



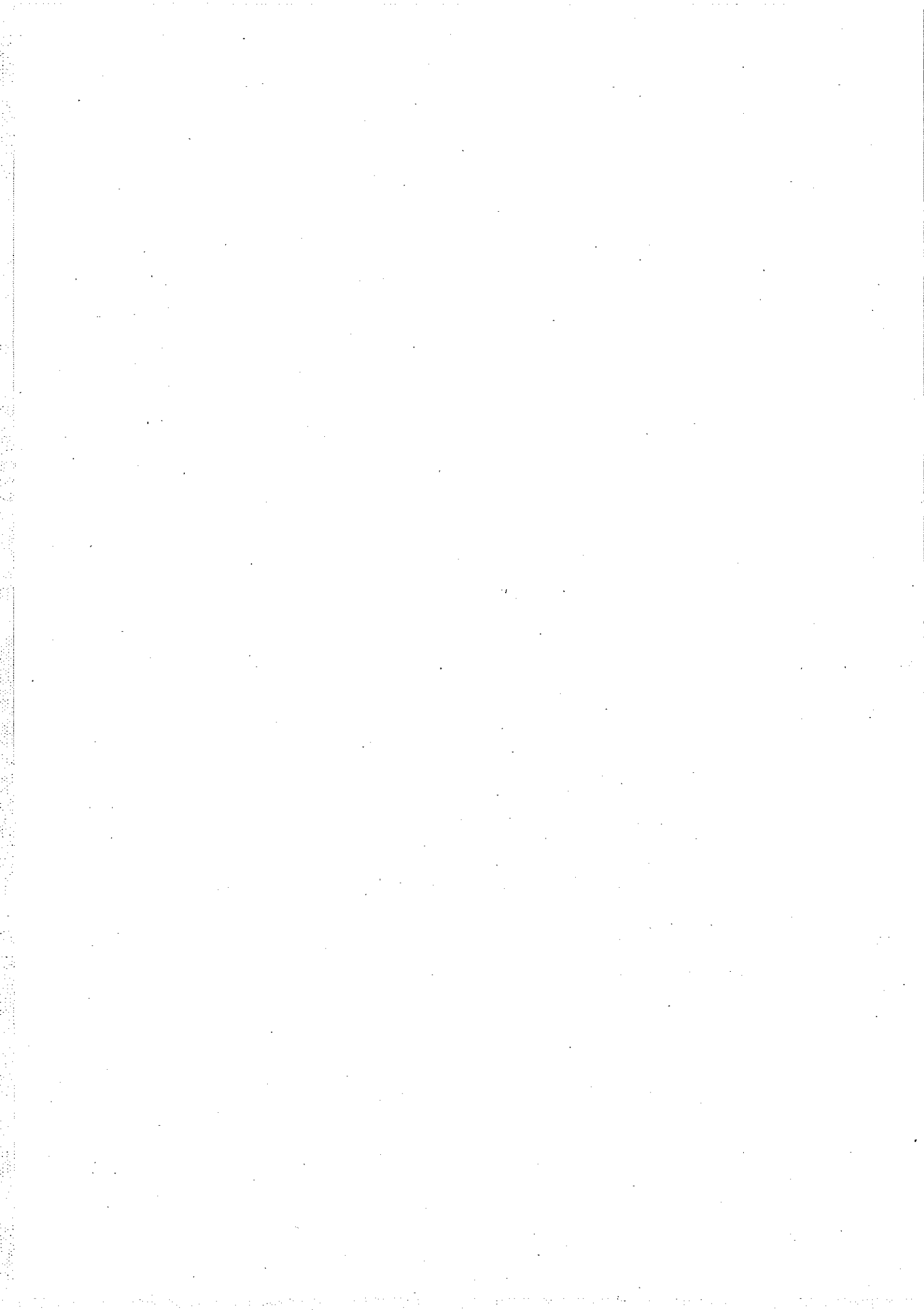
**Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung  
in Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern und  
Schleswig-Holstein e.V.**

**Nachbeobachtung von Patienten der  
HANSA-Studie**

**Eike Hoberg**

**Abschlußbericht**

**Februar 2010**





**Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung  
in Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern und  
Schleswig-Holstein e.V.**

