

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Multizentrische, prospektive
Kohortenstudie zur ambulanten
kardiologischen
Phase-III-Rehabilitation - Ein
Studienprotokoll**

Piso B, Tüchler H, Kawalirek S

Yazigi M, Müller R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 0; 1

(Online-Supplementum), 7

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Multizentrische, prospektive Kohortenstudie zur ambulanten kardiologischen Phase-III-Rehabilitation – Ein Studienprotokoll

B. Piso¹, H. Tüchler¹, S. Kawalirek², M. Yazigi³, R. Müller³

Kurzfassung: Im Anschluss an die kardiologische Phase-II-Rehabilitation werden ambulant durchgeführte, 6–12 Monate dauernde Phase-III-Programme österreichweit an manchen Standorten angeboten. Acht ambulante kardiologische Rehabilitationseinrichtungen, die in der Arbeitsgemeinschaft für ambulante kardiologische Prävention und Rehabilitation (AGAKAR) zusammengeschlossen sind, haben derzeit befristete Rahmenverträge mit dem Hauptverband Österreichischer Sozialversicherungsträger. Nach mehreren Vorarbeiten des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (LBI-HTA) im Bereich der Evaluation der ambulanten kardiologischen Rehabilitation wird nun eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit zwei Gruppen (mit/ohne Phase III) durchgeführt. Die primäre Fragestellung der geplanten Studie lautet, ob Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, die nach Beendigung der Phase-II-Rehabilitation an einem additiven Phase-III-Rehabilitationsprogramm teilnehmen, 18 Monate nach Beendigung der Phase-II-Rehabilitation im Vergleich zu Patienten ohne anschließender Phase-III-Rehabilitation im Mittel mehr erfüllte Rehabilitationsziele haben. Der Einschluss von insgesamt 450 Patienten erfolgt in einem Zeitraum von maximal 9 Monaten am Ende der Phase-II-Rehabilitation in 6 stationären und den 8 ambulanten Rehabilitationseinrichtungen. Zusätzlich zur (studienspezifisch standardisierten) Dokumentation routinemäßig erhobener klinischer Parameter (z. B. Blutdruck,

Blutfette, Blutzucker, BMI etc.) wird zu Studienbeginn eine Patienten-Fragebogenerhebung (inkl. Ängstlichkeit/Depressivität und gesundheitsbezogener Lebensqualität) durchgeführt. 18 Monate nach Phase-II-Ende erhalten alle Patienten erneut einen Patienten- sowie einen Arzt-Fragebogen, welcher von den behandelnden niedergelassenen Internisten oder alternativ in kaseneigenen Ambulatorien ausgefüllt wird (betrifft klinische Parameter inkl. Labor und Ergometrie wie zu Studienbeginn und zwischenzeitlich eingetretene kardiovaskuläre Ereignisse). Die Gesamtstudiendauer vom Einschluss des ersten Patienten bis zur Berichterstellung beträgt etwa 36 Monate.

Schlüsselwörter: Rehabilitation, Kardiologie, Ambulante Versorgung

Abstract: Multi-Centre, Prospective Cohort Study on Outpatient Cardiac Phase III Rehabilitation – A Study Protocol. Six-to twelve-month outpatient cardiac phase III rehabilitation following phase II is currently provided at a few sites in Austria. Eight outpatient cardiac rehabilitation centres of the working group on outpatient cardiac prevention and rehabilitation (AGAKAR) currently have temporary contracts with the Association of Austrian Health Insurance Providers (HVB). Based upon preliminary work of LBI-HTA on outpatient cardiac rehabilitation a multi-centre, prospective cohort study with two groups (with/

without phase III) will be conducted. The primary research question of the study is: Do patients with disadvantageous risk profile who attend an additional phase III program after phase II have at mean more risk factors in the target area compared to patients without phase III 18 months after end of phase II? A total of 450 patients will be included at the end of phase II in six inpatient and eight outpatient rehabilitation centres during a nine month period. In addition to routinely assessed clinical parameters (e.g. blood pressure, lipids, glucose; BMI), that will be documented in a standardised way for the study purpose, a patient questionnaire will be handed out (including anxiety/depression, health related quality of life). 18 months after the end of phase II (end of the individual observation period) all patients will receive a patient questionnaire again as well as a doctor's questionnaire. This questionnaire (current clinical parameters including laboratory and ergometry results similar to the baseline examination and meantime cardiovascular events) will be filled in by the internal specialist of each patient (alternative by an internal specialist of an outpatient clinic owned by sickness funds). The total study duration, starting with inclusion of the first patient and ending with the final report, will be approximately 36 months. **J Kardiologie 2012; 19 (Pre-Publishing Online).**

Key words: rehabilitation, cardiology, ambulatory care

■ Einleitung

Kardiologische Rehabilitation ist eine wesentliche therapeutische Maßnahme, die Patienten nach akuten kardiovaskulären Ereignissen oder nach chirurgischen Eingriffen am Herzen eine vollständige Genesung samt Wiedereingliederung in das Erwerbsleben, die Gesellschaft und die Familie gewährleisten soll. Die ausschließlich ambulant durchgeführte, an die Phase-II-Rehabilitation anschließende 6- bis 12-monatige Phase-III-Rehabilitation soll berufsbegleitend und damit wohnort- bzw. arbeitsplatznahe stattfinden. Phase-III-Programme werden in Österreich seit einigen Jahren angeboten. Acht ambu-

lante kardiologische Rehabilitationseinrichtungen, die in der Arbeitsgemeinschaft für ambulante kardiologische Prävention und Rehabilitation (AGAKAR) zusammengeschlossen sind, haben derzeit befristete Rahmenverträge mit dem Hauptverband Österreichischer Sozialversicherungsträger (HVB).

