

# Projekt 17001

# Abschlussbericht

## **Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation:**

Effekte auf Mortalität, Erwerbsstatus, Rente, Risikofaktoren  
und (erneute) kardiologische Rehabilitation

- Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Studien

Wissenschaftliche Studienleitung:

Dr. rer. medic. Claudia Pieper<sup>1</sup> & Dr. med. Wolfgang Mayer-Berger<sup>2</sup>

Projektdurchführung: Dr. rer. medic. Sarah Schröer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE)  
Universitätsklinikum Essen, Hufelandstrasse 55, 45122 Essen

<sup>2</sup>Klinik Roderbirken, Roderbirken 1, 42799 Leichlingen

30.06.2020

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	3
2. Einleitung und Stand der Forschung .....	4
3. Ziel des Vorhabens und Forschungsfragen .....	5
4. Methodik .....	6
4.1 Studiendesign .....	6
4.2. Kollektiv .....	6
4.3. Fallzahlplanung .....	9
4.4. Datenerhebung, Erhebungsinstrumente, Arbeitsschritte .....	9
4.5. Statistische Analysen.....	11
5. Projektverlauf .....	12
6. Ergebnisse und Diskussion.....	13
6.1. Deskriptive Beschreibung der Stichprobe .....	13
6.2. Analysen zu den primären Forschungsfragen .....	19
6.3 Explorative Analysen zu sekundären Forschungsfragen.....	28
7. Überlegungen zur Umsetzung der Ergebnisse und Ausblick .....	33
8. Erfolgte oder geplante Publikationen und Präsentationen.....	35
Publication bibliography .....	35

## 1. Zusammenfassung

In der Klinik Roderbirken wurden die drei randomisierten kontrollierten klinischen Studien

- „Verbesserung des sozialmedizinischen Verlaufs durch Intervall-Rehabilitation bei koronarer Herzkrankheit mit krankheitsrelevanter psychosozialer Komorbidität (SINKO)“ (Mayer-Berger und Wissen 2019)
- „Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch Anschlussheilbehandlung und anschließender konzeptintegrierter Nachsorge (SeKoNa)“ (Mayer-Berger et al. 2014) und
- „Optimierung der Akzeptanz und Compliance von Viniyoga bei Hypertoniepatienten in und nach der stationären Rehabilitation (Optihyp)“ (Schröder et al. 2019)

durchgeführt.

Diese drei durch refonet geförderten Studien zur Nachhaltigkeit von Rehabilitationsergebnissen ergaben, dass kardiologische Rehabilitanden von Nachsorgeprogrammen profitieren. Dennoch fehlten bislang Informationen über den langfristigen Verlauf von Mortalität, Morbidität und Erwerbs- bzw. Rentenstatus basierend auf einer großen Patientenzahl. Daher war es Ziel des hier beschriebenen Projektes mit meta-analytischen Methoden studienübergreifend zu untersuchen, ob und in welchem Maß Nachsorge die Mortalität, das Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse und den Erwerbs- bzw. Rentenstatus von Patienten nach einer kardiologischen Rehabilitation nachhaltig beeinflussen kann. Dazu wurden die Daten der drei einzelnen Studien in Form einer „Pooling Studie“ zusammengefasst. Aus SINKO (N= 253), SeKoNa (N = 600) und OptiHyp (N = 228) ergab sich dadurch eine Gesamtkohorte von  $N_{\text{gesamt}} = 1.081$ . In allen Studien wurden klinische Laborparameter, Anamnesedaten, soziodemographische Daten, diverse Fragebögen zur Lebensqualität, Risikoprofile usw. erhoben. Im Rahmen einer Follow-up-Erhebung wurden Mortalität, sozialmedizinischer Status und die erneute Inanspruchnahme rehabilitativer Leistungen jeweils drei Jahre nach der Entlassung zwischen Nachsorge-Teilnehmer/-innen und Patient/-innen in der Standardversorgung verglichen.

Ergänzend wurden die erhaltenen Ergebnisse mit den Daten zur Mortalität und dem Erwerbs- bzw. Rentenstatus aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Mithilfe des vorliegenden Risikoprofils (PROCAM-Score) wurde hierzu eine Stichprobe aus den Kohorten der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie herangezogen.

## **2. Einleitung und Stand der Forschung**

Drei klinische Studien, die im Studienzentrum Roderbirken zur Untersuchung der Nachhaltigkeit von Rehabilitationsergebnissen in der kardiologischen Reha-Nachsorge (Mayer-Berger et al. 2014; Schröder S et al. 2019) durchgeführt wurden, ergaben, dass Rehabilitanden in Bezug auf unterschiedliche Studienendpunkte von Nachsorgeprogrammen profitieren.

„Nachsorge“ im Anschluss an eine stattgehabte Rehabilitation erfolgt in unterschiedlichen Formen. Angebotene Interventionen variieren von persönlichen Gesprächen am Telefon oder in Gruppen, in Email- bzw. SMS-Kontakten oder als Gruppen-Internet-Chat. Das Telefon als Nachsorgemedium findet häufig Verwendung. Dabei zeigt die telefonische Nachsorge in den unterschiedlichsten Reha-Bereichen positive Effekte. In einem Projekt wurden Adipositas-Patienten nach ihrem stationären Aufenthalt sechs Monaten lang telefonisch kontaktiert. Die körperliche Aktivität der Patienten mit telefonischer Nachsorge wurde dabei stärker gesteigert als die in der Kontrollgruppe ohne Nachsorge (Ströbl et al. 2013). Bei Tripp et al wurden onkologische Patienten ebenfalls telefonisch nachbetreut. Bei diesen Patienten konnte eine stärkere Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag festgestellt werden als bei Patienten einer Kontrollgruppe (Tripp et al. 2011). Weitere Beispiele für Studien mit positiven Ergebnissen zugunsten telefonischer Nachsorge kommen aus dem Suchtbereich und der kardiologischen Rehabilitation (Mensing et al. 2007)

Auch die Rückkehr ins Erwerbsleben kann durch diese Form der Nachsorge unterstützt werden (Vogel et al. 2017). Eine aktuelle Studie, bei der die telefonische Nachsorge zwar positive Effekt erreicht, diese jedoch nicht halten konnte, begründen die Autoren selbst dies mit der vergleichsweise geringen Häufigkeit und Dauer der Telefongespräche in der Intervention (Hass et al. 2017).

Es existiert eine Vielzahl der Studien, die zeigen, dass Nachsorge – in verschiedenen Formen und Rehabilitationsbereichen – wirksam sein kann. Offene Fragen und aufgedeckte Schwachstellen, wie eine unterschiedliche Wirkung bei Männern und Frauen (Mittag et al. 2006) bieten allerdings auch Ansätze für weitere Forschung. Ebenso fehlen – ungeachtet der wissenschaftlichen und auch wirtschaftlichen Bedeutung der Fragestellung – belastbare Erkenntnisse zu einer unterstützenden postrehabilitativen Nachsorge auf Basis größerer Stichproben. Bisher vorhandene Erkenntnisse stützen sich auf die Ergebnisse der hier erwähnten kleineren Studien. Robustere Evidenz – welche ihrerseits wichtige Impulse für die Rehabilitationspraxis geben kann – ist basierend auf der aktuellen Studienlage nicht vorhanden.

### 3. Ziel des Vorhabens und Forschungsfragen

Ziel war es, belastbare Erkenntnisse über den nachsorgeassoziierten postrehabilitativen Verlauf in Bezug auf die Mortalität und den beruflichen und sozialen Status der Patienten zu gewinnen.

Vier primäre Forschungsfragen wurden in diesem Zusammenhang untersucht:

- (1) *Hat die Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach der stationären Rehabilitation einen positiven Effekt auf die postrehabilitative Mortalität<sup>1</sup>?*
- (2) *Hat die Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach der stationären Rehabilitation einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (Lebensstil)?*
- (3) *Hat die Nachsorge in einer kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach der stationären Rehabilitation einen positiven Effekt auf den sozialmedizinischen Status<sup>2</sup>?*
- (4) *Hat die Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation einen positiven Effekt auf das Vermeiden einer erneuten kardiologischen Rehabilitation?*

Darüber hinaus gehend wurden folgende sekundäre Fragestellungen explorativ untersucht:

- (5) *Gibt es einen Unterschied zwischen den jüngeren Studien (SINKO und OptiHyp) vs. SeKoNa?*
  - Falls ja: Wirken sich ggf. unterschiedliche Risikoprofile (SES- oder berufsspezifische Faktoren als auch indikationsbezogen) unterschiedlich aus?
- (6) *Wie unterscheidet sich diese klinische Stichprobe von einer Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung mit vergleichbarem Risikoprofil hinsichtlich Mortalität und sozialmedizinischen Status?*
  - Identifizierung des „Reha-Nutzens“ durch Vergleich von Rehabilitanden und Nicht-Rehabilitanden (Stichwort Reha vor Rente).
  - Die Inanspruchnahme einer medizinischen Rehabilitation ist nicht für alle Bevölkerungsgruppen gleich realisiert.

Mit Blick auf die Erkenntnisse aus den bereits durchgeführten Studien wurde die Arbeitshypothese aufgestellt, dass der postrehabilitative Verlauf – abgesehen von sozioökonomischen, arbeitsplatzbedingten, umwelt- und sozialkontextabhängigen Umständen – auch von der Nachsorge positiv beeinflusst wird.

---

<sup>1</sup> Stichtag: 3 Jahre nach Ende der Rehabilitation (Entlassungsdatum)

## 4. Methodik

### 4.1 Studiendesign

Da aus allen drei Einzelstudien umfangreiche Daten auf Individualebene zur Verfügung stehen, konnte das Forschungsanliegen als „gepoolte Reanalyse“ (= auch: *Individual Patient Data Meta-Analysis* IPD-MA, *Meta-Analyse von Individualdaten*) untersucht werden (Tudur Smith et al. 2016). Zum Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung wurde die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR-Studie)<sup>2</sup> herangezogen.

### 4.2. Kollektiv

Die „Pooling Studie“ fasst die Probanden/-innen aus den Studien SINKO (N=253), SeKoNa (N=600) und OptiHyp (N=228) in einem Kollektiv zusammen (N<sub>gesamt</sub>=1.081, s. Tab.1).

**Tab 1: Fallzahlen der Studien**

Patienten	SINKO		Sekona		Optihyp	
	M	W	M	W	M	W
<b>gesamt</b>						
<b>N</b>	211 (83%)	42 (17%)	534 (89%)	66 (11%)	228 (100%)	0 (0%)
<b>1081</b>	253		600		228	
gesamt	K	I	K	I	K	I
<b>N</b>	126 (50%)	127 (50%)	329 (55%)	271 (45%)	113 (49%)	115 (51%)
<b>1081</b>	253		600		228	

*M=männlich, W=weiblich, K=Kontrollgruppe, I=Interventionsgruppe*

Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte klinische Studien, in denen Laborparameter, Anamnesedaten, soziodemographische Daten, diverse Fragebögen zur Lebensqualität, Risikoprofile usw. erhoben wurden (s. Tab. 2).

**Tab 2.: Untersuchte Studienendpunkte in den Studien**

	SINKO	SeKoNa	OptiHyp
<i>Klinik (Labor, Anamnese, Medikation, EKG)</i>	+	+	+
<i>Soziodemographie</i>	+	+	+
<i>Lebensstil</i>	+	+	+
<i>SF12</i>	+	-	+
<i>ERI</i>	+	-	-
<i>JCQ</i>	+	-	-
<i>SIBAR</i>	+	-	-
<i>HADS</i>	+	+	-
<i>EUROQUOL</i>	-	+	-
<i>PAREMO</i>	-	-	+

<sup>2</sup> Die HNR-Studie wurde im Jahr 1999 als erste große epidemiologische Studie im Ruhrgebiet initiiert und umfasst insgesamt 4814 Personen. Seitdem werden in regelmäßigen Abständen ausführliche medizinische Untersuchung und Befragungen durchgeführt, um festzustellen, welche spezifische Rolle genetische, soziale, psychosoziale und umweltbedingte Faktoren bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen [Heinz Nixdorf Recall Studie].

In jeder Studie wurden Programme zur Reha-Nachsorge (Intervention) mit den Standardbedingungen der kardiologischen Rehabilitation (Kontrolle) verglichen:

- SINKO:
  - Intervention: Intervall-Rehabilitation ca. 6 Wochen bis 6 Monate nach der Anschlussheilbehandlung mit psychosozialer therapeutischer Schwerpunkt sowie dann folgender 1/4-jährlicher telefonischer Nachbetreuung für 24 Monate
  - Kontrollgruppe: Empfehlung einer ambulanten psychotherapeutischen Betreuung bzw. psychiatrischen Diagnostik und Therapie
- SeKoNa:
  - Intervention: telefonische Reminder nach 3-wöchiger stationärer Rehabilitation (monatlich in den ersten drei Monaten, danach 3-monatlich bis Studienende nach 36 Monaten) und 1-tägige, ambulante Nachschulung im Studienzentrum 6 Monate nach Ende der Rehabilitation
  - Kontrollgruppe: „usual care“
- OptiHyp:
  - Intervention: intensiviertes poststationäres Nachsorge-Programm mit telefonischer Nachbetreuung nach 1, 2, 3, 6, 9, 12 Monaten (20 Minuten Dauer) und einem Follow up-Treffen nach 6 Monaten nach Ende der Rehabilitation (strukturierter Tagesplan mit Yoga-Trainingseinheit)
  - Kontrollgruppe: keine weiteren Maßnahmen

Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils zufällig durch Randomisierung:

- SINKO: Randomisierung durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in einen der beiden Studienarme. Hierzu wurde nach Einschluss des jeweiligen Patienten in die Studie, auf dem Fax Weg, dessen Teilnehmernummer an das Koordinierungszentrum gesendet, welches dann an Hand einer vor dem Beginn der Studie erstellten Randomisationsliste den jeweiligen Patienten in eine der beiden Studienarme einteilte.
- SeKoNa: Die Rekrutierung erfolgte anhand des zeitlichen Eingangs der Bögen Einschluss-/ Ausschlusskriterien in die Terminusdisposition in der Klinik Roderbirken, wobei auf allen Stationen sowohl Interventions- als auch Kontrollgruppe rekrutiert werden, um einen strukturellen Bias auszuschließen. Die Verteilung auf beide Gruppen erfolgt gemäß einer durch das Statistikprogramm SAS erstellten Randomisationsliste.
- OptiHyp: Die Randomisierung erfolgt computerprogramm-basiert im IMIBE anhand einer vor Studienbeginn erstellten Randomisationsliste.