**Nachbeobachtung von Patienten der  
HANSA-Studie**

**Eike Hoberg**

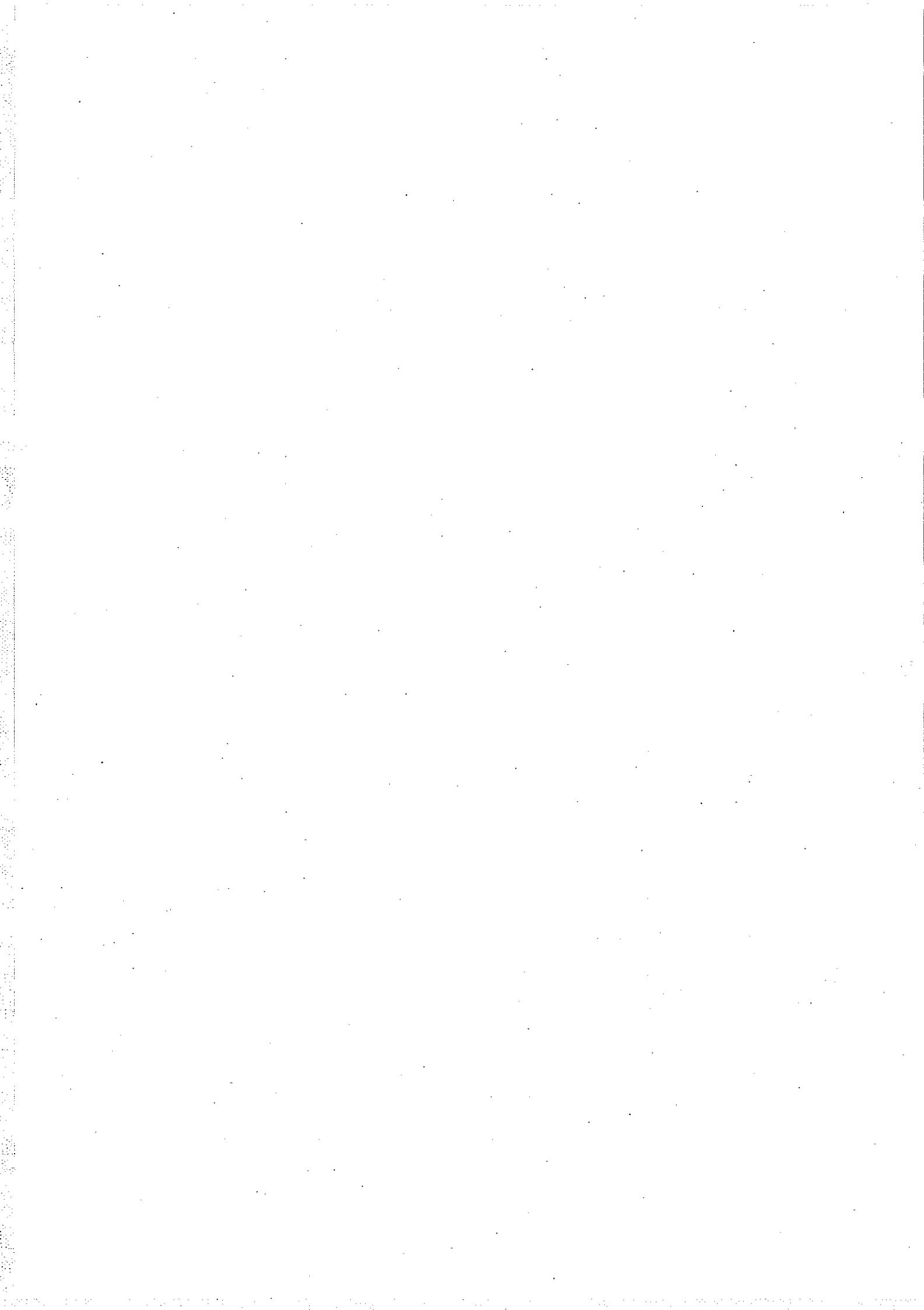
**Abschlußbericht**

**Februar 2010**

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Eike Hoberg  
Mühlenberg-Klinik – Holsteinische Schweiz –  
Frahmsallee 1-7  
23714 Bad Malente-Gremsmühlen