Die Wirksamkeit kardiologischer Rehabilitation allgemein ist auf Basis internationaler Studien weitgehend gesichert: im rezenten Update des Cochrane Reviews „Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease“ [1] wurde auf Basis von 47 RCTs mit gesamt 10.742 Patienten aufgezeigt, dass kardiologische Rehabilitationsprogramme langfristig (> 12 Monate) die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zur Routinebehandlung („usual care“) zu senken vermögen (Gesamtmortalität: RR 0,87 [95 %-CI: 0,75, 0,99] bzw. kardiovaskuläre Mortalität RR 0,74 (95 %-CI: 0,63, 0,87)). Etwa ein Drittel der Programme waren „Exercise only“-Interventionen, die restlichen Studien analysierten die Effekte umfassender Rehabilitationsprogramme, die alle Bewegungskomponenten, aber darüber hinaus auch psychosoziale und/oder Schulungskomponenten enthielten. Die mediane

Eingelangt am 05. September 2012; akzeptiert am 10. Oktober 2012; Pre-Publishing Online am 17. Dezember 2012.

Aus dem ¹Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien; dem ²Hauptverband Österreichischer Sozialversicherungsträger, Wien, und der ³Pensionsversicherungsanstalt, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Brigitte Piso, MPH, Ressortleiterin Public Health und Health Services Research, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, A-1090 Wien, Garnisongasse 7/20; E-Mail: brigitte.piso@hta.lbg.ac.at

Dauer der Rehabilitationsprogramme betrug 3 Monate (von 0,25 bis zu 30 Monaten), wobei die Bewegungseinheiten zusätzlich hinsichtlich der wöchentlichen Frequenz (von 1× bis 7×/Woche) und der Dauer der jeweiligen Einheiten (von 20–90 Minuten) beträchtlich variierten. Fast alle Rehabilitationsprogramme wurden ambulant durchgeführt. Nur eine der eingeschlossenen Studien beinhaltete einen stationären Rehabilitationsaufenthalt von gesamt 3 Wochen, welcher anschließend durch ein Bewegungsprogramm zu Hause sowie durch ambulante Gruppentrainings und Informationsveranstaltungen ergänzt wurde. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte damit jene Rehabilitationsformen, die in Österreich derzeit angeboten werden (alleinige 4-wöchige Phase-II-Rehabilitation oder die Kombination aus stationärer bzw. ambulanter Phase II mit einer ambulanten Phase-III-Rehabilitation). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Cochrane Reviews auf den österreichischen Versorgungskontext ist dadurch limitiert.

Aus nicht-randomisierten kontrollierten Studien existieren Hinweise, dass die in der Phase II erzielten Effekte (z. B. positive Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren) nicht nachhaltig sind (z. B. Senkung des Gesamtcholesterins/des systolischen Blutdrucks in stationärer Phase II, nach einem Jahr jedoch Rückkehr des Wertes zu/über den Ausgangswert [2, 3]). Die Phase-III-Rehabilitation könnte dazu beitragen, die Nachhaltigkeit zu sichern, die Verschlechterung einzelner Risikofaktoren zu verhindern, oder auch eine weitere Verbesserung zu erzielen.

Das Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) ist im Rahmen von Kooperationsvereinbarungen mit dem HVB seit dem Jahr 2008 mit dem Thema Evaluation der ambulanten kardiologischen Rehabilitation betraut. Die 2010 durchgeführte retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Routinedaten der österreichischen Sozialversicherung zeigte insgesamt etwas bessere Ergebnisse der Patientengruppe mit Phase III (z. B. bzgl. der Mortalität) im Vergleich zur Patientengruppe ohne Phase III [4, 5]. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, welches systematische Gruppenunterschiede vor Phase-III-Beginn nicht ausschließt, sowie aufgrund der eingeschränkten Datenqualität und des erheblichen Anteils fehlender Daten konnten diese Ergebnisse jedoch nicht schlüssig auf die additive Rehabilitationsmaßnahme zurückgeführt werden.

Daher wird nun eine prospektive Studie zur Phase-II-Rehabilitation durchgeführt, deren Planung unter Miteinbeziehung der Akteure (HVB, Pensionsversicherungsanstalt, AGAKAR, stationäre Rehabilitationseinrichtungen) durch das LBI-HTA erfolgte, welches auch für die Datenauswertung zuständig sein wird. Der HVB ist Auftraggeber der Studie und stellt die personellen und finanziellen Ressourcen für die organisatorische Studienzentrale (im HVB).

