	36,6
	Hohes Risiko	4	1,0	5	1,3	9	1,1
	Total	391	100,0	398	100,0	789	100,0
V2	Geringes Risiko	228	64,8	243	61,7	471	63,1
	Mittleres Risiko	118	33,5	145	36,8	263	35,3
	Hohes Risiko	6	1,7	6	1,5	12	1,6
	Total	352	100,0	394	100,0	746	100,0
V3	Geringes Risiko	200	64,1	215	63,0	415	63,6
	Mittleres Risiko	104	33,3	125	36,7	229	35,1
	Hohes Risiko	8	2,6	1	0,3	9	1,4
	Total	312	100,0	341	100,0	653	100,0
V5	Geringes Risiko	202	62,3	163	58,2	365	60,4

Visite	MPI Klassifizierung	Kontrolle		Training		Total	
		N	%	N	%	N	%
	Mittleres Risiko	117	36,1	113	40,4	230	38,1
	Hohes Risiko	5	1,5	4	1,4	9	1,5
	Total	324	100,0	280	100,0	604	100,0

Auch hier zeigen sich Trends hinsichtlich weniger Gebrechlichkeit in der Interventionsgruppe, so nehmen die Patienten mit einem geringen Risiko in der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie (V1 versus V5) um 2,7% ab, in der Interventionsgruppe nur um 1,3%. Die Patientenanzahl in der Gruppe mit hohem Risiko nimmt in der Kontrollgruppe mehr zu als in der Interventionsgruppe. Dabei wurde zu allen Zeitpunkten für ca. 60% der Patienten ein geringes Risiko dokumentiert. Ein hohes Risiko wurde nur vereinzelt dokumentiert. Dies traf auf beide Behandlungsgruppen gleichermaßen zu.

3.5.2.9 Krafttraining – Veränderungen innerhalb der Trainingsgruppe

Basierend auf trainingsphysiologischen Grundlagen wurde in DiaTT eine kontinuierliche Belastungssteigerung, ausgehend von der individuellen körperlichen Verfassung des Patienten, aber immer um einen festgelegten Prozentsatz, verwirklicht. Bei den dreimonatlichen Zwischenuntersuchungen (Leistungstests) zur Festlegung der Belastungsstufe für die nächsten drei Monate, durfte das Belastungsniveau nur in Ausnahmefällen (z.B. Wiederaufnahme des Trainings nach schwerer akuter Erkrankung) unterhalb der vorangegangenen Trainingsphase liegen. Für das Krafttraining ergab sich die Belastungssteigerung aus einer Kombination von Wiederholungsfrequenz und Gewicht bzw. Widerstand der Trainingsgeräte. Beim Ergometertraining wurde eine neue Ziel-Herzfrequenz festgelegt und das Fahrradergometer steuerte den Widerstand automatisch, so dass die Trainings-Herzfrequenz nicht unter- bzw. überschritten wurde. Tabelle 40 und Tabelle 41 (Ergo-Daten) stellen dies dar.

Tabelle 40 Krafttraining – Veränderungen im Studienverlauf (Trainingsgruppe)

Trainingsparameter [Wiederholungen]	Visite	Patienten gesamt	MW	STD	Min	Median	Max
Bizeps	V1	431	24	7	2	24	53
	V5	138	28	8	4	26	55
	Differenz V5-V1	137	2	8	-24	3	20
Trizeps	V1	422	23	8	3	22	53
	V5	133	26	9	2	25	46
	Differenz V5-V1	132	1	9	-26	2	24
Abduktoren	V1	416	26	10	8	24	74
	V5	107	31	14	12	26	87
	Differenz V5-V1	105	3	10	-29	4	30
Adduktoren	V1	369	27	11	8	24	75
	V5	135	33	15	11	30	117
	Differenz V5-V1	131	6	13	-33	6	61
Beinstrecker	V1	412	27	12	6	25	94
	V5	129	33	13	10	30	83

Trainingsparameter [Wiederholungen]	Visite	Patienten gesamt	MW	STD	Min	Median	Max
Beinbeuger	Differenz V5-V1	127	5	11	-32	5	48
	V1	419	25	10	5	24	69
	V5	129	31	11	13	29	74
Hüftheben	Differenz V5-V1	127	4	9	-17	5	40
	V1	400	22	9	1	21	60
	V5	105	25	10	9	25	65
Bauchmuskulatur	Differenz V5-V1	98	2	8	-24	3	29
	V1	408	22	8	1	21	60
	V5	120	26	8	10	26	50
	Differenz V5-V1	117	4	8	-20	4	23

Insgesamt konnte die Anzahl der Wiederholungen bei allen Parametern des Krafttrainings im Studienverlauf deutlich gesteigert werden. Die Steigerungsrate zwischen Baseline (V1) und V5 lag dabei zwischen 16% (Trizeps) und 35% (Adduktoren). Bei den Übungen, die unterschiedlich schwere „Levels“ hatten (also unterschiedliche Gewichte oder Therabänder), zeigte die Entwicklung V1/V5 eine deutliche Tendenz hin zu den schwereren Übungen, besonders deutlich bei Abduktoren, Trizeps und Bizeps.

Diese deutliche Verbesserung innerhalb der Trainingsgruppe spiegelt sich auch im Ergebnis der Ergometrie wieder. Dort stieg der Anteil der Patienten mit einem schweren Belastungsprofil von 46,1% (V1) auf 50,8% (V3) bzw. 53,2% (V5).

Tabelle 41 Ergometertraining – Veränderungen im Studienverlauf (Trainingsgruppe)

Belastungsprofil	Ergometrie Visite 1		Ergometrie Visite 3		Ergometrie Visite 5	
	N	%	N	%	N	%
Leicht	104	24,5	39	21,5	15	19,0
Mittel	125	29,4	50	27,6	22	27,8
Schwer	196	46,1	92	50,8	42	53,2
Total	425	100,0	181	100,0	79	100,0

3.6 Sicherheit

3.6.1 Todesfälle

Insgesamt verstarben in der DiaTT-Studie 76 Patienten, entsprechend 8,3% der Safety-Population (SAF). Die Todesfälle betrafen 40 Patienten (9,0%) der Trainingsgruppe und 36 Patienten (7,6%) der Kontrollgruppe.

Die Todesursachen sind in Tabelle 42 gelistet.

Tabelle 42 Ursachen für Todesfälle (Auftreten bei >1 Patienten) (SAF)

Todesursache (ICD-10)	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Anzahl Todesfälle	36	100,0	40	100,0	76	100,0
R99 (Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursachen)	11	30,6	14	35,0	25	32,9
I50 (Herzinsuffizienz)	5	13,9	6	15,0	11	14,5
A41 (Sonstige Sepsis)	5	13,9	4	10,0	9	11,8
I46 (Herzstillstand)	4	11,1	2	5,0	6	7,9
I49 (Sonstige kardiale Arrhythmien)	2	5,6	0	0,0	2	2,6
J12 (Viruspneumonie)	0	0,0	2	5,0	2	2,6
J18 (Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet)	1	2,8	1	2,5	2	2,6
Andere Ursache	8	22,1	11	27,5	19	25,1

Bei 32,9% aller Todesfälle konnte die Ursache leider nicht näher bezeichnet werden. Die weiteren Todesfälle waren hauptsächlich durch Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz, Herzstillstand), bakterielle oder virale Infektionen (Sepsis, Pneumonie) bedingt.

3.6.2 SAEs, Krankenhauseinweisungen und Krankenhausverweildauer

Insgesamt wurde im Rahmen der Studie für 518 Patienten (56,5% des SAF) mindestens 1 SAE dokumentiert. In der Trainingsgruppe waren weniger Patienten betroffen (237 (53,1%)) als in der Kontrollgruppe (281 Patienten (59,7%)).

Die **Gesamtzahl der aufgetretenen SAEs** war in der Interventionsgruppe (510) deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (620). Dies traf auch auf die Anzahl der SAEs pro Patient und somit auf die Krankenhauseinweisungen/Patient zu.

Die **Krankenhauseinweisungen** pro Jahr und Patient waren in der Trainingsgruppe ($1,14 \pm 1,53$ /Patient) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($1,32 \pm 11,62$ /Patient) ($p=0,024$). Auch die **stationäre Krankenhausaufenthaltsdauer** war in der Trainingsgruppe mit $10,8 \pm 18,9$ Tagen/Jahr (Median 2 Tage) signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe mit $12,8 \pm 20,9$ Tagen (Median 5 Tage) ($p=0,036$ für beide Vergleiche; Wilcoxon 2sample test).

Die häufigsten SAEs (Auftreten bei ≥ 10 Patienten) gemäß ICD-10 sind in Tabelle 43 gelistet.

Tabelle 43 SAEs nach ICD-10 (Auftreten bei ≥ 10 Patienten) (SAF)

SAE (ICD-10)	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Patienten mit mindestens 1 SAE	281	59,7	237	53,1	518	56,5
T82 (Komplikationen durch Prothesen, Implantate oder Transplantate im Herzen und in den Gefäßen)	68	14,4	71	15,9	139	15,2
I70 (Atherosklerose)	26	5,5	15	3,4	41	4,5
I25 (Chronische ischämische Herzkrankheit)	14	3,0	12	2,7	26	2,8
J18 (Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet)	13	2,8	6	1,3	19	2,1
Z51 (Sonstige medizinische Behandlung)	10	2,1	7	1,6	17	1,9
K92 (Sonstige Krankheiten des Verdauungssystems)	10	2,1	6	1,3	16	1,7
R06 (Störungen der Atmung)	11	2,3	5	1,1	16	1,7
A41 (Sonstige Sepsis)	7	1,5	6	1,3	13	1,4
I21 (Akuter Myokardinfarkt)	8	1,7	5	1,1	13	1,4
I50 (Herzinsuffizienz)	7	1,5	5	1,1	12	1,3
T85 (Komplikationen durch sonstige interne Prothesen, Implantate oder Transplantate)	4	0,8	8	1,8	12	1,3
J44 (Sonstige chronische obstruktive Lungenerkrankung)	9	1,9	2	0,4	11	1,2
R10 (Akutes Abdomen)	6	1,3	5	1,1	11	1,2
U07 (Krankheiten mit unklarer Ätiologie)	9	1,9	2	0,4	11	1,2
I10 (Essentielle (primäre) Hypertonie)	8	1,7	2	0,4	10	1,1
I48 (Vorhofflimmern und Vorhofflattern)	6	1,3	4	0,9	10	1,1
J90 (Pleuraerguss)	9	1,9	1	0,2	10	1,1
S32 (Fraktur eines Lendenwirbels: Höhe nicht näher bezeichnet)	7	1,5	3	0,7	10	1,1
S72 (Fraktur des Femurs)	4	0,8	6	1,3	10	1,1

Die häufigsten SAEs gemäß ICD-10 waren Komplikationen durch Prothesen, Implantate oder Transplantate im Herzen und in den Gefäßen (15,2% der Patienten), Atherosklerose (4,5%), und chronische ischämische Herzkrankheit (2,8%). Beim Vergleich der Inzidenzen zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich keine klare Tendenz.

3.6.3 Complications

Unter dem Oberbegriff ‚Complications‘ wurde das Auftreten von Nadeldislokationen/ Katheterdiskonnektionen, das Auftreten von symptomatischen hypotensiven Phasen sowie von Muskelkrämpfen während der Dialyse zusammengefasst. Diese treten bei Dialysebehandlungen auch ohne begleitendes Training auf, könnten jedoch durch die körperliche Betätigung vermehrt auftreten.

Im Verlauf der Studie wurde für 711 Patienten (77,5% des SAF) mindestens 1 solche Complication dokumentiert. Mit 338 Patienten (75,8%) war die Inzidenz in der Trainingsgruppe etwas niedriger als in der Kontrollgruppe mit 373 Patienten (79,2%). Tabelle 44 zeigt die Ergebnisse im Überblick.

Tabelle 44 Complications während der Dialyse (SAF)

Complications während der Dialyse	Kontrolle		Training		Total	
	N	%	N	%	N	%
Patienten mit mindestens 1 Complication	373	79,2	338	75,8	711	77,5
Blutdruckabfall	258	54,8	241	54,0	499	54,4
Muskelkrämpfe	204	43,3	182	40,8	386	42,1
Nadeldislokation	128	27,2	111	24,9	239	26,1
Total	471	100,0	446	100,0	917	100,0

Häufigste Complication im Verlauf der Dialyse war demnach ein Blutdruckabfall, der bei mehr als der Hälfte (54,4%) aller Patienten auftrat, gefolgt von Muskelkrämpfen (42,1%) und Nadeldislokationen (26,1%).

Die Complications waren aber nur in den allerwenigsten Fällen schwerwiegend, nämlich bei 4 Patienten in der Trainingsgruppe (2x Blutdruckabfall, 2x Muskelkrämpfe) und 2 Patienten in der Kontrollgruppe (2x Blutdruckabfall).