Tel. 04523-993 1054  
Fax 04523-993 2222  
[eike.hoberg@t-online.de](mailto:eike.hoberg@t-online.de)



# **Abschlussbericht**

**Nachbeobachtung von Patienten der HANSA-Studie**

**Eike Hoberg**

**Mühlenbergklinik – Holsteinische Schweiz – Bad Malente**

## **1. Beteiligte Institutionen**

Kompass Klinik Kiel  
Prof. Dr. med. E. Hoberg  
Heikendorfer Weg 9-27  
24149 Kiel

Klinik Silbermühle  
Dr. med. H. Brauer  
Millionenweg 3  
19395 Plau am See

Mühlenbergklinik – Holsteinische Schweiz –  
Dr. med. U. Becker und Prof. Dr. med. E. Hoberg  
Frahmsallee 1-7  
23714 Bad Malente-Gremsmühlen

Prof. Dr. K. Wegscheider  
Barstr. 9  
10713 Berlin

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Dr. K. Bestehorn  
Lindenplatz 1  
85540 Haar

Fa. MeckEvidence  
H. Rexer  
Bruno-Hermann-Weg 5  
18299 Hohen Spreng

## 2. Einleitung

Die HANSA-Studie hat gezeigt, dass durch die Teilnahme an 3 halbtägigen Auffrischkursen im ersten Jahr nach kardiologischer Anschlussrehabilitation (AHB) ein positiver Effekt auf das Risikofaktorenprofil für nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse erreicht wird. Dieser positive Effekt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ergab sich dadurch, dass die nach der AHB allgemein zu beobachtende Verschlechterung des Risikofaktorenprofils in der Interventionsgruppe zwar auch zu verzeichnen war, aber geringer ausfiel (1). Bei der Nachuntersuchung 1 Jahr nach AHB-Ende bestanden signifikante Unterschiede in Bezug auf den Hauptzielparameter der Studie, den Framingham-Score ( $p=0,025$ ), wie auch auf die Einzelparameter „körperliche Aktivität“ ( $p<0,001$ ), „Gesamt-Cholesterin“ ( $p<0,04$ ) und „LDL-Cholesterin“ ( $p<0,02$ ).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu prüfen, ob der positive Effekt der auf das erste Jahr nach AHB beschränkten Intervention über einen längeren Zeitraum anhält und möglicherweise den klinischen Verlauf beeinflusst.

## 3. Patienten und Methodik

HANSA war eine multizentrische, randomisierte, prospektive Studie in der der Einfluss einer Intervention auf das Risikoprofil von KHK-Patienten durch den Vergleich mit dem üblichen Vorgehen im ersten Jahr nach AHB evaluiert wurde. In den 9 beteiligten Rehabilitationskliniken wurden zwischen dem 1.8.2000 und dem 22.11.2000 420 konsekutive Patienten rekrutiert, von denen 209 der Interventions- und 211 der Kontrollgruppe zugeordnet waren. Ein- und Ausschlusskriterien, Art der Intervention und der Datenerhebung sind an anderer Stelle beschrieben (1).

Ein Jahr nach AHB-Ende wurden im Rahmen von Kontrolluntersuchungen bei den Patienten beider Gruppen die für das Follow-up vorgesehenen Daten in der rekrutierenden Rehabilitationsklinik erhoben. Die Kontrolluntersuchungen wurden am 20.12.02 abgeschlossen. Die Intervention wurde mit dem 3. Auffrischkurs beendet.

Alle Daten der HANSA-Studie wurden in der Studienkoordinationszentrale (H. Rexer, MeckEvidence) gesammelt, in eine Datenbank eingegeben und dem betreuenden methodischen Zentrum (K. Wegscheider) für die Auswertungen zur Verfügung gestellt.