Die Auswertung erfolgte in den Originalstudien nach dem Intention-to-treat-Ansatz (ITT), welcher auch für die gepoolte Re-Analyse beibehalten wurde.

Bei allen Originalstudien handelt es sich um Längsschnittstudien. Eine vergleichende Übersicht über die verschiedenen Datenerhebungszeitpunkte der Studien bietet folgende Tabelle (s. Tab. 3):

**Tab 3.: Erhebungszeitpunkte in den Studien**

	<b>SINKO</b>	<b>SeKoNa</b>	<b>OptiHyp</b>
<b>Aufnahme</b>	-	<b>T1:</b> Aufnahme	<b>T1:</b> Aufnahme
<b>Entlassung</b>	<b>T1:</b> Ende der AHB <b>T2:</b> Intervall-Reha (nach 3 Monaten)	-	<b>T2:</b> Entlassung (nach 3 Wochen)
<b>Follow-up</b>	-	<b>T2:</b> nach 6 Monaten	<b>T3:</b> nach 6 Monaten
	-	<b>T3:</b> nach 18 Monaten	<b>T4:</b> nach 12 Monaten
	<b>T9:</b> nach 24 Monaten	<b>T4:</b> nach 24 Monaten	-
	-	<b>T5:</b> nach 60 Monaten	-

Die Teilnehmer/-innen der Studien wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt (s. Tab. 4):

**Tab 4.: Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien**

	<b>SINKO</b>	<b>SeKoNa</b>	<b>OptiHyp</b>
<b>Einschluss</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Koronare Herzerkrankung</li> <li>○ Psychosoziale Komorbidität</li> <li>○ Nicht berentet</li> <li>○ Versicherte DRV Rheinland</li> <li>○ Ausreichende Deutschkenntnisse</li> <li>○ Alter: 18- 58 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Koronare Herzkrankheit</li> <li>○ Versicherte DRV Rheinland</li> <li>○ Alter &lt; 58 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arterielle Hypertonie</li> <li>○ Geschlecht männlich</li> <li>○ Alter: 18-60 Jahre</li> <li>○ Ausreichende sprachliche Kenntnisse</li> </ul>
<b>Ausschluss</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Akute kardiale Dekompensation</li> <li>○ Konsumierende Grunderkrankung.</li> <li>○ Psychotische Störung.</li> <li>○ Akute Suizidalität</li> <li>○ Schwangerschaft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)</li> <li>○ schwere COPD (FEV1&lt;35%)</li> <li>○ respiratorische Globalinsuffizienz</li> <li>○ chronische Entzündung</li> <li>○ konsumierende Erkrankung</li> <li>○ kognitive/sprachliche Einschränkungen</li> <li>○ Verlegung ohne Rückkehr</li> <li>○ mangelnde Mobilität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herzinsuffizienz &gt; NYHA Grad II</li> <li>○ Herzrhythmusstörungen</li> <li>○ Klinisch relevante Lungenerkrankung</li> <li>○ Dialysepflicht</li> <li>○ Operativer Eingriff &lt;4Wochen</li> <li>○ ST-Hebungsinfarkt &lt; 4 Wochen</li> </ul>

### 4.3. Fallzahlplanung

Bei der hier beschriebenen Studie handelt es sich nicht um eine klassische konfirmatorische Studie, da auf die Daten von bereits rekrutierten und randomisierten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen zurückgegriffen wird. Zwar wurden bei diesem Forschungsprojekt vergleichbare Endpunkte betrachtet, jedoch waren diese jeweils für sich definiert. Für die hier beschriebene Forschungsstudie gab es somit keine erneute Fallzahlberechnung.

### 4.4. Datenerhebung, Erhebungsinstrumente, Arbeitsschritte

Untersuchungsgegenstand war, ob und inwieweit Reha-Nachsorge langfristig positive Effekte auf den postrehabilitativen Verlauf hat, gemessen über Mortalität, sozialmedizinischen Status und erneuten Rehabilitationsbedarf. Als angemessenen Zeitraum für eine langfristige Wirksamkeitsbeurteilung wurde eine Dauer von drei Jahren festgelegt. Stichtag war für alle Probanden/innen der individuelle Erhebungszeitpunkt „drei Jahre nach Entlassung“, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Für diesen Stichtag wurde das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen der Endpunkte beurteilt (als binäre Variablen: ja/nein). Darüber hinaus wurde, soweit möglich, das Eintrittsdatum des jeweiligen Endpunktparameters erhoben. Die Endpunkterhebung erfolgte im dritten Quartal des Jahres 2019. Die a-priori festgelegten Endpunkte wurden dazu wie folgt operationalisiert und erhoben (s. Tab. 5):

**Tab 5.: Operationalisierung der Studienendpunkte**

	<i>Definition</i>	<i>Erhebungsweise</i>
<b>Postrehabilitative Mortalität</b>	Aktenkundige Todesfälle (alle Ursachen): <u>Variable MORT</u> → Verstorben (ja/nein) & <u>Variable Todesdatum</u>	Abfrage des Vitalstatus über die Deutsche Rentenversicherung Rheinland, Stichtag: 3 Jahre nach Entlassungsdatum
<b>Kardio-vaskuläres Risiko</b>	Gesundheitsbezogener Lebensstil: → Raucher (ja/nein)	Fragebogen im Follow-Up: aktueller Raucherstatus
<b>Sozial-medizinischer Status</b>	Eingegangener Antrag auf Berentung bei der Deutschen Rentenversicherung Rheinland: <u>Variable RENTE</u> → Berentet (ja/nein) & <u>Variable Renteneintritt</u>	Abfrage des Rentenstatus über die Deutsche Rentenversicherung Rheinland, Stichtag: 3 Jahre nach Entlassungsdatum
<b>Erneute Rehabilitation</b>	Bewilligung einer Rehabilitation bei der Deutschen Rentenversicherung Rheinland mit zugrundeliegenden kardiologischer Diagnose (ICD 10 I00- I99) <u>Variable REHA</u> → Reha (ja/nein) & <u>Variable Rehabilitationsantritt</u>	Abfrage des Reha-Status über die Deutsche Rentenversicherung Rheinland, Stichtag: 3 Jahre nach Entlassungsdatum

Einige Teilnehmer/innen der Originalstudien mussten ganz oder teilweise aus den Analysen ausgeschlossen werden. Die Gründe für einen kompletten Fallausschluss waren:

- Die gleichzeitige Teilnahme an mehr als einer der drei Studien („Doppelte Teilnahme“). Dies betraf insgesamt n=8 Teilnehmer/innen (bzw. n=16 Datensätze)
- Keine Möglichkeit die Follow-up-Daten zu erheben, da das Versichertenkonto beispielsweise „stillgelegt“ wurde oder unter „besonderem Schutz“ stand. Dies betraf insgesamt n=6 Teilnehmer/innen

Darüber hinaus wurden Studienteilnehmer/innen aus Teilen der Auswertung ausgeschlossen, wenn während der Nachbeobachtungszeit ein Wechsel des Rentenversicherungsträgers stattgefunden hatte und einzelne Endpunkte aus diesem Grund nicht über die Routinedaten der DRV Rheinland abgefragt werden konnten. Eine Übersicht über die Häufigkeit von daher rührenden Fehlwerten veranschaulicht folgende Tabelle (s. Tab 6):

**Tab 6: Fehlende Informationen zu den Endpunktparametern in den Studien**

	<b><i>Mortalität</i></b>	<b><i>Rentenstatus</i></b>	<b><i>Rehabilitation</i></b>
<b><i>OptiHyp</i></b>	vollständig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=5; berentet, aber keine Informationen über Art und Beginn der Rente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=11; keine Informationen, ob eine Rehabilitation durchgeführt wurde</li> </ul>
<b><i>Sinko</i></b>	vollständig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=2; berentet, aber keine Informationen über Art und Beginn der Rente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=1; keine Informationen, ob eine Rehabilitation durchgeführt wurde</li> </ul>
<b><i>SeKoNa</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=13; verstorben, aber keine Information über das konkrete Todesdatum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=45; berentet, aber keine Informationen über Art und Beginn der Rente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n=41; keine Informationen, ob eine Rehabilitation durchgeführt wurde</li> </ul>

In den Analysen zur Einschätzung des Erwerbsminderungsrisikos im Kontext postrehabilitativer Nachsorge, wurden zudem Patienten/-innen (n=7) ausgeschlossen, deren Erwerbsminderung schon vor Entlassung aus der Rehabilitation bestand, weswegen diese nicht sicher als Folgeentwicklung klassifizierbar waren.

Die Datenerhebung und Datenhaltung erfolgte pseudonymisiert über studieninternen Pseudonyme (mehrstellige Studien-ID ohne Bezug zu Name oder Versicherungsnummer). In der Datenbank ist zu keinem Zeitpunkt eine Zuordnung der Forschungsdaten zu einer konkreten Person möglich.

## 4.5. Statistische Analysen

Baseline- und Follow-up-Daten wurden mit der validierten Statistiksoftware SPSS (Version 25) gepoolt und analysiert. Metrische Variablen sind als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben, diskrete Variablen als Häufigkeiten (n) mit Prozentangaben (%). Deskriptive Gruppenvergleiche erfolgten mittels t-Test oder Chi<sup>2</sup>-Test. Alle Analysen wurden gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt. Aufgrund des geringen Anteils fehlender Werte, bestand keine Notwendigkeit fehlende Werte zu imputieren.

Die Daten aus den Primärstudien wurden mit Standardverfahren der Meta-Analyse für individuelle Patientendaten gepoolt und ausgewertet (Ressing et al. 2009) in Einklang mit den Standards von Meta-Analysen aus individuellen Patientendaten (Whitehead 2003) für binäre Outcomes sowie für Überlebenszeitdaten.

Die primären Studienendpunkte wurden über stratifizierte Cox proportional Hazards Regressions-Modelle analysiert (SPSS 25: Befehl COXREG) als One-Stage Fixed-Effects-Ansatz und unter der Annahme, dass alle Studien einen gemeinsamen Nachsorge-Effekt schätzen ausgehend von einem variierenden Basisrisiko. Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervalle sind mit korrespondierenden p-Werten angegeben, wobei für Baseline-Diagnosen, Alter und Geschlecht adjustiert wurde. Alle Kovariaten entstammen der Baselineerhebung und weisen keine Zeitabhängigkeit auf. Die Proportional-Hazards-Annahme wurden zunächst graphisch mittels Streudiagrammen geprüft (x-Achse: Zeitvariable; y-Achse: partielle Residuen der zu prüfenden metrischen Variable) sowie durch spezifizierte COX-Regressionsmodelle. Kaplan Meier-Kurven wurden zur graphischen Ergebnisdarstellung verwendet (gepoolte Ergebnisse aus allen Studien, nicht adjustiert).

Zur Beurteilung der primären binären Studienendpunkte am vorgesehenen Stichpunkt, drei Jahre nach Rehabilitationsende, wurden für die One-stage-Meta-Analyse Generalised Linear Mixed Models spezifiziert mit studienspezifischen Intercepts und festem Behandlungseffekt (fixed effects meta-analysis). Die Modelle wurden mit der Statistiksoftware SAS (Version 9.4) mit der Prozedur GENMOD spezifiziert.

Zur Beurteilung der Heterogenität zwischen den Einzelstudien wurden zunächst die Forest-Plots betrachtet (Lagevergleich der Punktschätzer aus den Primärstudien, Überschneidung von Konfidenzintervallen). Das Maß Q nach Cochran wurde ferner zur formalen Signifikanzprüfung auf das Vorliegen statistisch signifikanter Heterogenität zwischen den Primärstudien herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Effektschätzer aus Two-Stage-Modellen berechnet. Die Ergebnisse sind tabellarisch und grafisch als Forest Plot dargestellt. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert unter 0.05 formuliert.

Die Studienprotokolle der Primärstudien sind im Studienregister klinischer Studien zu finden.

## 5. Projektverlauf

### Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Projekt wurde in folgenden Arbeitspaketen bearbeitet:

Arbeitspakete (A1-A10)	2018						2019											
	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A1: Zusammenführung der Studienprotokolle	■	■																
A2: Erstellung der statistischen Analysepläne		■	■															
A3: Statistische Analysen (Pooling-Studie)			■	■	■	M1												
A4: Anforderung der DRV-Daten (Kontrolle Datenformat)							■	■										
A5: Aufarbeitung der DRV-Daten								■	M2									
A6: Anforderung der HNR-Daten (Kontrolle Datenformat)										■	■							
A7: Aufarbeitung der HNR-Daten											■	M3						
A8: Statistische Analysen (Pooling + DRV)													■	■	■			
A9: Statistische Analysen (Vergleich HNR)														■	■	M4		
A10: Berichterstellung																■	■	■
A10b: Publikationsvorbereitung																	■	■
<b>Meilenstein M1-M4</b>																		
M1: Ende erste Analysen der Studien																		
M2/M3: Externe Daten aufbereitet für Analysen																		
M4: Analysen abgeschlossen																		

Das Vorhaben wurde entsprechend der Angaben im bewilligten Langantrag (Version vom 30.05.2017) durchgeführt. Es wurden keine Änderungen im Studiendesign gemacht.

### Studienprotokoll

Als Bestandteil des Arbeitspaketes A1 wurde ein Studienprotokoll für das vorliegende Projekt erstellt. Eine Registrierung entfiel aufgrund des Studiendesigns nach Rücksprache mit dem Förderer.

### Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung

Die in der Projektplanung kalkulierten Ausgaben wurden eingehalten. Das Projekt wurde kostenneutral um sechs Monate verlängert, da sich während des laufenden Projektes die Übernahme der Datenerhebung und -eingabe durch die Mitarbeiter notwendig wurde. Die Projektdauer umfasste somit letztendlich 24 Monate.

### Für die Projektdurchführung förderliche und hinderliche Faktoren

Als förderlich für die Projektdurchführung erwies sich die erfolgreiche Kooperation aller Projektbeteiligten und die enge Zusammenarbeit zwischen den Ausführenden und Förderern. Inhaltliche Aspekte werden in den jeweiligen Ergebniskapiteln ausführlich diskutiert

## 6. Ergebnisse und Diskussion

### 6.1. Deskriptive Beschreibung der Stichprobe

#### *Charakteristika der Stichprobe*

Die Teilnehmer/-innen der drei Studien sind kardiologische Patienten/-innen der Rehabilitationsklinik Roderbirken und weisen eine vergleichbare Altersstruktur auf. Die Intervention bestand jeweils in einer mindestens zwölfmonatigen (telefonischen) Reha-Nachbetreuung, wobei Dauer und thematische Schwerpunkte zwischen den Studien variierten. Die OptiHyp-Studie adressiert ein rein männliches Patientenkollektiv, die anderen Studien beziehen sich indikationsbedingt ebenfalls vorwiegend auf Männer. Beruflich betrachtet war die größte Gruppe in allen Studien in Arbeiterberufen beschäftigt. Tabelle 7 bietet eine vergleichende Übersicht über die drei Studien, ihre Teilnehmer/-innen und die jeweils evaluierten Nachsorge-Interventionen.

**Tab 7: Vergleich der Studien**

	<i>year</i>	<i>Indication</i>	<i>mean age</i>	<i>age range</i>	<i>blue collar</i>	<i>men</i>	<i>n</i>	<i>Intervention</i>	<i>months</i>
<b>SeKoNa</b>	2004-2007	KHK	49	32-58	57%	90%	600	telephone +reha tag	18
<b>SINKO</b>	2011-2016	KHK + Psyche	49	25-58	41%	84%	252	intervall reha + telephone	24
<b>OptiHyp</b>	2013-2017	Hypertonie	53	31-65	62%	100%	228	telephone +refresher	12

#### *Risiko bei Entlassung*

Über den ESC-Score (Conroy et al. 2003) wurde das kardiovaskuläre „Initialrisiko“ aller Studienteilnehmer/-innen in und zwischen den Studien zum Entlassungszeitpunkt erhoben (berechnet für populations at high risk basierend auf Gesamtcholesterinwerten, s. Tab. 8), um die Vergleichbarkeit der Daten einschätzen zu können.

Innerhalb der drei betrachteten RCTs bestanden bei Entlassung aus der stationären Rehabilitation keine auffallenden Abweichungen zwischen den Rehabilitanden der Studiengruppen. Somit kann für jede der Studien ein initial vergleichbares Ausgangsrisiko zwischen Interventions- und Kontrollgruppe angenommen werden. Der studienübergreifende Vergleich weist zudem auch auf ein ähnliches Baseline-Risikoprofil zwischen den betrachteten Studien hin. Das vergleichsweise höchste kardiovaskuläre Risiko hatten die Teilnehmer des OptiHyp-Projektes mit einem erreichten mittleren ESC-Scorewert von 3,3 Punkten. Das geringste Risiko hingegen die Teilnehmer/-innen der SeKoNa-Studie, die im Mittel einen Scorewert von 1,4 Punkten erreichten. Die beobachteten Differenzen der mittleren Risikoscores waren jedoch zwischen den Studien insgesamt gering.

**Tab 8: ESC-Scorewerte zur Schätzung des 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle**

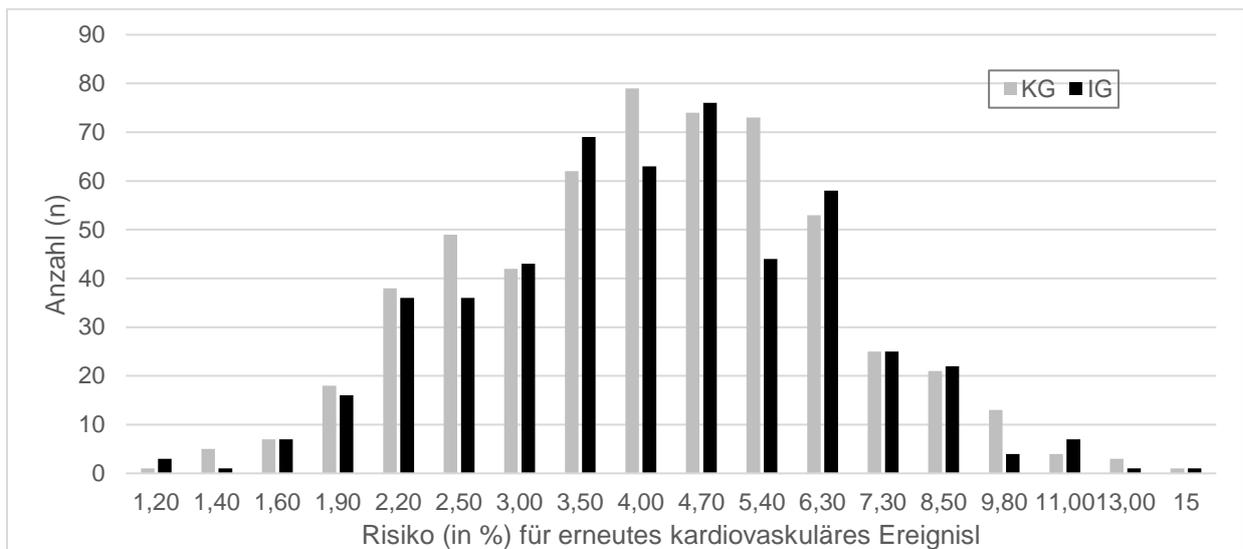
	Gruppe	N	Median	Mittelwert	Std.-Abweichung
<b>Sekona</b>	Kontrolle	325	1,2	1,4	1,2
	Intervention	266	1,1	1,3	1,1
	Insgesamt	591	1,2	1,4	1,1
<b>Sinko</b>	Kontrolle	121	1,4	1,7	1,3
	Intervention	120	1,4	1,8	1,6
	Insgesamt	241	1,4	1,8	1,4
<b>Optihyp</b>	Kontrolle	82	2,8	3,2	2,1
	Intervention	90	2,6	3,3	2,9
	Insgesamt	172	2,7	3,3	2,6
<b>Insgesamt</b>	Kontrolle	528	1,4	1,8	1,5
	Intervention	476	1,4	1,8	1,8
	Insgesamt	1004	1,4	1,8	1,7

Aus den berechneten Scorewerten lassen sich Risikogruppen ableiten. Aufgrund der hier vorliegenden sekundärpräventiven Situation sind diese allerdings inhaltlich-prognostisch nur begrenzt interpretierbar. Der ESC-Score ist vorrangig für die Primärprävention konzipiert worden und in diesem Kontext aussagekräftig. Zwar wird der ESC-Score vermehrt auch in der Sekundärprävention eingesetzt (Elsner et al. 2019) und bietet einen guten Anhaltspunkt für vergleichende zeitliche Entwicklungen, für eine zuverlässigere inhaltliche Risikoeinschätzung wurde aber zusätzlich das sekundärpräventive Prädiktionsmodell der REACH-Studie eingesetzt (Tab. 9):

**Tab. 9: Risiko für erneutes kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 20 Monaten**

CV Risk in %	OptiHyp			Sinko			SeKoNa		
	KG	IG	Gesamt	KG	IG	Gesamt	KG	IG	Gesamt
<b>≤1,20</b>	0,0	1,7	0,9	0,8	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0
<b>1,40</b>	1,8	0,0	0,9	2,4	0,8	1,6	0,0	0,0	0,0
<b>1,60</b>	1,8	2,6	2,2	2,4	1,6	2,0	0,6	0,7	0,7
<b>1,90</b>	4,4	6,1	5,3	9,5	6,3	7,9	0,3	0,4	0,3
<b>2,20</b>	12,4	9,6	11,0	12,7	14,3	13,5	2,4	2,6	2,5
<b>2,50</b>	11,5	7,8	9,6	11,9	12,7	12,3	6,4	4,1	5,3
<b>3,00</b>	11,5	11,3	11,4	7,9	10,3	9,1%	5,8	6,3	6,0
<b>3,50</b>	10,6	12,2	11,4	13,5	15,9	14,7	10,0	12,9	11,3
<b>4,00</b>	11,5	9,6	10,5	12,7	14,3	13,5	15,2	12,5	14,0
<b>4,70</b>	8,8	10,4	9,6	12,7	11,1	11,9	14,6	18,5	16,3
<b>5,40</b>	9,7	7,0	8,3	8,7	6,3	7,5	15,5	10,3	13,2
<b>6,30</b>	5,3	12,2	8,8	3,2	4,0	3,6	13,1	14,4	13,7
<b>7,30</b>	5,3	5,2	5,3	0,0	0,8	0,4	5,8	6,6	6,2
<b>8,50</b>	2,7	1,7	2,2	1,6	0,8	1,2	4,9	7,0	5,8
<b>9,80</b>	1,8	0,9	1,3	0,0	0,0	0,0	3,3	1,1	2,3
<b>11,00</b>	0,0	1,7	0,9	0,0	0,0	0,0	1,2	1,8	1,5
<b>≥13,00</b>	0,9	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,9	0,8	0,8

Dieses Modell ermöglicht die Risikokalkulation für ein erneutes Ereignis basierend auf vierzehn Komorbiditäten und Risikofaktoren und berücksichtigt darüberhinausgehend auch die medikamentöse Behandlung (Wilson et al. 2012). Die zeitliche Entwicklung lässt sich – aufgrund wenig veränderbarer Faktoren, wie Lebensstilvariablen, im Modell – dagegen schwieriger verfolgen, weswegen in diesem Bericht beide Risikoscores dargestellt wurden. Scoreübergreifend haben sich insgesamt keine Anhaltspunkte für ungleiche Ausgangsbedingungen, weder zwischen den Studien (s. Tab. 10) noch zwischen den gepoolten Studiengruppen, ergeben (s. Abb. 1).



**Abb. 1 Risiko (in %) für erneutes kardiovaskuläres Ereignis in den gepoolten Gruppen (n)**

### Studienendpunkte

Im Nachbeobachtungsverlauf (Dauer: 60-170 Monate) traten die untersuchten Endpunktparameter Mortalität, Erwerbsminderungsrente und Inanspruchnahme einer erneuten kardiologischen Rehabilitation in den drei Studien mit folgenden absoluten Häufigkeiten jeweils in Interventions- bzw. Kontrollgruppe auf (s. Tab. 10):

**Tab 10: Häufigkeitsverteilung der Endpunktparameter in den drei Studien (nach drei Jahren und während der Gesamtbeobachtungsdauer)**

	Zeitraum	Todesfälle		EM-Berentungen		Erneute Cardio-Reha	
		Kontrolle	Nachsorge	Kontrolle	Nachsorge	Kontrolle	Nachsorge
<b>SeKoNa</b>	3 Jahre	9	10	46	18	14	13
	14,2 Jahre	65	46	81	42	58	60
<b>SINKO</b>	3 Jahre	4	1	19	16	20	8
	7,5 Jahre	5	4	21	21	24	14
<b>OptiHyp</b>	3 Jahre	4	3	9	10	11	7
	5 Jahre	5	7	10	11	13	10

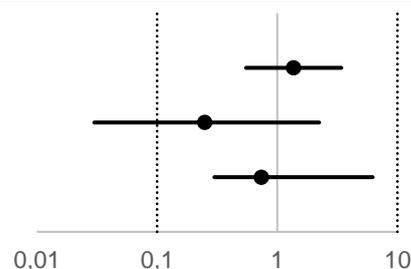
Aus der Häufigkeitsverteilung der erhobenen Endpunkte ergeben sich für die Einzelstudien folgende Effektschätzer (Odds Ratios (OR) zum Stichpunkt 3 Jahre nach Entlassungsdatum, s. Tab. 11) für die untersuchten Nachsorge-Interventionen (IG) relativ zu den Vergleichsgruppen mit Standardbehandlung (CG):

**Tab 11: Errechnete Effektschätzer (OR) in den Einzelstudien mit Zusammenfassung (Two Stage)**

Mortalität	events/n	OR	SE	95% CI	w	
<b>SeKoNa</b> (n=583*)	IG	10/263	1,37	0,47	0,55; 3,41	4,62
	CG	9/320				
<b>Sinko</b> (n=245)	IG	1/122	0,25	1,13	0,03; 2,23	0,83
	CG	4/123				
<b>OptiHyp</b> (n=217)	IG	3/109	0,74	0,78	0,30; 6,22	0,51
	CG	4/108				

\*missings: SeKoNa (n=13; s. auch Tab. 7)

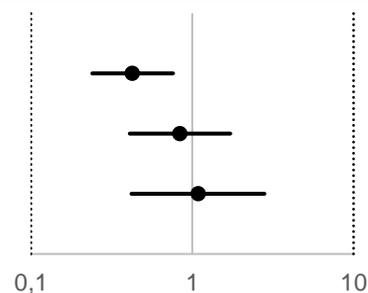
**Estimatet OR (fixed effect): 0,97 (95% CI 0,47-2,02)**  
**Heterogeneity: Cochran's Q: 2,18 (df=2), p: 0,335**



EM-Rente	events/n	OR	SE	95% CI	w	
<b>SeKoNa</b> (n=544)	IG	18/248	0,43	0,29	0,24; 0,76	124,5
	CG	46/296				
<b>Sinko</b> (n=243)	IG	16/120	0,84	0,37	0,40; 1,72	1,69
	CG	19/123				
<b>OptiHyp</b> (n=211)	IG	10/107	1,09	0,48	0,42; 2,8	0,64
	CG	9/104				

\*missings: SeKoNa (52), Sinko (n=2), OptiHyp (n=6)

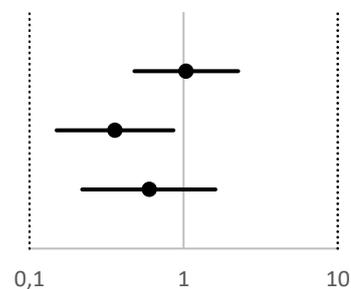
**Estimatet OR (fixed effect): 0,43 (95% CI 0,36-0,51)**  
**Heterogeneity: Cochran's Q: 1,32 (df=2), p: 0,516**



Erneute Reha	events/n	OR	SE	95% CI	w	
<b>SeKoNa</b> (n=555)	IG	13/262	1,04	0,40	0,48; 2,26	0,99
	CG	14/293				
<b>Sinko</b> (n=244)	IG	8/121	0,36	0,44	0,15; 0,86	9,01
	CG	20/123				
<b>OptiHyp</b> (n=206)	IG	7/104	0,60	0,51	0,22; 1,61	1,34
	CG	11/102				

\*missings: SeKoNa (n=41), Sinko (n=1), OptiHyp (n=11)

**Estimatet OR (fixed effect): 0,42 (96% CI 0,24-0,75);**  
**Heterogeneity: Cochran's Q: 1,20 (df=2), p: 0,548**



Übersicht über die Endpunkte Mortalität, Erwerbsminderungsrente und erneute kardiologische Rehabilitation (OR) zum Stichpunkt drei Jahre nach Entlassung in den eingeschlossenen Studien. OR=odds ratio, SE=Standardfehler, w=Gewicht (inverse variance).

Aus den Überlebenszeitanalysen ergeben sich weiterhin folgende Effektschätzer (Hazard Ratios im Follow-up-Zeitraum, s. Tab. 12):

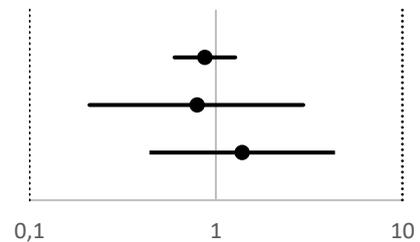
**Tab 12: Errechnete Effektschätzer (HR) in den Einzelstudien mit Zusammenfassung (Two-Stage)**

Mortalität		events/n	HR	SE	95% CI	w
<b>SeKoNa</b>	IG	46/268	0,87	0,19	0,6; 1,27	27,33
	CG	65/328				
<b>Sinko</b>	IG	4/122	0,79	0,67	0,21;2,94	2,21
	CG	5/123				
<b>OptiHyp</b>	IG	7/109	1,38	0,59	0,44;4,35	2,93
	CG	5/108				

\*keine missings

**Estimatet HR (fixed effect): 0,91 (95% CI 0,64-1,27)**

**Heterogeneity: Cochran's Q: 0,60(df=2), p=0,740**

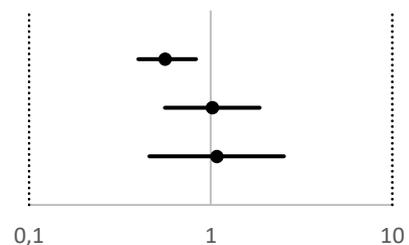


EM-Rente		events/n	HR	SE	95% CI	w
<b>SeKoNa</b>	IG	42/248	0,56	0,19	0,4; 0,83	28,84
	CG	81/297				
<b>Sinko</b>	IG	21/120	1,02	0,31	0,56;1,86	10,66
	CG	21/123				
<b>OptiHyp</b>	IG	11/107	1,08	0,44	0,46;2,53	5,29
	CG	10/104				

\*missings: SeKoNa (52), Sinko (n=2), OptiHyp (n=6)

**Estimatet HR (fixed effect): 0,70 (95% CI 0,52-0,94)**

**Heterogeneity: Cochran's Q: 3,94(df=2), p=0,139**

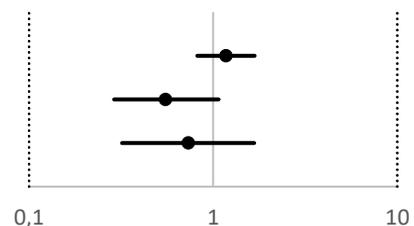


Reha		events/n	HR	SE	95% CI	w
<b>Sekona</b>	IG	60/262	1,17	0,18	0,82; 1,68	29,87
	CG	58/293				
<b>Sinko</b>	IG	14/121	0,55	0,34	0,29;1,07	9,02
	CG	24/123				
<b>OptiHyp</b>	IG	10/104	0,73	0,42	0,32;1,67	5,63
	CG	13/102				

\*missings: SeKoNa (n=41), Sinko (n=1), OptiHyp (n=11)

**Estimatet HR (fixed effect): 0,94 (95% CI 0,71-1,27)**

**Heterogeneity: Cochran's Q: 4,38 (df=2), p=0,112**



Übersicht über die Endpunkte Mortalität, Erwerbsminderungsrente und erneute kardiologische Rehabilitation in den eingeschlossenen Studien. Die Effektschätzungen (HR) entstammen Cox-Regressions-Modelle (unadjustiert) und wurden meta-analytisch zusammengefasst (Two-Stage Meta-Analyse mit zugrundeliegender Fixed-Effects-Annahme). Die Analysen beinhalten alle beobachteten Ereignisse. HR=hazard ratio, SE=Standardfehler, w=Gewicht (inverse variance Methode).

### Baselinecharakteristika der gepoolten Stichprobe

Das gepoolte Gesamtstudienkollektiv umfasst 1058 kardiologische Patientinnen und Patienten, die zwischen 2004 und 2015 rehabilitative Leistungen der Deutschen Rentenversicherung Rheinland in der kardiologischen Rehabilitationseinrichtung Klinik Roderbirken in Leichlingen in Anspruch genommen haben. Zwischen den gepoolten Kontroll- und Interventionsgruppen bestand zur Baseline-Erhebung, zu Rehabilitationsende, keinerlei Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Charakteristika. Beide Gruppen setzten sich mehrheitlich aus adipösen Männern mit bestehender Koronarer Herzerkrankung und geringem Bildungsstand zusammen. Tabelle 13 zeigt die Charakteristika der Patienten/-innen aus der gepoolten Kontrollgruppe (Standard) und der gepoolten Interventionsgruppe (Nachsorge) bei Entlassung aus der Rehabilitation.

**Tab 13: Übersicht über Baseline-Charakteristika der zusammengeführten Stichprobe**

	Standard (n=559)	Nachsorge (n=499)
<b>Soziodemographie</b>		
<b>Geschlecht männlich (n,%)</b>	494 (88,4%)	456 (91,4%)
<b>Alter (Jahre; MW ± SD)</b>	49,96 ± 5,88	50,12 ± 6,08
<b>BMI (kg/m<sup>3</sup>; MW ± SD)</b>	29,05 ± 5,09	28,67 ± 4,81
<b>Familienstand verheiratet (n, %)</b>	377 (67,4%)	337 (67,5%)
<b>Berufliche Stellung Arbeiter (n,%)</b>	311 (55,6%)	269 (53,9%)
<b>Schulbildung max. 10 Jahre (n, %)</b>	464 (89,7%)	410 (88,9%)
<b>Ergebnisse der Entlassungsuntersuchung</b>		
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg; MW ± SD)</b>	123,37 ± 13,54	122,94 ± 14,77
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg; MW ± SD)</b>	77,63 ± 9,27	77,02 ± 9,46
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl; MW ± SD)</b>	159,94 ± 40,11	164,58 ± 77,18
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl; MW ± SD)</b>	47,02 ± 71,26	41,75 ± 11,96
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl; MW ± SD)</b>	108,43 ± 120,26	105,29 ± 105,35
<b>Blutzucker (mg/dl; MW ± SD)</b>	110,90 ± 110,52	118,37 ± 135,12
<b>Kardiovaskuläre Anamnese bei Entlassung</b>		
<b>Stent (n, %)</b>	386 (69,1%)	336 (67,3%)
<b>Bypass (n,%)</b>	87 (15,6%)	87 (17,4%)
<b>Hypertonie (n, %)</b>	295 (52,8%)	278 (55,7%)
<b>Herzinfarkt</b>	350 (62,6%)	286 (57,3%)
<b>Metabolisches Syndrom</b>	95 (17,0%)	78 (15,6%)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	508 (90,9%)	452 (90,6%)
<b>Kardiomyopathie</b>	7 (1,3%)	8 (1,6%)
<b>Herzinsuffizienz</b>	18 (3,2%)	18 (3,6%)
<b>Rauchen</b>	144 (25,8%)	104 (20,8%)

Fehlende Werte: n=80 Schulbildung, n=48 Raucherstatus, Beruf n=59, BMI n=1, Cholesterin n=9, Blutzucker n=10, Blutdruck n=8. Die Auswertung basiert auf allen verfügbaren Daten und erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip unter Berücksichtigung aller Teilnehmer gemäß Randomisierungsliste.

## 6.2. Analysen zu den primären Forschungsfragen

### (1) Hat die Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach der stationären Rehabilitation einen positiven Effekt auf die postrehabilitative Mortalität?

Die rohe Mortalitätsrate für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Entlassung beträgt 13,4% in der gepoolten Kontrollgruppe und 11,4% in der gepoolten Interventionsgruppe. Berücksichtigt sind darin, bedingt durch die verfügbaren Informationen aus den DRV-Routinedaten, Todesfälle aufgrund von allen Todesursachen.

Zum Erhebungszeitpunkt drei Jahre nach Entlassung aus der Rehabilitation sind insgesamt 31 der insgesamt 1058 beobachteten Probanden/-innen verstorben (2,9%). Die Todesfälle verteilen sich relativ gleichmäßig auf beide Gruppen: 17 Todesfälle werden in der gepoolten Kontrollgruppe verzeichnet (54,8%) gegenüber 14 Todesfällen in der gepoolten Interventionsgruppe. Die Zusammenfassung der Effektschätzer (OR) über eine One-Stage-Meta-Analyse ermittelt daraus einen gepoolten Gesamteffekt von 0,92 (95% CI: 0,53-2,25; s. Tab. 14). Ein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied der 3-Jahres-Mortalität zwischen Standard- und Nachsorgegruppe wurde nicht gefunden.

**Tab. 14: Zusammenfassung des Mortalitätsrisikos (alle Ursachen) drei Jahre nach Entlassung, nach Studiengruppe (One-Stage Meta-Analyse, Fixed Effects Log Odds Ratio)**

	<u>Intervention</u>		<u>Kontrolle</u>		<u>Effektschätzer</u>	
	<b>Verstorben:</b> ja	nein	ja	nein	OR (95% CI)	SE
<b>SeKoNa</b> (n=583)	10	253	9	311	1,37 (0,55; 3,41)	0,47
<b>SINKO</b> (n=245)	1	121	4	119	0,25 (0,03; 2,23)	1,13
<b>OptiHyp</b> (n=217)	3	106	4	104	0,74 (0,30; 6,22)	0,78

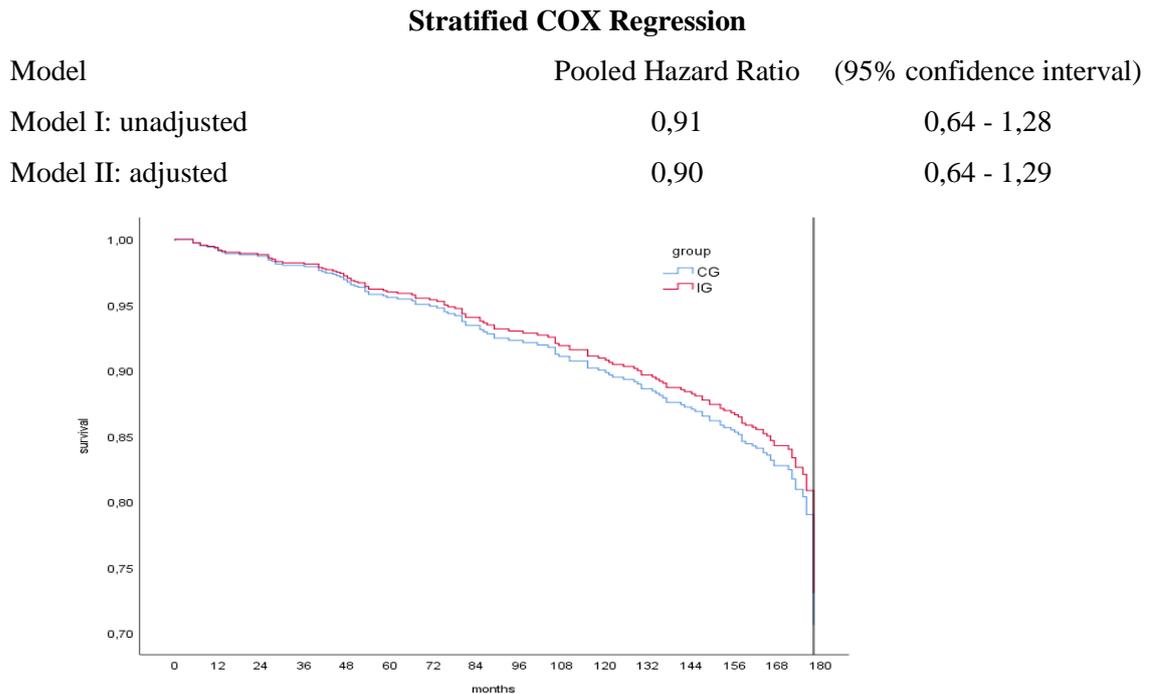
*Estimate of treatment effect (log scale): -0,08 (SE 0,37) 95% CI= (-0,81; 0,64)*

*Test of treatment difference:  $Chi^2 = 0,04$ ; (df=1),  $p=0,833$*

**OR (fixed effects): 0,92 (95% CI: 0,53 -2,25)**

In die Diskussion dieser Ergebnisse muss die geringe Anzahl an registrierten Todesfällen während der Beobachtungsphase einfließen. In der Interventionsgruppe der SINKO-Studie ist bis zum Stichtag, drei Jahre nach Rehabilitationsende, lediglich eine Person verstorben. In keiner der Studiengruppen wurden in dem Zeitraum mehr als zehn Todesfälle registriert. Der interessierende Endpunkt trat nach drei Jahren so selten auf, dass zufallsbedingte Schwankungen die Interpretierbarkeit der Daten einschränken. Für die Ableitung aussagekräftiger Schätzungen in Bezug auf eine mögliche mortalitätssenkende Wirkung der postrehabilitativen Nachsorge für diesen Zeitraum sind die vorliegenden Fallzahlen daher auch nach Zusammenfassung der Studien noch zu gering. Andere, bedeutend größere, Studien wie eine aktuelle schwedische Registerstudie (Wallert et al. 2020) mit 47.907 Teilnehmer/-innen, konnten aber mittlerweile eine signifikante Abnahme der Mortalität durch Nachsorge zeigen.

Insgesamt sind im zusammengeführten Gesamtkollektiv während der gesamten postrehabilitativen Nachbeobachtungszeit 132 Probanden/-innen verstorben (12,5%), wovon 56,8% auf die gepoolte Kontrollgruppe entfallen. Bei Einbezug aller verzeichneten Todesfälle ergibt sich aus einer One-Stage-Meta-Analyse eine Hazard Ratio von 0,91 (95% CI: 0,64-1,28). Eine Adjustierung des Modells um die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, LDL-Cholesterin, vorbestehende KHK, Familienstand, Raucherstatus verändert das Ergebnis nicht. Eine Übersicht über Überlebenszeitkurven und Hazard Ratios illustriert die folgende Abbildung (s. Abb.1):



**Abb. 1:** Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für Mortalität während der Nachbeobachtungszeit nach Entlassung. Die Daten sind unadjustierte Überlebenszeitkurven. Das Hazard Ratio stammt aus einem One-Stage Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Studie und adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, LDL-Cholesterin, vorbestehende KHK, Familienstand, Raucherstatus

Auch hier wird sichtbar, dass insbesondere in den ersten drei Jahren nach der Rehabilitation in den vorliegenden Daten kaum Gruppenunterschiede zu erkennen sind. Die Betrachtung bereits verfügbarer Langzeitdaten der SeKoNa-Studie weisen aber auf zunehmende Vorteile durch Nachsorge insbesondere im langfristigen Verlauf hin.

Die Two-Stage-Meta-Analyse (Fixed Effects Modell) liefert ein nahezu identisches Ergebnis (s. Tab. 12). Zwischen den gepoolten Studien besteht in Bezug auf die mortalitätsbezogenen Schätzer kein Hinweis auf eine vorhandene Heterogenität.

**(2) Hat die Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach der stationären Rehabilitation einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (Lebensstil)?**

Die Forschungsfrage kann aus den verfügbaren Daten nur näherungsweise beantwortet werden. Zum anvisierten Zeitpunkt, drei Jahre nach Entlassung aus der Rehabilitation, wurde in keiner der Original-Studien Lebensstildaten erhoben, welche in die Auswertung miteinbezogen werden konnten. Über die Routinedaten sind diese Endpunkte nicht zugänglich. Studienübergreifend gab es zudem keinen übereinstimmenden Zeitpunkt, an dem für alle Teilnehmer/-innen Daten vorliegen. In der Sinko-Studie wurde der Raucherstatus im Follow-up nur im Rahmen der Intervention erhoben - für die Teilnehmer der Kontrollgruppe war nach Entlassung keinerlei Information über diesen Endpunkt verfügbar. Aus diesem Grund konnten die Risikoscores ESC-Score und Procam-Score nicht studienübergreifend im Nachbeobachtungszeitraum berechnet werden. Anstelle dessen wurden die prognostischen Parameter des ESC-Scores, systolischer Blutdruck, Cholesterin und Raucherstatus daher (soweit verfügbar) separat dargestellt (s. Tab. 15).

**Tab. 15: Kardiovaskuläre Risikofaktoren in den Studien poststationär**

	SeKoNa (n=394)			Sinko (n=136)			OptiHyp (n=228)		
	KG	IG	sig	KG	IG	sig	KG	IG	sig
<b>Systolischer Blutdruck</b>	124,8	121,3	*	131,1	133,1	ns	136,7	133,1	ns
<b>Cholesterin</b>	201,2	195,9	ns	185,7	188,4	ns	186,2	190,2	ns
<b>BMI</b>	29,1	28,4	ns	29,4	29,9	ns	28,8	28,9	ns
<b>Raucheranteil</b>	33,6%	22,0%	*	k.A.	k.A.	-	33,3%	21,7%	ns

Der Studienübergreifende Vergleich der Parameter wird jedoch durch einige methodische Gegebenheiten der Primärstudien eingeschränkt: Die Stichproben der Primärstudien waren wiesen teilweise ein spezifisches Risikofaktorenprofil auf. So war es das Studienziel von OptiHyp den Blutdruck zu senken, weswegen gezielt Hypertoniker rekrutiert wurden und eine auf diesen Parameter abgestimmte Intervention erhielten. Die anderen Studien fokussierten auf andere Parameter (s. Kapitel 3). Die Erhebungsdaten beziehen sich auf unterschiedliche Zeitpunkte. In der OptiHyp-Studie fand die Nachuntersuchung bereits nach einem halben Jahr, während der laufenden Intervention, statt. Die Daten aus Sinko (nach 2 Jahre, Intervention abgeschlossen) und SeKoNa (nach 5 Jahren, Intervention abgeschlossen) wurden in einem anderen Kontext erhoben. Nicht alle randomisierten Teilnehmer/-innen konnten zu einer Nachuntersuchung motiviert werden. Die veröffentlichten Ergebnisse basieren daher sowohl in der Sinko- als auch der SeKoNa-Studie auf einer Per-Protocol-Analyse mit z.T. deutlicher reduzierter Fallzahl.

Aufgrund dieser Einschränkungen wurde auf ein Pooling mithilfe meta-analytischer Techniken verzichtet. Dennoch zeigen sich konsistente Effekte: Die signifikante Reduktion des Raucheranteils im Rahmen der SeKoNa-Nachsorge wird in der OptiHyp-Studie nahezu reproduziert. Auch der systolische Blutdruck weist in diesen beiden Studien im Rahmen der Nachsorgeintervention günstigere Werte auf. Dagegen konnte in keiner Studie eine deutliche Verbesserung des BMI erreicht werden.

**(3) Hat die Nachsorge in einer kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach der stationären Rehabilitation einen positiven Effekt auf den sozialmedizinischen Status?**

Drei Jahre poststationär beziehen 118 der insgesamt 1058 beobachteten Probanden/-innen eine Erwerbsminderungsrente (11,8%). Im Gruppenvergleich ist dieser Anteil in der gepoolten Kontrollgruppe etwa ein Drittel höher als bei nachbetreuten Rehabilitanden (14,1% vs. 9,3%). Die Zusammenfassung der Effektschätzer aus den Einzelstudien (OR) über eine One-Stage Meta-Analyse ermittelt drei Jahre nach der Entlassung aus der Rehabilitation ein etwa 40% - und damit auch statistisch signifikant - niedrigeres Erwerbsminderungsrisiko bei Teilnahme an einem postrehabilitativen Nachsorgeprogramm (OR: 0,62; 95% CI: 0,42-0,91; s. Tab. 16).

**Tab 16. Zusammenfassung des Risikos eines Rentenzugangs wegen Erwerbsminderung drei Jahre nach Entlassung, nach Studiengruppe (One-Stage Meta-Analyse, Fixed Effects Log Odds Ratio)**

EM-Rente:	Intervention		Kontrolle		Effektschätzer OR (95% CI)	SE
	ja	nein	ja	nein		
<b>SeKoNa</b> (n=544)	18	230	46	250	0,43 (0,24-0,76)	0,29
<b>SINKO</b> (n=243)	16	104	19	104	0,84 (0,41-1,72)	0,37
<b>OptiHyp</b> (n=211)	10	97	9	95	1,09 (0,42-2,80)	0,48

*Estimate of treatment effect (log scale): -0,48 (SE 0,20) 95% CI= (-0,88; -0,09)*

*Test of treatment difference, Chi2 = 5,74; (df=1), p=0,017*

**OR (Fixed Effects): 0,62 (95% CI: 0,42; 0,91)**

Die signifikante Abnahme der Rentenzugänge aufgrund von Erwerbsminderung im Rahmen der Nachsorge wird, neben anderen günstigen Interventionseffekten, vor allem auch in der signifikanten Verbesserung der Lebensqualität vermutet, welche in jeder der Studien in den Interventionsgruppen nachgewiesen werden konnte (Schröer S et al. 2019; Mayer-Berger et al. 2014; Mayer-Berger und Wissen 2019).

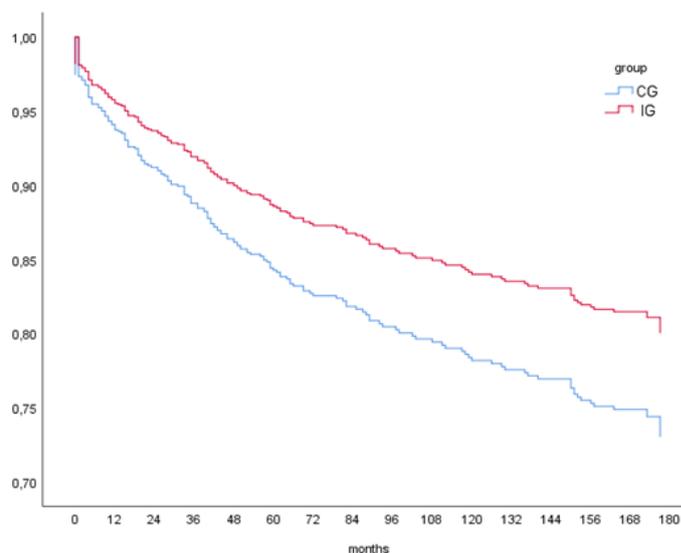
Den deutlichsten Einzeleffekt zeigt die SeKoNa-Studie, deren intensiviertes Nachsorgeprogramm über 36 Monate dauerte – und damit auch noch den Zeitpunkt drei Jahre poststationär mit umspannte. Ein Vergleich der Anteile zu späteren Zeitpunkten, für die Teilnehmer/-innen des SeKoNa-Programm liegen mittlerweile Daten bis hin zu vierzehn Jahren poststationär vor, zeigt aber, dass der positive Effekt auf die Erwerbsminderungsrentenzugänge über die Dauer des laufenden Nachsorgeprogramms bestehen bleibt (Redaelli et al. 2015). Als besonders förderlich für die Wirksamkeit wird viel mehr die Langfristigkeit, die Intensität und die Ausrichtung der Inhalte des SeKoNa-Programms vermutet. Demgegenüber ist der Effekt des OptiHyp-Programms auf die Erwerbsminderungsrentenzugänge vergleichsweise geringer ausgeprägt, was möglicherweise auch durch die sehr spezifische Ausrichtung dieser Intervention, nämlich die Förderung eines Entspannungstrainings, und dem daraus resultierenden eher indirekten Effekt auf den sozialmedizinischen Verlauf, zu begründen ist.

Während der gesamten poststationären Nachbeobachtungszeit hat mit 17,6% mehr als jeder sechste Studienteilnehmer/-in (n=186) eine Rente wegen Erwerbsminderung angetreten. In der gepoolten Interventionsgruppe liegt die rohe Erwerbsminderungsrate mit 15,6% signifikant niedriger als in der gepoolten Kontrollgruppe ohne poststationäre Nachsorge (21,4%;  $\text{Chi}^2$ ;  $p=0,019$ ).

Bezogen auf die Zeit bis zum Antritt der Erwerbsminderungsrente, ergab die One-Stage-Meta-Analyse ein gepooltes Hazard Ratio von 0,71 zugunsten der Nachsorge-Gruppe bzw. 0,69 bei Berücksichtigung der Baseline-Faktoren Alter, Geschlecht und Bildungsstand (s. Abb.2):

### Stratified COX Regression

Model	Pooled Hazard Ratio	(95% confidence interval)
Model I: unadjusted	0,71	0,53-0,95
Model II: adjusted	0,69	0,51-0,94



**Abb. 2:** Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für Antritt einer Erwerbsminderungsrente während der Nachbeobachtungszeit nach Entlassung. Die Daten sind unadjustierte Überlebenszeitkurven. Das Hazard Ratio stammt aus einem One-Stage Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Studie und adjustiert für Alter (als zeitabhängiger Interaktionsterm), Geschlecht und Bildungsstand.

Die Two-Stage-Meta-Analyse (Fixed Effects Modell) liefert ein nahezu identisches Ergebnis (s. Tab. 11). Dabei besteht in Bezug auf die Schätzer des Erwerbsminderungsrisikos kein Hinweis auf vorhandene Heterogenität zwischen den verglichenen Einzelstudien.

**(4) Hat die Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation einen positiven Effekt auf das Vermeiden einer erneuten kardiologischen Rehabilitation?**

Über die erneute Inanspruchnahme von Leistungen zur kardiologischen Rehabilitation soll die kardiologische Morbidität und Progredienz der Erkrankung abgebildet werden. Berücksichtigt werden daher alle durch die Deutsche Rentenversicherung Rheinland erbrachte Rehabilitationsleistungen, sowohl stationär als auch ambulant, die während der Dauer der Nachbeobachtung infolge von kardiovaskulären Diagnosen und Ereignisse durchgeführt wurden. Rehabilitative Leistungen aufgrund anderer Indikationen, zum Beispiel Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems oder psychischen Diagnosen, werden dagegen hier nicht mitberücksichtigt.

Zum Erhebungszeitpunkt drei Jahre nach Entlassung liegt der Anteil an Probanden/-innen mit wiederholtem kardiologischen Rehabilitationsbedarf in der gepoolten Kontrollgruppe bei 5,7%. Unter Kontrollbedingungen ist der Anteil höher (8,7%). Die Zusammenfassung der Effektschätzungen (OR) aus den Einzeluntersuchungen ermittelt zum Erhebungszeitpunkt einen gepoolten Gesamtschätzer von 0,62 (95% CI: 0,38-1,02) und legt damit einen in der Tendenz positiven Effekt durch die Nachsorgeintervention in Bezug auf einen erneuten Rehabilitationsbedarf nahe (s. Tab. 17, Tab. 11).

**Tab 17. Zusammenfassung des Risikos einer erneuten kardiologischen Rehabilitation drei Jahre nach Entlassung, nach Studiengruppe (One-Stage Meta-Analyse, Fixed Effects Log Odds Ratio)**

Erneute Rehabilitation:	Intervention		Kontrolle		Effektschätzer		SE
	ja	nein	ja	nein	OR (95% CI)		
<b>SeKoNa</b> (n=555)	13	249	14	279	1,04	0,48-2,26	0,40
<b>SINKO</b> (n=244)	8	113	20	103	0,36	0,15-0,86	0,44
<b>OptiHyp</b> (n=206)	7	97	11	91	0,60	0,22-1,61	0,51

*Estimate of treatment effect (log scale): -0,471 (SE 0,25) 95% CI= (-0,97; 0,02)*

*Test of treatment difference,  $\chi^2 = 3,6$ ; (df=1), p=0,057*

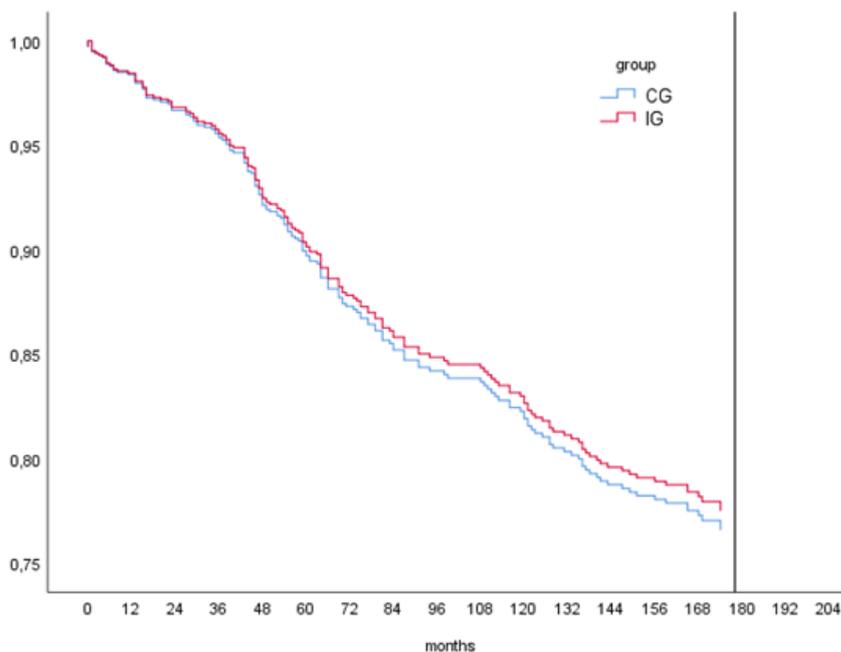
**OR (Fixed Effects) 0,62 (95% CI: 0,38; 1,02)**

Die Betrachtung der Effektschätzer der Einzelstudien hebt die Nachsorge-Intervention der SINKO-Studie (Intervall-Reha) als besonders wirksam hervor: Teilnehmer/-innen, die die im Rahmen der Studie die Intervall-Reha genutzt hatten, hatten drei Jahre postrehabilitativ ein über 60% niedrigeres Risiko für einen weiteren Rehabilitationsaufenthalt im Vergleich zur Standardbehandlung. Damit bestehen deutliche Anzeichen dafür, dass diese intensive Form der Nachsorge das Risiko für weitere kardiologische Ereignisse wirksam reduzieren kann. Der Effekt der rein telefonischen Nachsorgeinterventionen scheint dagegen vergleichsweise geringer ausgeprägt zu sein.

