



Wien, 23.12.2016

*Betreff: ‚Stellungnahme der AGAKAR zur LBI Studie‘ federführend erstellt von Prim. Univ.-Prof. DDr. Niebauer, MBA vom 27.11.2016*

Die Ergebnisse der prospektiven Studie zur Phase III Rehabilitation liegen vor und sie entsprechen nicht dem Wunsch der AGAKAR. Diese versucht seither, mögliche gesundheitspolitische Folgerungen durch Kritik an Planung, Durchführung, Auswertung und AutorInnen der Studie zu beeinflussen. Nach einer statistischen Kommentierung (Pölz/Schimetta), auf die wir bereits geantwortet haben, folgte die Stellungnahme der AGAKAR.

**Ziel unserer detaillierten Antwort ist es, die gegebene Relevanz unserer Studie für die Beurteilung der Phase III Rehabilitation in Österreich aufzuzeigen, da der Effekt der (untersuchten) Phase III weder durch eine Literaturanalyse, noch durch die explorativen Analysen des AGAKAR-Registers bestimmt werden kann. Unsere Studienergebnisse erlauben es, die gezogenen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen zu rechtfertigen.**

Im Folgenden werden wir die geäußerten Kritikpunkte in 2 Abschnitten kommentieren. In Abschnitt A unserer Antwort werden wir **unrichtige Behauptungen** sowie etwaige **Verständnisprobleme** seitens der AGAKAR klarstellen. **In Abschnitt B** unserer Antwort werden wir partiell auf **Behauptungen der AGAKAR** eingehen, die **weder Aufgabenstellung noch Inhalt der Studie betreffen**.

Die AGAKAR nutzte ihre Stellungnahme, um ohne Zusammenhang mit der Studie Werbung für die Ausweitung ihres Geschäftsmodells zu machen, was vor dem Hintergrund der vom federführenden Autor (Niebauer, 2010) verfassten Masterarbeit, einem "Marketingkonzept für die Etablierung der ambulanten Rehabilitation", nicht verwundert.

Wir haben uns entschlossen, die gesamte Stellungnahme der AGAKAR im Anhang dieses Schreibens auf unserer Homepage zu veröffentlichen. Wir möchten aber ausdrücklich darauf hinweisen, dass es nicht unseren Gepflogenheiten entspricht, auf unsachliche Argumente im gleichen Stil zu antworten.

**Dr. med. Brigitte Piso, MPH**  
Stv. Institutsleiterin  
Ressortleiterin Public Health und Versorgungsforschung

**Heinz Tüchler**  
Biostatistiker

## Zusammenfassung unserer Antworten

### **Abschnitt A: unrichtige Behauptungen und Verständnisprobleme** seitens der AGAKAR

- „*kein Konsens mit AGAKAR*“: Mit Beginn des PatientInneneinschlusses lagen uns Erklärungen der ambulanten Zentren vor teilnehmen zu wollen, obwohl es keine Verpflichtung zur Einbringung von PatientInnen gab;
- „*Hinterfragen der Beauftragung*“: Uns ist nicht bekannt, dass die AGAKAR dem Hauptverband jemals die Beauftragung einer Clinical Research Organization (CRO) empfohlen hätte;
- „*fehlende Expertise*“: Das Publikationsverzeichnis einzelner Personen ist ein ungeeigneter Beleg, da eine Mitarbeit in Planung und Durchführung klinischer Studien nicht notwendigerweise in einer KoautorInnenschaft zum Ausdruck kommt;
- „*fehlende Randomisierung*“: Randomisierung wurde von Kostenträgern mit Hinweis auf die Anspruchsberechtigung der PatientInnen abgelehnt; AGAKAR versucht Wirksamkeit mit Registerdaten ohne Kontrolle zu belegen;
- „*unrealistische Ziele*“: Ziele wurden den Guidelines für ambulante Rehabilitation der AGAKAR entnommen;
- „*bei ca. 40% der PatientInnen keine Statine indiziert*“: Tatsächlich waren etwa 90% der PatientInnen zu Studienbeginn mit Lipidsenkern versorgt;
- „*BMI Reduktion von 32 auf 25,1 kein Erfolg?*“: Für Gewicht und Leistungsfähigkeit wurden lt. Protokoll auch prozentuelle Veränderungen außerhalb des Zielbereichs (also z.B. bei BMI >25) berücksichtigt;
- „*inakzeptabel hohe Drop-Out Rate*“: Der nicht erreichten Stichprobengröße der Studie wurde mit einem alternativen Signifikanzniveau begegnet, sodass die Teststärke von 80% („Chance auf signifikantes Ergebnis“) erhalten blieb, der aus den Basischarakteristika entwickelte Prognose-score ergab keinen Hinweis, dass der loss to follow up eine Tendenz zu Ungunsten der IG aufwies;
- „*vorzeitiger Abbruch ... hat Seltenheitswert*“: Studie wurde "vorzeitig beendet" (nicht alle Teilnehmer mit vollständiger Nachbeobachtungszeit), nicht abgebrochen. Lt. Literatur bei etwa 10%- 20% der Studien (Hauptursache: mangelnder Patienteneinschluss);
- „*mangelnde Standardisierung der Untersuchungsmethoden*“: Unterschiedliche Ergometrieprotokolle (zu Beginn und Ende) können zu Verringerung eines gemessenen Unterschiedes führen (nicht zu systematischer Benachteiligung einer Gruppe); behandelnde niedergelassene InternistInnen waren unter gegebenen Umständen optimale „Outcome Assessors“, da wohnortnahe, kompetent & Wahrscheinlichkeit eines Interessenskonflikts gering;
- „*(zu) gute Kontrollgruppe*“: Dass der Zusatznutzen der kardiologischen Reha durch die Fortschritte in der medizinischen Versorgung kardiologischer PatientInnen im Zeitverlauf möglicherweise gesunken ist, wird in der Literatur diskutiert und in rezenten Studien gezeigt;
- „*statistische Bedenken*“: Auf die Kommentare der Statistiker Pölz/ Schimetta wurde von AutorInnen bereits im Oktober 2016 ausführlich und im Detail geantwortet.

### **Abschnitt B: Behauptungen, die weder Aufgabenstellung noch Inhalt der Studie betreffen:**

- die Wirksamkeit der Phase II Reha
- die Ergebnisse der retrospektiven Studie
- das AGAKAR Register

## **Abschnitt A.: Von der AGAKAR geäußerte Punkte, die im direkten Zusammenhang mit der Studien stehen**

### **1. Ad: „Mängel der LBI-Studie“**

#### **a) Konsens mit den teilnehmenden Ambulatorien**

*AGAKAR: "Gleich zu Beginn sei darauf hingewiesen, dass entgegen der Aussage von Frau Dr. Piso die LBI-Studie NICHT im Konsens mit den teilnehmenden Ambulatorien durchgeführt wurde! Wiederholt hat die AGAKAR darauf hingewiesen, dass eine solche Studie in Anbetracht der nationalen und internationalen Literatur einschließlich der Ergebnisse des AGAKAR Registers gar nicht nötig sei. Auch hat die AGAKAR wiederholt kritisch und konstruktiv auf die Mängel sowohl im Design als auch in der Durchführung (siehe unten) hingewiesen."*

AW: Über Jahre hinweg wurde die Studie in kooperativer Atmosphäre und reger Beteiligung der damaligen SpitzenvertreterInnen aller Beteiligten sowie eines Vertrauensstatistikers der AGAKAR vorbereitet. Von dieser Seite wurde wiederholt dokumentiertes Interesse an der Studie bekundet. Verschiedene Vorschläge, Einwände und Designwünsche der AGAKAR wurden, soweit sie mit der Zielsetzung und den Rahmenbedingungen vereinbar waren, eingearbeitet. Mit Beginn des PatientInneneinschlusses lagen uns Erklärungen der ambulanten Zentren, teilnehmen zu wollen vor, obwohl es keine Verpflichtung zur Einbringung von PatientInnen gab.

Abgesehen davon würde ein fehlender Konsens keineswegs einen Mangel der Studie darstellen, da die Studie ja nicht den Interessen der Anbieter, sondern jenen der potentiellen KonsumentInnen und der finanzierenden Träger zu entsprechen hatte.

#### **b) Hinterfragen der Beauftragung**

*AGAKAR: "Auch sei gleich zu Beginn die Verwunderung darüber geäußert, dass der Hauptverband nicht etwa eine unabhängige und professionelle Clinical Research Organization (CRO) mit der Durchführung dieser Studie beauftragt hat, sondern das LBI, welches keinerlei Expertise in der Durchführung von klinischen, randomisierten Studie hat! Gerade, wenn eine Studie als Entscheidungsgrundlage für das Fortbestehen der ambulanten kardiologischen Rehabilitation der Phase III dienen soll, würde man sich erwarten, dass eine CRO, die Erfahrung in der Durchführung von randomisierten Multi-Center Studien hat, hiermit beauftragt wird."*

AW: Die Verwunderung sei der AGAKAR unbenommen, ein sachliches Argument bezüglich etwaiger Mängel stellt sie aber nicht dar. **Uns ist nicht bekannt, dass die AGAKAR dem Hauptverband jemals die Beauftragung einer CRO empfohlen hätte.** Auch dürften sich die Studienergebnisse kaum auf das Fortbestehen, sondern bestenfalls auf die Finanzierung der Phase III Rehabilitation auswirken.