Hauptziel der Nachbeobachtung 2 Jahre nach AHB-Ende war es, die Nachhaltigkeit der Auffrischkurse in Bezug auf das Risikofaktorenprofil zu erfassen. Die zu prüfende Hypothese lautete:

- Patienten der Interventionsgruppe haben im Vergleich zur Kontrollgruppe einen niedrigeren Risikoscore

Wegen der zu erwartenden guten Prognose der in die HANSA-Studie eingeschlossenen Patienten sollte ein möglicher Einfluss der Auffrischkurse auf klinische Ereignisse erst in einer weiteren Nacherhebung 4 Jahre nach AHB-Ende geprüft werden. Die entsprechende Hypothese lautete:



Dabei wurden Alter und Geschlecht sowohl als Confounder als auch als mögliche Interactor (Effect Modifier) in Betracht gezogen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Risikoprofil 2 Jahre nach AHB-Ende

Von den 420 rekrutierten Patienten gehörten 211 der Interventions- und 209 der Kontrollgruppe an. 12 Patienten waren bereits am Ende der AHB ausgeschlossen worden, da die Kriterien für eine Teilnahme zu diesem Zeitpunkt nicht erfüllt waren. 173 Patienten der Interventionsgruppe hatten an 3 Auffrischkursen teilgenommen, 9 an 2 Auffrischkursen, 3 an nur 1 Auffrischkurs, und 26 Patienten waren trotz initialer Zusage zu keinem der Kurse erschienen. Zur Nachuntersuchung 1 Jahr nach AHB-Ende waren 181 Patienten der Interventionsgruppe (85,8%) und 179 Patienten der Kontrollgruppe (85,6%) (Differenz n.s.) gekommen. Die Patientencharakteristika beider Gruppen waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung vergleichbar.

Daten 2 Jahre nach AHB konnten von 119 Patienten der Interventionsgruppe (56,4% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) und 124 Patienten der Kontrollgruppe (59,3%) (Differenz n.s.) erhoben werden. Die Geschlechtsverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar (15,3% vs 14,3% Frauenanteil). Die Datensätze waren z.T. unvollständig.

Zum Zeitpunkt 1 Jahr nach AHB hatte ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in Bezug auf den Risikoscore ( $p=0,025$ ) zu Gunsten der Intervention bestanden. Dieser Unterschied ergab sich durch einen positiven Einfluss auf Gesamtcholesterin und systolischen Blutdruck. Zusätzlich waren das für den Score nicht relevante LDL-Cholesterin in der Interventionsgruppe signifikant niedriger und die körperliche Aktivität hoch signifikant höher.

Zum Zeitpunkt 2 Jahre nach AHB unterschieden sich die beiden Gruppen weder in Bezug auf den Risikoscore noch auf andere Parameter. Lediglich die durchschnittliche körperliche Aktivität pro Woche war in der Interventionsgruppe noch signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Der Angleich des Risikoscores in Interventions- zu Kontrollgruppe kam dadurch zustande, dass in der Kontrollgruppe zwischen dem 1. und 2. Jahr nach AHB-Ende eine Reduktion des Scores (in der Gruppe mit Datensätzen zu allen Zeitpunkten bis 2 Jahre nach AHB-Ende von 6,37 auf 6,00) auftrat, während in der Interventionsgruppe keine Änderung zu verzeichnen war (5,91 vs 5,96). In beiden Gruppen lag der Score unter dem Ausgangswert zu Beginn der AHB (6,37 in der Interventionsgruppe vs 6,39 in der Kontrollgruppe).

Die positive Entwicklung des Risikoscores in der Kontrollgruppe lässt sich auf eine Senkung des Gesamtcholesterins, einen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Reduktion des systolischen Blutdrucks zurückführen. In der Interventionsgruppe lag der relative Anteil der Raucher 2 Jahre nach AHB-Ende tendenziell höher als in der Kontrollgruppe, und systolischer Blutdruck sowie Gesamtcholesterin nahmen zwar

ab, diese Abnahme war aber in der Interventionsgruppe geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse für die einzelnen Risikoparameter sowie den Risikoscore in der Interventions- und der Kontrollgruppe sind in Tab. 1 wiedergegeben. Tab. 2 enthält die Differenzen gegenüber der Erhebung bei der Nachuntersuchung 1 Jahr nach AHB bei den Patienten, für die zu beiden Zeitpunkten entsprechende Daten zu erheben waren.

Tabelle 1 Risikoparameter und Risikoscore zum Zeitpunkt 2 Jahre nach AHB-Ende

Die Zahlen in Klammern geben die für die Berechnung zur Verfügung stehenden Datensätze an. Der p-Wert bezieht sich auf den Gruppenvergleich.

Variable	Intervention	Kontrolle	p
Risikoscore	6,05 ± 3,03 (102)	6,03 ± 2,71 (105)	0,95
Systolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	127,8 ± 14,8 (119)	127,9 ± 12,2 (123)	0,98
Gesamtcholesterin (mMol/l) ± 1 SD	4,46 ± 1,05 (110)	4,66 ± 1,06 (116)	0,10
HDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	1,27 ± 0,36 (103)	1,30 ± 0,38 (106)	0,64
Aktuell Raucher (%)	14,3 (119)	8,1 (124)	0,12
Diastolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	77,3 ± 9,4 (119)	77,7 ± 8,0 (123)	0,68
LDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	2,52 ± 0,70 (103)	2,61 ± 0,83 (103)	0,54
LDL/HDL-Chol ± 1 SD	2,12 ± 0,92 (101)	2,13 ± 0,84 (101)	0,86
Diabetes mellitus (%)	26,3 (118)	24,2 (124)	0,71
HbA1c (%) bei Diabetikern ± 1 SD	6,38 ± 0,84 (40)	6,23 ± 1,01 (41)	0,26
BMI (kg/qm KOF) ± 1 SD	28,01 ± 4,41 (119)	27,23 ± 3,69 (124)	0,40
Körperliche Aktivität (min/Woche) ± 1 SD	231,5 ± 184,8 (118)	198,1 ± 217,1 (124)	0,044

BMI Body Mass Index

Tabelle 2 Differenzen zwischen den Zeitpunkten 2 Jahre und 1 Jahr nach AHB für die Patienten, von denen zu diesen beiden Zeitpunkten Daten zu erheben waren

Die Zahlen in Klammern geben die für die Berechnung zur Verfügung stehenden Datensätze an. Der p-Wert bezieht sich auf den Gruppenvergleich.

Variable	Intervention	Kontrolle	p
Risikoscore	0,05 ± 2,38 (95)	-0,38 ± 2,24 (98)	0,20
Systolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	- 3,5 ± 20,2 (115)	-5,4 ± 18,9 (119)	0,46
Gesamtcholesterin (mMol/l) ± 1 SD	-0,12 ± 0,99 (104)	-0,21 ± 1,13 (108)	0,59
HDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	0,08 ± 0,28 (97)	0,12 ± 0,31 (99)	0,38
Diastolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	- 3,7 ± 13 (115)	-3,2 ± 10,4 (119)	0,80
LDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	0,09 ± 0,69 (94)	-0,10 ± 0,88 (96)	0,09
LDL/HDL-Chol ± 1 SD	-0,08 ± 0,77 (92)	-0,38 ± 0,95 (94)	0,04
HbA1c (%) bei Diabetikern ± 1 SD	0,42 ± 0,93 (32)	0,09 ± 1,23 (28)	0,39
BMI (kg/qm KÖ) ± 1 SD	0,25 ± 1,63 (114)	- 0,28 ± 1,74 (120)	0,054
Körperliche Aktivität (min/Woche) ± 1 SD	-5,9 ± 207,3 (102)	50,5 ± 201,6 (107)	0,06

Eine geschlechtsspezifische Auswertung wurde für alle einzelnen Parameter vorgenommen, ergab aber keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.2 Risikoprofil 4 Jahre nach AHB-Ende

4 Jahre nach AHB-Ende konnten noch von 77 Patienten der Interventionsgruppe (36,5% der insgesamt eingeschlossenen Patienten) und 81 Patienten der Kontrollgruppe (38,8%) (Differenz n.s.) Daten zu den Parametern des Risikoprofils erhoben werden. Die Geschlechtsverteilung blieb in beiden Gruppen vergleichbar (13,2% vs 14,8% Frauenanteil).

Wie 2 Jahre nach AHB-Ende fanden sich in Bezug auf den Risikoscore und die erhobenen Größen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nur die durchschnittliche körperliche Aktivität war in der Interventionsgruppe mit fast 4 Stunden weiterhin signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Sowohl in der Interventionsgruppe (6,16 vs 6,36) als auch in der Kontrollgruppe (6,40 vs 6,69) blieb der Risikoscore 4 Jahre nach AHB-Ende niedriger als zu Beginn der AHB (berücksichtigt sind dabei die Patienten, für die entsprechende Datensätze zu beiden genannten Zeitpunkten vorlagen).

Die Ergebnisse für die einzelnen Risikoparameter sowie den Risikoscore in der Interventions- und der Kontrollgruppe sind in Tab. 3 wiedergegeben. Tab. 4 enthält die Differenzen gegenüber der Erhebung bei der Nachuntersuchung 1 Jahr nach AHB bei den Patienten, für die zu beiden Zeitpunkten entsprechende Daten zu erheben waren.

Tabelle 3 Risikoparameter und Risikoscore zum Zeitpunkt 4 Jahre nach AHB-Ende

Die Zahlen in Klammern geben die für die Berechnung zur Verfügung stehenden Datensätze an. Der p-Wert bezieht sich auf den Gruppenvergleich.

Variable	Intervention	Kontrolle	p
Risikoscore	6,22 ± 2,85 (68)	6,48 ± 3,09 (71)	0,53
Systolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	130,2 ± 12,8 (75)	131,9 ± 15,1 (79)	0,43
Gesamtcholesterin (mMol/l) ± 1 SD	4,51 ± 0,77 (76)	4,70 ± 1,15 (80)	0,91
HDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	1,35 ± 0,40 (68)	1,37 ± 0,47 (72)	0,89
Aktuell Raucher (%)	5,2 (77)	9,9 (81)	0,27
Diastolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	77,7 ± 7,0 (75)	80,1 ± 8,9 (79)	0,10
LDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	2,51 ± 0,71 (66)	2,70 ± 0,88 (69)	0,14
LDL/HDL-Chol ± 1 SD	2,04 ± 0,97 (66)	2,12 ± 0,79 (67)	0,25
Diabetes mellitus (%)	29,9 (77)	31,3 (80)	0,85
HbA1c (%) bei Diabetikern ± 1 SD	6,59 ± 0,76 (29)	6,78 ± 1,48 (33)	0,82
BMI (kg/qm KOF) ± 1 SD	27,76 ± 4,15 (76)	27,26 ± 3,8 (81)	0,70
Körperliche Aktivität (min/Woche) ± 1 SD	233,8 ± 198,1 (77)	191,9 ± 219,8 (81)	0,025

Tabelle 4 Differenzen zwischen den Zeitpunkten 4 Jahre und 1 Jahr nach AHB für die Patienten, von denen zu diesen beiden Zeitpunkten Daten zu erheben waren

Die Zahlen in Klammern geben die für die Berechnung zur Verfügung stehenden Datensätze an. Der p-Wert bezieht sich auf den Gruppenvergleich.

Variable	Intervention	Kontrolle	p
Risikoscore	0,03 ± 2,17 (62)	0,13 ± 2,54 (66)	0,45
Systolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	- 2,5 ± 17,3 (71)	-3,5 ± 20,1 (77)	0,84
Gesamtcholesterin (mMol/l) ± 1 SD	-0,12 ± 0,73 (70)	-0,24 ± 1,20 (75)	0,73
HDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	0,16 ± 0,29 (64)	0,11 ± 0,42 (67)	0,27
Diastolischer RR (mm Hg) ± 1 SD	- 3,7 ± 11 (71)	-1,2 ± 11,9 (77)	0,33
LDL-Cholesterin (mMol/l) ± 1 SD	0,08 ± 0,69 (59)	-0,03 ± 0,99 (64)	0,96
LDL/HDL-Chol ± 1 SD	-0,16 ± 0,86 (59)	-0,21 ± 1,03 (62)	0,78
HbA1c (%) bei Diabetikern ± 1 SD	0,49 ± 0,65 (21)	0,73 ± 1,41 (23)	0,34
BMI (kg/qm KÖ) ± 1 SD	0,20 ± 1,90 (72)	- 0,001 ± 1,89 (79)	0,23
Körperliche Aktivität (min/Woche) ± 1 SD	-21,1 ± 239,5 (69)	20,9 ± 164,5 (72)	0,17

Eine geschlechtsspezifische Auswertung ergab erneut keine signifikanten Unterschiede.

