

Statistischer Analyseplan für die finale Auswertung

VESPEERA

**Versorgungskontinuität sichern – Patientenorientiertes
Einweisungs- und Entlassmanagement in Hausarztpraxen und
Krankenhäusern**

Registrierungsnummer: DRKS00014294

Unterschriften

Verantwortlicher Biometriker und Autor des Statistischen Berichts

Maximilian Pilz, M.Sc.
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 130.3
69120 Heidelberg
Telefon: +4996221/56-6594
E-Mail: pilz@imbi.uni-heidelberg.de

24.11.2020 

Datum / Unterschrift

Coordinating Investigator und Sponsor

Prof. Dr. med. Joachim Szecsenyi, Dipl. Soz.
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 130.3
69120 Heidelberg
Telefon: +4996221/56-4745
E-Mail: joachim.szecsenyi@med.uni-heidelberg.de


24.11.2020

Datum / Unterschrift

Inhalt

Unterschriften.....	2
1 Ziel der Studie.....	4
2 Studiendesign	4
3 Analysepopulationen.....	4
4 Definition der zu analysierenden Endpunkte....	5
4.1 Primärer Endpunkt	5
4.2 Sekundäre Endpunkte	5
5 Datenverarbeitung	5
6 Statistische Methoden.....	6
6.1 Deskriptive Analyse	6
6.2 Primäre Analyse.....	6
6.3 Sensitivitätsanalysen	7
6.4 Subgruppenanalyse	8
6.4.1 Rehospitalisierungsrisiko.....	8
6.4.2 Telefonmonitoring.....	8
6.4.3 Charlson Comorbidity Index	8
6.4.4 Alter.....	9
6.5 Analyse der sekundären Endpunkte	9
6.6 Technische Details.....	9
7 Unterschiede zum Studienprotokoll	9
8 Datenprobleme	10
9 Software.....	10
10 Referenzen.....	10

1 Ziel der Studie

Das Hauptziel von VESPEERA ist die Entwicklung, Implementierung und Evaluierung von sektorenübergreifenden Versorgungspfaden zwischen Allgemeinpraxen und Krankenhäusern. Die Versorgungspfade und unterstützende Tools haben das Ziel, Unterbrechungen im Aufnahme- und Entlassprozess zu vermeiden durch eine frühzeitige Entdeckung von Problemen und deren Eliminierung durch geplante Interventionen.

2 Studiendesign

Das Projekt ist als eine quasi-experimentelle, prospektive, multizentrische, unverblindete Studie implementiert. VESPEERA wurde in Krankenhausabteilungen und Allgemeinpraxen in Baden-Württemberg implementiert. Patienten mit Hospitalisierungen oder Krankenhausaufnahmen wurden von ihrer jeweiligen Praxis rekrutiert.

3 Analysepopulationen

Es gibt vier Interventionsgruppen und zwei Kontrollgruppen. Konkret sind diese wie folgt definiert:

1. Intervention: Geplante Einweisung in teilnehmendes Krankenhaus
2. Intervention: Geplante Einweisung in nicht-teilnehmendes Krankenhaus
3. Intervention: Ungeplante Einweisung in teilnehmendes Krankenhaus
4. Intervention: Ungeplante Einweisung in nicht-teilnehmendes Krankenhaus
5. Kontrolle: Patienten aus Landkreisen mit mindestens einer VESPEERA-Praxis
6. Kontrolle: Patienten aus Landkreisen ohne VESPEERA-Praxis

Eine geplante Einweisung war dabei definiert als Hospitalisierung, der ein Assessment in der Hausarztpraxis zur Erstellung eines Einweisungsbriefes voranging.

Beide Kontrollgruppen erhalten keinerlei VESPEERA Intervention. Es gibt zwei verschiedene Kontrollgruppen, um herauszufinden, ob es Unterschiede zwischen Landkreisen mit bzw. ohne VESPEERA-Praxen gibt. Das erlaubt die Untersuchung von potenziellen Effekten, welche durch die Kommunikation zwischen VESPEERA- und nicht-VESPEERA-Praxen innerhalb derselben Landkreise entstehen könnte.