Trotzdem führten die Complications bei 136 Patienten (14,8% des SAF) dazu, dass die Dialyse abgebrochen wurde. Die Gründe waren hier Muskelkrämpfe (7,6% der Patienten), Blutdruckabfall (7,0%) und Nadeldislokation (1,9%) und waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig.

3.7 Lebensqualität

3.7.1 SF-36

Zur Bewertung der Lebensqualität bei dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie wurde der validierte Fragebogen SF-36 verwendet und nach 3, 6 und 12 Monaten analysiert. Dabei sind die 8 Sub-Skalen sowie die beiden Summenscores positiv skaliert, d.h. je höher der Wert desto besser.

Die Ergebnisse nach 12 Monaten (V5) und die Differenz zur Baseline (V1) sind in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45 SF-36 – Ergebnisse nach 12 Monaten und Differenz zu Baseline (FAS)

	Visite	Kontrolle			Training			p-Wert
		N	MW	STD	N	MW	STD	
Körperliche Summenskala	V1	399	35,7	11,9	328	33,6	11,6	
	V5	315	35,4	12,0	187	34,7	11,9	
	V5-V1	284	-1,4	9,1	149	0,5	9,8	0,0495
Psychische Summenskala	V1	399	48,1	10,9	328	47,1	11,6	
	V5	315	47,4	10,6	187	47,9	10,6	
	V5-V1	284	-0,9	9,6	149	0,1	9,5	0,3188
Physical functioning	V1	427	49,0	32,8	359	47,4	30,9	
	V5	322	50,3	34,1	197	50,0	31,5	
	V5-V1	300	-2,6	24,0	169	0,2	24,1	0,2204
Role-physical Index	V1	416	40,8	43,4	354	34,1	41,8	
	V5	320	40,9	44,1	192	39,7	42,5	
	V5-V1	296	-2,1	42,8	160	4,6	43,9	0,1181
Role-emotional Index	V1	413	60,3	45,8	346	59,8	45,8	
	V5	320	61,4	44,6	191	63,7	43,5	
	V5-V1	293	0,6	50,1	158	1,5	45,5	0,8497
Social functioning Index	V1	424	70,7	27,0	361	66,9	27,7	
	V5	324	67,8	28,4	196	67,0	27,6	
	V5-V1	301	-4,9	28,1	169	-3,3	29,0	0,5652
Mental Health Index	V1	414	68,1	19,2	345	65,1	20,3	
	V5	322	67,2	18,8	192	66,6	18,8	
	V5-V1	294	-1,8	16,6	158	0,1	16,9	0,2692
Pain Items	V1	426	59,0	31,7	360	53,9	30,0	
	V5	326	57,0	31,0	196	53,6	29,5	
	V5-V1	302	-3,8	29,4	169	-0,5	28,4	0,2330
Vitality Items	V1	416	45,7	21,2	345	42,0	20,9	
	V5	322	43,6	20,7	193	45,4	20,9	
	V5-V1	294	-3,7	18,0	159	2,3	16,5	0,0005
General Health Perceptions Index	V1	413	44,0	18,3	341	41,8	20,6	
	V5	322	42,5	19,5	192	42,9	19,3	
	V5-V1	293	-3,0	18,2	158	0,1	16,7	0,0802

Die durch den SF-36 bewertete Lebensqualität verbesserte sich in der Trainingsgruppe signifikant in der körperlichen Summenskala ($p=0,0495$), während sich die physische Summenskala nicht veränderte ($p=0,3188$). Bei den SF-36-Subskalen zeigte sich eine

signifikante Verbesserung in der Trainingsgruppe nur für die Vitalitäts-Subskala ($p=0,0005$ zwischen den Gruppen), während alle anderen Subskalen unverändert blieben.

Generell gab es im Studienverlauf nur sehr geringfügige Veränderungen. Dabei zeigte sich in der Trainingsgruppe ein leicht besseres Bild: Während sich dort die Mittelwerte zur V5 in fast allen Scores leicht verbesserten, ergaben sich in der Kontrollgruppe in fast allen Scores leichte Verschlechterungen. Allerdings ist bei all diesen Veränderungen eine sehr hohe Standardabweichung zu beachten.

Auch bei den Auswertungen zur Änderung des körperlichen bzw. geistigen Zustandes war die Trainingsgruppe im Vergleich V2/V5 besser als die Kontrollgruppe.

3.7.2 HLS Q16

Zur Bewertung der Gesundheitskompetenz der dialysepflichtigen Patienten unter Trainingstherapie im Vergleich zur Standardtherapie wurde der HLS-EU-Q16 Health Literacy Fragebogen nach 12 Monaten ausgewertet.

Die Klassifikation der Gesundheitskompetenz in ‚ausreichend‘, ‚problematisch‘ und ‚inadäquat‘ zu V1 (Baseline) und V5 (12 Monate) ist in Tabelle 46 gegenübergestellt.

Tabelle 46 HLS Q16 Klassifizierung (FAS)

Visite	HLS Q16 Klassifizierung	Kontrolle		Training		Total	
		N	%	N	%	N	%
V1	Ausreichend	165	38,3	127	34,0	292	36,3
	Problematisch	131	30,4	111	29,8	242	30,1
	Inadäquat	135	31,3	135	36,2	270	33,6
	Total	431	100,0	373	100,0	804	100,0
V5	Ausreichend	126	44,1	75	39,9	201	42,4
	Problematisch	73	25,5	54	28,7	127	26,8
	Inadäquat	87	30,4	59	31,4	146	30,8
	Total	286	100,0	188	100,0	474	100,0

Im Ergebnis konnte der Anteil an Patienten mit ausreichender Gesundheitskompetenz in beiden Behandlungsgruppen um ca. 6%-Punkte gesteigert werden. Weitere Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

3.8 Gesundheitsökonomie

In den Analysen der gesundheitsökonomischen Daten konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, für die diese Daten von den beteiligten Krankenkassen zur Verfügung gestellt wurden. Diese 211 Patienten (123 in der Trainingsgruppe und 88 in der Kontrollgruppe) bildeten das Krankenkassen (KK) Set.

Bei allen Analysen wurden die Daten aus dem Jahr vor individuellem Studienbeginn (Visit 1) mit denen aus dem Jahr nach Studienbeginn verglichen und die Differenz daraus berechnet.

3.8.1 Medikation (Jährliche Gesamtkosten)

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Gesamtkosten für die verordneten Arzneimittel ist in Tabelle 47 gezeigt.

Tabelle 47 Medikation - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	7211,6	7102,1	565,5	5295,7	39834,5
	Training	123	10994,8	19423,2	0,0	5624,0	121228,3
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	8163,1	7742,2	406,8	6709,8	44445,9
	Training	123	10349,9	18237,3	0,0	7201,1	160171,0
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	951,5	3374,5	-7162,0	664,8	14522,2
	Training	123	-644,9	9726,7	-65255,9	0,0	38942,7

Während in der Trainingsgruppe im 1. Jahr nach Studienbeginn eine Reduktion der Arzneimittelkosten um im Mittel 645 € verzeichnet werden konnte, stiegen die Kosten in der Kontrollgruppe um rund 950 € an. Betrachtet man aufgrund der sehr hohen Standardabweichungen statt der Mittelwerte die Medianwerte, bestätigt sich der Trend zugunsten der Trainingsgruppe. So blieben die Kosten dort unverändert, während sie in der Kontrollgruppe um 665 € stiegen. Der Unterschied zugunsten der Trainingsgruppe war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,059$; Wilcoxon 2sample test).

3.8.2 Stationäre Behandlungen (Tage im Krankenhaus, Gesamtkosten)

Die Veränderung der Gesamtkosten für die Krankenhausaufenthalte ist in Tabelle 48 gezeigt.

Tabelle 48 Stationäre Behandlungen - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	8603,6	11930,5	0,0	5160,0	66864,2
	Training	123	8440,4	12221,4	0,0	2395,2	62437,8
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	10255,6	14636,5	0,0	4696,3	73593,9
	Training	123	9934,1	18898,8	0,0	2991,4	152358,2
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	1652,0	17567,4	-58407,0	0,0	57962,5
	Training	123	1493,7	20543,1	-62437,8	0,0	140599,1

Im Mittel zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg der Kosten, der in der Trainingsgruppe mit ca. 1.500 € um ca. 150 € pro Patient niedriger ausfiel als in der Kontrollgruppe (ca. 1.650 €). Die Betrachtung der Medianwerte ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,779$; Wilcoxon 2sample test).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen zur Zahl der Tage im Krankenhaus, wie in Tabelle 49 gezeigt.

Tabelle 49 Jährliche Tage im Krankenhaus [Tage] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	13.0	19.6	0	6	111
	Training	123	14.4	20.8	0	4	83
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	12.8	19.8	0	6	104
	Training	123	13.0	23.5	0	3	184
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	-0.1	25.8	-66	0	104
	Training	123	-1.4	28.4	-83	0	184

In der Trainingsgruppe ging die Zahl der Tage im Krankenhaus im Mittel um 1,4 Tage zurück (von 14,4 auf 13,0), während in der Kontrollgruppe lediglich ein Rückgang um 0,1 Tage zu verzeichnen war (von 13,0 auf 12,8). Die Betrachtung der Medianwerte ergab im Studienjahr einen nicht-signifikanten Unterschied (6 (Kontrolle) vs. 3 Tage (Training); $p=0.274$), jedoch keinerlei Unterschied beim Vergleich der Veränderungen in den beiden Gruppen ($p=0,800$; Wilcoxon 2sample test).

Hierbei gilt es zu bedenken, dass sich diese Ergebnisse auf das Krankenkassenset mit $N=211$ Patienten beziehen, welches lediglich eine Subgruppe der Gesamtpopulation (FAS/SAF) mit $N=917$ Patienten darstellt. In der Gesamtpopulation war die Anzahl der Krankenhauseinweisungen/Patient wie auch die stationäre Krankenhausaufenthaltsdauer/Patient in der Trainingsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

3.8.3 Transporte (Gesamtkosten)

Die Veränderung der Gesamtkosten für die Krankentransporte ist in Tabelle 50 gezeigt.

Tabelle 50 Transporte - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	9121,1	8555,1	0,0	7383,2	44105,2
	Training	123	7591,1	8288,5	0,0	4832,9	36844,3
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	8778,8	7789,5	0,0	7711,9	31690,9
	Training	123	7798,5	7559,6	0,0	5418,0	30763,9
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	-342,4	3797,4	-19095,4	-0,1	10273,4
	Training	123	207,3	4006,4	-17629,0	408,2	15329,7

In der Trainingsgruppe wurde im 1. Jahr nach Studienbeginn ein Anstieg der mittleren Kosten um 207 € verzeichnet, während sich die Kosten in der Kontrollgruppe um 342 € reduzierten. Allerdings waren die Transportkosten in der Kontrollgruppe trotzdem um insgesamt ca. 10% höher.

Bei den Medianwerten ergab sich im 1. Jahr nach Studienbeginn in der Trainingsgruppe ein Anstieg um 408 € gegenüber unveränderten Kosten in der Kontrollgruppe ($p=0,127$, Wilcoxon 2sample test). Allerdings waren auch hier die Transportkosten in der Kontrollgruppe insgesamt deutlich höher (7712 € vs. 5418 €; $p=0,235$; Wilcoxon 2sample test).

3.8.4 Medizinische Hilfsmittel (Gesamtkosten)

Die Veränderung der Gesamtkosten für die medizinischen Hilfsmittel ist in Tabelle 51 gezeigt.

Tabelle 51 Medizinische Hilfsmittel - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	1219,9	3578,2	0,0	158,6	27388,1
	Training	123	718,9	2171,4	0,0	30,1	18771,7
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	1364,4	3653,1	0,0	123,2	27830,0
	Training	123	687,4	1493,0	0,0	63,0	9197,9
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	144,5	1670,8	-5217,8	0,0	6794,8
	Training	123	-31,5	1767,4	-10733,7	0,0	9197,9

Dabei zeigte sich, dass die Patienten der Trainingsgruppe im Betrachtungszeitraum mit weniger neuen Hilfsmitteln ausgestattet wurden als die Patienten der Kontrollgruppe. Die dabei eingesparten Kosten beliefen sich im Mittel auf 176 € (-31,5 € vs. 144,5 €). Die Betrachtung der Medianwerte ergab keine Veränderung in einer der beiden Gruppen ($p=0,471$; Wilcoxon 2sample test).

3.8.5 Heilmittel (Gesamtkosten)

Die Entwicklung der Gesamtkosten für die Heilmittel ist in Tabelle 52 gezeigt.

Tabelle 52 Heilmittel - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	783,3	2050,3	0,0	0,0	14932,2
	Training	123	489,9	1338,5	0,0	0,0	8894,8
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	582,1	1670,7	0,0	0,0	12443,2
	Training	123	443,1	1292,0	0,0	0,0	9446,7
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	-201,2	1049,4	-7781,4	0,0	2974,2
	Training	123	-46,7	726,0	-3614,9	0,0	1759,4

Im Mittel zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein Rückgang der Kosten, der in der Trainingsgruppe etwas schwächer ausgeprägt war (-47 €) als in der Kontrollgruppe (-200 €). Allerdings war der Ausgangswert in der Kontrollgruppe auch deutlich höher als in Trainingsgruppe (783 vs. 490 €). Die Betrachtung der Medianwerte ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,181$; Wilcoxon 2sample test).

