

Ambulante kardiologische Rehabilitation

Teil VI: Multizentrische,
prospektive Kohortenstudie
mit zwei Vergleichsgruppen
(mit/ohne Phase III)

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 90
ISSN: 1992-0488
ISSN-online: 1992-0496

Ambulante kardiologische Rehabilitation

Teil VI: Multizentrische,
prospektive Kohortenstudie
mit zwei Vergleichsgruppen
(mit/ohne Phase III)

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Juli 2016

Projektteam

Projektleitung: Dr. Brigitte Piso, MPH

Projektbearbeitung: Dr. Brigitte Piso, MPH
Heinz Tüchler

Projektbeteiligung

Studienzentrale/Dateneingabe: Mag. Sabine Kawalirek, Alexandra Hammer;
Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger

Korrespondenz: Brigitte Piso, brigitte.piso@hta.lbg.ac.at

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impresum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“, der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

LBI-HTA Projektbericht Nr.: 90

ISSN: 1992-0488

ISSN-online: 1992-0496

© 2016 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Summary.....	10
1 Einleitung.....	13
1.1 Krankheitslast kardiologischer Ereignisse in Österreich.....	13
1.2 Kardiologische Rehabilitation.....	13
1.2.1 Kernkomponenten.....	13
1.2.2 Wirksamkeit.....	15
1.2.3 Österreich	15
1.3 Vorarbeiten des LBI-HTA	20
2 Methoden.....	25
2.1 Studiendesign und primäre Fragestellung.....	25
2.2 PatientInnenrekrutierung.....	25
2.2.1 Teilnehmende Zentren	25
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.3 Intervention und Kontrolle.....	30
2.4 Ergebnisparameter	30
2.4.1 Primärer Studienendpunkt	30
2.4.2 Sekundäre Studienendpunkte.....	32
2.5 Datenerfassung und -management	33
2.6 Datenauswertung und statistische Methoden	33
2.6.1 Rekrutierung.....	33
2.6.2 Skalenbildung für EQ-5D, MacNew, HADS-D, PROCAM und ESC.....	34
2.6.3 Stichprobenumfang und minimal nachweisbarer Gruppenunterschied.....	34
2.6.4 Datenauswertung.....	35
2.7 Ethikkommission.....	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Beschreibung der Studienpopulation	39
3.1.1 Rekrutierung.....	39
3.1.2 Teilnahme an der Phase III Rehabilitation.....	42
3.1.3 Fragebogenrücklauf, Drop-outs und tatsächliche Erhebungszeitpunkte.....	43
3.1.4 Schematische Darstellung des PatientInneneinschlusses bis zur Datenauswertung	45
3.1.5 Basischarakteristika der PatientInnen.....	46
3.2 Primärer Studienendpunkt.....	59
3.2.1 Mittelwertsunterschied in der Veränderung offener Rehaziele.....	59
3.2.2 Propensity Score und primärer Studienendpunkt	60
3.2.3 Darstellung des stratifizierten Cliff's delta für den primären Endpunkt	61
3.2.4 Eingang der Veränderungen von Einzelzielen in den primären Endpunkt	62
3.3 Sekundäre Studienendpunkte	69
3.3.1 Veränderung einzelner klinischer Parameter	69
3.3.2 Angst, Depressivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	71
3.3.3 Medikation	74
3.3.4 Gesamt mortalität.....	75
3.3.5 Re-Rehas, Reevents, Insulte und kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte.....	77
3.3.6 Krankenstände und Neupensionierungen	79
3.3.7 PROCAM bzw. ESC Risikoscore.....	80
3.4 Explorative Analyse des Rehaerfolgs	81
3.4.1 Analyse unter Verwendung eines Prognoscores.....	81
3.4.2 Analyse des Einflusses des Zeitpunkts der Abschlussuntersuchung auf den primären Endpunkt	83
3.5 Einfluss der Intervention in Subgruppen.....	85

4	Zusammenfassung und Diskussion.....	91
4.1	PatientInnenrekrutierung, Beobachtungszeitraum und Gruppenzuordnung.....	91
4.2	Allgemeine Limitationen des Studiendesigns.....	92
4.3	Primärer Endpunkt	93
4.4	Sekundäre Endpunkte.....	94
4.5	Vergleich mit den Ergebnissen der retrospektiven Studie.....	94
5	Schlussfolgerung	97
6	Literatur.....	99
7	Anhang.....	101
7.1	Berechnungsbasis für PROCAM.....	101
7.2	Umgang mit/Ersatz von fehlenden Werten zur Bestimmung des primären Endpunkts	101
7.3	Gewichte der Merkmale des Propensity Scores nach Zuordnung der PatientInnen laut Studienprotokoll und Berechenbarkeit des primären Endpunkts	102
7.4	Mittelwerte der Änderungen bei offenen Zielen nach Propensity Score	103
7.5	Übersichtstabelle – beta-Koeffizienten und p-Werte der Subgruppenanalysen	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1:	Gestorbene 1970 und 2014 nach Todesursachen (Statistik Austria).....	14
Tabelle 1.2-2:	An Herz-Kreislauf-Erkrankungen Gestorbene 2014 nach Geschlecht (Statistik Austria)	14
Tabelle 1.2-3:	Kernkomponenten kardiologischer Rehabilitation.....	15
Tabelle 1.2-4:	Stationäre Rehabilitationseinrichtungen in Österreich (2010) mit Leistungsschwerpunkt Herz-Kreislauf-Erkrankungen	16
Tabelle 1.2-5:	Ambulante Rehabilitationseinrichtungen in Österreich (2010), die eine kardiologische Phase II bzw. Phase III Rehabilitation anbieten (Stand 2010).....	19
Tabelle 2.4-1:	Zielkategorien, Einzelziele und deren potenzielle Veränderung	31
Tabelle 2.4-2:	Zusätzliche Einzelziele und deren potenzielle Veränderung	32
Tabelle 3.1-1:	Rekrutierungszeitraum und Anzahl rekrutierter PatientInnen je Zentrum.....	39
Tabelle 3.1-2:	Gescreente, ein- und ausgeschlossene PatientInnen sowie Ausschlussgründe	41
Tabelle 3.1-3:	Finale Gruppenzuordnung auf Basis der Zentrums-, Kostenträger- und ÄrztInnenangaben.....	42
Tabelle 3.1-4:	Details zur Phase III Rehabilitation.....	43
Tabelle 3.1-5:	Fragebogenrücklauf und Studienabbruch/lost to follow-up Übersicht.....	44
Tabelle 3.1-6:	Zeit von T0 bis Retournerung des ÄrztInnenfragebogens.....	44
Tabelle 3.1-7:	Zeit von T0 bis Retournerung des PatientInnenfragebogens	44
Tabelle 3.1-8:	Gruppenunterschiede zwischen IG und KG in Basischarakteristika laut initialer Zuordnung bzw. lt. Auswertbarkeit für den primären Endpunkt	46
Tabelle 3.1-9:	Details zum Einschluss der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen	47
Tabelle 3.1-10:	Basischarakteristika I (Geschlecht, Alter, Geburtsland, Schulabschluss, Berufsausbildung, Erwerbsstatus, Lebensform und Wohnort) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen	48
Tabelle 3.1-11:	Basischarakteristika II (Art der Reha, Krankenstand vor Reha) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	49
Tabelle 3.1-12:	Basischarakteristika II (der Rehabilitationsmaßnahme vorangehendes kardiovaskuläres Ereignis und kardiovaskuläre Risikofaktoren) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	50
Tabelle 3.1-13:	Basischarakteristika III (Medikation zum Entlassungszeitpunkt) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	52

Tabelle 3.1-14: Basischarakteristika IV (Gesundheitszustand, Angina pectoris und Dyspnoe) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	53
Tabelle 3.1-15: Blutdruck und Leistungsfähigkeit.....	53
Tabelle 3.1-16: Basischarakteristika V (offene Rehazielle) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	54
Tabelle 3.1-17: Basischarakteristika VI (zukünftige Berufstätigkeit (Einschätzung durch ÄrztIn)) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	55
Tabelle 3.1-18: Basischarakteristika VII (Eignung und Motivation für Phase III) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen.....	56
Tabelle 3.1-19: Vorsätze für die Zeit nach der Phase II Rehabilitation.....	56
Tabelle 3.1-20: EQ-5D, MacNew, HADS	58
Tabelle 3.2-1: Primärer Endpunkt (Veränderung offener Einzelziele, nicht adjustiert)	59
Tabelle 3.2-2: Leistungsfähigkeit im/außerhalb des Zielbereichs.....	63
Tabelle 3.2-3: Änderung der Leistungsfähigkeit um ≥ 10 %	64
Tabelle 3.2-4: Systolischer Blutdruck im/außerhalb des Zielbereichs.....	64
Tabelle 3.2-5: Diastolischer Blutdruck im/außerhalb des Zielbereichs.....	65
Tabelle 3.2-6: LDL-Cholesterin im/außerhalb des Zielbereichs.....	65
Tabelle 3.2-7: Triglyceride im/außerhalb des Zielbereichs.....	66
Tabelle 3.2-8: Nüchternblutzucker im/außerhalb des Zielbereichs	66
Tabelle 3.2-9: HbA1c im/außerhalb des Zielbereichs.....	66
Tabelle 3.2-10: BMI im/außerhalb des Zielbereichs.....	67
Tabelle 3.2-11: Bauchumfang im/außerhalb des Zielbereichs.....	67
Tabelle 3.2-12: Änderung des Körpergewichts um ≥ 5 %	68
Tabelle 3.2-13: RaucherInnenstatus im/außerhalb des Zielbereichs.....	68
Tabelle 3.3-1: Veränderung in klinischen Parametern	69
Tabelle 3.3-2: HADS-D Angst und Depressivität	72
Tabelle 3.3-3: MacNew global	72
Tabelle 3.3-4: EQ-5D	73
Tabelle 3.3-5: Medikation.....	74
Tabelle 3.3-6: Stationäre Rehabilitationsaufenthalte.....	78
Tabelle 3.3-7: Kardiovaskuläre Re-Events und Krankenhausaufenthalte.....	79
Tabelle 3.3-8: Kardiovaskulär bedingte Krankenstände sowie Neupensionierungen.....	80
Tabelle 3.3-9: PROCAM und ESC.....	80
Tabelle 3.4-1: Prognose für PatientInnen der IG vs. PatientInnen der KG	81
Tabelle 3.4-2: Prognose für PatientInnen mit bestimmtem primären Endpunkt vs. PatientInnen mit nicht bestimmtem primären Endpunkt	82
Tabelle 3.4-3: Prognose für PatientInnen mit bestimmtem primären Endpunkt vs. PatientInnen mit nicht bestimmtem primären Endpunkt (innerhalb der jeweiligen Gruppen)	82
Tabelle 3.5-1: Adjustierte Mittelwerte von offenen Rehaziellen – nach Motivation und IG vs. KG.....	86
Tabelle 4.5-1: Vergleich der IG 2016 (prospektive Studie) mit der IG 2010 (retrospektive Studie)	95
Tabelle 6.3-1: Gewichte der Merkmale des Propensity Scores nach Zuordnung der PatientInnen laut Studienprotokoll und Berechenbarkeit des primären Endpunkts	102
Tabelle 6.4-1: Mittelwerte der Änderungen bei offenen Zielen nach Propensity Score.....	103
Tabelle 6.5-1: Interaktionsterme (lin. Regr.), ohne und mit Stratifizierung.....	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2-1: Teilnehmende Rehabilitationszentren	25
Abbildung 2.2-2: Risikochart für den PatientInneneinschluss.....	27
Abbildung 2.2-3: Schematische Darstellung des PatientInneneinschlusses.....	28
Abbildung 2.2-4: Schematische Darstellung der finalen Gruppeneinteilung	29
Abbildung 3.1-1: PatientInneneinschluss (ab erstem Einschluss pro Zentrum).....	40
Abbildung 3.1-2: PatientInnenfluss	45
Abbildung 3.2-1: Primärer Endpunkt (Veränderung offener Einzelziele, nach Propensity adjustiert).....	60
Abbildung 3.2-2: Effekt (Cliff's Delta) der Intervention auf den primären Endpunkt	62
Abbildung 3.2-3: Zusammenhang der Intervention mit Einzelzielen.....	63
Abbildung 3.3-1: Übersicht zur Veränderung einzelner klinischer Parameter	70
Abbildung 3.3-1: Übersicht zur Veränderung von Angst, Depressivität und Lebensqualität.....	71
Abbildung 3.3-1: Überleben bis 18 Monate nach Einschluss.....	75
Abbildung 3.3-2: Überleben im gesamten Beobachtungszeitraum	76
Abbildung 3.3-3: Übersicht zu Re-Rehas, Re-Events und Krankenhausaufenthalten	77
Abbildung 3.4-1: Zusammenhang des primären Endpunkts mit Abstand zur Phase III	84
Abbildung 3.4-2: Zusammenhang des primären Endpunkts mit Abstand zum Einschlussdatum.....	85
Abbildung 3.5-1: Box-plot Subgruppenanalyse Motivation	87
Abbildung 3.5-2: Box-plot der Subgruppenanalysen Geschlecht, Schulabschluss, Gesundheitszustand, Anschlussheilbehandlung, Eignung, Reha-Anzahl	89

Abkürzungsverzeichnis

AGAKAR	Arbeitsgemeinschaft für ambulante kardiologische Prävention und Rehabilitation
HVB.....	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
IG.....	Interventionsgruppe (mit Phase III)
KG	Kontrollgruppe (ohne Phase III)
LBI-HTA	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
MAX.....	Maximum
MIN.....	Minimum
MW.....	Mittelwert
NSTEMI	Nicht ST-Hebungs-Infarkt
PCI	perkutane koronare Intervention
Ph III.....	ambulante kardiologische Phase III Rehabilitation
p strat.	p-Wert, stratifiziert
Reha	Rehabilitation
SD.....	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt

Zusammenfassung

Hintergrund

In Österreich werden an einigen Standorten, ausschließlich ambulant durchgeführte, 6-12 Monate dauernde Phase III Programme im Anschluss an die kardiologische Phase II Rehabilitation angeboten. Zu dieser Form der kardiologischen Rehabilitation (meist 4-wöchige stationäre Phase II Rehabilitation mit optional anschließender 6-12-monatiger ambulanter Phase III Rehabilitation) gibt es bisher keine kontrollierten Studien zu (Langzeit-)Ergebnissen. Daher beauftragte der Hauptverband Österreichischer Sozialversicherungsträger das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit 2 Vergleichsgruppen (mit/ohne Phase III) als Basis für die Bewertung der Wirksamkeit der ambulanten, kardiologischen Phase III Rehabilitation zu planen und den wissenschaftlichen Teil der Durchführung zu übernehmen. Nach der Veröffentlichung des Studienprotokolls (2012) werden im vorliegenden Bericht nun die Ergebnisse der Studie präsentiert.

Methoden

Die Methoden wurden weitgehend im Studienprotokoll definiert und werden hier nur zusammenfassend wiedergegeben: Die primäre Fragestellung der Studie lautete, ob PatientInnen mit ungünstigem Risikoprofil (mindestens drei offene Rehaziele in sechs Rehazielkategorien), die nach Beendigung der Phase II Rehabilitation an einem additiven Phase III Rehabilitationsprogrammen teilnehmen (Interventionsgruppe, IG), 18 Monate nach Beendigung der Phase II Rehabilitation im Vergleich zur PatientInnen ohne anschließender Phase III Rehabilitation (Kontrollgruppe, KG) im Mittel weniger offene Rehabilitationsziele haben. Als minimaler statistisch nachweisbarer Gruppenunterschied wurde auf Basis der Vorarbeiten ein Mittelwerts-Unterschied zwischen IG und KG von 0,32 offenen Rehazielen (bei $\alpha = 0.05$, einer Mindest-Teststärke von 80 % und einer Mindestanzahl an 150 PatientInnen je Gruppe) definiert. Bei einem erwarteten maximalen Drop-out von einem Drittel der PatientInnen sollten gesamt 450 PatientInnen in sechs stationären und acht ambulanten Rehabilitationseinrichtungen am Ende der Phase II in die Studie eingeschlossen werden. Da eine Randomisierung (zufällige Zuteilung der PatientInnen) vorab durch rechtliche Gegebenheiten von Kostenträgerseite als undurchführbar erachtet wurde, sollte der Rekrutierungsprozess mit einem mehrstufigen Vorgehen einer Randomisierung zumindest so nahe wie möglich kommen. IG PatientInnen sollten zusätzlich zur routinemäßigen Betreuung im niedergelassenen Bereich (KG) an einem durchschnittlich 9-monatigen Phase III Rehaprogramm teilnehmen. Sowohl zum Einschlusszeitpunkt (T0) als auch nach 18 Monaten (T1) sollte eine Fragebogenerhebung (jeweils ÄrztInnen- und PatientInnenfragebogen) zur Erfassung klinischer Parameter, der Ängstlichkeit/Depressivität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (etc.) durchgeführt werden. Die Haupthypothese wurde mittels eines stratifizierten Wilkoxon-Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz geprüft. Stratifiziert wurde anhand eines Propensity-Scores. Zum numerischen Vergleich von Differenzen zwischen IG und KG wurden adjustierte Differenzen gebildet. Zur Abschätzung einer möglichen Verzerrung des Hauptergebnisses durch potentiell unterschiedlichen loss of follow up in den beiden Gruppen wurde ein Prognosemodell entwickelt und angewendet. Ein positives Votum zur Studiendurchführung wurde vorab von den zuständigen Ethikkommissionen eingeholt.

In Ö: ambulante, 6-12 monatige kardiologische Phase III Reha ggfs. additiv zu (meist stationärer, 4-wöchiger) Phase II

multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit zwei Vergleichsgruppen (mit/ohne Phase III)

Frage: Haben PatientInnen mit ungünstigem Risikoprofil durch Teilnahme an Phase III nach 18 Monaten im Mittel weniger offene Rehaziele als PatientInnen ohne Phase III?

minimal nachweisbarer Gruppenunterschied: 0,32 offene Rehaziele

Rekrutierung von 450 PatientInnen geplant

zu T0 und T1 Fragebogenerhebungen (PatientIn, ÄrztIn)

Prüfung der Haupthypothese mittels stratifiziertem Wilkoxon-Mann-Whitney-U Test, Stratifizierung anhand kategorisiertem Propensity-Score

Ergebnisse

nach 20 Monaten ~400 PatientInnen rekrutiert, final 157 der IG, 199 der KG zuordenbar

Phase III im Mittel 8,4 Monate (66 Einheiten), Retournierung der Fragebögen nach 15-16 Monaten

für primären Endpunkt auswertbar: 76 IG und 81 KG PatientInnen

zu To wenige Unterschiede in Basischarakteristika

Pat. zu ≥ 75 % männlich, im Mittel 62 Jahre

häufigstes Event vor Reha (N)STEMI: KG 24 % bzw. IG 29 %

zu To Leistungsfähigkeitsziel bei IG 92 % bzw. KG 98 % nicht erreicht

primärer Endpunkt (Mittelwertsunterschied zwischen IG und KG, adjustiert): -0,06 [-0,7; 0,6]; n.s. (6 von 100 Pat. der IG mit 1 offenen Ziel weniger zu T1 als KG PatientInnen)

Der Einschluss der PatientInnen erfolgte in sechs stationären und 7 ambulanten Rehabilitationszentren. Nach 20 Monaten wurde die Rekrutierung Ende April 2014 bei 395 PatientInnen vor Erreichen des geplanten Stichprobenumfangs beendet, da der PatientInneneinschluss zum Stagnieren gekommen war. Entsprechend den Vorgaben des Protokolls konnten final 157 PatientInnen der IG und 199 der KG zugeordnet werden. Von den verbleibenden 34 (initialen IG-)PatientInnen lagen keine Informationen vor, die eine Phase III Teilnahme bestätigten, sodass sie von weiteren Analysen ausgeschlossen wurden. Die Phase III Rehabilitation dauerte im Median 8,4 Monate (66 Einheiten). Insgesamt wurden 164 ÄrztInnenfragebögen im Mittel etwa 16 Monate nach Beendigung der Phase II und 228 PatientInnenfragebögen nach 15 (IG) bzw. 16 (KG) Monaten retourniert, wobei die Erhebungszeitpunkte in Einzelfällen beträchtlich streuten. Der Drop out lag damit trotz Interventionen (mehrmaliges Anschreiben, telefonische Kontaktaufnahme) über dem Erwarteten. Für den primären Endpunkt auswertbar waren schließlich 76 IG- und 81 KG-PatientInnen.

Basischarakteristika: Die Pseudorandomisierung durch den vorab definierten Rekrutierungsprozess war weitgehend ‚erfolgreich‘: Die PatientInnen unterschieden sich zu Studienbeginn nur in wenigen Einzelmerkmalen signifikant voneinander (z. B. etwas mehr Angina pectoris Beschwerden und höhere Motivation für die Phase III in IG). Die PatientInnen waren zu 75 % (IG) bzw. 80 % (KG) männlich und im Mittel 62 Jahre alt. Die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse vor der Rehabilitation waren St. p. akutem Koronarsyndrom (IG:29 %; KG:24 %), aortokoronarer Bypassoperation (IG:18 %; KG:24 %), perkutaner Koronarintervention (IG:16 %; KG:20 %) oder anderen Operationen am Herzen (IG:8 %; KG:18 %). 59 % (IG) bzw. 64 % (KG) der PatientInnen wiesen zu Studienbeginn drei offene (= nicht erreichte) Rehabilitationszielkategorien auf, 34 % (IG) bzw. 28 % (KG) sogar vier. Am häufigsten nicht erreicht wurde das Ziel zur Leistungsfähigkeit (Fahrradergometrie; IG:92 %; KG:98 %) und zum Körpergewicht (BMI und/oder Bauchumfang; IG:95 %; KG:94 %), gefolgt vom Blutfett- (Cholesterin und/oder Triglyceride; IG:65 %; KG:64 %) und Blutzucker-Ziel (Nüchternblutzucker und/oder HbA1c; IG:45 %; KG:48 %).

Primärer Endpunkt: Im auf Gruppenunterschiede zu Studienbeginn mittels Propensity Score adjustierten Gruppenvergleich zeigt sich ein nicht signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen IG und KG von -0,06 [-0,7; 0,6] in der Veränderung offener Ziele. Das bedeutet, anschaulich gesprochen, dass durchschnittlich etwa eine/r von zwanzig IG-PatientInnen (6 von 100) am Studienende um ein offenes Ziel weniger hatte, als ein/e KG-PatientIn mit gleichvielen offenen Zielen und gleichen Werten bei den Stratifizierungsmerkmalen zu Studienbeginn. Das stratifizierte Effektmaß Cliff´s Delta beträgt für den primären Endpunkt 0,04[-0,18; 0,26] (die Chance auf ein besseres Ergebnis als unter Kontrollbedingungen beträgt für IG-PatientInnen 52 %, auf ein schlechteres 48 %).

Sekundäre Endpunkte: Von 12 untersuchten klinischen Merkmalen zeigt sich einzig in der Veränderung der Leistungsfähigkeit in Prozent ein nominell signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der IG (Zunahme der Leistungsfähigkeit, stratifiziert: IG +11.4 % (± 15.10) vs. KG +5.08 % (± 14.87), p.strat.=0.008; Cliff's Delta 0.30 [0.07;0.53]). In den verbleibenden sekundären Studienendpunkten (Angst, Depressivität und Lebensqualität, Veränderung der Medikation, Mortalität, Re-Events, Auftreten ischämischer Insulte, Krankenhausaufenthalten, Neupensionierungen und den kardiovaskulären Risikoscores) zeigt sich nur im Bereich der (neuerlichen) stationären Rehabilitationsaufenthalte ein nominell signifikanter Unterschied zugunsten der IG.

Explorative Analysen: Unter Verwendung des Prognosescores zeigt sich, dass auswertbare und nicht auswertbare PatientInnen in der IG eine ähnliche Prognose hatten. In der KG gingen etwas mehr PatientInnen besserer Prognose verloren, sodass der loss to follow up keine Tendenz zu Ungunsten der IG aufweisen dürfte. In Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen T0 und T1 findet sich kein signifikanter Einfluss, ein möglicher Anstieg der offenen Ziele im Zeitverlauf unterscheidet sich nicht zwischen IG und KG. Bei der rein als Diskussionsgrundlage analysierten Betrachtung potenzieller Subgruppen, in welchen unterschiedliche Effekte in IG und KG beobachtet wurden, deuten diese auf größere Effekte z. B. bei Personen mit sehr hoher Motivation, unter 60 Jahren, Frauen, höherem Schulabschluss oder nach erster Reha/Anschlussheilbehandlung hin.

Schlussfolgerung

Auch wenn die Ergebnisse einen geringen, positiver Effekt der Phase III vermuten lassen, konnte in der vorliegenden Studie selbst bei Adjustierung des Signifikanzniveaus (zur Erhaltung der Teststärke von 80 % trotz unterplanmäßiger Fallzahl) kein Hinweis darauf gefunden werden, dass sich der primäre Endpunkt in jenem Ausmaß verändert hat, der im Studienprotokoll als minimal geforderte Nachweisgrenze definiert worden war.

sekundäre Endpunkte:
signifikanter
Gruppenunterschied
zugunsten der IG nur
in Leistungsfähigkeit %
und stat. Re-Rehas

alle anderen Vergleiche
nicht signifikant

explorative Analysen:
loss of follow up dürfte
sich nicht zu Ungunsten
auf IG ausgewirkt haben

tendenziell
schlechtere Ergebnisse
im Zeitverlauf in beiden
Gruppen

kein Hinweis auf
Veränderung des
primären Endpunkts wie
als minimal geforderte
Nachweisgrenze
definiert

Summary

Background

**AUT: outpatient,
6-12 months cardiac
Phase III occasionally
after (mainly inpatient,
4 weeks) Phase II**

**multicentre, prospective
cohort study with
2 groups (with/without
Phase III)**

In Austria, 6 to 12-months outpatient cardiac phase III rehabilitation programmes are currently provided at a few sites. There is a lack of comparative studies on long-term effectiveness of this rehabilitation mode (mainly inpatient phase II programmes followed by the subsequent outpatient phase III compared to no further rehabilitative measures). Therefore the Association of Austrian Health Insurance Providers commissioned the Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment to plan and conduct the scientifically part of a multicentre, prospective cohort study with 2 groups (with/without Phase III) as basis for the effectiveness appraisal. After the publication of the study protocol in 2012 the current report presents the final study results.

Methods

**Question:
Do patients with
unfavourable risk profile
who attend phase III
have at mean less risk
factors out of the target
range compared to
patients without
phase III after
18 months?**

**minimal detectable
group difference:
0,32 risk factors
(out of the target range)**

**450 patients should be
recruited, patient &
doctor questionnaires
at T0 and T1**

Methods were defined in detail in the study protocol. In summary, the primary research question of the study was: Do patients with unfavourable risk profile (at least three out of six risk factor categories out of the rehabilitation target range) who attend an additional phase III program after phase II (IG, intervention group) have at mean less risk factors out of the target range compared to patients without phase III (KG, control group) 18 months after end of phase II? The minimally detectable group difference ($\alpha=0,05$, power 80%, min. of 150 patients per group) was defined as a mean between group difference of 0,32 risk factors out of the target range. Due to the expected drop-out (one third of the patients), 450 Patients should be recruited in 6 in- and 8 outpatient cardiac rehabilitation clinics at the end of phase II (T0). Because of legal constraints, payers did not consider a randomisation as a feasible option. Therefore the recruiting process should at least provide a 'pseudorandomisation' based on a stepwise approach. IG patients agreed to attend a phase III programme (of an average of 9 months) in addition to routine care in the outpatient sector (KG). At baseline (T0) and 18 months thereafter (T1) patients and doctors were asked to answer a questionnaire to report on clinical parameters, anxiety/depression, health-related quality of life etc. The primary hypothesis was tested for significance with a stratified Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. For stratification we used a propensity score. To compare numerical differences between IG and KG we used adjusted differences. We developed a prognostic model to estimate the bias on the primary effect due to potential between group differences in loss of follow up. The study protocol had been approved by the local ethics committees.

Results

**after 20 months
~400 patients recruited**

**mean duration of phase
III 8,4 months, return of
questionnaires after
15-16 months**

**data of 76 IG und
81 KG patients available
for final analysis**

Within 20 months, 6 inpatient and 7 outpatient rehabilitation clinics recruited 395 patients. In April 2014, recruitment was stopped before the planned sample size was reached, because the patient inclusion had stagnated. According to protocol criteria 157 and 199 patients could be assigned to IG and KG, respectively. Due to the lack of confirmed phase III attendance of the remaining 34 (initial IG) patients, we excluded them from further analyses. Mean duration of phase III was 8.4 months (66 units). In total, 164 doctors' and 228 patients' questionnaires were returned 15 to 16 months after T0. Despite intense follow-up (repeated mailing, phone contacts) the drop out was higher than expected. For the analysis of the primary endpoint data of 76 IG and 81 KG patients were available.

Baseline characteristics: Pseudo-randomisation had been successful to a large extent: at T0 patients significantly differed in a few parameters only (e.g., slightly more IG patients with angina pectoris and higher motivation for phase III). The percentage of male patients was 75%(IG) and 80%(KG). Their mean age was 62 years. The most frequent cardiovascular events prior to rehabilitation were St. p. acute coronary syndrome (IG:29%; KG:24%), aortocoronary bypass operation (IG:18%; KG:24%), percutaneous coronary intervention (IG:16%; KG:20%) or other heart surgeries (IG:8%; KG:18%). At baseline, 59%(IG) and 64%(KG) of patients showed 3 risk factor categories out of the target range, 34% (IG) and 28% (KG) even 4. Most often, the 'physical fitness' goal (performance in exercise stress test; IG:92%; KG:98%) and the 'body weight' goal (BMI and/or abdominal girth; IG:95%; KG:94%) had not been reached, followed by the 'blood lipids' goal (cholesterol and/or triglycerides; IG:65%; KG:64%) and the 'blood sugar' goal (fasting blood sugar and/or HbA1c; IG:45%; KG:48%).

Primary endpoint: the mean difference in change of risk factors with respect to the target range, adjusted for group imbalances at T0 by a propensity score stratification, is -0.06 [-0.7; 0.6] (non-significant). Roughly spoken, about one out of twenty IG patients (6 of 100) show one not-reached risk factor goal less at T1 than a KG patient with the same number of not-reached goals and the same stratification characteristics at T0. The stratified effect size Cliff's delta is 0.04[-0.18; 0.26] for the primary endpoint (the chance of a better result for IG patients than under control is 52%, the chance of a worse is 48%).

Secondary endpoints: out of 12 different clinical outcomes only the change in the exercise stress test shows a nominally statistical significant group difference in favour of the intervention (percentual increase, stratified: IG +11.4% (± 15.10) vs. KG +5.08% (± 14.87), p.strat.=0.008; Cliff's Delta 0.30 [0.07;0.53]). Except for inpatient re-rehabilitation stays (fewer in IG) none of the remaining secondary outcomes shows a statistically significant group difference (anxiety, depression, QoL, mortality, re-events, ischaemic strokes, hospital stays, retirement, cardiovascular risk scores).

Explorative analyses: With respect to the prognostic score, there seemed to be no differences between responders and non-responders in IG. In the KG we lost more patients with better prognosis. Therefore the loss of follow up appears not to influence results to the disadvantage of the intervention. There is no significant influence of time between T0 and T1 on the effect. A potential increase in not-reached targets over time does not differ between IG and KG. The analyses of subgroups that might show differing effects in IG and KG (for discussion purposes only) point at higher effects in e.g., patients with very high motivation, <60 years, women, patients with higher education or after the first rehabilitation (directly following an event).

Conclusions

Despite positive trends in some outcomes, the present study could not find any evidence that phase III cardiac rehabilitation results in an effect as defined as minimally detectable in the study protocol (even after an 80%-power conserving adjustment of the significance level, compensating for smaller as planned sample size).

at T0 just a few group differences

$\geq 75\%$ patients male, mean age 62 years

most frequent event prior to reha (N)STEMI: KG 24% bzw. IG 29%

'physical fitness goal' not reached by IG 92% and KG 98% of patients

primary endpoint, mean difference between IG and KG, adjusted: -0,06 [-0.7; 0.6]; n.s. (at T1 6 of 100 IG pat. show one not-reached goal less than KG pat.)

secondary endpoints: significant group differences in favour of IG only in exercise stress test (%) and number of re-rehas, all other comparisons n.s.

explorative analyses: loss of follow should not have caused effects in disadvantage of IG

by tendency, deteriorating results over time in both groups

no evidence of a phase III effect as defined by protocol

1 Einleitung

1.1 Krankheitslast kardiologischer Ereignisse in Österreich

In Österreich sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf Systems nach wie vor die mit Abstand häufigste Hauptgruppe von Todesursachen: 42 % der Sterbefälle (33.137 von 78.252) waren 2014 dieser Gruppe zuzuordnen (Tabelle 1.2-1) [1]. Bei Männern lag der Anteil der an ischämischen Herzkrankheiten (I20-I25) Gestorbenen bei 50,4 % der Todesfälle durch Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (I00-I99; 7.041 von 13.965), bei Frauen bei 37,8 % (7.244 von 19.172) (Tabelle 1.2-2) [2].

2011 waren rund 19 % aller stationären Aufenthalte auf Herz-Kreislauf Erkrankungen zurückzuführen (~440.000 PatientInnen mit entsprechender Haupt- und/oder Nebendiagnose; standardisierte Rate ~3.600 PatientInnen pro 100.000 EinwohnerInnen). Männer und ältere Personen wiesen dabei eine höhere Rate auf, als Frauen bzw. jüngere Personen. Auf ischämische Herzkrankungen (ICD-10-Codes I20–I25) entfielen insgesamt 27 % (~119.600) aller Krankenhausaufenthalte mit Herz-Kreislauf-Erkrankungsdiagnose (bei Männern 33 %, bei Frauen 22 %) [3].

**kardiovaskuläre
Erkrankungen
stellen die häufigste
Todesursache dar**

1.2 Kardiologische Rehabilitation

Im Update 2008 der (2005 erstmals publizierten) ‚Guidelines für die ambulante kardiologische Rehabilitation und Prävention in Österreich‘[4] wird die kardiologische Rehabilitation wie folgt definiert:

Die kardiologische Rehabilitation und Prävention ist die koordinierte Summe der Maßnahmen, die benötigt werden, um die bestmöglichen physischen, psychischen und sozialen Bedingungen zu schaffen, damit Patienten mit chronischer oder auf ein akutes Ereignis folgender kardiovaskulärer Erkrankung aus eigener Kraft ihren gewohnten Platz in der Gesellschaft bewahren oder wiedereinnahmen und durch verbesserte Lebensgewohnheiten das Fortschreiten der Erkrankung begrenzen oder umkehren können.

**kardiologische
Rehabilitation soll die
Wiedereingliederung
in Gesellschaft
gewährleisten**

1.2.1 Kernkomponenten

Sowohl die Europäische Kardiologische Gesellschaft (2010 [5]) als auch die Amerikanische Heart Association (2007 [6]) empfehlen 10 (bzw. 9) Kernkomponenten kardiologischer Rehabilitationsprogramme (Tabelle 1.2-3).

Tabelle 1.2-1: Gestorbene 1970 und 2014 nach Todesursachen (Statistik Austria)

Jahr	Insgesamt	Todesursachen (Pos. Nr. ICD-10)					
		Bösartige Neubildungen (C00-C97)	Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (I00-I99)	Krankheiten der Atmungsorgane (J00-J99)	Krankheiten der Verdauungsorgane (K00-K93)	Sonst. Krankheiten (A00-B99, D01-H95, L00-R99)	Verletzungen und Vergiftungen (V01-Y89)
1970	98.819	19.362	46.692	8.176	5.972	10.907	7.710
	100 %	20 %	47 %	8 %	6 %	11 %	8 %
2014	78.252	20.501	33.137	3.734	2.740	13.883	4.257
	100 %	26 %	42 %	5 %	4 %	18 %	5 %

Tabelle 1.2-2: An Herz-Kreislauf-Erkrankungen Gestorbene 2014 nach Geschlecht (Statistik Austria)

	Grundzahlen		Auf 100.000 der Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Gestorbene insgesamt (A00-Y89)	37.424	40.828	896,1	934,8
Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (I00-I99)	13.965	19.172	334,4	439,0
Bluthochdruck ohne Herzeteiligung (I10, I12, I15)	458	926	11,0	21,2
Bluthochdruck mit Herzkrankheit (I11)	800	1.772	19,2	40,6
Bluthochdruck mit Herz- und Nierenkrankheit (I13)	228	447	5,5	10,2
Ischämische Herzkrankheiten (I20-I25)	7.041	7.244	168,6	165,9
Akuter Myokardinfarkt (I21-I22)	2.625	1.929	62,9	44,2
Andere Herzkrankheiten (I30-I33, I39-I52)	2.291	3.825	54,9	87,6
Hirngefäßkrankheiten (I60-I69)	1.904	3.040	45,6	69,6

Tabelle 1.2-3: Kernkomponenten kardiologischer Rehabilitation

Europäische Gesellschaft für Kardiologie, 2010 (Europa) [5]	American Heart Association, Balady 2007 (USA) [6]
Anamnese/Eingangsuntersuchung	Anamnese/Eingangsuntersuchung
Ernährung/Ernährungsberatung	Ernährungsberatung
Lipid-Management	Lipid-Management
Blutdrucküberwachung	Blutdruckmanagement
Raucherentwöhnung	Raucherentwöhnung
Gewichtsmanagement	Gewichtsmanagement
*	Diabetes Management
Psychosoziales Management	Psychosoziales Management
Beratung zur körperlichen Aktivität	Beratung zur körperlichen Aktivität
Bewegungstraining	Bewegungstraining

* Diabetes Management war im Statement von 2003 [7] noch enthalten, dafür wurde damals die Ernährungsberatung nicht explizit erwähnt.

1.2.2 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit [8] der kardiologischen Rehabilitation (allgemein) wurde mittlerweile so umfassend untersucht, dass 2014 bereits ein „Overview of Cochrane Reviews“ zum Thema veröffentlicht wurde. Die eingeschlossenen 6 Übersichtsarbeiten berichteten von 148 randomisiert, kontrollierten Studien mit ~98.000 PatientInnen. Im Vergleich zur Routineversorgung hatte die bewegungs-basierte kardiologische Rehabilitation bei PatientInnen mit geringem kardiovaskulärem Risiko nach Myokardinfarkt, perkutaner Koronarintervention (PCI) oder bei Herzinsuffizienz keinen Einfluss auf die Mortalität, verminderte aber Krankenhausaufenthalte und verbesserte die Lebensqualität. Psychologische und Schulungs-basierte Interventionen alleine hatten keinen/kaum Einfluss auf Mortalität und Morbidität, führten aber möglicherweise zu einer verbesserten Lebensqualität. ‚Home-based‘-Rehaprogramme waren hinsichtlich der Lebensqualitätsverbesserung und auch hinsichtlich der Kosten vergleichbar mit Zentrums-basierten Programmen. Ausgewählte Interventionen vermögen die Teilnehmerate an Rehaprogrammen zu steigern. Zu Maßnahmen, welche die Adhärenz steigern könnten, existiert aktuell nur eine schwache Evidenzbasis.

Neben diesem zukünftigen Forschungsfeld weisen die AutorInnen des Overviews darauf hin, dass zukünftige Studien die Praxisrealität besser abbilden sollten und auch PatientInnen mit höherem kardiovaskulärem Risiko einschließen sollten. *„Future RCTs of cardiac rehabilitation need to ... reflect the real world practice better including the recruitment of higher risk people and consideration of contemporary models of cardiac rehabilitation delivery, ...”*

Wirksamkeit der kardiologischen Reha generell umfassend untersucht

Cochrane Overview AutorInnen weisen auf die Notwendigkeit hin, auch die Praxisrealität abzubilden und PatientInnen mit höherem kardiovaskulärem Risiko zu berücksichtigen

1.2.3 Österreich

Phasen der kardiologischen Rehabilitation

Phase I der kardiologischen Rehabilitation erfolgt im Krankenhaus, in Form der Frühmobilisation nach einem Akutereignis. Die Dauer der Phase-I-Rehabilitation ist erkrankungsabhängig. Beim unkomplizierten Hinterwandinfarkt beträgt die Dauer der Phase-I-Rehabilitation meist nur 3 bis 5 Tage.