#### **c) Vorwurf an LBI-HTA von „keinerlei Expertise“**

**Das Publikationsverzeichnis (einzelner Personen) ist hierfür als Beleg ungeeignet, da eine Mitarbeit in Planung und Durchführung klinischer Studien nicht notwendigerweise in einer KoautorInnenschaft zum Ausdruck kommt.** Entgegen der Behauptung der AGAKAR waren und sind Mitarbeiter des LBI-HTA-Teams an der Planung und Durchführung prospektiver Multicenterstudien beteiligt, was teils in Koautorenschaften, teils in Acknowledgements zum Ausdruck kam. Nicht alle Beteiligungen wurden publiziert, da, wie klinischen Forschern gemeinhin bekannt sein sollte, gerade die Beteiligung an Planung und Durchführung klinischer Studien oft aufgrund von Vertraulichkeitsvereinbarungen nicht publiziert werden darf. Auch Clinical Research Organizations sind oft nicht in der Liste der Koautoren repräsentiert. Als Beispiel sei eine Kooperation mit Dr.Schimetta von ASOKLIF (<http://www.asoklif.at>) an einer Studie ([Waldner et al., 2006](#)) genannt,

an der auch ein Mitglied des Teams von Dr. Piso als Koautor beteiligt war. An der Planung der LBI-HTA-Studie haben jedenfalls neben dem LBI-HTA auch Vertreter des HVB, der PVA und der AGAKAR mitgearbeitet, an der Durchführung war auch aus Datenschutzgründen neben dem LBI-HTA insbesondere der HVB beteiligt.

#### **d) Keine Randomisierung**

**Das LBI-HTA wies mehrmals im Projektverlauf „Ambulante kardiologische Rehabilitation“ darauf hin, dass eine randomisierte Studie das optimale Studiendesign darstellen würde. Die Entscheidung, nicht zu randomisieren, wurde entgegen dieser Hinweise von den Kostenträgern/ Auftraggebern der Studie getroffen:**

Bereits im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse im Jahr 2010 hielten wir in den beiden Projektberichten [Gyimesi et al, 2010], [Piso et al, 2011] fest, dass neben der damals massiv eingeschränkten Datenqualität bzw. des erheblichen Anteils fehlender Daten (durch die Analyse von nicht für den Studienzweck erhobenen Routinedaten) das nicht randomisierte Studiendesign systematische Gruppenunterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe vor Interventionsbeginn nicht ausschließen könne.

Im 2011 veröffentlichten Berichtsteil IV „Optionen zur Durchführung einer prospektiven Studie“ hielten wir daher in Kapitel 4.1. (Randomisiertes vs. nicht randomisiertes Studiendesign; S 29) [Piso, Tüchler, 2011] fest:

*LBI-HTA 2011: „Mit einem randomisierten Studiendesign, in welchem PatientInnen während der Phase II Rehabilitation zufällig einer der Vergleichsgruppen (mit/ ohne Phase III) zugewiesen werden, könnten systematische Unterschiede zwischen den Gruppen, welche das Ergebnis verzerren könnten, ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu nicht randomisierten Studien, bei welchen im besten Fall eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich bekannter relevanter Einflüsse hergestellt werden kann, verhindert eine Randomisierung systematische Verzerrungen auch durch unbekannte Einflüsse. Eine randomisiert kontrollierte Studie wäre daher die einzige Möglichkeit, in der Interventionsgruppe gemessene, sich von der Kontrollgruppe unterscheidende Effekte eindeutig kausal auf die Intervention (die Phase III) zurückzuführen.“*

Im nachfolgenden Absatz wird jedoch begründet, warum wir in der Folge von dem uns optimal erscheinenden Studiendesign abgehen mussten:

*LBI-HTA 2011: „Aufgrund bestehender gesetzlicher Rahmenbedingungen wurde jedoch seitens der Träger betont, dass PatientInnen 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 im weiteren Verlauf nicht weiter diskutiert.“*

Die Bewertung, ob bzw. wer randomisiert werden kann, hängt von der jeweiligen rechtlichen länderspezifischen Situation und vom Zeitraum (2001 - 2002 in der zitierten Studie [Giannuzzi et al., 2008]) ab. Uns sind die damaligen rechtlichen Bedingungen in Italien nicht bekannt. In Österreich wäre im Zeitraum der gegenständlichen Studie nur eine Randomisierung nicht anspruchsberechtigter Personen möglich gewesen, was allerdings dem Sinn der Studie entgegengestanden wäre. Dass eine Inkongruenz zwischen StudienpatientInnen und Zielpopulation die Anwendbarkeit von Studienergebnissen maßgeblich einschränkt, wird auch in einer Publikation des federführenden Autors der AGAKAR-Stellungnahme (Niederseer et al., 2013) unterstrichen. Dort wird festgestellt: *'In order to extrapolate data to the general population future exercise training studies as well as mortality studies need to include representative patients. Otherwise, knowledge gained can only be translated to a minority of our patients.'*

Selbstverständlich wäre eine randomisierte Studie in der Zielpopulation leicht durchführbar gewesen, wenn der Rahmenvertrag des HVB mit der AGAKAR geändert worden wäre, und für den Studienzeitraum eine Phase III Rehabilitation nur für StudienpatientInnen vorgesehen hätte. Das wäre auch eine notwendige Rahmenbedingung einer zukünftigen randomisierten Studie. Wir haben Zweifel, dass das im Interesse der AGAKAR gewesen wäre, beziehungsweise sein würde.

Dass von der AGAKAR warnende Stimmen gegen einen Verzicht auf eine Randomisierung erhoben worden wären, wie es in der Stellungnahme behauptet wurde, ist den uns vorliegenden Dokumenten nicht zu entnehmen.

Abschließender Kommentar zu AGAKAR: "*Bekanntlich sind randomisierte Studien jedoch weltweit Standard!*" Diese Feststellung wirft die Frage auf, **warum die AGAKAR ihre eigenen AGAKAR-Verlaufsdaten (ohne Kontrollgruppe) als Beleg für die Wirksamkeit der ambulanten kardiologischen Reha betrachtet?** Noch verwunderlicher ist es, dass der federführende Autor der AGAKAR-Stellungnahme ein Studienprotokoll (Lackinger et al., 2015) publiziert, das eine Pseudorandomisierung - ähnlich der in unserer Studie angewandten - vorsieht.

#### e) Vorwurf der „unrealistischen Studienziele“

**Die in der Stellungnahme genannte Darstellung der Studienziele entspricht nicht dem Studienprotokoll und ist grundsätzlich falsch.** Die primäre Fragestellung der Studie betrifft nicht die absolute Veränderung in der Interventionsgruppe, sondern die Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Daher ist es nicht entscheidend, wie viele Personen in der Normalbevölkerung einem Zielwert entsprechen, sondern ob ein Erreichen/Verfehlen des Zielwertes ein geeigneter Indikator für den Vergleich der Intervention mit der Kontrollbedingung darstellt.

Ebenso ist es sachlich unrichtig, Durchschnittswerte oder Sollwerte von Gesunden mit Zielwerten für Personen mit spezifischer Anamnese gleichzusetzen.

Wie mehrfach betont, haben wir die Einzelziele, die sich zum primären Endpunkt der Studie zusammensetzen, nicht frei erfunden. Sie wurden in den Guidelines für ambulante Rehabilitation von der AGAKAR selbst (Benzer, 2008) als Ziele für PatientInnen mit atherogenen Erkrankungen publiziert. **Wenn die AGAKAR diese als unrealistische Studienziele abtut, fragt sich, warum die ambulante Rehabilitation diese unrealistischen Ziele verfolgt?**

Ob ein Einzelziel für eine Subpopulation von PatientInnen „nicht gilt“ ist im Gruppenvergleich irrelevant, solange ausreichend Ziele vorhanden sind, die anstrebenswert / verbesserungswürdig sind. Das kann angenommen werden, da nicht rauchen, Normalgewicht oder ein normotoner Blutdruck auch für die gesunde Allgemeinbevölkerung gelten sollte.

**Schlichtweg falsch ist auch die in der Stellungnahme geäußerte Behauptung, dass bei ca. 40% der PatientInnen keine Statine indiziert gewesen wären. Demgegenüber steht ein Prozentsatz von 90% der PatientInnen in der in der IG und 88% in der KG, die zu Studienbeginn mit Lipidsenkern versorgt waren (S 52, Tabelle 3.-1-13)!!!** Eine Übertherapie, verordnet durch SpezialistInnen der Herz-Kreislaufrehabilitation, am Ende der Phase II bei etwa einem Drittel der teilnehmenden PatientInnen dürfte ausgeschlossen werden können.

#### f) BMI (& Leistungsfähigkeit)

Auf ausdrücklichen Wunsch der Leistungserbringer wurde im Rahmen der Protokollerstellung im Bereich der Leistungsfähigkeit und des BMI (korrekter des Körpergewichts) festgelegt, dass auch Veränderung außerhalb des Zielbereichs (in einem definierten, als relevant erscheinenden Ausmaß) berücksichtigt werden sollten. Da eine 100%ige Leistungsfähigkeit für manche PatientInnen einfach nie erreichbar wäre oder eine Normalisierung des BMI im Beobachtungszeitraum bei vielen PatientInnen nicht realistisch erschien, wurden Gewichtsänderungen um  $\geq 5\%$  und

Leistungsfähigkeitsänderungen um  $\geq 10\%$  auch als Erfolg oder Misserfolg gewertet. **Wenn der federführende Autor der Stellungnahme also fragt, ob eine BMI Reduktion (außerhalb des Zielbereichs) von 32 auf 25,1 kein Erfolg wäre, dann hat er trotz ausführlicher Erläuterungen im Protokoll und den Berichten das o.g. Prinzip nach wie vor nicht zu Kenntnis nehmen wollen** oder können und fährt fort plakativ Unrichtigkeiten zu verbreiten. Die Frage ob eine Leistungsfähigkeitssteigerung von 101% auf 200% kein Erfolg sei, muss im Rahmen der Studie mit „nein“ beantwortet werden. Wer bereits seine altersentsprechende, volle Leistungsfähigkeit erlangt hat (im Zielbereich ist), muss mittels Rehabilitation nicht zwangsläufig darüber hinaus trainiert werden.