3.8.6 Pflege (Gesamtkosten)

Die Entwicklung der Gesamtkosten für die Pflege ist in Tabelle 53 gezeigt.

Tabelle 53 Pflege - Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	2742,1	4422,4	0,0	0,0	19661,5
	Training	123	1590,1	3712,6	0,0	0,0	18728,8
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	3469,9	5224,8	0,0	135,5	26222,3
	Training	123	1760,9	3850,6	0,0	0,0	17562,4
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	727,8	2351,8	-6800,6	0,0	9189,9
	Training	123	170,8	1995,1	-14295,2	0,0	7121,8

Im Mittel zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg der Kosten, der in der Trainingsgruppe deutlich schwächer ausgeprägt war (+171 €) als in der Kontrollgruppe (+728 €). Zudem waren die jährlichen Pflegekosten im 1. Jahr nach Studienbeginn in der Kontrollgruppe ca. doppelt so hoch wie in der Trainingsgruppe (p=0,007; Wilcoxon 2sample test). Die Betrachtung der Medianwerte ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen, was darauf hinweist, dass mehr als die Hälfte der Patienten keine Kosten für Pflege hatten.

Pflegegrad

Zweihundertzweiundneunzig (292) Patienten (31,8%) des FAS war zu Baseline bereits ein Pflegegrad zugeteilt, 140 (31,4%) in der Trainingsgruppe und 152 (32,3%) in der Kontrollgruppe. Dabei handelte es sich mehrheitlich um Grad 2 (146 Patienten; 15,9%). Eine Erhöhung des Pflegegrads wurde nur für verhältnismäßig wenige Patienten dokumentiert bzw. beantragt. Die Verteilung dieser Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen zeigte dabei kein einheitliches Bild. Während zu V2 und V3 für 9 bzw. 14 Patienten der Trainingsgruppe ein höherer Pflegegrad zugeteilt oder beantragt wurde, war dies nur bei 5 bzw. 10 Patienten der Kontrollgruppe der Fall. Zu V5 ergab sich hingegen ein entgegengesetztes Bild: Hier war für 9 Patienten der Trainingsgruppe vs. 14 Patienten der Kontrollgruppe ein höherer Pflegegrad zugeteilt oder beantragt worden.

3.8.7 Gesamtkosten

Die Gegenüberstellung der jährlichen Gesamtkosten ist in Tabelle 54 gezeigt.

Tabelle 54 Jährliche Gesamtkosten [Euro] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	29681,7	21028,6	797,6	23582,1	97128,4
	Training	123	29825,2	25776,7	0,0	21864,7	131985,8
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	32613,9	21899,5	3885,0	26969,2	110397,3
	Training	123	30973,9	28689,1	0,0	22502,3	172285,2
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	2932,2	20198,7	-58769,4	1596,1	72626,1
	Training	123	1148,7	23674,1	-65698,6	158,1	133333,2

Im Mittel zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg der jährlichen Gesamtkosten, der in der Trainingsgruppe mit rund 1.150 € allerdings schwächer ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe (+2.930 €). Diese Mittelwerte sind aufgrund der sehr hohen Standardabweichung aber mit Vorsicht zu interpretieren.

Betrachtet man stattdessen die Medianwerte, so ist der Unterschied zugunsten der Trainingsgruppe deutlich ausgeprägter. So beträgt der Anstieg der Gesamtkosten in der Trainingsgruppe nur ca. 10% des Anstiegs in der Kontrollgruppe (+158 € vs. +1.596 €). Dieser Unterschied zugunsten der Trainingsgruppe war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,493$; Wilcoxon 2sample test).

Eine Darstellung der jährlichen Gesamtkosten auf Patientenebene im Jahr vor Studienteilnahme sowie im Studienjahr ist in Abbildung 3 bzw. Abbildung 4 gezeigt.

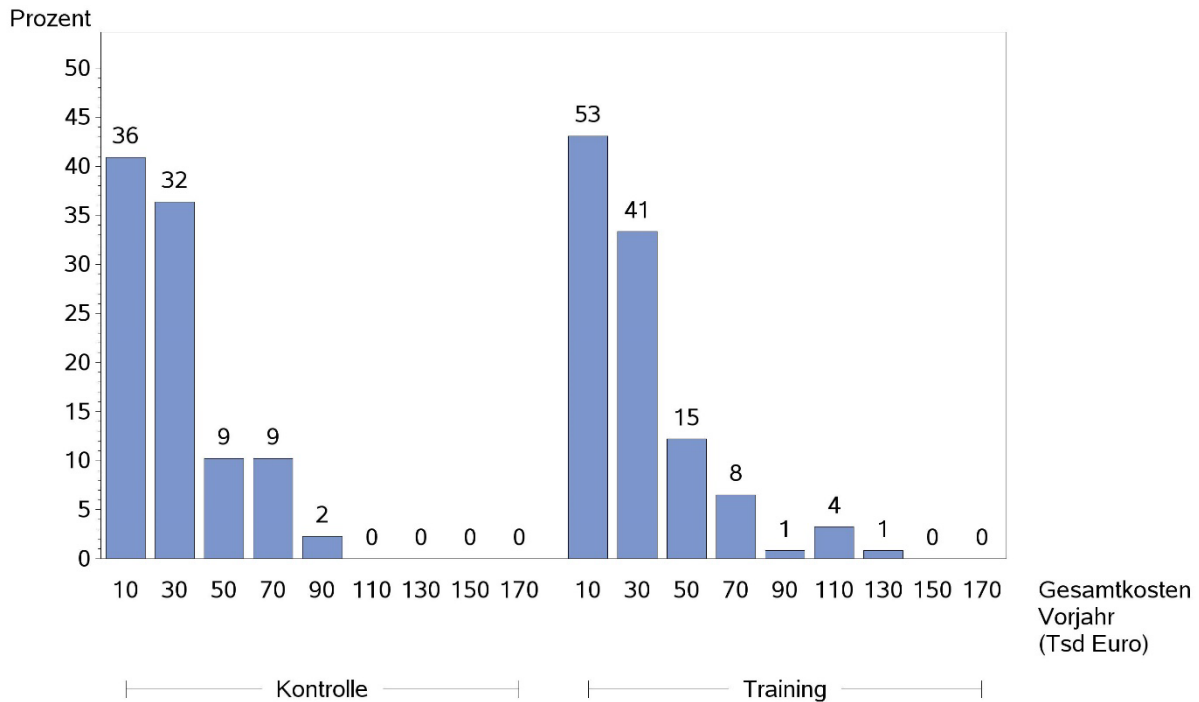


Abbildung 3 DiaTT – Darstellung der jährlichen Gesamtkosten auf Patientenebene – Jahr vor Studienteilnahme

Die Angaben (Höhe der Balken) sind in Prozent, über den Balken stehen die absoluten Zahlen ($n=...$). Die Balken sind bezeichnet mit den Balken-Mittelpunkten in Tausend Euro (z.B. 10 = 0-20.000 Euro). Die Prozentberechnung ist auf die jeweilige Gruppe bezogen.

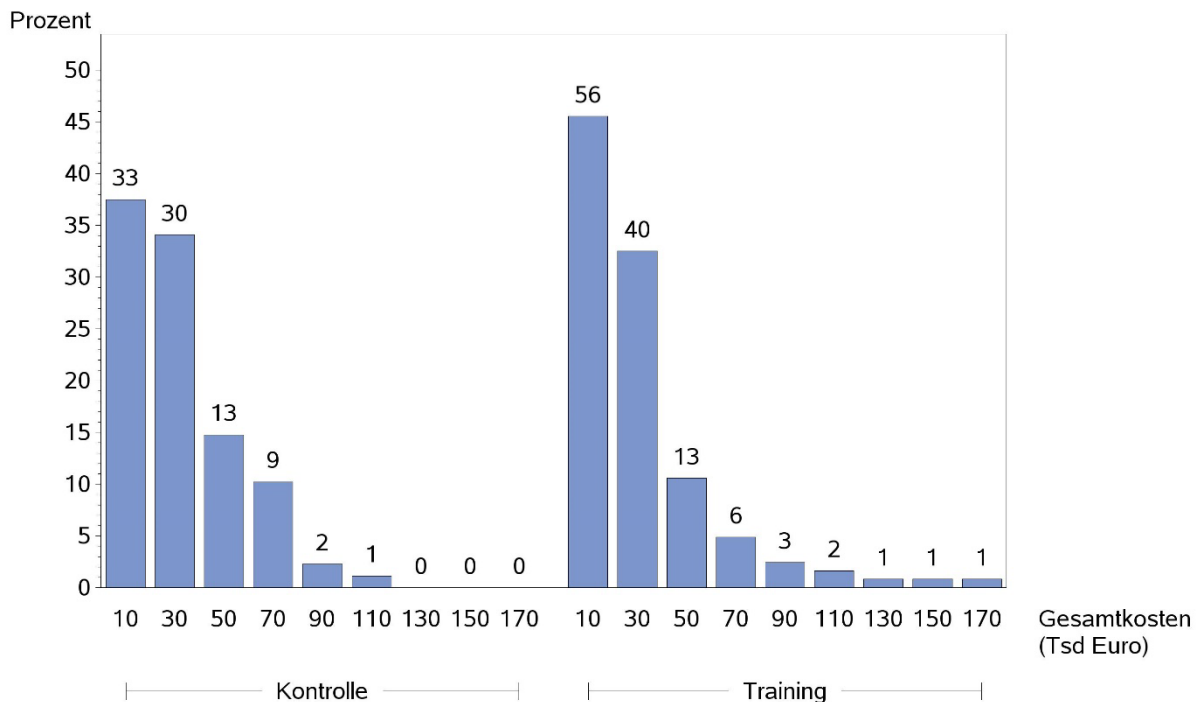


Abbildung 4 DiaTT – Darstellung der jährlichen Gesamtkosten auf Patientenebene – Studienjahr

Die Angaben (Höhe der Balken) sind in Prozent, über den Balken stehen die absoluten Zahlen (n=...). Die Balken sind bezeichnet mit den Balken-Mittelpunkten in Tausend Euro (z.B. 10 = 0-20.000 Euro). Die Prozentberechnung ist auf die jeweilige Gruppe bezogen.

Anhand der Graphiken kann man sehen, dass es in der Trainingsgruppe während des Studienjahres mehr Patienten mit niedrigen Gesamtkosten (<30.000 €) gab als im Vorjahr, in der Kontrollgruppe nahm dagegen die Anzahl der Patienten mit niedrigen Gesamtkosten im Studienjahr ab. In der Trainingsgruppe gab es im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl im Jahr vor der Intervention als auch im Studienjahr aber auch eine größere Anzahl von „teuren“ Patienten (>100.000 € Gesamtkosten). Von diesen „teuren“ Patienten (die z.B. neu eine teure Chemotherapie erhielten) gab es in der Kontrollgruppe nur einen.

Diese einzelnen Patienten beeinflussen bzw. verzerren natürlich die Mittelwerte der gesundheitsökonomischen Daten (Tabelle 54), wie an den sehr hohen Standardabweichungen abzulesen ist.

3.8.8 Arbeitsunfähigkeitszeiten am Arbeitsplatz

Die Entwicklung der jährlichen Arbeitsunfähigkeitszeiten ist in Tabelle 55 gezeigt.

Tabelle 55 Jährliche Arbeitsunfähigkeitszeiten am Arbeitsplatz [Tage] (KK)

Zeitraum	Behandlungsgruppe	Total	MW	STD	Min	Median	Max
1 Jahr vor Studienbeginn	Kontrolle	88	13,4	57,8	0	0	366
	Training	123	17,7	66,4	0	0	365
1. Jahr nach Studienbeginn	Kontrolle	88	6,4	39,3	0	0	354
	Training	123	9,0	46,4	0	0	365
Differenz (danach - davor)	Kontrolle	88	-7,0	37,6	-306	0	8
	Training	123	-8,7	49,2	-307	0	115

Im Mittel zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein deutlicher Rückgang in der Zahl krankheitsbedingter Fehltag am Arbeitsplatz. Dieser war in der Trainingsgruppe etwas stärker ausgeprägt (-8,7 Tage) als in der Kontrollgruppe (-7,0 Tage). Allerdings war der Ausgangswert in der Trainingsgruppe deutlich höher als in Kontrollgruppe (17,7 vs. 13,4 Tage).

Die Betrachtung der Medianwerte ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,359$; Wilcoxon 2sample test). Auch hier hatten mehr als die Hälfte der Patienten keine krankheitsbedingten Fehltag am Arbeitsplatz.