Phase I: Akutversorgung

**Phase II:
Implementierung
nachhaltiger Lebensstil-
modifikationen
stationär oder ambulant**

Phase II der kardiologischen Rehabilitation erstreckt sich über 4-6 Wochen und wird in Österreich meist stationär, in bestimmten Fällen aber auch ambulant durchgeführt. Ziel der Phase II ist es, nachhaltige Lebensstilmodifikationen zu implementieren.

**Phase III: Etablierung
der Langzeitsekundär-
prävention; ambulant,
wohntnahe**

Die Phase III findet immer außerhalb einer stationären Rehabilitationseinrichtung berufsbegleitend, wohnort- und arbeitsplatznahe statt. Die Dauer beträgt 6 bis 12 Monate. Ziel der Phase-III-Rehabilitation ist die Vorstellung und Etablierung von Maßnahmen zur Langzeitsekundärprävention, die PatientInnen eigenverantwortlich im Anschluss an Phase III lebenslang durchführen sollen.

**Phase IV:
eigenverantwortliche
Weiterführung, ev.
Selbsthilfe, Sportvereine
etc.**

Phase IV entspricht der Langzeitsekundärprävention, die PatientInnen eigenverantwortlich durchführen sollen. PatientInnen sollen das in den vorherigen Phasen erworbene Wissen soweit umsetzen können, dass wesentliche Lebensstilfaktoren dauerhaft verbessert werden und ein entsprechendes körperliches Trainingsprogramm lebenslang beibehalten wird. In dieser Phase finden PatientInnen z. B. Unterstützung bei Selbsthilfegruppen oder in Sportvereinen.

Stationäre Phase II

**2010: ~18.500
Aufenthalte in
stationären Herz-
Kreislauf-
Rehabilitationszentren**

Laut Rehabilitationsplan 2012 [9] wurden im Jahr 2010 18.503 stationäre Aufenthalte in Rehabilitationszentren verzeichnet (Vgl. 2000: 14.746), was einer Gesamtanzahl von 454.017 Belagstagen entspricht. Bei zumindest in den letzten Jahren relativ konstanter Belagsdauer (2003: 25,7 Tage; 2005: 25,5 Tage, 2010: 24,5 Tage), spiegelt sich der Anstieg der Tage/Aufenthalte in der steigenden Anzahl an Bettenäquivalenten, die in Österreich für die kardiologische Rehabilitation zur Verfügung stehen, wider (2003: 1.185; 2010: 1.336). Siehe Tabelle 1.2-4.

Tabelle 1.2-4: Stationäre Rehabilitationseinrichtungen in Österreich (2010) mit Leistungsschwerpunkt Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Krankenanstalt	Bezeichnung	Träger	Status	BÄ-HKE
Bad Tatzmannsd REHABZ	Sonderkrankenanstalt Bad Tatzmannsdorf	PVA	SVT	159
Althofen SKA-HERZ	Sonderkrankenanstalt Althofen für Herz-Kreislauf-Rehabilitation	Privat	VP	86
Felbring REHABZ	Sonderkrankenanstalt Felbring	PVA	SVT	114
Hochegg REHABZ	Sonderkrankenanstalt Hochegg	PVA	SVT	132
Groß Gerungs SKA	Herz-Kreislauf-Zentrum Groß Gerungs	Privat	VP	222
Bad Hall HKZ	Klinikum Bad Hall für Herz-Kreislauf- und neurologische Rehabilitation	SVB/Privat	PPP	91
Bad Ischl SKA	Herz-Kreislauf-Zentrum Bad Ischl	SVGW	SVT	112
Bad Schallerbach SKA	Rehabilitationszentrum Austria	BVA	SVT	93
Saalfelden REHABZ	Sonderkrankenanstalt Saalfelden	PVA	SVT	49
Großgmain REHABZ	Sonderkrankenanstalt Großgmain	PVA	SVT	107
St Radegund REHABZ	Sonderkrankenanstalt St. Radegund	PVA	SVT	135
Münster REHABZ	Rehabilitationszentrum Münster	Privat	VP	71
Montafon REHABZ	Reha-Klinik Montafon	Privat	VP	48

REHABZ ... Rehabilitationszentrum, SKA ... Sonderkrankenanstalt, HKZ ... Herz-Kreislauf-Zentrum, PVA ... Pensionsversicherungsanstalt, SVB ... Sozialversicherungsanstalt der Bauern, SVGW ... Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft, SVT ... Sozialversicherungsträger, VP ... Vertragspartner; BÄ-HKE ... Bettenäquivalente Herz-Kreislauf-Erkrankungen [9]

Ambulante Phase II und Phase III

Die österreichische Kardiologische Gesellschaft [10] definierte bereits 2005 in ihren Guidelines für die ambulante kardiologische Rehabilitation und Prävention Inhalte, Umfang und benötigte räumliche und personelle Ressourcen des Rehabilitationsprogramms und dessen zeitliche Abläufe.

**Guidelines
für ambulante
Rehabilitation 2005
veröffentlicht/
Update 2008**

Indikationen und Kontraindikationen für die ambulante kardiologische Rehabilitation

Im Update der Guidelines 2008 [4] wurden folgende Indikationen für eine ambulante kardiologische Rehabilitation definiert (in der ersten Version der Guidelines 2005 [11] wurden nur die ersten 5 Indikationen als „Klasse I-gesicherte Indikationen“ definiert, während bei den verbleibenden Indikationen kein Konsens unter den ExpertInnen herrschte):

**Indikationen für
ambulante Reha
definiert**

- ✧ Zustand nach akutem Koronarsyndrom (ST- Elevated Myocardial Infarction – STEMI)
- ✧ Zustand nach aortokoronarer Bypassoperation
- ✧ Zustand nach anderen Operationen am Herzen und an den großen Gefäßen
- ✧ Zustand nach Herz- oder Lungentransplantation
- ✧ Chronische Belastungsherzinsuffizienz (NYHA-Stadium II, III)
- ✧ Zustand nach akutem Koronarsyndrom (NSTEMI)
- ✧ PatientInnen nach einer PCI
- ✧ PatientInnen mit stabiler koronarer Herzkrankheit
- ✧ Pulmonale Hypertonie
- ✧ PAVK (Claudicatio intermittens)
- ✧ Prävention bei motivierbaren HochrisikopatientInnen (z. B. mit einem 10-Jahresrisiko für ein letales kardiovaskuläres Ereignis von über 5 % nach dem SCORE-System bzw. für ein koronares Ereignis von über 20 % nach dem PROCAM-Score, z. B. DM II und andere atherosklerotische Äquivalenzerkrankungen)
- ✧ Zustand nach elektrophysiologischer Intervention
- ✧ PatientInnen nach Implantation eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators
- ✧ PatientInnen mit hämodynamisch stabiler Arrhythmie, Zustand nach anhaltender Kammertachykardie oder nach Herzstillstand

Die bereits 2005 [11] definierten Kontraindikationen wurden (mit Ausnahme geringfügiger Formulierungsänderungen) 2008 [4] bestätigt:

**Kontraindikationen
für ambulante Reha
formuliert**

- ✧ Instabile Angina pectoris
- ✧ Ruheherzinsuffizienz
- ✧ Floride Endomyokarditis oder andere floride Infektionen
- ✧ Rezente Pulmonalarterienembolie oder Phlebothrombose
- ✧ Hämodynamisch instabile Arrhythmien
- ✧ Kritische Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes
- ✧ Patienten, die aufgrund körperlicher, psychischer oder geistiger Gebrechen kardiologisch nicht rehabilitierbar sind

Ziele aus den Guidelines für ambulante kardiologische Rehabilitation

Ziele ambulanter Reha definiert:	In den Guidelines für ambulante kardiologische Rehabilitation [4] sind folgende Ziele definiert:
	<i>Rauchen</i>
Nichtrauchen	Vollständige Aufgabe des Rauchens (folgend den Standards für die Raucherentwöhnung herausgegeben von der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie).
	<i>Ernährung</i>
Ernährungsumstellung	Mediterrane Kost folgend den Empfehlungen des AHA Science Advisory and Coordinating Committee.
	<i>Körperliche Aktivität</i>
erhöhte körperliche Aktivität und Leistungsfähigkeit	Energieumsatz durch körperliche Aktivität: > 2.000 kcal/Woche, die sich wie folgt zusammensetzen sollen: <ol style="list-style-type: none"> a. Tägliche körperliche Aktivität von 30 Minuten (z. B. berufliche körperliche Tätigkeiten, Fußmärsche, Treppensteigen, Spaziergänge oder Fahrradfahren statt Autofahren, Gartenarbeit), in Summe ca. 1.000 kcal. b. 2 Stunden wöchentlich strukturiertes Ausdauertraining (3 × 40 min), in Summe ca. 800 kcal mit dem zusätzlichen Ziel der Verbesserung der VO₂-max um > 20 % bzw. der Leistungsfähigkeit am Fahrradergometer auf 100–120 % des tabellarischen Sollwertes. c. 1 Stunde Muskelhypertrophietraining pro Woche (2 × ½ Stunde), in Summe 200 kcal zur Vermehrung der Muskelmasse und Verbesserung der Muskelkraft.
	<i>Psychosoziales Befinden und Lebensqualität</i>
Verminderung von Angst/Depressivität, Erhöhung der LQ	<ol style="list-style-type: none"> a. <i>Abbau von Ängstlichkeit und Depressivität:</i> HADS-Score jeweils < 8 b. <i>Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</i> MacNew Global Score Zunahme um > 0,5.
	<i>Körperfett</i>
Gewichtsreduktion	<ol style="list-style-type: none"> a. <i>Körperfettanteil:</i> Erreichen eines Körperfettanteiles von < 20 % bei Männern und < 25 % bei Frauen gemessen mit einer standardisierten Messmethode. b. <i>Körperfettverteilung:</i> Elimination der abdominellen Adipositas: BU < 102 cm bei Männern und < 89 cm bei Frauen. c. <i>bei Übergewicht:</i> Initiales Ziel ist eine Gewichtsreduktion von –10 %; in der Folge erstrebenswert ist das Erreichen des Normalgewichtes: BMI < 25
	<i>Fettstoffwechsel</i>
Optimierung des Lipid- und ...	Erreichen eines definierten Zielbereiches: LDL < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl bei koronaren Hochrisikopatienten und der Triglyzeride < 150 mg/dl.
	<i>Zuckerstoffwechsel</i>
... Zuckerstoffwechsels	Erreichen eines venösen nüchtern BZ < 110 mg/dl; HbA1C < 6,5 % Hbl.

Blutdruck

Erreichen eines definierten Zielbereiches: < 140/90 bzw. 130/80 bei zusätzlichen Risikofaktoren besonders Diabetes mellitus und/oder chronischer Niereninsuffizienz = GFR < 60 ml/min.

Blutdrucksenkung

Medikamentöse Sekundärprävention

Die Medikation soll unter Abwägung von Indikation und Kontraindikation wie folgt zusammengesetzt werden:

entsprechende „Kardiomedikation“

- a. ASS und/oder indikationsbedingt Clopidogrel
- b. Betablocker
- c. ACE-Hemmer oder A-II-Rezeptorblocker
- d. Statin

Teilnahme an ambulanter Rehabilitation

Wie viele Patientinnen aktuell an ambulanten kardiologischen Phase II bzw. III Programmen teilnehmen, ist nicht öffentlich zugänglich. Im Rehabilitationsplan von 2012, welcher erstmals entsprechende zahlen beinhaltet (von 2010; Tabelle 1.2-5), ergibt sich ein unvollständiges Bild.

Anzahl an PatientInnen in ambulanter Reha (zumindest im letzten Rehaplan) noch nicht vollständig erfasst

Damals waren 3 SV-eigene, je 1 Zentrum mit „Abrechnungsvereinbarung“ bzw. Einzelvertrag und 10 Zentren mit ‚Rahmenverträgen‘ gelistet. Diese hatten insgesamt 800 abgeschlossenen Phase II und knapp 1.300 Phase III Rehaverfahren angegeben (wobei von letzteren 560 allein von der Wiener PVA-eigenen Einrichtung erbracht wurden).

Tabelle 1.2-5: Ambulante Rehabilitationseinrichtungen in Österreich (2010), die eine kardiologische Phase II bzw. Phase III Rehabilitation anbieten (Stand 2010)

Name der Einrichtung	Ort	Status	Phase II	n	Phase III	n
Ambulatorium für Herz-Kreislauf-Rehabilitation	Klagenfurt	RV	ja	k.A.	ja	k.A.
Institut für Präventiv- und angewandte Sportmedizin (IPAS)	Krems	RV	ja	k.A.	ja	7
Cardiomed. Kardiologisches Rehabilitationszentrum GmbH	Linz	RV	ja	190	ja	139
Zentrum für ambulante kardiologische Rehabilitation	Steyr	AV	ja	0	ja	11
Institut für Präventiv- und Rehabilitationsmedizin Cardi-Vital-Wels	Wels	RV	ja	160	ja	101
Universitätsinstitut für rehabilitative und präventive Sportmedizin	Salzburg	RV	Ja	24	ja	9
Ambulatorium Nord	Salzburg	RV	ja	26	ja	35
Physikalisches Ambulatorium & Ambulante kardiologische Rehabilitation der Stadtwerke Bruck a.d. Mur	Bruck/Mur	RV	ja	80	ja	55
ZARG-Zentrum für ambulante Rehabilitation und Physiotherapie GmbH	Graz	RV	ja	128	ja	152
Zentrum für ambulante Rehabilitation der PVA Graz	Graz	SV-EE	ja	k.A.	ja	k.A.
Institut für nichtinvasive Kardiologie und Hypertonie	Mitterdorf	RV	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
REHAMED Tirol GmbH	Innsbruck	EV	ja	0	ja	0
Reha Sport Institut	Feldkirch	RV	ja	122	ja	144
Zentrum für ambulante Rehabilitation der PVA	Wien	SV-EE	ja	70	ja	560
Gesundheitszentrum der SVA	Wien	SV-EE	nein	-	ja	79

SV-EE ... Sozialversicherungseigene Einrichtung, RV ... Rahmenvertrag, n ... Anzahl abgeschlossener Rehabilitationsverfahren 2010 [9]

1.3 Vorarbeiten des LBI-HTA

Literaturarbeiten

2008:
Literaturarbeiten zu
Evaluationsindikatoren
und Wirksamkeit
ambulanter Reha

Im ersten und zweiten Teil des Projektes „Ambulante Kardiologische Rehabilitation“ wurden 2008 Indikatoren identifiziert, die sich für die Evaluation der Prozess- und Ergebnisqualität ambulanter kardiologischer Rehabilitation eignen, geeignete Methoden beziehungsweise Instrumente für die Prozess- und Ergebnismessung dargestellt, und eine vergleichende Analyse unterschiedlicher Rehabilitationsmodelle der Phase II, sowie eine Effektivitätsanalyse von Phase-III-Interventionen durchgeführt [12].

Retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Routinedaten

2010:
retrospektive
Kohortenstudie auf
Basis von Routinedaten

Da die damalige internationale Studienlage aufgrund des Vergleichs sehr heterogener Phase-III-Programme mit der österreichischen Routineversorgung keine allgemeinen, sicheren Rückschlüsse auf deren Effektivität zuließ, wurde 2010 auf Basis von Routinedaten der österreichischen Sozialversicherung eine retrospektive Kohortenstudie zur Phase III Rehabilitation durchgeführt [13, 14]. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt etwas besseren Ergebnisse der InterventionsgruppenpatientInnen konnten aufgrund des nicht randomisierten retrospektiven Studiendesigns, welches systematische Gruppenunterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn nicht ausschloss, sowie aufgrund der eingeschränkten Datenqualität bzw. des erheblichen Anteils fehlender Daten nicht kausal auf die Intervention zurückgeführt werden.

Darlegung von Optionen für eine prospektive Studie

2011:
Darlegung von
Optionen für
prospektive Studie

Daraufhin wurden 2011 Optionen zur Durchführung einer prospektiven Kardiorehabilitationsstudie erarbeitet [15]. Dabei wurden von März 2010–März 2011 sowohl mit VertreterInnen des Auftraggebers (HVB), der Kostenträger (Pensionsversicherungsanstalt und Krankenversicherungen), sowie der AGAKAR als Leistungsanbieter der zu evaluierenden Intervention zahlreiche Gespräche u. a. zur Zieldefinition einer möglichen Studie, aber auch zu organisatorischen Rahmenbedingungen durchgeführt.

Randomisierung wurde
von Kostenträgern
aufgrund „gesetzlicher
Rahmenbedingen“
als undurchführbar
erachtet

Zu diesem Zeitpunkt wurde von Seiten der Kostenträger betont, dass PatientInnen aufgrund bestehender gesetzlicher Rahmenbedingungen eine Leistung, auf die sie theoretisch Anspruch hätten, (auch im Rahmen einer Studie) nicht verwehrt werden könne und damit eine Randomisierung nicht möglich wäre. Daher wurde diese Option eines „idealen“ Studiendesigns (mit welchem systematische Unterschiede zwischen den Gruppen, die das Ergebnis verzerren könnten, weitgehend hätten ausgeschlossen werden können und welches eine kausale Interpretation des Ergebnisses zugelassen hätte) im weiteren Verlauf der Projektplanung nicht weiter diskutiert.

Potenzielle Endpunkte und Stichprobenumfang

Einholen von
„Wünschen“ des HVB/der
AGAKAR für Outcome-
parameter zur Wirksam-
keitsüberprüfung

Zur Auswahl geeigneter Ergebnisparameter wurden bereits im Jahr 2010 Auftraggeber (HVB) und AGAKAR in gesonderten Gesprächen ersucht, ihre Wünsche bezüglich der zu wählenden Outcomeparameter darzustellen („Woran kann/soll man der Erfolg der Phase III beurteilen?“).

Von Seiten des HVB wurden alle Endpunkte, die bereits in der retrospektiven Studie verwendet wurden, als mögliche Outcomes genannt. Von Seiten der AGAKAR wurde am 13.7.2010 ein schriftlicher Vorschlag der zu erfassenden Daten dem LBI-HTA übermittelt. Diese sollten zur Risikoabschätzung¹ die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent, das Vorliegen eines Diabetes mellitus bzw. einer Hypertonie, sowie die „packyears“ (Rauchen) umfassen. Als weitere, zu erfassende Daten wurden genannt:

- ✧ Biometrische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht)
- ✧ Körperliche Leistungsfähigkeit (Fahrradergometrie) in Watt
- ✧ gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebogen)
- ✧ Ängstlichkeit und Depressivität (Fragebogen)
- ✧ Blutdruck in Ruhe
- ✧ Laborparameter: Cholesterin, HDL- Cholesterin, LDL- Cholesterin, Triglyceride, nüchtern Blutzucker, HbA1c
- ✧ Aktueller Raucherstatus (ja/nein)

Weder von Seiten des HVB noch von Seiten der AGAKAR wurden Präferenzen zur Wahl eines primären Endpunktes geäußert oder allgemein eine Priorisierung der Endpunkte vorgenommen.

Danach wurden auf Basis der verfügbaren Literatur und Daten der retrospektiven Studie für alle potentiellen Endpunkte, zu welchen Ausgangswerte vorhanden waren, Powerberechnungen für unterschiedliche Stichprobengrößen und unter variierenden Effektannahmen durchgeführt. Dabei wurden Annahmen über die Ausgangssituation aus den vorangehenden Studien abgeleitet um, abhängig von den festgelegten Stichprobenumfängen abschätzen zu können, ob medizinisch plausible Effektstärken mit akzeptabler Teststärke (üblicherweise 80 %) statistisch gesichert werden können. Da der Stichprobenumfang nicht nach Belieben festgelegt werden konnte, stand der konventionelle Weg, zuerst erwartete Effektstärken festzulegen und daraus, unter Fixierung von Signifikanzniveau und Mindestteststärke die notwendigen Stichprobenumfänge zu errechnen, nicht offen. Andererseits standen prinzipiell verschiedene potentielle Wirksamkeitskriterien zur Auswahl, sodass auch Praktikabilitätsabwägungen einfließen konnten.

Bei den Powerberechnungen zu den einzelnen Zielen aus den Guidelines für ambulante Rehabilitation zeigte sich, dass für einige potentielle Endpunkte das Darstellen von Unterschieden möglich gewesen wäre (z. B. Verringerung des RaucherInnenanteils, Verbesserung der prozentuellen Leistungsfähigkeit/Ergometrie, Reduktion des Bauchumfangs oder des systolischen Blutdrucks). Andere potentielle Endpunkte hätten einer nicht zu erwartenden (da Ziele meist Ende Phase II bereits erreicht, z. B. Angst/Depressivität) und/oder unrealistischen Verbesserung (Reduktion der Cholesterinquotienten um 100 %, oder Verbesserung der Lebensqualität statt der angestrebten 0,5 Punkte um > 7,7 Punkte) bedurft, um statistische Signifikanz zu erzielen. Bei jenen Endpunkten, die statistische Signifikanz erreichen hätten könnten, stellte sich jedoch die Frage nach der klinischen Relevanz dieser nachweisbaren Gruppenunterschiede, da z. B. eine Absenkung der Werte unter die Zielwerte notwendig gewesen wäre (z. B. bei BMI, Cholesterin oder Triglyceriden) oder die nachweisbaren Gruppenunterschiede gering gewesen wären (z. B. Reduk-

**von beiden Seiten:
keine Priorisierung**

**Durchführung
zahlreicher
Powerberechnungen**

**Gruppenunterschiede
wären bei einigen
Einzelzielen
nachweisbar, bei
anderen nicht zu
erwarten/unrealistisch**

**doch:
klinische Relevanz
fraglich**

**Einzelziel kann
umfassendes Phase III
Programm nicht
abbilden**

¹ Mit Ausnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden schließlich alle genannten Risikofaktoren zum Einschluss- und Nachbeobachtungszeitpunkt der prospektiven Studie erhoben.

tion des Blutzuckers oder des systolischen Blutdrucks um 3-4 mg/dl bzw. mmHg). Daher (und da ein willkürlich herausgegriffenes Einzelziel als primärer Endpunkt kaum geeignet erschien, um die Effekte der Phase III umfassend abbilden zu können), empfahlen wir, dass keines der Einzelziele als primärer Endpunkt einer prospektiven Phase III Studie herausgegriffen werden sollte.

Auch für andere, in der retrospektiven Studie [13, 14] verwendete Endpunkte wurden Powerberechnungen durchgeführt. Dabei zeigte sich jedoch, dass nur bei der Rehospitalisierungsrate eine geringe Reduktion bereits einen nachweisbaren Effekt hätte zeigen können. Da in einer der Auswertungen der retrospektiven Studie die Reevents (vorwiegend Revaskularisierungsmaßnahmen) jedoch in der IG sogar höher waren als in der KG [13], erschien dieser Nachweis unrealistisch. Eine Verringerung der Neupensionierungsrate um ein Viertel und die Senkung der Mortalität auf „Unsterblichkeit“ in der IG erschienen unwahrscheinlich bzw. unmöglich.

Überlegungen zu Einschlusskriterien

bei Einschluss von PatientInnen mit ungünstigem Risikoprofil stärkere Effekte zu erwarten

Die Überlegung des ausschließlichen Einschlusses von PatientInnen mit ungünstigem Risikoprofil am Ende der Phase II Rehabilitation basiert darauf, dass die Powerberechnungen für das zu erwartende Gesamtkollektiv der Phase III PatientInnen auf Basis der maximal zu erzielenden PatientInnenanzahl pro Gruppe (limitiert durch die derzeitige Inanspruchnahme der Phase III Rehabilitation und der Kapazitäten der Vertragspartnerzentren) und der limitierten maximalen Beobachtungszeit kaum klinisch und EntscheidungsträgerInnen-relevante Gruppenunterschiede erwarten ließen.

vorerst wurden 5 Risikokategorien zur Berücksichtigung beim Einschluss angedacht (Körpergewicht, Blutfette, Blutzucker, Blutdruck, RaucherInnenstatus)

Bei PatientInnen mit „hohem Rehabilitationsbedarf“ wurde ein stärkerer Effekt der Phase-III erwartet, sodass auch bei geringeren Stichprobenumfängen eine faire Chance (Teststärke von 80 %) bestand, einen medizinisch relevanten Effekt, so er tatsächlich vorhanden war, zu belegen. Ursprünglich wurden 5 Rehaziel(Risiko)kategorien (Körpergewicht, Blutfette, Blutzucker, Blutdruck, RaucherInnenstatus)² vorgeschlagen, aus welchen die geforderten „offenen“ (nicht erreichten Rehazielen zu Studienbeginn/Ende Phase II zusammengesetzt sein sollten, da diese nicht nur definierten Rehazielen entsprachen, sondern da deren Werte/Informationen auch routinemäßig für alle PatientInnen Ende der Phase II verfügbar sein sollten, um nach potentiellen StudienpatientInnen screenen zu können. Die „Nicht-Erfüllung von Rehazielkategorien“ wurde gegenüber der Nicht-Erfüllung von Einzelzielen als Einschlusskriterium bevorzugt, da so sichergestellt sein sollte, dass die offenen Einzelziele aus verschiedenen Kategorien stammten und damit weitgehend voneinander unabhängig sein sollten (z. B. BMI/Bauchumfang als Einzelziele in der Kategorie Körpergewicht).

Diskussion der Optionen mit HVB, PVA, AGAKAR und ärztlichen LeiterInnen der stationären Rehasentren
->Version 01 des Studienprotokolls Frühjahr 2012

² Die (Veränderung der) Leistungsfähigkeit wurde schließlich als zu berücksichtigende Rehazielkategorie auf Wunsch der AGAKAR ergänzt.

Studienprotokoll

Nach weiteren Projektgruppensitzungen mit VertreterInnen des HVB, der PVA, der AGAKAR, sowie der ärztlichen Leiter der teilnehmenden stationären Rehabilitationseinrichtungen wurde im Frühjahr 2012 die erste Version des Studienprotokolls erstellt. Im Sommer 2012 fanden in allen teilnehmenden stationären Rehabilitationszentren (unter Teilnahme von VertreterInnen der regionalen ambulanten Zentren) Informationsveranstaltungen zur Studie statt. Um wichtige Anregungen, die vor Ort geäußert wurden zu berücksichtigen, wurde im September 2012 die überarbeitete, finale Version des Studienprotokolls am Dokumentenserver des LBI-HTA [16] online gestellt und kurz darauf auch als online Supplement im Journal für Kardiologie [17] veröffentlicht.

**nach
Infoveranstaltungen in
teilnehmenden Zentren
Überarbeitung
-> finale Version
Sept 2012**

2 Methoden

2.1 Studiendesign und primäre Fragestellung

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit zwei Vergleichsgruppen (mit/ohne Phase III Rehabilitation).

Die primäre Fragestellung der Studie lautet, ob PatientInnen mit ungünstigem Risikoprofil (mindestens drei offene Rehaziele in sechs Rehazielkategorien), die nach Beendigung der Phase II Rehabilitation an einem additiven Phase III Rehabilitationsprogrammen teilnehmen (IG/Interventionsgruppe), 18 Monate nach Beendigung der Phase II Rehabilitation im Vergleich zu PatientInnen ohne anschließender Phase III (KG/Kontrollgruppe) im Mittel weniger offene (= nicht im Zielbereich befindliche) Rehabilitationsziele haben.

multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit zwei Vergleichsgruppen (mit/ohne Phase III)

2.2 PatientInnenrekrutierung

2.2.1 Teilnehmende Zentren

Der Einschluss der PatientInnen sollte in sechs stationären und 8 ambulanten Rehabilitationszentren (siehe Abbildung 2.2-1). Er begann im September 2012 und war ursprünglich für 9 Monate geplant.

Beginn Sept. 2012, ursprünglich geplant für 9 Monate

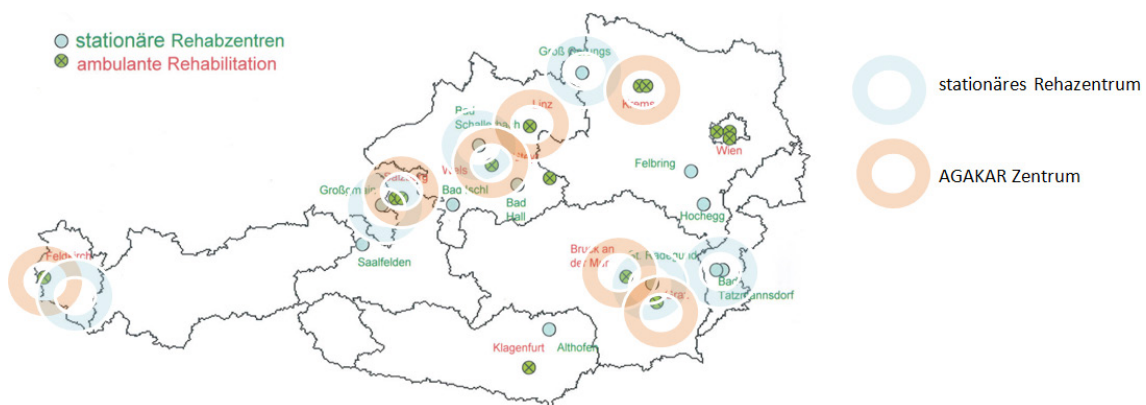


Abbildung 2.2-1: Teilnehmende Rehabilitationszentren

stationäre Rehabilitationszentren: Reha-Zentrum Kurhaus Austria der BVA, Bad Schallerbach, SKA-RZ Bad Tatzmannsdorf, SKA-RZ St. Radegund, SKA-RZ Großgmain, Herz-Kreislauf-Zentrum Großgerungs, Reha-Klinik Montafon, Schruns;
ambulante Rehabilitationszentren: Institut für Präventiv- und angewandte Sportmedizin (IPAS) des Landeskrankenhauses Linz, Institut für Präventiv und Rehabilitationsmedizin Cardio Vital Wels, ZARG – Zentrum für ambulante Rehabilitation Graz, Physikalisches Ambulatorium & ambulante Kardiologische Rehabilitation der Stadtwerke Bruck an der Mur GmbH, Ambulatorium Nord Salzburg, Institut für Sportmedizin des Landes Salzburg, Reha-Sport-Institut Feldkirch

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

„Pseudorandomisierung“ durch mehrstufigen Rekrutierungsprozess

Der Rekrutierungsprozess sollte einer Randomisierung so nahe wie möglich kommen und Gruppenunterschiede zu Studienbeginn möglichst minimieren. PatientInnen sollten daher konsekutiv, anhand eines stufenweisen Vorgehens auf Erfüllung der Einschlusskriterien gescreent werden (siehe Abbildung 2.2-2).

Ausschluss bei Kontraindikationen für ambulante Reha

PatientInnen durften nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie absolute oder relative Kontraindikationen für eine ambulante kardiologische Rehabilitation aufwiesen (siehe [16]).

Einschlusskriterien:

Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten PatientInnen (IG und KG):

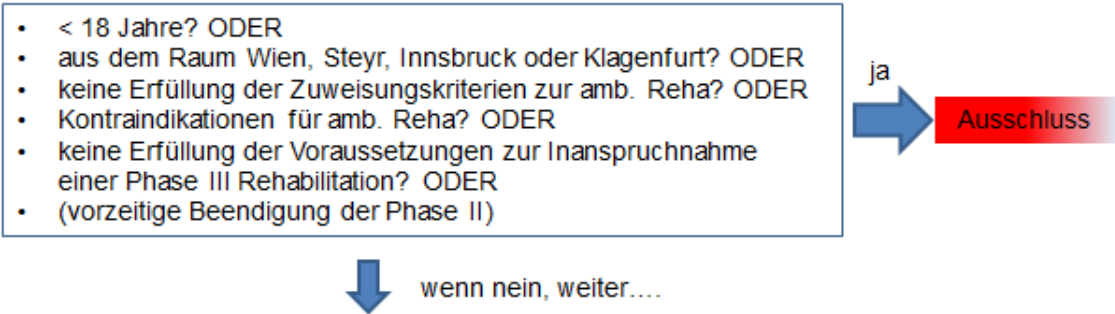
Phase II planmäßig beendet, >18 Jahre, Erfüllung der Voraussetzungen zur Inanspruchnahme ambulanter Reha sowie der Zuweisungskriterien, ungünstiges Risikoprofil, für Phase III motiviert und zur Teilnahme bereit

- ✧ das **Phase II** Rehabilitationsprogramm in einem der vierzehn teilnehmenden ambulanten bzw. stationären Rehabilitationszentren planmäßig **abgeschlossen** haben,
- ✧ **älter als 18** Jahre sein,
- ✧ die **Voraussetzungen zur Inanspruchnahme** der Phase III Rehabilitation **erfüllen** (siehe Studienprotokoll [16]),
- ✧ die **Zuweisungskriterien** zur ambulanten kardiologischen Rehabilitation **erfüllen** (= Klasse I und II Indikationen zur ambulanten Reha, siehe Studienprotokoll [16]),
- ✧ prinzipiell **an weiterführenden Rehamaßnahmen interessiert** sein,
- ✧ der **Studienteilnahme zustimmen** (unterschriebene **Einverständniserklärung**),
- ✧ und schließlich ein definiertes, **erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen** (d. h. mindestens drei der sechs definierten Risikokategorien (**Körpergewicht, Blutfette, Blutzucker, Blutdruck, RaucherInnenstatus, Leistungsfähigkeit**) „offen“ haben (= Ziel nicht erreicht), siehe Abbildung 2.2-2)

C2 Aktuelle klinische Untersuchung und Laborbefund					
Kategorie			Im Zielbereich	Außerhalb des Zielbereichs	mind. ein Wert je Kategorie außerhalb des Zielbereichs
1	Leistungsfähigkeit %	siehe C1	<input type="checkbox"/> >=100 %	<input type="checkbox"/> <100%	<input type="checkbox"/> ja
2	Blutdruck systolisch	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mmHg	<input type="checkbox"/> <140 mmHg	<input type="checkbox"/> >=140 mmHg	<input type="checkbox"/> ja
	Blutdruck diastolisch	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mmHg	<input type="checkbox"/> <90 mmHg	<input type="checkbox"/> >=90 mmHg	
	Gesamtcholesterin	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl			
	HDL-Cholesterin	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl			
3	LDL-Cholesterin	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl: - PatientIn mit sehr hohem Risiko oder	<input type="checkbox"/> <70 mg/dl oder	<input type="checkbox"/> >=70 mg/dl oder	<input type="checkbox"/> ja
		- PatientIn mit hohem Risiko oder	<input type="checkbox"/> <100 mg/dl oder	<input type="checkbox"/> >=100 mg/dl	
		- PatientIn mit geringem/moderatem Risiko	<input type="checkbox"/> anderer Zielbereich		
	Triglyceride	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> <150 mg/dl	<input type="checkbox"/> >=150 mg/dl	
4	Blutzucker (nüchtern)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> <110 mg/dl	<input type="checkbox"/> >=110 mg/dl	<input type="checkbox"/> ja
	HbA1c	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % oder <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mmol/mol	<input type="checkbox"/> <7% oder <input type="checkbox"/> <53 mmol/mol	<input type="checkbox"/> >=7% oder <input type="checkbox"/> >=53 mmol/mol	
	Gewicht (vor Reha/ zum Ereigniszeitpunkt)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg	->geschätzt, PatientInnenangabe		
	Gewicht (aktuell)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg			
	Größe	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm			
5	BMI (aktuell)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BMI	<input type="checkbox"/> BMI <25	<input type="checkbox"/> BMI >=25	<input type="checkbox"/> ja
	Bauchumfang	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm	<input type="checkbox"/> <102 cm (männl.) oder <input type="checkbox"/> <89 cm (weibl.)	<input type="checkbox"/> >=102 cm (männl.) oder <input type="checkbox"/> >=89 cm (weibl.)	
6	Aktueller Zigarettenkonsum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> /Tag	<input type="checkbox"/> aktuell NichtraucherIn	<input type="checkbox"/> aktuell RaucherIn	<input type="checkbox"/> ja
Anzahl der offenen Kategorien:					<input type="checkbox"/> von 6

Abbildung 2.2-2: Risikochart für den PatientInneneinschluss

Vorselektion potentieller StudienpatientInnen (zu Beginn/ während Phase II):



PatientInneneinschluss T0 (Ende Phase II):

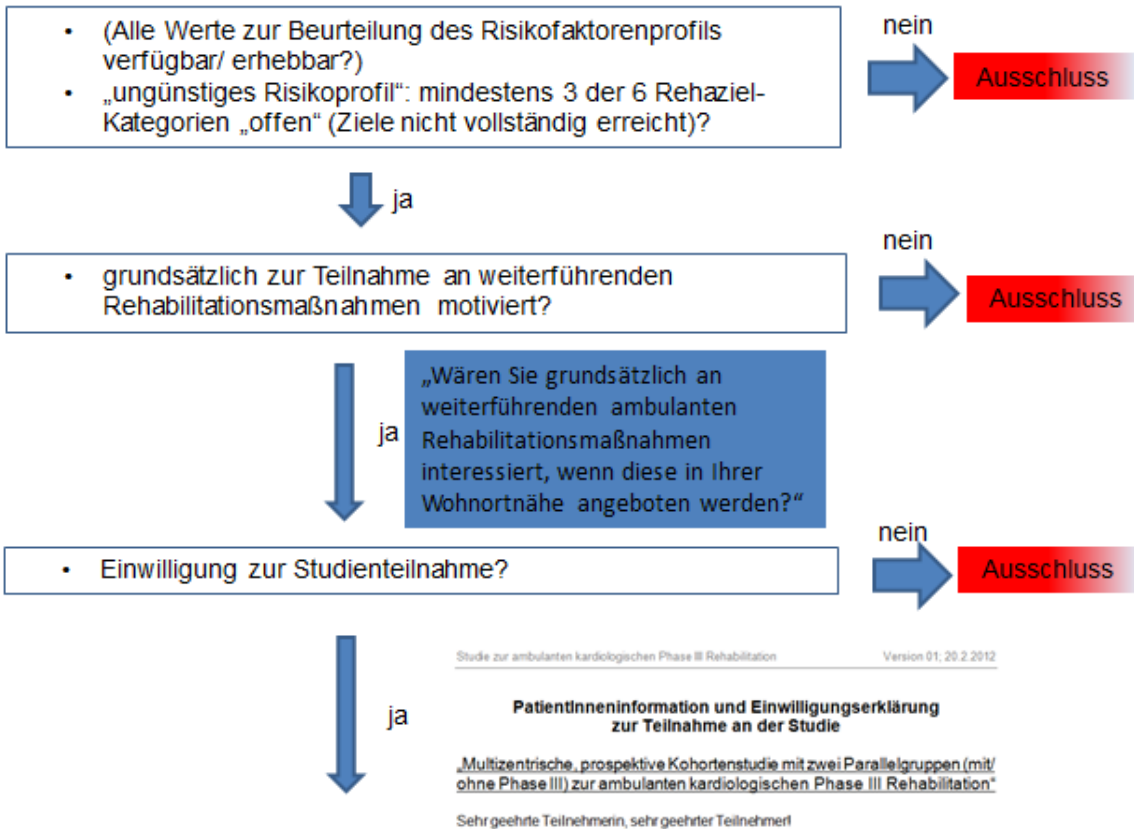


Abbildung 2.2-3: Schematische Darstellung des PatientInneneinschlusses

InterventionsgruppenpatientInnen mussten darüber hinaus **im Einzugsgebiet** (max. 50 km) der teilnehmenden ambulanten Phase III Zentren **wohnen** (Raum Krems, Linz, Wels, Graz, Bruck a.d. Mur, Salzburg, Feldkirch).