### g) Drop-out Rate

*AGAKAR: "Aufgrund der inakzeptabel hohen Drop-Out Rate bzw. dem hohen Prozentsatz an fehlenden Werten von bis zu 50% können aus der LBI-Studie keinerlei valide Rückschlüsse gezogen werden."*

AW: Es ist uns weder ein Grenzwert für eine akzeptable Drop-Out Rate bekannt, noch kennen wir eine Grenze, ab der keine validen Schlüsse gezogen werden können. Drop-out ist bei Studien mit Freiwilligen, die ein follow up vorsehen, unvermeidlich. Wir haben im Studienplan 33% drop-out (25% in der Interventionsgruppe, 40% in der Kontrollgruppe) vorgesehen. Einwände diesbezüglich gab es von keiner Seite, auch nicht von der AGAKAR, obwohl das Protokoll allen bekanntgemacht worden war.

Wir sind mit dem hohen Drop-out nicht glücklich. Wir haben uns dafür entschieden, unter Berücksichtigung der prinzipiell eingeschränkten Aussagekraft und der möglichen systematischen Verzerrungen, jene Schlüsse zu ziehen, die wir trotz hohem Drop-out für gerechtfertigt halten. Dabei haben wir die verschiedenen möglichen Folgen des Drop-out methodisch berücksichtigt.

Zur Erläuterung - Drop-outs sind in jedem Fall problematisch und zwar aus mehreren Gründen:

- Es verringert sich die Stichprobengröße und damit die Teststärke:

Die endgültige Stichprobengröße der Studie war mit je 150 Personen vorgesehen. Tatsächlich wurde nur etwa die Hälfte erreicht. Dadurch hat sich die Chance der Intervention, ein erfolgreiches (=signifikantes) Ergebnis zu erreichen, gegenüber den geplanten 80% deutlich verringert. **Um dem entgegenzuwirken haben wir ein alternatives Signifikanzniveau berücksichtigt, sodass die Teststärke von 80% erhalten blieb.**

- Es kann zu selektivem Drop-out kommen, welcher zwei Folgen haben kann

- Die gesamte Stichprobe kann sich systematisch von der intendierten Population unterscheiden:  
Eine systematische Verzerrung der gesamten Stichprobe ist zwar denkbar, aber es bräuchte eher anspruchsvolle Annahmen, um daraus einen Nachteil der Intervention zu postulieren.
- In den Vergleichsgruppen könnte es zu unterschiedlichem Drop-out kommen:  
Im Cochrane Handbook wird in Kapitel 8.13.2.2. (High risk of bias due to incomplete outcome data) auf das Biasrisiko bei ungleicher Verteilung der fehlenden Daten zwischen den Gruppen bzw. bei potenziell zwischen den Gruppen sich unterscheidenden Gründen für dieses Fehlen der Informationen hingewiesen. In unserer Studie waren die Rücklaufquoten in beiden Gruppen ähnlich und es liegen uns auch keine anderen Hinweise dafür vor, dass der Rücklauf in Interventions- oder Kontrollgruppe durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst gewesen wäre.

In der Studie wurden diese Möglichkeiten berücksichtigt, indem aufgrund der Ausgangsmerkmale jeder Person deren Erfolgswahrscheinlichkeit abgeschätzt wurde. Dazu haben wir den gemessenen Erfolg der bis zu Ende beobachteten Personen aus deren Ausgangsparametern vorhergesagt, und das entwickelte Prognosemodell auf die Personen ohne follow up angewandt. **Dabei zeigte sich, dass in**

**der Kontrollgruppe etwas mehr PatientInnen besserer Prognose verloren gingen, sodass der loss to follow up keine Tendenz zu Ungunsten der IG aufweisen dürfte. Das heißt, die Ergebnisse deuten keinen Bias zum Nachteil der Interventionsbedingung an.**

#### **h) Vorzeitiger „Abbruch“**

*AGAKAR: "Dass eine Studie aus administrativen Gründen abgebrochen wird hat Seltenheitswert und sucht auch international ihresgleichen."*

AW: Diese Bemerkung deutet auf mangelnde Erfahrung mit prospektiven Studien und Unklarheit bei der Terminologie hin. **Eine Studie, in der nicht alle Teilnehmer die vollständige Nachbeobachtungszeit erreichen, wird gemeinhin als "vorzeitig beendet" aber nicht "abgebrochen" bezeichnet.** Ob eine Studie mit Rekrutierungsproblemen Seltenheitswert hat und ihresgleichen sucht, ist schwer zu beurteilen. Jedenfalls ist das Rekrutierungsproblem der Epidemiologie nicht fremd, und zahlreiche Publikationen dazu findet man mit einer einfachen Internetrecherche. Beispielsweise befassen sich [Lovato et al., 1997](#), [Ross et al., 1999](#), [Carlisle et al., 2015](#) und [Williams et al., 2015](#) mit dieser Frage. Dort findet man auch, **dass etwa zwischen 10% und 20% der Studien vorzeitig beendet werden, und dabei ein mangelnder Patienteneinschluss die Hauptursache ist.** Unsere Studienplanung beruhte vor allem auf Schätzungen aus der retrospektiven Studie und erwartetem Patientenaufkommen laut ExpertInnen der PVA. Auch war die erwartete Drop-Out Rate nicht ungewöhnlich niedrig angesetzt.

Dass der Beobachtungszeitraum für einige PatientInnen durch das vorzeitige Versenden der Nachbeobachtungsbögen (Ende 2014) verkürzt wurde, ist tatsächlich nicht protokollgemäß und ohne unser Wissen/ unser Einverständnis erfolgt. Für die Studie relevant ist diese Abweichung allerdings dann, wenn sich daraus eine systematische Verzerrung der Ergebnisse zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergibt. Dafür gibt es keine Hinweise. Unter den Annahmen des potenziell größtmöglichen Effekts der Intervention gegen deren Ende und des sich danach wieder tendenziell verschlechternden Ergebnisses könnte ein früherer Nachbeobachtungszeitpunkt sogar die Gruppenunterschiede zugunsten der Intervention vergrößern.

*AGAKAR: "Bei einem maßgeblichen Interesse des Studienbetreibers an einem Gelingen der Studie würde man erwarten, dass ein Maximum an Anstrengungen unternommen wird, um genau dies zu verhindern. In der LBI-Studie fällt hingegen auf, dass nicht alle administrativen und logistischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden, um die Studie protokollgemäß zu beenden."*

AW: Auch wenn sich der implizite Vorwurf mangelnden Interesses gegen den HVB richtet, der alleine die Möglichkeit zum follow up hatte, fragen wir uns, **wie die AGAKAR beurteilen kann, dass nicht alle Möglichkeiten ausgeschöpft worden sind?**

#### **i) Standardisierung der Untersuchungsmethoden**

*AGAKAR: „Mangels Standardisierung der Untersuchungsmethoden, z.B. Ergometrien, sind auch Aussagen zur Leistungsfähigkeit nicht zulässig“ "Hier wurden einfachste wissenschaftliche Prinzipien (z.B. die Verwendung desselben Testprotokolls zu Beginn und am Ende der Studie; Durchführung durch dieselben Untersucher, etc.) ignoriert!"*

AW: Die genannten Prinzipien wurden keineswegs ignoriert, es konnte ihnen aber bezüglich Ergometrie mit vertretbarem Aufwand für die PatientInnen nicht zur Gänze entsprochen werden. Eine Wiederholung der Ergometrie unter denselben Bedingungen wie beim Studieneinschluss hätte es erfordert, dass jede/r PatientIn bei der/demselben UntersucherIn, und damit üblicherweise am selben Ort die Ergometrie absolviert. Eine Nachuntersuchung im (ambulanten oder stationären) Phase II Rehasentrum hätte die Gefahr eines potenziellen Interessenskonflikts beinhaltet. Darüber hinaus erschien es kaum zumutbar, dass stationär rehabilitierte PatientInnen am Ende der Beobachtungszeit zwangsweise das meist nicht wohnortnahe Zentrum erneut hätten aufsuchen müssen. Idealerweise wären beide Ergometriebefunde von unabhängigen InternistInnen durchgeführt worden. Das hätte bedeutet, dass jede/r PatientIn sowohl beim Studieneinschluss als auch beim follow up eine/n unabhängige/n Internistin/en hätte aufsuchen müssen, was nicht zumutbar / durchführbar erschien. **Da**



**die behandelnden niedergelassenen InternistInnen der PatientInnen sich in deren Nähe befanden, über die notwendige Kompetenz verfügen sollten, eine Ergometrie ‚state of the art‘ durchzuführen und da die Wahrscheinlichkeit eines Interessenskonflikts gering war, erscheinen sie bis heute die unter den gegebenen Umständen optimalen „Outcome Assessors“.**

**Unterschiedliche Ergometrieprotokolle (zu Beginn und Ende) können zwar zu einer Verringerung eines gemessenen Unterschiedes führen, eine a priori systematische Benachteiligung einer Gruppe folgt daraus aber nicht.** Aus einer Varianz bei der Ergometrie folgt daher keine Unzulässigkeit der abgeleiteten Aussagen.

Problematisch für die Interpretation der Studienergebnisse wären Untersuchungsmethoden, welche sich zwischen den Gruppen systematisch unterscheiden (siehe Cochrane Handbuch, Kapitel 8.4.3 Detection bias: „Detection bias refers to systematic differences between groups in how outcomes are determined“; verfügbar unter <http://handbook.cochrane.org/>). Trotz der fehlenden Verblindung der PatientInnen und der UntersucherInnen erscheint dieses Biasrisiko gering, sodass kein maßgeblicher Einfluss auf das Ergebnis angenommen werden kann. Anders formuliert **besteht kein Anhaltspunkt, warum Untersuchungen, die von zahlreichen ÄrztInnen im niedergelassenen Bereich (hoffentlich state of the art) durchgeführt wurden, zu einer „schlechteren Beurteilung“ der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe geführt haben sollten.** Für die Studienzwecke wurde jedenfalls eine standardisierte Dokumentation der erhobenen Ergebnisse (auch für die Ergometrie) verlangt (Eintrag in den Erhebungsbogen).