Die Kontrollgruppen werden mittels Propensity Score Matching gebildet. Die Variablen Alter, Geschlecht, und Charlson Comorbidity Index werden verwendet, um die Kontrollgruppen zu bilden. Zusätzliche Informationen über die einweisenden Praxen kann nur verwendet werden, falls die Hospitalisierung kein Notfall ist. Andernfalls ist keine Praxisinformation der Hospitalisierung zugeordnet. Für den Fall, dass Praxisinformationen verwendet werden können, werden die Variablen Alter, Geschlecht, Fachgruppe und Landkreis (städtisch/ländlich) verwendet, um die Kontrollgruppe auf Praxislevel zu bilden.

Alle Patienten innerhalb dieser Gruppen werden für die Analysen verwendet, die in diesem SAP beschrieben sind. Da alle Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, ist keine Unterscheidung zwischen Intention-to-treat- und Per-protocol-Auswertung notwendig.

4 Definition der zu analysierenden Endpunkte

4.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt ist die Anzahl von Rehospitalisierungen wegen derselben Indikation (Hauptdiagnose, drei Ziffern ICD-10-GM code) innerhalb von 90 Tagen nach Krankenhausentlassung. Dieser Endpunkt wird auf Basis von Versicherungsdaten auf Fallebene erhoben. Das bedeutet, dass jeder Patient mehr als eine Rehospitalisierung haben kann, welche alle als Fälle in der Analyse berücksichtigt werden.

4.2 Sekundäre Endpunkte

1. Anzahl der Rehospitalisierungen wegen derselben Indikation innerhalb von 30 Tagen
2. Anzahl Hospitalisierungen wegen ambulant sensitiver Diagnosen
3. Anzahl an Patienten mit Krankenhausentlassung, deren zugehörige Arzneimittelverschreibung (falls notwendig) verspätet ausgestellt wird
4. Anzahl an Patienten mit Krankenhausentlassung, deren zugehörige Heilmittelverschreibung (falls notwendig) verspätet ausgestellt wird
5. Anzahl an Patienten mit Krankenhausentlassung, deren zugehörige Hilfsmittelverschreibung (falls notwendig) verspätet ausgestellt wird
6. Anzahl an Patienten mit Krankenhausentlassung bei denen ein Rettungseinsatz oder eine Notfallbehandlung innerhalb von 90 Tagen notwendig wird
7. Durchschnittliche Versorgungskosten pro Jahr

Für die sekundären Endpunkte 3, 4 und 5 wird eine Verschreibung zu einer bestimmten Hospitalisierung zugeordnet, falls sie innerhalb der ersten 90 Tage nach Krankenhausentlassung und vor der nächsten Hospitalisierung verschrieben wird. Eine verspätete Verschreibung ist definiert als „mehr als 7 Tage nach Krankenhausentlassung“.

5 Datenverarbeitung

Die Versichertendaten (SGB V § 295, 300, 301, 302 und Pflegegrad gemäß SGB XI §15) der AOK Baden-Württemberg sowie die Cockpitdaten der HÄVG, welche für die statistische Analyse benötigt werden, werden vom aQua Institut vorbereitet. Dieses ist ein unbefangenes Beratungs- und Forschungsinstitut, welches für das Datenmanagement von VESPEERA zuständig ist. Dieses Datenmanagement enthält die Auswahl der Daten, Berechnung von Indikatoren und projektspezifische Pseudonymisierung. Die Daten werden über die IMBlbox ans IMBI gesendet (DSGVO konform).

Alle gesendet Daten betreffen ausschließlich die Interventionsgruppe und versicherte Personen, die die Einschlusskriterien erfüllen und zur Bildung der Kontrollgruppe notwendig sind. Die Daten umfassen die Periode vom 1. Oktober 2017 bis zum 31. Dezember 2019.

Da Versichertendaten verwendet werden, sind keine fehlenden Werte zu erwarten und keine Methoden zur Imputation müssen durchgeführt werden.

6 Statistische Methoden

6.1 Deskriptive Analyse

Alle Baselinevariablen werden deskriptiv analysiert. Diese Analyse umfasst die Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten für kategorielle Variablen und von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum für stetige Parameter. Diese Werte werden separat für jeden Studienarm und gemeinsam für die gesamte Studienpopulation berichtet.