PatientInnen der IG mussten im Einzugsgebiet ambulanter Zentren wohnen

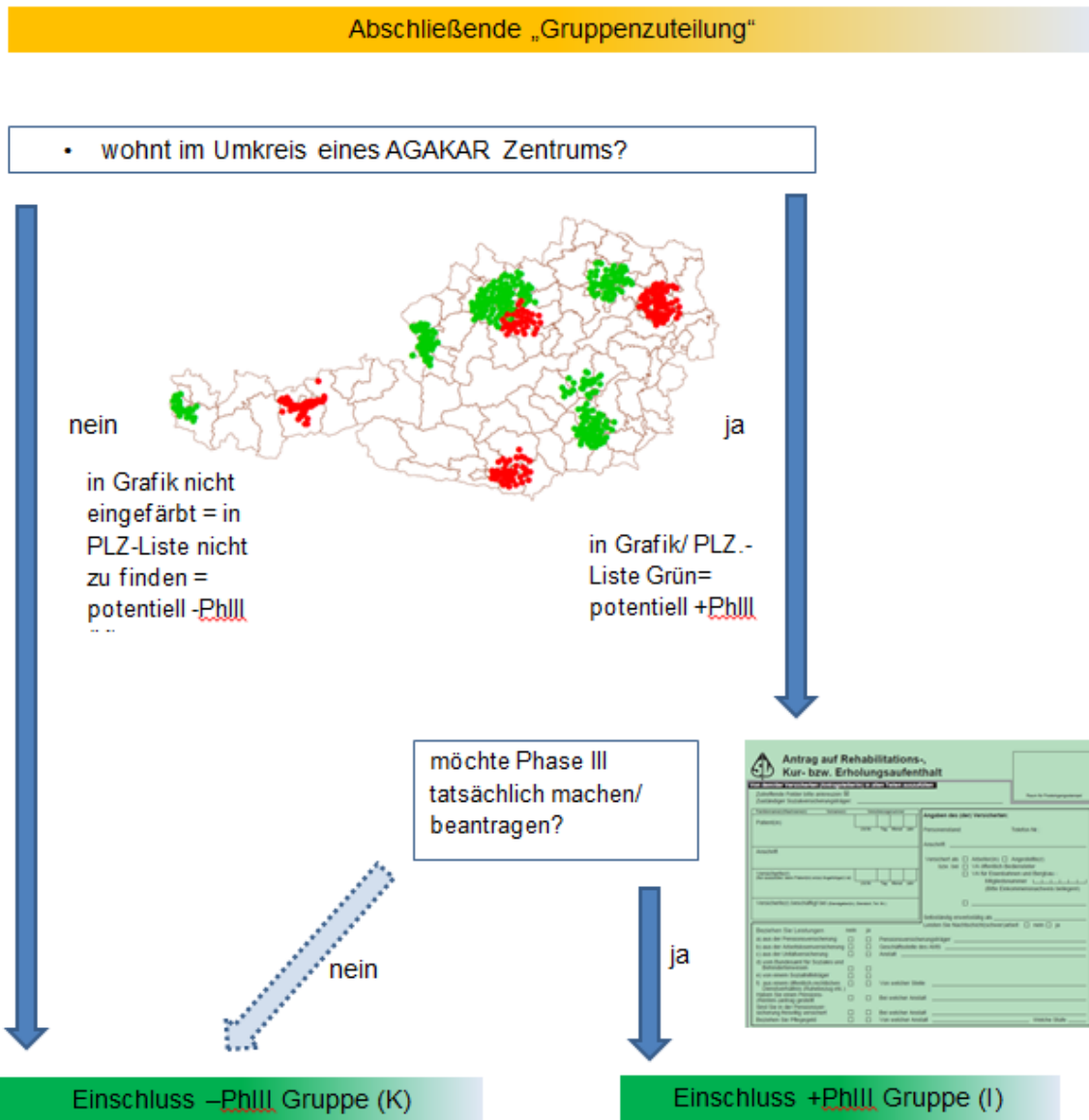


Abbildung 2.2-4: Schematische Darstellung der finalen Gruppeneinteilung

2.3 Intervention und Kontrolle

Intervention:
~9-monatige
Phase III Rehabilitation

Als Intervention wurde die Teilnahme an einer ambulanten **Phase III Rehabilitation** definiert (zusätzlich zu der routinemäßigen ärztlichen Betreuung im niedergelassenen Bereich). Die Phase III Rehabilitation wird in Österreich vorwiegend für 67,5 Therapieeinheiten (~neun Monate) bewilligt³.

Kontrolle:
Routineversorgung
im niedergelassenen
Bereich

Als Kontrollgruppe (KG/-PhIII PatientInnen) wurde definiert, dass PatientInnen an keinem Phase III Programm teilnehmen. Die postrehabilitative Betreuung erfolgte routinemäßig im niedergelassenen Bereich durch die/den jeweilige(n) behandelnde(n) HausärztIn/InternistIn.

2.4 Ergebnisparameter

2.4.1 Primärer Studienendpunkt

primärer Endpunkt:
Veränderung (T₀ bis T₁)
der Anzahl offener
Rehaziele im
Gruppenvergleich

Wie in der Einleitung dargelegt, wurden potenzielle Ergebnisparameter bereits 2011 in den Optionen zur Studiendurchführung (Ambulante kardiologische Rehabilitation Teil IV [15]) ausführlich diskutiert und erste Powerberechnungen zur Orientierung (und v. a. für Machbarkeitsüberlegungen) durchgeführt.

Als primärer Studienendpunkt wird die Veränderung (Abnahme/Zunahme) von T₀ bis T₁ der Anzahl offener (= nicht im Zielbereich befindlicher), einzelner Rehaziele im Vergleich zwischen IG und KG betrachtet.

**Zielbereiche aus den
Guidelines für
ambulante Reha**

Die für die vorliegende Studie betrachteten Risikokategorien sind in den Guidelines für ambulante Rehabilitation [4] als Bereiche für die „Risikofaktorenintervention in der ambulanten kardiologischen Rehabilitation für PatientInnen mit atherogener Erkrankung“ definiert (siehe Kapitel 1.2.3). Dabei wurden für die Studie sechs der neun in den Guidelines genannten Risikokategorien ausgewählt (Rauchen, körperliche Aktivität (darunter auch Leistungsfähigkeit am Fahrradergometer), Körperfett, Fettstoffwechsel, Zuckerverstoffwechsel und Blutdruck), für welche Werte/Informationen bereits routinemäßig am Ende Phase II verfügbar sein sollten (sodass nach potentiellen StudienpatientInnen „gescreent“ werden konnte)⁴.

**beobachtet wurde,
ob Ziel zu T₀ bzw. T₁
erreicht ja/nein**

In den 6 Zielkategorien sind primär 10 Einzelziele enthalten, deren Werte sich im oder außerhalb des Zielbereichs befinden können. Die jeweiligen Zielbereiche wurden in Anlehnung an die o. g. Guidelines [4] definiert. Als Verschlechterung bzw. Verbesserung wird das Über-/bzw. Unterschreiten eines Grenzwertes gewertet (Tabelle 2.4-1).

³ Die Dauer der Phase III kann in Einzelfällen je nach Kostenträger zwischen 6 und 12 Monaten variieren und damit 45-90 Therapieeinheiten umfassen.

⁴ Die drei für den primären Endpunkt nicht berücksichtigten Kategorien sind: psychosoziales Befinden und Lebensqualität (nicht routinemäßig erfasst, siehe sekundäre Studienendpunkte); Ernährung (schwerer erfassbar) und medikamentöse Sekundärprävention (sollte am Ende der Phase II erfüllt sein; siehe sekundäre Studienendpunkte).

Tabelle 2.4-1: Zielkategorien, Einzelziele und deren potenzielle Veränderung

Zielkategorien	Berücksichtigte Einzelziele	Ziel erreicht bzw. positive Veränderung	Ziel offen (nicht im Zielbereich) bzw. negative Veränderung
Zielkategorie 1 Leistungsfähigkeit			
	1. Leistungsfähigkeit %	≥100 %	<100 %
Zielkategorie 2 Blutdruck			
	2. Blutdruck systolisch	<140 mmHg	≥140 mmHg
	3. Blutdruck diastolisch	<90 mmHg	≥90 mmHg
Zielkategorie 3 Blutfette			
	4. LDL Cholesterin	<70 bzw. 100 mg/dl*	≥70 bzw. 100 mg/dl*
	5. Triglyceride	<150 mg/dl	≥150 mg/dl
Zielkategorie 4 Blutzucker			
	6. Nüchternblutzucker	<110 mg/dl	≥110 mg/dl
	7. HbA _{1c}	<7 % HbI (bzw. <53 mmol/mol)	≥7 % HbI (bzw. ≥53 mmol/mol)
Zielkategorie 5 Körpergewicht			
	8. BMI	<25 kg/m ²	≥25 kg/m ²
	9. Bauchumfang	<102 bzw. 89 cm	≥102 bzw. 89 cm**
Zielkategorie 6 Rauchen			
	10. RaucherInnenstatus	NichtraucherIn	RaucherIn
Mögliche Veränderungen	To	T1	Wertung
	Ziel offen	Wert im Zielbereich	-1
	Ziel offen	Ziel offen	0
	Wert im Zielbereich	Wert im Zielbereich	0
	Wert im Zielbereich	Ziel offen	+1

*je nach individuellem kardiovaskulärem Risiko; ** für Männer bzw. Frauen; Ziel „offen“ bedeutet, dass sich der Wert außerhalb des Zielbereichs befindet

In zwei Zielkategorien (Kategorie 1 Leistungsfähigkeit und Kategorie 5 BMI) bestand der begründete Wunsch der LeistungserbringerInnen zusätzlich zum Erreichen bzw. Verlassen des Zielbereichs auch prozentuelle Veränderungen außerhalb des Zielbereichs (bei BMI >25 bzw. Leistungsfähigkeit <100 % des tabellarischen Sollwertes zu T1) als „Verbesserung“ bzw. „Verschlechterung“ zu berücksichtigen (Gewichtsreduktion/-zunahme um ≥5 % bzw. Leistungssteigerung/-abnahme um ≥10 %; Tabelle 2.4-2).

bei Leistungsfähigkeit und BMI wurden zusätzlich auf %-Veränderungen außerhalb des Zielbereichs berücksichtigt

Tabelle 2.4-2: Zusätzliche Einzelziele und deren potenzielle Veränderung

Zielkategorien	Berücksichtigte Einzelziele	Ziel erreicht bzw. positive Veränderung	Ziel offen (nicht im Zielbereich) bzw. negative Veränderung
Zielkategorie 1 Leistungsfähigkeit			
	positive/negative Veränderung Leistungsfähigkeit um mind. 10 % (außerhalb des Zielbereichs)	Zunahme ≥ 10 %	Abnahme ≥ 10 %
Zielkategorie 5 Körpergewicht			
	12. Positive/negative Veränderung des Körpergewichts um mind. 5 % (außerhalb des Zielbereichs)	Abnahme ≥ 5 %	Zunahme ≥ 5 %
Mögliche Veränderungen	T₀	T₁	Wertung
	Ziel offen	Ziel offen bei Gewichtsänderung < 5 % bzw. Leistungsänderung < 10 %	0
	Ziel offen	Ziel offen, aber Gewichtsreduktion ≥ 5 % bzw. Leistungssteigerung ≥ 10 %	-1
	Ziel offen	Ziel offen, aber Gewichtszunahme ≥ 5 % bzw. Leistungsverminderung ≥ 10 %	+1

Ziel „offen“ bedeutet, dass sich der Wert außerhalb des Zielbereichs befindet

**für primären Endpunkt:
Gruppenvergleich der
Nettoveränderungen
je PatientIn**

Aus den (nun potenziell zwölf) Einzelzielveränderungen je PatientIn wurde eine Summe gebildet, die die „Nettoveränderung“ einer/s Patientin/en darstellt und für den Gruppenvergleich des primären Endpunkts herangezogen.

2.4.2 Sekundäre Studienendpunkte

**sekundäre Endpunkte:
weitere Ziele aus
Guidelines**

Weitere sekundäre Endpunkte der Studie wurden im Studienprotokoll [4] definiert:

**Angst/Depressivität,
Lebensqualität,
Medikation**

- ✦ Gruppenvergleich der einzelnen, in die o. g. Zielkategorien einfließenden klinischen Parameter und Laborwerte.
- ✦ Gruppenvergleich weiterer ‚Zielwerte für die Risikofaktorenintervention in der ambulanten kardiologischen Rehabilitation für PatientInnen mit atherogener Erkrankung‘ aus den Guidelines für ambulante Rehabilitation [4] (Ziele in Klammer; siehe auch Anhang):
 - ✦ Angst/Depressivität (HADS-Score (A und D) jeweils < 8)
 - ✦ Gesundheitsbezogene Lebensqualität, indikationsspezifisch (MacNew Global Score Zunahme um > 0,5)
 - ✦ Medikation (PatientIn versorgt mit:
 - a. ASS u/o indikationsbedingt Clopidogrel, b. Betablocker,
 - c. ACE-Hemmer oder A-II-Rezeptorblocker, d. Statin),

- ❖ und schließlich Gruppenvergleich von:
 - ❖ Gesamtmortalität
 - ❖ Re-Eventrate sowie kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte
 - ❖ Krankenstandstage bei Erwerbstätigen
 - ❖ Neupensionierungsrate bei zuvor Erwerbstätigen
 - ❖ neuerliche Rehabilitationsmaßnahmen
 - ❖ PROCAM bzw. ESC Risikoscore
 - ❖ generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

sowie Mortalität,
Re-Events,
Krankenstände,
Erwerbstätigkeit,
Re-Reha, Risikoscores,
EQ-5D

2.5 Datenerfassung und -management

Die Datensammlung erfolgte mittels standardisierter ÄrztInnen- und PatientInnenfragebögen mit weitgehend geschlossenen Fragen (siehe Protokoll [16]). Der PatientInnenfragebogen beinhaltete 3 validierte Fragebögen zu Ängstlichkeit/Depressivität (HADS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (generisch: EQ-5D; indikationsspezifisch: MacNew). Die Fragebogenerhebung sollte zum Einschlusszeitpunkt (T0) und 18 Monate danach erfolgen (T1).

Das Datenmanagement lag im Hauptverband österreichischer Sozialversicherungsträger, wo die Angaben aus den Fragebögen in eine elektronische Datenbank (Excel) übertragen wurden. Zusätzlich wurden vom HVB Abrechnungsdaten von den Kostenträgern und Mortalitätsdaten aus dem zentralen Personenstandsregister (Stand 10.11.2015) eingeholt. Für die Datenauswertung am LBI-HTA wurden von der Studienzentrale im HVB alle personenbezogenen Daten aus der Datenbank entfernt und durch Pseudonyme ersetzt. Ausschließlich dieser pseudonymisierte Datensatz wurde dem LBI-HTA übermittelt. Im Rahmen der Auswertung wurden vom LBI-HTA partiell interne Konsistenzkontrollen (ohne Kenntnis der Originalia) durchgeführt.

**Datenerhebung mittels
standardisierter
Fragebögen**

**Übertrag von
papierbasierten
Informationen aus
Fragebögen in
elektronische
Datenbank im HVB**

**personenbezogene
Daten im HVB,
pseudonymisierte Daten
an LBI-HTA**

2.6 Datenauswertung und statistische Methoden

2.6.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der TeilnehmerInnen wurde nicht formal durch zentralen PatientInneneinschluss oder andere zwingende Vorgaben stratifiziert. Die teilnehmenden Rehabilitationszentren rekrutieren StudienpatientInnen jedoch anteilmäßig, d. h. auf Basis Ihrer versorgungswirksamen Bettenäquivalente (stationäre Zentren je 25-100 PatientInnen, AGAKAR-Zentren jeweils ca. 10 PatientInnen, siehe Tabelle 2.10-2 im Protokoll). Angestrebt wurde, dass jedes Zentrum in beide Gruppen etwa gleich viele PatientInnen einbringt.

**keine Stratifizierung bei
PatientInneneinschluss**

2.6.2 Skalenbildung für EQ-5D, MacNew, HADS-D, PROCAM und ESC

<p>EQ-5D, MacNew, HADS-D</p>	<p>Die Skalen EQ-5D, MacNew, HADS-D, PROCAM und ESC wurden den publizierten Verfahren entsprechend gebildet.</p>
<p>Bewilligungen der Verwendung (tlw. nach Entrichtung der entsprechenden Gebühren) eingeholt</p>	<p>Die Erlaubnis zur kostenfreien Verwendung des EQ-5D im Rahmen der vorliegenden Studie wurde von der EuroQol Group Foundation am 2.8.2011 erteilt. Der EQ-5D wurde nach Mook 2008 [18] unter Verwendung von time trade off Gewichten für eine deutsche Stichprobe als gewichtete Summe der fünf Einzelitems gebildet. Das sechste Item (VAS) wurde unabhängig davon ausgewertet.</p> <p>Nach Entrichtung der Lizenzgebühren wurden uns die Unterlagen von MacNew.org am 7.4. 2012 übermittelt. Der MacNew wurde nach Höfer et al. 2004 [19] gebildet. Er besteht aus drei Subskalen (emotional, physical, social), die zu einer Globalskala zusammengefasst werden können. Jede Skala wird als Mittelwert der entsprechenden Items gebildet. Fehlende Werte in einzelnen Items werden ignoriert, solange mindestens 50 % der Items gültige Werte haben.</p>
<p>Skalen nach publizierten Verfahren gebildet</p>	<p>Nach Entrichtung der entsprechenden Gebühren wurde uns am 2.4.2012 die Nachdruckgenehmigung des HADS-D für die vorliegende Studie erteilt. Der HADS-D wurde dem Handbuch entsprechend gebildet [20]. Er besteht aus zwei Skalen (Angst, Depression) zu je 7 Items, die summiert werden. Maximal ein Item pro Subskala darf durch den, im Bedarfsfall aufgerundeten Mittelwert der anderen sechs Items substituiert werden.</p>
<p>PROCAM, ESC zur Orientierung berechnet</p>	<p>Obwohl sowohl PROCAM als auch ESC (SCORE) das kardiovaskuläre Risiko vermeintlich Gesunder angeben und der PROCAM Score eigentlich nur für Personen bis maximal 65 Jahre definiert ist, wurden die Scores orientierend für alle Personen, für welche die Informationen zu beiden Beobachtungszeitpunkten verfügbar waren, berechnet. Der PROCAM wurde nach online Unterlagen der CHD Task Force erstellt (der ursprüngliche Link ist nicht mehr aktiv; Berechnungsgrundlage siehe Anhang Kapitel 7.2). Die Berechnung des ESC beruht auf dem SCORE Projekt [21]. Nach den Koeffizienten in Table A und B wurde eine gewichtete Summe der Prädiktoren gebildet.</p>

2.6.3 Stichprobenumfang und minimal nachweisbarer Gruppenunterschied

<p>Grundlage für Fallzahlberechnung: Daten der retrospektiven Studie</p>	<p>Als Grundlage für die Berechnung des Stichprobenumfangs wurden die Daten der insgesamt 1.294 PatientInnen der retrospektiven Studie (Teil IIIa [13]) herangezogen, von welchen 982 PatientInnen am Ende der Phase II mindestens 3 der 6 Risikokategorien „offen“ hatten (mangels Datenverfügbarkeit wurde der RaucherInnenanteil mit 30 % der PatientInnen geschätzt). Ende Phase II hatten PatientInnen mit 3 bis 6 offenen Rehaziel-Kategorien im Mittel 4,65 offene (Einzel-)Rehaziele.</p>
<p>als Gruppenunterschied offener Rehaziele zu T1 wurde verallgemeinerte Odds Ratio von 1.8 angenommen</p>	<p>Als Gruppenunterschied (18 Monate nach Phase II Ende) wurde in Folge eine verallgemeinerte Odds Ratio von 1.8 angenommen. Die Prozentsätze der KG Gruppe orientieren sich dabei an den o. g. Daten der retrospektiven Studie (KG PatientInnen in [13]), wobei angenommen wurde, dass sich diese im Zeitverlauf (bis 18 Monate post Phase II) nicht verändern. Auf Basis dieser KG-Prozentsätze und der angenommenen Odds Ratio von 1,8, wurden die erwarteten IG-Prozentsätze berechnet.</p>

Bei

- ✱ konventionell gewählter Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %,
- ✱ einer Mindest-Teststärke von 80 %,
- ✱ und einer angenommenen Odds Ratio von 1,8

beträgt die erforderliche Mindestzahl an auswertbaren PatientInnen pro Gruppe 150.

Wenn die Ergebnisse den angenommenen Prozentsätzen entsprechen, dann würden die Mittelwerte offener Rehazielen 18 Monate post Phase II in der KG 4,65, in der IG 4,33 betragen, und somit einen Mittelwerts-Unterschied von 0,32 offenen Rehazielen nachweisbar sein.

Diesen Mittelwertsunterschied der offenen Rehazielen kann man sich (unter den oben genannten Voraussetzungen) stark vereinfacht/anschaulich als ungefähr ein Drittel der IG PatientInnen mit einem erreichten Ziel (mehr) gegenüber keiner Veränderung in der KG vorstellen.

Dieser minimal nachweisbare Unterschied stellt die (statistische) „Nachweisgrenze“ eines potentiellen Effektes der Phase III dar.

Um am Studienende nach einem erwarteten maximalen Drop-out von gesamt 33 % der PatientInnen (IG 25 %, KG 40 %) auswertbare Daten von jeweils mindestens 150 PatientInnen je Gruppe zur Analyse zur Verfügung zu haben, sollten gesamt 450 PatientInnen (IG 200, KG 250) in die Studie eingeschlossen werden.

2.6.4 Datenauswertung

Die statistischen Methoden der Auswertung wurden weitgehend im Studienprotokoll (siehe [16]) definiert.

Prüfung der Haupthypothese und Propensity Score

Soweit die entsprechenden Angaben zur Verfügung standen, wurde die Gruppenzuordnung für die Haupthypothese nach dem Intention-to-treat-Konzept vorgenommen (wobei ein Patient/eine PatientIn erst nach Antritt der Phase III als IG PatientIn galt (Antragstellung alleine war nicht ausreichend)).

Fehlende Einzelwerte der Abschlussuntersuchung wurden dem Median der Gruppe entsprechend ersetzt. Bei verstorbenen PatientInnen wurden die Werte durch den unteren (d. h. schlechteren) Quartilwert der Gruppe ersetzt (It. Protokoll [16]; Details siehe Anhang Kapitel 7.3).

Die Haupthypothese wurde mittels eines stratifizierten Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz geprüft.

Stratifiziert wurde anhand eines kategorisierten Propensity-Scores, wobei fünf etwa gleichgroße Propensity-Kategorien gebildet wurden. Als potentielle Confounder, die nicht durch Differenzbildung kontrollierbar waren, wurden Alter, Geschlecht, Schul- und Berufsbildung, Berufsstand, (Reha-)Diagnose, gesundheitlicher Allgemeinzustand, Art der Phase II Reha (ambulant/stationär), Motivation, Einschlusszeitpunkt und Wohnortgröße erachtet und deshalb zur Bildung des Propensity-Score herangezogen. Die Gewichtung der Confounder im Propensity-Score wurde anhand einer logistischen Regression der Gruppenzuordnung auf die potentiellen Confounder ohne Einführung von Interaktionstermen vorgenommen. Dabei wurden Motivation, Alter (log.), Ein-

bei Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und Mindest-Teststärke von 80 %

Mindestanzahl auswertbarer PatientInnen pro Gruppe 150

veranschaulichter, minimal nachweisbarer, mittlerer Gruppenunterschied in offenen Rehazielen zu T1: 0,32 = statistische Nachweisgrenze

statistische Methoden in Studienprotokoll

„ITT-Analyse“

fehlende Werte lt. Protokoll ersetzt

Prüfung der Haupthypothese mittels stratifiziertem Wilcoxon-Mann-Whitney-U Test

Stratifizierung anhand kategorisiertem Propensity-Score

schlusszeitpunkt, Schulbildung (ordinal), Berufsbildung (ordinal), Allgemeinzustand und Wohnortgröße (log.) als numerische, approximativ intervallskalierte Merkmale, sowie Geschlecht, Berufsstand, Art der Phase II und Diagnose als kategoriale Merkmale behandelt.

Zur Abschätzung einer möglichen Verzerrung des Hauptergebnisses durch potentiell unterschiedlichen loss of follow up in den beiden Gruppen wurde ein Prognosemodell für Verbesserung im Studienzeitraum entwickelt und die durchschnittlichen Prognosen zwischen auswertbaren und nicht auswertbaren PatientInnen in jeder Gruppe verglichen (siehe Kapitel 3.4.1).

**weitere Analysen
explorativ**

Alle weiteren Analysen sind als explorativ zu verstehen. Eine alpha-Adjustierung zur Berücksichtigung multipler Tests wurde daher nicht vorgenommen.

**keine
Zwischenauswertung**

Es erfolgte keine Zwischenauswertung der Daten.

Als Tests zum Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurden bei zumindest rangskalierten Merkmalen der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, bei nominalskalierten Merkmalen der Chi-Quadrat-Test verwandt.

Tests betreffend Basischarakteristika wurden ohne Stratifizierung gemacht. Vergleiche betreffend Outcomeparameter wurden mit Stratifizierung nach dem oben erwähnten Propensity-Score vorgenommen.

Alle angegebenen p-Werte beziehen sich auf zweiseitige formulierte Hypothesen. Als nominelles Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgesetzt.

**aufgrund der höheren
Drop-Out Rate
Bestimmung eines
komplementären
Signifikanzniveaus für
prim. Endpunkt, welches
das Erkennen des
gleichen definierten,
minimalen Unterschieds
bei gleichbleibender
Power von 80 % erlaubt:
alpha-alternativ 0,25**

Da für die Analyse des primären Endpunkts Daten von weniger als 150 PatientInnen pro Gruppe verfügbar waren, wurde zur Interpretation der Ergebnisse zum primären Endpunkt ein komplementäres Signifikanzniveau bestimmt. Dieses wurde so festgesetzt, dass jener minimal erkennbare Unterschied, der der Fallzahlberechnung zugrunde liegt, auch bei geringerer Fallzahl mit einer Power von 80 % erkannt werden würde. Bei einer Stichprobengröße von 155 PatientInnen beträgt das komplementäre Signifikanzniveau α -komplementär 0,25. Ein p -Wert $\leq 0,25$ müsste somit als Hinweis auf einen möglichen Effekt der Intervention interpretiert werden, auch wenn der p -Wert nicht $\leq 0,05$ wäre, und somit nicht von einem, nach statistischer Konvention gesichertem Effekt, ausgegangen werden könnte.

Das Konfidenzniveau für alle Konfidenzintervalle wurde mit 95 % festgelegt.

Adjustierte Differenzen

**adjustierte Differenzen
berücksichtigen
Ungleichheiten bei
Ausgangsvoraussetzungen**

Zum numerischen Vergleich von Differenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurden adjustierte Differenzen gebildet. Diese berücksichtigen die unterschiedliche Zusammensetzung der Gruppen in Bezug auf den Propensity Score und beschreiben somit den Unterschied zwischen den Gruppen, der bei gleicher Zusammensetzung zu erwarten wäre. Adjustierten Differenzen liegt inhaltlich dieselbe Intention wie stratifizierten Tests zugrunde, nämlich systematische Ungleichheiten bei den Ausgangsvoraussetzungen der Gruppen zu kompensieren.

Effektmaß Cliff's Delta

Als Effektmaß für den Einfluss der Intervention wurde Cliff's Delta samt Konfidenzintervall in einer nach dem Propensity Score stratifizierten Form berechnet, da es für dichotome, geordnet kategoriale und ordinale Maße sinnvoll interpretierbar und vergleichbar ist.

Cliff's Delta kann zwischen -1 und 1 variieren, wobei null mit fehlendem Effekt und 1 mit maximalem positiven Effekt gleichzusetzen ist. Es lässt sich damit wie ein Korrelationsmaß interpretieren.

Wahl von Cliff's Delta als Effektmaß:

0: kein Effekt
1: maximaler Effekt

Software

Die statistische Auswertung wurde mit der freien Programmumgebung „R“⁵, unter Verwendung der Packages „coin“⁶, „Hmisc“⁷, „survival“⁸, „XLConnect“⁹, „mice“¹⁰, „effsize“¹¹, „vcd“¹², „MASS“¹³ und „VGAM“¹⁴ erstellt.

-
- ⁵ R-Hauptprogramm: R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- ⁶ Package "coin": Torsten Hothorn, Kurt Hornik, Mark A. van de Wiel and Achim Zeileis (2006). A Lego System for Conditional Inference. *The American Statistician* 60(3), 257-263.
- ⁷ Package "Hmisc": Frank E Harrell Jr, with contributions from Charles Dupont and many others. (2015). Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 3.17-0. <https://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>.
- ⁸ Package "survival": Therneau T (2015). *_A Package for Survival Analysis in S_*. version 2.38. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- ⁹ Package "XLConnect": Mirai Solutions GmbH (2015). XLConnect: Excel Connector for R. R package version 0.2-11. <https://CRAN.R-project.org/package=XLConnect>.
- ¹⁰ Package "mice": Stef van Buuren, Karin Groothuis-Oudshoorn (2011). mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3), 1-67. URL <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>.
- ¹¹ Package "effsize": Marco Torchiano (2016). effsize: Efficient Effect Size Computation. R package version 0.6.2
- ¹² Package "vcd": David Meyer, Achim Zeileis, and Kurt Hornik (2015). vcd: Visualizing Categorical Data. R package version 1.4-1.
- ¹³ Package "MASS": Venables, W. N. & Ripley, B. D. (2002) *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0
- ¹⁴ Package "VGAM": Thomas W. Yee (2010). The VGAM Package for Categorical Data Analysis. *Journal of Statistical Software*, 32(10), 1-34. <http://www.jstatsoft.org/v32/i10/>.

2.7 Ethikkommission

positive EK-Voten wurden eingeholt

Die Ethikkommissionen erteilten ihre positiven Voten zur Studiendurchführung am 20.3.2012 (Oberösterreich), 11.4.2012 (Burgenland), 24.4.2012 (NÖ) und 27.4.2012 (Steiermark). Zwei regionale Ethikkommissionen (Vorarlberg und Salzburg) erachteten eine Begutachtung der Studie für nicht notwendig¹⁵. Protokolländerungen (Verlängerung des Einschlusszeitraums) wurden den Ethikkommissionen im Juli 2012 sowie Mai/November 2013 gemeldet. Die Anträge auf Verlängerung des Votums wurden jährlich termingerecht eingeholt, die Beendigungsmeldung im Mai 2016 übermittelt.

¹⁵ Eine gesetzliche Verpflichtung zur Befassung einer Ethikkommission besteht in Österreich nur dann, wenn die klinische Prüfung eines Arzneimittels (gemäß AMG) bzw. eines Medizinproduktes (gemäß MPG) vorgesehen ist oder eine neue medizinische Methode (gemäß KAKuG/SpG) untersucht werden soll. Für die Durchführung von Studien, welche durch die genannten Rechtsquellen nicht erfasst sind, existieren derzeit keine speziellen, nur allgemeingültige Regelungen (z. B. bezüglich Datenschutz).

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

3.1.1 Rekrutierung

Der Einschluss der PatientInnen erfolgte in sechs stationären und 7 (der 8 geplanten) ambulanten Rehabilitationszentren. Da nach 9 Monaten erst 190 PatientInnen rekrutiert werden konnten (42,2 % der geplanten 450), wurde der Rekrutierungszeitraum schließlich schrittweise auf 20 Monate verlängert. Die Rekrutierung wurde schließlich mit 30. April 2014 (vor Erreichen der ursprünglich geplanten 450 einzuschließenden PatientInnen) beendet, da der PatientInneneinschluss zum Stagnieren gekommen war.

**Rekrutierungszeitraum
musste verlängert
werden
(auf 20 Monate)**

Rekrutierungszeitraum je Zentrum

In Tabelle 3.1-1 sind die unterschiedlichen Rekrutierungszeiträume je Zentrum dargestellt. Dabei unterscheidet sich das Rehzentrum Großmain deutlich von allen anderen Zentren: im kürzesten Zeitraum (5 Monate) wurden die meisten PatientInnen (100) rekrutiert (20 pro Monat). Die zweitgrößte Anzahl an PatientInnen (87) wurde hingegen im längsten Rekrutierungszeitraum von 21 Monaten in Bad Tatzmannsdorf für die Studie gewonnen (damit durchschnittlich ~4 PatientInnen pro Monat). Der Einschluss in ambulanten Zentren erfolgte in einem Zeitraum von 7 bis maximal 11 Monaten, wobei jeweils maximal 1 PatientIn pro Monat rekrutiert werden konnte.

**Rekrutierungsanzahl,
-geschwindigkeit und
-dauer sehr
unterschiedlich**

Tabelle 3.1-1: Rekrutierungszeitraum und Anzahl rekrutierter PatientInnen je Zentrum

Zentrum	Einschlussdatum der/des ersten Patientin/en	Einschlussdatum der/des letzten Patientin/en	Rekrutierungs- zeitraum in Monaten (gerundet)	Anzahl rekrutierter PatientInnen	Anzahl rekrutierter PatientInnen pro Monat*
Großgerungs	9.4.2013	10.9.2013	5	100	20
Bad Tatzmannsdorf	9.10.2012	4.7.2014	21	87	4.1
St.Radegund	12.11.2012	4.4.2014	17	36	2.1
Kurhaus Austria der BVA	16.4.2013	12.12.2013	8	53	6.6
Großmain	19.10.2012	20.12.2013	14	50	3.6
Montafon	7.2.2013	7.2.2013	1	1	1
IPAS Krems	11.2.2013	4.4.2014	14	7	0.5
Cardiomed Linz	6.11.2012	8.5.2014	18	11	0.6
Cardio Vital Wels	21.12.2012	19.3.2014	15	8	0.5
ZARG Graz	9.11.2012	9.12.2013	13	10	0.8
Bruck an der Mur	30.10.2012	10.9.2013	10	10	1
Amb Nord, Salzburg	3.9.2012	30.4.2013	8	7	0.9
Feldkirch	2.1.2013	14.11.2013	10	10	1

* Anzahl rekrutierter PatientInnen/Rekrutierungszeitraum in Monaten, gerundet (wenn der Einschluss linear erfolgt wäre)

Unterschiede in der Rekrutierung in stationären bzw. ambulanten Rehabilitationseinrichtungen

395 PatientInnen rekrutiert
PatientInnen für KG wurden schneller in stationären, für IG in ambulanten Zentren gewonnen

Insgesamt wurden 395 PatientInnen rekrutiert. Aus Abbildung 3.1-1 wird ersichtlich, dass die stationären Zentren mehr KG (hellblau) als IG (dunkelblau) PatientInnen rekrutierten, während die ambulanten Zentren mehr IG (rot) als KG (grün) rekrutierten. Weiters wird deutlich, dass in stationären Zentren die Rekrutierung für die KG schneller als für die IG erfolgte, während für ambulante Zentren das Gegenteil zutraf.

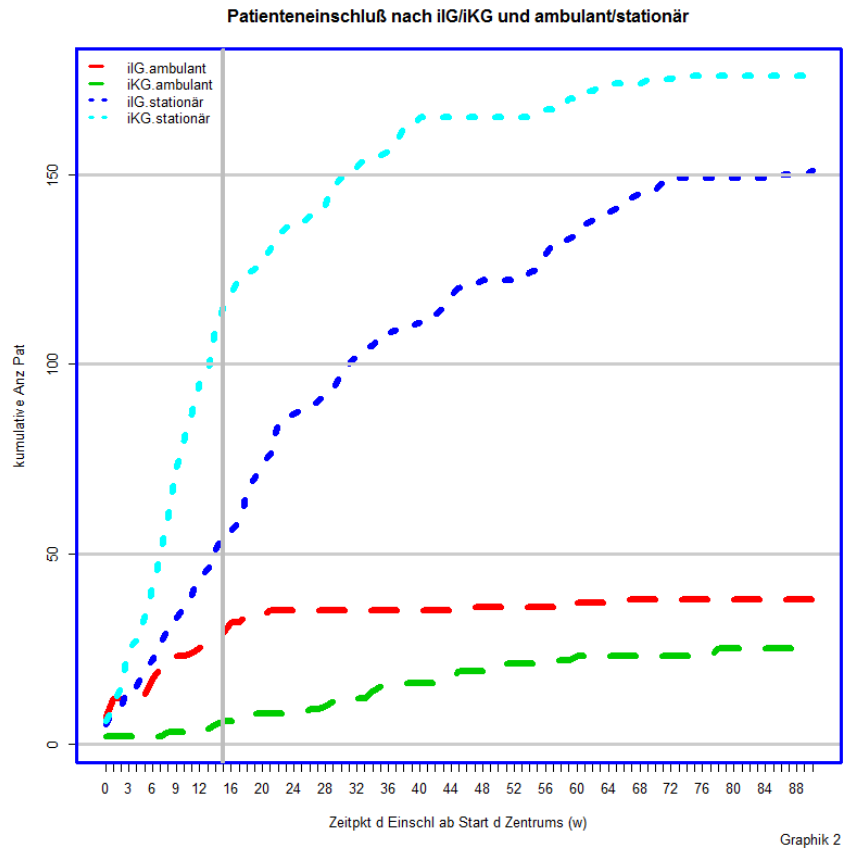


Abbildung 3.1-1: PatientInneneinschluss (ab erstem Einschluss pro Zentrum)

Anzahl der auf Erfüllung der Einschlusskriterien gescreenten PatientInnen und Ausschlussgründe

Dokumentation des PatientInneneinschlusses von einigen wenigen Zentren vollständig

Die teilnehmenden Rehabilitationszentren wurden um die fortlaufende Dokumentation des PatientInneneinschlusses gebeten. Von einigen Zentren liegen vollständige (oder zumindest für bestimmte Zeiträume vollständige) Dokumentationslisten vor. Eine sinnvolle Interpretation der Listen ist für den Einschluss von 83 IG PatientInnen (67 stationär, 16 ambulant rekrutiert) und 72 KG PatientInnen (65 stationär und 7 ambulant rekrutiert) möglich (Tabelle 3.1-2):

Für die 122 in stationären Zentren rekrutierten PatientInnen mussten 303 PatientInnen auf Erfüllung der Einschlusskriterien gescreent werden. Damit erfüllten 40 % der gescreenten PatientInnen die Einschlusskriterien. In den ambulanten Zentren wurden 262 PatientInnen für den Einschluss von 23 PatientInnen gescreent, die „Einschlussquote“ lag damit nur bei 9 %.

Der häufigste Grund für den Ausschluss war in beiden Settings, dass die gescreenten PatientInnen weniger als 3 offene Rehazielkategorien aufwiesen (stat.: 62,6 %, ambulant 46,9 %). In den stationären Zentren, die den Großteil der Reha- und StudienpatientInnen ausmachen, wurde dieser Grund gefolgt von der fehlenden Motivation für eine weiterführende Rehabilitationsmaßnahme (24,0 %) und dem fehlenden Willen, an einer Studie teilzunehmen (13,5 %). In den ambulanten Zentren wurde letzterer Grund als zweithäufigster genannt (25,5 %), gefolgt von der Angabe, dass die PatientInnen nicht mehr (in die IG) eingebracht werden konnten, da die IG bereits „voll war“ (Anmerkung: demnach hätten in den hier analysierten 4 ambulanten Zentren ohne der bewussten Begrenzung 50 weitere PatientInnen für die IG gewonnen werden können¹⁶). Die fehlende Motivation wurde nur für 5,4 % der PatientInnen als Ausschlussgrund angegeben.

demnach erfüllten 40 % der stationären PatientInnen die Einschlusskriterien

Ausschlussgründe:
< 3 offene Ziele (~63 %), keine Motivation für Phase III (~24 %), keine Studienteilnahme (~14 %);
in ambulanten Zentren wurden insgesamt nur 9 % der gescreenten PatientInnen eingeschlossen (Rest: ~47 % <3 offene Ziele, ~26 % keine Studie, ~21 % IG schon voll ~5 % will keine Phase III)

Tabelle 3.1-2: Gescreente, ein- und ausgeschlossene PatientInnen sowie Ausschlussgründe

	gescreent	Einschluss		Ausschluss	Grund n (%)				
		I	K		n	< 3 offene Zielkategorien	keine Motivation für weitere Reha	will nicht an Studie teilnehmen	Ausschluss, da IG voll
stationäre Rehazentren	n	I	K	n	< 3 offene Zielkategorien	keine Motivation für weitere Reha	will nicht an Studie teilnehmen	Ausschluss, da IG voll	k.A des Grundes
1	237	44	56	137	88 (64,2 %)	29 (21,2 %)	20 (14,6 %)	NA	o
2*	58	22	9	27	15 (55,6 %)	9 (33,3 %)	3 (11,1 %)	NA	o
3*	8	1	0	7	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)	0	NA	o
Summe	303	67	65	171	107 (62,6 %)	41 (24,0 %)	23 (13,5 %)	NA	o
ambulante Rehazentren	n	I	K	n	< 3 offene Zielkategorien	keine Motivation für weitere Reha	will nicht an Studie teilnehmen	Ausschluss, da IG voll	k.A des Grundes
1*	105	4	3	98	18 (18,4 %)	3 (3,1 %)	43 (43,9 %)	33 (33,7 %)	1 (1,0 %)
2	53	5	2	46	27 (58,7 %)	0 (0,0 %)	2 (4,3 %)	17 (37,0 %)	0
3*	94	6	2	86	59 (68,6 %)	10 (11,6 %)	15 (17,4 %)	0 (0,0 %)	2 (2,3 %)
4*	10	1	0	9	8 (88,9 %)	0	1 (11,1 %)	0	0
Summe	262	16	7	239	112 (46,9 %)	13 (5,4 %)	61 (25,5 %)	50 (20,9 %)	3 (1,3 %)

* Für diese Zentren liegen keine vollständige Einschlussdokumentationslisten vor

¹⁶ Ein unbegrenzter Einschluss von IG-PatientInnen in ambulanten Zentren (wie auch jener von KG-PatientInnen in den stationären Zentren) wäre aus methodischen Gründen nicht akzeptabel gewesen, da dies zu einer systematischen Verzerrung zwischen IG und KG geführt hätte.

3.1.2 Teilnahme an der Phase III Rehabilitation

Zuordnung zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe zu T1

initiale Zuteilung:
189 IG, 201 KG

Insgesamt fünf der rekrutierten PatientInnen wiesen zu T0 weniger als drei offene Rehazielkategorien auf und wurden daher von allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Von den verbleibenden 390 PatientInnen wurden initial 189 der IG und 201 der KG zugeteilt.

Betrachtung als IG PatientIn, wenn Phase III begonnen wurde (nicht nur initiale Zuordnung):
Informationen aus Abrechnungsdaten, Zentrumsangaben und Arztbögen zu T1

Laut Protokoll sollten PatientInnen nur dann tatsächlich als IG-PatientInnen betrachtet werden, wenn die Phase III zumindest begonnen wurde [4]. Da erst nach dem Ende der Phase II Rehabilitation um die Bewilligung der Phase III angesucht werden konnte, war die definitive Zuordnung zum Einschlusszeitpunkt nicht möglich. Diese finale Zuordnung sollte daher aufgrund der Daten der Kostenträger, der Angaben der Phase III Zentren und der Antworten im Arzt-T1-Bogen erfolgen.

Zur Verfügung standen die Angaben

- ✦ jener Kostenträger, die dem HVB angehören, und Angaben zu abgerechneter Phase III Rehabilitation im Beobachtungszeitraum machten.
- ✦ Von fünf teilnehmenden Phase III Zentren, zu jenen PatientInnen, die sie als StudienpatientInnen identifizieren konnten (lt. Zuweisung bzw. durch eigene Rekrutierung; er wurden den ambulanten Zentren jedoch von der Studienzentrale im HVB keine Informationen zur Identifikation aller StudienpatientInnen zur Verfügung gestellt)
- ✦ aus dem T1 Arztbogen, sofern retourniert („Hat der Patient/die PatientIn seit Beendigung der Phase II Rehabilitation vor etwa eineinhalb Jahren eine weitere Rehabilitation aufgrund der kardiovaskulären Erkrankung gemacht?“; hier war, wenn ja, weiter zu spezifizieren).

157 PatientInnen in IG,
199 in KG

Auf Basis dieser (teilweise unvollständigen bzw. inkonsistenten) Informationen wurden 157 PatientInnen der IG und 199 der KG final zugeordnet (gesamt 356 PatientInnen, Tabelle 3.1-3). Von den verbleibenden 34 PatientInnen, die ursprünglich der IG zugeordnet wurden, lagen keinerlei zusätzlich Angaben vor, die eine Phase III Teilnahme bestätigen, sodass sie von weiteren Analysen ausgeschlossen werden mussten.

Tabelle 3.1-3: Finale Gruppenzuordnung auf Basis der Zentrums-, Kostenträger- und ÄrztInnenangaben

Gruppe	Anzahl	Anforderung
mit Phase III (IG)	157*	Die PatientInnen wurden initial der IG oder der KG zugeordnet. Es liegen Zentrumsangaben und/oder Abrechnungsdaten vor, die eine Teilnahme an der Phase III bestätigen. ODER: Die PatientInnen wurden der IG zugeordnet. Ein Arztbogen zu T1 liegt vor, welcher eine weitere ambulante Rehabilitation seit Beendigung der Phase III nennt.
ohne Phase III (KG)	199**	Die PatientInnen wurden initial der KG zugeordnet. Weder in den Abrechnungsdaten noch in den Zentrumsangaben finden sich Hinweise auf eine Phase III Teilnahme. ODER: Die PatientInnen wurden der IG zugeordnet. Weder in den Abrechnungsdaten noch in den Zentrumsangaben finden sich Hinweise auf eine Phase III Teilnahme. Ein Arztbogen zu T1 liegt vor, welcher ebenfalls keine weitere ambulante Rehabilitation seit Beendigung der Phase III nennt.
unklar	34	Die PatientInnen wurden initial der IG zugeordnet. Weder in den Abrechnungsdaten noch in den Zentrumsangaben finden sich Hinweise auf eine Phase III Teilnahme. Ein (vollständig ausgefüllter) Arztbogen zu T1 liegt nicht vor, aus welchem der weitere Reha-verlauf nachvollziehbar wäre.
Summe	390	

* Diese PatientInnen inkludieren 7 PatientInnen, die ursprünglich der Kontrollgruppe zugewiesen wurden und dennoch eine Phase III Rehabilitation absolviert haben. ** Diese PatientInnen inkludieren 5 PatientInnen, die ursprünglich der IG zugewiesen wurden, jedoch lt. aller verfügbaren Quellen keine Phase III besucht haben

Detailinformationen zur Phase III

Von jenen 147 PatientInnen, von welchen Kostenträger-Angaben zur Phase III vorliegen, lassen sich Details zur tatsächlichen Phase III Bewilligung bzw. Teilnahme im Rahmen der vorliegenden Studie angeben (Tabelle 3.1-4): Demnach wurden bei 62 % der PatientInnen die für Österreich durchschnittliche Anzahl an Therapieeinheiten (67,5) bewilligt. Bei weiteren 34 % wurden 90 Einheiten bewilligt (min. 45, max. 100; Median 67,5). Abgerechnet wurden im Median 66 Einheiten (es wurden weniger – 96 % der bewilligten Einheiten – abgerechnet). Zwischen Studieneinschluss und Beginn der Phase III lagen im Mittel $1,3 \pm 1,56$ Monate. Die Phase III Rehabilitation dauerte (Im Median) 8,4 Monate (max. 15 Monate).

Phase III Rehabilitation bei 62 % für 67,5 Einheiten bewilligt

Abrechnung (median) von 66 Einheiten

Ende Phase II bis Anfang Phase III $\sim 1,3$ Monate

Tabelle 3.1-4: Details zur Phase III Rehabilitation

	Min.	Median	MW	\pm SD	Max.
Anzahl bewilligter Einheiten	45	67.5	75.3	± 11.173	100
Anzahl abgerechneter Einheiten	1	66	58.8	± 24.977	102
Prozentanteil der abgerechneten Einheiten bezogen auf bewilligte Einheiten (in %)	1	96	78.7	± 31.974	150
Dauer der Phase III (in Monaten)	0	8.4	7.55	± 3.426	15
Zeit von Studieneinschluss bis PhIII Beginn (in Monaten)	0	1.3	1.56	± 1.238	11.3
Zeit von Studieneinschluss bis zum Ende der PhIII (in Monaten)	0.9	9.55	8.93	± 3.616	23.2

3.1.3 Fragebogenrücklauf, Drop-outs und tatsächliche Erhebungszeitpunkte

Insgesamt wurden 164 ÄrztInnenfragebögen und 228 PatientInnenfragebögen retourniert. Der Fragebogenrücklauf betrug demnach 42.1 % bzw. 58,5 %. Der Dropout lag hinsichtlich des ÄrztInnenfragebogens (Retournierung erforderlich für Auswertung des primären Endpunkts) bei 57,9 % und damit über der Erwartung (33 %). Betrachtet man jene PatientInnen, die zumindest einen Bogen retourniert haben (60,3 %) ist der Dropout mit 39,7 % dem erwarteten ähnlicher. Gründe für die Nicht-Beantwortung der Fragebögen (Tabelle 3.1-5; n = 155 ohne Fragebogen) waren 63 Studienabbrüche durch die/den Patientin/en (proaktiv oder nach Kontaktaufnahme) sowie 5 Todesfälle. Bei den verbleibenden 87 PatientInnen war die (mehrmalige) schriftliche und/oder telefonische Kontaktaufnahme erfolglos, sodass keine Angaben verfügbar sind, warum von diesen PatientInnen keine Abschlussresultate vorliegen.

Fragebogenrücklauf 41 % (ÄrztIn) bzw. 57 % (PatientIn)

Dropout 42 % (statt erwartet max. 33 %)

Von den 164 ÄrztInnenfragebögen waren schließlich 76 von IG- und 81 von KG-PatientInnen für den primären Endpunkt auswertbar (Abbildung 3.1-2).

auswertbar für prim. Endpunkt: 76 IG und 81 KG

Die (für die Auswertung des primären Endpunkts erforderlichen) ÄrztInnenfragebögen wurden in beiden Gruppen im Mittel etwa 16 Monate nach Beendigung der Phase II retourniert. Die PatientInnenfragebögen wurden nach etwa 15-16 Monaten an den HVB zurück gesendet (von der IG etwa ein Monat früher als von der KG). Für beide Bögen besteht jedoch eine beträchtliche Streuung der Erhebungszeitpunkte, welche in Einzelfällen von 5 bis 33 Monaten nach Studieneinschluss reicht.

Erhebungszeitpunkte im Mittel 14-16 Monate nach Einschluss (statt 18), deutliche Varianz

Tabelle 3.1-5: Fragebogenrücklauf und Studienabbruch/lost to follow-up Übersicht

	IG (n = 157)	KG (n = 199)	NZ (n = 34)	gesamt (390)
beide Bögen retourniert	67 (42.7 %)	77 (38.7 %)	1 (2.9 %)	165 (42.3 %)
☼ spontan/ohne Kontaktaufnahme	60	70	1	131
☼ mit Kontaktaufnahme	17	17	0	34
zumindest 1 Bogen retourniert (trotz bzw. wegen Kontaktaufnahme)	112 (71.3 %)	116 (58.3 %)	7 (20.6 %)	235 (60.3 %)
kein Bogen retourniert	45 (28.7 %)	83 (41.7 %)	27 (79.4 %)	155 (39.7 %)
☼ Abbruch durch PatientIn proaktiv oder bei Kontaktaufnahme	11	38	14	63
☼ Verstorben*	2	2	1	5
☼ Grund unklar, erfolgloser Kontaktversuch	32	43	12	87

NZ ... nicht zuordenbar;

* diese Zeile umfasst alle (lt. zentralem Personenstandsregister) bis zum 10.11.2015 verstorbenen PatientInnen. Zwei dieser PatientInnen verstarben erst nach dem Studienzeitraum von 18 Monaten (daher theoretisch keine Begründung der fehlenden Daten innerhalb des Studienzeitraums). Ein(e) PatientIn verstarb nach Retournieren des PatientInnenfragebogens und findet sich daher in der Zeile der PatientInnen, die zumindest einen Fragebogen retourniert hatten.

Bögen wurden früher versendet, um Terminvereinbarung mit ÄrztInnen zeitgerecht zu ermöglichen

Bögen wurden jedoch auch bei nicht-Retournierung erneut verschickt

Die insgesamt (im Mittel um etwa 2 Monate) kürzere Beobachtungszeit lässt sich zum Teil damit begründen, dass die Fragebögen für die Nachbeobachtung routinemäßig etwa 2 Monate vor Erreichen der geplanten 18 Monate Beobachtungszeit ausgeschildet wurden, um Terminvereinbarungen mit dem niedergelassenen ÄrztInnen zeitgerecht zu ermöglichen. Im Juli 2014 wurde dieser Zeitpunkt HVB-intern auf das Versenden 12 Monate nach Rehaende erneut verkürzt (damit die Wartezeit auf den Arzttermin nicht zeitverzögernd wirke). Ende 2014 erfolgte aufgrund einer HVB-internen Weisung die Versendung der verbleibenden Bögen (ohne Rücksicht auf den individuellen Einschlusszeitpunkt). Diese Vorverlegung des Versendezeitpunkts erklärt die kürzeren Beobachtungszeiten für manche PatientInnen. Die demgegenüber stehenden z. T. deutlich längeren Beobachtungszeiträume lassen sich dadurch erklären, dass PatientInnen bei Nicht-Retournierung der Bögen erneut kontaktiert wurden und ihnen bei Bedarf auch die Bögen erneut zugesendet wurden.

Tabelle 3.1-6: Zeit von T0 bis Retournierung des ÄrztInnenfragebogens

(n = 161)	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	±SD	valid
IG	5	13	16	16.3	17	33	5.27	77
KG	11	14	15	15.9	17	28	3.04	84

p.stratified = 0.827

Tabelle 3.1-7: Zeit von T0 bis Retournierung des PatientInnenfragebogens

(n = 228)	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	±SD	valid
IG	5	12	14	14.9	16	31	4.47	112
KG	8	14	15	16.1	17	32	4.36	116

p.stratified = 0.036

3.1.4 Schematische Darstellung des PatientInneneschlusses bis zur Datenauswertung

Die Abbildung stellt den PatientInnenfluss von der Rekrutierung bis zur Auswertung dar und gibt daher die für den primären Endpunkt relevanten Informationen wider. Die Aufteilung der final zugeordneten PatientInnen ergibt daher nicht zwingend deren Summe (es fehlen beispielsweise StudienteilnehmerInnen, die ausschließlich den PatientInnenfragebogen retournierten):

**Übersicht:
von der Rekrutierung
bis zur Auswertung**

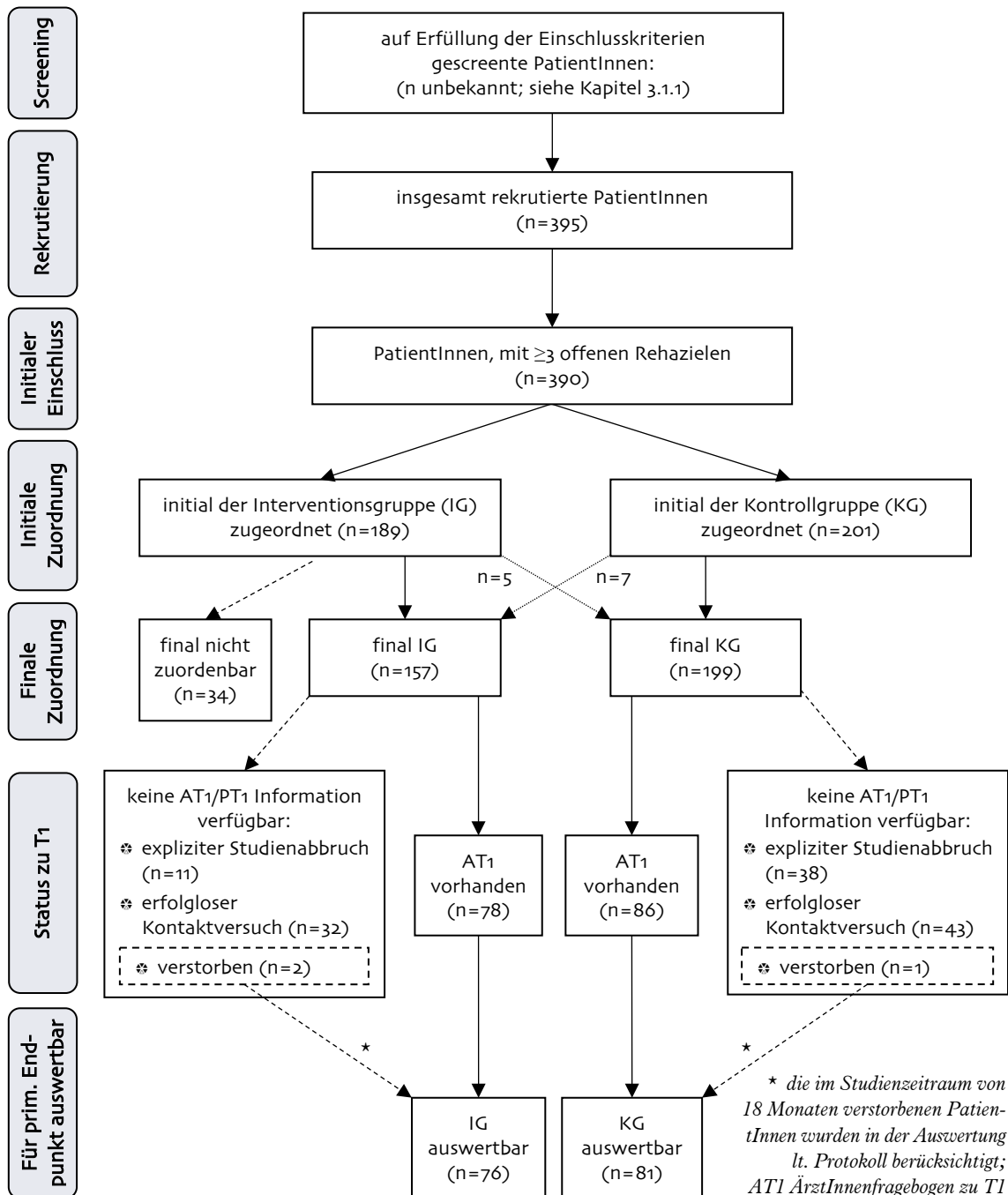


Abbildung 3.1-2: PatientInnenfluss

3.1.5 Basischarakteristika der PatientInnen

Pseudorandomisierung zu To weitgehend „erfolgreich“ – siehe Addendum

Die „Pseudorandomisierung“ durch den vorab definierten Rekrutierungsprozess (stufenweises Vorgehen beim PatientInneneinschluss) war für die initiale Gruppenzuordnung weitgehend „erfolgreich“. Die beiden Gruppen unterschieden sich zu Studienbeginn kaum (deutlich) in Einzelmerkmalen. Details zum Vergleich der Basischarakteristika aller rekrutierten PatientInnen finden sich im separaten Addendum [22].

für den primären Endpunkt auswertbare PatientInnen weisen wenige deutliche Gruppenunterschiede auf (z. B. in Reha-Motivation)

Wie zuvor beschrieben, waren für den primären Endpunkt jedoch nur Daten von insgesamt 157 PatientInnen (IG 76 vs. KG 81) auswertbar. Beim einfachen (rein deskriptiven) Vergleich (siehe Tabelle 3.1-8) zeigt sich, dass zu den wenigen, in den Basischarakteristika der ursprünglichen Population aufgetretenen Unterschieden keine Neuen hinzugekommen sind.

Es bleiben durch die Einschlusskriterien (den Rekrutierungsprozess) erklär-bare Unterschiede im Wohnort und dem rekrutierenden Zentrum (verhältnismäßig mehr IG PatientInnen aus ambulanten Einrichtungen), sowie Unterschiede in Angina pectoris Beschwerden (etwas mehr in IG) und der Motivation für die Phase III (besser in IG). Alle anderen Basischarakteristika weisen keine signifikanten Gruppenunterschiede auf.

Tabelle 3.1-8: Gruppenunterschiede zwischen IG und KG in Basischarakteristika laut initialer Zuordnung bzw. lt. Auswertbarkeit für den primären Endpunkt

deutlicher Unterschied in folgenden Merkmalen:	Studienpopulation laut initialer Zuordnung	für primären Endpunkt auswertbare PatientInnen
Pat. in amb. oder stationärem Zentrum rekrutiert	ja	ja
Wohnort	ja	ja
Kardiovaskuäres Ereignis (Rehagrund)	ja	nein
RaucherInnenjahre	ja	nein
Versorgung mit den 4 Medikamentengruppen	ja	nein
Angina pectoris	ja	ja
Dyspnoe	ja	nein
Eignung für Phase III	ja	nein
Motivation für Phase III	ja	ja
Weiterführende Maßnahmen	ja	nein

ja: deutlicher Unterschied zwischen IG und KG;

nein: kein deutlicher Unterschied zwischen IG und KG

Detaildarstellung

In der Folge werden die Basischarakteristika dieser PatientInnen im Gruppenvergleich detailliert dargestellt.

Einschluss

Je knapp ein Viertel der PatientInnen wurden im SKA-RZ Bad Tatzmannsdorf und Herz-Kreislauf-Zentrum Großgerungs rekrutiert, das Kurhaus Austria der BVA Bad Schallerbach und das SKA-RZ Großmain brachten 17 % bzw. 14 % der PatientInnen ein, 8 % der PatientInnen waren im SKA-RZ St. Radegund. Die verbleibenden PatientInnen wurden in ambulanten Rehabilitationseinrichtungen rekrutiert. In diesen Zentren wurden verhältnismäßig deutlich mehr PatientInnen für die IG als die KG eingebracht (IG 21 % vs. KG 7 %), in den stationären Zentren verhielt es sich umgekehrt (IG 79 % vs. KG 93 %). Der Großteil der PatientInnen wurde im Jahr 2013 in die Studie eingeschlossen (IG 76 % KG 86 %).

Rekrutierung vorwiegend 2013, die Hälfte der PatientInnen aus Bad Tatzmannsdorf und Großgerungs, ambulante Zentren rekrutieren mehr IG als KG PatientInnen

Tabelle 3.1-9: Details zum Einschluss der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

Einschluss		n IG (76)	% IG	n KG (81)	% KG	p
in Zentrum						0.302
	Herz-Kreislauf-Zentrum Großgerungs	16	21,1	21	25,9	
	SKA-RZ Bad Tatzmannsdorf	15	19,7	23	28,4	
	SKA-RZ St.Radegund	7	9,2	5	6,2	
	Kurhaus Austria der BVA Bad Schallerbach	14	18,4	12	14,8	
	SKA-RZ Großmain	8	10,5	14	17,3	
	IPAS Krems	4	5,3	0	0	
	Cardiomed Linz	3	3,9	2	2,5	
	Cardio Vital Wels	3	3,9	0	0	
	ZARG Graz	2	2,6	2	2,5	
	Physikal. Amb. & amb. Kard. Reha. der Stadtwerke Bruck an der Mur	1	1,3	1	1,2	
	Amb Nord Salzburg	1	1,3	0	0	
Reha-Sport-Institut Feldkirch	2	2,6	1	1,2		
Ambulante oder stationäre Reha						0.014
	ambulant	16	21,1	6	7,4	
	stationär	60	78,9	75	92,6	
Einschlussjahr						0.696
	2012	12	15,8	10	12,3	
	2013	58	76,3	70	86,4	
	2014	6	7,9	1	1,2	

Geschlecht, Alter, Geburtsland, Schulabschluss, Berufsausbildung, Erwerbsstatus, Lebensform und Wohnort

**75-80 % männlich
im Mittel 62 Jahre**

**2/3 mit Pflichtschule
als höchstem
Schulabschluss**

**53-63 % bereits
pensioniert**

**72-84 % in
Partnerschaft lebend**

75 % der IG- und 80 % der KG-PatientInnen waren männlich. Im Mittel waren die StudienteilnehmerInnen etwa 62 Jahre alt (IG: 61 +/-10 J.; KG: 63 +/- 11 J.). Über 90 % der PatientInnen wurden in Österreich geboren. Als höchster Schulabschluss gaben zwei Drittel der PatientInnen einen Pflichtschulabschluss an (IG 66 %, KG 67 %) und als Berufsausbildung rund drei Viertel (IG 69 %, KG 79 %) eine Lehre oder Fachschule. Der AkademikerInnenanteil (FH bzw. Uni) war gering (IG: 9 %, KG: 4 %). Zum Einschlusszeitpunkt waren bereits mehr als die Hälfte der PatientInnen in Pension (IG: 53 %, KG: 63 %), 40 % der IG und 32 % der KG noch erwerbstätig (weitere 4 % bzw. 5 % arbeitslos). 72 % der IG und 84 % der KG lebten in einer Partnerschaft. Aufgrund der unterschiedlichen Rekrutierungserfordernisse waren die Wohnorte auf die beiden Gruppen ungleich verteilt: keine(r) der IG PatientInnen wohnte in Wien, Tirol, Kärnten oder dem Burgenland, da hier kein teilnehmendes Phase III Rehaszentrum verfügbar war. 40 % der der teilnehmenden PatientInnen der IG und 21 % der KG stammten aus Oberösterreich, 15 % der IG und 34 % der KG aus Niederösterreich, 30 % der IG und 19 % der KG aus der Steiermark und die verbleibenden PatientInnen aus den anderen Bundesländern.

Tabelle 3.1-10: Basischarakteristika I (Geschlecht, Alter, Geburtsland, Schulabschluss, Berufsausbildung, Erwerbsstatus, Lebensform und Wohnort) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Geschlecht						0.431
	männlich	57	75	65	80,2	
	weiblich	19	25	16	19,8	
Alter	MW (± SD)	61,2	(±9,7)	62,6	(±10,9)	0.306
Geburtsland						0.159
	Österreich	69	90,8	78	96,3	
	anderes	7	9,2	3	3,7	
Schulabschluss						0.495
	keiner	1	1,3	0	0	
	Pflichtschule	50	65,8	54	66,7	
	Matura	16	21,1	13	16,0	
	Berufs-/Fachschule	9	11,8	14	17,3	
Berufsausbildung						0.225
	Lehre	38	50,7	46	57,5	
	Fachschule	14	18,7	17	21,2	
	Berufsbildende höhere Schule mit Matura	7	9,3	8	10,0	
	Fachhochschule	3	4,0	2	2,5	
	Universität	4	5,3	1	1,2	
	Keine Berufsausbildung	9	12,0	6	7,5	
Erwerbsstatus						0.325
	berufstätig	30	39,5	25	31,6	
	Hausfrau/-mann	2	2,6	0	0	
	arbeitslos	3	3,9	4	5,1	
	PensionistIn	40	52,6	50	63,3	
	nichts zutreffend	1	1,3	0	0	

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Dauer der Arbeitslosigkeit vor Reha (Monate)	MW (\pm SD)	14,3	(\pm 13,65)	21,5	(\pm 15,33)	0,400
Dauer der Pension vor Einschluss (Jahre)	MW (\pm SD)	9,62	(\pm 6,33)	11,00	(\pm 7,81)	0,475
Pensionsgrund						0,147
	altersbedingt	23	60,5	25	54,3	
	Vorzeitig befristet	3	7,9	0	0,0	
	Vorzeitig unbefristet	3	7,9	3	6,5	
	anderer	9	23,7	18	39,1	
Lebensform						0,129
	alleine	19	25,0	12	15,0	
	in einer Partnerschaft oder im Familienverband	55	72,4	67	83,8	
	in einer betreuten Wohngemeinschaft einem Heim oder einer ähnlichen Einrichtung	0	0	1	1,2	
	nichts zutreffend	2	2,6	0	0	
Wohnort						<0,001
	Wien	0	0	1	1,2	
	Niederösterreich	11	14,5	27	33,8	
	Oberösterreich	30	39,5	17	21,2	
	Salzburg	9	11,8	6	7,5	
	Tirol	0	0	1	1,2	
	Vorarlberg	3	3,9	1	1,2	
	Steiermark	23	30,3	15	18,8	
	Kärnten	0	0	1	1,2	
	Burgenland	0	0	11	13,8	

Art der Reha, Krankenstand vor der Phase II Rehabilitation

59 % der zuvor berufstätigen bzw. arbeitslosen PatientInnen der IG und 72 % jener PatientInnen der KG waren vor Antritt der Phase II Rehabilitation im Krankenstand. 87 % der IG- und 95 % der KG-PatientInnen absolvierten ihre Rehabilitation als Anschlussheilbehandlung. Für 76 % (IG) bzw. 80 % (KG) der PatientInnen war der Rehabilitationsaufenthalt der erste (kardiovaskuläre).

**>59 % vor Reha im Krankenstand,
>87 % AHB,
>76 % erster Rehaaufenthalt**

Tabelle 3.1-11: Basischarakteristika II

(Art der Reha, Krankenstand vor Reha) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

		n IG (76)	% IG	n KG (81)	% KG	p
Krankenstand vor Reha						0,296
	ja	91	59,4	23	71,9	
	nein	13	40,6	9	28,1	
Dauer des Krankenstands in Wochen		4,53	(\pm 2,95)	7,24	(\pm 9,49)	0,934
Vor Reha in						0,666
	einem allgemeinen Akutkrankenhaus	16	21,1	19	23,5	
	einer kardiologischen Klinik	51	67,1	51	63,0	

		n IG (76)	% IG	n KG (81)	% KG	p
	einer ambulanten oder stationären Rehabilitationseinrichtung	1	1,3	0	0	
	auf Initiative eines niedergelassenen Arztes zugewiesen	8	10,5	11	13,6	
	direkt durch den Kostenträger zugewiesen	0	0	0	0	
Art der Reha						0,080
	Anschlussheilbehandlung	66	86,8	75	94,9	
	sonstiger Rehaaufenthalt	10	13,2	4	5,1	
Tage stationär vor Rehabilitation	MW(±SD)	8,84	(±8,16)	9,03	(±6,08)	0,290
aktuelle Reha wieviele kard. Reha?						0,648
☼ die 1.		57	76,0	64	80,0	
☼ die 2.		16	21,3	11	13,8	
☼ die 3.		1	1,3	2	2,5	
☼ die 4.		0	0	3	3,8	
☼ die 5.		1	1,3	0	0	
(voraussichtliche) Phase II Rehadauer	MW(±SD)	29,5	(±4,89)	28,1	(±3,27)	0,048

Der Rehabilitationsmaßnahme vorangehendes kardiovaskuläres Ereignis und kardiovaskuläre Risikofaktoren

häufigste Rehagründe:
(N)STEMI, Bypass

häufigste Risikofaktoren:
Hypercholesterinämie, Übergewicht und Hypertonie

Das kardiovaskuläre Ereignis, welches dem Rehaaufenthalt voranging, wurde bei 70 % der IG- und 77 % KG- PatientInnen mit unter einem Jahr zurückliegend datiert. Die häufigsten Ereignisse (und damit Rehagründe) waren: Zustand nach akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungs-Infarkt: IG 20 %, KG 10 % und Nicht-ST-Hebungs-Infarkt IG 9 %, KG 14 %), Zustand nach aortokoronarer Bypassoperation (IG 18 %, KG 24 %), Zustand nach perkutaner Koronarintervention (IG 16 %, KG 20 %) und Zustand nach anderen Operationen am Herzen (IG 8 %, KG 18 %). Die häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren waren Hypercholesterinämie (IG 93 %, KG 91 %), Übergewicht (IG 84 %, KG 83 %) und Hypertonie (IG 82 %, KG 78 %).

Tabelle 3.1-12: Basischarakteristika II (der Rehabilitationsmaßnahme vorangehendes kardiovaskuläres Ereignis und kardiovaskuläre Risikofaktoren) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Rehagrund						0,110
	ST-Hebungs-Infarkt (STEMI)	15	19,7	8	10,0	
	Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI)	7	9,2	11	13,8	
	Z.n. aortokoronarer Bypassoperation	14	18,4	19	23,7	
	Z.n. anderen Operationen am Herzen und an den großen Gefäßen	6	7,9	14	17,5	
	Z.n. Herz- oder Lungentransplantation	0	0	0	0	
	chronische Belastungsherzinsuffizienz	8	10,5	2	2,5	
	PatientInnen nach einer PCI	12	15,8	16	20,0	
	PatientInnen mit stabiler koronarer Herzkrankheit	6	7,9	3	3,7	

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
	Pulmonale Hypertonie	1	1,3	0	0	
	PAVK	1	1,3	2	2,5	
	Prävention bei motivierbaren HochrisikopatientInnen	4	5,3	1	1,2	
	Z.n. elektrophysiologischer Intervention	1	1,3	0	0	
	PatientInnen nach Implantation eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators	1	1,3	3	3,7	
	PatientInnen mit hämodynamisch stabiler Arrhythmie, Zustand nach anhaltender Kammertachykardie oder Herzstillstand	0	0	1	1,2	
Zeit zwischen Event und Einschluss						0.315
	<1 Jahr	39	69,6	49	76,6	
	1-2 Jahre	7	12,5	9	14,1	
	>2 Jahre	10	17,9	6	9,4	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
	Hypertonie	62	81,6	63	77,8	0.556
	Hypercholesterinämie	71	93,4	74	91,4	0.628
	Hypertriglyceridämie	39	51,3	41	51,2	0.994
	Diabetes mellitus Typ 1	0	0	2	2,7	0.168
	Diabetes mellitus Typ 2	32	42,7	33	41,8	0.911
	Übergewicht	64	84,2	64	83,1	0.855
	Hyperurikämie	27	36,0	30	39,5	0.661
	Schlaf-Apnoe-Syndrom	8	11,0	5	6,5	0.333
	Alkoholabusus	1	1,4	4	5,2	0.189
	Bewegungsmangel	48	64,9	36	48,6	0.047
	Familiäre Belastung	14	19,7	15	19,2	0.940
	Andere Risikofaktoren	4	7,4	3	4,8	0.564
Rauchen						
	ich habe nie geraucht	23	32.4 %	30	38.0 %	0.380
	ich habe vor mehr als einem Jahr zu rauchen aufgehört	24	33.8 %	26	32.9 %	
	ich habe im letzten Jahr zu rauchen aufgehört	12	16.9 %	14	17.7 %	
	Ich rauche derzeit ...	12	16.9 %	9	11.4 %	
	derzeit Zigaretten pro Tag (nur aktuelle RaucherInnen) MW(±SD)	7.67	(±5.48)	8.67	(±6.23)	0.774 (U-Test)
	bisher Zigaretten pro Tag MW(±SD)	24.5	(±15.15)	26.1	(±16.53)	0.817 (U-Test)
	GesamtraucherInnenjahre MW(±SD)	28.0	(±11.84)	29.5	(±9.45)	0.489 (U-Test)

Z.n. ... Zustand nach (Status post); PCI ... Perkutane Koronarintervention, PAVK ... Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Medikation zum Entlassungszeitpunkt

**74-90 % nehmen
Lipidsenker,
Thrombozyten-
aggregations- bzw.
ACE-Hemmer**

Die häufigsten verordneten Medikamente waren Lipidsenker (IG 90 %, KG 88 %), Betarezeptorenblocker (IG 90 %, KG 84 %), Thrombozytenaggregationshemmer (IG 82 %, KG 80 %) und ACE-Hemmer (IG 82 %, KG 74 %). Gruppenunterschiede zeigen sich nur bei zwei selten verordneten Medikamentengruppen (Nitropräparate nur in IG (8 %) bzw. Herzglycoside nur in KG (6 %) vs. 0 % in der jeweils anderen Gruppe)

Mit allen 4 Medikamentengruppen¹⁷ waren zum Entlassungszeitpunkt etwa die Hälfte aller PatientInnen versorgt (IG 55 % vs. KG 47 %), weitere 35 % der PatientInnen hatten 3 von 4 Medikamentengruppen verordnet bekommen.

Tabelle 3.1-13: Basischarakteristika III
(Medikation zum Entlassungszeitpunkt) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Medikation	Nitropräparate	6	7,9	0	0	0.010
	Betarezeptorenblocker	68	89,5	68	84,0	0.311
	Kalziumantagonist	20	26,3	17	21,0	0.433
	ACE Hemmer	62	81,6	60	74,1	0.260
	Diuretikum	33	43,4	31	38,3	0.513
	Herzglycosid	0	0	5	6,2	0.028
	Antiarrhythmikum	7	9,2	5	6,2	0.475
	Thrombozytenaggregations- Hemmer	62	81,6	65	80,2	0.833
	Antikoagulatium	17	22,4	18	22,2	0.983
	Lipidsenker	68	89,5	71	87,7	0.722
	Antidiabetikum	23	30,3	26	32,1	0.805
	Analgetika	6	7,9	6	7,4	0.910
	Antidepressiva	13	17,1	8	9,9	0.185
	Andere Medikamente	46	60,5	53	65,4	0.526
Versorgt mit Medikamentengruppen	0	1	1,3	1	1,2	0.210
	1	0	0	1	1,2	
	2	7	9,2	12	14,8	
	3	26	34,2	29	35,8	
	4	42	55,3	38	46,9	

Gesundheitszustand, Angina pectoris und Dyspnoe

**>84 % der PatientInnen
mit zumindest gutem
Gesundheitszustand
lt. Arzteinschätzung;
mehr Angina Pectoris
Beschwerden in IG**

Die beiden Studiengruppen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant in der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den Arzt/die Ärztin, welcher bei 84 % der IG-PatientInnen und 90 % der KG-PatientInnen als zumindest „gut“ eingestuft wurde. Von Angina pectoris Beschwerden waren IG-PatientInnen häufiger betroffen, als PatientInnen der KG. Hinsichtlich möglicher Dyspnoe-Beschwerden finden sich keine Gruppenunterschiede.

¹⁷ Laut der Guidelines für ambulante Rehabilitation (siehe auch Anhang) soll die Medikation unter Abwägung von Indikation und Kontraindikation aus vier ‚Gruppen‘ (a. ASS u/o indikationsbedingt Clopidogrel, b. Betablocker, c. ACE-Hemmer oder A-II-Rezeptorblocker, d. Statin) zusammengesetzt sein.