#### **j) „gute Kontrollgruppe“**

*AGAKAR: "Nur durch diese groben Fehler lässt sich erklären, weshalb die Werte der Kontrollgruppe besser waren, als in anderen Studien!"*

AW: Das ist eine unbelegte, sachfremde Behauptung, deren Inhalt und Rationale im Unklaren bleiben. Die AGAKAR nennt hier keine Studien, die PatientInnen nach absolvierter Phase II als Kontrollgruppe eingeschlossen haben. Es ist der Stellungnahme der AGAKAR nicht eindeutig zu entnehmen, was genau mit *"diese groben Fehler"* gemeint ist.

Wie sich die beiden Gruppen im Vergleich zur internationalen Literatur darstellen, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Diese Fragestellung erscheint für die Beurteilung der Effektivität der Phase III Rehabilitation im Vergleich zur Routineversorgung in einer österreichischen Population, die die Kriterien zur Inanspruchnahme der Phase III Rehabilitation erfüllt, überdies irrelevant. **Den fehlenden Effekt im Gruppenunterschied auf eine „gute Kontrolle“ (Population unter Kontrollbedingung) zurückzuführen, ist jedoch hypothetisch möglich und nicht unplausibel:**

Denkbar wäre nämlich, dass eine ausgezeichnete Routineversorgung der PatientInnen im niedergelassenen Bereich, die ebenfalls auf eine optimierte medikamentöse Einstellung (z.B.: Blutdruck, Blutfette, Blutzucker) und eine Lebensstilmodifikation der PatientInnen (z.B.: Bewegung -> Leistungsfähigkeit/ Gewicht, Ernährungsberatung -> Gewicht/ Blutfette/ Blutzucker), RaucherInnenentwöhnung) abzielt, sich nur mehr unwesentlich von den in der Phase III angebotenen Inhalten unterscheidet, sodass keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich des Effekts der beiden Versorgungsformen beobachtet werden können. In der größten aktuell in der Literatur verfügbaren Übersichtsarbeit zur kardiologischen Rehabilitation (ein Overview [Anderson and Taylor, 2014] aus 6 Cochrane Reviews zu unterschiedlichen Interventionen für gesamt ~ 98.000 PatientInnen HerzpatientInnen, die in 148 zwischen 1974 und 2014 publizierten RCTs beobachtet wurden) diskutieren die AutorInnen die sich im Zeitverlauf ändernden Rahmenbedingungen als nicht zu vernachlässigenden Einflussfaktor auf die Studienergebnisse: **Durch die Fortschritte in der medizinischen Versorgung kardiologischer PatientInnen wäre der Zusatznutzen der kardiologischen Reha im Zeitverlauf möglicherweise gesunken, was durch rezente Studien bestätigt würde.** (Originalzitat aus [Anderson et Taylor, 2014](#): *“During this time, there have been major advances in medical management, such as the increased use of statins since the mid-1990s. Indeed, it has been hypothesised that major advances in post-MI medical management since the mid-2000s has led to a reduction in the incremental effect on mortality of CR compared with usual care*



*alone. This decrement in mortality benefit associated with CR was supported by the Rehabilitation After Myocardial Infarction Trial (RAMIT).... This trial randomised 1813 participants in 14 hospitals in England and Wales to receive either comprehensive CR or usual care **and found no difference** in all-cause mortality at two years (RR 0.98; 95% CI 0.74 to 1.30) or after seven to nine years (RR 0.99; 95%CI 0.85 to 1.15)."*

#### **k) Statistische Bedenken**

*AGAKAR: "Gravierende statistische Bedenken wurden bereits von den Medizin-Statistikern Professor Pölz und Dr. Schimetta vorgebracht. Diese teilen wir uneingeschränkt."*

**Auf die Kommentare der Statistiker Pölz/ Schimetta wurde von AutorInnen bereits im Oktober 2016 ausführlich und im Detail geantwortet** (siehe <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1101/>). Ohne hier Details zu wiederholen sei vermerkt, dass Pölz/Schimetta nach unserem Eindruck von der AGAKAR nicht umfassend über die Rahmenbedingungen und die Entwicklung der Studie informiert worden waren. Pölz/Schimetta haben zB die Tatsache, dass ein Rahmenvertrag zur Deckung der Phase III Kosten besteht, möglicherweise auch in Unkenntnis, dass dieser zeitlich begrenzt war, und eine Wirksamkeitsprüfung vorsah, als Hinweis interpretiert, die Phase III sei eine anerkannte Maßnahme.

Auch dürften Unklarheiten bezüglich der inhaltlichen Basis und der Operationalisierung des primären Endpunktes bestanden haben. Weiters scheinen Pölz/Schimetta angenommen zu haben, dass die optimale medikamentöse Versorgung nicht Teil der Rehabilitation wäre, und sie scheinen deshalb die Erfassung von Effekten, die der medikamentöse Versorgung zugeschrieben werden können, als nicht relevant für den Effekt der Phase III betrachtet zu haben.

Aus unserer Sicht wäre es zweckmäßig gewesen, wenn die AGAKAR bei der Erstellung eines statistischen Gutachtens auch jenen Statistiker ihres Vertrauens einbezogen hätte, der sich sowohl mit der retrospektiven Studie als auch mit der Entwicklung des Protokolls der prospektiven Studie befasst hatte (DI Kvas).

## Abschnitt B.: Von der AGAKAR geäußerte Punkte, die die aktuelle Studie überhaupt nicht betreffen

### 1.) ad: „Ambulante kardiologische Rehabilitation: Die Fakten“

- a) **Die Sinnhaftigkeit der meist im Anschluss an ein Akutereignis durchgeführten (ambulanten oder stationären) Phase II Rehabilitation wurde im Projektverlauf weder durch den Auftraggeber der Studie noch die AuftragnehmerInnen (StudienautorInnen, LBI-HTA) in Frage gestellt und daher auch nicht untersucht.**

Es ist zutreffend, dass kardiologische Rehabilitation in den meisten Ländern, in welchen Reha angeboten wird (also nicht „weltweit“, sondern in Industrieländern) ambulant erfolgt und dass die kardiologische Rehabilitation von Leitliniengruppen für definierte PatientInnenpopulationen (nicht allgemein als „Therapie für Herzpatienten“) empfohlen wird. Exemplarisch ist hier die rezenteste Empfehlung der ESC (European Society of Cardiology) dargestellt (verfügbar unter: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/05/23/eurheartj.ehw106.full.pdf>):

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Participation in a CR programme for patients hospitalized for an acute coronary event or revascularization, and for patients with HF, is recommended to improve patient outcomes.	I	A	555,556

Obwohl der Nutzen der kardiologischen Reha im Allgemeinen in unserer Studie nicht untersucht wurde, gehen wir nach Durchsicht der genannten Literaturquellen im Folgenden kurz auf die in diesem Zusammenhang geäußerten Behauptungen ein:

AGAKAR: *"Der medizinische Nutzen der ambulanten kardiologischen Rehabilitation ist durch mindestens 6 Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien mit insgesamt über 30.000 Patienten belegt"* [Jolliffe et al., 2001](#), [O'Connor et al., 1989](#), [Oldridge et al., 1988](#), [Taylor et al., 2004](#), [Lawler et al., 2011](#), [Anderson et al., 2016](#) ."

AW: Die Metaanalysen beziehen sich auf unterschiedliche Formen der CR in unterschiedlichen Settings, keinesfalls nur auf ambulante CR. Bei der Angabe der Gesamt-PatientInnenzahl müsste berücksichtigt werden, dass die genannten Metaanalysen weitgehend kumulativ Einzelstudien hinzufügen, sodass die älteren Einzelstudien in mehrere Metaanalysen einbezogen wurden.

AGAKAR: *"Die Ergebnisse zeigen einen klaren prognostischen Nutzen der ambulanten kardiologischen Rehabilitation nach akutem Myokardinfarkt, aortokoronarer Bypassoperation, perkutaner koronarer Intervention, bei Herzinsuffizienz und auch bei Hochrisikopatienten mit stabiler Angina pectoris."*

AW: Die Ergebnisse beziehen sich nicht spezifisch auf ambulante kardiologische rehabilitation. Der Nutzen ist keineswegs klar (siehe zB [Anderson et al., 2016](#) table 2).

- alle Ergebnisse mit "GRADE quality of evidence" moderate or low.
- all cause mortality nicht signifikant
- CV mortality signifikant "GRADE quality of evidence" moderate.
- fatal and non fatal MI "GRADE quality of evidence" low.
- Siehe auch "study limitations"

AGAKAR: *"Auch in weiteren großen Studien konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres-Sterblichkeitsrate von Patienten die eine ambulante Rehabilitation absolviert hatten signifikant niedriger war, als die von Patienten, die nicht ambulant rehabilitiert wurden (16,3 vs 24,6%) [exemplarisch [Suaya et al., 2009](#)]."*

AW: bezieht sich auf [Suaya et al., 2009](#) . Dabei handelt es sich um eine retrospektive Datenbankstudie

aus den USA, deren Ergebnisse sich nicht auf die aktuellen österreichischen Bedingungen anwenden lassen.