Die deskriptiv analysierten Variablen sind:

- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Hospitalisierungen innerhalb des Beobachtungszeitraums
- Unterscheidung zwischen städtischer und ländlicher Praxis
- Charlson Comorbidity Index
- Aufnahmegrund

6.2 Primäre Analyse

Als primäre Analyse wird ein Difference-in-difference Modell angewendet. Die Änderung des primären Endpunkts (vor gegen nach der Intervention) in der Interventionsgruppe wird paarweise mit der jeweiligen Kontrollgruppe verglichen. In anderen Worten bedeutet das, dass die Änderung in der Anzahl der Rehospitalisierungen der Interventions- und der Kontrollgruppe zwischen vor und nach der Intervention verglichen wird.

Das folgende mathematische Modell wird verwendet:

$$\text{Rehospitalisierung}_{t,i} = \beta_0 + \beta_T \times \text{Zeit}_{t,i} + \beta_I \times \text{Intervention}_i + \beta_{I \times T} \times (\text{Intervention:Zeit})_{t,i} + \epsilon_{t,i}.$$

Der Index t beschreibt den Zeitpunkt, i ist der Index der jeweiligen Observation. Die Variable "Zeit" ist dichotomisiert in "vor/nach Beginn von VESPEERA". Die folgenden Parameter bzw. Effekte werden modelliert:

- β_0 : Achsenabschnitt
- β_T : Effekt der Zeit; generelle Veränderung von vor zu nach Beginn der Intervention

- β_I : Unterschied zwischen den Gruppen zu Baseline
- $\beta_{I \times T}$: Unterschied zwischen der Veränderung (vor/nach Beginn der Intervention) in der Kontroll- und der Interventionsgruppe; Hauptparameter für die Evaluation des Outcomes
- $\epsilon_{t,i}$: Residuum

Der Parameter $\beta_{I \times T}$ ist der Hauptparameter um die Effektivität der Intervention zu beurteilen. Er beschreibt die Änderungen der beiden Gruppen über die Zeit. Dieser Parameter beschreibt den Effekt der Intervention in Hinblick auf den primären Endpunkt.

Der primäre Endpunkt ist binär. Daher werden logistische Regressionsmodelle eingesetzt. Zudem liegt den Daten eine Clusterstruktur zugrunde. Es sind also verschiedene „Ebenen“ vorhanden. Eine Aufnahme ist in einem Patienten „geclustert“, dieser ist wiederum einer Praxis bzw. einem Krankenhaus zuzuordnen. Diese Struktur wird durch die Hinzunahme von zufälligen Effekten (crossed random intercepts) berücksichtigt. Aus der Kombination aus zufälligen und festen Effekten entstehen gemischte logistische Regressionsmodelle.

Für die primäre Analyse wird ein Modell pro Interventionsarm angewendet. Dies impliziert, dass man die Testprozedur für multiples Testen adjustieren muss. Um das globale Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ einzuhalten wird das folgende Verfahren angewendet: Zunächst werden die Studienarme 1 und 2 (geplante Einweisungen) gemeinsam gegen Studienarm 6 (Kontrollen aus Landkreisen ohne VESPEERA Praxis) getestet, wobei das volle Niveau von 5% verwendet wird. Falls die Nullhypothese von keinem Interventionseffekt verworfen werden kann, so werden die Studienarme 3 und 4 gleichzeitig gegen Studienarm 6 getestet, wobei das Signifikanzniveau in gleichen Teilen nach Bonferroni zu je 2,5% auf die beiden Tests aufgeteilt wird.

6.3 Sensitivitätsanalysen

Zunächst werden alle vier VESPEERA Studienarme gemeinsam gegen Kontrollgruppe 5, Kontrollgruppe 6 und beide Kontrollgruppen kombiniert verglichen. Hier kommt dasselbe Modell wie in der primären Analyse zum Einsatz. Überdies werden alle experimentellen Arme mit allen Kontrollarmen separat und gemeinsam mit dem oben definierten Difference-in-difference Modell verglichen.