Tabelle 3.1-14: Basischarakteristika IV (Gesundheitszustand, Angina pectoris und Dyspnoe) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Gesundheitszustand						0.566
	Ausgezeichnet	1	1,3	3	3,8	
	Sehr gut	14	18,4	12	15,2	
	Gut	49	64,5	56	70,9	
	Weniger gut	12	15,8	8	10,1	
Angina pectoris						0.022
	nein	66	88,0	78	97,5	
	Grad I	6	8,0	1	1,2	
	Grad II	2	2,7	1	1,2	
	Grad III	1	1,3	0	0	
Dyspnoe						0.520
	nein	44	62,9	55	68,8	
	Klasse I	5	7,1	1	1,2	
	Klasse II	17	24,3	22	27,5	
	Klasse III	4	5,7	2	2,5	

Klinische Parameter

In den zu Studienbeginn erfassten klinischen Parametern zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

**keine signifikanten
Gruppenunterschiede in
klinischen Parametern**

Tabelle 3.1-15: Blutdruck und Leistungsfähigkeit

	IG MW (\pm SD)	KG MW (\pm SD)	p
Blutdruck systolisch in mmHg	128 (\pm 18.44)	126 (\pm 15.53)	0.662
Blutdruck diastolisch in mmHg	75 (\pm 11.43)	76 (\pm 10.24)	0.805
Gesamtcholesterin in mg/dl	150 (\pm 38.72)	149 (\pm 37.90)	0.940
HDL Cholesterin in mg/dl	42.5 (\pm 11.08)	43.2 (\pm 11.77)	0.778
LDL Cholesterin in mg/dl	85,9 (\pm 32.15)	88.2 (\pm 37.38)	0.844
Triglyceride in mg/dl	143 (\pm 63.09)	134 (\pm 63.93)	0.350
Blutzucker in mg/dl	110 (\pm 24.13)	111 (\pm 22.18)	0.553
HbA1c in %	6.13 (\pm 0.96)	6.23 (\pm 1.10)	0.618
HbA1c in mmol/mol	43.3 (\pm 10.51)	44.7 (\pm 12.05)	0.493
Gewicht in kg	86.2 (\pm 14.99)	89.5 (\pm 15.17)	0.106
BMI	29.5 (\pm 4.21)	29.4 (\pm 4.12)	0.999
Bauchumfang in cm	105 (\pm 10.40)	107 (\pm 10.38)	0.159
Belastungs-EKG			
☼ in %	77.4 (\pm 17.56)	74.1 (\pm 15.49)	0.303
☼ Ausbelastung erreicht	16 (21.6 %)	16 (20.3 %)	0.993
Abbruchgründe			0.441
☼ PatientIn	53 (85.5 %)	63 (91.3 %)	
☼ ÄrztIn	9 (14.5 %)	6 (8.7 %)	

Offene Rehabilitationsziele

**59-64 % haben
3 von 6 Zielen offen,
28-34 % 4 von 6

bei > 90 %
Leistungsfähigkeit und
Körpergewicht nicht im
Zielbereich**

59 % der IG- und 64 % der KG-PatientInnen wiesen zu Studienbeginn drei offene (= nicht erreichte) von maximal sechs möglichen Rehabilitationszielkategorien auf (Minimalanforderung für den Studieneinschluss), 34 % der IG- und 28 % der KG-PatientInnen sogar vier. Am häufigsten nicht erreicht wurde das Ziel zur Leistungsfähigkeit (offen bei 92 % der IG und 98 % der KG) und zum Körpergewicht (offen bei 95 % der IG und 94 % der KG), gefolgt vom Blutfett- (64-65 %) und Blutzucker-Ziel (45-48 %). Blutdruckziele sind hingegen bei mehr als zwei Drittel der PatientInnen bereits erreicht (offen bei 32 %), auch der interventionsbedürftige Noch-RaucherInnen-Anteil war gering (20 % IG und 9 % KG). Nur in diesem Merkmal unterschieden sich die Gruppen zu Studienbeginn statistisch signifikant.

Tabelle 3.1-16: Basischarakteristika V (offene Rehaziele) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

Kategorie		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Anzahl offen	3	45	59,2	52	64,2	0.593
	4	26	34,2	23	28,4	
	5	5	6,6	5	6,2	
	6	0	0	1	1,2	
offen	1 („Leistungsfähigkeit“)	70	92,1	79	97,5	0.124
	2 („Blutdruck“)	24	31,6	26	32,1	0.945
	3 („Blutfette“)	49	64,5	52	64,2	0.971
	4 („Blutzucker“)	34	44,7	39	48,1	0.669
	5 („Körpergewicht“)	72	94,7	76	93,8	0.807
	6 („Rauchen“)	15	19,7	7	8,6	0.046

Einschätzung der zukünftigen Berufstätigkeit

**bei 57-60 %
nicht zutreffend,
da bereits pensioniert;
28-35 % könnten
lt. ÄrztIn ohne
Einschränkungen
zukünftig wieder
arbeiten**

Zur Einschätzung der zukünftigen Berufstätigkeit wurden sowohl ÄrztInnen als auch die PatientInnen selbst befragt. Für 57-60 % der TeilnehmerInnen war die Fragestellung nicht mehr zutreffend (da sie bereits vor Studienbeginn nicht mehr berufstätig waren). In der gewohnten Berufstätigkeit wurden 28-35 % der PatientInnen von ihren ÄrztInnen gesehen und nur 1-4 % wurden als unfähig eingestuft, eine Berufstätigkeit zukünftig auszuüben. PatientInnen selbst schätzten ihre zukünftige Berufstätigkeit etwas pessimistischer ein. Es zeigten sich jedoch weder bei der ÄrztInnen- noch bei der PatientInneneinschätzung Gruppenunterschiede.

Tabelle 3.1-17: Basischarakteristika VI (zukünftige Berufstätigkeit (Einschätzung durch ÄrztIn)) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

Zukünftige Berufstätigkeit	n IG	% IG	n KG	% KG	p	Zukünftige Berufstätigkeit	n IG	% IG	n KG	% KG	p
(Arztangabe)					0.446	(PatientInnenangabe)					0.475
ihre seine gewohnte Berufstätigkeit wieder ausüben können	25	34,7	21	28,4		uneingeschränkt	14	18,4	10	13,0	
die Berufstätigkeit stufenweise wieder aufnehmen können	2	2,8	5	6,8		mit einigen Einschränkungen	14	18,4	10	13,0	
eine Berufstätigkeit anderer Art wieder aufnehmen können	3	4,2	1	1,4		mit ganz erheblichen Einschränkungen	2	2,6	2	2,6	
						ich muss meinen Arbeitsplatz wechseln	1	1,3	0	0	
keine Berufstätigkeit mehr ausüben können	1	1,4	3	4,1		für mich kommt eine weitere Berufstätigkeit nicht mehr in Frage	4	5,3	9	11,7	
nicht zutreffend	41	56,9	44	59,5		trifft nicht zu, ich war bereits vor der Rehabilitation nicht mehr berufstätig	41	53,9	46	59,7	

Eignung und Motivation für Phase III Rehabilitation

Eignung für Phase III ähnlich, Motivation wird für IG höher eingeschätzt

In der Eignung für die Phase III finden sich keine wesentlichen Gruppenunterschiede. Die Gruppen unterscheiden sich jedoch relativ deutlich hinsichtlich der Einschätzungen der ÄrztInnen zur Motivation zur Phase III: Einem größeren Anteil an PatientInnen der IG wurde eine sehr hohe Motivation zugesprochen (IG 43 % vs. KG 25 %). Der Anteil an nur gering bis mäßig motivierten PatientInnen lag in beiden Gruppen unter 15 % (IG 8 % vs. KG 14 %).

Tabelle 3.1-18: Basischarakteristika VII
(Eignung und Motivation für Phase III) der für den primären Endpunkt auswertbaren PatientInnen

		n IG	% IG	n KG	% KG	p
Eignung	gut geeignet	53	72,6	52	66,7	0.379
	vermutlich geeignet	20	27,4	24	30,8	
	vermutlich nicht geeignet	0	0	1	1,3	
	sicher nicht geeignet	0	0	1	1,3	
Motivation	sehr hoch	31	43,1	18	24,7	0.019
	hoch	35	48,6	45	61,6	
	mäßig	6	8,3	9	12,3	
	gering	0	0	1	1,4	

Einschätzung der Lebensstiländerung nach Rehabilitation

keine Gruppenunterschiede in Vorhaben zu ärztlicher Weiterbetreuung, Umsetzung von Erlerntem und Lebensstiländerung; mehr IG PatientInnen für weiterführende Maßnahmen und Bewegung in der Gruppe

Die beiden PatientInnengruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihres Wunsches bzw. ihrer Vorsätze, sich nach der Reha regelmäßig ärztlich betreuen zu lassen, die erlernten Maßnahmen selbstständig daheim fortzusetzen, Bewegung alleine, zu zweit oder mit Freunden machen oder den Lebensstil insgesamt zu verändern. Der Anteil an PatientInnen, der weiterführende Maßnahmen ergreifen möchte, um die Gesundheit zu festigen und Bewegung in organisierten Gruppen machen möchte, ist in der Interventionsgruppe höher (was durch das Wissen um die Teilnahme an einem nachfolgenden Phase III Rehaprogramm bedingt sein könnte).

Tabelle 3.1-19: Vorsätze für die Zeit nach der Phase II Rehabilitation

	IG n (%)	KG n (%)	p
Nach der Rehabilitation möchte ich ...			
... mich regelmäßig von meiner Hausärztin/Internistin bzw. meinem Hausarzt/Internisten betreuen lassen			0.894
☼ ja jedenfalls	66 (90.4 %)	73 (90.1 %)	
☼ ja wahrscheinlich	7 (9.6 %)	5 (6.2 %)	
☼ weiß ich noch nicht	0 (0 %)	2 (2.5 %)	
☼ eher nicht, kein Interesse	0 (0 %)	1 (1.2 %)	
... weiterführende Maßnahmen ergreifen, um meine Gesundheit zu festigen (z. B. Langzeitrehabilitation, Physiotherapie, etc.)			<0.001
☼ ja jedenfalls	57 (76.0 %)	32 (41.0 %)	
☼ ja wahrscheinlich	10 (13.3 %)	23 (29.5 %)	
☼ weiß ich noch nicht	8 (10.7 %)	18 (23.1 %)	
☼ eher nicht, kein Interesse	0 (0 %)	3 (3.8 %)	
☼ eher nicht, keine Zeit	0 (0 %)	2 (2.6 %)	

	IG n (%)	KG n (%)	p
Nach der Rehabilitation möchte ich ...			
... Bewegung in organisierten Gruppen machen (z. B.: turnen, wandern, Rad fahren, schwimmen ...) (n = 371)			<0.001
☼ ja jedenfalls	38 (52.1 %)	22 (28.2 %)	
☼ ja wahrscheinlich	18 (24.7 %)	19 (24.4 %)	
☼ weiß ich noch nicht	10 (13.7 %)	22 (28.2 %)	
☼ eher nicht, kein Interesse	6 (8.2 %)	12 (15.4 %)	
☼ eher nicht, keine Zeit	1 (1.4 %)	3 (3.8 %)	
... die erlernten Maßnahmen selbstständig auch daheim fortsetzen, um meine Gesundheit zu festigen (n = 374)			0.893
☼ ja jedenfalls	54 (75.0 %)	58 (74.4 %)	
☼ ja wahrscheinlich	18 (25.0 %)	19 (24.4 %)	
☼ weiß ich noch nicht	0 (0 %)	1 (1.3 %)	
☼ eher nicht, kein Interesse	0 (0 %)	0 (0 %)	
... Bewegung alleine, zu zweit oder mit Freunden machen (z. B.: turnen, wandern, Rad fahren, schwimmen,...) (n = 376)			0.875
☼ ja jedenfalls	52 (71.2 %)	57 (72.2 %)	
☼ ja wahrscheinlich	20 (27.4 %)	15 (19.0 %)	
☼ weiß ich noch nicht	0 (0 %)	5 (6.3 %)	
☼ eher nicht, kein Interesse	1 (1.4 %)	2 (2.5 %)	
☼ eher nicht, keine Zeit	0 (0 %)	0 (0.0 %)	
... weiter leben wie bisher. Mein Lebensstil war nicht die Ursache meiner Herzerkrankung (n = 374)			0.256
☼ ja jedenfalls	8 (10.8 %)	13 (16.5 %)	
☼ ja wahrscheinlich	13 (17.6 %)	13 (16.5 %)	
☼ weiß ich noch nicht	4 (5.4 %)	5 (6.3 %)	
☼ eher nicht	21 (28.4 %)	25 (31.6 %)	
☼ sicher nicht	28 (37.8 %)	23 (29.1 %)	

EQ-5D, MacNew, HADS-D

In den Einzeldomänen des EQ-5D, dem Summenscore sowie der allgemeinen Selbsteinschätzung der Gesundheit mittels visueller Analogskala treten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Letzterer (Gesundheitszustand) wird im Mittel mit etwa 70 von 100 möglichen Punkten bewertet. Von den einzelnen Domänen wird jene zur „Selbstversorgung“ am unproblematischsten (95-98 %) eingeschätzt, gefolgt von der Beweglichkeit (86-91 %). Etwas mehr als die Hälfte der PatientInnen gibt an, unter mäßigen Schmerzen zu leiden, etwas mehr als ein Viertel ängstlich oder deprimiert zu sein.

Auch in den 3 Subdomänen und im Summenscore des MacNew sowie in den Domänen Angst und Depressivität des HADS-D treten zu Studienbeginn keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede auf. Knapp 19 % der PatientInnen weisen am Ende der Phase II einen HADS-D Angstwert ≥ 8 , rund 8-15 % einen Depressionswert von ≥ 8 auf.

**keine signifikanten
Gruppenunterschiede
in EQ-5D Summenscore,
Subskalen und VAS**

**keine signifikanten
Gruppenunterschiede
in MacNew global &
Subskalen sowie Angst
oder Depressivität
(HADS)**

Tabelle 3.1-20: EQ-5D, MacNew, HADS

	IG n (%)	KG n (%)	p
EQ-5D			
Beweglichkeit			0.344
☼ keine Probleme	62 (86.1 %)	71 (91.0 %)	
☼ einige Probleme	10 (13.9 %)	7 (9.0 %)	
Selbstsorgen			0.353
☼ keine Probleme	69 (94.5 %)	77 (97.5 %)	
☼ einige Probleme	4 (5.5 %)	2 (2.5 %)	
☼ nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
Alltag			0.873
☼ keine Probleme (unproblematisch)	55 (77.5 %)	59 (77.6 %)	
☼ einige Probleme (mäßig schwierig)	13 (18.3 %)	17 (22.4 %)	
☼ nicht in der Lage (schlecht)	3 (4.2 %)	0 (0.0 %)	
Schmerzen			0.824
☼ keine	31 (42.5 %)	31 (39.7 %)	
☼ mäßige	40 (54.8 %)	46 (59.0 %)	
☼ extreme	2 (2.7 %)	1 (1.3 %)	
Angst/Niedergeschlagenheit			0.854
☼ nicht	55 (75.3 %)	59 (75.6 %)	
☼ mäßig	15 (20.5 %)	19 (24.4 %)	
☼ extrem	3 (4.1 %)	0 (0.0 %)	
Gesundheit VAS MW± SD	69.5 (±15.92)	72.1 (±14.48)	0.601
EQ-5D Summenscore (ungew.) MW± SD	2.31 (±1.89)	2.16 (±1.45)	0.913
MacNew	IG MW (±SD)	KG MW (±SD)	p
emotional	5.63 (±1.00)	5.70 (±0.84)	0.990
physisch	5.47 (±1.17)	5.66 (±0.89)	0.585
sozial	5.67 (±1.10)	5.75 (±0.92)	0.994
global	5.63 (±0.97)	5.72 (±0.77)	0.894
HADS	IG	KG	p
Angst MW± SD	4,58 (±4,14)	4,05 (±3,17)	0.737
≥8 n (%)	14 (18,4 %)	15 (18,8 %)	0.958
Depression MW±SD	3,87 (±4,06)	3,16 (±2,79)	0.750
≥8 n (%)	11 (14,5 %)	6 (7,5 %)	0.164

3.2 Primärer Studienendpunkt

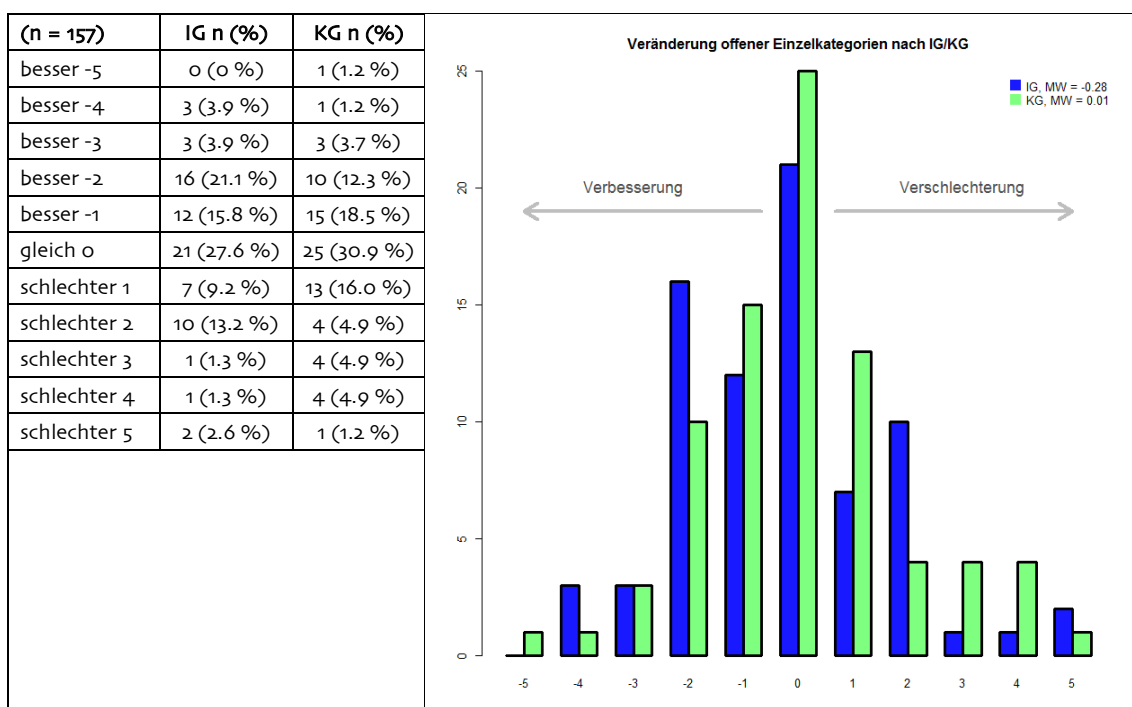
3.2.1 Mittelwertsunterschied in der Veränderung offener Rehazielle

In der KG waren zu T1 im Mittel 0,01 mehr Ziele offen als zu T0, während sich die offenen Ziele in der IG im Mittel um 0,28 verringerten¹⁸. Der Mittelwertsunterschied zwischen IG und KG in der Veränderung offener Ziele beträgt damit rund ein Drittel (0,29 offene Ziele). Das bedeutet, anschaulich gesprochen, dass im Durchschnitt etwas weniger als jede/r dritte IG PatientIn (29 von 100) am Studienende um ein offenes Ziel weniger hatte, als ein/e KG-PatientIn mit gleich vielen offenen Zielen zu Studienbeginn.

Dieser Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant (wobei nur der p-Wert des stratifizierten Test relevant ist; siehe Studienprotokoll).

nicht adjustiert (ohne Berücksichtigung von Gruppenunterschieden zu T0):
statistisch nicht signifikanter Gruppenunterschied von 0,29 offenen Zielen zu T1:
(29 von 100 IG PatientInnen haben Vorteil gegenüber KG)

Tabelle 3.2-1: Primärer Endpunkt (Veränderung offener Einzelziele, nicht adjustiert)



	Min.	1. Qu.	Median	MW	3. Qu.	Max.	MW Differenz
IG (n = 76)	-4	-2	0	-0.28	1	5	-0.29
KG (n = 81)	-5	-1	0	0.01	1	5	

p (nicht stratifiziert) = 0.288; p stratifiziert = 0.664

¹⁸ Die Ergebnisse beruhen in beiden Gruppen auf im Mittel auf etwa 10 tatsächlich berechenbaren Veränderungen der 12 Einzelmerkmale, die den Zielen zugrunde liegen.

3.2.2 Propensity Score und primärer Studienendpunkt

Pseudorandomisierung birgt Gefahr von unterschiedlichen Erfolgchancen zu To

Propensity Score soll diese in Analyse teilweise kompensieren

adjustierter Mittelwertsunterschied zu T1: 0,06 Ziele

etwa 6 von 100 IG-PatientInnen haben Vorteil gegenüber KG

Begründung des geringeren Unterschieds: in der IG waren PatientInnen mit a priori besseren Erfolgchancen (z. B. höherer Motivation)

Da die Zuteilung zu IG und KG nur durch eine Pseudorandomisierung erfolgt ist, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass in eine der Gruppen tendenziell eher PatientInnen mit besseren Erfolgchancen aufgenommen wurden, als in die andere Gruppe.

Zur Kompensation einer solchen Tendenz (eventueller Ungleichheiten zwischen den Gruppen) wurde ein Propensity Score (siehe Kapitel 2.6.3 und Studienprotokoll [4]) gebildet, und im Rahmen einer stratifizierten Auswertung verwendet¹⁹. Ein Propensity Score kann mögliche Zuordnungstendenzen dennoch nur zum Teil in der Analyse kompensieren. Da er sich zwangsläufig auf erhobene Daten beschränkt, schützt er nicht im selben Ausmaß wie eine reine, verblindete Randomisierung vor unterschiedlichen Voraussetzungen in den Therapiegruppen.

Wird der Propensity Score beim Mittelwertsvergleich berücksichtigt, resultiert daraus ein adjustierter Mittelwertsunterschied, der im gegebenen Fall -0,06 [-0,7; 0,6] beträgt. Das bedeutet, anschaulich gesprochen, dass durchschnittlich etwa eine/r von zwanzig IG-PatientInnen (6 von 100) am Studienende um ein offenes Ziel weniger hat, als ein/e KG-PatientIn mit gleichvielen offenen Zielen und gleichen Werten bei den Stratifizierungsmerkmalen zu Studienbeginn.

Der Unterschied zwischen einfachem Mittelwertsunterschied von IG und KG und adjustiertem Mittelwertsunterschied lässt sich damit erklären, dass in der IG tendenziell mehr PatientInnen mit a priori besseren, von der Intervention unabhängigen Erfolgchancen zu finden sind (z. B. mit höherer Motivation). Die p-Werte (stratifiziert $p = 0.664$ /nicht stratifiziert $p = 0.288$) entsprechen ebenfalls diesem Bild (Mittelwerte der Änderungen bei offenen Zielen nach Propensity Score siehe Anhang 7.4).

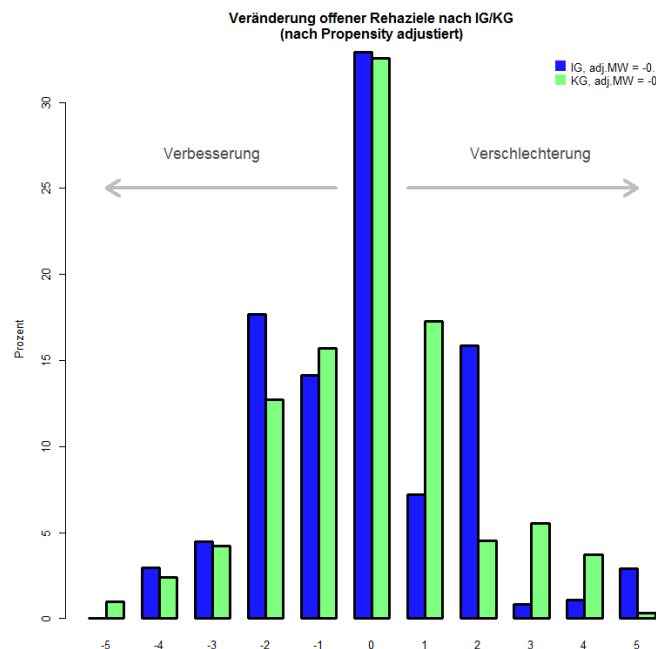


Abbildung 3.2-1:
Primärer Endpunkt (Veränderung offener Einzelziele, nach Propensity adjustiert)

¹⁹ Tatsächlich gab es im Projekt nicht nur eine einzige Zuordnung zu Intervention und Kontrolle sondern drei (initial, nach Zuordnung lt. Protokoll und auswertbar), siehe Anhang.

3.2.3 Darstellung des stratifizierten Cliff's delta für den primären Endpunkt

Cliff's Delta²⁰ lässt sich auch als Schätzung für die Veränderung von Chancen durch die Intervention interpretieren. Für den primären Endpunkt beträgt das stratifizierte Cliff's Delta 0,04 [-0.18; 0.26]. Dies bedeutet unter der Annahme, dass der Unterschied zwischen IG und KG kausal auf die Intervention zurückzuführen ist: falls ein/e beliebige/r PatientIn die Studiendauer unter Interventionsbedingungen verbringt, ist seine/ihre Chance auf ein besseres Ergebnis als unter Kontrollbedingungen 52 %, auf ein schlechteres hingegen 48 %. Der Effekt der Intervention wäre eine positive 'Verschiebung' (von keinem Effekt = 50 %:50 %) um 2 %. Im gewählten Beispiel entspricht Cliff's Delta zusammenfassend der 'Verschiebung' mal 2, d. h. ein Delta von 0,04 bedeutet eine 'Verschiebung' um 2 %, oder eine Chancendifferenz von „besser“ gegen „schlechter“ um 4 %.

Cliff's Delta lässt sich nicht direkt in eine Differenz offener Rehazielen umrechnen. Jedoch kann man aufgrund von Simulationen, die von den beobachteten Daten der Kontrollgruppe ausgehen, Delta auch zu den Annahmen im Protokoll bezüglich des primären Endpunkts in Bezug setzen (Abbildung 3.2-2): Einem Unterschied von 1/3 beim primären Endpunkt, wie er der Berechnung der Stichprobengröße zugrunde gelegt worden war, würde eine 'Verschiebung' von rund 4 %, also ein delta von rund .08 entsprechen. Falls man von der Intervention eine Reduktion um ein ganzes offenes Rehazielen fordern würde, würde das einer 'Verschiebung' um 12 %, also einem delta von rund 0,24 entsprechen. (Hätte die Intervention einen derart großen Effekt, dann würden die Chancen auf ein günstigeres Ergebnis unter Interventionsbedingungen 62 % betragen.)²¹

strat. Cliff's Delta = 0.04

**Chancendifferenz
von Besser gegen
schlechter = 4 %**

**PatientIn unter
IG-Bedingungen hat
52 % Chance auf
besseres,
48 % Chance auf
schlechteres ergebnis als
unter KG-Bedingungen**

²⁰ Cliff's Delta beschreibt den Effekt der Intervention auf den primären Endpunkt. Seine theoretischen Grenzen sind -1 und 1, wobei 0 der Neutralwert, und 1 der Wert des maximalen Effekts ist.

²¹ Die Schätzungen für die Chancen müssen streng von einer Schätzung für die Wahrscheinlichkeit, dass die Intervention grundsätzlich einen Effekt hat, unterschieden werden. Wenn oben angegeben wird, dass die geschätzten Chancen unter Intervention besser als unter Kontrollbedingungen abzuschneiden, 52 % betragen, dann stellt das eine bedingte Wahrscheinlichkeit für die Patientin/den Patienten dar, wenn der Effekt der Intervention tatsächlich einem Cliff's delta von .04 entspricht. Ob der Effekt der Intervention tatsächlich, d. h. nicht nur in der Stichprobe, sondern in der theoretischen Grundgesamtheit .04 beträgt, lässt sich jedoch prinzipiell im Rahmen des frequentistischen statistischen Paradigmas nicht beurteilen, bzw. mit einer Wahrscheinlichkeit bemessen.

Effekt der Intervention auf primary Endpoint

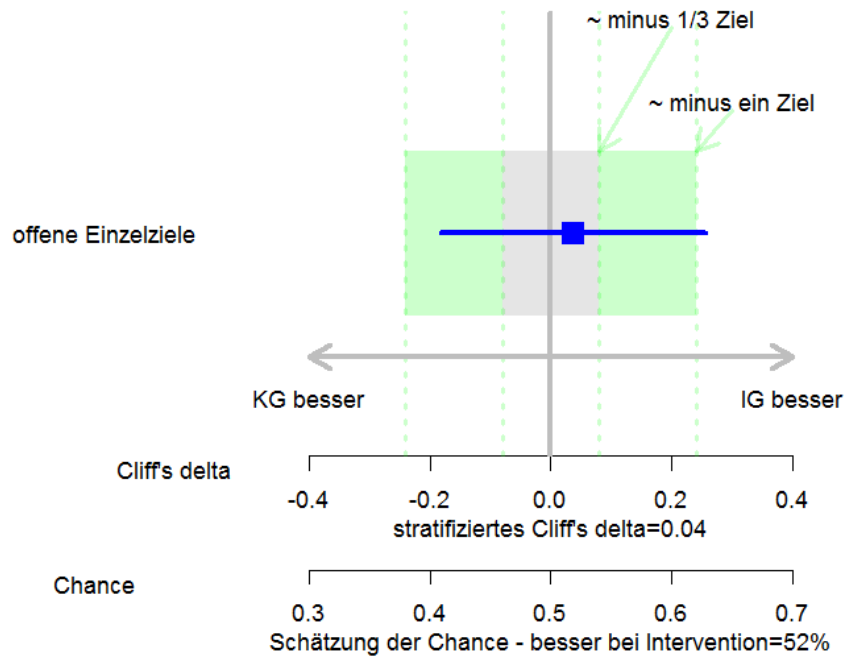


Abbildung 3.2-2: Effekt (Cliff's Delta) der Intervention auf den primären Endpunkt

Die Graphik zeigt Cliff's Delta (blaues Quadrat) samt dem 95 %-Konfidenzintervall (blaue Linie). Das zentrale graue Band stellt den Bereich eines geschätzten Effekts von weniger als $-1/3$ bis $+1/3$ Veränderung bei der Zahl offener Einzelziele dar, den beiden grünen Bereichen würde ein geschätzter Effekt auf die Zahl offener Einzelziele von -1 bis $-1/3$, bzw. $+1/3$ bis $+1$ offenen Einzelziel entsprechen.

3.2.4 Eingang der Veränderungen von Einzelzielen in den primären Endpunkt

Übersicht

**in der Folge:
Darstellung der
Veränderungen der
Einzelziele, die zur
Berechnung des
primären Endpunkts
summiert wurden**

In der Folge werden die Veränderungen jener 12 Einzelziele wiedergegeben, welche für die Veränderungen zwischen T0 und T1 je PatientIn zur Berechnung des primären Endpunkts summiert wurden. Diese Analyse ergänzt die Darstellung des primären Endpunkts, um deutlich zu machen, welche Einzelkomponenten den primären Endpunkt beeinflusst haben.

In der Abbildung 3.2-3 ist überblicksmäßig dargestellt, wie stark und in welche Richtung sich die Veränderungen in den Einzelzielen zwischen den Gruppen unterscheiden.

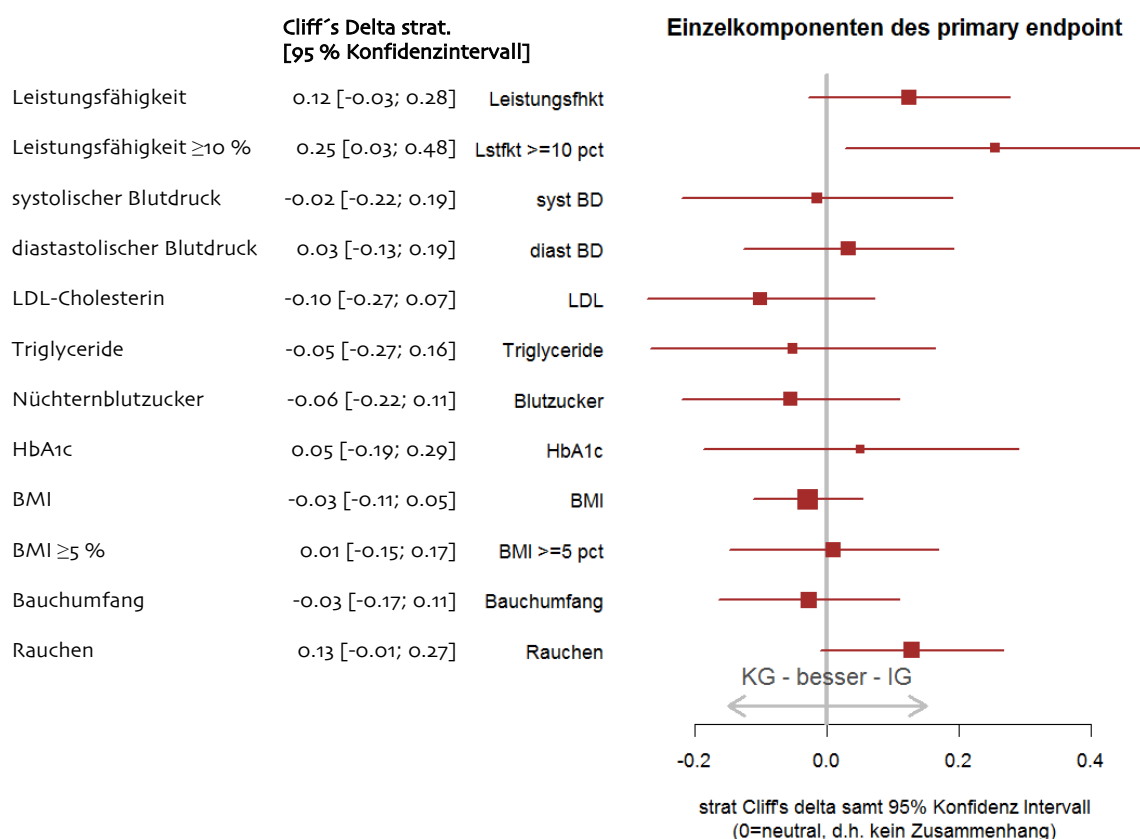


Abbildung 3.2-3: Zusammenhang der Intervention mit Einzelzielen

1. Leistungsfähigkeit im bzw. außerhalb des Zielbereichs

Hinsichtlich der Leistungsfähigkeit blieb die Zielerreichung (≥ 100 %) bei 72 % (IG) bzw. 81 % (KG) der PatientInnen im Beobachtungszeitraum unverändert. Von jenen PatientInnen, die sich zu Studienbeginn außerhalb des Zielbereichs befanden, erreichte ein etwas größerer Anteil in der IG das Ziel im Zeitverlauf als in der KG (IG 28 % vs. KG 17 %; p strat.=0,127).

keine deutlichen Gruppenunterschiede in Zielerreichung: 72 (IG)-81 % (KG) unverändert, Verbesserungen in IG > KG

Tabelle 3.2-2: Leistungsfähigkeit im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 125)	n IG (61)	% IG	n KG (64)	% KG
besser	17	27.9	11	17.2
gleich	44	72.1	52	81.2
schlechter	0	0	1	1.6

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	-1	0	-0.28 (0.45)	0	0	61
KG	-1	0	0	-0.16 (0.41)	0	1	64

p strat.=0.15; Cliff's Delta strat.=0.12 [-0.03; 0.28]

2. Veränderung der Leistungsfähigkeit um mindestens 10 % (außerhalb des Zielbereichs)

deutlicher Gruppenunterschied: Verbesserungen in IG > KG; v. a. jedoch Verschlechterungen in KG > IG

Wird betrachtet, inwieweit bei PatientInnen, die zu beiden Zeitpunkten unter 100 % Leistung zeigten, eine Änderung der Leistungsprozent von mindestens 10 % einen Einfluss auf den primären Endpunkt hatte, wird der Unterschied zwischen IG und KG deutlicher ($p \text{ strat.} = 0,01$). Während sich in der IG nur 3 % verschlechterten (Abnahme der Leistungsfähigkeit um $\geq 10 \%$), sind es in der KG 15 % der PatientInnen. Demgegenüber steigerten mehr als ein Viertel der IG PatientInnen (28 %) und etwa 20 % der KG PatientInnen ihre Leistungsfähigkeit um $\geq 10 \%$.

Tabelle 3.2-3: Änderung der Leistungsfähigkeit um $\geq 10 \%$

(n = 120)	n IG (61)	% IG	n KG (59)	% KG
besser	17	27.9	12	20.3
gleich*	42	68.9	38	64.4
schlechter	2	3.3	9	15.3

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	-1	0	-0.25 (0.5)	0	1	61
KG	-1	0	0	-0.05 (0.6)	0	1	59

$p \text{ strat.} = 0.01$; Cliff's Delta strat. = **0.25 [-0.03; 0.48]**

* Enthält alle PatientInnen ohne (durch dieses Kriterium) ändernden Einfluss auf den primären Endpunkt. In dieser Kategorie finden sich daher sowohl PatientInnen, bei denen die Veränderung der Leistungsfähigkeit (außerhalb des Zielbereichs) $< 10 \%$ betrug als auch solche, die die Zielerreichung wechselten (s. o.; bereits in Zielerreichung ja/nein berücksichtigt) und jene, die zu beiden Zeitpunkten im Zielbereich waren.

3. Blutdruck systolisch im bzw. außerhalb des Zielbereichs

keine deutlichen Gruppenunterschiede: 55-67 % unverändert Verbesserungen bei $\sim 1/5$ in IG und KG Verschlechterungen in KG > IG

Das systolische Blutdruckziel ($< 140 \text{ mmHg}$) veränderte sich bei 67 % der IG und 55 % der KG nicht. Bei etwa einem Fünftel der PatientInnen beider Gruppen (IG 21 %; KG 22 %) kam es zu einer Verbesserung im Beobachtungszeitraum (Zielerreichung zu T1, welche zu T0 noch nicht gegeben war). Während es in der KG jedoch etwa gleich viele Verschlechterungen gab (23 %), war der Anteil der PatientInnen mit ungünstiger Entwicklung in der IG mit 13 % geringer ($p \text{ strat.} = 0,95$).

Tabelle 3.2-4: Systolischer Blutdruck im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 146)	n IG (72)	% IG	n KG (74)	% KG
besser	15	20.8	16	21.6
gleich	48	66.7	41	55.4
schlechter	9	12.5	17	23.0

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	-0.08 (0.57)	0	1	72
KG	-1	0	0	0.01 (0.67)	0	1	74

$p \text{ strat.} = 0.95$; Cliff's Delta strat. = **-0.02 [-0.22; 0.19]**

4. Blutdruck diastolisch im bzw. außerhalb des Zielbereichs

Das diastolische Blutdruckziel (< 90 mmHg) veränderte sich bei 82 % der IG und 74 % der KG nicht. Bei etwas über 12 % der PatientInnen beider Gruppen kam es zu einer Verbesserung im Beobachtungszeitraum (Zielerreichung zu T1, welche zu T0 noch nicht gegeben war). Während es in der KG jedoch etwa gleich viele Verschlechterungen gab (13,5 %), war der Anteil der PatientInnen mit ungünstiger Entwicklung in der IG mit 5,6 % geringer ($p \text{ strat.} = 0,70$).

keine deutlichen Gruppenunterschiede: 74-82 % unverändert, Verbesserungen bei ~12-13 % in IG und KG, Verschlechterungen in KG > IG

Tabelle 3.2-5: Diastolischer Blutdruck im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 146)	n IG (72)	% IG	n KG (74)	% KG
besser	9	12.5	9	12.2
gleich	59	81.9	55	74.3
schlechter	4	5.6	10	13.5

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	-0.07 (0.42)	0	1	72
KG	-1	0	0	0.01 (0.51)	0	1	74

$p \text{ strat.} = 0,70$; Cliff's Delta strat. = 0.03 [-0.13; 0.19]

5. LDL-Cholesterin im bzw. außerhalb des Zielbereichs

Das LDL-Cholesterinziel (je nach Risikoeinschätzung <70 bzw. <100 mg/dl) veränderte sich bei etwa zwei Drittel (61 % IG bzw. 68 % KG) der PatientInnen nicht. Beim verbleibenden Drittel der PatientInnen wurden in der IG tendenziell mehr PatientInnen mit Verschlechterung beobachtet als in der KG (23 % vs. 15 %).

keine deutlichen Gruppenunterschiede: etwa 2/3 unverändert, Verschlechterungen in IG > KG

Tabelle 3.2-6: LDL-Cholesterin im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 145)	n IG (69)	% IG	n KG (76)	% KG
besser	11	15.9	13	17.1
gleich	42	60.9	52	68.4
schlechter	16	23.2	11	14.5

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	0.07 (0.63)	0	1	69
KG	-1	0	0	-0.03 (0.56)	0	1	76

$p \text{ strat.} = 0,39$; Cliff's Delta strat. = -0.10 [-0.27; 0.07]

6. Triglyceride im bzw. außerhalb des Zielbereichs

Die Veränderungen des Triglyceridziels (<150 mg/dl) waren in beiden Gruppen ident: Es veränderte sich bei je 72 % der PatientInnen nicht, verbesserte sich bei je 10 % und verschlechterte sich bei je 18 % der PatientInnen.

keine Gruppenunterschiede: 72 % unverändert

Tabelle 3.2-7: Triglyceride im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 136)	n IG (68)	% IG	n KG (68)	% KG
besser	7	10.3	7	10.3
gleich	49	72.1	49	72.1
schlechter	12	17.6	12	17.6

	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	0.07 (0.53)	0	1	68
KG	-1	0	0	0.07 (0.53)	0	1	68

p strat.=0.59; Cliff's Delta strat.=-0.05 [-0.27; 0.16]

7. Nüchtern-Blutzucker im bzw. außerhalb des Zielbereichs

keine deutlichen Gruppenunterschiede: mehr als ¾ unverändert, Verschlechterungen in IG > KG

Das Nüchtern-Blutzuckerziel (<110 mg/dl) zeigte bei mehr als drei Viertel der PatientInnen (78 % der IG und 80 % der KG) keine Veränderungen. Bei den verbleibenden PatientInnen verbesserten sich 7 % (IG) bzw. 11 % (KG) der PatientInnen, während sich in der IG mehr PatientInnen verschlechterten als in der KG (15 % vs. 10 %; p strat.=0,22).

Tabelle 3.2-8 Nüchternblutzucker im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 142)	n IG (68)	% IG	n KG (74)	% KG	gesamt
besser	5	7.4	8	10.8	13
gleich	53	77.9	59	79.7	110
schlechter	10	14.7	7	9.5	17

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	0.07 (0.47)	0	1	68
KG	-1	0	0	-0.01 (0.45)	0	1	74

p strat.=0.22; Cliff's Delta strat.=-0.06 [-0.22; 0.11]

8. HbA1c im bzw. außerhalb des Zielbereichs

keine deutlichen Gruppenunterschiede: mehr als ¾ unverändert

Die Veränderungen im HbA1c Ziel (<7 % oder <53 mmol/mol) sind in beiden Studiengruppen vergleichbar: Es gibt jeweils mehr Verschlechterungen (16 % IG bzw. 15 % KG) als Verbesserungen (8 % IG bzw. 7 % KG). Die Zielerreichung blieb bei mehr als drei Viertel der PatientInnen unverändert (76 % IG bzw. 78 % KG).

Tabelle 3.2-9: HbA1c im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 84)	n IG (38)	% IG	n KG (46)	% KG
besser	3	7.9	3	6.5
gleich	29	76.3	36	78.3
schlechter	6	15.8	7	15.2

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	0.08 (0.49)	0	1	38
KG	-1	0	0	0.09 (0.46)	0	1	46

p.stratified=0.75; Cliff's Delta strat.=0.05 [-0.19; 0.29]

9. BMI im bzw. außerhalb des Zielbereichs

Der BMI (Ziel <25 kg/m²) blieb bei 92 % (IG) bzw. 96 % (KG) der PatientInnen unverändert; im oder außerhalb des Zielbereichs. Etwa 4 % der PatientInnen beider Gruppen verschlechterten sich, in der IG konnten sich ebenso viele PatientInnen verbessern (niemand in KG).

**keine deutlichen
Gruppenunterschiede:
92-96 % unverändert**

Tabelle 3.2-10: BMI im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 155)	n IG (74)	% IG	n KG (81)	% KG
besser	3	4.1	0	0
gleich	68	91.9	78	96.3
schlechter	3	4.1	3	3.7

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	0 (0.29)	0	1	74
KG	0	0	0	0.04 (0.19)	0	1	81

p strat. = 0.60; *Cliff's Delta strat.* = -0.03 [-0.11; 0.05]

10. Bauchumfang im bzw. außerhalb des Zielbereichs

Der Bauchumfang (Ziel <102 cm bei Männern bzw. <89cm bei Frauen) blieb bei 78 % (IG) bzw. 88 % (KG) der PatientInnen unverändert. Eine Verschlechterung zeigt sich bei 10 % der IG und 3 % der KG PatientInnen, eine Verbesserung in 12 % der IG und 8 % der KG (*p strat.* = 0.69),

**keine deutlichen
Gruppenunterschiede:
78-88 % unverändert,
etwas mehr
Schwankungen in IG
(in beide Richtungen)**

Tabelle 3.2-11: Bauchumfang im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 111)	n IG (51)	% IG	n KG (60)	% KG
besser	6	11.8	5	8.3
gleich	40	78.4	53	88.3
schlechter	5	9.8	2	3.3

	Min.	1 st Qu.	Median	MW (SD)	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	-0.02 (0.47)	0	1	51
KG	-1	0	0	-0.05 (0.34)	0	1	60

p strat. = 0.69, *Cliff's Delta strat.* = 0.01 [-0.15; 0.17]

11. Veränderung des Körpergewichts um mindestens 5 % (außerhalb des BMI-Zielbereichs)

Wird betrachtet, inwieweit bei PatientInnen, die zu beiden Zeitpunkten außerhalb des BMI-Zielbereichs lagen, eine Änderung des Körpergewichts von mindestens 5 % einen Einfluss auf den primären Endpunkt hatte, zeigt sich eine größere Veränderung (als bei der reinen Betrachtung der Zielerreichung): Eine Gewichtszunahme um mindestens 5 % wird bei 18 % der IG und 24 % der KG PatientInnen beobachtet, eine Reduktion jedoch nur bei 8 % der IG und 12 % der KG (*p strat.* = 0,86).

**keine deutlichen
Gruppenunterschiede:
64-74 % unverändert
mehr Schwankungen in
KG (in beide Richtungen)**

Tabelle 3.2-12: Änderung des Körpergewichts um $\geq 5\%$

(n = 155)	n IG (74)	% IG	n KG (81)	% KG
besser	6	8.1	10	12.3
gleich*	55	74.3	52	64.2
schlechter	13	17.6	19	23.5

	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	0.10	0	1	74
KG	-1	0	0	0.11	0	1	81

$p_{strat.} = 0.86$; Cliff's Delta strat. = -0.03 [-0.17; 0.11];

* Enthält alle PatientInnen ohne (durch dieses Kriterium) ändernden Einfluss auf den primären Endpunkt. In dieser Kategorie finden sich daher sowohl PatientInnen, bei denen die Veränderung des Körpergewichts (außerhalb des BMI-Zielbereichs) $< 5\%$ betrug als auch solche, die die Zielerreichung wechselten (s. o.; bereits in BMI Zielerreichung ja/nein berücksichtigt) und jene, die zu beiden Zeitpunkten im Zielbereich waren.

12. Rauchen

**keine deutlichen
Gruppenunterschiede:
tendenziell jedoch
günstigere Entwicklung
in IG**

Der RaucherInnenstatus blieb bei 86-87 % der PatientInnen unverändert (je 8 PatientInnen pro Gruppe zeigten Veränderungen). In der IG gaben zu T1 etwas mehr PatientInnen an, nicht mehr zu rauchen, während in der KG etwas mehr PatientInnen angaben, wieder zu rauchen. Da die Entwicklung entgegengesetzt ist, erscheint der Unterschied relativ deutlich ($p_{strat.} = 0,06$), ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3.2-13: RaucherInnenstatus im/außerhalb des Zielbereichs

(n = 118)	n IG (58)	% IG	n KG (60)	% KG
besser	5	(8.6 %)	1	(1.7 %)
gleich*	50	(86.2 %)	52	(86.7 %)
schlechter	3	(5.2 %)	7	(11.7 %)

	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	valid
IG	-1	0	0	-0.03 (0.37)	0	1	58
KG	-1	0	0	0.1 (0.35)	0	1	60

$p_{stratified} = 0.06$; Cliff's Delta strat. = 0.13 [-0.01; 0.27]

3.3 Sekundäre Studienendpunkte

3.3.1 Veränderung einzelner klinischer Parameter

Übersicht

In Tabelle 3.3-1 sind die adjustierten mittleren Veränderungen zwischen T0 und T1 innerhalb der jeweiligen Gruppen von jenen klinischen Parameter dargestellt, die im Arztfragebogen erhoben wurden²².

Tabelle 3.3-1: Veränderung in klinischen Parametern

mittlere Veränderung To-T1	IG MW adj. (\pm SD)	KG MW adj. (\pm SD)	p strat.
Leistung in % (n = 120)	11.4 (\pm15.10)	5.08 (\pm 14.87)	0.008
Blutdruck systolisch in mmHg (n = 146)	-1.06 (\pm 21.81)	1,6 (\pm 24,68)	0.757
Blutdruck diastolisch in mmHg (n = 146)	1.23 (\pm 13.22)	0.67 (\pm 14.36)	0.993
Gesamtcholesterin in mg/dl (n = 143)	13.00 (\pm 33.10)	10.40 (\pm 32.95)	0.437
HDL-Cholesterin in mg/dl (n = 140)	4.43 (\pm 8.38)	3.76 (\pm 11.67)	0.634
LDL-Cholesterin in mg/dl (n = 145)	2.21 (\pm 27.90)	1.99 (\pm 36.75)	0.767
Triglyceride in mg/dl (n = 136)	11.90 (\pm 70.25)	9.93 (\pm 62.06)	0.867
Blutzucker in mg/dl (n = 142)	9.86 (\pm 73.15)	8.48 (\pm 36.60)	0.182
HbA1c in % (n = 83)	0.60 (\pm 4.20)	0.32 (\pm 1.18)	0.297
Gewicht in kg (n = 152)	2.43 (\pm 12.55)	1.25 (\pm 5.29)	0.138
BMI (n = 136)	0.37 (\pm 2.52)	0.18 (\pm 1.79)	0.307
Bauchumfang in cm (n = 111)	-0.04 (\pm 7.04)	-2.26 (\pm 8.55)	0.776

Die Berücksichtigung des Propensity Scores (und damit unterschiedlicher Erfolgchancen zu T0) erfolgte nicht nur durch die Angabe der stratifizierten p-Werte (Tabelle 3.3-1), sondern durch die Berechnung des adjustierten Cliff's Delta (siehe Abbildung 3.3-1). Übereinstimmend zeigt sich einzig in der prozentuellen Leistungsfähigkeit ein Unterschied zugunsten der IG (größere Leistungszunahme).

**Anstieg der
Leistungsfähigkeit (%)
in IG>KG**

²² Da der Zigarettenkonsum keinen „klinischen Parameter“ darstellt, ist er weder in der nachfolgenden Tabelle noch in der Abbildung berücksichtigt. Die mittleren Veränderungen sind wie folgt (MW adj. (\pm SD)):IG 0.40 (\pm 3.21) vs. KG 0.45 (\pm 3.10), p strat.=0.835; Cliff's Delta strat.=-0.08 [-0.30;0.13]

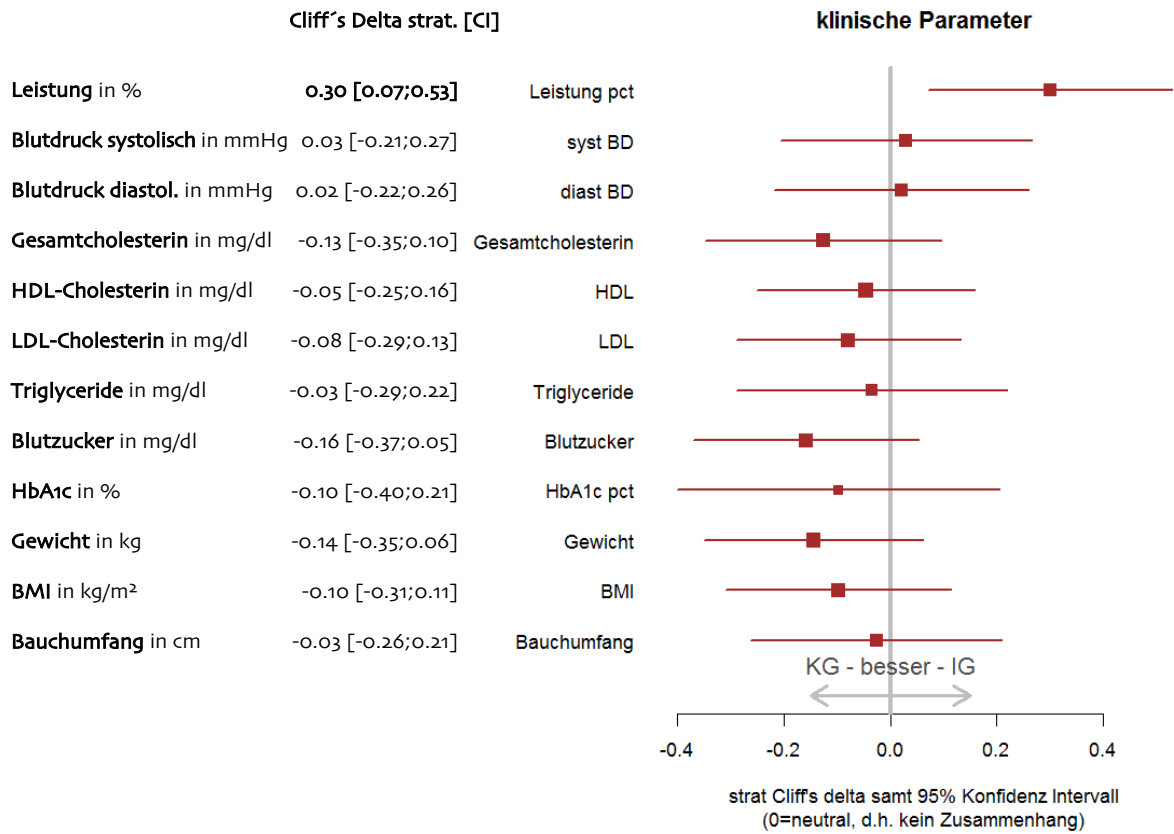


Abbildung 3.3-1: Übersicht zur Veränderung einzelner klinischer Parameter

3.3.2 Angst, Depressivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Übersicht

Zusammenfassend lässt sich trotz der Abwesenheit statistisch signifikanter Gruppenunterschiede im Bereich des ‚Wohlbefindens‘ (Angst, Depressivität und Lebensqualität) eine Tendenz zugunsten der Interventionsgruppe beobachten.

keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, ev. Tendenz zugunsten der IG

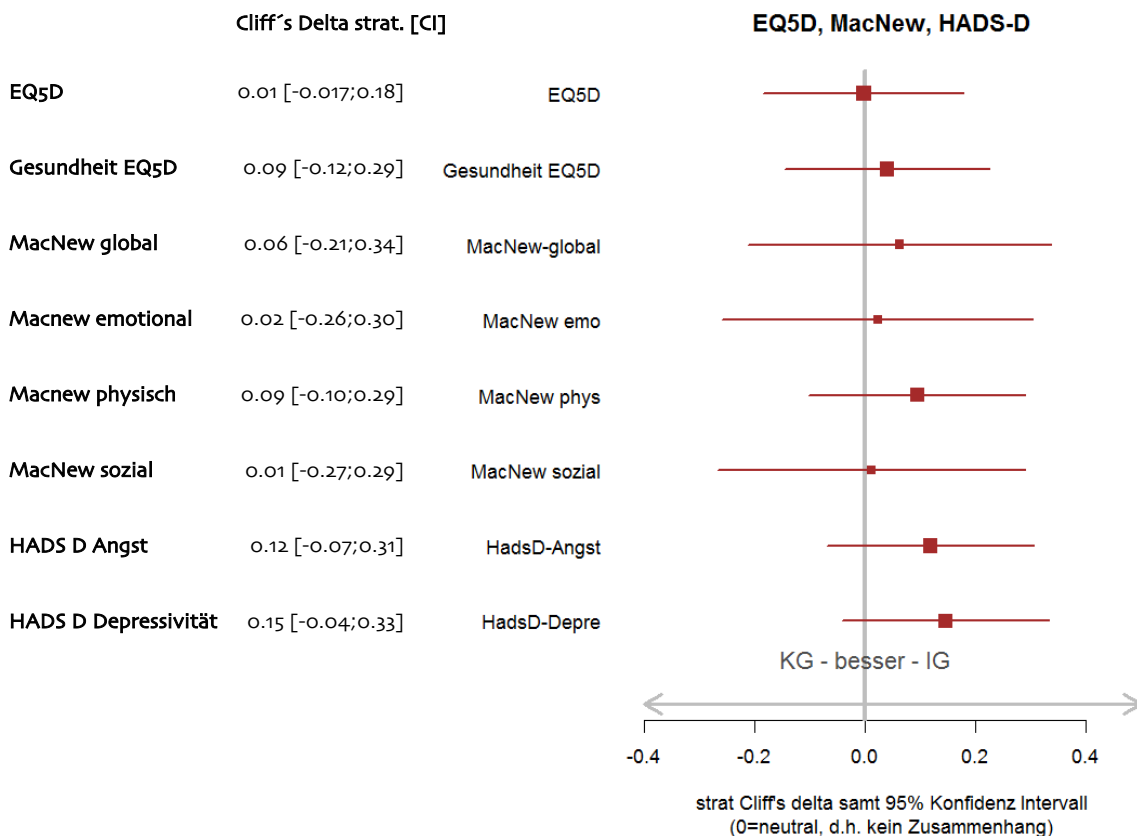


Abbildung 3.3-1: Übersicht zur Veränderung von Angst, Depressivität und Lebensqualität

Angst und Depressivität

Ausgehend von etwas ungünstigeren Ausgangsbedingungen der IG zu T0 verschlechtern sich die Mittelwerte von HADS Angst und Depressivität in beiden Gruppen von T0 zu T1. Die Verschlechterung ist bei KG PatientInnen insbesondere für die Depressivität deutlicher. Dennoch befinden sich zu T1 etwa drei Viertel der PatientInnen beider Gruppen **im Zielbereich des HADS (<8) für Angst** (IG 71 % vs. KG 75 %) und noch etwas mehr im Zielbereich **für Depressivität** (IG 80 % vs. KG 84 %).

HADS Angst und Depressivität verschlechtern sich im Mittel zwischen T0-T1; KG zeigt deutlichere Verschlechterung als IG (v. a. für Depressivität)

Tabelle 3.3-2: HADS-D Angst und Depressivität

HADS-D ↓	IG	KG	p strat.
Angst (n = 226), MW (±SD)			
To	4.54 (±4.21)	3.89 (±3.26)	0.659
T1	5.27 (±4.42)	5.17 (±3.96)	0.819
mittlere Veränderung To-T1	0.73 (±3.62)	1.28 (±3.42)	0.191
n (%) im/außerhalb des Zielbereich(s) zu T1			0.50
<8	79 (70,5 %)	86 (74,8 %)	
≥8	33 (29,5 %)	29 (25,2 %)	
Depression (n = 226), MW (±SD)			
To	3,79 (±3,90)	3,17 (±3,04)	0.117
T1	4,36 (± 4,65)	4,24 (±4,06)	0.498
mittlere Veränderung To-T1	0.56 (±3.12)	1.07 (±2.91)	0.072
n (%) im/außerhalb des Zielbereich(s) zu T1			0.44
<8	90 (80.4 %)	96 (83.5 %)	
≥8	22 (19,6 %)	19 (16,5 %)	

↓ angestrebte Veränderung (niedere Werte sind besser)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, indikationspezifisch

MacNew Ausgangswerte für KG etwas besser, Verschlechterung in beiden Gruppen, in KG deutlicher; Zunahme um > 0,5 bei mehr IG als KG PatientInnen

PatientInnen der KG weisen zu T0 im Vergleich zur IG etwas bessere Ausgangswerte in der allgemeinen indikationspezifischen Lebensqualität auf (Globalwert = Summenschore des MacNew). Im Mittel verschlechtern sich die PatientInnen der KG jedoch mehr als die PatientInnen der IG (KG -0,20 vs. IG -0,10; p strat. = 0,28), wodurch die Werte zu T1 in beiden Gruppen schließlich ähnlich sind. Auch der Anteil der PatientInnen mit einer **Mac-New Global Score Zunahme um mehr als 0,5** (lt. Rehazielen) ist in der IG etwas größer als in der KG (20 % vs. 12 %; p strat. = 0,06).

Tabelle 3.3-3: MacNew global

MacNew (n = 228)	IG	KG	p strat.
global ↑			
To MW (±SD)	5.60 (±0.99)	5.77 (±0.86)	0.097
T1 MW (±SD)	5.52(±1.22)	5.50 (±1.08)	0.546
mittlere Veränderung T1-To	-0.10 (±0.91)	-0.20 (±0.84)	0.276
Zunahme n(%)			0.055
>.5	22 (19.6 %)	14 (12.1 %)	
≥.5	90 (80.4 %)	102 (87.9 %)	
Mittlere Veränderungen der Subskalen			
emotional MW (±SD)	-0.26 (±1.04)	-0.36 (±0.94)	0.469
physisch MW (±SD)	-0.17 (±0.88)	-0.29 (±0.90)	0.06
sozial MW (±SD)	0.05 (±1.02)	-0.02 (±0.98)	0.46

↑ angestrebte Veränderung (höhere Werte sind besser)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, generisch (EQ-5D)

Beim gewichteten Summenscore zeigte sich bei etwa einem Viertel der PatientInnen eine Verschlechterung (27 IG bzw. -25 KG %), bei knapp einem Fünftel eine Verbesserung der Lebensqualität seit dem Einschlusszeitpunkt (17 % IG bzw. 18 % KG). In den Bereichen Selbstsorgen (96 % IG vs. 97 % KG) und Beweglichkeit (ca. 86 % in beiden Gruppen) zeigen sich kaum Veränderungen zwischen T0 und T1. Auch in den Bereichen Alltag (ca. 74 % in beiden Gruppen), Schmerzen (72 % IG vs. 67 % KG) und Angst/Niedergeschlagenheit (68 % IG vs. 69 % KG) bleibt der Großteil der PatientInnen unverändert. Meist finden sich in beiden Gruppen und zu etwa gleichen Anteilen bei den verbleibenden PatientInnen mehr Verschlechterungen als Verbesserungen (bis zu 22 % in Angst/Niedergeschlagenheit).

Nur in der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels 100-teiliger VAS Skala zeigen sich deutlichere Veränderungen und ein tendenzieller Gruppenunterschied: Während 43 % der PatientInnen der IG diesen zu T1 besser einschätzen (mind. >4 Punkte; in KG: 35 %) als zu T0, verhält es sich bei der KG umgekehrt (48 % Verschlechterung; in IG: 28 %).

**EQ-5D in vielen Bereichen unverändert
Angst/Niedergeschlagenheit verschlechtert sich bei 22 %**

tendenzieller Gruppenunterschied in Einschätzung des Gesundheitszustandes mittels VAS Skala zu Gunsten der IG

Tabelle 3.3-4: EQ-5D

	IG	KG	p strat.	Cliff's Delta strat. [CI]
EQ-5D Veränderung				
Beweglichkeit (n = 217)			0.974	-0.01 [-0.13; 0.11]
☼ besser	5 (4,7 %)	4 (3,6 %)		
☼ unverändert	92 (86,0 %)	94 (85,5 %)		
☼ schlechter	10 (9,3 %)	12 (10,9 %)		
Selbstsorgen (n = 220)			0.191	-0.03 [-0.07; 0.01]
☼ besser	0 (0 %)	1 (0,9 %)		
☼ unverändert	104 (96,3 %)	109 (97,3 %)		
☼ schlechter	4 (3,7 %)	2 (1,8 %)		
Alltag (n = 214)			0.773	0.03 [-0.11; 0.17]
☼ besser	15 (14,4 %)	13 (11,8 %)		
☼ unverändert	77 (74,0 %)	81 (73,6 %)		
☼ schlechter	12 (11,5 %)	16 (14,5 %)		
Schmerzen (n = 218)			0.796	-0.02 [-0.19; 0.15]
☼ besser	10 (9,3 %)	17 (15,5 %)		
☼ unverändert	78 (72,2 %)	74 (67,3 %)		
☼ schlechter	20 (18,5 %)	19 (17,3 %)		
Angst/Niedergeschlagenheit (n = 218)			0.863	0.00 [-0.16; 0.17]
☼ besser	11 (10,3 %)	11 (9,9 %)		
☼ unverändert	73 (68,2 %)	76 (68,5 %)		
☼ schlechter	23 (21,5 %)	24 (21,6 %)		
EQ-5D Summenscore (gew.) (n = 210)			0.832	0.01 [-0.17; 0.18]
☼ besser (>0.1)	17 (16,5 %)	19 (17,8 %)		
☼ unverändert (-0.1 bis 0.1)	58 (56,3 %)	61 (57,0 %)		
☼ schlechter (<-.0.1)	28 (27,2 %)	27 (25,2 %)		
EQ-5d VAS (n = 198)			0.107	0.09 [-0.12; 0.29]
☼ besser	43 (43,4 %)	35 (35,4 %)		
☼ unverändert (+/-4)	28 (28,3 %)	17 (17,2 %)		
☼ schlechter	28 (28,3 %)	27 (47,5 %)		

3.3.3 Medikation

keine deutlichen Gruppenunterschiede, etwa 50 % der PatientInnen zeigen keine Veränderung, beim Rest v. a. in KG eher Abnahme

Für den Endpunkt „Medikation“ wurde untersucht, ob die PatientInnen mit den 4 Medikamentengruppen (a. ASS u/o indikationsbedingt Clopidogrel; b. Betablocker; c. ACE-Hemmer oder A-II-Rezeptorblocker; d. Statin) versorgt sind. Weder zu T0 noch zu T1 oder im Vergleich der Veränderung der Medikation zwischen T0 und T1 zeigen sich deutliche Gruppenunterschiede. Bei etwa der Hälfte der PatientInnen blieb die Medikation unverändert, bei den verbleibenden PatientInnen ist tendenziell v. a. in der KG eine leichte Abnahme der Medikation beobachtbar.

Tabelle 3.3-5: Medikation

	IG	KG	p strat.
Medikation der 4 Gruppen zu To a-d* (n = 157)			0.487
☼ 0 von 4	2 (2,6 %)	1 (1,2 %)	
☼ 1 von 4	0 (0 %)	2 (2,5 %)	
☼ 2 von 4	7 (9,2 %)	12 (14,8 %)	
☼ 3 von 4	26 (34,2 %)	27 (33,3 %)	
☼ 4 von 4	41 (53,9 %)	39 (48,1 %)	
MW± SD	3.37(±0.86)	3.25(±0.88)	
Medikation der 4 Gruppen zu T1 a-d* (n = 157)			0.341
☼ 0 von 4	0 (0 %)	5 (6,2 %)	
☼ 1 von 4	3 (3,9 %)	5 (6,2 %)	
☼ 2 von 4	10 (13,2 %)	9 (11,1 %)	
☼ 3 von 4	18 (23,7 %)	22 (27,2 %)	
☼ 4 von 4	45 (59,2 %)	40 (49,4 %)	
MW± SD	3.38 (±0.86)	3.07 (±1.19)	
Veränderung der Medikation in den Gruppen a-d* To-T1 (n = 157)			0.904
☼ 4 weniger als zu To	0 (0 %)	2 (2,5 %)	
☼ 3 weniger als zu To	0 (0 %)	1 (1,2 %)	
☼ 2 weniger als zu To	3 (3,9 %)	3 (3,7 %)	
☼ 1 weniger als zu To	11 (14,5 %)	11 (13,6 %)	
☼ keine Änderung	49 (64,5 %)	51 (63,0)	
☼ 1 mehr als zu To	10 (13,2 %)	12 (14,8 %)	
☼ 2 mehr als zu To	2 (2,6 %)	1 (1,2 %)	
☼ 4 mehr als zu To	1 (1,3 %)	0 (0 %)	
MW (± SD)	0.01 (±0.87)	-0.17 (±0.98)	

* a. ... ASS u/o indikationsbedingt Clopidogrel; b. ... Betablocker; c. ... ACE-Hemmer oder A-II-Rezeptorblocker; d. ... Statin

3.3.4 Gesamtmortalität

Im Studienzeitraum verstarben 3 PatientInnen (IG 2 vs. KG 1; Abbildung 3.3-1). Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (p strat. = 0.405).

**3 PatientInnen
verstarben im
Studienzeitraum**

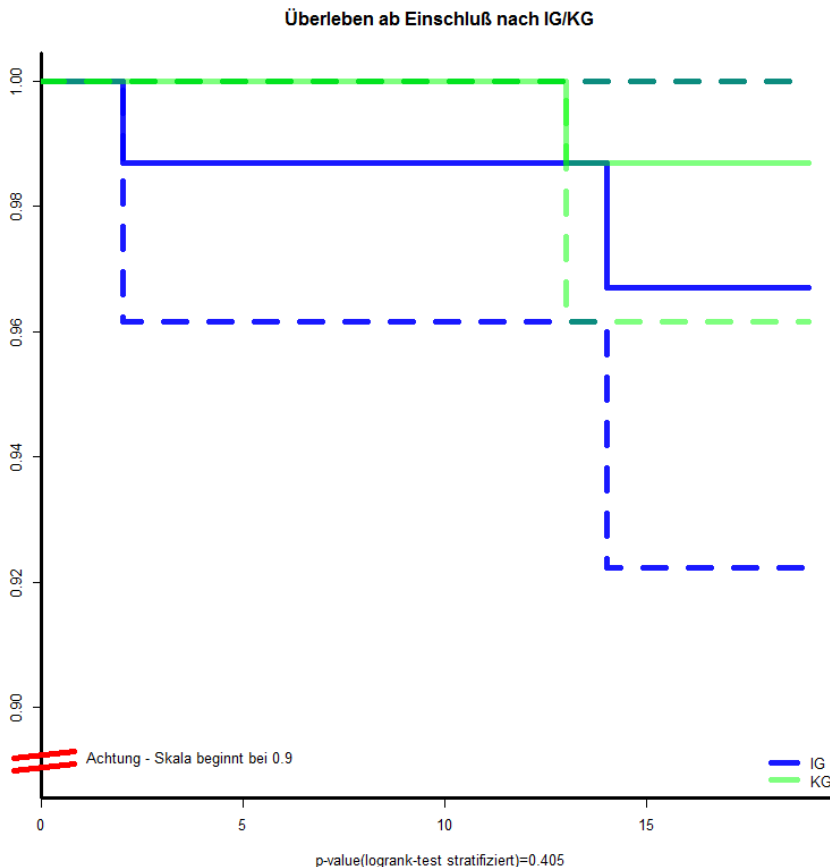


Abbildung 3.3-1: Überleben bis 18 Monate nach Einschluß

Die y-Achse wurde auf 0,9-1,0 begrenzt, damit der minimale Gruppenunterschied erkennbar wird. Die Abbildung entspricht daher nicht der üblichen Darstellung von Überlebenskurven (gesamte y-Achse von 0-1). Bei den strichlierten Linien handelt es sich um die 95 % Konfidenzbänder.

Zwei weitere PatientInnen verstarben nach Ende des Studienzeitraumes (>18 Monate nach T0, bis max. 10.11.2015; 1 PatientIn der Kontrollgruppe, 1 PatientIn war keiner Gruppe zuzuordnen).

**2 PatientInnen
>18 Monate nach
Einschluß verstorben**

Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, lag die Mortalität der zuzuordnenden PatientInnen der Kontrollgruppe unter jener einer theoretischen, alters- und geschlechtsangeglichenen österreichischen Bezugspopulation (siehe Abbildung 3.3-2). Das Konfidenzintervall (CI) der beobachteten Überlebenskurve der Interventionsgruppe überdeckt hingegen weitgehend die theoretische Kurve der Bezugspopulation.

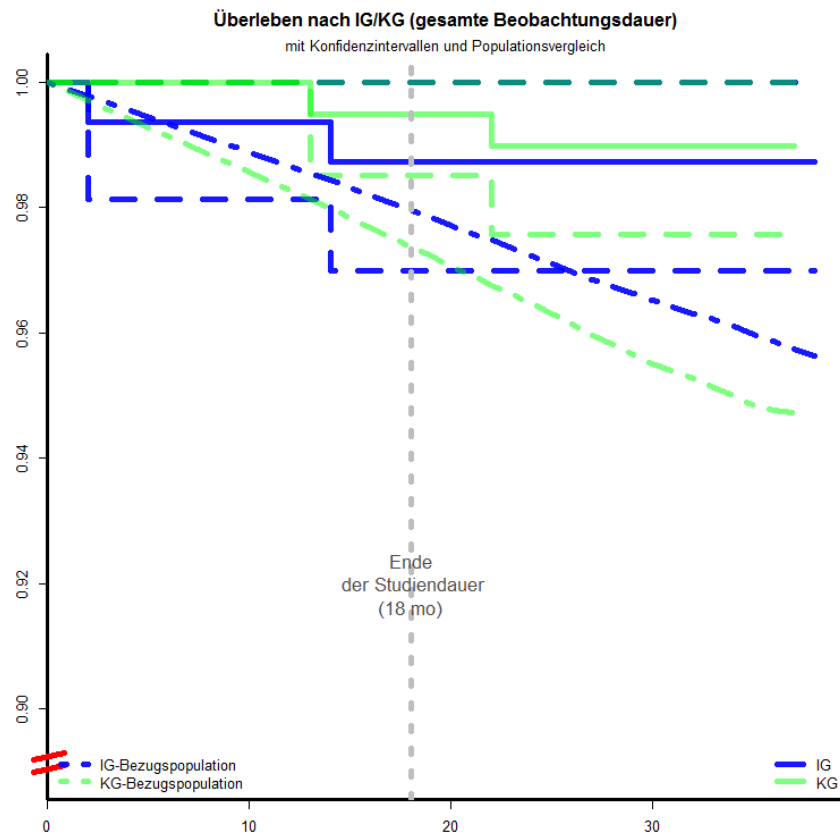


Abbildung 3.3-2: Überleben im gesamten Beobachtungszeitraum

Auch in dieser Abbildung wurde die y-Achse auf 0,9-1,0 begrenzt, um den minimalen Gruppenunterschied erkennbar zu machen. Die Abbildung entspricht nicht der üblichen Darstellung von Überlebenskurven (gesamte y-Achse von 0-1). Bei den strichlierten Linien handelt es um die 95 % Konfidenzbänder. Die strichpunktiierten Linien geben den Überlebensverlauf der theoretischen Bezugspopulation wider²³.

²³ Die beiden Linien der Bezugspopulationen sind nicht ident, da sich die Gruppen (IG vs. KG) in der Kombination von Alter, Geschlecht und follow-up Dauer unterscheiden (Anmerkung: selbst bei gleichaltrigen PatientInnen mit gleicher Geschlechterverteilung könnten die Kurven unterschiedlich sein, wenn in einer Gruppe die jungen vorwiegend am Studienbeginn, in der anderen am Studienende eingeschlossen wurden. Dasselbe gilt für Frauen und Männer. Bei gleicher Geschlechterverteilung hat jene Gruppe ein schlechteres erwartetes Überleben, bei der die Männer früher eingeschlossen wurden, da sie dadurch länger unter Risiko standen, und ihr Risiko höher als jenes der Frauen ist.)

3.3.5 Re-Rehas, Reevents, Insulte und kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte

Übersicht

In Abbildung 3.3-3 sind Gruppenunterschiede in (neuerlichen) stationären Rehabilitationsaufenthalten (bis 18 Monate nach Einschluss bzw. im gesamten Beobachtungszeitraum), sowie in Re-Events, Auftreten ischämischer Insulte und in Krankenhausaufenthalten dargestellt. Die Berücksichtigung unterschiedlicher Erfolgchancen zu T0 erfolgte erneut durch die Angabe des stratifizierten Cliff's Delta. Insgesamt ist ein schwacher Trend zugunsten der Interventionsgruppe zu beobachten (mit Ausnahme ischämischer Insulte). Doch einzig in der Anzahl (und Tage in) stationärer Rehabilitationsmaßnahmen bis 18 Monate nach Studienbeginn zeigt sich ein nominell signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (weniger stationäre Re-Rehas).

insgesamt Trend zugunsten IG, jedoch nur in (stationären) Re-Rehas signifikanter Gruppenunterschied

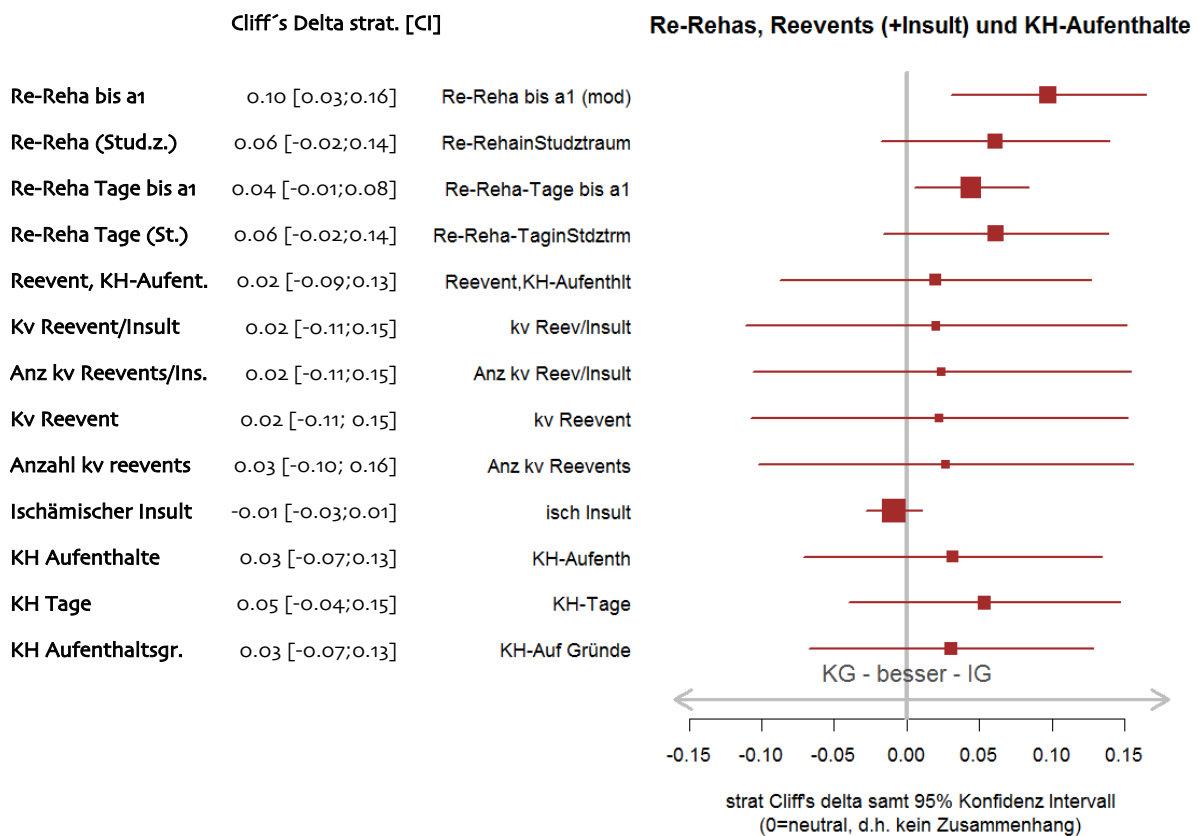


Abbildung 3.3-3: Übersicht zu Re-Rehas, Re-Events und Krankenhausaufenthalten

Neuerliche Rehabilitationsmaßnahmen

Angaben zu stationären Re-Rehas in KG deutlich höher als in IG (17 % vs. 8 %)

Insgesamt 6 PatientInnen der IG und 14 PatientInnen der KG gaben an, nach Ende der Phase II Rehabilitation „vor etwa eineinhalb Jahren“ eine weitere stationäre Rehabilitation aufgrund der kardiovaskulären Erkrankung gemacht zu haben. Damit lag der Anteil mit 17 % in der KG über jenem der IG (8 %). Aufgrund der nicht miterhobenen Datumsangabe lässt sich allerdings nicht sagen, ob diese Rehabilitationsaufenthalte einem neuerlichen kardiovaskulären Ereignis folgten. Es kann auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass einzelne Re-Reha Angaben fälschlicherweise doch die Einschluss-Rehabilitation inkludierten (z. B., da der Fragebogen früher als 18 Monate nach Einschluss ausgefüllt wurde).