■ Patienten und Methoden

Studienziel, Forschungsfrage und Hypothesen

Primäres Studienziel der prospektiven Studie ist es, Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne anschließender Phase-III-Rehabilitation hinsichtlich gesundheitsrelevanter Er-

gebnisparameter 18 Monate nach Beendigung der Phase-II-Rehabilitation darzustellen. Die primäre Fragestellung lautet: „Haben Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, die nach Beendigung der Phase-II-Rehabilitation an einem additiven Phase-III-Rehabilitationsprogrammen teilnehmen, 18 Monate nach Beendigung der Phase-II-Rehabilitation im Vergleich zu Patienten ohne anschließender Phase-III-Rehabilitation im Mittel mehr erfüllte Rehabilitationsziele?“

Studienteilnehmer

Einschlusskriterien

Neben einer planmäßigen Beendigung der Phase-II-Rehabilitation, einem Alter über 18 Jahren, der Erfüllung der Voraussetzungen zur Inanspruchnahme einer ambulanten Rehabilitation und der Erfüllung der Zuweisungskriterien zu einer ambulanten Rehabilitation, dem prinzipiellen Interesse an weiterführenden Rehabilitationsmaßnahmen und der Einwilligung in die Studienteilnahme müssen Patienten beider Gruppen ein wie folgt definiertes, erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen:

Zum Einschlusszeitpunkt müssen Rehabilitationsziele aus mindestens 3 der 6 definierten Risikokategorien (1. Leistungsfähigkeit, 2. Blutdruck, 3. Blutfette, 4. Blutzucker, 5. Körpergewicht, 6. Raucherstatus) nicht erfüllt sein. „Nicht erfüllt“ bedeutet, dass mindestens eines (oder ggfs. beide) der jeweiligen Einzelziele außerhalb des angegebenen Zielbereiches liegt/liegen. Folglich haben eingeschlossene Patienten zumindest 3 (von gesamt 10) nicht erfüllte Einzelziele in zumindest 3 verschiedenen Kategorien. Die 6 Risikokategorien entsprechen weitgehend 6 von 9 in den Guidelines für ambulante Rehabilitation [6] definierten Bereichen für die „Risikofaktorenintervention in der ambulanten kardiologischen Rehabilitation für Patienten mit atherogener Erkrankung“ (Rauchen, körperliche Aktivität, Körperfett, Fettstoffwechsel, Zuckerstoffwechsel und Blutdruck). Sie wurden ausgewählt, da sie einerseits relevante und beeinflussbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, und andererseits, da die Werte/Informationen zu diesen Kategorien routinemäßig für alle Patienten Ende Phase II verfügbar sein sollten, sodass anhand von Routinedaten nach potenziellen Studienpatienten „gescreent“ werden kann. Die jeweiligen Zielbereiche wurden in Anlehnung an die o. g. Guidelines [6] definiert. Der Zielwert für HbA1c wurde jedoch an die aktuellen ESC-Guidelines [7] angepasst und daher von < 6,5 % auf < 7 % erhöht. Weiters müssen potenzielle Phase-III-Patienten im Einzugsgebiet der 8 ambulanten Phase-III-Zentren, Kontrollgruppenpatienten in Regionen ohne Phase-III-Zentren wohnen. Die Einschlusskriterien sind zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

Ausschlusskriterien

Patienten werden nicht in die Studie eingeschlossen, wenn sie im Raum Wien, Steyr, Innsbruck oder Klagenfurt wohnen, da dort andere (nicht AGAKAR) ambulante kardiologische Rehabilitationszentren verfügbar sind. Patienten der Kontrollgruppe dürfen darüber hinaus nicht im Einzugsgebiet der 8 AGAKAR-Zentren wohnen. Weiters können Patienten beider Gruppen nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie Kontraindikationen für eine ambulante kardiologische Rehabilitation aufweisen (Tab. 2).

Tabelle 1: Einschlusskriterien**1. Beendigung Phase II, Alter**

- Planmäßige Beendigung eines Phase-II-Rehabilitationsprogramms
- > 18 Jahre

2. Erfüllung der Voraussetzungen zur Inanspruchnahme einer ambulanten Rehabilitation

- Rehabilitationsbedürftigkeit
- Rehabilitationsfähigkeit
- Positive Rehabilitationsprognose
- Ausreichende Mobilität
- Sicherstellung der sozialen, pflegerischen und medizinischen Versorgung im Wohnumfeld
- Absolvierung der Phase II (stationär oder ambulant)

3. Erfüllung der Zuweisungskriterien zur ambulanten kardiologischen Rehabilitation

- Zustand nach akutem Koronarsyndrom (STEMI)
- Zustand nach Bypassoperation
- Zustand nach anderen Operationen am Herzen und an den großen Gefäßen
- Zustand nach Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation
- Chronische Belastungsherzinsuffizienz (NYHA-Stadium II, III)
- Zustand nach akutem Koronarsyndrom (NSTEMI)
- Zustand nach PCI
- Stabile koronare Herzkrankheit
- Pulmonale Hypertonie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (Claudicatio intermittens)
- Prävention bei motivierbaren Hochrisikopatienten
- Zustand nach elektrophysiologischer Intervention
- Zustand nach Implantation eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators
- Hämodynamisch stabile Arrhythmie
- Zustand nach anhaltender Kammer tachykardie oder nach Herzstillstand