3.8.9 Repräsentativität der Daten der DiaTT-Studie

Um Aussagen zur Repräsentativität der an der Studie teilnehmenden HD-Patienten im Vergleich zu allen versicherten HD-Patienten machen zu können, wurde das Patientenkollektiv der Studienpatienten (FAS, $N=917$) deskriptiv mit einem Datensatz aller HD-Patienten bei den teilnehmenden Krankenkassen ($N=18.337$) verglichen. Die beiden Patientenpopulationen wurden anhand folgender Basis-Charakteristika verglichen:

- Alter
- Geschlecht (m/w/divers)
- Pflegegrad (1-5)
- Darstellung der Morbidität – Auswahl von drei relevanten gesicherten ICD neben der dialyseauslösenden Nierenkrankheit:
 - Diabetes Mellitus Typ 2 – E11
 - Chronische ischämische Herzkrankheit – I25
 - Herzinsuffizienz – I50

Dabei zeigte sich, dass die Patienten der DiaTT-Studie geringfügig gesünder, im Großen und Ganzen aber vergleichbar waren (Tabelle 56).

Tabelle 56 Repräsentativität der Daten (FAS)

Basis-Charakteristika	Krankenkassen-Daten		FAS-Daten		
	N	%	N	%	
Alter [Jahre]	18-25	87	0,5	5	0,5
	26-30	171	0,9	15	1,6
	31-35	299	1,6	15	1,6
	36-40	377	2,1	19	2,1
	41-45	464	2,5	28	3,1
	46-50	754	4,1	50	5,5
	51-55	1208	6,6	76	8,3
	56-60	1610	8,8	89	9,7
	61-65	1922	10,5	103	11,2
	66-70	2163	11,8	129	14,1
	71-75	2038	11,1	109	11,9
	76-80	3198	17,4	135	14,7
	81-85	2552	13,9	104	11,3
86-90	1169	6,4	34	3,7	

Basis-Charakteristika	Krankenkassen-Daten		FAS-Daten		
	N	%	N	%	
	>90	325	1,8	6	0,7
Geschlecht	männlich	11210	61,1	560	61,1
	weiblich	7127	38,9	357	38,9
Morbidität	Chronische Ischämische Herzkrankheit	7159	39,0	611	66,7
	Diabetes Mellitus	7762	42,3	305	33,3
	Herzinsuffizient	5439	29,7	635	69,2
Pflegegrad	1	689	3,8	47	5,1
	2	3604	19,7	146	15,9
	3	2679	14,6	75	8,2
	4	946	5,2	19	2,1
	5	219	1,2	5	0,5

4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

Aktuell zeigt sich folgende Situation und Versorgungsstruktur für Dialysepatienten in Deutschland:

1. Von nationalen und internationalen Fachgesellschaften der Nephrologie wird ein körperliches Training während und außerhalb der Dialyse empfohlen. Gründe hierfür sind, dass diese Patienten eine hohe Morbidität, eingeschränkte Lebensqualität durch die Erkrankung und Therapie haben sowie an zunehmender funktioneller Einschränkung mit Gebrechlichkeit und Pflegebedürftigkeit leiden.
2. Ein entsprechendes intradialytisches Training ist vom Prinzip naheliegend, da die Zeit während der Dialyse für diese Intervention genutzt werden kann. Zudem wurde in einzelnen Dialyse-Zentren in Deutschland ein entsprechendes Programm umgesetzt. Dort war die Resonanz der Dialyseärzte, des Dialyse-Personals und der Patienten selber überaus positiv. Das beinhaltete nicht nur eine subjektive Verbesserung der körperlichen Funktion und Lebensqualität der Patienten, sondern auch eine spürbare Verbesserung der sozialen Stimmung und Interaktion unter den Patienten wie auch zwischen Patienten und Dialysepersonal.
3. Eine Umsetzung für ein intradialytisches Bewegungsprogramm findet bisher allerdings aus Gründen der zu geringen wissenschaftlichen Evaluierung und Evidenz sowie gesundheitsökonomischen Gründen nicht statt. Besonders stellen sich auch Fragen der Umsetzbarkeit in Dialysezentren in der Breite, der Akzeptanz von Patienten, der Durchführung inklusive Schulung des Personals, den Effekten auf klinische Parameter gerade auch bei einem älteren, multimorbiden Patientenkollektiv sowie der Sicherheit.

Die Evaluation der DiaTT-Versorgungsstudie hat all diese Fragen beantworten können. An einem der größten Kollektive, die je in der Nephrologie bei Patienten an der Dialyse untersucht und in eine nicht-pharmakologische Therapie eingeschlossen wurden, konnten die Voraussetzungen geschaffen werden, dass die Therapie in die Versorgungsstruktur in Deutschland integriert werden kann.

Allgemeiner Ablauf der Studie:

Der Durchführung der Studie erfolgte nach den Vorgaben aus dem Studienantrag. Es wurde ein Studienprotokoll erstellt und die Studie entsprechend in der internationalen Datenbank für klinische Studien (clinicaltrials.gov) registriert. Zudem wurde ein statistischer Analyseplan erstellt. Während des Studienablaufs fanden regelmäßige, z.T. wöchentliche Online-Treffen der Konsortialpartner statt. Meilensteine während der Studie wurden eingehalten. Auch während der Pandemie konnte die Studie fortgeführt werden, indem ein Heimtrainings-Programm ausgearbeitet und umgesetzt wurde. Der Datenbankschluss erfolgte in Absprache der Konsortialpartner. Die statistischen Analysen wurden unabhängig vom Konsortialpartner Universität Freiburg durchgeführt. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgte zwischen den Konsortialpartnern. Damit ist ein regelrechter Studienablauf gegeben.

Patientenkollektiv:

Die Patientenrekrutierung erfolgte ebenfalls nach Studienplan und Meilensteine wurden eingehalten. Dieses war wie folgt: Zentren in drei Regionen Deutschlands wurden zur Teilnahme angesprochen. 24 Zentren gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme. Die Patientenzahlen in den Zentren lagen zwischen 72 Patienten (Amberg) und 148 (Aschaffenburg) mit einer insgesamt relativ gleichmäßigen Verteilung. In diesen Zentren wurden insgesamt 2.118 Patienten gescreent. Dabei gelang die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Dialysezentren sehr gut. Von diesen Patienten konnten nach Ein- und Ausschlusskriterien und Einwilligung der Patienten 1.211 Patienten (57,2%) in die Studie eingeschlossen werden. Im Speziellen zeigte sich ein älteres und multimorbides Kollektiv, wie es für dieses Kollektiv typisch ist. Die Altersstruktur zeigte, dass ca. 40% der Patienten unter 64 Jahre, 50% zwischen 65 und 84 Jahren und selbst 5% älter als 85 Jahre alt waren. Der Frauenanteil ist mit knapp 40% repräsentativ für diese Kohorte von Hämodialyse-Patienten und entspricht der allgemeinen Verteilung, weil Frauen weniger häufig von Niereninsuffizienz mit Dialyse betroffen sind. Auch die Ursachen für Nierenerkrankungen sind repräsentativ und in beiden Gruppen gleichverteilt. So ist der prozentuale Anteil von Bluthochdruck, Diabetes mellitus und eigenständiger Nierenerkrankung als Ursache für die Dialysenotwendigkeit jeweils mit ca. 20% gleichverteilt. Das Kollektiv wies multiple Komorbiditäten mit 30% koronarer Herzerkrankung, 20-30% Herzmuskelschwäche und 30% weiteren Herzerkrankungen auf. Die Tatsache, dass die Patienten in mehr als 80% der Fälle mehr als 7 Tabletten pro Tag einnahmen, unterstreicht deren Multimorbidität.

Die Repräsentativität der Stichprobe wird unterstützt durch den ergänzenden Vergleich zwischen dem DiaTT-Patientenkollektiv der an der Studie teilnehmenden Hämodialyse-Patienten (FAS, N=917) im Vergleich zu allen versicherten Hämodialyse-Patienten (N=18.337) der teilnehmenden Krankenkassen. Der Vergleich dieser Kollektive zeigte eine hohe Übereinstimmung der klinischen Daten. Damit ist die Repräsentativität der DiaTT-Stichprobe gegeben und spiegelt den Versorgungsalltag wider. Dies ist eine der ganz zentralen Grundvoraussetzungen für die Übertragbarkeit dieses DiaTT-Therapiekonzeptes in die regelhafte Versorgungsstruktur.

Adhärenz der Patienten:

Den Patienten der DiaTT-Studie konnten aufgrund unterschiedlicher Konstellationen wie mangelnde Trainerverfügbarkeit oder Abwesenheiten der Trainer durch Betretungsverbote während der Corona-Pandemie deutlich weniger Trainingseinheiten als geplant angeboten werden. So absolvierten sie im Mittel nur knapp 30% der geplanten 156 Trainingseinheiten (3 Einheiten/Woche über 52 Wochen). Die Unterbrechungen betragen zwischen 11 und 32 Wochen je nach Zentrum. Die Adhärenz zu den angebotenen Trainingseinheiten lag in der Primäranalyse im Median bei 71,4%. Bei Berücksichtigung, dass den Patienten bei Tod,

Wechsel des Dialysezentrums oder Krankenhausaufenthalt und anderen medizinischen Ereignissen eine Trainingsteilnahme nicht möglich war, errechnete sich die Adhärenz zu 88%. Ungeachtet der zum Teil langdauernden Trainingspausen konnten die beschriebenen sehr guten Wirksamkeitsergebnisse erzielt werden, welches unterstreicht, dass bereits wenige Monate an Training große klinische Effekte bewirken und von den Patienten sehr gut angenommen werden.

Analyse des Primären Endpunkts und weiterer körperlicher Funktionsparameter:

Für die Analyse des primären Endpunkts der Wirksamkeitsanalyse, die Veränderung im STS60 12 Monate nach Baseline, wurde eine sehr konservative statistische Darstellung gewählt („worst case scenario“). Dabei wurden im Regressionsmodell fehlende Werte, verursacht durch im Studienverlauf verstorbene Patienten, mit dem „worst case scenario“, also mit 0 Wiederholungen ersetzt. Trotz der sehr restriktiven Analyse ergab die Regressionsanalyse einen geschätzten Mittelwert von 17,8 Wiederholungen in der Trainingsgruppe vs. 14,0 Wiederholungen in der Kontrollgruppe. Die resultierende Differenz von 3,85 Wiederholungen (95%-KI: 2,22-5,48) zugunsten der Trainingsgruppe war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Das Ergebnis unter weniger restriktiven Bedingungen (Sensitivitätsanalyse) war sogar noch etwas besser: 19,6 vs. 15,1 Wiederholungen resultierten in einer Differenz von 4,48 Wiederholungen (95%-KI: 2,98-5,98; $p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass das körperliche Training hoch effektiv ist und das Postulat aus der statistischen Fallzahlplanung anhand Power-Analyse erfüllt wurde.

Neben dem STS60 wurden der 6-MWT, der TUG und der GST erfasst. Sowohl der 6-MWT wie auch der TUG zeigten signifikante Verbesserungen nach 12 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten. Der GST, der die Handkraft ermittelt, änderte sich nicht, erfasst allerdings auch eine Kompetenz, die nicht trainiert wurde.

Für den TUG ergab sich zur V5 (12 Monate) ein geschätzter Mittelwert von 11,6 sec in der Trainingsgruppe vs. 12,7 sec in der Kontrollgruppe. Die sich ergebende Differenz von -1,11 sec (95%-KI: -1,93—0,29) zugunsten der Trainingsgruppe war statistisch signifikant ($p = 0,0078$). Wie alle Funktionsparameter hat der 6-MWT eine prognostische Bedeutung und wird in vielen Studien entsprechend angewandt. Im Regressionsmodell zur V5 (12 Monate) zeigte sich ein geschätzter Mittelwert von 331 m in der Trainingsgruppe vs. 294 m in der Kontrollgruppe. Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante Differenz von 37,5 m (95%-KI: 14,7-60,4) zugunsten der Trainingsgruppe ($p = 0,0013$). Dieser Wert ist vergleichbar mit dem aus der Literatur bekannten klinisch signifikanten Wert von 35 m. Eine ähnliche Effektstärke mit klinischer Bedeutung ist z.B. bei der Herzinsuffizienz beobachtet worden (9). Der Wert zu V5 wurde in der DiaTT-Studie auch noch durch die entsprechenden Differenzen zu den Visiten nach 6 und 9 Monaten (30,2 m bzw. 37,1 m) bestätigt. Diese Ergebnisse der DiaTT-Studie waren sehr ähnlich zu den Daten der prospektiven REHAB-HF-Studie(10), die eine stationär-ambulante Rehabilitation bei älteren multimorbiden Patienten (Altersdurchschnitt 73 Jahre) nach Dekompensation einer Herzinsuffizienz mit stationärer Akutbehandlung evaluierte. Diese konnte eine signifikante Verbesserung der „Short Performance Battery“, einem kombinierten Assessment von Gebrechlichkeit, nachweisen. Diese Ergebnisse der DiaTT-Studie und die Vergleichbarkeit mit anderen dieser Art zeigen, dass die Funktionalität der Patienten aus der DiaTT-Studie sich über den Interventionszeitraum hoch signifikant verbesserte.