AGAKAR: *"Dabei lässt sich der größte Rehabilitationseffekt dann erzielen, wenn der Abstand zwischen Ereignis und Rehabilitationsprogramm möglichst kurz und die Rehabilitationsdauer möglichst lang ist [ Hammill et al., 2010 ]."*

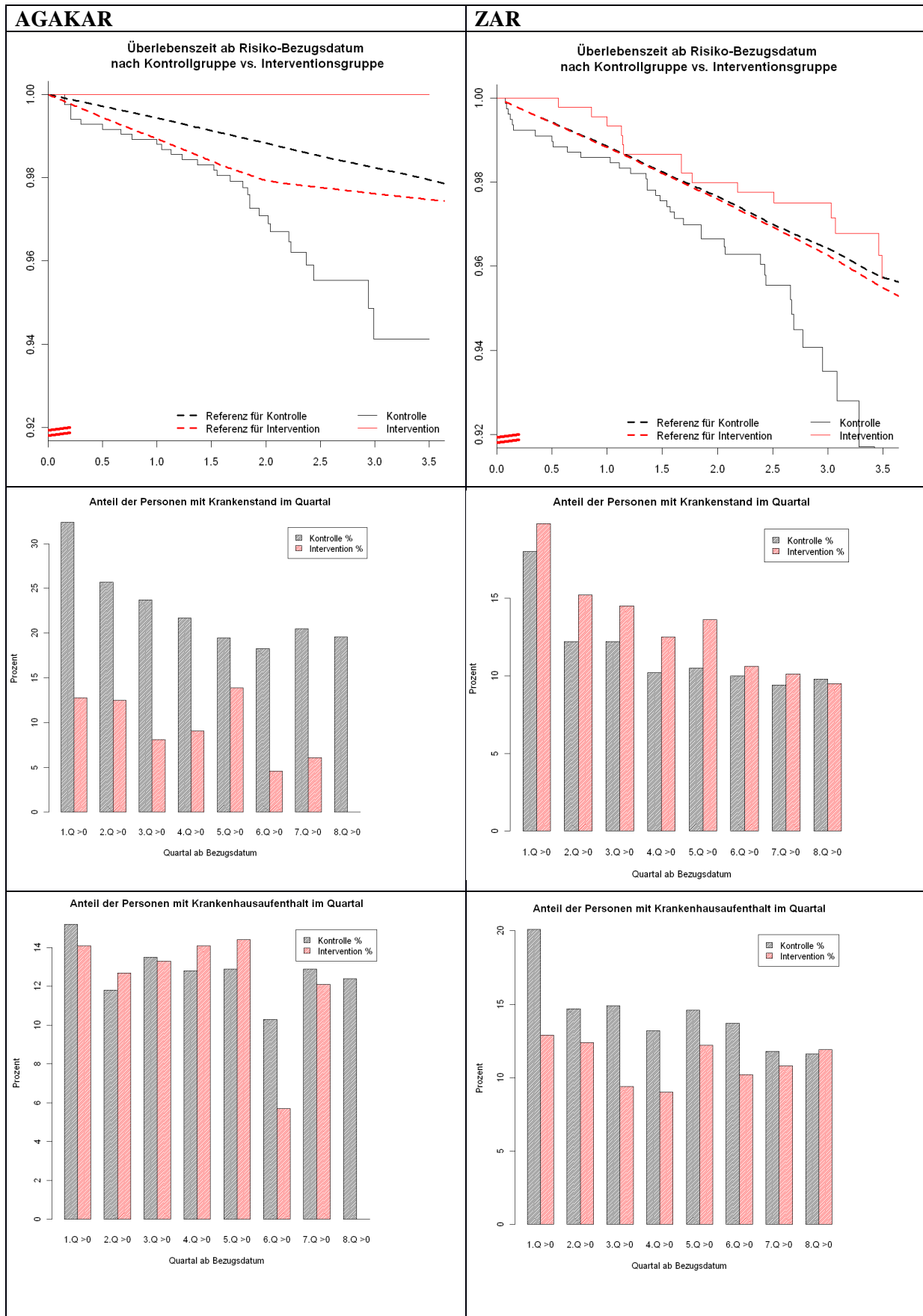
AW: bezieht sich auf [Hammill et al., 2010](#) (retrospektive Datenbankstudie USA; Maximal 36 sessions). Die „möglichst lange“ Rehabilitationsdauer entspricht nur 36 sessions, was weniger als Phase II, jedoch bei längerer Dauer ist. Es ist keine kausale Interpretation der Ergebnisse möglich. Zitat aus Hammill: *'Second, it is not possible to state definitively that more frequent attendance at cardiac rehabilitation sessions is the sole mechanism of reducing the risk of long-term mortality and morbidity in this population. ...'* (bezieht sich übrigens nur auf ischemic heart disease).

b) AGAKAR: *"Ganz im Einklang mit diesen überzeugenden internationalen Daten steht eine retrospektive Analyse von Piso B et al. in der bereits 2011 eine bessere Überlebensrate durch ambulante Phase III Rehabilitation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Österreich nachgewiesen werden konnte [ Piso et al ]."*

**Diese Aussage ist falsch. Die Ergebnisse der retrospektiven Studie zeigten eindrucksvoll, welche Auswirkungen ein sogenannter Selektionsbias auf ein Studienergebnis haben kann und werden von uns seither als Paradebeispiel in der Lehre verwendet.**

Die beobachtete „Unsterblichkeit“ jener PatientInnen, die eine AGAKAR Phase III besuchten, verdeutlicht die Absurdität des Ergebnisses (nicht nur im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Phase III, sondern auch, da in der Gesamtbevölkerung im Beobachtungszeitraum eine gewisse Sterblichkeit zu erwarten war). Der gleichzeitig beobachtete deutlich höhere Anteil von PatientInnen, die schon Ende Phase II (also noch vor Interventionsbeginn) im Krankenstand waren, legte die Vermutung nahe, dass sich die PatientInnen schon von Beginn an deutlich in ihren „Erfolgschancen“ unterschieden. In jenem Studienteil, in welchen Daten von PatientInnen des ZAR in Wien als Interventionsgruppe gedient hatten, lag die Sterblichkeit der Phase III PatientInnen auch unter der erwarteten (jedoch nicht so deutlich). Hier zeigte der deutliche Gruppenunterschied in den Krankenhausaufenthalten (nicht den Krankenständen) zu Studienbeginn. In der entsprechenden Journalpublikation (mit Co-AutorInnen aus der PVA) schlussfolgerten wir daher: „Der tendenzielle Überlebensvorteil der IG kann ursächlich an der intensiveren medizinischen Betreuung oder am höheren Gesundheitsbewusstsein der IG liegen, oder auf einem Selektionsnachteil der KG (z.B.: höherer Schweregrad der Erkrankung) beruhen. Die Kausalität möglicher positiver Effekte kann aufgrund des Studiendesigns nicht als gesichert angesehen werden.“

Abbildungen



### c) AGAKAR Register

AGAKAR: *"Dass deren Nutzen durch das große AGAKAR Register mit österreichweit (aber ohne Ambulatorium Nord in Salzburg und ZAR in Graz und Wien) 5350(!) konsekutiv eingeschlossenen Patienten ... sowie der o.g. internationalen Literatur... längst belegt ist, sei nur der Vollständigkeit halber auch hier erwähnt."*

AW: Es bedarf kaum gedanklicher Anstrengung zu erkennen, dass eine Verlaufsuntersuchung in einer Interventionsgruppe nicht geeignet ist, die Fragestellung der Studie, nämlich nach dem Effekt der Intervention, zu beantworten. Der Effekt einer Intervention ergibt sich aus dem Vergleich der Veränderung in der Interventions- und der Kontrollgruppe. Bei fehlender Kontrollgruppe ist der Umfang der Interventionsgruppe, so beeindruckend er sein mag, irrelevant. Es wäre unbegründet das Auftreten oder Fehlen einer Veränderung in der Interventionsgruppe der Intervention zuzuschreiben, ohne den Verlauf in der Kontrollgruppe zu berücksichtigen.

Piso et al., 2011 haben den von der AGAKAR postulierten Effekt nicht belegt. Die angeführte Literatur lässt keinen Schluss auf den Effekt der Phase III in Österreich zu.

Weiters kennen wir keine rezente Publikation, in der die Struktur, die Einschlusskriterien oder die Datenqualität des AGAKAR-Registers beschrieben würde. Dadurch sind deskriptive Ergebnisse daraus nicht einmal gedanklich mit einer hypothetischen Kontrollpopulation vergleichbar.

- Zur Grafik "Physical work capacity"

AGAKAR: *"Leistungsniveau NACH stationärer Phase II auf dem Niveau der ambulanten Patienten VOR Phase II"*

AW: Das von der AGAKAR beobachtete Ausgangsniveau der zuvor stationär rehabilitierten PatientInnen am Beginn der Phase III ist von 2 Komponenten abhängig, die aus den AGAKAR Daten NICHT abgelesen werden können, da sie sich auf den Zeitraum VOR der Phase III beziehen: Es setzt sich aus der Ausgangssituation (Beginn Phase II) und der Veränderung während der Phase II zusammen. Entweder, die stationäre Phase hatte keinerlei Effekt oder die stationär rehabilitierten PatientInnen hatten deutlich schlechtere Ausgangswerte als jene PatientInnen die ihre Phase II ambulant begannen, sodass auch eine wirksame stationäre Phase II trotz möglicherweise deutlicher Verbesserung die Ausgangswerte der ambulant Phase II rehabilitierten PatientInnen dennoch nicht erreichte. Welche Erklärung zutreffend ist, lässt sich aus der Grafik jedenfalls sicher nicht ablesen, und aus den Registerdaten der AGAKAR grundsätzlich nicht herleiten. Sicher ist nur, dass die ambulante Reha selbst, abgesehen von einer potenziellen Selektion, keinen Einfluss auf den Anfangswert (Beginn Phase II) haben kann.