4. Risikoprofil

In mindestens 3 der 6 Risikokategorien ist ein oder sind beide Rehabilitationsziele am Ende der Phase II nicht erfüllt (außerhalb des Zielbereichs):

- Kategorie 1: Leistungsfähigkeit < 100 % des tabellarischen Sollwertes
- Kategorie 2: Systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg
- Kategorie 3: LDL-Cholesterin ≥ 70 mg/dl (Patient mit sehr hohem Risiko) bzw. ≥ 100 mg/dl (Patient mit hohem Risiko) und/oder Triglyzeride ≥ 150 mg/dl
- Kategorie 4: Nüchtern-Blutzucker ≥ 110 mg/dl und/oder HbA1c $\geq 7\%$ (bzw. ≥ 53 mmol/mol)
- Kategorie 5: BMI ≥ 25 und/oder Bauchumfang ≥ 102 cm bei Männern bzw. ≥ 89 cm bei Frauen
- Kategorie 6: Raucher

5. Motivation

Interesse an weiterführenden Rehamaßnahmen

6. Einwilligung zur Studienteilnahme

Unterschiedene Einwilligungserklärung

7. Wohnort

Phase-III-Gruppe: Raum Krems, Linz, Wels, Graz, Bruck a. d. Mur, Salzburg, Feldkirch

Kontrollgruppe: bevorzugt Ballungsräume ohne Phase-III-Rehabilitation in ganz Österreich

Tabelle 2: Ausschlusskriterien**1. Wohnort**

- Für alle Studienteilnehmer: Wien, Innsbruck, Klagenfurt, Steyr
- Für die Kontrollgruppe zusätzlich: Raum Krems, Linz, Wels, Graz, Bruck a. d. Mur, Salzburg, Feldkirch

2. Absolute und relative Kontraindikationen für eine ambulante kardiologische Rehabilitation

- 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
- Fehlende Therapiemotivation
- Akute oder dekompensierte Krankheitszustände (z. B. Leberinsuffizienz, floride Infektionskrankheiten, unbehandelte hormonelle Entgleisungen)
- Laufende Chemo- bzw. Strahlentherapie (oder andere belastende und zeitintensive Therapieformen)
- Massive Inkontinenz
- Manifeste Drogen- und Alkoholabhängigkeit
- Dialysepatienten
- Malignome
- MRSA-Träger
- Gravidität
- Ein in relevantem Ausmaß herabgesetztes Kommunikationsvermögen (z. B. fehlendes Sprachverständnis, Taubheit), sodass ärztliche Anordnungen nicht zweifelsfrei verstanden, Auskünfte zur persönlichen Befindlichkeit nicht eindeutig gegeben werden können und Schulungen/psychotherapeutische Gespräche nur sehr erschwert oder gar nicht durchführbar sind)
- Eine nicht ausreichende diagnostische Abklärung

3 (Alter, planmäßige Beendigung Phase II, Inanspruchnahme- und Zuweisungskriterien) erfüllen, werden im Rahmen der Abschlussuntersuchung Ende Phase II auf die Erfüllung der Einschlusskriterien 4–6 (ungünstiges Risikoprofil, Motivation, Einwilligung zur Studienteilnahme) gesichtet. Abschließend erfolgt die „Gruppeneinteilung“ nach dem Wohnort.

Studienendpunkte**Primärer Studienendpunkt**

Als primärer Studienendpunkt wird die Veränderung der Anzahl nicht erfüllter, beim Einschluss der Patienten berücksichtigter, einzelner Rehabilitationsziele im Gruppenvergleich betrachtet. Für den systolischen und diastolischen Blutdruck, LDL-Cholesterin und Triglyzeride, Blutzucker und HbA1c, den Bauchumfang und den Raucherstatus, werden dabei die Werte außerhalb des Zielbereichs zum Nachbeobachtungszeitpunkt summiert. Für BMI und Leistungsfähigkeit werden zusätzlich zur Zielerreichung bei Patienten, deren Werte zu beiden Messzeitpunkten außerhalb des Zielbereichs liegen, eine Veränderung des Körpergewichts um mindestens $\pm 5\%$ bzw. eine Veränderung der Leistungsfähigkeit um mindestens $\pm 10\%$ des tabellarischen Sollwertes (Ergometrie) berücksichtigt.