Insgesamt erhielten in der Nachbeobachtungsphase 179 Patienten/-innen – mit 17,8% ist dies gut jeder Sechste in der gepoolten Stichprobe – eine zweite kardiologische Rehabilitation. In Bezug auf die Zeit bis zur Inanspruchnahme der erneuten kardiologischen Rehabilitation wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rehabilitanden/-innen in den beiden untersuchten Gruppen erkennbar (s. Abb. 3). Dies ändert sich auch nicht nach Adjustierung für Charakteristika aus der Baseline-Erhebung.

### Stratified COX Regression

Model	Pooled Hazard Ratio	(95% confidence interval)
Model I: unadjusted	0,94	0,70-1,26
Model II: adjusted	0,95	0,71-1,27

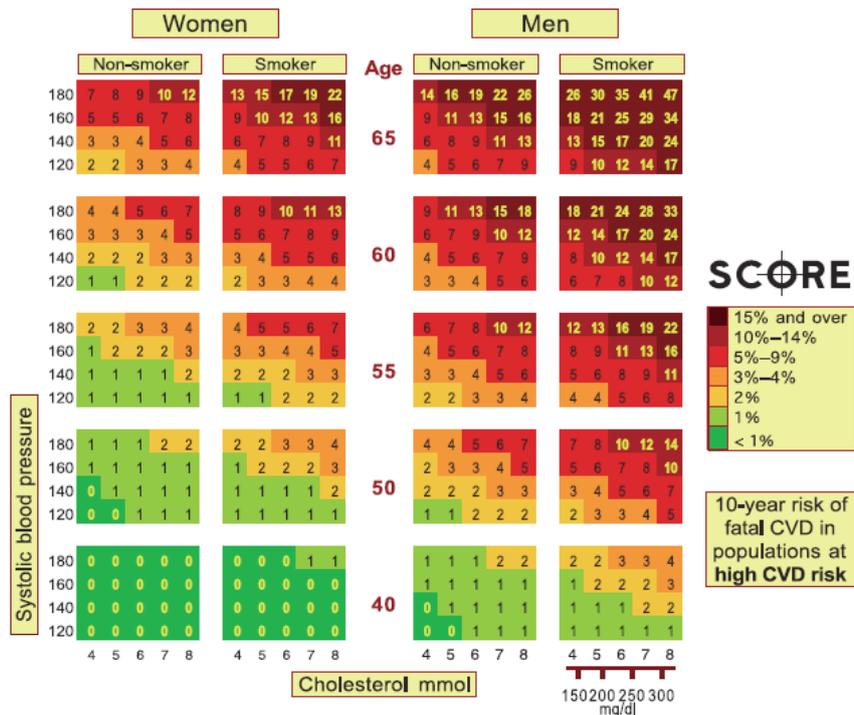


**Abb. 3:** Kaplan-Meier Ereigniszeitkurve für erneute kardiologische Rehabilitation während der Nachbeobachtungszeit nach Entlassung. Die Daten sind unadjustierte Überlebenszeitkurven. Das Hazard Ratio stammt aus einem One-Stage Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Studie und adjustiert für Alter.

Die Two-Stage-Meta-Analyse (Fixed Effects Modell) liefert ein nahezu identisches Ergebnis (s. Tab. 12). Es besteht in Bezug auf die Schätzer des Risikos für die erneute Inanspruchnahme von kardiologischen Rehabilitationsmaßnahmen kein Hinweis auf eine vorhandene Heterogenität zwischen den verglichenen Einzelstudien.

## Subgruppenanalyse der Endpunkte nach initialem ESC-Risiko

Basierend auf dem ESC-Score lassen sich sieben kardiovaskuläre Risikoklassen (s. Abb. 4) ableiten. Die Studienendpunkte Mortalität, Erwerbsminderung und erneute Rehabilitation wurden unter Berücksichtigung unterschiedlicher Risikoausgangslagen einer Subgruppenauswertung unterzogen.



Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at high cardiovascular disease risk. Chart based on total cholesterol.

Abb. 4 aus Conroy et al. 2003

In der vorliegenden Studie wurden die sieben Risikoklassen des ESC-Scores vereinfachend zu drei Klassen zusammengeführt:

**Tab. 18: Häufigkeitsverteilung der ESC-Risikoklassen in der gepoolten Stichprobe**

Kategorie:		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
<b>≤1%</b>	weniger als 1%	157	14,8	15,6
	Risiko 1%	394	37,0	39,2
<b>2-4%</b>	Risiko 2%	228	21,4	22,7
	Risiko 3-4%	166	15,6	16,5
<b>≥5%</b>	Risiko 5-9%	54	5,1	5,4
	Risiko 10-14%	4	0,4	0,4
	Risiko >15%	1	0,1	0,1
	Gesamt	1004	94,4	100,0
	Fehlend	60	5,6	
		1064	100,0	

Die Eintrittshäufigkeiten der Endpunkte (drei Jahre nach Entlassung) unterscheiden sich zwischen Nachsorge- und Kontrollgruppe in den drei Baseline-Risikoklassen folgendermaßen (s. Abb.5-7):

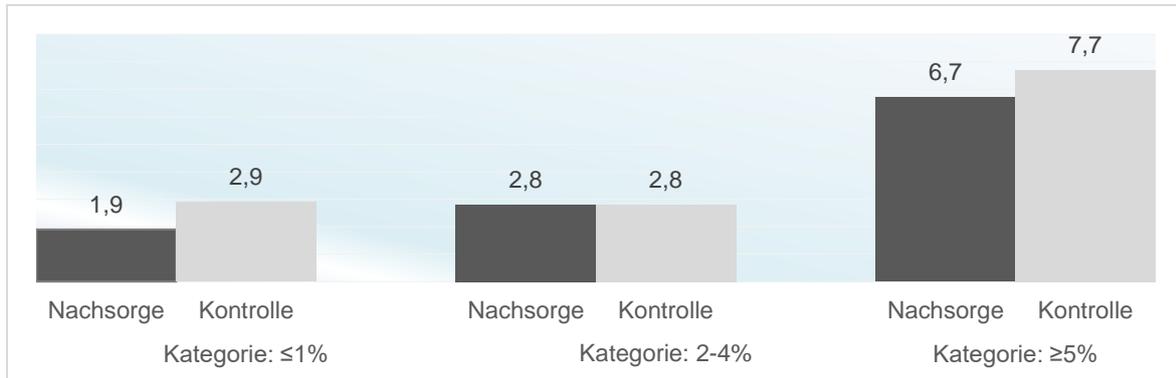


Abb. 5: Poststationäre Mortalität aller Ursachen (Anteil in %) nach drei Jahren

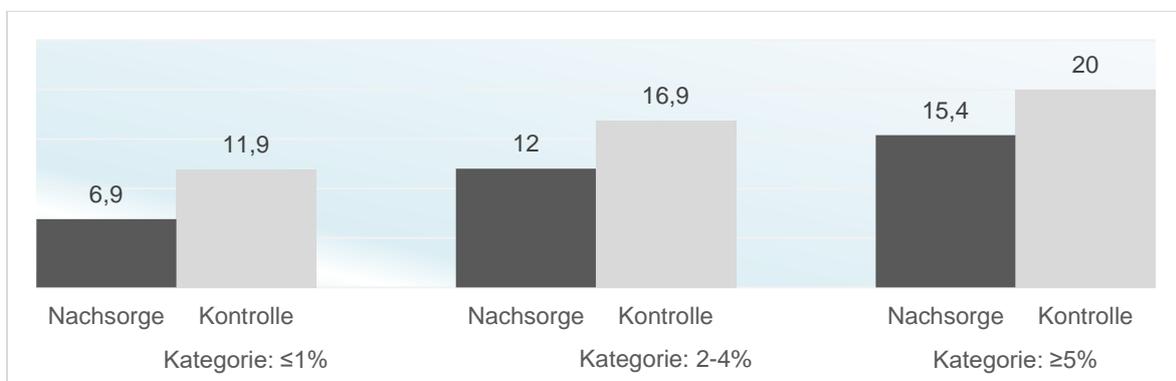


Abb. 6: Erwerbsminderungsrenten (Anteil in %) nach drei Jahren

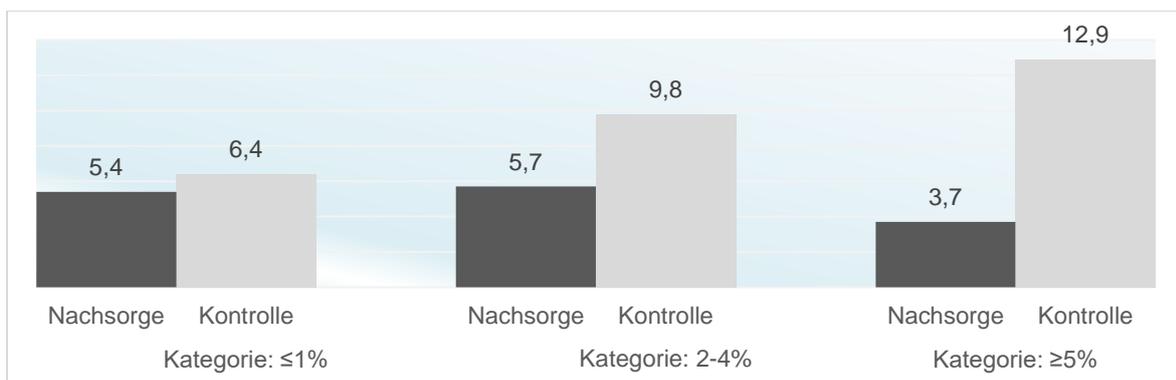


Abb. 7: Erneute kardiologische Rehabilitation (Anteil in %) nach drei Jahren

Die gefundene Verteilung zeigt, wie erwartet, eine stetige Zunahme der aufgetretenen Endpunkte in Abhängigkeit von dem bei Reha-Ende bestehenden Risiko. In jeder Risikoklasse war dabei der postrehabilitative Verlauf in der Nachsorgegruppe günstiger. Insbesondere profitierten Rehabilitanden mit hohem kardiovaskulären Risiko von der poststationären Teilnahme an einem intensivierten Reha-Nachsorgekonzept. Bei Rehabilitanden, die nicht nachbetreut wurden, war z.B. das Risiko für ein erneutes kardiologisches Ereignis nach Rehabilitationsende dreimal höher.

### **6.3 Explorative Analysen zu sekundären Forschungsfragen**

#### **(5) Gibt es einen Unterschied zwischen den jüngeren Studien (SINKO und OptiHyp) vs. SeKoNa?**

Im Vergleich zu den beiden jüngeren (und zahlenmäßig weniger umfangreichen) Studien SINKO und OptiHyp, weist die Studie SeKoNa hinsichtlich ihrer Ergebnisse folgende Besonderheiten auf:

- Die Effektschätzungen der SeKoNa-Studie erreichen endpunktübergreifend die höchste Präzision und werden dementsprechend in der meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse am stärksten gewichtet.
- In Bezug auf die postrehabilitative Mortalität drei Jahre nach Entlassung werden in der SeKoNa-Studie, im Gegensatz zu den anderen beiden Studien, mehr Todesfälle in der Interventionsgruppe verzeichnet (10 Fälle auf 263 Teilnehmer/-innen) als in der Kontrollgruppe (9 Fälle auf 320 Teilnehmer/-innen). Dieser Effekt bleibt allerdings nicht bestehen, wenn der Gesamtbeobachtungszeitraum als Bezugszeitraum herangezogen wird. Bei Betrachtung des Langzeitverlaufs überwiegen die Todesfälle in der Kontrollgruppe (65/328) im Vergleich zur Interventionsgruppe (46/268), was den Ergebnissen der beiden anderen Studien entspricht.
- In Bezug auf das Erwerbsminderungsrisiko zeigt die SeKoNa-Studie den stärksten positiven Effekt, sowohl zum Stichtag drei Jahre nach Rehabilitationsende als auch über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Der Hauptgrund hierfür wird in der Dauer und in der speziell auf diesen konkreten Endpunkt ausgerichteten Intervention der SeKoNa-Studie gesehen. Das vorliegende Ergebnis unterstreicht somit die hohe Passgenauigkeit und Wirksamkeit der SeKoNa-Intervention.
- In Bezug auf die erneute Inanspruchnahme einer kardiologischen Rehabilitation wird in der SeKoNa-Studie der geringste Effekt durch die Nachsorge erreicht. Insbesondere im Vergleich zur Sinko-Studie, die einen deutlichen Vorteil der Nachsorge in Bezug auf diesen Endpunkt nahelegt, verbessert die SeKoNa-Intervention die Rehabilitationsbedürftigkeit nicht.

#### **Falls ja: Wirken sich ggf. unterschiedliche Risikoprofile (SES- oder berufsspezifische Faktoren als auch indikationsbezogen) unterschiedlich aus?**

Zur Prüfung von möglichen Moderatoreffekten durch Einflussgrößen wie das Geschlecht, Herzinfarktanamnese und Bildungsstand, wurden die für die primären Forschungsfragen spezifizierten Regressionsmodelle um Interaktionsterme (→ Produkt aus dem zu prüfenden Moderator und der untersuchten unabhängigen Variable) ergänzt.

**(6) Wie unterscheidet sich diese klinische Stichprobe von einer Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung mit vergleichbarem Risikoprofil hinsichtlich Mortalität und sozialmedizinischen Status?**

- *Identifizierung des „Reha-Nutzens“ durch Vergleich von Rehabilitanden und Nicht-Rehabilitanden (Stichwort Reha vor Rente)*

Die Studienendpunkte Mortalität, sozialmedizinischer Status und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurden explorativ mit einer bevölkerungsbasierten Stichprobe verglichen. Dazu wurde aus den bevölkerungsbasierten Kohorten der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR-Studie) und der MehrGenerationenstudie (MGS) eine gepoolte Stichprobe (n=859) mit *einem ähnlichen Risikoprofil* wie die Teilnehmer/-innen des Poolingprojektes gezogen, d.h. Probanden/-innen mit einem mindestens 10%igen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (Framingham-Score). Weitere Vorgaben bei der Stichprobenziehung waren ein Alter zwischen 18 und 62 Jahren und eine der Pooling-Stichprobe vergleichbare Geschlechterzusammensetzung. Analog zum Studiendesign der Pooling-Studie wurden die Endpunkte in der Bevölkerungsstichprobe drei Jahre nach Beobachtungsstart erhoben. Nachfolgend sind die Baseline- Charakteristika beider Stichproben einander gegenübergestellt (s. Tab. 19):

**Tab. 19: Vergleich der Pooling-Stichprobe mit der Allgemeinbevölkerung (Recall)**

	<b>Pooling-Stichprobe (n=1064)</b>	<b>Bevölkerungsstichprobe (n=859)</b>
	<b>Soziodemographie</b>	
<b>Geschlecht männlich (n,%)</b>	956 (89,8%)	637 (74,2%)
<b>Alter (Jahre; MW ± SD)</b>	50,0 ± 6,0	58,5 ± 3,6
<b>BMI (kg/m<sup>3</sup>; MW ± SD)</b>	28,9 ± 5,0	29,1 ± 4,9
<b>Familienstand verheiratet (n, %)</b>	719 (67,6%)	673 (78,3%)
<b>Berufliche Stellung Arbeiter (n,%)</b>	583 (54,8%)	121 (14,1%)
<b>Schulbildung max. 10 Jahre (n, %)</b>	860 (80,8%)	454 (47,3%)
<b>Rauchen (n, %)</b>	251 (23,6%)	328 (38,2%)
	<b>Klinische Parameter</b>	
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg; MW ± SD)</b>	123,2 ± 14,2	138,5 ± 18,7
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg; MW ± SD)</b>	77,3 ± 9,4	83,5 ± 10,5
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl; MW ± SD)</b>	162,2 ± 60,5	226,9 ± 42,0
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl; MW ± SD)</b>	44,5 ± 52,3	51,2 ± 12,8
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl; MW ± SD)</b>	107,0 ± 113,2	145,2 ± 36,5
<b>Blutzucker (mg/dl; MW ± SD)</b>	114,4 ± 122,5	114,8 ± 35,0
	<b>Kardiovaskuläre Anamnese</b>	
<b>Stent (n, %)</b>	725 (68,1%)	40 (4,7%)
<b>Bypass (n,%)</b>	175 (16,4%)	8 (0,9%)
<b>Hypertonie (n, %)</b>	576 (54,1%)	650 (75,7%)
<b>Herzinfarkt</b>	641 (60,3%)	29 (3,4%)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	961 (90,3%)	95 (11,1%)

Der Vergleich zeigt, dass sich klinische und bevölkerungsbasierte Risikopopulationen in einigen Punkten ähnlich sind, in anderen deutlich unterscheiden. Beide Gruppen bestehen mehrheitlich aus Männern mit einem erhöhten BMI. Die Bevölkerungsstichprobe war zu Beobachtungsbeginn im Schnitt acht Jahre älter (einhergehend mit einem höheren kardiovaskulären Risiko) und vergleichsweise seltener in Arbeiterberufen tätig war (einhergehend mit einem geringeren Risiko). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko resultiert in den beiden Gruppen aus unterschiedlichen Faktoren, die auch als erkennbare Unterschiede in den klinischen und diagnostischen Parametern der Tabelle sichtbar werden (s. Tab 17). Die klinische Stichprobe, als therapeutisch vorbehandeltes Kollektiv, hat im Mittel gut eingestellte Werte bei den kardiovaskulären Risikoparametern wie Cholesterin oder Blutdruck. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ergibt sich hier aus der bereits bestehenden kardiovaskulären Diagnose. Diese erhöht das Risiko für Morbidität, Mortalität und Frühberentung, wird aber über primärpräventive Scores nicht abgebildet. Demgegenüber steht die Bevölkerungsstichprobe mit einer deutlich geringeren Prävalenz an manifesten kardiovaskulärer Erkrankungen bei auffallend ungünstigem Risikofaktorprofil. Zusammengefasst haben somit zwar beide Gruppen faktisch ein ähnliches – und deutlich erhöhtes – kardiovaskuläres Risiko, welches sich aber aus jeweils unterschiedlichen Ausgangslagen ergibt.

Explorativ sollten nun erstmals Risikopersonen aus der Klinik und der Allgemeinbevölkerung hinsichtlich Mortalität und sozialmedizinischen bzw. klinischen Verläufen miteinander verglichen werden – auch vor dem Hintergrund der generellen Nutzbarkeit von Daten aus bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien. Als wesentliche Einschränkung der Eignung erwies sich, dass erst mit Start des Projektes rf16004 („Reha-Outcome“-Studie) im Jahr 2015 standardmäßig Daten über die Inanspruchnahme rehabilitativer Leistungen erhoben werden. Für die Auswertung der hier diskutierten Forschungsfrage wurden seitdem nicht genügend Fälle mit dem interessierenden Risikoprofil erreicht, so dass eine „historische“ Stichprobe gezogen wurde. Für den Großteil der dabei beobachteten Zeiträume liegen allerdings keine Informationen über die Inanspruchnahme rehabilitativer Leistungen vor. Der Anteil an kardiologischen Rehabilitanden/-innen in der Stichprobe kann allerdings, ausgehend von der geringen Prävalenz kardiovaskulärer Diagnosen, vermutlich als niedrig eingestuft werden. Alle bekannten, d.h. durch die Teilnehmenden im Reha-Modul angegebenen Rehabilitationen (n=23, darunter 10 infolge einer kardiologischer Diagnose) fanden zeitlich nach der dreijährigen Beobachtungsperiode statt. Dennoch gilt es diese Informationslücke bei der Beantwortung der Forschungsfrage zu berücksichtigen. Die Forschungsfrage ermöglicht es Verläufe in einem klinischen gegenüber einem populationsbasierten Kollektiv zu vergleichen. Die Identifizierung des „Reha-Nutzens“ durch Vergleich von Rehabilitanden und Nicht-Rehabilitanden wird allerdings erst mit Verfügbarkeit bestätigter Daten zum Rehabilitationsgeschehen endgültig möglich.

Auch ist zu betonen, dass die Daten in dieser Vergleichsanalyse bevölkerungsbasierte Daten sind, bedingt durch die Art der Stichprobenziehung nicht aber als für die Allgemeinbevölkerung repräsentativ anzusehen sind.

Aus der bevölkerungsbasierten Stichprobe wurden 859 Probanden mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko über insgesamt 62.415 Personenmonate beobachtet; die Dauer der Nachbeobachtung nach der Baselineuntersuchung variierte zwischen weniger als einem Monat bis zu 72 Monaten und ergab sich aus der Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses bzw. bis zur letzten Untersuchung ohne Ereignis. Die Teilnehmer/-innen der Pooling-Studie standen dagegen zum Teil deutlich länger unter Beobachtung, seit Start der SeKoNa-Nachbeobachtung sind vierzehn Jahre vergangen. Daher beziehen sich die rohen Ereignisfallzahlen (Todesfälle gesamt, EM-Renten gesamt, Kardiologische Ereignisse gesamt) auf unterschiedlich lange Zeiträume in der klinischen und der bevölkerungsbasierten Stichprobe. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Inzidenzdichten (aufgetretene Fälle bezogen 100.000 Personenmonate unter Risiko) berechnet. Zusätzlich sind jeweils die Endpunkte, die bis zu drei Jahre nach Beobachtungsstart aufgetreten sind, gesondert gelistet. Eine Übersicht über die registrierten Endpunkte zeigt folgende Tabelle (s. Tab. 20):

**Tab. 20 Endpunkte in der Pooling-Studie und in der Allgemeinbevölkerung**

<b>Endpunkte</b>	Klinische Stichprobe (Pooling)		Vergleichsstichprobe
	<b>Intervention</b> (n=499)	<b>Kontrolle</b> (n=559)	<b>HNR/MGS</b> (n=859)
<b>Todesfälle gesamt (n)</b>	57	75	45
<i>nach 3 Jahren verstorben (n, %)</i>	14 (2,8%)	17 (3,1%)	16 (1,9%)
<i>Personenmonate unter Risiko gesamt</i>	57.858	67.087	62.982
<i>Inzidenz pro 100.000 PM</i>	98,52	111,80	71,45
<b>Vorzeitige Berentungen gesamt (n)</b>	74	112	108
<i>nach 3 Jahren angetreten (n, %)</i>	44 (9,3%)	74 (14,1%)	93 (10,9%)
<i>Personenmonate unter Risiko gesamt</i>	51.532	54.986	39.006
<i>Inzidenz pro 100.000 PM</i>	143,60	203,69	276,88
<b>Kardiologische Ereignisse* (n)</b>	84	95	91
<i>nach 3 Jahren Ereignis eingetreten (n, %)</i>	28 (5,7%)	45 (8,7%)	38 (4,4%)
<i>Personenmonate unter Risiko gesamt</i>	53.852	58.342	59.033
<i>Inzidenz pro 100.000 PM</i>	155,98	162,83	155,85

\* in der Pooling-Studie angenähert über die erneute Inanspruchnahme kardiologischer Rehabilitationsleistungen; PM: Personenmonate; EM: Erwerbsminderung

Der Anteil der Verstorbenen lag in, der mehrheitlich primärpräventiven, Bevölkerungsstichprobe nach drei Jahren wie erwartet unter dem bei den kardiovaskulär schon vorbelasteten Rehabilitanden. In der bevölkerungsbezogenen Vergleichsgruppe verstarben in diesem Zeitraum 1,9%, bei den Rehabilitanden waren es etwa ein Prozentpunkt mehr. Die Todesursachen konnten den Sekundärdaten nicht entnommen werden, so dass dieser Endpunkt nicht spezifisch die kardiovaskuläre Mortalität abbildet.

Innerhalb von drei Jahren verließ in der bevölkerungsbasierten Stichprobe mehr als jeder Zehnte vorzeitig das Erwerbsleben. Dieser Anteil lag gut 1,5 Prozentpunkte über dem Erwerbsminderungsanteil

der bei den nachbetreuten Rehabilitanden, also einer stark erwerbsgefährdeten Gruppe, verzeichnet wurde. Rehabilitanden, die diese zusätzliche Nachbetreuung im Anschluss an ihre Rehabilitation nicht erhielten, erhielten hingegen vergleichsweise häufiger eine Erwerbsminderungsrente. Noch deutlicher ist der Unterschied bei Betrachtung der Gesamtbeobachtungsdauer. Beim Vergleich der Daten zum sozialmedizinischen Verlauf aus der Pooling-Studie mit HNR/MGS ist zu beachten, dass der Eintritt in die reguläre Altersrente ein „konkurrierendes Risiko“ für das Frühberentungsrisiko darstellt. Dieses steigt zudem mit zunehmenden Alter – bei Annäherung an die Regelaltersgrenze – und hat daher in der durchschnittlich acht Jahre älteren bevölkerungsbasierten Stichprobe einen stärkeren Einfluss. Laut den Zahlen der aktuellen Rentenstatistik lag 2018 das durchschnittliche Rentenzugangsalter bei Altersrenten bei 64,0 (Männer) bzw. 64,1 (Frauen), bei Renten wegen Erwerbsminderung bei 52,7 (Männer) bzw. 51,6 (Frauen) Jahren (Deutsche Rentenversicherung Bund 2020). Eine angetretene Regelaltersrente, die im Gesamtstudienverlauf etwa ein Drittel der HNR/MGS-Kohorte und ein Fünftel der Pooling-Kohorte erreichten, schließt anschließend die Beantragung einer Erwerbsminderungsrente aus. Ältere haben deswegen weniger Erwerbsminderungsfälle, aber auch weniger „Zeit unter Risiko“. Eine altersstratifizierte Auswertung ergab, dass die Zugänge zur Erwerbsminderungsrente in beiden Stichproben in den Altersgruppen etwa proportional zu ihrem Stichprobenanteil waren. In der HNR/MGS-Studie entfielen 46,3% aller vorzeitigen Berentungen (und 50,6% der innerhalb von drei Jahren angetretenen Fälle) auf die Altersgruppe der bei Beobachtungsbeginn über-60-Jährigen, welche ihrerseits die Hälfte (50,6% der 859 Studienteilnehmer/-innen) der HNR/MGS-Stichprobe ausmachte. In der Pooling-Stichprobe, deren Teilnehmer/-innen zu Beobachtungsbeginn zu drei Vierteln (73,1%) jünger als 55 Jahre waren, gehörten auch drei von vier Bezieher/-innen einer Erwerbsminderungsrente (76,2%) in diese Altersgruppe. Welche Diagnose(-gruppe) jeweils zu einem Verlassen des Erwerbslebens geführt hatte, ging aus den erhobenen Daten nicht hervor, so dass dieser Endpunkt nicht spezifisch kardiovaskulär bedingte Gesundheitseinschränkungen widerspiegelt.

Der dritte betrachtete Endpunkt vergleicht dagegen spezifisch die kardiovaskuläre Morbidität in den beiden Stichproben. In der bevölkerungsbasierten Risikostichprobe erlitten im Dreijahresverlauf 4,4% der Personen ein kardiovaskuläres Ereignis wie einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt bzw. sie mussten sich einer kardiologischen Operation unterziehen oder aufgrund einer kardiovaskulären Diagnose im Krankenhaus behandelt werden. Bei Rehabilitanden ohne Nachsorge war der, über die Inanspruchnahme einer kardiologischen Rehabilitation geschätzte, Anteil im gleichen Zeitraum doppelt so hoch, wohingegen durch die Nachsorge eine Annäherung an die primärpräventive Risikosituation erreicht wurde. Bei Berücksichtigung der gesamten Beobachtungszeit liegen die aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse bei Rehabilitanden/-innen mit Nachsorge dann auf vergleichbarem Niveau wie in der bevölkerungsbezogenen primärpräventiven Risikostichprobe.

- *Hypothese: Die Inanspruchnahme einer medizinischen Rehabilitation ist nicht für alle Bevölkerungsgruppen gleich realisiert.*

Die Inanspruchnahme rehabilitativer Leistungen wurde in einer weiteren Stichprobe der bevölkerungsbasierten Hein-Nixdorf-Mehrgenerationenstudie (MGS) untersucht. Gezogen wurde hierfür eine Stichprobe im Alter zwischen 21 und 64 Jahren, die das Fragebogenmodul zur Thematik „Rehabilitation“ beantwortet hatte (n=1524). Die Befragten gaben dabei an folgende Rehabilitationsleistungen genutzt zu haben (s. Tab. 19):

**Tab. 21 Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen in einer repräsentativen Stichprobe**

	n	%
<b><i>Kardiologische Rehabilitation</i></b>	11	0,7
<b><i>Orthopädische Rehabilitation</i></b>	72	4,7
<b><i>Psychische Rehabilitation</i></b>	32	2,1
<b><i>Onkologische Rehabilitation</i></b>	9	0,6
<b><i>Internistische Rehabilitation</i></b>	15	1,0

Aufgrund der geringen Anzahl von nur elf kardiologischen Rehabilitanden/-innen in der relevanten Altersgruppe wurden keine weitergehenden Analysen hinsichtlich möglicher beruflich-soziodemographischer Einflussgrößen auf die Inanspruchnahme kardiologischer Rehabilitationsangebote durchgeführt.

## **7. Überlegungen zur Umsetzung der Ergebnisse und Ausblick**

Inwieweit Rehabilitationsnachsorge drei Jahre nach kardiologischer Rehabilitation das Überleben verbessern kann, war basierend auf den vorliegenden Daten noch nicht abschließend zu klären – und bleibt damit ein Ansatzpunkt für weitere Forschung. Glücklicherweise überleben heute die meisten Patienten/-innen aufgrund der insgesamt guten Behandlungsangebote ein kardiales Ereignis. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Männern liegt mittlerweile bei über 89% (Robert Koch-Institut Heft 33); nach drei Jahren Nachbeobachtung, insbesondere bei Koronarpatienten ohne vorangegangenen Infarkt, ist entsprechend von einer noch geringeren Anzahl von Todesfällen auszugehen. Um den Einfluss einer Intervention auf solch seltene Ereignisse zweifelsfrei zu belegen, muss der Effekt auf den gemessenen Endpunkt groß sein, d.h. sich stark von der Vergleichsbehandlung unterscheiden. Für den Nachweis kleinerer oder moderater Effekte – in der vorliegenden Arbeit erhielt die Vergleichsgruppe eine dreiwöchige kardiologische Rehabilitation – wird eine noch größere Stichprobe benötigt, als diese nach dem Datenpooling für die vorliegende Auswertung zur Verfügung stand. Die Ergebnisse der SeKoNa-Studie, in der die Patienten bereits über längere Zeit nachbeobachtet werden konnten, sind aber ein Hinweis auf einen günstigeren langfristigen Verlauf der Mortalität. Ein Vergleich der Gesamtdaten zu einem späteren Zeitpunkt könnte somit ein aussichtsreicher Ansatzpunkt zur Klärung dieser Forschungsfrage sein.

Für einen Überlebensvorteil durch intensive Nachbetreuung sprechen aber auch die Ergebnisse einer aktuellen groß angelegten Studie. In der schwedischen Studie SWEDEHEART (Wallert et al. 2019) mit 47,907 Patienten (< 75 Jahre) nach Erstinfarkt wurde die Mortalität nach zwischen einer Gruppe, die das – einer Nachsorge vergleichbare – „HeartSchool“-Programm über sechs bis zehn Wochen absolvierte und einer Standardbehandlungsgruppe verglichen (s. Tab. 22). Mithilfe dieses Programmes wurde die Mortalität signifikant auf etwa die Hälfte reduziert (HR: 0,53 (0,44-0,64) nach zwei Jahren bzw. 0,62 (0,55-0,69) nach fünf Jahren).

**Tab. 22 Todesfälle in der SWEDEHEART-Studie**

<i>Mortalität (alle Ursachen)</i>	<b>Heart School (n=17.730)</b>	<b>Kontrolle (n=29.870)</b>
<i>TWO-YEAR FOLLOW-UP</i>	182 (1,0%)	328 (2,8%)
<i>FIVE YEAR FOLLOW-UP</i>	492 (2,8%)	795 (4,5%)

In Hinblick auf den sozialmedizinischen Verlauf unterstützten die Ergebnisse die Wirksamkeit kardiologischer Rehabilitationsnachsorge. Die Ergebnisse nach drei Jahren, sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum, zeigen eine signifikante Reduktion von Rentenantritten aufgrund von verminderter Erwerbsfähigkeit im Rahmen intensivierter Nachbetreuung. Als förderlich scheinen sich die Dauer und die Intensität der Betreuung auszuwirken. Generell wird der persönliche Kontakt, wie er in den hier untersuchten Interventionen zwischen Klinik und Rehabilitanden stattfand, als wesentlicher Erfolgsfaktor für eine effizient wirksame Nachsorge betrachtet. Dies wird auch aus Rehabilitandensicht, wie sie beispielsweise in der Studie SONET (Schröer et al. 4/15/2019) untersucht wurde, bestätigt. Die befragten Rehabilitanden und Rehabilitandinnen äußerten dabei das Bedürfnis einer stärkeren Vernetzung von Rehabilitation und der persönlichen Lebenssituation nach Entlassung. Positiv, und als besonders förderlich für den persönlichen Rehabilitationserfolg, hervorgehoben wurden unterstützende Maßnahmen, welche den Wiedereingliederungsprozess über die Dauer der Rehabilitation begleitet hatten. Eine weitere qualitative Studie, in der kardiologische Rehabilitanden in leitfadengestützten Einzelinterviews explizit zu ihren Erwartungen an Reha-Nachsorge befragt wurden, kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass vor allem der persönliche Kontakt zu den Betreuungspersonen der Rehabilitationseinrichtung mit der Möglichkeit einer persönlichen Interaktion entscheidend für eine wirksame Nachbetreuung sind (Reese et al. 2019). In der Umsetzung künftiger Nachsorgeangebote sollte dieser wesentliche Aspekt daher Berücksichtigung finden.

Auch in Bezug auf die Vermeidung erneuter kardiologischer Ereignisse bzw. der Inanspruchnahme einer erneuten kardiologischen Rehabilitation zeichnet sich der Trend einer günstigeren Entwicklung im Rahmen von Nachbetreuungskonzepten ab. Verstärkt war dieser Effekt bei Rehabilitanden mit einer vergleichsweise ungünstigen kardiologischen Prognose bei Entlassung zu beobachten, welche besonders von der Nachsorge profitierte. Diese besonders vulnerable Gruppe sollte daher schwerpunktmäßig von postrehabilitativen Nachsorgeaktivitäten im Anschluss an eine kardiologische

Rehabilitation adressiert werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung mit den damit verbundenen gesundheitlichen und sozial-ökonomischen Folgen zielgerichtet einzudämmen.

Insgesamt stützen diese Ergebnisse die Wirksamkeit und damit die Relevanz von Nachsorge als lohnens- und förderungswerten Bestandteil der (kardio-) rehabilitativen Versorgungspraxis. Dass dies auch die gesundheitsökonomische Perspektive miteinschließt haben Redaelli et al. 2015 für die SeKoNa-Studie gezeigt. Vertiefend wird dieser Aspekt in einer anstehenden Auswertung der SeKoNa-Forschungsgruppe ausgewertet, in die auch Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit einfließen können. Ein weiterer Anknüpfungspunkt für neue rehawissenschaftliche Forschung besteht in der Übertragung der Forschungsfragen auf weitere Reha-Indikationen, etwa Muskel-Skelett-Erkrankungen oder den Bereich der psychosomatischen Rehabilitation, um verfügbare Evidenz zur Wirksamkeit rehabilitativer Nachsorge weiter zu stärken.

## **8. Erfolgte oder geplante Publikationen und Präsentationen**

Es sind Beiträge in Form von Präsentationen auf wissenschaftlichen Tagungen sowie in Form von Veröffentlichungen in nationalen und internationalen Fachjournalen geplant.

### **Publication bibliography**

Conroy, R.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A. P.; Sans, S.; Menotti, A.; Backer, G. de et al. (2003): Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. In *European Heart Journal* 24 (11), pp. 987–1003. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.

Deutsche Rentenversicherung Bund (2020): Rentenatlas 2019. Die Deutsche Rentenversicherung in Zahlen, Fakten und Trends, checked on 4/22/2020.

Elsner, Laura K.; Jeinsen, Beatrice von; Grün, Dimitri; Wolter, Jan S.; Weferling, Maren; Diouf, Katharina et al. (2019): Prognostic performance of the ESC SCORE and its German recalibrated versions in primary and secondary prevention. In *European journal of preventive cardiology*, 2047487319868034. DOI: 10.1177/2047487319868034.

Hass, H. G.; Muthny, F.; Stepien, J.; Lerch, J.; Marwitz, C. von der; Schröck, R. et al. (2017): Effekte der telefonischen Nachsorge in der onkologischen Rehabilitation nach Brustkrebs – Ergebnisse einer randomisierten Studie. In *Die Rehabilitation* 56 (3), pp. 189–197. DOI: 10.1055/s-0042-121384.

Mayer-Berger, Wolfgang; Simic, Dusan; Mahmoodzad, Jawad; Burtscher, Ralph; Kohlmeyer, Martin; Schwitalla, Birgitta; Redaelli, Marcus (2014): Efficacy of a long-term secondary prevention programme following inpatient cardiovascular rehabilitation on risk and health-related quality of life in a low-education cohort: a randomized controlled study. In *European journal of preventive cardiology* 21 (2), pp. 145–152. DOI: 10.1177/2047487312465526.

Mayer-Berger, Wolfgang; Wissen, Sarah (2019): Sinko Abschlussbericht. Verbesserung des sozialmedizinischen Verlaufs durch Intervall-Rehabilitation bei koronarer Herzkrankheit mit krankheitsrelevanter psychosozialer Komorbidität (SINKO).

Mensingher, J. L.; Lynch, K. G.; TenHave, T. R.; McKay, JR (2007): Mediators of telephone-based continuing care for alcohol and cocaine dependence. In *Journal of Consulting and Clinical Psychology* (75), pp. 775–784.

Mittag, O.; China, C.; Hoberg, E.; Juers, E.; Kolenda, K. D.; Richardt, G. et al. (2006): Outcomes of a telephone counseling Intervention following cardiac rehabilitation (Luebeck Follow-Up Trial). Overall and gender specific results. In *Rehabilitation Research* 29, pp. 295–302.

Redaelli, M.; Simic, D.; Burtscher, R.; Mahmoodzad, J.; Schwitalla, B.; Kohlmeyer, M.; Mayer-Berger, W. (2015): Kosteneffektive Langzeitnachsorge in der kardiovaskulären Rehabilitation: Fünf-Jahres-Follow-up der SeKoNa-Studie (ISRCTN 15954342). In *Die Rehabilitation* 54 (4), pp. 240–244. DOI: 10.1055/s-0035-1555904.

Reese, Christina; Nechwatal, Robert; Farin, Erik (2019): Welche Erwartungen haben Rehabilitanden an eine telemedizinische kardiologische Reha-Nachsorge? Ergebnisse aus Interviews mit Rehabilitanden. In *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* (143), pp. 43–48.

Ressing, Meike; Blettner, Maria; Klug, Stefanie J. (2009): Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. In *Deutsches Arzteblatt international* 106 (27), pp. 456–463. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0456.

Robert Koch-Institut: Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 33. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt, checked on 4/20/2020.

Schröer, Sarah; Bühnen, Ina; Pieper, Claudia (2019): SONET - Ergebnisse aus Fokusgruppen und einer Onlinebefragung zur Sozialraumorientierung der Rehabilitation der DRV Bund. Vortrag auf dem 28. Rehabilitationswissenschaftlichen Kolloquium vom 15. bis 17. April 2019 in Berlin. Berlin, 4/15/2019.

Schröer S; Mayer-Berger W; Pieper C (2019): Effect of telerehabilitation on long-term adherence to yoga as an antihypertensive lifestyle intervention: Results of a randomized controlled trial. In *Complementary therapies in clinical practice* 35, pp. 148–153. DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.02.001.

Ströbl, V.; Knisel, W.; Landgraf, U.; Faller H (2013): A combined planning and telephone aftercare intervention for obese patients: Effects on physical activity and body weight after one year. In *Rehabil Med* (45), pp. 198–205.

Tripp, J.; Hass, H. G.; Schröck, R.; Muthny FA (2011): Verbessern optimierte Patientenschulung und telefonische Nachsorge die Nachhaltigkeit der onkologischen Rehabilitation? Eine prospektive Längsschnittstudie mit Brustkrebspatientinnen. In: *20. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium, DRV-Schriften* 93,2011, 424-425.

Tudur Smith, Catrin; Marcucci, Maura; Nolan, Sarah J.; Iorio, Alfonso; Sudell, Maria; Riley, Richard et al. (2016): Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. In *The Cochrane database of systematic reviews* 9, MR000007. DOI: 10.1002/14651858.MR000007.pub3.

Vogel, Martin; Walther, Anna Lena; Deck, Ruth (2017): Telefonische sozialdienstliche Nachsorge zur Verbesserung der beruflichen Reintegration nach stationärer medizinischer Rehabilitation. In *Die Rehabilitation* 56 (6), pp. 379–388. DOI: 10.1055/s-0043-111614.

Wallert, John; Olsson, Erik Mg; Pingel, Ronnie; Norlund, Fredrika; Leosdottir, Margret; Burell, Gunilla; Held, Claes (2020): Attending Heart School and long-term outcome after myocardial infarction: A decennial SWEDEHEART registry study. In *European journal of preventive cardiology* 27 (2), pp. 145–154. DOI: 10.1177/2047487319871714.

Whitehead, Anne (2003): Meta-analysis of controlled clinical trials. Reprint. Chichester: Wiley (Statistics in practice), checked on 12/6/2019.

Wilson, Peter W. F.; D'Agostino, Ralph; Bhatt, Deepak L.; Eagle, Kim; Pencina, Michael J.; Smith, Sidney C. et al. (2012): An international model to predict recurrent cardiovascular disease. In *The American journal of medicine* 125 (7), 695-703.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.01.014.