AGAKAR: *"Unterstreicht die Notwendigkeit der Phase III auch nach stationärer Phase II"*

AW: Diese Behauptung ist nicht logisch fundiert. Einerseits erscheint es **unplausibel, dass jene PatientInnen, die nach stationärer Phase II eine Phase III in einem AGAKAR Zentrum besuchen, für alle stationär rehabilitierten PatientInnen repräsentativ sind**. Es ist möglich, dass PatientInnen mit größerem Defizit eher eine Phase III anschließen, während andere PatientInnen keinen weiteren Rehabilitationsbedarf mehr aufweisen, da sie am Ende der stationären Phase II ihre Rehaziele bereits erreicht haben (oder für die ambulante Reha einfach nicht geeignet oder motiviert sind!). Andererseits müsste man, um eine generelle Notwendigkeit der Phase III nach stationärer Phase II zu ermitteln, auch die Werte jener Patienten kennen, die derzeit keine Phase III in Anspruch nehmen.

### d) FAZIT

AGAKAR: *"In Anbetracht der überzeugenden nationalen und internationalen Literatur einschließlich der Leitlinien internationaler Fachgesellschaften, die sich alle für eine kardiologische und hier v.a. ambulante kardiologische Rehabilitation von möglichst vielen betroffenen Patienten aussprechen und darüber hinaus aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz für*

*möglichst intensive und möglichst lange Programme plädieren, bleibt unklar weshalb der Hauptverband eine eigene Studie in Auftrag gegeben hat."*

AW: Wie oben ausgeführt, ist die Sachlage bezüglich der Phase III auch 2016 keineswegs so klar, wie sie der AGAKAR scheinen mag. In der von der AGAKAR zitierten Arbeit von Piepoli et al., 2016 findet sich ein Absatz zu offenen Fragen, die Physical Activity (PA) betreffend (siehe "Gaps in evidence" im Kapitel 3a.3). Unter anderem wird dort festgestellt: *'The lower and upper limit of aerobic PA intensity, duration and frequency to exert a beneficial effect is unknown. The effectiveness of PA monitoring vs. simple counselling to optimize the motivation of patients to adhere to active lifestyle is unknown.'* Selbstverständlich konnten weder wir, noch der HVB, ebensowenig wie die AGAKAR bei der Auftragsvergabe diese, Jahre später erschienene Publikation vorhersehen.

## Referenzen

- [Anderson et al., 2016] Anderson, L., Oldridge, N., Thompson, D. R., Zwisler, A.-D., Rees, K., Martin, N., and Taylor, R. S. (2016). Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American College of Cardiology*, 67(1):1–12.
- [Anderson and Taylor, 2014] Anderson, L. and Taylor, R. S. (2014). Cardiac rehabilitation for people with heart disease: An overview of Cochrane systematic reviews. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- [Benzer, 2008] Benzer, W. (2008). Guidelines fuer die ambulante kardiologische Rehabilitation und Praevention in Oesterreich - Update 2008. Beschluss der Oesterreichischen Kardiologischen Gesellschaft vom Juni 2008. *Austrian Journal of Cardiology*, 15(9-10):298–309.
- [Bjarnason-Wehrens et al., 2010] Bjarnason-Wehrens, B., McGee, H., Zwisler, A.-D., Piepoli, M. F., Benzer, W., Schmid, J.-P., Dendale, P., Pogossova, N.-G. V., Zdrengeha, D., Niebauer, J., Mendes, M., and Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (2010). Cardiac rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 17(4):410–418.
- [Carlisle et al., 2015] Carlisle, B., Kimmelman, J., Ramsay, T., and MacKinnon, N. (2015). Unsuccessful Trial Accrual and Human Subjects Protections: An Empirical Analysis of Recently Closed Trials. *Clinical trials (London, England)*, 12(1):77.
- [Giannuzzi et al., 2008] Giannuzzi, P., Temporelli, P. L., Marchioli, R., Maggioni, A. P., Balestroni, G., Ceci, V., Chieffo, C., Gattone, M., Griffo, R., Schweiger, C., Tavazzi, L., Urbinati, S., Valagussa, F., Vanuzzo, D., and GOSPEL Investigators (2008). Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: Results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Archives of Internal Medicine*, 168(20):2194–2204.
- [Gyimesi et al., 2010] Gyimesi, M., Piso, B., and Tuechler, H. (2010). Ambulante Kardiologische Rehabilitation. Teil 3a: Retrospektive Kohortenstudie (mit/ohne Phase III Rehabilitation)- explorative Analyse und Entwicklung eines Auswertungskonzepts.
- [Hammill et al., 2010] Hammill, B. G., Curtis, L. H., Schulman, K. A., and Whellan, D. J. (2010). Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*, 121(1):63–70.
- [Higgins and Green, 2011] Higgins, J. P. and Green, S. E. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. <http://handbook.cochrane.org/>.X
- [Jolliffe et al., 2001] Jolliffe, J. A., Rees, K., Taylor, R. S., Thompson, D., Oldridge, N., and Ebrahim, S. (2001). Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1):CD001800.
- [Kotseva et al., 2016] Kotseva, K., De Bacquer, D., De Backer, G., Ryden, L., Jennings, C., Gyberg, V., Abreu, A., Aguiar, C., Conde, A. C., Davletov, K., Dilic, M., Dolzhenko, M., Gaita, D., Georgiev, B., Gotcheva, N., Lalic, N., Laucevicius, A., Lovic, D., Mancas, S., Milicic, D., Oganov, R., Pajak, A., Pogossova, N., Reiner, e., Vulic, D., Wood, D., and The Euroaspire Investigators, n. (2016). Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *European Journal of Preventive Cardiology*.
- [Lackinger et al., 2015] Lackinger, C., Strehn, A., Dorner, T. E., Niebauer, J., and Titze, S. (2015). Health resorts as gateways for regional, standardised, sports club based exercise programmes to increase the weekly time of moderate- to vigorous-intensity physical activity: Study protocol. *BMC public health*, 15:1265.
- [Lawler et al., 2011] Lawler, P. R., Fillion, K. B., and Eisenberg, M. J. (2011). Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*, 162(4):571–584.e2.



**[Lovato et al., 1997]** Lovato, L. C., Hill, K., Hertert, S., Hunninghake, D. B., and Probstfield, J. L. (1997). Recruitment for controlled clinical trials: Literature summary and annotated bibliography. *Controlled Clinical Trials*, 18(4):328–352.

**[Niebauer, 2010]** Niebauer, J. (2010). *Marketingkonzept Fuer Die Etablierung Der Ambulanten Kardiologischen Rehabilitation*. Salzburg.

**[Niederseer et al., 2013]** Niederseer, D., Thaler, C. W., Niederseer, M., and Niebauer, J. (2013). Mismatch between heart failure patients in clinical trials and the real world. *International Journal of Cardiology*, 168(3):1859–1865.

**[O'Connor et al., 1989]** O'Connor, G. T., Buring, J. E., Yusuf, S., Goldhaber, S. Z., Olmstead, E. M., Paffenbarger, R. S., and Hennekens, C. H. (1989). An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*, 80(2):234–244.

**[Oldridge et al., 1988]** Oldridge, N. B., Guyatt, G. H., Fischer, M. E., and Rimm, A. A. (1988). Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA*, 260(7):945–950.

**[Piepoli et al., 2016]** Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M.-T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Lochen, M.-L., Loellgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I., Verschuren, W. M. M., and Authors/Task Force Members (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29):2315–2381.

**[Piso et al., 2010]** Piso, B., Gyimesi, M., and Tuechler, H. (2010). Ambulante Kardiologische Rehabilitation. Teil 3b: Retrospektive Kohortenstudie (mit/ohne Phase III Rehabilitation) - Anwendung des Auswertungskonzepts.

**[Piso and Tuechler, 2011]** Piso, B. and Tuechler, H. (2011). Ambulante kardiologische Rehabilitation Teil IV: Optionen zur Durchfuehrung einer prospektiven Studie.

**[Piso et al., 2011]** Piso, B., Tuechler, H., Gyimesi, M., Kollmann, I., Endel, G., Wilbacher, I., Kurz, R. W., and Mueller, R. (2011). Ambulante kardiologische Phase-III-Rehabilitation - retrospektive Kohortenstudie zu einer Wiener Einrichtung [Outpatient cardiac phase III rehabilitation at a Viennese institution - retrospective cohort study]. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 161(9-10):263–271.

**[Ross et al., 1999]** Ross, S., Grant, A., Counsell, C., Gillespie, W., Russell, I., and Prescott, R. (1999). Barriers to participation in randomised controlled trials: A systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52(12):1143–1156.

**[Suaya et al., 2009]** Suaya, J. A., Stason, W. B., Ades, P. A., Normand, S.-L. T., and Shepard, D. S. (2009). Cardiac Rehabilitation and Survival in Older Coronary Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1):25–33.

**[Taylor et al., 2004]** Taylor, R. S., Brown, A., Ebrahim, S., Jolliffe, J., Noorani, H., Rees, K., Skidmore, B., Stone, J. A., Thompson, D. R., and Oldridge, N. (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 116(10):682–692.

**[Waldner et al., 2006]** Waldner, R., Laschan, C., Lohninger, A., Gessner, M., Tuechler, H., Huemer, M., Spiegel, W., and Karlic, H. (2006). Effects of doxorubicin-containing chemotherapy and a combination with L-carnitine on oxidative metabolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 132(2):121–8.

**[Williams et al., 2015]** Williams, R. J., Tse, T., DiPiazza, K., and Zarin, D. A. (2015). Terminated Trials in the ClinicalTrials.gov Results Database: Evaluation of Availability of Primary Outcome Data and Reasons for Termination. *PLoS ONE*, 10(5).

# **Stellungnahme der AGAKAR zur LBI-Studie**

**Federführend erstellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Dr. Josef Niebauer, MBA**

## **Ambulante kardiologische Rehabilitation: Die Fakten**

Die ambulante kardiologische Rehabilitation ist weltweit die mit Abstand häufigste Rehabilitationsform. Ganze Kontinente wie Nordamerika und Australien bieten kardiologische Rehabilitation überhaupt nur in ambulanter Form an. Auch in Europa kommen vor allem in Großbritannien aber auch in den skandinavischen Ländern fast ausschließlich ambulante kardiologische Rehabilitationsverfahren zur Anwendung. Lediglich in den mitteleuropäischen und osteuropäischen Ländern dominiert traditionell die stationäre kardiologische Rehabilitation [1]. Auch dort findet derzeit ein Wandel hin zu mehr ambulanter kardiologischer Rehabilitation statt.

Der medizinische Nutzen der ambulanten kardiologischen Rehabilitation ist durch mindestens 6 Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien mit insgesamt über 30.000 Patienten belegt [2-7]. Die Ergebnisse zeigen einen klaren prognostischen Nutzen der ambulanten kardiologischen Rehabilitation nach akutem Myokardinfarkt, aortokoronarer Bypassoperation, perkutaner koronarer Intervention, bei Herzinsuffizienz und auch bei Hochrisikopatienten mit stabiler Angina pectoris.

Auch in weiteren großen Studien konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres-Sterblichkeitsrate von Patienten die eine ambulante Rehabilitation absolviert hatten signifikant niedriger war, als die von Patienten, die nicht ambulant rehabilitiert wurden (16,3 vs 24,6%) [exemplarisch 8]. Dabei lässt sich der größte Rehabilitationseffekt dann erzielen, wenn der Abstand zwischen Ereignis und Rehabilitationsprogramm möglichst kurz und die Rehabilitationsdauer möglichst lang ist [9]. Daher ist die rasche Einleitung und konsequente Durchführung einer ambulanten oder stationären Phase II und einer unmittelbar daran anschließenden längerfristigen ambulanten Phase III bei allen rehabilitationsfähigen Patienten nach einem kardialen Ereignis oder mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil anzustreben.

Diese und andere überzeugende Studien haben auch ihren Niederschlag in den Leitlinien aller großen nationalen und internationalen Fachgesellschaften gefunden. Dort wird der ambulanten kardiologischen Rehabilitation die höchste Evidenzklasse IA gegeben. Somit ist die Therapie von Herzpatienten nicht Leitlinienkonform, wenn nicht rehabilitiert wird. Keine

Rehabilitation durchzuführen ist in der Tragweite für die Patienten vergleichbar mit dem Absetzen einzelner Medikamente! [10]

Ganz im Einklang mit diesen überzeugenden internationalen Daten steht eine retrospektive Analyse von Piso B et al. in der bereits 2011 eine bessere Überlebensrate durch ambulante Phase III Rehabilitation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Österreich nachgewiesen werden konnte [11].

In Summe hätten all diese Studien Anlass für einen konsequenten und großzügigen Ausbau der ambulanten Phase II und III in Österreich geben sollen. Anstelle dessen wurde vom Hauptverband die LBI-Studie in Auftrag gegeben. Bedauerlicherweise kann man aufgrund der im Folgenden genannten Mängel keinerlei valide Schlussfolgerungen aus dieser Studie ziehen.

Da die Literatur und die internationalen Empfehlungen sich einig darin sind, dass möglichst jeder Patient möglichst wohnortnah und möglichst lang rehabilitiert werden sollte, ist der Schaden der durch das Scheitern der Studie entstanden ist (siehe frühzeitiger Abbruch) verschwindend gering, da die Studie von Beginn an entbehrlich war und dem weiteren Ausbau der ambulanten kardiologischen Rehabilitation Phase II und III nicht im Wege stehen sollte.

### **Mängel der LBI-„Studie“**

- Gleich zu Beginn sei darauf hingewiesen, dass entgegen der Aussage von Frau Dr. Piso die LBI-Studie NICHT im Konsens mit den teilnehmenden Ambulatorien durchgeführt wurde! Wiederholt hat die AGAKAR darauf hingewiesen, dass eine solche Studie in Anbetracht der nationalen und internationalen Literatur einschließlich der Ergebnisse des AGAKAR Registers gar nicht nötig sei. Auch hat die AGAKAR wiederholt kritisch und konstruktiv auf die Mängel sowohl im Design als auch in der Durchführung (siehe unten) hingewiesen.
- Auch sei gleich zu Beginn die Verwunderung darüber geäußert, dass der Hauptverband nicht etwa eine unabhängige und professionelle Clinical Research Organization (CRO) mit der Durchführung dieser Studie beauftragt hat, sondern das LBI, welches keinerlei Expertise in der Durchführung von klinischen, randomisierten Studie hat! Gerade, wenn eine Studie als Entscheidungsgrundlage für das Fortbestehen der ambulanten kardiologischen Rehabilitation der Phase III dienen soll, würde man sich erwarten, dass

eine CRO, die Erfahrung in der Durchführung von randomisierten Multi-Center Studien hat, hiermit beauftrag wird.

- Als Beleg für die Unerfahrenheit des LBI-Teams in der Durchführung von prospektiven multicenter Studien sei auf das Literaturverzeichnis von Frau Dr. Piso verwiesen [12], welches belegt, dass das LBI-Team noch nie eine randomisierte Studie publiziert hat! Frau Dr. Piso war lediglich Co-Autorin einer einzigen prospektiven, randomisierten Studie. Die Federführung hatten andere Kollegen [13].
- Weshalb nicht randomisiert wurde und weshalb grobe Fehler in Design, Durchführung und Analyse stattfanden lässt sich am ehesten mit der Unerfahrenheit des LBI-Teams erklären. Völlig unüblich und entgegen den warnenden Stimmen der AGAKAR wurde auf eine Randomisierung verzichtet. Bekanntlich sind randomisierte Studien jedoch weltweit Standard! Und selbstverständlich wäre es gerade bei dieser Fragestellung leicht möglich gewesen zu randomisieren. Exemplarisch sei nur die italienische GOSPEL Studie genannt, in der 3241 Patienten zwischen Phase III und Usual Care randomisiert wurden. [14]
- Ebenfalls gegen die warnenden Stimmen der AGAKAR wurden unrealistische und auch sonst nirgendwo erreichte Studienziele gewählt:

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"/> mm Hg	<140 mmHg*	>=140 mmHg*	<input type="checkbox"/> ja
	Blutdruck diastolisch	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mm Hg	<90 mmHg*	>=90 mmHg*	
3	Gesamtcholesterin	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl			<input type="checkbox"/> ja
	HDL	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl			
	LDL	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl	<100 mg/dl**	>=100 mg/dl**	
	Triglyceride	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl	<150 mg/dl	>=150 mg/dl	
4	Harnsäure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl			<input type="checkbox"/> ja
	Blutzucker (nüchtern)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mg/dl	<110 mg/dl	>=110 mg/dl	
	HbA1c	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> % Hb1	<6,5 % Hb1	>=6,5 % Hb1	
5	Gewicht (vor Reha/ zum Ereigniszeitpunkt)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg			<input type="checkbox"/> ja
	Gewicht (aktuell)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kg			
	Größe	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm			
	BMI (aktuell)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BMI	BMI <25	BMI >=25	
6	Bauchumfang	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm	Mann <102/ Frau <89 cm:	Mann >=102/ Frau >=89 cm	<input type="checkbox"/> ja
6	Aktueller Zigarettenkonsum	<input type="checkbox"/> /Tag	NichtraucherIn	RaucherIn	<input type="checkbox"/> ja
Anzahl der offenen Kategorien:					<input type="checkbox"/> von 6

## LBI Studie: Problematische Zielwerte

**Sollwerte von Gesunden!**  
Steigerung z.B. von 101% auf 200% = kein Erfolg!?

**RR z.B. von 180 auf 141 bzw. 110 auf 91 mmHg = kein Erfolg !?**

• Nur relevant für KHK Patienten! Sind aber nur ca. 60% der Patienten !  
• Ca. 40% ohne Indikation für Statin !

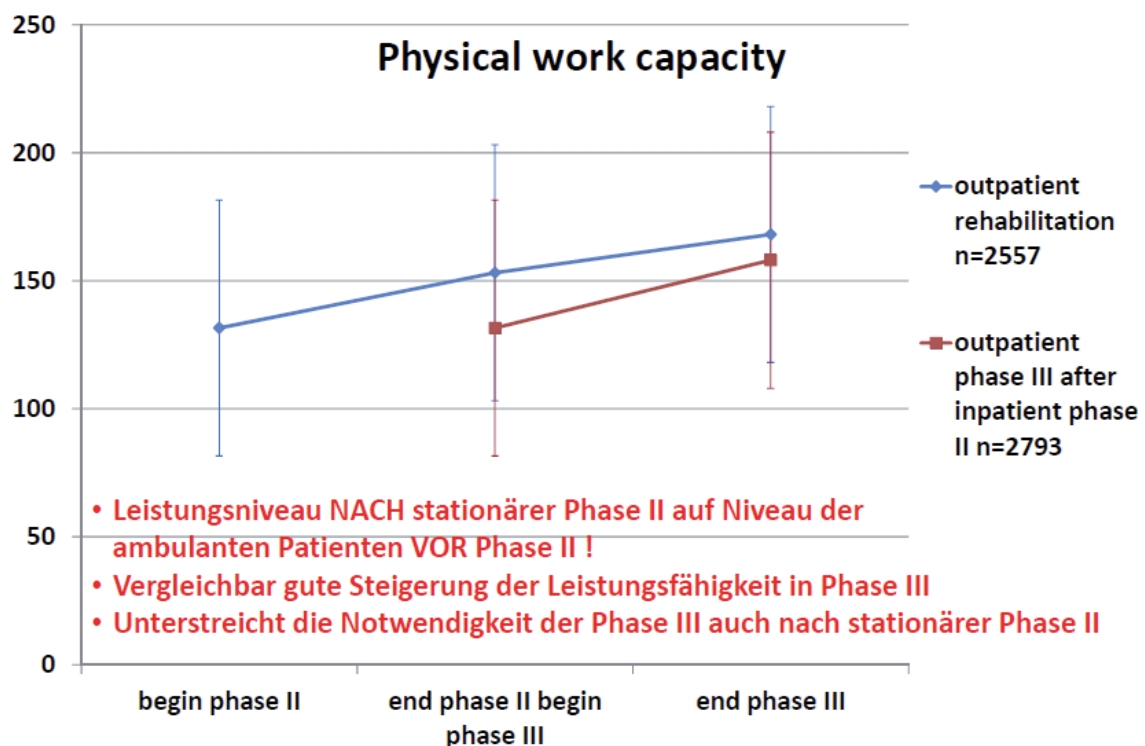
• Bei Nicht-Diabetikern senkt man Werte nicht  
• Diabetiker stellt man nicht auf <110mg/dl bzw. <6,5% ein!  
• Leitlinie: HbA1c nicht <7.0%

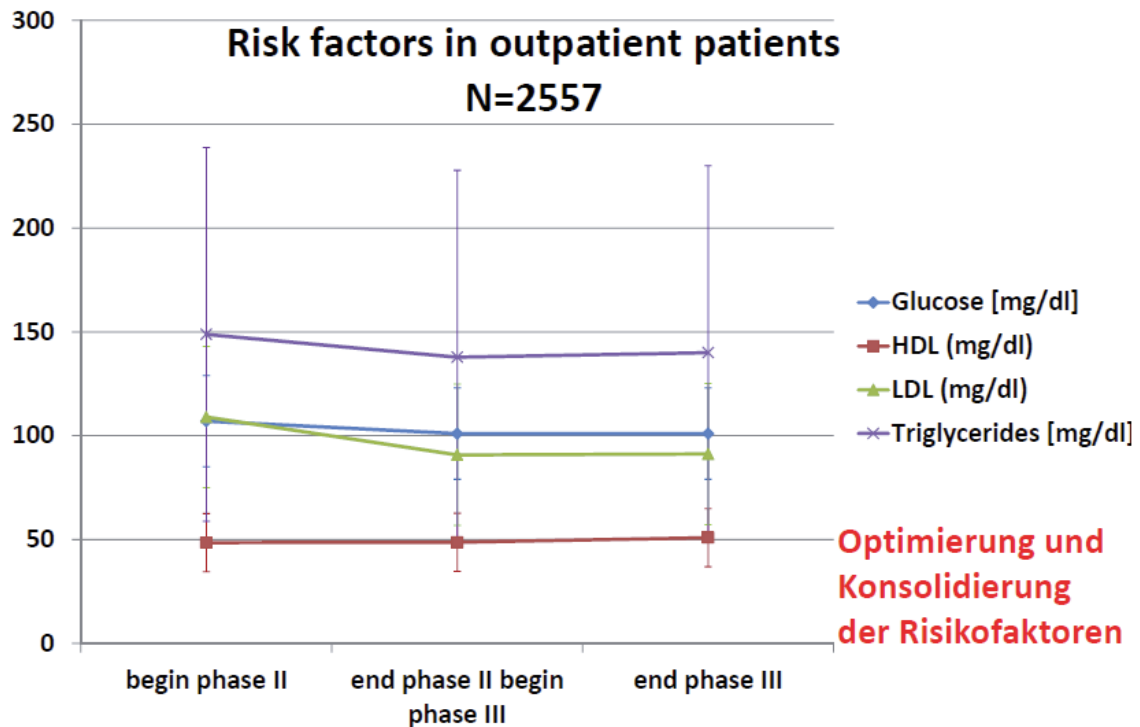
**>48% der Österreicher haben BMI>25!**  
BMI <25 = unrealistisches Ziel  
BMI von 32 auf 25,1 = kein Erfolg !?

- Beispielhaft sei der BMI genannt, der auch in der österreichischen Bevölkerung mit zunehmendem Alter steigt, so dass allgemein ein Halten des BMI als Erfolg gewertet wird (siehe z.B. GOSPEL Studie [14]; EuroAspire I-IV [15]). Selbstverständlich wäre für alle Bürger ein BMI von <25 erstrebenswert, allerdings erreichen 48% der österreichischen Bevölkerung diesen nicht!
- Durch das Setzen unrealistischer Ziele wurde es bereits zu Studienbeginn unmöglich gemacht objektiv zu untersuchen, welche Wirkung die ambulante kardiologische Rehabilitation Phase III in Österreich hat.

Dass deren Nutzen durch das große AGAKAR Register mit österreichweit (aber ohne Ambulatorium Nord in Salzburg und ZAR in Graz und Wien) 5350 (!) konsekutiv eingeschlossen Patienten und der Studie von Piso B et al. sowie der o.g. internationalen Literatur einschließlich Leitlinien längst belegt ist, sei nur der Vollständigkeit halber auch hier erwähnt.

Tatsächlich zeigt sich in der rezenten Analyse des AGAKAR Registers, dass es sowohl in der Phase II als auch in der Phase III bei der für die Prognose wesentlichen körperlichen Leistungsfähigkeit, aber auch bei anderen Risikofaktoren zu signifikanten Verbesserungen kam.





Niebauer et al.; Publikation in Vorbereitung

- Aufgrund der inakzeptabel hohen Drop-Out Rate bzw. dem hohen Prozentsatz an fehlenden Werten von bis zu 50% können aus der LBI-Studie keinerlei valide Rückschlüsse gezogen werden.
- Dass eine Studie aus administrativen Gründen abgebrochen wird hat Seltenheitswert und sucht auch international ihresgleichen.  
Bei einem maßgeblichen Interesse des Studienbetreibers an einem Gelingen der Studie würde man erwarten, dass ein Maximum an Anstrengungen unternommen wird, um genau dies zu verhindern. In der LBI-Studie fällt hingegen auf, dass nicht alle administrativen und logistischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden, um die Studie protokollgemäß zu beenden.
- Mangels Standardisierung der Untersuchungsmethoden, z.B. Ergometrien, sind auch Aussagen zur Leistungsfähigkeit nicht zulässig. Hier wurden einfachste wissenschaftliche Prinzipien (z.B. die Verwendung desselben Testprotokolls zu Beginn und am Ende der Studie; Durchführung durch dieselben Untersucher, etc.) ignoriert!
- Nur durch diese groben Fehler lässt sich erklären, weshalb die Werte der Kontrollgruppe besser waren, als in anderen Studien!



- Gravierende statistische Bedenken wurden bereits von den Medizin-Statistikern Professor Pölz und Dr. Schimetta vorgebracht.

Diese teilen wir uneingeschränkt.

### **Fazit:**

In Anbetracht der überzeugenden nationalen und internationalen Literatur einschließlich der Leitlinien internationaler Fachgesellschaften, die sich alle für eine kardiologische und hier v.a. ambulante kardiologische Rehabilitation von möglichst vielen betroffenen Patienten aussprechen und darüber hinaus aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz für möglichst intensive und möglichst lange Programme plädieren, bleibt unklar weshalb der Hauptverband eine eigene Studie in Auftrag gegeben hat.

Es bleibt sehr zu hoffen, dass der Hauptverband erkennt, dass bereits das Design der LBI-Studie gravierende Mängel aufweist. Auch disqualifiziert sich die LBI-Studie durch eine inakzeptabel und unnötig hohe Drop-Out Rate und ist es unzulässig bei einem Verzicht auf eine Standardisierung der klinischer Testmethoden (z.B. siehe Ergometrien, aber auch Nachuntersuchungen insgesamt) Schlüsse aus diesen Untersuchungen zu ziehen.

Es ist die Empfehlung der AGAKAR, dass man die erdrückende und überzeugende nationale und internationale Literatur akzeptiert und nicht nur die Fortsetzung, sondern aufgrund der positiven Ergebnisse eine Ausweitung der Phase III beschließt, so dass möglichst viele Patienten Zugang zu dieser Gesundheit und Lebensqualität stiftenden Intervention bekommen.

### **Literatur**

1. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrengeha D, Niebauer J, Mendes M. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:410-418.
2. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1): CD001800.

3. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80(2):234-44.
4. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
5. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004. 116(10):682-92.
6. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Am Heart J* 2011;162:571-584.
7. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
8. Suaya JA, Stason WB, Ades PA, Normand SL, Shepard DS. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:25-33.
9. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship Between Cardiac Rehabilitation and Long-Term Risks of Death and Myocardial Infarction Among Elderly Medicare Beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63-70
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
11. Piso B, Tüchler H, Gyimesi M, Kollmann I, Endel G, Wilbacher I, Kurz RW, Müller R. Outpatient cardiac phase III rehabilitation at a Viennese institution - retrospective cohort study. *Wien Med Wochenschr* 2011;161:263-271.
12. Publikationsverzeichnis von Frau Dr. Brigitte Piso:<http://hta.lbg.ac.at/uploads/tableTool/>

13. Siebenhofer A., Rakovac I., Kleespies C, Piso B., Didjurgeit U. for the SPOG 60+ Study Group. 2008. Self-management of oral anticoagulation reduces major outcomes in the elderly - A randomized controlled trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2008 100 6: 1089-1098.
14. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008 Nov 10;168(20):2194-204.
15. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Georgiev B, Gotcheva N, Lalic N, Laucevicius A, Lovic D, Mancas S, Miličić D, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Ž, Vulic D, Wood D, The Euroaspire Investigators. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Sep 16. pii: 2047487316667784. [Epub ahead of print].