Sekundäre Studienendpunkte

Als sekundäre Endpunkte der Studie werden, neben dem Gruppenvergleich der einzelnen o. g. klinischen Parameter und Laborwerte, Angst/Depressivität (HADS), Lebensqualität (MacNew, EQ-5D), Medikation (Patient versorgt mit: ASS

Operationalisierung des Patienteneinschlusses

Alle Patienten, die im Einschlusszeitraum eine stationäre oder ambulante Phase II in einem der 14 teilnehmenden Rehabilitationszentren (Tab. 3) beenden, sollen konsekutiv nach Erfüllung der Einschlusskriterien/Abwesenheit von Ausschlusskriterien „gescrönt“ werden. Nur Patienten, welche keine Ausschlusskriterien aufweisen und die Einschlusskriterien 1–

Tabelle 3: Teilnehmende Rehabilitationseinrichtungen

Stationäre Rehabilitationszentren	Ambulante Rehabilitationszentren
– SKA-RZ Bad Tatzmannsdorf der PVA – SKA-RZ St. Radegund der PVA – SKA-RZ Großgmain der PVA – Reha-Zentrum Kurhaus Austria der BVA, Bad Schallerbach – Herz-Kreislauf-Zentrum Großgerungs der Herz-Kreislauf-Zentrum Groß Gerungs GmbH – Reha-Klinik Montafon der VAMED-Gruppe, Schruns	– Institut für Präventiv- und angewandte Sportmedizin (IPAS) des Landeskrankenhauses Krems – Cardiomed kardiologische Rehabilitationseinrichtung, 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, Bruck a. d.M – Ambulatorium Nord, Salzburg – Institut für Sportmedizin des Landes Salzburg, Salzburg – Reha-Sport-Institut, Feldkirch

SKA-RZ: Sonderkrankenanstalt-Rehabilitationszentrum; PVA: Pensionsversicherungsanstalt; BVA: Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter

u./o. Clopidogrel, Betablocker, ACE-Hemmer/A-II-Rezeptorblocker, Statin), Gesamtmortalität, Re-Eventrate/kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, Krankenstandstage bei Erwerbstätigen, Neupensionierungsrate bei zuvor Erwerbstätigen, neuerliche Rehabilitationsmaßnahmen, sowie der PROCAM- bzw. ESC-Risikoscore berücksichtigt.

Maßnahmen

Phase-III-Patienten nehmen ergänzend zu den routinemäßigen ärztlichen Kontrollen im niedergelassenen Bereich durch den jeweiligen behandelnden Hausarzt/Internisten an einer Phase-III-Rehabilitation teil. Diese dauert durchschnittlich 9 Monate und umfasst 67,5 Therapieeinheiten. Eine Therapieeinheit entspricht 50 Minuten Nettotherapiezeit (bzw. 2 Trainingseinheiten à 25 Minuten Nettotherapiezeit). 4,5 Einheiten entfallen auf sogenannte „nicht-therapeutische Einheiten“ à 50 Minuten für die Erst-, Zwischen- und Abschlussuntersuchung, die entsprechende Diagnostik, die Evaluation des Rehabilitationserfolges und die Dokumentation. Die Therapieintensität beträgt mindestens 2 Therapieeinheiten/Woche. Kontrollgruppenpatienten nehmen an keinem Phase-III-Programm teil. Die laufende ärztliche Kontrolle erfolgt routinemäßig im niedergelassenen Bereich durch den jeweiligen behandelnden Hausarzt/Internisten. Die einzige Maßnahme, die ausschließlich studienbezogen durchgeführt wird, ist die Fragebogenerhebung zu Studienbeginn und -ende.

Methoden der Datenerhebung

Sowohl die Erhebung der Basischarakteristika zu Studienbeginn als auch die Erhebung der Ergebnisparameter am Studienende erfolgt mittels Erhebungsbögen. Die routinemäßig erhobenen klinischen Parameter (z. B. Blutdruck, Blutfette- und -zucker, BMI etc.) werden (studienpezifisch standardisiert) im Arztbogen dokumentiert. In den Patienten-Erhebungsbogen wurden standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Ängstlichkeit/Depressivität (HADS-D) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (generisch: EQ-5D, indikationsspezifisch: MacNew) integriert. Zu Studienbeginn werden beide Bögen im Rehabilitationszentrum ausgefüllt. Am Ende des Beobachtungszeitraumes werden beide Erhebungsbögen den Patienten postalisch zugeschickt. Der Arztbogen wird vom behandelnden Internisten bzw. alternativ in einem sozialversicherungseigenen Ambulatorium im Rahmen einer für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko üblichen Routinekontrolle ausgefüllt.

Fallzahlberechnung

Als Grundlage für die Berechnung des Stichprobenumfangs wurden die Daten der insgesamt 1294 Patienten der retrospektiven Studie [4] herangezogen, von welchen 982 Patienten am Ende der Phase II mindestens 3 der 6 Risikokategorien „nicht erfüllt“ hatten (mangels Datenverfügbarkeit wurde der Raucheranteil mit 30 % der Patienten geschätzt). Ende Phase II hatten diese Patienten im Mittel 4,65 offene (Einzel-)Rehabilitationsziele.

Als Gruppenunterschied (18 Monate nach Phase-II-Ende) wurde in Folge eine verallgemeinerte Odds Ratio von 1,8 angenommen. Die Prozentsätze der Kontrollgruppe orientieren sich dabei an den o. g. Daten der retrospektiven Studie (Kontrollgruppenpatienten in [4]) wobei angenommen wurde, dass sich diese bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nicht verändern. Auf Basis dieser Kontrollgruppenprozentsätze und dem angenommenen Odds Ratio von 1,8 wurden die erwarteten Prozentsätze für die Phase-III-Gruppe berechnet. Bei konventionell gewählter Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, einer Mindest-Teststärke von 80 % und einem angenommenen Odds Ratio von 1,8 beträgt die erforderliche Mindestzahl an auswertbaren Patienten pro Gruppe 150. Wenn die Ergebnisse den angenommenen Prozentsätzen entsprechen, würden die Mittelwerte offener Rehabilitationsziele zum Nachbeobachtungszeitpunkt in der Kontrollgruppe 4,65 und in der Phase-III-Gruppe 4,33 betragen, und somit ein Mittelwertsunterschied von 0,32 offenen Rehabilitationszielen nachweisbar sein.