Tabelle 3.3-6: Stationäre Rehabilitationsaufenthalte

(n = 154)	IG	%	KG	%	p strat.
nein	67	91.8	67	82.7	0.095
ja	6	8.2	14	17.3	

amb. Re-Reha nicht auswertbar (da IG z.T Phase III Intervention nannte, z. T. nicht)

Die Angabe neuerlicher ambulanter Rehamassnahmen wird hier nicht näher dargestellt, da die Frage von den PatientInnen (bzw. deren behandelnden ÄrztInnen) offenbar unterschiedlich aufgefasst wurde. (Nur 63 % der IG PatientInnen nannten eine ambulante Reha nach Ende der Phase II Rehabilitation „vor etwa eineinhalb Jahren“; in der KG wurden keine ambulanten Rehas angegeben).

Kardiovaskuläres Re-Events und kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte

drei Viertel kein Re-Event

Drei Viertel der PatientInnen beider Gruppen hatten im Beobachtungszeitraum weder ein kardiovaskuläres Reevent, noch waren sie kardiovaskulär bedingt in einem Krankenhaus stationär aufgenommen. Es zeigen sich keine Gruppenunterschiede.

12 % in IG und 14 % der KG mit Re-Event (bzw. Intervention), 1-3 % mit ischämischem Insult

In der IG erlitten 9, in der KG 12 PatientInnen mindestens ein kardiovaskuläres Re-Event (gefragt wurde sowohl nach Ereignissen als auch Interventionen²⁴) im Beobachtungszeitraum T0-T1 (12 % IG bzw. 14 % KG). Bei einer/m PatientIn der IG und 3 PatientInnen der KG wurden 2 Ereignisse angegeben. Zusätzlich erlitten 2 PatientInnen der IG und ein(e) PatientIn der KG einen ischämischen Insult. Es sind keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtbar.

21-22 % der PatientInnen hatten mind. 1 KH-Aufenthalt

Insgesamt 21 % der PatientInnen in der IG und 22 % in der KG hatten im Beobachtungszeitraum mindestens einen stationären Krankenhausaufenthalt (für im Mittel 5 Tage) aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Es zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

²⁴ akutes Koronarsyndrom (STEMI oder NSTEMI), PCI, Bypassoperation oder andere Operationen am Herzen und an den großen Gefäßen, Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation, elektrophysiologische Intervention, Implantation eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators, Herzstillstand, anderes kardiovaskuläres Ereignis.

Tabelle 3.3-7: Kardiovaskuläre Re-Events und Krankenhausaufenthalte

	IG	%	KG	%	p.strat
Kardiovaskuläres Reevents und/oder kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte (n = 161)					0.600
0	57	75.0	64	75.3	
1	10	13.2	8	9.4	
2	5	6.6	8	9.4	
3	2	2.6	1	1.2	
4	1	1.3	2	2.4	
5	0		0		
6	1	1.3	1	1.2	
7	0	0	1	1.2	
Kardiovaskuläre Reevents					
PatientInnen mit kardiovaskulären Reevents (n = 160)	9	12.0	12	14.1	0.584
Anzahl Reevents pro PatientIn (n = 160)					0.541
☼ PatientInnen mit keinem Reevent	66	88.0	73	85.9	
☼ PatientInnen mit 1 Reevent	8	10.7	9	10.6	
☼ PatientInnen mit 2 Reevents	1	1.3	3	3.5	
PatientInnen mit ischämischem Insult (n = 159)	2	2.7	1	1.2	0.817
Kardiovaskulär bedingte, stationäre Krankenhausaufenthalte (n = 151)					
0	55	78.6	63	77.8	0.559
1	11	15.7	12	14.8	
2	2	2.9	2	2.5	
3	1	1.4	2	2.5	
5	0	0	2	2.5	
6	1	1.4	0	0	
Mittlere Dauer des Aufenthalts, Tage MW (±SD)	5.19	(±12.03)	5.00	(±5.56)	0.087

3.3.6 Krankenstände und Neupensionierungen

Nur ein(e) PatientIn der IG und 3 PatientInnen der KG gaben an, im letzten halben Jahr krankgeschrieben gewesen zu sein. Drei PatientInnen machten Angaben zur Dauer (3 bzw. 4 Wochen bzw. den gesamten abgefragten Zeitraum von ½ Jahr).

In beiden Gruppen gingen je 5 PatientInnen im Beobachtungszeitraum vorzeitig (nicht altersbedingt) in Pension. Auch inklusive altersbedingter Ruhestände wurden etwa gleich viele PatientInnen der IG und KG pensioniert (IG 7,2 % vs. KG 8.1 %).

1,4- 3,8 % der PatientInnen gaben an, im letzten halben Jahr krankgeschrieben gewesen zu sein;
7-8 % der PatientInnen gingen in Pension

Tabelle 3.3-8: Kardiovaskulär bedingte Krankenstände sowie Neupensionierungen

Krankenstände (n = 152)	IG (74)	%	KG (78)	%	p.strat
☼ nein	73	98.6	75	96.2	0.580
☼ ja	1	1.4	3	3.8	
Neupensionierungen (n = 224)					
☼ nein	104	92.9	103	92	0.935
☼ ja, altersbedingt	3	2.7	4	3.6	
☼ ja, nicht altersbedingt	5	4.5	5	4.5	

3.3.7 PROCAM bzw. ESC Risikoscore

PROCAM und ESC zeigen keine deutlichen Gruppenunterschiede

Weder im PROCAM noch im ESC zeigen sich deutliche Gruppenunterschiede im Zeitverlauf.

Tabelle 3.3-9: PROCAM und ESC

PROCAM (n = 79) ↓	IG (41)	KG (38)	p strat.
	MW (±SD)	MW (± SD)	
To	36 (±14.38)	34.1 (±15.48)	0.827
T1	35 (±16.32)	34.3 (±16.2)	0.966
Veränderung To-T1	-1.07 (±6.07)	0.21 (±5.71)	0.630
Veränderung To-T1 (kategorisiert):	n (%)	n (%)	0.975
☼ <-2 (besser)	11 (26.8 %)	12 (31,6 %)	
☼ -2 bis 2	21 (51.2 %)	18 (47,4 %)	
☼ >2 (schlechter)	9 (22 %)	8 (21,1 %)	
ESC (n = 99) ↓			
To	2.81 (±2.63)	3 (±3.13)	0,668
T1	2.96 (±2.44)	3.34 (±3)	0.907
Veränderung To-T1	0.15 (±2.09)	0.34 (±2)	0.736
Veränderung To-T1 (kategorisiert):	n (%)	n (%)	0.459
☼ <-1 (besser)	5 (9,6 %)	9 (19,1 %)	
☼ -1 bis 1	37 (71,2 %)	28 (59,6 %)	
☼ >1 (schlechter)	10 (19,2 %)	10 (21,3 %)	

↓ angestrebte Veränderung (geringer Wert besser)

3.4 Explorative Analyse des Rehaerfolgs

3.4.1 Analyse unter Verwendung eines Prognose-scores

Im Gegensatz zum Propensity Score, der nach Vorliegen aller T0-Daten, aber ohne Kenntnis der T1-Daten erstellt wird, kann ein prädiktiver Score nur bei vorhandenen T1-Ergebnissen entwickelt werden. Er hilft, ohne Rücksicht auf die Intervention, die Erfolgchancen jeder/s Patientin/en abzuschätzen. Da er tendenziell einen möglichen Effekt der Intervention absorbiert, ist er im Gegensatz zum Propensity Score zur unverzerrten Beurteilung der Intervention nicht geeignet. Als Interpretationshilfe und als Indikator, welche Ausgangsmerkmale die Prognose beeinflussen ist ein prädiktiver Score jedoch nützlich.

**prädiktiver
(Prognose-)Score kann
nur bei vorhandenen
T1 Daten ...**

Daher wurde explorativ ein Score zur Vorhersage des primären Endpunkts auf Basis von Daten zu T0 entwickelt²⁵. Mithilfe der genannten Merkmale²⁵ wurde ein multiples Regressionsmodell zur Vorhersage des primären Endpunkts erstellt²⁶. Dabei wurde zwecks einfacherer Interpretation allerdings der primäre Endpunkt numerisch umgepolt, sodass positive Werte im Score mit der Prognose einer Verbesserung bezüglich offener Einzelkategorien einhergehen (d. h. weniger offenen Einzelkategorien). Negative Scorewerte entsprechen der Prognose einer Verschlechterung (d. h. mehr offenen Einzelkategorien).

**... auf Basis der T0
Merkmale entwickelt
werden**

Der Score kann zwar nur aufgrund der Daten der PatientInnen mit bestimm- baren primären Endpunkten entwickelt werden, aber er kann, sobald das Prognosemodell feststeht, für alle PatientInnen mit Daten in den Prognose- merkmalen berechnet werden (da er nur auf Merkmalen zum Zeitpunkt T0 besteht).

**lässt sich danach auch
auf PatientInnen ohne
T1 Ergebnisse anwenden**

Da nicht für alle Patienten gültige Daten für alle Prognosemerkmale vorlagen, wurde vor der individuellen Scorebestimmung eine multiple Datenergänzung durchgeführt. So konnte für alle PatientInnen ein Schätzwert errechnet werden.

Vergleich von PatientInnen der IG mit PatientInnen der KG

Aus den Prozentverteilungen in Tabelle 3.4-1 ist ersichtlich, dass in der IG, verglichen mit der KG bessere Prognosewerte überwiegen, was aber nicht zur Gänze als Tendenz beim PatientInneneinschluss interpretierbar ist.

**Prognosewerte in IG
besser als KG**

Tabelle 3.4-1: Prognose für PatientInnen der IG vs. PatientInnen der KG

predicted response	sehr niedrig	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
IG (157)	30 (19.1 %)	28 (17.8 %)	36 (22.9 %)	35 (22.3 %)	28 (17.8 %)
KG (199)	51 (25.6 %)	40 (20.1 %)	48 (24.1 %)	34 (17.1 %)	26 (13.1 %)

In den fünf Spalten stehen die PatientInnen, die in die entsprechende Kategorie des Prognose-scores fallen. Der Response wird als positiv gewertet, wenn er der Zielsetzung, also Abnahme offener Ziele entspricht. In der Kategorie „sehr niedrig“ finden sich daher beispielsweise jene PatientInnen, deren Prognose für eine ‚erwünschte‘ Veränderung sehr niedrig ist.

²⁵ Berücksichtigt wurden dabei die Merkmale „a0.E2.Motivation.ps“, „Alter.ps“, „Geschlecht.ps“, „ambsta.ps“, „a0.EinschlussDatum.Jahr.ps“, „p0.F6.Schulabschl.ps“, „p0.F7.BerufAusb.ps“, „a0.B5.ps“, „p0.F2.EinwWohnort.ps“, „a0.A4“, „a0.kv.risusum“, „a0.E2.Eignung“, „p0.A1.nReha“, „p0.gesakt“, „p0.eq5dind“, „eq5d.Gesundheit“, „MacNew.emo“, „MacNew.soiz“, „MacNew.phys“, „Hads.Angst“, „Hads.Depre“, „a0.procam.pct“, „a0.esc.cvd“.

²⁶ Verwendet wurde das Package „mice“ in R, nähere Details auf Anfrage.

Vergleich von auswertbaren mit nicht auswertbaren PatientInnen (unabhängig von der Gruppe)

nicht für den prim. Endpunkt auswertbare PatientInnen (fehlende T1 Ergebnisse) hatten bessere Prognose als auswertbare PatientInnen

Ein Vergleich der Werte des Vorhersagescores zwischen auswertbaren und nicht auswertbaren PatientInnen ist (aber sinnvoll) folgendermaßen interpretierbar: Die Prozentverteilungen und die Mittelwertsunterschiede in Tabelle 3.4-2 zeigen, dass die auswertbaren Daten von PatientInnen mit tendenziell ungünstigeren Verbesserungsprognose stammen. PatientInnen, deren T1-Daten nicht vorliegen, hatten im Mittel eine bessere Prognose.

Tabelle 3.4-2: Prognose für PatientInnen mit bestimmbarem primären Endpunkt vs. PatientInnen mit nicht bestimmbarem primären Endpunkt

auswertbar für pE	sehr niedrig	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
nicht bestimmbar (232)	52 (60.5 %)	35 (48.6 %)	52 (58.4 %)	43 (58.1 %)	50 (72.5 %)
Daten vorhanden (158)	34 (39.5 %)	37 (51.4 %)	37 (41.6 %)	31 (41.9 %)	19 (27.5 %)
	1st Qu.	Median	3rd Qu.	Mean	sd
nicht bestimmbar (232)	-0.379	0.266	0.892	0.294	0.941
Daten vorhanden (158)	-0.418	0.051	0.694	0.125	0.787

pE ... primärer Endpunkt

Vergleich von auswertbaren und nicht auswertbaren PatientInnen (innerhalb der jeweiligen Gruppen)

innerhalb der jeweiligen Gruppen: in IG auswertbare und nicht auswertbare PatientInnen mit ähnlicher Prognose; in KG gingen etwas mehr PatientInnen besserer Prognose verloren durch Verlust von PatientInnen daher keine Tendenz zu Ungunsten der IG erkennbar

Bei den IG-PatientInnen beträgt der Unterschied des mittleren Vorhersagescores zwischen auswertbaren und nicht auswertbaren PatientInnen 0,066 (0,344 – 0,278), bei KG-PatientInnen 0,146 (0,134 – (-0,012)), siehe Tabelle 3.4-3. Im Mittel führt der loss to follow-up bei IG-PatientInnen damit zu (so gut wie) keiner Verschlechterung der a priori Prognose, während sich bei KG-PatientInnen eine Tendenz zum loss to follow-up bei besserer a priori Prognose zeigt.

Dieses Ergebnis lässt sich als Hinweis dafür interpretieren, dass der Umfang des loss to follow up das Ergebnis eher zu Gunsten der IG beeinflusst hat. Auch wenn der Vorhersagescore als explorativ zu verstehen ist, kann davon ausgegangen werden, dass eine Tendenz zu Ungunsten der IG jedenfalls nicht erkennbar ist.

Tabelle 3.4-3: Prognose für PatientInnen mit bestimmbarem primären Endpunkt vs. PatientInnen mit nicht bestimmbarem primären Endpunkt (innerhalb der jeweiligen Gruppen)

Interventionsgruppe					
auswertbar für pE	sehr niedrig	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
nicht bestimmbar (81)	18 (60 %)	11 (39.3 %)	18 (50 %)	19 (54.3 %)	15 (53.6 %)
Daten vorhanden (76)	12 (40 %)	17 (60.7 %)	18 (50 %)	16 (45.7 %)	13 (46.4 %)
	1st Qu.	Median	3rd Qu.	Mean	sd
nicht bestimmbar	-0.372	0.289	0.887	0.344	0.886
Daten vorhanden	-0.252	0.187	0.886	0.278	0.777

Kontrollgruppe					
auswertbar für pE	sehr niedrig	niedrig	mittel	hoch	sehr hoch
nicht bestimmbar (118)	29 (56.9 %)	21 (52.5 %)	29 (60.4 %)	19 (76.9 %)	20 (59.3 %)
Daten vorhanden (81)	22 (43.1 %)	19 (47.5 %)	19 (44.1 %)	15 (23.1 %)	6 (40.7 %)
	1st Qu.	Median	3rd Qu.	Mean	sd
nicht bestimmbar	-0.495	0.199	0.735	0.134	0.91
Daten vorhanden	-0.53	-0.013	0.51	-0.012	0.777

pE ... primärer Endpunkt

3.4.2 Analyse des Einflusses des Zeitpunkts der Abschlussuntersuchung auf den primären Endpunkt

Zeitraum zwischen Ende der Phase III und Ausfüllen des ÄrztInnenfragebogens zu T1

Als weiterer potenzieller Einflussfaktor auf das Ergebnis wurde untersucht, ob der Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung (Zeitraum zwischen Ende der Phase III und Ausfüllen des ÄrztInnenfragebogens zu T1) einen Einfluss auf das Ergebnis hatte.²⁷

Es kann beschrieben werden, wie sich die Werte des primären Endpunkts in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt darstellen. Da der Abstand vom Ende der Phase III bis zum Erhebungszeitpunkt aber nicht randomisiert wurde oder von sonst einem erkennbaren unabhängigen Zufallsprozess abhängt, darf eine Abhängigkeit nicht kausal interpretiert werden (weder, wenn eine Abhängigkeit festgestellt werden sollte, noch, wenn keine vorhanden zu sein scheint.)

Ist das Ergebnis vom Zeitpunkt der Nachuntersuchung beeinflusst?

Zusammenhang von Effekt und Abstand zur Phase III

Es besteht eine minimale, nicht signifikante Tendenz zur Verschlechterung der Ergebnisse mit zunehmendem Abstand zur Phase III (die entsprechenden Daten werden hier nicht wiedergegeben)

nicht signifikante Tendenz, dass Ergebnisse mit zunehmendem Abstand vom Ende der Phase III schlechter werden (kann nur für IG PatientInnen angegeben werden)

Lineare Regression des primären Endpunkts auf Abstand zwischen Ende PhIII und A1

Auch auf Basis einer linearen Regression besteht eine minimale, nicht signifikante Tendenz zur Verschlechterung der Ergebnisse mit zunehmendem Abstand zur Phase III (die entsprechenden Daten werden hier nicht wiedergegeben). Die Interpretation des Ergebnisses wäre, sofern man die Schwankungsbreiten außer Acht lässt: Direkt nach Ende der Phase III Rehabilitation sind die offenen Ziele um rund 0,4 geringer, als beim Einschluss. Dieser Vorteil vermindert sich monatlich um 0,032 offene Ziele, sodass nach etwa einem Jahr kein Vorteil mehr erkennbar ist. Unter Berücksichtigung der Schwankungsbreiten der Schätzungen sind, im Einklang mit dem nicht signifikanten Ergebnis, weder eine zeitliche Tendenz noch ein Effekt an sich belegbar.

²⁷ Einige A1-Erhebungen wurden bereits vor Ende der Phase III durchgeführt. Dies könnte ein Problem bei der Auswertung als IG-PatientInnen darstellen. Tatsächlich zeigten diese PatientInnen aber überdurchschnittlich gute Resultate beim primary endpoint (data not shown). In den weiteren Auswertungen und in der Graphik wurden PatientInnen, deren A1-Erhebung vor Ende der PhIII stattfand, nicht berücksichtigt.

In Abbildung 3.4-1 ist der Verlauf grafisch dargestellt.

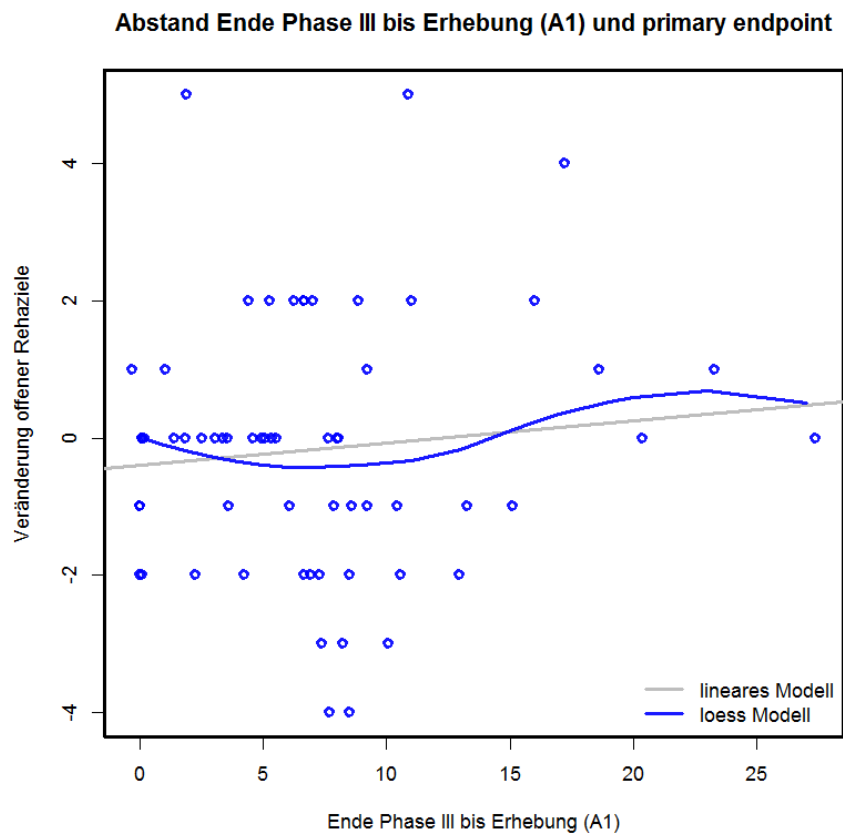


Abbildung 3.4-1: Zusammenhang des primären Endpunkts mit Abstand zur Phase III

Zeitraum zwischen Einschlussdatum und Ausfüllen des ÄrztInnenfragebogens zu T1

**zum Gruppenvergleich:
Wie verhält sich
das Ergebnis mit
Abstand zum
Einschlusszeitpunkt?**

**kein signifikanter
Gruppenunterschied
und keine signifikante
Tendenz im Zeitverlauf**

**eher ähnlicher Anstieg
offener Ziele in beiden
Gruppen (v. a. nach
Zeitraum, in welchem
Intervention stattfand)**

Es könnte von Interesse sein, ob sich eine Veränderung bei der Zahl der offenen Rehaziele unabhängig von der Intervention über die Zeit feststellen lässt. Ein direkter Vergleich zwischen IG und KG-PatientInnen ist jedoch nicht möglich, da es kein Ende Phase III-Datum für KG-PatientInnen gibt. Daher wurde in der Folge zum Vergleich der Abstand der Nachuntersuchung vom Einschlussdatum herangezogen.

Eine multiple Regression des primären Endpunktes auf Interventions- vs. Kontrollgruppe und Abstand vom Einschlussdatum bis A1 zeigt keinen signifikanten Einfluss. Ein möglicher Anstieg der offenen Ziele im Zeitverlauf unterscheidet sich nicht zwischen IG und KG (die entsprechenden Daten werden hier nicht wiedergegeben). Das bedeutet, falls es tatsächlich im Zeitverlauf zu einem Anstieg an offenen Rehazielen kommt, dass dieser in beiden Gruppen in gleicher Weise stattfindet.

In Abbildung 3.4-2 stellen die Kurven lokal gewichtete Regressionen des primären Endpunktes auf den Abstand vom Einschlussdatum zum Datum des Ausfüllens des ÄrztInnenfragebogens (getrennt nach IG und KG) dar. Die Darstellung vermittelt den Eindruck, dass die IG im Zeitraum der Intervention eine geringere Zahl offener Rehaziele zeigt, und dass nach Ende der In-

tervention²⁸ ein ähnlicher Anstieg wie in der KG stattfindet²⁹. Es besteht jedoch weder ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, noch über die Zeit.

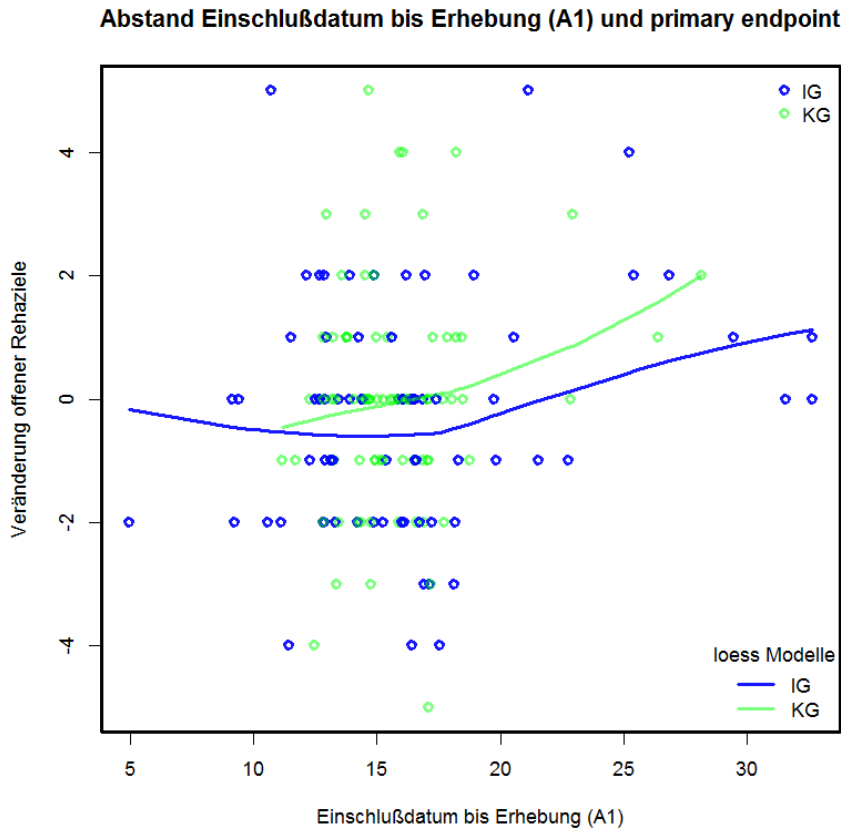


Abbildung 3.4-2: Zusammenhang des primären Endpunkts mit Abstand zum Einschlußdatum

3.5 Einfluss der Intervention in Subgruppen

Neben der Hauptfragestellung eines generellen Effekts der Intervention ist die Frage, ob eine Phase III Rehabilitation in definierbaren Subgruppen gegenüber der Kontrollbedingung besonders wirksam bzw. unwirksam oder nachteilig ist, von Interesse. So könnten die Bedingungen für eine ‚effektive Anwendung‘ der Phase III-Reha differenziert beschrieben werden.

Es sei aber unterstrichen, dass der geplante Projektumfang keine schlüssigen Aussagen über die Wirkung der Intervention in Subgruppen erwarten ließ.

Unterscheiden sich die Effekte in Subgruppen von PatientInnen?

Stichprobe zu klein für definitive Aussagen

²⁸ Beginn und Ende der Phase III waren jedoch individuell unterschiedlich und es wurde nicht auf den tatsächlichen Zeitraum der Phase III Rücksicht genommen.

²⁹ Der Eindruck des Anstiegs ab etwa 22 Monaten beruht auf sehr wenigen Fällen. Ab etwa 18 Monaten wurden fast ausschließlich Verschlechterungen beobachtet.

Die tatsächlich erreichten PatientInneneneinschlusszahlen wirken sich zusätzlich limitierend aus. Daher muss die gegenständliche Analyse mit großer Vorsicht interpretiert werden, da zum Einen zahlreiche Vergleiche ohne Korrektur des Signifikanzniveaus gemacht wurden, und zum Zweiten, verschiedene Einflüsse, besonders bei der Bereitschaft beim follow up mitzumachen, verzerrend wirken könnten. Die hier dargestellten Ergebnisse sind daher als spekulativ und in erster Linie als diskussionsfördernd zu betrachten.

Für die Analyse wurden als potenziell relevant betrachtete, zum Einschlusszeitpunkt erhobene Merkmale dahingehend untersucht, ob sie Subgruppen definieren, in denen die IG im Vergleich zur KG vom Gesamtergebnis deutlich abweichende Resultate bezüglich des primären Endpunktes (der Veränderung bei der Zahl offener Rehazielen) zeigte.

**betrachtet wurden
adjustierte Mittelwerte
der jeweiligen
Subgruppen im
Gruppenvergleich**

Dargestellt werden die nach Propensity Score adjustierten Mittelwerte, und deren Differenz zwischen IG und KG, sowie die jeweilige Zahl von PatientInnen in einer Subgruppe (die entsprechenden Daten werden hier nur exemplarisch wiedergegeben; siehe Tabelle 3.5-1).

Ein linearer Trend zur subgruppenspezifischen Wirksamkeit wurde mittels multipler linearer Regression des primären Endpunktes auf das potentiell prädiktive Merkmal, auf IG versus KG und auf die Wechselwirkung zwischen dem potentiell prädiktive Merkmal und IG versus KG geschätzt. Zur Information wurde ein Modell ohne Propensity Score und eines mit Adjustierung durch Einschluss des Propensity Scores gerechnet.

Ein positiver Kennwert beta bedeutet, dass die IG gegenüber der KG tendenziell in jenen Subgruppen besser abschneidet, die in den unteren Zeilen der Mittelwertstabellen angeführt sind. Ein negatives beta (wie es z. B. bei Motivation auftritt) bedeutet, dass sich die IG gegenüber der KG in den oberen Kategorien positiv unterscheidet. Im Beispiel „Motivation“ findet man bei der ersten Kategorie „sehr hoch“ einen deutlichen Unterschied zugunsten der IG (-.38 offene Rehazielen gegenüber .38 in der KG; siehe Tabelle 3.5-1).

Tabelle 3.5-1: Adjustierte Mittelwerte von offenen Rehazielen – nach Motivation und IG vs. KG

Motivation	IG (n)	KG (n)	IG-KG
sehr hoch	-0.38 (69)	0.38 (43)	-0.75
hoch	0.07 (66)	-0.2 (102)	0.27
mäßig	-0.08 (11)	-0.59 (38)	0.51
gering	NA (0)	-0.89 (5)	NA

beta strat. -0.782; p strat. = 0.127

In der grafischen Darstellung (Abbildung 3.5-1) werden Unterschiede zwischen IG und KG in den einzelnen Subgruppen deutlich:

**Bsp. Motivation:
Sehr hohe Motivation
wirkt sich in IG
günstiger aus als in KG,
bei mäßiger Motivation
eher Nachteil der IG**

Vergleicht man die IG „sehr hoch“ mit der KG „sehr hoch“, sieht man eine stärkere Abnahme offener Ziele in der IG („Die blaue IG-Box liegt unter der grünen KG-Box“). Beim Vergleich zwischen IG „hoch“ und KG „hoch“ ist kein Vorteil für die IG erkennbar: der Mittelwert der IG (blaue Raute) liegt sogar etwas über jenem der KG (grüne Raute). Beim Vergleich IG „mäßig“ mit KG „mäßig“ zeigt sich ein Nachteil der IG.

Studienprotokoll und Datenlage erlauben keine definitive Aussage. Es entsteht jedoch der „spekulative“ Eindruck, dass die Intervention am ehesten einen Vorteil bei PatientInnen mit sehr hoher Motivation erkennen lässt, während bei weniger hoch motivierten PatientInnen kein Vorteil sichtbar wird.

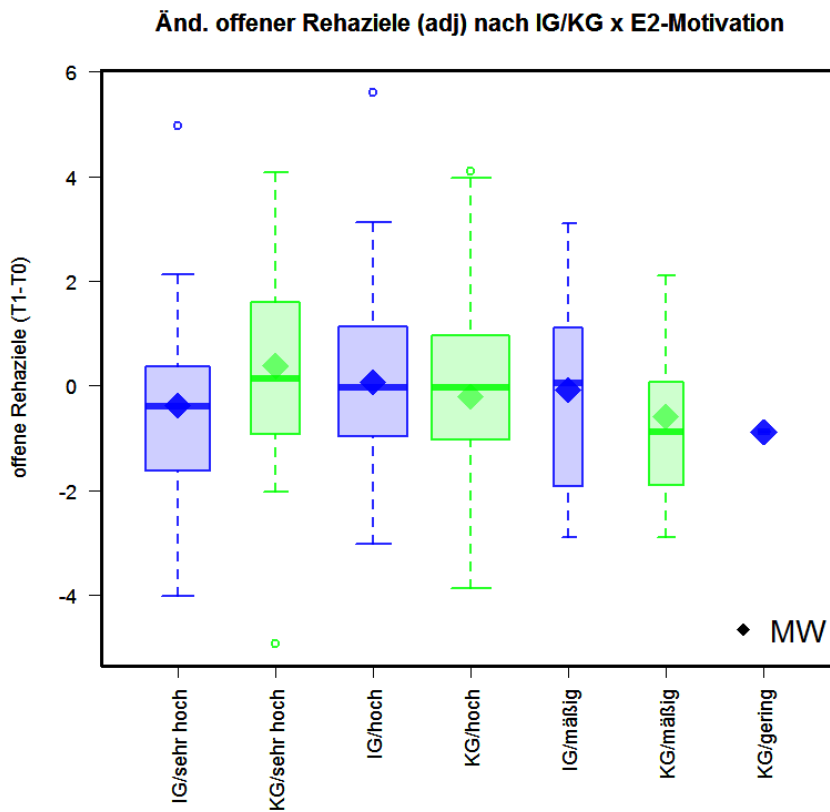


Abbildung 3.5-1: Box-plot Subgruppenanalyse Motivation

Die Höhe der Boxen entspricht dem Interquartilabstand. Die Breite der Boxen spiegelt die Anzahl der PatientInnen in den einzelnen Gruppen wider (je größer, desto mehr PatientInnen). Gleichgroße Gruppen haben gleichbreite Boxen, deren Breite sich aus der Wurzel der Gruppengröße ergibt, (d. h. die Box einer Gruppe mit $n = 25$ hat eine Breite von 5 Einheiten, jene einer Gruppe mit $n = 100$ von 10 Einheiten. Damit wird versucht, den „Flächencharakter“ der Boxen zu berücksichtigen)

<p>weitere subgruppen mit IG Vorteil gegenüber KG, z. B.:</p>	<p>Bei Betrachtung aller durchgeführten Analysen zur Beantwortung der Fragestellung, ob es Subgruppen in einzelnen Merkmalen gibt, in welchen die Intervention einen deutlichen Unterschied macht³⁰, zeigt sich:</p>
<p>PatientInnen bis 60 Jahre Frauen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Bei PatientInnen mit sehr hoher Motivation scheint die IG wesentlich besser als die KG, bei nur mäßiger Motivation scheint es umgekehrt zu sein (s. o.). ✦ Bei PatientInnen bis 60 scheint die IG besser, darüber eher schlechter als die KG zu sein. ✦ Nur bei weiblichen Patientinnen zeigen sich Vorteile der IG gegenüber der KG (Abbildung 3.5-2).
<p>nach ambulanter Phase II bei höherer Schulbildung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ PatientInnen aus ambulanten Zentren scheinen in der IG besser als in der KG zu sein. ✦ Bei PatientInnen mit Pflichtschulabschluss zeigt sich kein Vorteil der IG, bei jenen mit höherer Schulbildung tendenziell schon. (Anmerkung: Der Unterschied ist sogar nominell signifikant. Die Subgruppenanalysen wurden jedoch nicht a priori definiert und es wurde keine Korrektur auf multiples Testen vorgenommen) (Abbildung 3.5-2). ✦ Bei der Berufsausbildung ist eine schwache Tendenz mit Ähnlichkeit zum Einfluss der Schulbildung zu vermuten. ✦ Bei sehr gutem Gesundheitszustand scheint die Intervention wirkungslos, bei gutem scheint ein leichter Effekt erkennbar, der sich bei weniger gutem Gesundheitszustand umkehrt (Abbildung 3.5-2). Zwar nimmt in der IG die Zahl offener Rehaziele bei gutem oder weniger gutem Gesundheitszustand stärker ab als bei sehr gutem, allerdings verbessern sich diese Subgruppen auch unter der Kontrollbedingung.
<p>nach Anschlussheilbehandlung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Ein Effekt der Intervention scheint eher nach Anschlussheilbehandlungen im Vergleich zu sonstigen (anderen) Rehamaßnahmen beobachtbar (Abbildung 3.5-2). ✦ Im Bereich der kardiovaskulären Risikofaktoren scheint kein Muster erkennbar.
<p>bei „gut geeigneten“ PatientInnen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Die vom Arzt beurteilte Eignung scheint eine gewisse prognostische Bedeutung zu haben. Der Vorteil der IG ist bei „gut“ geeigneten Patienten deutlich, aber schon bei „vermutlich geeigneten“ nicht vorhanden (Abbildung 3.5-2).
<p>nach erster Reha</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Die IG zeigt vor allem nach der ersten Reha einen Effekt, nach weiteren Rehas ist kein Vorteil erkennbar (Abbildung 3.5-2).
<p>bei PatientInnen mit sehr geringen Gesundheitsaktivitäten, hohem EQ-5D, niedrigem Risiko nach PROCAM/ESC</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Bei PatientInnen mit sehr geringen Gesundheitsaktivitäten scheint am ehesten ein Effekt der Intervention erkennbar. ✦ Ein hoher EQ-5D geht tendenziell mit besserem Ergebnis der Intervention einher. ✦ Tendenziell dürfte bei niedrigem Risiko nach PROCAM der Effekt der Intervention größer sein. ✦ Wie beim PROCAM scheint auch beim ESC ein Effekt der Intervention eher bei niedrigem Risiko aufzutreten.

³⁰ Die durchgeführten Subgruppenanalysen dienen nicht dazu grundsätzlich festzustellen, ob ein Merkmal an sich einen besonderen Effekt auf den primären Endpunkt hat. Es geht also nicht darum, ob z. B. hochmotivierte PatientInnen unabhängig von IG oder KG günstigere Veränderungen zeigen, als wenig motivierte Patienten, sondern ob der Effekt der Intervention bei hochmotivierten im Vergleich zur Kontrolle stärker ist als bei weniger motivierten PatientInnen.

Ergebnisse

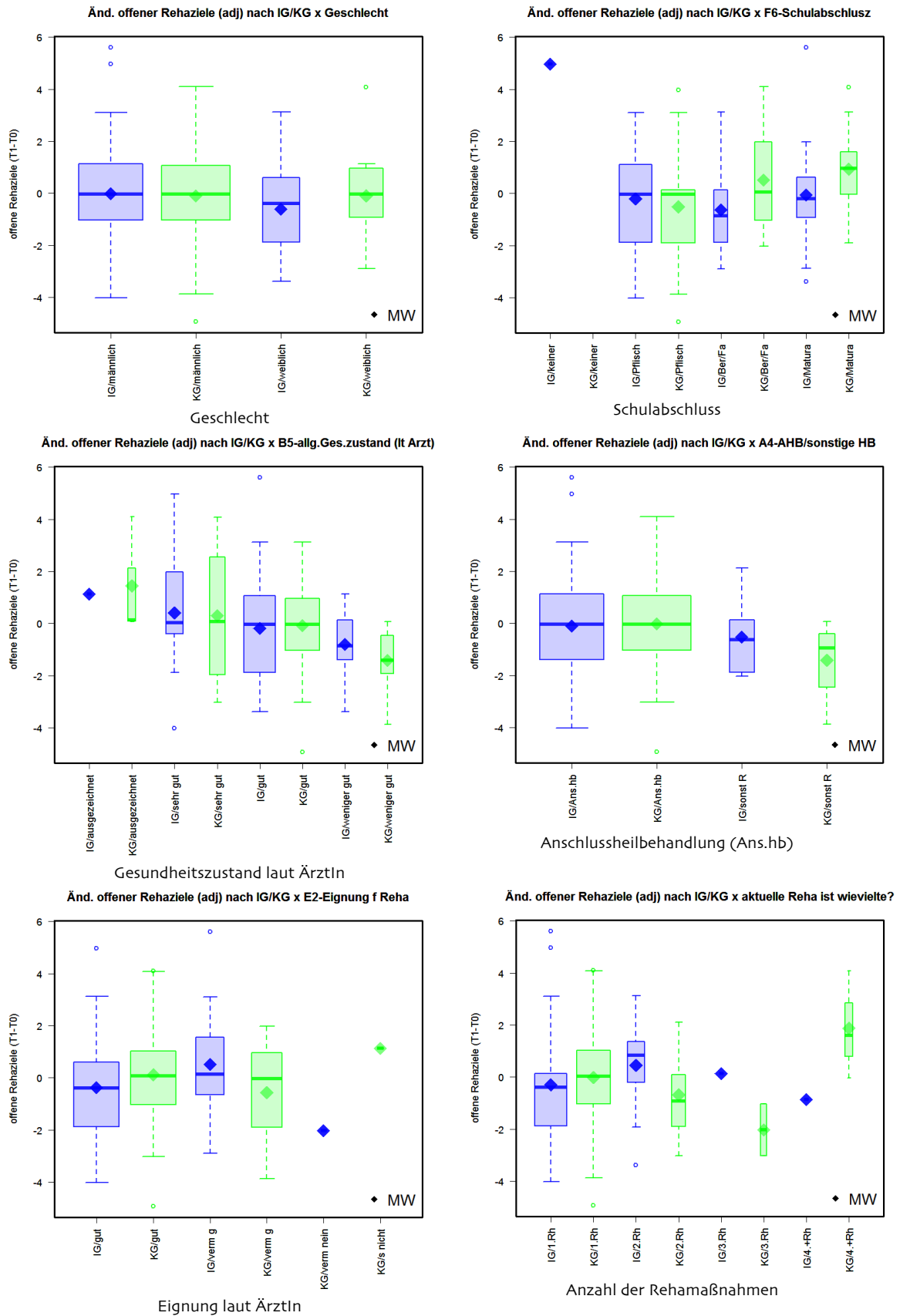


Abbildung 3.5-2: Box-plot der Subgruppenanalysen Geschlecht, Schulabschluss, Gesundheitszustand, Anschlussheilbehandlung, Eignung, Reha-Anzahl

Die Größe der Boxen spiegelt die Anzahl der Patientinnen in den einzelnen Gruppen wider (je größer, desto mehr PatientInnen).