### 4.3 Medikamentöse Therapie

Bezüglich der KHK-relevanten medikamentösen Behandlung fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Betablockern nahm in beiden Gruppen zwischen dem 1. und 2. Jahr nach AHB-Ende ab, um dann konstant zu bleiben. Dagegen blieb die Therapie mit Statinen und ACE-Hemmern vom Ende der AHB bis 4 Jahre später konstant bzw. nahm tendentiell sogar zu. Der Anteil der Statintherapierten Patienten war in der Interventionsgruppe 4 Jahre nach AHB-Ende höher als in der Kontrollgruppe. Andere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich nicht.

In Tab. 5 sind die entsprechenden Daten für die Patienten wiedergegeben, für die für alle einzelnen Zeitpunkte bis 2 Jahre nach AHB-Ende entsprechende Daten zu erheben waren. Ergänzend sind in Tab. 5 die Daten von den Patienten aufgeführt, für die für jeden der Zeitpunkte bis einschließlich 4 Jahre nach AHB-Ende Informationen zur aktuellen Medikation zu erhalten waren.

Tab. 5 KHK-relevante Medikation zu Ende der AHB sowie 1 Jahr, 2 Jahre und 4 Jahre nach AHB-Ende in Interventions- und Kontrollgruppe. Für die Zeitpunkte AHB-Ende, 1 Jahr nach AHB und 2 Jahre nach AHB wurden die Patienten berücksichtigt, von denen zu jedem der 3 Zeitpunkte Daten zu erheben waren (1. Zahl in Klammern). Für den Zeitpunkt 4 Jahre nach AHB wurde das kleinere Kollektiv aufgeführt, für das zu allen Erhebungszeitpunkten Daten vorlagen (2. Zahl in Klammern nach /).

Substanzklasse				
Intervention (112/68)	AHB- Ende	1 Jahr nach AHB	2 Jahre nach AHB	4 Jahre nach AHB
Thrombozytenaggregationshemmer (%)	99,1	97,3	85,7	89,7
Statin (%)	88,4	90,2	87,5	95,6*
Betablocker (%)	87,5	88,4	81,3	83,8
ACE-Hemmer (%)	69,6	61,6	72,3	79,4
Kontrolle (114/75)				
Thrombozytenaggregationshemmer (%)	99,1	100	86,0	82,7
Statin (%)	88,6	85,1	82,5	84,0
Betablocker (%)	87,7	86,0	74,6	72
ACE-Hemmer (%)	68,4	66,7	72,8	74,7

\*p<0,05

### 4.4 Klinische Ereignisse

## 5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

2 und 4 Jahre nach AHB-Ende war der Risikoscore in beiden Gruppen niedriger als zu Beginn der AHB. Der 1 Jahr nach AHB zu verzeichnende Unterschied zu Gunsten der Interventionsgruppe ließ sich zu den späteren Erhebungszeiträumen nicht mehr nachweisen. Diese Anpassung in der Zeit, in der keine Interventionen mehr statt fanden, ging darauf zurück, dass in der Kontrollgruppe durch eine konsequentere Einstellung von Gesamt-Cholesterin und systolischem Blutdruck eine Verbesserung des Scores zu verzeichnen war. Ein nachhaltiger Unterschied zwischen den Gruppen bestand lediglich in Bezug auf die körperliche Aktivität, die in der Interventionsgruppe signifikant höher blieb als in der Kontrollgruppe. Ein Einfluss auf andere Parameter wie HDL-Cholesterin oder Blutdruck ließ sich nicht feststellen.

Harte klinische Endpunkte wie Tod oder nicht tödlicher Myokardinfarkt blieben auch im Verlauf bis 4 Jahre nach AHB-Ende selten. Ein positiver Einfluss der Intervention auf den klinischen Verlauf ließ sich nicht verifizieren.

Da die Intervention auf 3 Auffrischkurse innerhalb des ersten Jahres nach AHB-Ende begrenzt war, muss die Frage offen bleiben, ob ein intensiveres Nachsorgeprogramm, insbesondere ob ein über einen längeren Zeitraum angelegtes Konzept die Nachhaltigkeit der AHB verbessern kann.

## 6. Literatur

1 E. Hoberg, K. Bestehorn, K. Wegscheider für die HANSA-Studiengruppe: Abschlussbericht „Effektivität und Akzeptanz Halbtägiger Auffrischkurse Nach Stationärer Anschlussrehabilitation von Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Ergebnisse der HANSA-Studie, 2003.