Um Daten von mindestens 150 Patienten je Gruppe nach einem erwarteten maximalen Drop-out von gesamt 33 % der Patienten (mit Phase III 25 %, ohne Phase III 40 %) zur Analyse zur Verfügung zu haben, werden 200 Phase-III-Patienten und 250 Kontrollgruppenpatienten in die Studie eingeschlossen. Die 14 teilnehmenden Rehabilitationszentren rekrutieren Studienpatienten anteilmäßig, d. h. auf Basis ihrer Versorgungswirksamen Bettenäquivalente (stationäre Zentren je 25–100 Patienten, AGAKAR-Zentren jeweils ca. 10 Patienten).

Statistische Methoden

Die primäre Endgröße ist die personenbezogene Veränderung der Anzahl nicht erfüllter Rehabilitationsziele. Die Haupthypothese wird mittels eines stratifizierten Wilkoxon-

Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz geprüft. Stratifiziert wird anhand eines kategorisierten Propensity-Scores, wobei 5 etwa gleich große Propensity-Kategorien gebildet werden sollen. Als potenzielle Confounder, die nicht durch Differenzbildung kontrollierbar sind, werden Alter, Geschlecht, Schul- und Berufsbildung, Berufsstand, (Reha-) Diagnose, gesundheitlicher Allgemeinzustand, Art der Phase-II-Rehabilitation (ambulant/stationär), Motivation, Einschlusszeitpunkt und Wohnortgröße erachtet und deshalb zur Bildung des Propensity-Scores herangezogen. Die Gewichtung der Confounder im Propensity-Score wird anhand einer logistischen Regression der Gruppenzuordnung auf die potenziellen Confounder ohne Einführung von Interaktionstermen vorgenommen. Dabei werden Motivation, log (Alter), Einschlusszeitpunkt, Schulbildung (ordinal), Berufsbildung (ordinal), Allgemeinzustand und log (Wohnortgröße) als numerische, approximativ intervallskalierte, Geschlecht, Berufsstand, Art der Phase II und Diagnose als kategorielle Merkmale behandelt.

Für die Haupthypothese wird die Gruppenzuordnung in Annäherung an das Intention-to-treat-Konzept entsprechend der oben dargestellten Definition vorgenommen (wobei ein Patient erst nach Antritt der Phase III als Phase-III-Gruppenpatient gilt, die Antragstellung alleine ist nicht ausreichend).

Fehlende Einzelwerte der Abschlussuntersuchung werden dem Median der Gruppe entsprechend ersetzt. Bei verstorbenen Patienten wird die Gesamtveränderung durch den unteren (d. h. schlechteren) Quartilwert der Gruppe ersetzt.

Sensitivitätsanalysen mit Gruppenzuordnung „per protocol“ und multivariate Imputation fehlender Werte werden zusätzlich, aber ohne Einfluss auf die Prüfung der Haupthypothese durchgeführt.

Alle weiteren Analysen sind als explorativ zu verstehen, werden hier nur exemplarisch genannt und dürfen daher auch *a posteriori*, im Rahmen der Analyse entstehende Zusatzfragestellungen berücksichtigen. Sowohl Fragestellungen zum Zusammenhang der Dauer und Intensität der Phase III mit der Wirkung, als auch des Einflusses der Motivation sollen untersucht werden. Ebenso soll versucht werden, subgruppenspezifische Wirksamkeitsunterschiede darzustellen, wobei diese aufgrund der Rahmenbedingungen zweifellos nur als hypothesengenerierende Hinweise interpretierbar sein werden. Weiters sollen Studienabbrecher charakterisiert werden. Aufgrund des Studiendesigns ist eine Auswertung nach Zentren („Erfolgsbeurteilung einzelner Leistungserbringer“) nicht zulässig.

Die Rekrutierung der Teilnehmer wird nicht formal durch zentralen Patienteneinschluss oder andere zwingende Vorgaben stratifiziert. Es wird aber jedem Zentrum zur Orientierung ein Rekrutierungsziel vorgegeben. Angestrebt wird, dass jedes Zentrum etwas mehr Kontroll- als Phase-III-Patienten einbringt. Da die Haupthypothese über einen individuellen Längsschnitt-Vergleich operationalisiert wird, erscheint eine Stratifizierung nicht erforderlich.

Es wird keine Zwischenauswertung der Daten erfolgen.