Adverse Events, Serious Adverse Events und Gesamtüberleben:

Häufigste Komplikationen im Verlauf der Dialyse war ein Blutdruckabfall, der bei mehr als der Hälfte (54,4%) aller Patienten auftrat, gefolgt von Muskelkrämpfen (42,1%) und Nadeldislokationen (26,1%). Die im Vergleich zu anderen Studien recht hohe Rate an

Nadeldislokationen in beiden Gruppen ist darauf zurückzuführen, dass Fehlpunktionen mitgezählt wurden. Die Komplikationen waren aber nur in den allerwenigsten Fällen schwerwiegend, nämlich bei 4 Patienten in der Trainingsgruppe (2x Blutdruckabfall, 2x Muskelkrämpfe) und 2 Patienten in der Kontrollgruppe (2x Blutdruckabfall). Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden nicht, so dass die Trainingsintervention keine erhöhte Komplikationsrate aufwies.

Die Rate für das Gesamtüberleben (Overall Survival), analysiert nach der Kaplan-Meier-Methode, lag 15 Monate nach Randomisierung bei 91 % (95%-KI: 89% - 93%). Dabei gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen (90% vs. 92%; $p=0,3004$; Log-Rank Test). Das Ergebnis bestätigte die erwartete Mortalitätsrate von 7-8%, aber keine erhöhte Rate für die Interventionsgruppe.

Lebensqualität:

Bei der Analyse der Lebensqualität kam der validierte Fragebogen SF-36 zum Einsatz. Dabei war das Ergebnis für die Trainingsgruppe besser: hier wurde eine signifikante Verbesserung der körperlichen Summenskala sowie des Subscores „Vitality index“ in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt. Außerdem wurden in der Trainingsgruppe geringfügige Verbesserungen fast aller Sub-Scores beobachtet, in der Kontrollgruppe ergaben sich in fast allen Scores leichte Verschlechterungen. Diese Veränderungen waren nicht statistisch signifikant. Bei allen Veränderungen ist eine sehr hohe Standardabweichung zu berücksichtigen.

Gesundheitskompetenz:

Beim HLS Q16 konnte der Anteil an Patienten mit ausreichender Gesundheitskompetenz in beiden Behandlungsgruppen um ca. 6%-Punkte gesteigert werden. Dies war aber wohl ein allgemeiner Effekt eines Studieneinschlusses, der oft zu beobachten ist. Eine Verbesserung speziell in der Interventionsgruppe zeigte sich nicht.

Krankenhaustage:

Besonders ist hervorzuheben, dass Krankenhauseinweisungen und die Dauer der stationären Behandlung in der Trainingsgruppe deutlich geringer waren als in der Vergleichsgruppe. Besonders die stationäre Krankenhausaufenthalt war in der Trainingsgruppe mit $10,8 \pm 18,9$ Tagen/Jahr (Median 2 Tage) signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe mit $12,8 \pm 20,9$ Tagen (Median 5 Tage) ($p=0,036$ für beide Vergleiche). Dies verdeutlicht, dass das körperliche Training offensichtlich die Schwere der Erkrankung positiv beeinflusst und zu einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten führt. Es hat aber darüber hinaus Implikationen für die Lebensqualität der Patienten und deren Prognose. Auch die gesundheitsökonomischen Aspekte liegen hiermit auf der Hand. Dies bedeutet zusammenfassend, dass Patienten, die während der Dialyse trainieren, weniger klinische Ereignisse haben und weniger häufig ins Krankenhaus eingeliefert und wenn eingeliefert, dann kürzer stationär behandelt werden.

Gesundheitsökonomie:

Bei den Analysen zur Gesundheitsökonomie in der Untergruppe an Patienten, für die diese Daten von den beteiligten Krankenkassen zur Verfügung gestellt wurden, zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg der jährlichen Gesamtkosten, der in der Trainingsgruppe deutlich schwächer ausgeprägt war als in der Kontrollgruppe. Betrachtet man die Medianwerte, so beträgt der Anstieg der Gesamtkosten in der Trainingsgruppe nur ca. 10% des Anstiegs in der Kontrollgruppe (+158 € vs. +1.596 €). Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich die Anschaffung der Ergometer und weiterer Trainingsgeräte für die

Trainingsgruppe finanziell gelohnt hat. Zudem lagen die Gesamtkosten in der Interventionsgruppe mit 4.464 €/Patient niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Effekte der Corona-Pandemie:

Hervorzuheben ist, dass trotz widriger Bedingungen der SARS-CoV-2-Pandemie die Evaluation zeitgerecht durchgeführt werden konnte. Dies schließt vor allem auch die Rekrutierung von Zentren und Patienten ein sowie die Durchführung von klinischen Untersuchungen. Auch die weiteren Meilensteine konnten erreicht werden. Das Problem stellte sich mit der Pandemie so dar, dass Trainer, die das Training mit den Patienten durchführen sollten, während des Lock-down keinen Zugang zu den Dialyseeinheiten erhielten (dieses betrug zwischen 11 und 32 Wochen je nach Zentrum). Um die Zeit des Lock-down zu überbrücken, wurde deshalb ein Heimtrainingsprogramm entwickelt. Die statistische Analyse zwischen intradialytischem Training und Heimtraining zeigte, dass dadurch die Effekte erhalten werden konnten. Auch wenn Patienten von der SARS-CoV-2-Infektion betroffen waren, hatte dies keinen Effekt auf die Sterblichkeit oder Unterschiede zwischen den Gruppen.

Limitationen/ Schwierigkeiten der Durchführung der Studie:

- Trotz der durch die **SARS-COV-2-Pandemie** geschaffenen Probleme wurden das Ziel der Studie und die Meilensteine erreicht. Da Trainer während des Lock-downs keinen Zugang zu den Dialyseeinheiten erhielten, wurde ein Heimtrainingsprogramm entwickelt. Infolgedessen wurde das regelmäßige intradialytische Training je nach Zentrum zwischen der 11-32 Wochen unterbrochen. Das Studienprotokoll musste diesen Gegebenheiten angepasst werden. Dieses hatte aber nach statistischer Analyse keinen negativen Effekt auf die Daten. Es ist allerdings davon auszugehen, dass ohne Lockdown die Effekte insgesamt noch größer gewesen wären. Nach Sub-Analyse der Krankheitsdaten zeigte sich kein Hinweis darauf, dass die Pandemie zwischen beiden Gruppen einen entscheidenden Einfluss auf die Krankheitskosten genommen hat.
- Heimtraining wurde als Alternative zum intradialytischen Übungstraining eingeführt, allerdings mussten zunächst Voraussetzungen zu Hause geschaffen werden und Videos produziert werden, welches eine Verzögerung des Beginns von Training zu Hause mit sich brachte.
- Es war an einigen Standorten z.T. schwierig Personal für das Training in den Dialysezentren zu rekrutieren oder nach zu rekrutieren, so dass z.T. das überwachte Trainingseinheiten in dieser Zeit ausfielen und insgesamt die Adhärenz reduzierte. .
- Die Repräsentativität der DiaTT-Studie ist eine zentrale Voraussetzung für die Verallgemeinerung der Daten und Umsetzung in die klinische Versorgung. Die Patienten aus den beteiligten Krankenkassen betrug nur 20%, so dass die gesundheitsökonomischen Daten nur für diese Gruppe evaluiert werden konnte. Dies limitiert die statistische Power der Aussagen. Ein Ausschluss von Patienten anderer Krankenkassen war allerdings explizit zu Beginn der Studie ausgeschlossen worden. Die klinischen Daten der Krankenhauseinweisungen und Krankenhaustage sind allerdings für die gesamte Studienpopulation erhoben worden, so dass diese Daten zur statistischen und gesundheitsökonomischen Analyse herangezogen werden konnten. Die allgemeine Repräsentativität der DiaTT-Studienkohorte wurde durch einen Vergleich mit nicht an der Studie teilnehmenden Patienten derselben Krankenkassen beurteilt. Diese Patienten wurden mit 18.337 nicht teilnehmenden Dialysepatienten verglichen hinsichtlich ihrer Basisdaten, einschließlich Alter, Geschlecht, Pflegegrad und drei Hauptkomorbiditäten (Diabetes, chronische ischämische Herzkrankheit und chronische Herzinsuffizienz) und zeigen eine angemessene Übereinstimmung zwischen der allgemeinen Dialysekohorte und der DiaTT-Kohorte.

Zur Umsetzbarkeit der neuen Versorgungsform lässt sich abschließend resümieren:

- das DiaTT-Trainingskonzept während der Dialyse ist im Versorgungsalltag ohne Einschränkung der Dialysebehandlungen umsetzbar,
- das Training ist sicher (bzgl. SAEs/Komplikationen),
- die klinisch relevanten Endpunkte zeigen eine hoch-signifikante Verbesserung auch in der typischen älteren und multimorbiden Dialysepopulation,
- das Training führt zu einer Reduktion von Krankenhaustagen,
- es ergibt sich ein finanzieller Benefit für die Kostenträger.

Darüber hinaus ist die Infrastruktur, z.B. zur Rekrutierung der Trainer, skalierbar. Die Adhärenz zur Studie war sehr gut, d.h. viele Patienten wollen teilnehmen. Die hohe Akzeptanz der Patienten lässt sich vielleicht am besten mit einem Zitat eines Studienteilnehmers verdeutlichen: „Ich gehe nicht zur Dialyse, ich gehe ins Dialyse-Fitness-Studio“.

5. Literaturverzeichnis

1. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, Aucella F, Baggetta R, Barilla A, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial. *Kidney & blood pressure research*. 2014;39(2-3):205-11.
2. Jassal SV, Karaboyas A, Comment LA, Bieber BA, Morgenstern H, Sen A, et al. Functional Dependence and Mortality in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;67(2):283-92.
3. Anding K, Bar T, Trojnick-Hennig J, Kuchinke S, Krause R, Rost JM, et al. A structured exercise programme during haemodialysis for patients with chronic kidney disease: clinical benefit and long-term adherence. *BMJ open*. 2015;5(8):e008709.
4. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation research*. 2008;11(1):151-61.
5. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(4):1259-68.
6. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ : British Medical Journal*. 2012;345.
7. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496-509.
8. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
9. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA : Journal of the American Medical Association*. 2009;301(14):1451-9.
10. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2021;385(3):203-16.

Akronym: DiaTT
Förderkennzeichen: 01NVF17052

6. Anhang

Nicht zutreffend.

7. Anlagen

Anlage 1: Datenschutzkonzept

DATENSCHUTZKONZEPT

FÜR DAS KONSORTIALPROJEKT

DiaTT – Dialyse Trainings-Therapie

Inhalt

1. Ziel der Datenerhebung	3
2. Rechtliche Grundlagen für das Projekt und dessen Evaluation	3
3. Projektpartner und ihre datenschutzrechtlichen Maßnahmen.....	3
3.1 Universitäre Konsortialpartner: Technische Universität München, Universität Köln, Universitätsklinikum Freiburg	3
3.2 KfH – Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation.....	4
3.3 Beteiligte Krankenkassen (Techniker Krankenkasse, BARMER, AOK PLUS)	5
4. Datenumfang und Datenflüsse zwischen den Projektpartnern	8
4.1 Umfang der bei den Projektpartnern erhobenen Daten.....	8
4.2 Grundsätzliche Datenerhebung und Datenflüsse zwischen den Projektpartnern	9
5. Veröffentlichung der Ergebnisse der Datenauswertungen.....	14
6. Anlagen	15
Anlage 1a: Verfahrensbeschreibung TUM	15
Anlage 1b: Verfahrensbeschreibung TUM Bestätigung Unterschrift.....	15
Anlage 2: Evaluationskonzept.....	15
Anlage 3: Studienprotokoll	15
Anlage 4: Patienteneinwilligungserklärung.....	15
Anlage 5: Erforderliche Abrechnungsdaten der Krankenkassen	15

1. Ziel der Datenerhebung

„DiaTT“ ist ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen des Innovationsfonds für Neue Versorgungsformen gefördertes Projekt (Fördernummer 01NVF17052). DiaTT soll die Umsetzbarkeit der vorgeschlagenen neuen Versorgungsform im Umfeld der alltäglichen Versorgungsrealität nachweisen und dabei Hinweise für eine mögliche Überführung in die Regelversorgung der gesetzlichen Krankenversicherung liefern (Evaluation).

Für die Beantragung der Fördermittel und die Umsetzung des Projekts wurde ein Konsortium gebildet. Konsortialführer ist die Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar (TUM).

Um die o.g. Nachweise zu liefern, werden Daten durch die Konsortial- und Kooperationspartner erhoben, verarbeitet und gespeichert. Ziel ist eine aussagekräftige Analyse auf wissenschaftlicher Basis, die der Öffentlichkeit nach den in den Allgemeinen Nebenbestimmungen (ANBest-IF) des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss für Förderungen aus dem Innovationsfonds festgelegten Regeln zur Verfügung gestellt werden muss. Die Datenerhebung stellt die Grundlage für die Evaluation des Projekts dar.

Das vorliegende Dokument fasst die datenschutzrechtlichen Maßnahmen, die bei den einzelnen Projektbeteiligten und in den verschiedenen Projektkomponenten ergriffen werden, zusammen. Nach Bedarf wird auf andernorts beschriebene Details verwiesen.

2. Rechtliche Grundlagen für das Projekt und dessen Evaluation

Das Projekt wird aus Fördermitteln des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses nach §92a SGB V gefördert. Grundlage für die Leistungen des Projektes DiaTT ist ein Vertrag nach § 64 SGB V zur Durchführung eines Modellvorhabens nach § 63 SGB V. Die Rechtsgrundlage der Evaluation ergibt sich aus dem §92a (2) SGB V und dem §65 SGB V.

3. Projektpartner und ihre datenschutzrechtlichen Maßnahmen

Im Folgenden werden die Konsortial- und Kooperationspartner und die datenschutzrechtlichen Maßnahmen, insbesondere gemäß dem Artikel 32 in der Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) „Sicherheit der Verarbeitung“ vorgestellt:

3.1 Universitäre Konsortialpartner: Technische Universität München, Universität Köln, Universitätsklinikum Freiburg

Zur Koordination der im Rahmen des Projekts (neue Versorgungsform) durchzuführenden klinischen Studie arbeiten die drei universitären Konsortialpartner (u-KP) und der Kooperationspartner KfH (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. bzw. KfH Medizinische Versorgungszentren gemeinnützige GmbH) im Rahmen einer Studienzentrale eng zusammen und bilden einen medizinischen Forschungsverbund im Sinne des „Leitfadens zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten – Generische Lösungen der TMF 2.0“ (K. Pommerening, J. Drepper, K. Helbing, T. Ganslandt; Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin; 2014). In diesem Forschungsverbund sind die u-KP verantwortlich für ein „Studienmodul“, in dem Daten aus verschiedenen Quellen zusammengeführt werden (siehe Kap 4 und Abbildung 1, Seite 9).

Die klinische Studie ist in einem Evaluationskonzept (siehe Anlage 2) beschrieben sowie im Detail in einem Studienprotokoll (in englischer Sprache, siehe Anlage 3), das von der Ethikkommission der TU München genehmigt wurde.

Im Rahmen des Projektes (neue Versorgungsform) DiaTT willigen die Patienten ausdrücklich ein, an der Studie teilzunehmen und die projektbegleitende Datenverarbeitung zuzulassen. Es werden dabei ausschließlich Daten von Patienten verarbeitet, welche eine Einwilligung abgegeben haben. Die Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme und der dazu erforderlichen Datenverarbeitung erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und mit Wirkung für die Zukunft widerrufen werden. Die Patienteninformation und -einwilligung (siehe Anlage 4) wurde durch die Ethikkommission der TU München ebenfalls genehmigt.

Die technischen und organisatorischen Maßnahmen (TOM) gemäß Artikel 32 DS-GVO

- 1) Vertraulichkeit
 - Zutrittskontrolle, Zugriffskontrolle, Zugangskontrolle, Trennungskontrolle, Pseudonymisierung
- 2) Integrität
 - Weitergabe und Eingabekontrolle
- 3) Verfügbarkeit und Belastbarkeit
 - Verfügbarkeitskontrolle
- 4) Verfahren zur regelmäßigen Überprüfung, Bewertung und Evaluierung
 - Datenschutz-Management
 - Incident Response Management
 - Datenschutzfreundliche Voreinstellung
 - Auftragskontrolle
- 5) Löschkonzept und Haftungsfragen

der u-KP und des Kooperationspartners KfH sowie der Umfang der erhobenen Daten wurden durch den Datenschutzbeauftragten der TUM geprüft und am 2.11.2018 genehmigt (siehe Anlagen 1a und 1b).

Rechte der betroffenen Personen bei der Datenverarbeitung:

Die betroffenen Personen können über die unten genannten Kontaktdaten folgende Rechte ausüben, wenn die gesetzlichen Voraussetzungen vorliegen:

- Recht auf Auskunft über verarbeitete Daten (Art. 15 DS-GVO)
- Recht auf Berichtigung unrichtiger Daten (Art. 16 DS-GVO)
- Recht auf Löschung (Art. 17 DS-GVO)
- Recht auf Einschränkung der Verarbeitung (Art. 18 DS-GVO)
- Recht auf Datenübertragbarkeit (Art. 20 DS-GVO)
- Widerspruchsrecht (Art. 21 DS-GVO)

Identitäten und Kontaktdaten:

Identität des Verantwortlichen:

Auskünfte zum Datenschutz erteilen das behandelnde KfH-Dialysezentrum vor Ort oder der Datenschutzbeauftragte der TU München, Ismaninger Straße 22, 81675 München, E-Mail: datenschutz@mri.tum.de. Die betroffenen Personen haben das Recht auf Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde (z.B. Der Bayerische Landesbeauftragte für den Datenschutz (BayLfD), Postfach 22 12 19, 80502 München).

3.2 KfH – Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation

Im Rahmen ihres Behandlungsvertrags mit dem KfH werden personenbezogene Daten von Patienten unter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen (Artikel 9 Abs. 2 Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO)) erhoben, verarbeitet und genutzt. Dies betrifft z.B. Name, Geburtsdatum,

Anschrift, Krankenversicherungsnummer sowie medizinische Daten wie z.B. Diagnosen und Befunde. Diese Daten werden in einer elektronischen Patientenakte geführt und bis zu 30 Jahre aufbewahrt. Eine streng zweckgebundene Übermittlung dieser Daten an Stellen außerhalb des KfHs und der mit dem KfH gem. § 203 Strafgesetzbuch (StGB) verbundenen sonstigen mitwirkenden Personen (z.B. IT-Dienstleister), erfolgt ausschließlich auf der Grundlage gesetzlicher Vorschriften (EU-Datenschutz-Grundverordnung, Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) i.V.m. weitergehenden gesetzlichen Vorschriften (z.B. Sozialgesetzbuch V) oder mit dem Einverständnis des Patienten. Ein solches Einverständnis wird von Patienten z.B. für medizinische Einrichtungen, Laboratorien ggf. auch Angehörige, Betreuer o.ä., z.B. im Rahmen der Pflegeanamnese oder Sturzprophylaxe benötigt. Das Einverständnis der Patienten zur Datenverarbeitung und -weitergabe erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und mit Wirkung für die Zukunft widerrufen werden.

Rechte der betroffenen Person bei der Datenverarbeitung:
Betroffenen Personen stehen die gleichen Rechte wie unter 3.1 dargelegt zu.

Identitäten und Kontaktdaten:

Identität des Verantwortlichen:

Auskünfte zum Datenschutz, einschließlich der Datenverwendung für das QiN-Programm (s.u.) gibt das KfH-Dialysezentrum vor Ort oder der KfH-Datenschutzbeauftragte, Martin-Behaim-Str. 20, 63263 Neu-Isenburg, E-Mail: datenschutz@kfh-dialyse.de.

Datenverwendung für das KfH Programm QiN (Qualität in der Nephrologie) und andere Register

Zusätzlich zu gesetzlich vorgeschriebenen Qualitätssicherungsprogrammen (z.B. für Dialyse nach den §§136, 137 SGB V) möchte das KfH die Qualität der Behandlung seiner Patienten ständig weiterentwickeln. Hierzu hat das KfH in Zusammenarbeit mit der Uniklinik Köln, Klinik II für Innere Medizin das Programm QiN – Qualität in der Nephrologie – eingerichtet. Die medizinischen Daten der Patienten werden in einem elektronischen Qualitätsregister gespeichert und zur Qualitätssicherung und für wissenschaftliche Fragestellungen ausgewertet. Die Übermittlung und Speicherung der Daten erfolgt ausschließlich verschlüsselt und pseudonymisiert. Personenbezogene Daten wie Name und Anschrift werden durch ein Pseudonym ersetzt, so dass kein Rückschluss auf die Person des Patienten möglich ist. Das Programm QiN analysiert Patientendaten, z.B. zum Behandlungsverlauf, und Umfrageergebnisse, z.B. zur Lebensqualität, bereitet diese für die behandelnden Ärzte auf und stellt Berichte zur Verfügung. Darüber hinaus wird erforscht, wie die Qualität der Behandlung allgemein verbessert werden kann. Dazu arbeitet das KfH mit renommierten nationalen und internationalen Institutionen zusammen (z.B. europäisches Register für erwachsene Nierenpatienten (ERA-EDTA – European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, Amsterdam), europäisches Register für Kinder mit Nierenerkrankungen (ESPN – European Society of Paediatric Nephrology, Essen), internationales Netzwerk für Pädiatrische Dialyse (IPDN – International Paediatric Dialysis Network), CERTAIN (Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative, Heidelberg)).

3.3 Beteiligte Krankenkassen (Techniker Krankenkasse, BARMER, AOK PLUS)

Die teilnehmenden Krankenkassen (Techniker Krankenkasse, BARMER und AOK PLUS) stellen dem Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg im Rahmen des Projekts DiaTT anhand der -DiaTT-ID pseudonymisierte Routinedaten von teilnehmenden Versicherten bereit. Darüber hinaus werden die benannten Krankenkassen von den KfH-Dialysezentren zur Verfügung gestellte „Krankenkassenlisten“, d.h. Listen von teilnehmenden Versicherten (der jeweiligen Krankenkasse) mit dazugehörigen Pseudonymen abspeichern. Zugriff auf diese Krankenkassenlisten sowie auch die

pseudonymisierten Routinedaten hat ausschließlich der autorisierte und an diesem Projekt beteiligte Mitarbeiter der betreffenden jeweiligen Krankenkasse.

Im Rahmen des Projektes DiaTT willigt der Versicherte ausdrücklich ein, an der Versorgungsform teilzunehmen und die projektbegleitende Datenverarbeitung zuzulassen. Es werden dabei ausschließlich Routinedaten von Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zur Verfügung gestellt, welche eine Einwilligung abgegeben haben. Der Datenfluss zwischen den beteiligten Konsortialpartnern erfolgt gesichert und geprüft entsprechend dem Schema in Abbildung 1 (siehe Seite 9). Die Übermittlung der Teilnehmerdaten zwischen den beteiligten Konsortialpartnern erfolgt ausschließlich mittels Technologien, die eine gesicherte Übertragung sicherstellen.

In der Teilnahme- und Einwilligungserklärung willigt der Teilnehmer ein, dass seine für die Evaluation des Projektes DiaTT relevanten Daten zur wissenschaftlichen Auswertung an das Universitätsklinikum Freiburg als Empfänger übermittelt werden.

Rechte der betroffenen Personen bei der Datenverarbeitung:

Die betroffenen Personen können über die unten genannten Kontaktdaten folgende Rechte ausüben, wenn die gesetzlichen Voraussetzungen vorliegen:

- Recht auf Auskunft über verarbeitete Daten (Art. 15 DS-GVO i. V. m. § 83 SGB X)
- Recht auf Berichtigung unrichtiger Daten (Art. 16 DS-GVO i. V. m. § 84 SGB X)
- Recht auf Löschung (Art. 17 DS-GVO i. V. m. § 84 SGB X)
- Recht auf Einschränkung der Verarbeitung (Art. 18 DS-GVO i. V. m. § 84 SGB X)
- Recht auf Datenübertragbarkeit (Art. 20 DS-GVO)
- Widerspruchsrecht (Art. 21 DS-GVO i. V. m. § 84 SGB X)
- Bei Datenverarbeitung aufgrund einer Einwilligung besteht das Recht, diese mit Wirkung für die Zukunft jederzeit zu widerrufen.

Identitäten und Kontaktdaten:

Identität des Verantwortlichen:

Techniker Krankenkasse, Bramfelder Straße 140, 22305 Hamburg, 0800 - 285 85 85, service@tk.de –
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten:

Datenschutzbeauftragter der TK, Bramfelder Str. 140, 22305 Hamburg, datenschutz@tk.de

Beschwerderecht bei den Aufsichtsbehörden:

Die betroffenen Personen haben das Recht auf Beschwerde bei einer Aufsichtsbehörde.

Für die TK zuständige Datenschutzaufsichtsbehörden:

1. Die Bundesbeauftragte für Datenschutz und die Informationsfreiheit

Husarenstr. 30

53117 Bonn

poststelle@bfdi.bund.de oder poststelle@bfdi.de-mail.de

2. Bundesversicherungsamt

Friedrich-Ebert-Allee 38

53113 Bonn

poststelle@bvamt.bund.de oder poststelle@bvamt.de-mail.de

Identität des Verantwortlichen:

BARMER, Axel-Springer-Str. 44, 10969 Berlin, 0800 333 10 10, service@barmer.de – Körperschaft des öffentlichen Rechts

Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten:

Barmer Datenschutzbeauftragter, Lichtscheider Straße 89, 42285 Wuppertal, datenschutz@barmer.de

Für Briefpost an den Datenschutzbeauftragten sind die zentralen Postanschriften zu nutzen:

- Postleitzahlraum: 00001 – 46999; Barmer 42266 Wuppertal
- Postleitzahlraum: 47000 – 99999; Barmer 73524 Schwäbisch Gmünd

Für Anfragen per Telefax lautet die bundesweit einheitliche Faxnummer: 0800 3330090

Beschwerderecht bei den Aufsichtsbehörden:

Darüber hinaus hat jede bzw. jeder Betroffene das Recht, sich bei einer Aufsichtsbehörde zu beschweren, wenn die Ansicht besteht, dass die Verarbeitung der personenbezogenen Daten nicht rechtmäßig erfolgt.

Für die BARMER zuständige Datenschutzaufsichtsbehörden:

1. Die Bundesbeauftragte für Datenschutz und die Informationsfreiheit
Husarenstr. 30
53117 Bonn
poststelle@bfdi.bund.de oder poststelle@bfdi.de-mail.de

2. Bundesversicherungsamt
Friedrich-Ebert-Allee 38
53113 Bonn
poststelle@bvamt.bund.de oder poststelle@bvamt.de-mail.de

Identität des Verantwortlichen:

AOK PLUS – Die Gesundheitskasse für Sachsen und Thüringen, Sternplatz 7, 01067 Dresden, 0800 105 90 00, service@plus.aok.de – Körperschaft des öffentlichen Rechts.

Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten:

Datenschutzbeauftragter der AOK PLUS, Sternplatz 7, 01067 Dresden, datenschutz@plus.aok.de

Für Briefpost an den Datenschutzbeauftragten ist die zentrale Postanschrift zu nutzen:

AOK PLUS 01058 Dresden

Für Anfragen per Telefax lautet die Faxnummer: 0800 1059001

Beschwerderecht bei den Aufsichtsbehörden:

Darüber hinaus hat jede bzw. jeder Betroffene das Recht, sich bei einer Aufsichtsbehörde zu beschweren, wenn die Ansicht besteht, dass die Verarbeitung der personenbezogenen Daten nicht rechtmäßig erfolgt.

Für die AOK PLUS zuständige Datenschutzaufsichtsbehörden:

1. Sächsischer Datenschutzbeauftragter
Devrientstraße 1
01067 Dresden
saechsdsb@slt.sachsen.de

2. Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz
Albertstraße 10
01097 Dresden
poststelle@sms.sachsen.de

4. Datenumfang und Datenflüsse zwischen den Projektpartnern

4.1 Umfang der bei den Projektpartnern erhobenen Daten

Im Rahmen der DiaTT-Studie werden aus zwei wesentlichen Quellen Daten von Patientinnen und Patienten erhoben und final zur statistischen Analyse im Zentrum klinische Studien Freiburg zusammengeführt.

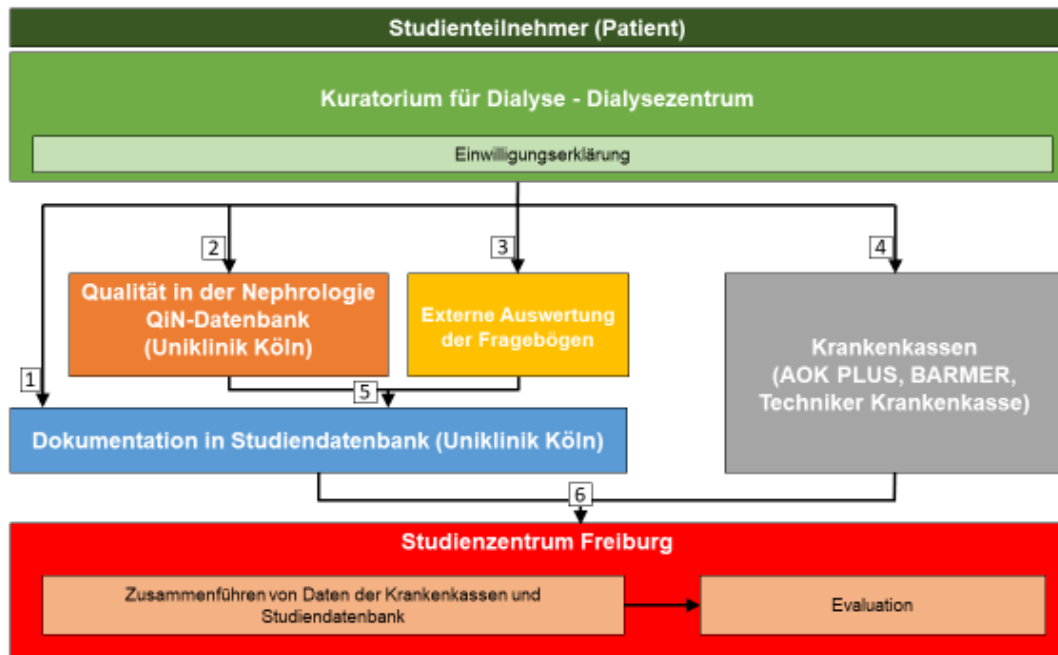
Die zwei Quellen sind:

1. Personenbezogene Daten im KfH-Dialysezentrum
 - a. Daten zur früheren und aktuellen Krankengeschichte
 - b. Routine-/Laborparameter der Dialyse
 - c. Lebensqualitätsfragebögen
 - d. Trainingsdaten
2. Personenbezogene Daten bei Krankenkassen
 - a. Versichertenstammdaten (Geschlecht, Austritt und Grund (bspw. Tod))
 - b. Ambulante Versorgung (Arzt Daten, Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel, Pflege, Krankentransport und Arbeitsunfähigkeitszeiten i.V.m. Krankengeldbezug)
 - c. Stationäre Versorgung

Die Zusammenführung erfolgt auf verschiedenen Ebenen: in der Studiendatenbank (eCRF: electronic case report form; administriert durch Universität Köln) werden direkt eingegebene (studien-spezifische) Daten der Patienten, Daten aus Befragungen zur Lebensqualität und Gesundheitskompetenz und Daten aus dem QiN-Qualitätsregister des KfH zusammengeführt (siehe Abbildung 1, Seite 9). Auf der nächsten Ebene werden im Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg diese Studiendatenbank (eCRF) und die Datensätze, die durch die Krankenkassen bereitgestellt werden, zusammengeführt.

Eine Übersicht über die Datenflüsse gibt Abbildung 1:

Abbildung 1: Übersicht der Datenflüsse



1. Direkteingabe der Trainingsdaten in die elektronischen Datenerfassungsbögen
2. Daten zur früheren und aktuellen Krankengeschichte, Routinelaborparameter
3. Lebensqualitätsfragebögen
4. Transfer der Krankenkassenliste
5. Datenextraktion aus dem KfH-QiN Qualitätsregister mittels benutzerdefinierter Schnittstelle bzw. Upload digitalisierter Gesundheitsdaten
6. Pseudonymbasierte Zusammenführung der in der Studiendatenbank erhobenen Daten sowie der Versichertenstammdaten und der Daten der ambulanten und stationären Versorgung zur statistischen Analyse mittels gesichertem Upload Prozess

Eine Auflistung der konkreten Daten, die im Projektverlauf über die Patientinnen und Patienten bei den jeweiligen Projektpartnern erhoben und verarbeitet werden, ist in folgenden Dokumenten zu finden:

Projektpartner	Beschreibung
Universitäre Partner und KfH	Verfahrensbeschreibung TUM (Anlage 1a) Studienprotokoll (Anlage 3) Evaluationskonzept (Anlage 2)
Krankenkassen AOK PLUS, BARMER, TK	Erforderliche Abrechnungsdaten der Krankenkassen (Anlage 5)

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner und die von ihnen verarbeiteten Daten

4.2 Grundsätzliche Datenerhebung und Datenflüsse zwischen den Projektpartnern

Die individuelle Patienten-Identifikationsnummer (DiaTT-ID) ist das Pseudonymisierungs-Kriterium, zu der alle Daten zugeordnet werden. Personen-Identifikationskenngrößen wie Name, Adresse oder Geburtsdatum werden im behandelnden KfH-Dialysezentrum zugeordnet und gespeichert. Bei den Krankenkassen wird die Krankenversicherungsnummer als Personen-Identifikationskenngröße für die notwendige Selektion der zur Evaluation notwendigen Versichertendaten zugeordnet und gespeichert. Die Identifikation im Rahmen der Studie erfolgt alleinig über die DiaTT-ID, ebenso der Transfer der Daten zur gemeinsamen Datenbank im Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg. Ein Austausch der personenbezogenen Daten zwischen den beiden o.g. Bereichen findet nicht statt und

erfolgt alleinig erst in der Zusammenführung der Daten im Zentrum klinische Studien in Freiburg. Die Ergebnisse der statistischen Analyse aus dem Freiburger Zentrum für klinische Studien sind nicht auf einzelne Patienten zurückführbar.

Patienteneinwilligung und Dokumentation der Patienten

Im Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg wird eine zentrale Liste mit allen Patienten-Identifikationsnummern (DiaTT-IDs) geführt. Diese zentrale Liste wird in aufsteigender Reihenfolge erstellt, so dass sie für jeden Patienten, unabhängig vom KfH-Dialysezentrum, eindeutig ist. Jedes KfH-Dialysezentrum besitzt eine eindeutige, vom KfH vergebene Identifikationsnummer (CRS) und erhält aus Freiburg dann eine Liste mit den dem jeweiligen KfH-Dialysezentrum zugeordneten DiaTT-IDs. DiaTT-ID, CRS-Nummer sowie die KfH-Nummer des Patienten werden durch das Studienpersonal im KfH-Dialysezentrum (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) in das eCRF eingetragen. Freiburg verifiziert durch Prüfläufe, dass die DiaTT-ID und die CRS-Nummer zusammenpassen.

Im Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg werden zudem Dokumentenvorlagen für

1. Screeninglisten
2. Patientenidentifikationslisten und
3. Krankenkassenlisten

erstellt.

Screeninglisten und Patientenidentifikationslisten werden im KfH-Dialysezentrum als Papierdokumente geführt. Die Krankenkassenlisten (für jede Kasse eine) werden im KfH-Dialysezentrum elektronisch erstellt.

Ad 1: Das Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) vergibt nach Abschluss des Rekrutierungsprozesses im KfH-Dialysezentrum anhand der Screeningliste jeweils eine DiaTT-ID für alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt im KfH-Dialysezentrum dauerhaft behandelt werden. Anhand dieser Liste lässt sich dann die Anzahl aller Patienten, die Anzahl der aus Arztsicht geeigneten Patienten und die Anzahl der teilnehmenden Patienten ermitteln. Aus dem Anteil der teilnehmenden Patienten an allen behandelten Patienten ergibt sich ein Hinweis für die Akzeptanz des Trainingsprogramms für die Evaluation. Eine Kopie der Screeninglisten wird zur Auswertung vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) eingesammelt und an das Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg verschickt. Die Rekrutierungsergebnisse werden anhand der Screeninglisten im eCRF festgehalten.

Benötigte Angaben auf der **Screeningliste**:

- CRS Nummer
- DiaTT-ID
- Datum der Untersuchung
- Geschlecht
- Einschluss ja/nein
- Bei Nicht-Einschluss Angabe des Grundes (Medizinisch nicht geeignet; Patient lehnt Studienteilnahme ab; Patient will Sport machen, lehnt aber Studienteilnahme ab; anderer Grund)

Ad 2: Von allen teilnehmenden Patienten wird vor der Studienteilnahme eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt. Die unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung (Informed Consent Form, ICF) muss im KfH-Dialysezentrum verbleiben und darf nur für das Dialyse-Team und weitere vom Leiter der Studie für das jeweilige KfH-Dialysezentrum benannte Personen (z.B. Trainer)

zugänglich sein. Es muss sichergestellt werden, dass die ICFs bei Bedarf durch Aufsichtsbehörden, die teilnehmenden Krankenkassen oder den Leiter der Studie bzw. durch ihn benannte Personen eingesehen werden können. Teilnehmende Patienten werden vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) auf der Patientenidentifikationsliste eingetragen.

Benötigte Angaben auf der **Patientenidentifikationsliste**:

- Name, Vorname
- Geburtsdatum
- DiaTT-ID
- Einwilligung ja / Datum
- Krankenkasse
- Krankenversichertennummer
- KfH-Nummer

Ad 3: Für die Abfrage der Krankenkassendaten wird vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) für jede Krankenkasse eine Krankenkassenliste erstellt.

Benötigte Angaben auf der **Krankenkassenliste** (in Klammern Kann-Felder):

- Laufende Nummer
- DiaTT-ID
- Krankenversichertennummer
- Teilnahme ab
- (Teilnahme bis)
- (Endegrund)
- (Bemerkung)
- Bestätigung Einwilligung Datenverarbeitung

Vertraulichkeit der Daten

Jegliche Information über die Studienpatienten wird vertraulich behandelt und entsprechend der anwendbaren Gesetze und Vorschriften verwaltet. Die Patienten werden vor der Einwilligung zur Studienteilnahme darüber informiert, welche geschützten Gesundheitsinformationen während der Studie gesammelt werden, wer Zugang zu diesen Daten hat, wer diese verarbeitet und offenlegt sowie über das Recht zur Rücknahme der Einwilligung.

Dokumentation von Studiendaten

Der primäre Aufbewahrungsort der Studiendaten ist eine Studiendatenbank mit elektronischen Datenerfassungsbögen (eCRF; electronic case report form). Für die Datenerfassung wird das elektronische Datenerfassungssystem REDCap™ genutzt. Dieses System nutzt eingebaute Sicherheitsmaßnahmen, die unautorisierten Zugriff auf die Patientendaten verhindern. Die mit der Verarbeitung der Daten betrauten Mitarbeiter der QiN-Gruppe der Klinik II für Innere Medizin der Uniklinik Köln sowie des Zentrums klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg sind zur Verschwiegenheit und Einhaltung des Datenschutzes und der Vertraulichkeit verpflichtet. Der Zugriff weiterer Personen wird nur gewährt, wenn diese ein entsprechendes Training erhalten haben und sie zur Verschwiegenheit, Einhaltung des Datenschutzes und der Vertraulichkeit verpflichtet worden sind. Die eCRF-Datenbank lagert auf in Deutschland gelegenen Servern eines kommerziellen Anbieters, der die Einhaltung aller gesetzlichen Regelungen des Datenschutzes und ebenso den Schutz vor Verlust oder den Schutz gegen unberechtigten Zugriff vertraglich zusichert. An den entsprechenden physischen Standorten sind ebenfalls Sicherheitsmaßnahmen etabliert, die unautorisierten Zugriff auf die Daten und deren Verlust verhindern.

Die Daten in der primären Studiendatenbank stammen aus drei Quellen:

1. Direkte Eingabe in die elektronischen Datenerfassungsbögen
2. Upload digitalisierter Gesundheitsdaten
3. Datenextraktion aus dem KfH-QiN Qualitätsregister mittels benutzerdefinierter Schnittstelle

Die Erlaubnis zur Verwendung der Daten aus allen vier Quellen wird in einer Patienteneinwilligungserklärung eingeholt, die alle relevanten Details, u.a. einschließlich des Rechts auf Datenlöschung und die Dauer der Aufbewahrung, in einfacher Sprache beschreibt (siehe Anlage 4). Ein zweiter Datensatz enthält Krankenversicherungsdaten, der separat zur Verfügung gestellt wird und in Zusammenhang mit dem primären Datensatz analysiert wird. Die Zustimmung für die Verwendung dieser Daten wird ebenfalls im Rahmen der o.g. Patienteneinwilligungserklärung eingeholt.

Dateneingabe und -übermittlung

a) Direkte Eingabe in das eCRF

Das Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) in den KfH-Dialysezentren dokumentiert die studienspezifischen Daten (z.B. Testergebnisse der körperlichen Leistungsfähigkeit) so zeitnah wie möglich im eCRF.

b) Upload digitalisierter Gesundheitsdaten

Daten aus elektronischen Datenquellen (z.B. Trainingsfahrräder, sonstige Messgeräte) werden pseudonymisiert in das eCRF eingespielt und über die DiaTT-ID dem jeweiligen Patienten zugeordnet. Papierbasierte Fragebögen zur Lebensqualität und Gesundheitskompetenz werden vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) an die teilnehmenden Dialysepatienten ausgehändigt. Jeder Fragebogen wird mit der individuellen DiaTT-Identifikationsnummer versehen, aber nicht mit personenbezogenen Daten. Nach Rückgabe der Fragebögen durch den Patienten in verschlossenen Blau-Umschlägen werden diese im KfH-Dialysezentrum gesammelt und an einen Serviceprovider per Logistikdienstleister verschickt. Dieser ist vertraglich an alle Geheimhaltungs- und Datenschutz-Regularien gebunden. Der Serviceprovider scannt die Bögen und erstellt eine Ergebnisdatei, die die Antworten aller Patienten auf alle Fragen enthält. Zusätzlich werden pdf-Kopien der Fragebögen erstellt. Die Papierbögen werden archiviert und nach den gesetzlich vorgeschriebenen Fristen datenschutzgerecht vernichtet.

Die Datensätze der Befragungsergebnisse werden auf einem verschlüsselten Datenträger mit einem Logistikdienstleister an die Universitätsklinik Köln, Klinik II für innere Medizin – QiN (Qualität in der Nephrologie) Gruppe verschickt. Dort werden die Datensätze in das eCRF eingelesen und elektronisch anhand der DiaTT-ID den Patienten zugeordnet.

c) Datenextraktion aus dem KfH-QiN Qualitätsregister mittels benutzerdefinierter Schnittstelle

Unabhängig von der Studie werden grundlegende medizinische Daten und standardisierte klinische Daten sowie Labordaten von allen Patienten, die in den Hämodialysen in den KfH-Dialysezentren erhoben werden, gesammelt. Diese Daten werden routinemäßig in das elektronische Dokumentationssystem (DISweb) des KfH eingegeben. Für Qualitätszwecke, Analysen und wissenschaftliche Forschung hat das KfH das Qualitätsprogramm in der Nephrologie (QiN) gegründet und ein pseudonymisiertes elektronisches Qualitätsregister etabliert. Pseudonymisierte Daten von Patienten, die ihre Einwilligung zum QiN-Programm gegeben haben, werden täglich in die QiN-Datenbank kopiert. Dafür müssen teilnehmende Patienten ihr Einverständnis zur Registrierung im QiN Register gegeben haben. Diese separate Einwilligung zur Teilnahme am QiN-Programm ist Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Der Dialysearzt muss im DISweb die Datenübermittlung in die QiN-Datenbank freigeschaltet haben. Für Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme und zur Verwendung der routinemäßigen Daten der Dialysetherapie gegeben haben, wird dann ein spezifischer Datensatz aus der QiN-Datenbank extrahiert und in die Studiendatenbank überführt. Zugriff auf die QiN-Datenbank ist auf die QiN-Gruppe beschränkt.

Das Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) muss zudem die vom KfH vergebene und im KfH eindeutige KfH-Nummer der teilnehmenden Patienten auf der Patientenidentifikationsliste festhalten und in das eCRF eintragen. Ein Prüflauf verifiziert, dass unter der eingegebenen KfH-Nummer Datensätze vorhanden sind und dass die KfH-Nummer mit weiteren im eCRF eingegebenen Merkmalen zusammenpasst. Nur dann werden Datensätze aus der QiN-Datenbank in das eCRF übertragen und das Einschlussformular im eCRF kann auf „complete“ gesetzt werden.

d) Krankenversicherungsdaten

Bei den Daten der Krankenkassen handelt es sich um Daten, welche routinemäßig von den behandelnden Ärzten und Krankenhäusern und anderen Leistungserbringern im Gesundheitswesen im Rahmen der Abrechnung zur Verfügung gestellt werden. Jede Krankenkasse wird einen vorab zeitlich und inhaltlich spezifizierten Datensatz der versicherten Patienten, die an der Studie teilnehmen, zur Verfügung stellen. Der daraus resultierende Datensatz wird mit der DiaTT-ID als Pseudonym versehen, um ihn mit dem Datensatz aus dem eCRF zusammenführen zu können. Der Datensatz wird über eine Cloud des Rechenzentrums auf einem internen Server des Universitätsklinikums Freiburg (DatAnywhere) von den Krankenkassen hochgeladen und damit für Freiburg verfügbar gemacht. Die Krankenkasse wird zum Upload eine E-Mail mit einem Link zur Datenfreigabe erhalten. Anhand eines einmalig gültigen PINs, der zum Upload berechtigt, können die Daten hochgeladen werden.

Der Zugriff auf die Krankenkassendaten erfordert möglicherweise die Zustimmung der zuständigen Aufsichtsbehörde, welche nach der Zustimmung der Ethikkommission zur Studie eingeholt wird. Eine Prüfung durch die zuständige Aufsichtsbehörde wird von jeder Krankenkasse individuell geprüft.

Der Datensatz wird über die Krankenversichertennummer der teilnehmenden Patienten angefordert. Dafür muss die DiaTT-ID des Patienten zusammen mit der Krankenversichertennummer in der zu erstellenden Krankenkassenliste an die entsprechende Krankenkasse auf einem sicheren Kommunikationsweg übermittelt werden. Zudem benötigt die Krankenkasse die Information, dass die Patienteneinwilligungserklärung unterschrieben wurde.

Die Krankenkassenlisten werden vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) elektronisch erstellt. Es wird eine Liste für jede Krankenkasse erstellt. Die Listen werden ausgedruckt und mit der Patientenidentifikationsliste abgeglichen und ggf. korrigiert. Der Abgleich wird vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) schriftlich auf dieser Liste dokumentiert und mit Unterschrift die Richtigkeit der IDs bestätigt. Die unterschriebenen Listen verbleiben am KfH-Dialysezentrum. Die elektronischen Krankenkassenlisten werden bis zum Ende des gesamten Rekrutierungszeitraumes bei der TUM gesammelt. Dafür werden Sie per Upload-Link in einem passwortgeschützten Bereich des Datarooms der DiaTT-Studie gespeichert. Am Ende des gesamten Rekrutierungszeitraumes werden die Krankenkassenlisten über ein gesichertes Datenaustauschprogramm gesammelt an die jeweilige Krankenkasse übermittelt.

Anhand der elektronischen Listen identifiziert die Krankenkasse die entsprechenden Datensätze und übermittelt die angeforderten Daten nur mit der DiaTT-ID an das Zentrum klinische Studien in Freiburg. Aus dem Eintrag im eCRF ergibt sich, von welcher Krankenkasse welche Datensätze zu erwarten sind. Die Daten werden anschließend in Freiburg in die Auswertungsdatenbank eingefügt.

Datenmanagement

Das Datenmanagement wird mit REDCap™ Version 8.6.5, einem auf Web-Formularen basierten Dateneingabesystem, durchgeführt.

Alle Details zum Datenmanagement werden vorab in einem Datenmanagementmanual beschrieben. Dieses Manual ist ein Arbeitsdokument, welches kontinuierlich im Laufe der Studie überprüft und aktualisiert wird. Die technischen Spezifikationen der Datenbank werden in einem Data Description Plan beschrieben. Bevor eine Dateneingabe stattfinden kann, werden die Datenbank und die

Eingabeprüfungen getestet. Das Dateneingabepersonal erhält keinen Zugang zur Datenbank bis dieses geschult ist. Ein Audit-Trail stellt eine Historie über die eingegebenen, geänderten oder gelöschten Daten mit Angabe des Bearbeiters und des Datums her.

Die eingegebenen Daten werden regelmäßig auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität überprüft. Die zu programmierenden Überprüfungen werden vorab in einem Datenvalidierungsplan spezifiziert. Nach Durchlauf der Prüfprogramme werden die ausgegebenen Queries (Rückfragen) an das Studienteam zur Korrektur oder Überprüfung geschickt. Die Datenkorrektur kann direkt vom Studienpersonal (Dokumentationsassistent/in, Trainer/in) im Dateneingabesystem vorgenommen werden.

Nach Sperrung des elektronischen Datenerfassungsbogens durch vom Konsortialführer autorisierte Personen werden die Daten an das Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg gesendet. Dort werden die Daten aus der Studiendatenbank mit Hilfe der Patienten-Identifikationsnummer (DiaTT-ID) mit den Daten der Krankenkassen in eine Auswertungsdatenbank zusammengeführt und für statistische Analysen genutzt.

Zugang zu diesen Daten wird auf das Zentrum klinische Studien des Universitätsklinikums Freiburg und die Studienleitung beschränkt.

5. Veröffentlichung der Ergebnisse der Datenauswertungen

Nach den Allgemeinen Nebenbestimmungen (ANBest-IF) des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss für Förderungen aus dem Innovationsfonds ist vom Konsortium des DiaTT-Förderprojektes nach Abschluss des Projektes ein Evaluationsbericht zu erstellen und dem Förderer vorzulegen. Der Evaluationsbericht wird vom Förderer veröffentlicht. (vgl. Ziff. 14.1 und 18 ANBest-IF). Im Evaluationsbericht werden die Ergebnisse der Auswertungen aller im DiaTT-Projekt erhobenen Daten anonymisiert und in aggregierter Form dargestellt.

6. Anlagen

Anlage 1a: Verfahrensbeschreibung TUM

Version mit Unterschrift vom 02.11.2018

Anlage 1b: Verfahrensbeschreibung TUM Bestätigung Unterschrift

Version vom 07.11.2018 mit Unterschrift

Anlage 2: Evaluationskonzept

Version 05 vom 31.03.2019

Anlage 3: Studienprotokoll

Version 4.0 vom 19.03.2019

Anlage 4: Patienteneinwilligungserklärung

Version 4.0 vom 19.03.2019 (spezifisch für jedes Bundesland)

Anlage 5: Erforderliche Abrechnungsdaten der Krankenkassen

Evaluationskonzept Version 05 vom 31.03.2019, Kapitel 14 Appendix