4 Zusammenfassung und Diskussion

4.1 PatientInnenrekrutierung, Beobachtungszeitraum und Gruppenzuordnung

Das Einbringen der PatientInnen ging langsamer vonstatten als vorhergesehen, was insbesondere daran lag, dass nur wenige PatientInnen aus ambulanten Phase II Zentren in die KG und wenige PatientInnen aus der stationären Phase II in die IG eingebracht wurden. Da der Projektzeitraum nicht weiter verlängert werden sollte, wurde der Rekrutierungszeitraum nach 20 Monaten beendet und letztlich weniger PatientInnen in die Studie eingeschlossen als geplant.

Auch der Fragebogenrücklauf war geringer als angenommen. Daher standen für die Auswertung des primären Endpunkts nur Daten von insgesamt 157 PatientInnen (statt je 150 PatientInnen pro Gruppe) zur Verfügung.

Diese geringere Zahl gültiger Follow-Ups wirkt sich auf die Teststärke aus (die Chance eines vorhandenen Effekts durch ein signifikantes Ergebnis erkannt zu werden, ist geringer als projiziert), die Schätzung des Unterschieds (die „Größe des Effektes“) zwischen IG und KG wird jedoch von der geringeren Zahl an Follow-Ups nicht systematisch beeinflusst. Dies gilt unter der Annahme, dass die Beantwortung bzw. Nicht-Beantwortung der Nachbeobachtungsbögen in beiden Gruppen zufällig, d. h. unabhängig von der Veränderung, erfolgte. Der explorative gruppeninterne Vergleich der Prognosescores von PatientInnen, von welchen der primäre Endpunkt berechenbar war, mit jenen, von welchen keine entsprechenden Daten verfügbar waren, lässt keine Tendenz zu Ungunsten der IG durch den (erheblichen) loss to follow up erkennen. Er deutet eher drauf hin, dass das Ergebnis zu Gunsten der IG beeinflusst wurde.

Die Auswertung des primären Endpunktes basiert lt. Protokoll auf einer Ersetzung einzelner fehlender Werte durch die jeweiligen Mediane der Gruppe sowie die Berücksichtigung der Verstorbenen. Im Durchschnitt mussten bei zwei der zwölf Einzelmerkmale fehlende Werte ersetzt werden, wobei sich die Gruppen diesbezüglich nicht unterschieden. Da ein unbegrenzter Ersatz fehlender Werte jedoch aufgrund einiger unerwartet mangelhaft ausgefüllter ÄrztInnenfragebögen zu einer „informationslosen“ Vergrößerung der PatientInnenzahlen geführt hatte, haben wir im Interesse der Trennschärfe des Vergleiches im Nachhinein entschieden, nicht mehr als die Hälfte (d. h. 6) fehlende Werte pro PatientIn zu substituieren.

Die individuellen Beobachtungszeiträume unterschieden sich bei einzelnen PatientInnen, aber im Mittel nicht nennenswert zwischen den Gruppen. Die Analyse der Abhängigkeit des Ergebnisses vom Zeitpunkt der Datenerhebung vermittelt den Eindruck eines tendenziell schlechteren Ergebnisses mit zunehmendem Beobachtungszeitraum (sowohl innerhalb der Interventionsgruppe bei Betrachtung der Entfernung vom Ende der Phase III als auch bei Betrachtung beider Gruppen in Abhängigkeit vom gesamten Beobachtungszeitraum). In beiden Fällen sind jedoch weder eine zeitliche Tendenz noch ein Effekt an sich belegbar.

langsame Rekrutierung & vorzeitige Beendigung sowie größerer Dropout führte zu weniger auswertbaren PatientInnen als geplant

geringere Anzahl auswertbarer PatientInnen beeinflusst Teststärke, nicht jedoch Größe des Gruppenunterschieds

Prognosescore lässt keine Tendenz zu Ungunsten der IG erkennen

unvollständiges Ausfüllen der Fragebögen machte Ersatz fehlender Werte erforderlich

Individuelle Beobachtungszeiträume unterschiedlich

Ergebnisse werden tendenziell im Zeitverlauf in beiden Gruppen schlechter

**Zuordnung zu IG
bzw. KG auf Basis von
Kostenträgerangaben**

Die tatsächliche Teilnahme an der Phase III Rehabilitation konnte trotz der mehrmaligen Anfrage der Studienzentrale bei den Kostenträgern nicht bei allen PatientInnen zweifelsfrei verifiziert bzw. ausgeschlossen werden. Die ambulanten Rehabilitationszentren selbst konnten die StudienpatientInnen (ohne Rückmeldung personalisierter Daten aus der Studienzentrale) nicht vollständig identifizieren. Damit blieb die Gruppenzuordnung für einige PatientInnen ungeklärt (diese PatientInnen wurden von der Analyse ausgeschlossen). Bei den verbleibenden PatientInnen wurde die finale Gruppenzuordnung auf Basis der verfügbaren Informationen bestmöglich vorgenommen (nicht alle Diskrepanzen zwischen den unterschiedlichen Informationsquellen – Kostenträger, Rehazentren und ÄrztInnenfragebogen – konnten bereinigt werden). Jede Vermischung von „wahrer“ IG und „wahrer“ KG könnte potenziell zu einer systematischen Verzerrung (einer Minderung des feststellbaren Effekts der Phase III) führen bzw. geführt haben.

4.2 Allgemeine Limitationen des Studiendesigns

**Selektionsbias
wahrscheinlich**

Die durch den stufenweisen PatientInneneinschluss definierte Pseudorandomisierung kann eine echte zufällige Gruppenzuordnung nicht ersetzen. Ein Selektionsbias konnte nicht gänzlich ausgeschlossen werden, ein Vorhandensein wird durch Motivationsunterschiede zu T0 sogar wahrscheinlich.

**Performance- und
Detection- Bias (durch
nicht-Verblindung)
unwahrscheinlich**

Wie in anderen Rehabilitationsstudien war eine Verblindung der PatientInnen und der LeistungserbringerInnen nicht möglich. Ein Performance Bias durch diese nicht-Verblindung (die unterschiedliche Behandlung der Gruppen mit Ausnahme der Intervention selbst) erscheint jedoch unwahrscheinlich, da sowohl IG als auch KG PatientInnen (abseits der Phase III) routinemäßig im niedergelassenen Bereich (und daher von zahlreichen niedergelassenen ÄrztInnen betreut wurden).

Auch ein Detection Bias (potenzielle Verzerrung durch die nicht-Verblindung der Nachuntersuchung) ist wenig wahrscheinlich, sofern PatientInnen von ihren behandelnden ÄrztInnen (insbesondere wenn diese nicht in die Phase III involviert waren und keinen Bezug zur Studie hatten) untersucht wurden.

**Attrition Bias
nicht auszuschließen**

Ein Attrition Bias (Verzerrung aufgrund des hohen Drop-outs) ist hingegen nicht auszuschließen. Die explorativen Analysen mittels Prognosescore deuten darauf hin, dass die auswertbaren Daten von PatientInnen mit tendenziell ungünstigeren Verbesserungsprognose stammen und dass der gruppenspezifische loss to follow up das Ergebnis eher zugunsten der IG beeinflusst hat (siehe Kapitel 3.4.1).

4.3 Primärer Endpunkt

Während (in der nicht auf Gruppenunterschiede zu Studienbeginn adjustierten Analyse) in der KG insgesamt so gut wie keine Veränderung der Zielerreichung zu T1 im Vergleich zu T0 festgestellt werden konnte (0,01 mehr offene Ziele als zu T0), wurde eine tendenzielle Verbesserung in der IG beobachtet (Verringerung offener Ziele um -0,28; Mittelwertunterschied im Vergleich zur KG daher -0,29). Bildlich gesprochen hatte im Durchschnitt etwas weniger als Drittel der IG PatientInnen (29 von 100) am Studienende um ein offenes Ziel weniger, als KG-PatientInnen (mit gleich vielen offenen Zielen zu Studienbeginn). Trotz dieser positiven Tendenz, wurde statistisch kein Beleg für einen Gruppenunterschied im primären Endpunkt gefunden.

Da die Zuteilung zu IG und KG nur durch eine Pseudorandomisierung erfolgt ist, wurde im Studienprotokoll die Berechnung eines Propensity Scores definiert, welcher mögliche Ungleichheiten zwischen den Gruppen im Rahmen einer stratifizierten Auswertung berücksichtigen sollte. Aufgrund der a priori tendenziell besseren Erfolgchancen der IG PatientInnen (z. B. höhere Motivation) beträgt der entsprechende, adjustierte Mittelwertsunterschied nur mehr -0.06. Dies bedeutet (wieder bildlich gesprochen), dass im Durchschnitt etwa eine/r von 20 IG PatientInnen (6 von 100) am Studienende um ein offenes Ziel weniger, als ein/e KG-PatientIn (mit gleich vielen offenen Zielen zu Studienbeginn) hatte.

Auch die Angaben der stratifizierten Cliff´s Deltas der Merkmale (siehe auch sekundäre Endpunkte) liegen meist zwischen -0.1 und 0,1. Dies bedeutet, dass die geschätzten ‚Verschiebungen‘ durch die Intervention im unteren, einstelligen Prozentbereich liegen. Wird Cliff´s Delta (mittels Simulationen) zu den Annahmen im Protokoll bezüglich des primären Endpunkts in Bezug gesetzt, würde der definierten Nachweisgrenze von einem „Unterschied einer Zielverbesserung bei 1/3 der PatientInnen der IG im Vergleich zur KG“ in etwa eine ‚Verschiebung‘ von 4 % (und damit ein Cliff´s Delta von rund 0,08) entsprechen. Würde eine Verbesserung von einem Ziel pro PatientIn erwartet werden, müsste sogar eine Verschiebung um 12 % (ein Cliff´s Delta von 0,24) erreicht werden.

Durch die Berücksichtigung von geringeren Veränderungen als der Zielerreichung in den Rehazielkategorien Leistungsfähigkeit und Körpergewicht erhielten diese beiden Merkmale eine stärkere „Gewichtung“ im primären Endpunkt. Da die LeistungserbringerInnen diese Zusatzmerkmale mit dem Argument der Relevanz vorgeschlagen hatten, ist von einer beabsichtigten Gewichtung auszugehen. Eine „Verknüpfung“ von Zielerreichung ja/nein mit der prozentuellen Veränderung in diesen Merkmalen besteht insofern, als für Letztere nur Veränderungen außerhalb des Zielbereichs (zu T0 und T1 Ziel nicht erreicht) berücksichtigt wurden.

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, gingen der Wahl des primären Endpunkts zahlreiche Abstimmungsrunden voraus. Ein großer Teil eines vorangehenden Berichts (Teil IV [15]) war der Fragestellung der Wahl des primären Endpunkts gewidmet. Mit dem nun verwendeten primären Endpunkt wurde jener Endpunkt bezeichnet, für welchen die Powerberechnungen und der einzige, vorab definierte Signifikanztest durchgeführt wurden. Er impliziert keine „sozialmedizinische Wertung“.

**tendenzielle
Verbesserung in IG,
kein statistischer Beleg
für Gruppenunterschied**

**stratifizierte
Auswertung zur
Berücksichtigung der
Ungleichheiten zu To
vermindert
Gruppenunterschied**

**auch die stratifizierten
Cliff´s Deltas weisen nur
auf nur geringfügige
„Verschiebungen“ durch
Intervention hin**

**Leistungsfähigkeits- und
Körpergewichts-
veränderungen hatten
durch zusätzliche
Berücksichtigung von
Veränderungen
außerhalb des
Zielbereichs stärkeres
Gewicht als andere
Merkmale**

**der gewählte
primäre Endpunkt
impliziert keine
„sozial-medizinische
Wertung“**

4.4 Sekundäre Endpunkte

Vorteil der IG gegenüber der KG in prozentueller Zunahme der Leistungsfähigkeit, bei den verbleibenden klin. Outcomes keine Unterschiede

(meist schwacher) Trend zugunsten der IG im Bereich Wohlbefinden und Re-Rehas, Re-Events und KH-Aufenthalte, jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede

Bei den sekundären Endpunkten ist im Bereich der klinischen Parameter einzig in der prozentuellen Veränderung der Leistungsfähigkeit (Zunahme laut Ergometrie) ein potenzieller Vorteil der Interventionsgruppe zu erkennen. Die verbleibenden klinischen Parameter (Blutdruck, Blutfette, Blutzucker und Gewicht/Bauchumfang/BMI) zeigen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Im Bereich des ‚Wohlbefindens‘ (Angst, Depressivität und Lebensqualität) lässt sich trotz der Abwesenheit statistisch signifikanter Gruppenunterschiede zusammenfassend eine Tendenz zugunsten der Interventionsgruppe beobachten.

Im Bereich der Re-Rehas, Re-Events und kardiovaskulär bedingter Krankenhausaufenthalte ist einzig der Gruppenunterschied in der Anzahl (neuerlicher stationär) Rehabilitationsmaßnahmen bis 18 Monate nach Studienbeginn relativ deutlich (weniger stationäre Re-Rehas). Für die anderen Outcomes kann ein schwacher Trend zugunsten der Interventionsgruppe beobachtet werden.

In den verbleibenden sekundären Endpunkten zeigen sich keine Gruppenunterschiede (Mortalität, Medikation, Krankenstände, Neupensionierungen, kardiovaskuläre Risikoscores).

4.5 Vergleich mit den Ergebnissen der retrospektiven Studie

retrospektive Studie 2010: Routinedatenvergleich von ~840 KG und 790 IG PatientInnen

damals sehr deutliche Gruppenunterschiede zu To

IG 2016 umfasse mehr Frauen, ältere PatientInnen, mehr PensionistInnen

In der 2010 durchgeführten retrospektiven, ausschließlich auf Routinedaten beruhenden Studie zur Phase III Rehabilitation wurden für die Interventionsgruppe Personen mit einer kardiologischen Phase III-Rehabilitation in Zentren der AGAKAR in den Jahren 2006 bis 2009 erfasst [14]. Die Kontrollgruppe wurde, gematcht nach Alter und Geschlecht, aus der Gruppe der PatientInnen gezogen, die für die Jahre 2006 und 2007 eine Phase II-Rehabilitation abgeschlossen, jedoch keine Phase III absolviert hatten. Daten von 839 PatientInnen der KG und 788 PatientInnen der IG wurden analysiert.

Als Datenquellen wurden von allen PatientInnen Personenstammdaten, deren Befunddaten (aus den AGAKAR Zentren bzw. den stationären Phase II-Einrichtungen), sowie von ihnen verursachte Abrechnungsdaten für die Auswertungen verwendet. Vor allem im Bereich der klinischen Merkmale fehlte ein hoher Anteil der Daten und trotz des Alters- und Geschlechtsmatchings zeigten sich in den Basischarakteristika deutliche Unterschiede zwischen IG und KG (z. B.: Anteil an stationärer bzw. ambulanter Phase II Rehabilitation, Wohnort, Berufsstand, Erwerbsstatus).

Im Vergleich zur damaligen IG-Population, die der Routinepopulation an IG PatientInnen (allerdings mit der Einschränkung auf ausschließlich PatientInnen nach MCI, Bypass-OP oder Stentimplantation) entsprach, waren in der IG der vorliegenden prospektiven Studie um 10 % mehr Frauen und die PatientInnen waren im Mittel um 4 Jahre älter. Der Anteil an PensionistInnen war 2016 deutlich höher (53 % vs. 31 % in 2010) und der Anteil der Erwerbstätigen entsprechend geringer (40 % vs. 55 % in 2010). Ob dies der realen Ent-

wicklung entspricht (oder durch das Ersuchen an die Krankenversicherungsträger bedingt war, die Phase III für StudienpatientInnen zu genehmigen) verbleibt unklar. Anders als in 2010, als 87 % der IG PatientInnen die vorangehende Phase II ambulant absolvierten, waren durch den prospektiven Einschluss von PatientInnen, vorwiegend in stationären Rehazentren, nur 20 % aus einer vorangehenden ambulanten Phase II. Doch auch 2016 lag der Anteil an zuvor ambulant rehabilitierten KG PatientInnen signifikant unter jenem der IG (KG 2016: 7,4 %, KG 2010: 0,1 %). Die Bundesländer-Verteilung zeigte in beiden Studien ähnlich hohe Anteile an IG PatientInnen aus Oberösterreich und der Steiermark. Die prospektive Studie schloss jedoch mehr NiederösterreicherInnen und SalzburgerInnen ein, während kaum VorarlbergerInnen inkludiert wurden (2010 waren es 29 %, 2016 nur 4 %). Diese Unterschiede sind vermutlich durch die Unterschiede in der „PatientInnenrekrutierung“ bedingt (2010: aus dem Pool aller Phase III PatientInnen, 2016 Einschluss nach einem vorab definierten Schlüssel, vorwiegend stationär). Beim Betrachtung der klinischen Parameter zu Studienbeginn (Ende Phase II) könnte ein deutlicher Unterschied in Richtung ungünstigerer Ausgangswerte 2016 im Vergleich zu 2010 erwartet werden, da PatientInnen der prospektiven Studie ein definiertes ungünstiges Risikoprofil aufweisen mussten. Diese schlechteren Ausgangswerte sind jedoch nur für den Bereich Gewicht/BMI/Bauchumfang und den Blutzucker zu erkennen. IG PatientInnen 2016 wiesen auch etwas höhere systolische Blutdruckwerte auf, während sie im Bereich der Blutfette etwas bessere Basiswerte hatten. Aufgrund fehlender Ergometriedaten der IG 2010 kann kein Vergleich in der Ausgangssituation der Leistungsfähigkeit durchgeführt werden (die IG 2016 hatte allerdings wider Erwarten eine höhere prozentuelle Ergometerleistung Ende Phase II als die KG 2010).

Anteil an IG PatientInnen 2016 mit vorangehender ambulanter Phase II durch prospektiven Einschluss, vorwiegend in stationären Zentren, geringer

dennoch wie 2010: mehr amb. Phase II in IG als KG

Risikoprofil 2016 (wie durch Einschlusskriterium des ungünstigen Risikoprofils eigentlich erwartbar) nur im Bereich Körpergewicht/BMI und Blutzucker deutlich ungünstiger als 2010

Tabelle 4.5-1: Vergleich der IG 2016 (prospektive Studie) mit der IG 2010 (retrospektive Studie)

Merkmal	IG 2010	IG 2016
Anzahl der PatientInnen	788	157
Geschlecht männlich %	85 %	75 %
Alter in Jahren	56,9 (±10,21)	61,2 (±9,7)
Wohnort		
☼ Burgenland	0 %	0 %
☼ Kärnten	0 %	0 %
☼ Niederösterreich	0,5 %	14,5 %
☼ Oberösterreich	37,9 %	39,5 %
☼ Salzburg	4,5 %	11,8 %
☼ Steiermark	26,5 %	30,3 %
☼ Tirol	0,1 %	0 %
☼ Vorarlberg	29,1 %	3,9 %
☼ Wien	1,4 %	0 %
Phase II-Reha		
☼ stationär	13 %	~80 %
☼ ambulant	87 %	~20 %
Jahr des Bezugszeitpunkts (Mittelwert)	2008,46 (SD 0,60)	

Merkmal	IG 2010	IG 2016
Erwerbsstatus	n = 579	
☼ angehörig	6 (1,0 %)	-
☼ arbeitslos	3,1 %	3,9 %
☼ erwerbstätig	54,7 %	39,5 %
☼ PensionistIn	31,3 %	52,6 %
☼ Selbst./Sonst.	9,8 %	3,9 % (nicht zutreffend oder Hausfrau/-mann)
Zugeordnete initiale, kardiale Ereignisse	eines dieser 3 war Einschlusskriterium 2010	„Rehagrund“
☼ Myokardinfarkt	NA	29 %
☼ Bypass-OP	NA	18 %
☼ Stent	NA	16 % (St. p. PCI)
Blutdruck systolisch in mmHg	124 ± 16,8	128 ± 18,4
Blutdruck diastolisch in mmHg	75,9 ± 10,0	75,0 ± 11,4
Ergometrie (%)	k.A. (Vgl.: KG 2010: 73,9 ± 19,21)	77,4 ± 17,6
Gewicht in kg	83,5 ± 16,2	86,2 ± 15,0
Body Mass Index (BMI)	27,7 ± 4,5	29,5 ± 4,2
Bauchumfang in cm	98,3 ± 13,07	105,0 ± 10,4
Gesamtcholesterin in mg/dl	163 ± 41,0	150,0 ± 38,7
LDL- Cholesterin in mg/dl	91,2 ± 32,9	85,9 ± 32,2
HDL- Cholesterin in mg/dl	48,0 ± 14,0	42,5 ± 11,1
Triglyceride in mg/dl	147 ± 92,6	143,0 ± 63,1
Blutzucker in mg/dl	96,4 ± 19,3	110,0 ± 24,1

2010 wurden sowohl die primären Studienendpunkte Mortalität und Auftreten von kardiovaskulären Re-Events als auch die sekundären (ökonomischen) Studienendpunkte wie Inanspruchnahme von Krankenversicherungsleistungen und Medikamenten untersucht.

2010 keine Todesfälle und deutlich weniger Re-Events in IG

Es war ein deutlicher Mortalitätsunterschied zugunsten der IG feststellbar. Es verstarb jedoch kein(e) PatientIn der IG im Beobachtungszeitraum, obwohl in der Normalbevölkerung einige Todesfälle zu erwarten gewesen wären. Die kardiovaskulären Re-Events verhielten sich ähnlich: 5,5 % der KG-PatientInnen, aber nur 0,4 % der IG waren betroffen.

Die Inanspruchnahme der Leistungen im niedergelassenen Bereich (innerhalb von 2 Jahren nach dem Ende Phase II) zeigte weder im Umfang noch betreffend der hervorgerufenen Kosten eindeutige Gruppenunterschiede.

bessere IG Ergebnisse Ausdruck gesundheitsbewussteren Verhaltens oder kränkerer KG

Die etwas besseren Ergebnisse der IG konnten aufgrund des Studiendesigns nicht kausal auf die Intervention zurückgeführt werden. Wir wiesen darauf hin, dass sie durch das Verhalten gesundheitsbewussterer IG-PatientInnen oder eine „kränkere“ KG bedingt gewesen sein könnten. Für letztere Erklärung sprach, dass im ersten Jahr des Beobachtungszeitraums signifikant weniger IG als KG- PatientInnen krank gemeldet waren (der Anteil an PatientInnen mit stationären Krankenhausaufenthalten unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen).

Zum 2016 gewählten primären Endpunkt, dem „klinischen Endpunkt“ der Zielerreichung im Zeitverlauf, können auf Basis der Daten von 2010 keine Aussagen getroffen werden. Die verwendeten Routinedaten erlaubten keine weitere Analyse klinischer Parameter beider Gruppen abseits des Einschlusszeitpunkts.

Die wenigen Todesfälle im relativ kurzen Beobachtungszeitraum der prospektiven Studie (2016) zeigten keine Unterschiede im Gruppenvergleich. Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, lag diesmal die Mortalität der KG etwas unter jener einer theoretischen, alters- und geschlechtsangeglichen österreichischen Bezugspopulation, während das Konfidenzintervall der beobachteten Überlebenskurve der IG die theoretische Kurve deren Bezugspopulation weitgehend überdeckte.

Anders als 2010, zeigten sich im Auftreten von kardiovaskulären den Re-Events in der prospektiven Studie (2016) keine Gruppenunterschiede.

Die „Inanspruchnahme von Leistungen im niedergelassenen Bereich“ wird im gesonderten Berichtsteil VII (der gesundheitsökonomischen Analyse der Studie) präsentiert.

2010 keine klin. Daten zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt, kein Vergleich mit prim. Endpunkt 2016 möglich

2016 keine Gruppenunterschiede in Mortalität

oder kardiovaskulären Re-Events

5 Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Erfolgsvoraussetzungen der einzelnen PatientInnen zu Studienbeginn hat im Durchschnitt etwa eine/r von 20 IG PatientInnen am Studienende um ein offenes Ziel weniger als ein/e KG-PatientIn (adjustierter Mittelwertsunterschied -0.06 [-0.7; 0.6]). Auch wenn die Ergebnisse einen geringen, positiver Effekt der Phase III vermuten lassen, konnte in der vorliegenden Studie selbst bei Adjustierung des Signifikanzniveaus (aufgrund der geringeren Anzahl auswertbarer PatientInnendaten als geplant) kein Hinweis darauf gefunden werden, dass sich der primäre Endpunkt in jenem Ausmaß verändert hat, der im Studienprotokoll als minimal geforderte Nachweisgrenze definiert worden war („ein Drittel der IG PatientInnen mit Verbesserung im Vergleich zur KG“).

kein Hinweis auf Veränderung im primären Endpunkt wie im Protokoll als Mindestanforderung definiert

6 Literatur

- [1] Statistik Austria. Ergebnisse im Überblick: Gestorbene nach Todesursachen. 2015 [cited 2016 28.6.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/021985.html.
- [2] Statistik Austria. Gestorbene 2014 nach Todesursachen, Alter und Geschlecht. 2015 [cited 2016 28.6.]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html.
- [3] Griebler R, Anzenberger J, Eisenmann A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2014.
- [4] Benzer W. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe für kardiologische Rehabilitation und Sekundärprävention der ÖKG. Guidelines für die ambulante kardiologische Rehabilitation und Prävention in Österreich – Update 2008. Journal für Kardiologie. 2008;15(9-10):298-309.
- [5] Piepoli M, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(1):1-17.
- [6] Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update – A sci. statement from the Am. Heart Assoc. exercise, cardiac rehabilitation, and prevention comm., the council on clinical cardiology; the councils on cardiovascular nursing, epidemiology and prevention, and nutrition, physical activity, and metabolism; and the Am. Assoc. of Cardiovasc. and Pulmonary Rehabil. Circulation. 2007 May;115(20):2675-82.
- [7] Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: Position paper of the working group on cardiac rehabilitation and exercise physiology of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2003 Jul;24(13):1273-8.
- [8] Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014:Issue 12. Art. No.: CD011273. DOI 10.1002/14651858.CD011273.pub2.
- [9] Gesundheit Österreich GmbH, Reiter D, Fülöp G, Gyimesi M, Nemeth C. Rehabilitationsplan 2012. 2012 [cited 2016 30.6.]; Available from: <http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/content/contentWindow?contentid=10008.564714&action=b&cacheability=PAGE>.
- [10] Gesellschaft ÖK. Guidelines für die ambulante kardiologische Rehabilitation und Prävention in Österreich. J KARDIOL 2005. 2005;12:7.
- [11] Arbeitsgruppe Kardiologische Rehabilitation und Sekundärprävention der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft. Guidelines für die ambulante kardiologische Rehabilitation und Prävention in Österreich. Journal für Kardiologie. 2005;12(11-12):303-9.
- [12] Piso B. Ambulante Kardiologische Rehabilitation Teil I – Evaluation und Indikatoren Teil II – Vergleichende Analyse unterschiedlicher Rehabilitationsmodelle und Phase III. HTA Projektbericht Nr. 15. 2008.
- [13] Gyimesi M, Piso B, Tüchler H. Ambulante Kardiologische Rehabilitation. Teil 3a: Retrospektive Kohortenstudie (mit/ohne Phase III Rehabilitation) – explorative Analyse und Entwicklung eines Auswertungskonzepts. HTA-Projektbericht 31a; 2010.
- [14] Piso B, Gyimesi M, Tüchler H. Ambulante Kardiologische Rehabilitation. Teil 3b: Retrospektive Kohortenstudie (mit/ohne Phase III Rehabilitation) – Anwendung des Auswertungskonzepts. HTA-Projektbericht 31b.; 2010.
- [15] Piso B, Tüchler H. Ambulante kardiologische Rehabilitation Teil IV: Optionen zur Durchführung einer prospektiven Studie. Decision Support Document 048; 2011.

- [16] Piso B, Tüchler H. Ambulante kardiologische Rehabilitation Teil V: Studienprotokoll „Multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit zwei Vergleichsgruppen (mit/ohne Phase III)“. Wien: LBI-HTA; 2012.
- [17] Piso B, Tüchler H, Kawalirek S, Yazigi M, Müller R. Multizentrische, prospektive Kohortenstudie zur ambulanten kardiologischen Phase-III-Rehabilitation – Ein Studienprotokoll. Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology. 2012;19((Online-Supplementum), 5).
- [18] Moock J. Präferenzbasierte Lebensqualitätsmessung: Der EQ-5D Fragebogen. Phys Med Rehab Kuror. 2008;18(5):245-9.
- [19] Höfer S, Lim L, Guyatt G, Oldridge N. The MacNew Heart Disease health-related quality of life instrument: A summary. Health Qual Life Outcomes. 2004;2(3).
- [20] Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith R. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D) (3., aktualisierte und neu normierte Auflage). Manual. Bern: Hans Huber 2011.
- [21] Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project. European Heart Journal. 2003;24(11):987-1003.
- [22] Piso B, Tüchler H. Ambulante kardiologische Rehabilitation – Addendum zu Teil VI: Gruppenvergleich der PatientInnencharakteristika auf Basis der Gruppenzuordnung zu T0: LBI-HTA; 2016.

7 Anhang

7.1 Berechnungsbasis für PROCAM

Das verwendete Schema (s. u.) ist im Juni 2016 nicht mehr online verfügbar (ursprünglich: http://www.chd-taskforce.de/pdf/sk_procam_o7d.pdf). Die Punktzahlen wurden der Abbildung entsprechend jedem einzelnen Risikofaktor zugeordnet und schließlich addiert, um die Gesamtpunktzahl zu ermitteln.

PROCAM Score							
LDL-Cholesterin (mg/dl)		HDL-Cholesterin (mg/dl)		Systolischer Blutdruck (mmHg)		Alter (Jahre)	
≤100	0	≤35	11	<110	0	35-65	Alter-35
101-105	1	36-37	10	110-119	1		
106-110	2	38-39	9	120-129	2	Zigarettenrauchen	
111-115	3	40-41	8	130-139	3	Nie	0
116-120	4	42-43	7	140-149	4	Früher	2
121-125	5	44-45	6	150-159	5	Zur Zeit	9
126-130	6	46-47	5	≥160	6		
131-135	7	48-49	4			Nüchternblutzucker (mg/dl)	Blutdrucksenkendes Mittel
136-140	8	50-51	3	<120	0	Nein	0
141-145	9	52-53	2	≥120	3	Ja	2
146-150	10	54-55	1				
151-155	11	>55	0	Diabetes		Familiäre Belastung	
156-160	12			Nein	0	Nein	0
161-165	13	Triglyzeride (mg/dl)		Ja	4	Ja	5
166-170	14	<100	0				
171-175	15	100-149	2				
176-180	16	150-199	3				
181-185	17	≥200	4				
186-190	18						
191-195	19						
196-200	20						
>200	21						

7.2 Umgang mit/Ersatz von fehlenden Werten zur Bestimmung des primären Endpunkts

- ✧ Wenn die Angaben bei einer Einzelkategorie zu T0 fehlten, wurde keine Veränderung berechnet.
- ✧ Wurden Angaben zu „Leistungsprozent“ gemacht, obwohl die Ausbelastung durch einen Abbruch nicht erreicht wurde, wurden diese verwendet.
- ✧ Wenn „Leistungsprozent“ zu T1 fehlten (da die Ergometrie wegen Kontraindikationen nicht durchgeführt, oder die Ausbelastung nicht erreicht wurde), wurde der Wert mit „60 %“ ersetzt. Diese Ergänzung ist nicht gruppenspezifisch. Da die Ursache für fehlende Leistungsprozent „strukturell“ bedingt sein kann (nicht durch Erhebungsmangel), wurden sie nicht in die Zahl fehlender Angaben eingerechnet (s. u.).

gruppenspezifische Ergänzungen (T1)

Vor der Berechnung der Zielerreichung wurden die für diese Berechnung erforderlichen, zugrundeliegenden T1-Merkmale ergänzt (z. B.: Gewicht, Größe)

- ✱ Bei Verstorbenen wurden fehlende Werte durch das jeweils schlechtere, gruppenspezifische Quartil ersetzt. Da die Werte Verstorbener „strukturell“ fehlen, also keinen Erhebungsmangel darstellen, wurden sie nicht in die Zahl fehlender Angaben eingerechnet (s. u.).
- ✱ Bei Lebenden wurden die fehlenden T1-Merkmale durch die gruppenspezifischen Mediane ersetzt.

Nach dem Ersetzen von T1-Merkmalen wurden die Veränderungen für jede Einzelkategorie bestimmt (siehe 2.4.1). Da aus der Summe der Veränderungen je PatientIn nicht hervorgeht, auf wie vielen berechenbaren Einzelkategorien diese beruht, wurde ein Minimum an berechenbaren Einzelkategorien definiert, um eine Summe als gültig zu betrachten. Dazu wurde für jede(n) PatientIn bestimmt, wie viele Einzelkategorieveränderungen ohne Ersatz fehlender Werte (ausgenommen die oben erwähnten „strukturell“ fehlenden) bestimmt werden können. Dieses Minimum wurde mit mindestens der Hälfte der Einzelmerkmale festgelegt (mind. 6 von 12), was auf 156 PatientInnen zutrifft (Anmerkung: alle 390 PatientInnen wären „gültig“, wenn keine Anforderungen an das Vorhandensein tatsächlicher Werte gesetzt würden; nur 32 PatientInnen könnten ausgewertet werden, wenn alle 12 Einzelmerkmale vorhanden sein müssten; bei 1-9 gültigen Werten als Minimalanforderung variieren die potentiell auswertbaren PatientInnen nur zwischen 163 und 134).

7.3 Gewichte der Merkmale des Propensity Scores nach Zuordnung der Patientinnen laut Studienprotokoll und Berechenbarkeit des primären Endpunkts

Protokollbedingt muss zwischen initialer (intendierter) Zuordnung zu Intervention-/Kontrollgruppe und finaler Zuordnung (siehe Protokoll und Kapitel 2.6.4) unterschieden werden. Da ein Propensity Score vor allem zur Kompensation etwaiger Gruppenunterschiede bei der Beurteilung des primären Endpunkts herangezogen werden sollte, wurde er für die finale Zuordnung entwickelt und auf PatientInnen mit auswertbarem primären Endpunkt beschränkt. Für Vergleiche weiterer Endpunkte wurde der Propensity Score auf alle final zugeordneten PatientInnen erweitert.

Tabelle 7.3-1: Gewichte der Merkmale des Propensity Scores nach Zuordnung der Patientinnen laut Studienprotokoll und Berechenbarkeit des primären Endpunkts

beta	IK.b
ao.E2.Motivation.ps	-0.71
Alter.ps	0.67
Geschlecht.ps	0.25
po.A2.ErwerbStat.psHausfrau mann	14.78
po.A2.ErwerbStat.psarbeitslos	0.03
po.A2.ErwerbStat.psPensionistIn	-0.67

beta	IK.b
ambsta.ps	-0.84
ao.EinschlussDatum.Jahr.ps	0.37
po.F6.Schulabschl.ps	-0.26
po.F7.BerufAusb.ps	0.12
ao.B5.ps	0.02
po.F2.EinwWohnort.ps	0.69
ao.B1.ps2	0.22
ao.B1.ps3	2.22

7.4 Mittelwerte der Änderungen bei offenen Zielen nach Propensity Score

Hohe Werte im Propensity Score sind für die IG charakteristisch, niedrige für die KG. Die Gewichte einzelner Merkmale im Propensity Score beschreiben somit deren Zusammenhang mit der Gruppenzuordnung.

Mit höherer Kategorie im Propensity Score steigt auch die mittlere Abnahme der offenen Ziele (Tabelle 7.4-1). Der Zusammenhang zwischen Propensity Score und primärem Studienendpunkt zeigt sich besonders stark in der IG, ist aber auch in der KG vorhanden.

Gemeinsam mit der Tatsache, dass die IG stärker in den hohen Propensity Scorekategorien vertreten ist, führt der Zusammenhang mit dem primären Studienendpunkt zu einem deutlich besseren Ergebnis für die IG im direkten, d. h. nicht stratifizierten Vergleich. Der stratifizierte Vergleich hingegen kompensiert die Verzerrung durch die Verteilung der Propensitykategorien womit der positive Effekt der Intervention fast völlig verschwindet.

Tabelle 7.4-1: Mittelwerte der Änderungen bei offenen Zielen nach Propensity Score

Propensity Score-Kategorien	gesamt		IG		KG	
	Mean	valid	Mean	valid	Mean	valid
IG25	0.765	17	1	4	0.692	13
IG33	-0.098	51	-0.118	17	-0.088	34
IG34	-0.2	35	-0.25	12	-0.174	23
IG75	-0.256	39	-0.276	29	-0.2	10
IG93	-0.733	15	-0.857	14	1	1
gesamt	-0.127	158	-0.276	76	0.012	81

7.5 Übersichtstabelle – beta-Koeffizienten und p-Werte der Subgruppenanalysen

Tabelle 7.5-1 fasst die betas und p-Werte der Subgruppenauswertungen für nicht stratifizierte und stratifizierte Ergebnisse zusammen.

Tabelle 7.5-1: Interaktionsterme (lin. Regr.), ohne und mit Stratifizierung

Merkmal	beta	p.value	beta.strat	p.value.strat
ao.E2.Motivation	-0.722	0.146	-0.782	0.127
Alter.g	-0.503	0.093	-0.521	0.084
Geschlecht	0.669	0.355	0.699	0.348
ambsta	-0.148	0.878	-0.13	0.897
ao.EinschlussDatum.Jahr.ps	-0.109	0.884	0.267	0.729
po.F6.Schulabschl.ps	0.794	0.034	0.897	0.017
po.F7.BerufAusb.ps	0.278	0.324	0.36	0.205
ao.B5.ps	-0.166	0.723	-0.163	0.733
po.F2.EinWohnort.ps	-0.104	0.777	0.005	0.989
ao.A4	-1.105	0.34	-1.041	0.372
ao.kv.riusy.sum.5q	-0.141	0.52	-0.117	0.595
ao.E2.Eignung	-1.586	0.01	-1.471	0.023
po.A1.nReha.g	-0.212	0.67	-0.257	0.611
po.gesakt.5q	-0.445	0.096	-0.456	0.091
po.eq5dind.5q	0.948	0.129	0.819	0.201
eq5d.Gesundheit.5q	0.359	0.108	0.294	0.194
MacNew.emo.5q	0.05	0.821	-0.029	0.896
MacNew.soz.5q	0.016	0.942	-0.065	0.775
MacNew.phys.5q	0.24	0.278	0.153	0.5
MacNew.global.5q	0.088	0.692	-0.014	0.952
Hads.Angst.5q	0	0.998	0.047	0.817
Hads.Depre.5q	-0.197	0.324	-0.13	0.521
ao.procam.pct.5q	-0.332	0.169	-0.321	0.209
ao.esc.cvd.5q	-0.313	0.122	-0.311	0.123