Datenmanagement und Qualitätssicherung

Der Studienzentrale (HVB) werden zu Studienbeginn Arzt- und Patientenfragebögen von den an der Studie teilnehmenden Rehabilitationseinrichtungen übermittelt. Sechs Wochen vor Ende des Beobachtungszeitraumes werden den Studienteilnehmern von der Studienzentrale die Nachbeobachtungs-Fragebögen zugesandt, welche anschließend ausgefüllt an diese retourniert werden. Dem LBI-HTA werden ausschließlich die auswertungsrelevanten, pseudonymisierten Daten übermittelt. Die Datensammlung erfolgt mittels standardisierter Fragebögen. Eine Datenqualitätsprüfung im Sinne einer Validierung der von Ärzten/Patienten getätigten Informationen ist nicht geplant.

Ethische Aspekte, Therapiesicherheit, Patienteninformation

Die Phase-III-Rehabilitation wird an einigen Standorten in Österreich bereits angeboten und (teilweise) von den entsprechenden Sozialversicherungsträgern erstattet. Es sind keine negativen Auswirkungen auf die an der Studie teilnehmenden Patienten zu befürchten. Nach (ordnungsgemäßer oder vorzeitiger) Beendigung der Studie werden Patienten ohne spezifische Maßnahmen in die Routineversorgung (Hausarzt/Internist) entlassen.

Das Studienprotokoll wurde bei 6 regionalen Ethikkommissionen (EK; Niederösterreich, Oberösterreich, Salzburg, Vorarlberg, Steiermark und Burgenland) eingereicht. In 2 Bundesländern wurde eine Begutachtung der Studie durch die regionale Ethikkommission nicht für notwendig erachtet. Die positiven Voten der restlichen Ethikkommissionen wurden im März/April 2012 erteilt. Die Patienteninformation/Einwilligungserklärung wurde auf Basis der Vorlage der Ethikkommissionen Österreichs erstellt (<http://www.ethikkommissionen.at/>).

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie sollen sowohl Kostenträgern als auch Leistungserbringern als rationale Entscheidungsgrundlage für weitere Investitionen im Versorgungssegment der ambulanten kardiologischen Rehabilitation dienen. Daher müssen die Ergebnisse klar und eindeutig interpretierbar, die Methodik transparent und die der Untersuchung zugrundeliegende Stichprobe relevant und repräsentativ sein.

Grundsätzlich wäre bei Fragestellungen der Wirksamkeit eine randomisierte, kontrollierte Studie allen anderen Studienformen überlegen. Obwohl die Wirksamkeit der spezifischen Form der Phase-III-Rehabilitation nicht nachgewiesen ist, und eine Teilnahme an einer Studie immer freiwillig erfolgt, musste bereits zu Beginn der Studienplanung aufgrund rechtlicher Rahmenbedingungen (die Phase-III-Rehabilitation wird von Sozialversicherungsträgern bereits bewilligt/erstattet und könne Patienten daher nicht vorenthalten werden) davon Abstand genommen werden.

Der nun geplante Patienteneinschluss in die Beobachtungsstudie soll sich einem randomisierten Studiendesign möglichst annähern und einen potenziellen Selektionsbias verringern. Sofern alle Patienten nach den gleichen Kriterien in die Studie eingeschlossen werden, entspricht die abschließende zufällige „Gruppeneinteilung“ aufgrund des Wohnortes einer „natürli-

chen Randomisierung“. Da es in der retrospektiven Studie Hinweise darauf gab, dass Patienten, die eine Phase III absolvieren (und meist bereits die Phase II ambulant durchgeführt haben) am Ende der Phase II „gesünder“ als die Vergleichsgruppe aus der stationären Rehabilitation ohne anschließender Phase III waren, soll der Einschluss von Patienten mit ungünstigem Risikoprofil gewährleistet, dass sich Patienten, welche in ambulanten oder stationären Rehabilitationszentren rekrutiert werden, hinsichtlich ihres Risikoprofils möglichst wenig voneinander unterscheiden. In beiden Gruppen wird der Großteil der Patienten – wie in Österreich üblich – die Phase-II-Rehabilitation stationär absolviert haben, und damit eine mögliche Verzerrung hinsichtlich eines größeren Anteils von Patienten mit ambulanter Phase II in der Patientengruppe mit anschließender Phase III, wie sie in reinen Beobachtungsdaten auftritt, vermieden werden. Der möglicherweise wichtigste Confounder, die Motivation, soll durch den ausschließlichen Einschluss prinzipiell an weiterführenden Rehabilitationsmaßnahmen interessierter Patienten minimiert werden. Nur wenn sich die Gruppen nicht schon zu Studienbeginn bezüglich ihrer Chancen auf Veränderung unterscheiden, sind mögliche Unterschiede zwischen Phase-III-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern am Ende der Studie interpretierbar.

Da es sich bei der geplanten Studie nicht um eine „klinische Studie“, sondern eine „nicht-interventionelle Studie“ handelt, können (und sollen) nicht alle Untersuchungsbedingungen für den Studienzweck vereinheitlicht werden. Die Kostenträger werden jedoch ersucht, Studienteilnehmern statt des derzeit je nach Kostenträger unterschiedlichen 6–12-monatigen Phase-III-Programms möglichst eine einheitliche, 9-monatige Phase-III-Rehabilitation zu bewilligen. Weiters werden die Untersucher gebeten, die Ergometrie bei Studienpatienten zu Studienbeginn und -ende nach dem „12/12/1-“ oder dem „25/25/2-“ (Anfangsbelastung/Leistungssteigerung/Minutenintervall-) Protokoll durchzuführen, wodurch eine gewisse Vergleichbarkeit der in der Praxis angewendeten unterschiedlichen Ergometrieprotokolle gewährleistet werden soll.