Zusätzlich wird ein Interrupted-time-series Modell für alle oben beschriebenen Vergleiche verwendet. Hierbei ist das Modell wie folgt definiert:

$$\begin{aligned} \text{Rehospitalisierung}_{t,i} &= \beta_0 + \beta_T \times \text{Interventionsmonat}_{t,i} + \beta_I \times \text{Intervention}_i \\ &+ \beta_{I \times T} \times (\text{Intervention}_i: \text{Interventionsmonat}_{t,i}) + \epsilon_{t,i}. \end{aligned}$$

Die Parameter sind die oben definiert. Das Modell ist ähnlich dem Modell der primären Analyse. Allerdings bezieht sich der Hauptparameter ($\beta_{I \times T}$) hier nicht ausschließlich auf den vorher/nachher Vergleich, sondern berücksichtigt auch die Dauer der Intervention und einen historischen oder natürlichen Trend in Hinblick auf die Veränderung des Outcomes. Es werden wieder gemischte logistische Regressionsmodelle eingesetzt.

6.4 Subgruppenanalyse

Verschiedene Subgruppen werden analysiert. Diese und die jeweilige Analyse sind in diesem Kapitel dargestellt.

6.4.1 Rehospitalisierungsrisiko

Das Rehospitalisierungsrisiko wurde durch den Hospital-Score ausschließlich für die VESPEERA-Patienten gemessen. Da es folglich nicht für die Kontrollgruppen vorliegt, kann es nicht für eine klassische Subgruppenanalyse verwendet werden. Stattdessen wird folgende Analyse nur für die VESPEERA-Patienten durchgeführt. Ein gemischtes logistisches Regressionsmodell mit der abhängigen Variable „Rehospitalisierung wegen derselben Indikation innerhalb von 90 Tagen“, festen Effekten „Zeit“, „Hospital-Score“ und Interaktionsterm „Zeit \times Hospital-Score“ und zufälligen Effekten „Patient“ und „Krankenhaus“ wird angepasst. Das erlaubt Aussagen darüber, ob der Hospital-Score ein valides Tool für die Prädiktion der Rehospitalisierung wegen derselben Indikation innerhalb von 90 Tagen ist.

6.4.2 Telefonmonitoring

In Abhängigkeit ihres individuellen Hospital-Scores erhielten manche der VESPEERA-Patienten ein zusätzliches Telefonmonitoring. Dieses kann man als zusätzlichen Interaktionsterm zum Interventionsarm zur primären Analyse hinzufügen. Das erlaubt die Untersuchung davon, ob das Telefonmonitoring als Zusatz zur Intervention VESPEERA einen positiven Einfluss auf den primären Endpunkt hat.

6.4.3 Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) erlaubt die Klassifikation der Komorbidität in:

- Patienten mit geringer Komorbidität (CCI \leq 2)
- Patienten mit mittlerer Komorbidität (CCI = 3 oder CCI = 4)
- Patienten mit hoher Komorbidität (CCI \geq 5)

Der CCI liegt pro Quartal vor und wird zum jeweiligen Quartal der Hospitalisierung zugeordnet. Da der CCI für alle Patienten vorliegt, wird die primäre Analyse aus Abschnitt 6.2 für alle drei oben durch den CCI definierten Subgruppen durchgeführt.

6.4.4 Alter

Das Alter der Patienten wird verwendet, um zwischen älteren (65 Jahre oder älter) und jüngeren (jünger als 65 Jahre) zu unterscheiden. Innerhalb beider Gruppen wird die primäre Analyse durchgeführt. Da nur das Geburtsjahr in den Daten vorliegt, wird der 1. Januar zur Berechnung des Patientenalters verwendet.

6.5 Analyse der sekundären Endpunkte

Alle sekundären Endpunkte werden deskriptiv ausgewertet. Für alle sekundären Endpunkte werden die Studienarme 1 und 2 gemeinsam, alle experimentellen Arme separat und alle experimentellen Arme gemeinsam gegen Studienarm 5, Studienarm 6 und beide Kontrollarme gemeinsam getestet.

Dasselbe Modell wie in der primären Analyse wird für die sekundären Endpunkte 1, 2, 3, 4, 5 und 6 verwendet, da diese alle binär sind. Also werden gemischte logistische Regressionsmodelle angewendet mit denselben Adjustierungen wie in Kapitel 6.2.

Der sekundäre Endpunkt 7 ("Durchschnittliche Versorgungskosten pro Jahr") ist stetig und liegt nur auf Jahresbasis vor. Deshalb werden die verschiedenen Behandlungs- und Kontrollgruppen für jedes Jahr und für alle Jahre kombiniert verglichen. Die Kosten werden für eine Analyse addiert und für weitere Analysen aufgeteilt in Hausarztkosten, Facharztkosten, Kosten für Arzneimittelverschreibungen, Krankenhauskosten, Kosten für Hochschulambulanzen, Pflegekosten, Heilmittelkosten, Hilfsmittelkosten, Kosten für häusliche Krankenpflege und Kosten für Rettungseinsätze und Krankentransporte. Da die Variable „Kosten“ stetig ist, werden t-Tests gerechnet.

6.6 Technische Details

In der dargestellten Analyse wird eine große Anzahl gemischter Modelle angepasst. Diese Modelle haben die beiden zufälligen Effekte „Patient“ und „Zentrum“. Es ist nicht sichergestellt, dass die Fallzahl von VESPEERA ausreichend groß ist, um für jedes dieser Modelle Konvergenz zu garantieren. Deshalb gilt für alle gemischten Modelle, dass im Falle ausbleibender Konvergenz der zufällige Effekt „Patient“ weggelassen wird.

Eine Hospitalisierung wird als solche angesehen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllt:

- Aufnahmegrund (erste und zweite Ziffer): 00-02, 05-08,
- Aufnahmegrund (dritte und vierte Ziffer): 00-07
- Entlassgrund (erste und zweite Ziffer): 00-04, 07, 14-15, 18-21, 25

7 Unterschiede zum Studienprotokoll

Im Studienprotokoll wurde nur eine Kontrollgruppe definiert. In der statistischen Analyse wird unterschieden werden, ob ein Kontrollpatient aus einem Landkreis mit VESPEERA-Praxis

oder einem Landkreis ohne jegliche VESPEERA-Praxis kommt. Dies erlaubt die Untersuchung potenzieller Effekte von VESPEERA innerhalb des gesamten Landkreises, in dem es angewandt wurde.

Außerdem fehlen im Gegensatz zum Studienprotokoll die folgenden beiden sekundären Endpunkte in diesem SAP:

1. Patientenberichtete Erfahrungen und gesundheitsbezogenes Ergebnis der sektorübergreifenden Versorgung: Summenscore aus der deutschen Version des Patients' Experiences Across Health Care Sectors (PEACS) Instruments
2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem EuroQol (EQ-5D)

Diese beiden Endpunkte sind nicht Teil dieser statischen Analyse, da sie auf Patientenbefragungen basieren und nicht im Datensatz für die Analyse, die in diesem SAP beschrieben wird enthalten sind. Beide Endpunkte werden separat ausgewertet.

8 Datenprobleme

Die folgenden Datenprobleme traten während VESPEERA auf:

- Aufgrund von multiplem Datenexport gab es doppelte Datensätze. Dies wurde durch das aQua Institut bereinigt.
- Zwei Praxen verwendeten denselben Lizenzschlüssel. Dieses Problem wurde durch die Zuordnung neuer Lizenzschlüssel und einer erneuten Datenextraktion gelöst.
- Es gab Dummyspseudonyme, welche nicht zugeordnet werden konnten. Durch Korrekturen der Praxen, den zugehörigen Zuweisungen und einem erneuten Export, konnten diese Pseudonyme zugeordnet werden.

9 Software

Alle Analysen werden mit der Statistiksoftware R, Version 4.0.0 oder höher, durchgeführt.

10 Referenzen

Forstner J, Kunz A, Straßner C, Uhlmann L, Kuemmel S, Szecsenyi J, and Wensing M. (2019). Improving continuity of patient care across sectors: study protocol of the process evaluation of a quasi-experimental multi-centre study regarding an admission and discharge model in Germany (VESPEERA). *BMJ Open* 2019;9:e031245. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031245.

Huang Y-q, Gou R, Diao Y-s, Yin Q-h, Fan W-x, Liang Y-p, Chen Y, Wu M, Zang L, Li L, et al. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(1):58–66.

Jenq GY, Doyle MM, Belton BM, Herrin J, Horwitz LI: Quasi-Experimental Evaluation of the Effectiveness of a Large-Scale Readmission Reduction Program. *JAMA Intern Med* 2016, 176(5):681–690.

R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.