Im Vorfeld der Protokollerstellung [8] wurde eine Vielzahl an Powerberechnungen für mögliche Studienendpunkte durchgeführt, um unter den gegebenen Rahmenbedingungen (Restriktionen der maximalen Beobachtungszeit aufgrund der Vertragsdauer, Beschränkung des Stichprobenumfangs aufgrund der begrenzten Phase-III-Kapazitäten und der für die Studie aufgetragenen finanziellen Mittel) realistische, nachweisbare Gruppenunterschiede darzustellen.

Von einigen Endpunkten wie der kardiovaskulären Mortalität, der Re-Eventrate (oder deren Kombination) musste trotz der hohen patienten- und gesundheitspolitischen Relevanz als primärer Endpunkt abgesehen werden, da sie aus den o. g. Gründen nicht die ausreichende Aussagekraft erzielen würden (eine annehmbare statistische Teststärke könnte nicht erreicht werden). Andere potenzielle Endpunkte, bei welchen das Darstellen von Unterschieden prinzipiell möglich wäre (z. B. Verringerung des Raucheranteils, Reduktion des systolischen Blutdrucks) erschienen als einzelnes, primäres Erfolgskriterium für die Phase-III-Rehabilitation nicht ausreichend. Weitere potenzielle Endpunkte bedürften einer nicht zu erwartenden (da Ziele meist Ende Phase II bereits erfüllt,

z. B. Angst/Depressivität) und/oder unrealistischen Verbesserung (Lebensqualität statt der angestrebten + 0,5 Punkte um > + 7,7 Punkte), um statistische Signifikanz zu erzielen. Der nun verwendete kombinierte, primäre Endpunkt stellt einen Surrogatparameter eines umfassenden Rehabilitationsprogramms dar. Um die Nachvollziehbarkeit und Interpretation des Studienergebnisses zu erleichtern, soll mit Ausnahme des BMI und der Leistungsfähigkeit, wo auch prozentuelle Veränderungen im Beobachtungszeitraum berücksichtigt werden, bewusst die „Zielerreichung ja/nein“ als Beurteilungsgrundlage verwendet und keine Gewichtung der Einzelziele vorgenommen werden. Den in der Studie nachweisbaren Mittelwerts-Unterschied zwischen den Gruppen von 0,32 nicht erfüllten Rehabilitationszielen kann man sich stark vereinfacht/anschaulich als ungefähr ein Drittel der Phase-III-Patienten mit einem zusätzlich erfüllten Ziel gegenüber keiner Veränderung in der Kontrollgruppe vorstellen. Da die Differenz der Veränderungen Grundlage der Beurteilung ist, wird eine „Verbesserung“ in der Phase-III-Gruppe jedoch nicht zwingend vorausgesetzt. Auch ein Gruppenunterschied aufgrund einer „Verschlechterung“ der Kontrollgruppe bei gleichbleibender Phase-III-Gruppe ist daher nachweisbar, was dem Gedanken der „Stabilisierung der in der Phase II erzielten Effekte“ in der Phase III entspricht.

Der Patienteneinschluss begann im September 2012 und soll mit Mai 2013 beendet sein. Die Nachbeobachtungszeit ist daher zwischen März und Dezember 2014 erreicht. Bei Einhaltung dieses Zeitplans ist nach der Datenauswertung im September 2015 mit dem Endbericht zu rechnen. Dieser Endbericht mit den gesamten Studienergebnissen wird als HTA-Projektbericht auf dem Dokumentenserver des LBI-HTA (<http://eprints.hta.lbg.ac.at>) zum kostenfreien Download verfügbar sein.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Heran B, Chen J, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (7).
- Grande G, Schott T, Badura B. Ergebnisorientierte Evaluation kardiologischer Rehabilitation. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 1996; 4: 335–48.
- Vom Orde A, Schott T, Iseringhausen O. Behandlungsergebnisse der kardiologischen Rehabilitation und Kosten-Wirksamkeits-Relationen. Ein Vergleich stationärer und ambulanter Versorgungsformen. Rehabilitation 2002; 41: 199–229.
- 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 2010; Nr. 31a. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, 2010.
- Piso B, Gyimesi M, Tüchler H. Ambulante Kardiologische Rehabilitation. Teil 3b: Retrospektive Kohortenstudie (mit/ohne Phase-III-Rehabilitation) – Anwendung des Auswertungskonzepts. HTA-Projektbericht 2010; Nr. 31b. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, 2010.
- 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. J Kardiologie 2008; 15: 298–309.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The 5th Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol 2012; 19: 585–667.
- Piso B, Tüchler H. Ambulante kardiologische Rehabilitation Teil IV: Optionen zur Durchführung einer prospektiven Studie. Decision Support Document 2011; Nr. 048. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Wien, 2011.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung