

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

# **„Die nichtmedikamentöse Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung – eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse“**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Meinhard

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. N. Willich  
2. Prof. Dr. med. H. Gohlke  
3. Prof. Dr. H. Englert

Datum der Promotion: 04.02.2011

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Kurzfassung</b>	<b>5</b>
1.1 Einleitung	5
1.2 Methodik	5
1.3 Ergebnisse	6
1.4 Diskussion	6
<b>2. Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>3. Methodik</b>	<b>14</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>17</b>
4.1 Studienselektion	17
4.2 Studienqualität	20
4.3 Studienergebnisse	20
4.3.1 Tabellarische Ergebnisdarstellung	21
4.3.2 Nichtmedikamentöse Präventionsprogramme vs. Kontrollgruppe	41
4.3.2.1 Multimodale Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe	41
4.3.2.2 Körperliches Training im Vergleich zur Kontrollgruppe	42
4.3.2.3 Psychosoziale Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe	42
4.3.2.4 Diätetische Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe	43
4.3.2.5 Tabakentwöhnungsprogramme im Vergleich zur Kontrollgruppe	43
4.3.2.6 Metaanalyse	44
4.3.2.7 Sensitivitätsanalyse	47
4.3.3 Die Effektivität verschiedener Interventionsstrategien im Vergleich	48
4.3.3.1 Interventionen verschiedener Kategorien im Vergleich	48
4.3.3.2 Verschiedene diätetische Interventionen im Vergleich	48
4.3.3.3 Verschiedene psychosoziale Interventionen im Vergleich	49
4.3.3.4 Training verglichen mit Herzkatheterintervention	49
4.3.3.5 Ambulante verglichen mit stationären Interventionen	49
4.3.3.6 Dauer bzw. Ausmaß der Interventionen	50
4.3.4 Die Effektivität in Abhängigkeit von Charakteristika der Teilnehmer	50
4.3.4.1 Indikation für die Intervention	50
4.3.4.2 Patientenalter und Geschlecht	51

4.4	Untersuchung des Publication Bias	51
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
5.1	Ziel und Ergebnisse der Literaturrecherche	53
5.2	Schlussfolgerungen	53
5.2.1	Multimodale Maßnahmen	53
5.2.2	Körperliches Training	53
5.2.3	Psychosoziale Interventionen	54
5.2.4	Diätetische Maßnahmen und Tabakentwöhnung	54
5.2.5	Interventionen in unterschiedlichen Settings	55
5.2.6	Verschiedene Patientensubgruppen	55
5.2.7	Vergleich mit alternativen Therapieoptionen	56
5.2.8	Sicherheit sekundärpräventiver Maßnahmen	57
5.3	Übereinstimmung mit früheren Forschungsergebnissen	57
5.4	Weiterer Forschungsbedarf	58
5.5	Limitationen	60
5.6	Zusammenfassende Schlussfolgerungen	61
<b>6.</b>	<b>Referenzliste</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>71</b>
7.1	Checklisten	71
7.1.1	Checkliste zur Bewertung von Primärstudien	71
7.1.2	Checkliste zur Bewertung von Metaanalysen	72
7.2	Selbstständigkeitserklärung	73
7.3	Lebenslauf	74
7.4	Publikationsliste	76
7.5	Danksagungen	77

## **1. Kurzfassung**

### 1.1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine häufige und potentiell tödliche Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von über 20 %. Allein in Deutschland wird die Zahl der durch die ischämische Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarkts jährlich verursachten Todesfälle auf etwa 140.000 geschätzt. Ein Zusammenhang eng mit dem Lebensstil verbundener Risikofaktoren mit Auftreten und Prognose der KHK ist nachgewiesen. Durch Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention wird versucht, diese Risikofaktoren positiv zu verändern sowie die KHK im Gegensatz zu palliativen interventionellen Therapiestrategien kausal zu behandeln. Zur Wirksamkeit der nichtmedikamentösen sekundärpräventiven Maßnahmen liegt eine ganze Reihe von Einzelstudien und -untersuchungen vor, eine systematische Analyse, die die Evidenz aller hauptsächlich angewandten Sekundärpräventionsstrategien zusammenfasst, fehlte bislang jedoch. Ziel dieser Arbeit war die Erstellung einer umfassenden Übersicht der aktuellen Literatur zu nichtmedikamentösen Sekundärpräventionsmaßnahmen in der Behandlung der KHK, um diese Maßnahmen und deren Komponenten bezüglich ihrer medizinischen Wirksamkeit zu beurteilen.

### 1.2 Methodik

Relevante Publikationen wurden über eine strukturierte und hochsensitive Datenbankrecherche sowie mittels Handrecherche identifiziert. Die Literaturrecherche wurde am 18.09.2008 sowie am 29.09.2009 durchgeführt, erstreckte sich über die vergangenen sechs Jahre und erfolgte in 26 Datenbanken. Es wurden randomisierte und nicht-randomisierte klinische Studien eingeschlossen, die nichtmedikamentöse sekundärpräventive Maßnahmen bei koronarer Herzkrankheit untersuchen. Eingeschlossene Studien berichteten mindestens eines der folgenden Outcomes: Mortalität, kardiale Ereignisse, Lebensqualität. Um Aussagen über die Nachhaltigkeit der untersuchten Interventionen treffen zu können, beträgt der "Follow Up"-Zeitraum der eingeschlossenen Publikationen mindestens zwölf Monate. Die methodische Qualität der Publikationen wurde unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) systematisch geprüft. Sofern möglich wurden gepoolte Effektmaße für relevante Outcomes mit der Software RevMan 5.0 errechnet.

### 1.3 Ergebnisse

Von insgesamt 5450 Treffern, die auf ihre Relevanz durchgesehen wurden, erfüllten 51 medizinische Publikationen die Selektionskriterien, mit einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen zwölf und 120 Monaten. Insgesamt war die Studienqualität zufriedenstellend, 26 von 41 Studien konnten als qualitativ hochwertig oder gut beurteilt werden. Allerdings berichtet nur ca. die Hälfte der Studien differenziert die Gesamtmortalität, während die übrigen Studien andere Outcomemaße verwenden. Die Wirksamkeit einzelner Sekundärpräventionsmaßnahmen stellte sich als sehr heterogen dar. Insgesamt konnte langfristig eine Reduktion sowohl der kardialen als auch der Gesamtmortalität sowie der Häufigkeit kardialer Ereignisse beobachtet werden. Elf von 23 Studien zeigte eine signifikante Reduktion der Mortalität. Eine signifikante Reduktion der Häufigkeit kardialer Ereignisse konnten acht von 28 Studien zeigen, die dieses Outcome berichten. In zwölf von 23 Studien, die dieses Outcome untersuchten, fand sich ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Lebensqualität in der Interventionsgruppe. Vor allem für trainingsbasierte und auch für multimodale Interventionen war eine effektive Reduktion der Mortalität zu beobachten, während psychosoziale Interventionen besonders in Bezug auf eine Erhöhung der Lebensqualität effektiv zu sein schienen.

### 1.4 Diskussion

Nichtmedikamentöse Sekundärpräventionsmaßnahmen sind in der Lage eine Reduktion der Mortalität sowie der Häufigkeit kardialer Ereignisse zu erzielen sowie die Lebensqualität zu erhöhen. Da nur wenige der methodisch verlässlichen Studien Teilnehmer über einen längeren Zeitraum von mindestens 60 Monaten nachverfolgten, müssen Aussagen über die Nachhaltigkeit als limitiert angesehen werden. Verlässliche Aussagen in Bezug auf relevante Patientensubgruppen lassen sich nur sehr eingeschränkt treffen. Dies trifft auch auf die vergleichende Beurteilung verschiedener Maßnahmen der Sekundärprävention zu, da diese von eingeschlossenen Studien nur unzureichend erforscht wurden. Zukünftige methodisch verlässliche Studien sind notwendig, um diese Fragestellungen zu untersuchen und zu beantworten.

## 2. Einleitung

Die KHK ist eine häufige und potentiell tödliche Erkrankung. Ihre Prävalenz beträgt nach dem telefonischen Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts in Deutschland für Männer über 65 Jahre ca. 20 % und für Frauen ca. 17 %<sup>1</sup>. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind für die meisten Todesfälle weltweit, sowohl in Industrienationen als auch in Entwicklungsländern, verantwortlich. 2001 starben weltweit über sieben Millionen Menschen an einer KHK<sup>2</sup>. In Deutschland wurden 2006 etwa 43 % aller Todesfälle durch die KHK verursacht<sup>3</sup>. Die chronische ischämische Herzerkrankung und der akute Myokardinfarkt waren hierbei die beiden wichtigsten Todesursachen, die 2006 für etwa 138.000 Todesfälle und damit für über 16 % aller Todesfälle verantwortlich waren<sup>4</sup>. Die KHK-Mortalität zeigte 2005 in Deutschland deutliche regionale Unterschiede mit einem Ost-West- sowie einem weniger deutlich ausgeprägtem Nord-Süd-Gradienten. Muller-Nordhorn et al. kamen in ihrer Analyse für die Daten von 2000 zu dem Schluss, dass die KHK-Mortalität in Ost- ca. 50 % höher ist als in Westdeutschland<sup>5</sup>. Neben den regionalen Unterschieden für die Morbidität und Mortalität der KHK fanden sich auch Unterschiede innerhalb der Regionen zwischen den Mitgliedern verschiedener sozioökonomischer Schichten. Dabei war ein geringer sozioökonomischer Status mit einem ungünstigeren Risikoprofil bezüglich relevanter Lebensstilfaktoren und mit einem bis zu 66 % erhöhten Risiko für Angina pectoris bzw. Myokardinfarkt im Vergleich zu Mitgliedern besser gestellter sozioökonomischer Schichten verbunden<sup>6</sup>. Erschwerend kommt hinzu, dass die Zugehörigkeit zu niedrigeren sozioökonomischen Schichten zusätzlich mit einer geringeren Teilnahme an Maßnahmen der Diagnostik und Therapie der KHK wie z.B. der Koronarangiografie oder anderen Revaskularisationsverfahren verbunden ist<sup>7,8</sup>.

Trotz der nach wie vor herausragenden Bedeutung von Herz-Kreislaferkrankungen und der KHK insbesondere, lässt sich mittlerweile bereits seit mehreren Jahrzehnten ein rückläufiger Trend bezüglich der Mortalität verzeichnen, wie Abbildung 1 zeigt. Dieser Rückgang erklärt sich durch positive Veränderungen des kardialen Risikoprofils auch aufgrund einer verbesserten Sekundärprävention sowie durch Verbesserung der Therapie der KHK<sup>9</sup>. In Deutschland lässt sich ein substantieller Rückgang der Mortalität erst seit den 80iger Jahren nachweisen. Er ist verglichen mit anderen Industrienationen kleiner und verzögert eingetreten<sup>10</sup>.

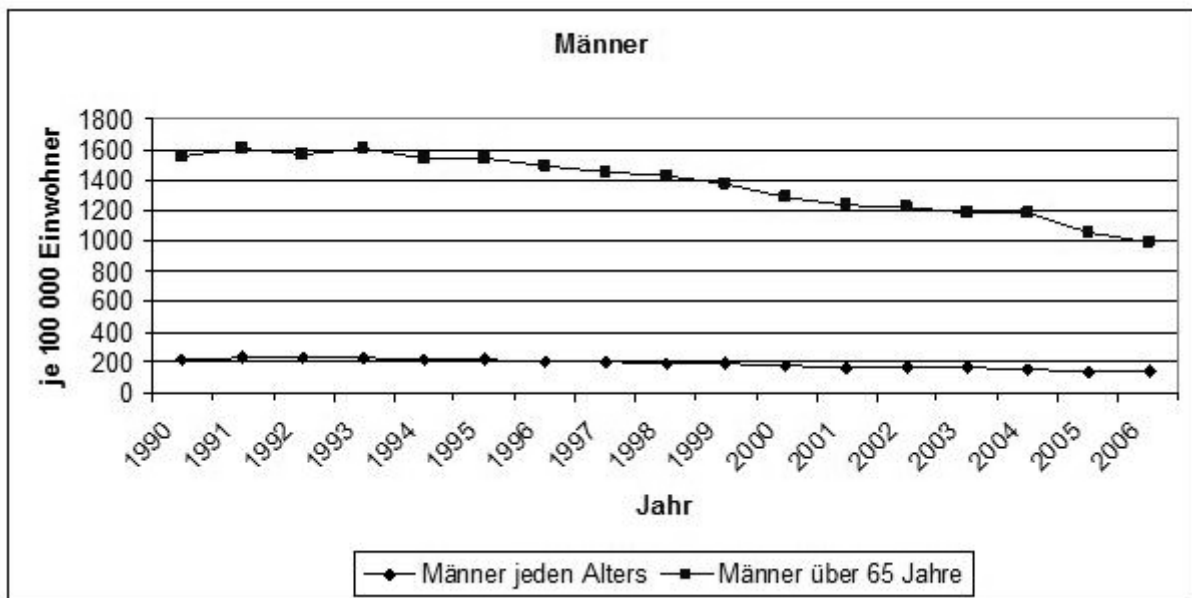
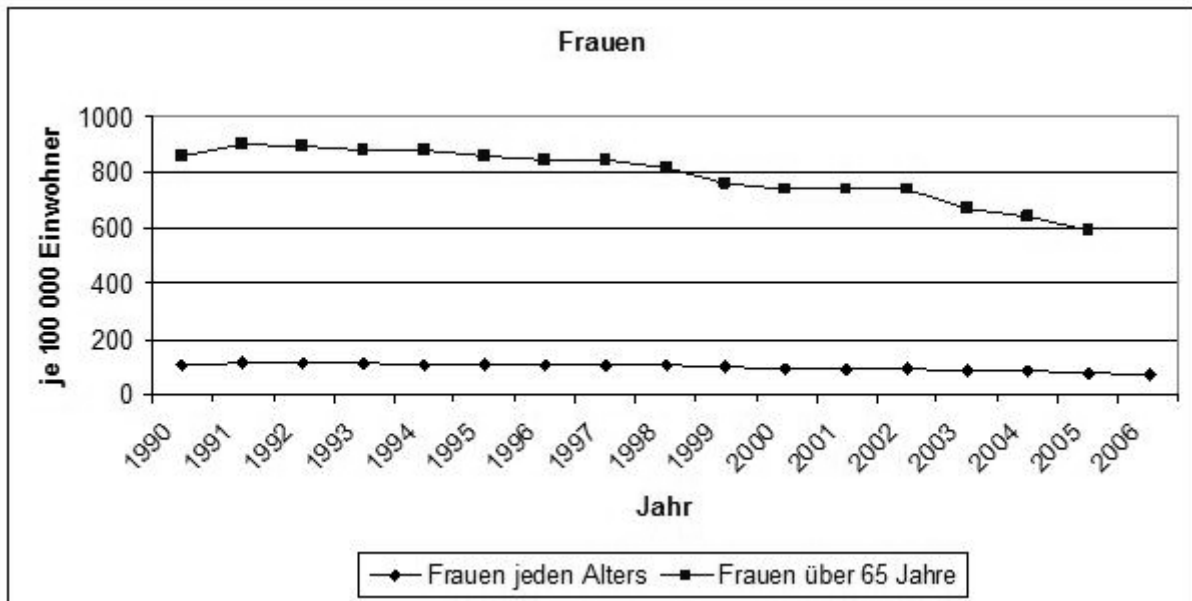


Abbildung 1: Mortalität koronare Herzkrankheiten.

Quelle: eigene Darstellung mit Daten der HFA-Databse (Mai 2009), WHO.

HFA = Health for All. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Die Entstehung der KHK ist multifaktoriell und von zahlreichen kardiovaskulären Risikofaktoren abhängig<sup>11</sup>. Grundsätzlich gibt es zahlreiche Möglichkeiten der Einteilung kardialer Risikofaktoren. Nach der INTERHEART-Studie können die bekannten Risikofaktoren in nichtmodifizierbare oder konstitutionelle und potenziell modifizierbare Risikofaktoren unterteilt werden<sup>12</sup>. Zu den nichtmodifizierbaren Risikofaktoren gehören dabei Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition. Demgegenüber wurden zahlreiche Risikofaktoren identifiziert, die potenziell modifizierbar und im besonderen Maß für die Ausbildung einer KHK verantwortlich sind.



Für Deutschland konnte im Rahmen der bevölkerungsrepräsentativen MONICA-Augsburg Studie gezeigt werden, dass Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie für etwa 65 % der neu aufgetretenen Herzinfarktfälle in der Bevölkerung verantwortlich waren<sup>13</sup>. In Übereinstimmung damit zeigte die in 52 Ländern durchgeführte INTERHEART-Studie, dass neun potenziell modifizierbare Risikofaktoren weltweit und unabhängig von Alter und Geschlecht verantwortlich für etwa 90 % der neu aufgetretenen Herzinfarkte waren. Dabei handelte es sich um folgende Faktoren.

- Rauchen
- Dyslipoproteinämie (erhöhtes Lipoprotein niedriger Dichte (LDL), niedriges Lipoprotein hoher Dichte (HDL))
- Psychosoziale Risikofaktoren
- Abdominelle Adipositas
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Geringer Verzehr von Obst und Gemüse
- Geringe Ausübung körperlicher Aktivität
- Hoher Alkoholkonsum

Ebenso wie bereits in früheren Studien festgestellt, zeigte sich weiterhin, dass es beim Auftreten mehrerer Risikofaktoren nicht nur zu einer Addition der einzelnen Risiken sondern zu einem exponentiellen Anstieg des Erkrankungsrisikos kam<sup>12,14,15</sup>.

Als protektive Faktoren konnten Nichtrauchen, körperliche Bewegung und gesunde Ernährung identifiziert werden. Durch diesen gesundheitsfördernden Lebensstil lässt sich das Risiko für eine KHK um 60 bis 80 % senken<sup>16,17</sup>. Damit stellt die KHK für die Mehrheit der Patienten zumindest in jüngerem und mittlerem Alter eine vermeidbare Erkrankung dar. Lebensstilfaktoren spielen nicht nur bei der Entstehung, sondern auch bei der Progression der KHK eine wichtige Rolle<sup>18</sup>. In diesem Zusammenhang sind Interventionen zur Lebensstiländerung als nichtmedikamentöse Sekundärprävention eine wichtige Komponente der umfassenden Langzeittherapie von Patienten mit KHK. Im Folgenden wird die Bedeutung einzelner Lebensstilfaktoren erläutert:

## Raucherentwöhnung

Der kausale Zusammenhang zwischen Rauchen und KHK ist vielfach belegt. So wurde beispielsweise gezeigt, dass bei Patienten mit KHK, die das Rauchen aufgeben, das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Rauchern um 36 % gesenkt werden kann<sup>19</sup>. Die vollständige Entwöhnung des Rauchens stellt damit eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen dar. Raucher sollten dabei mit psychologischen und pharmakologischen Maßnahmen (wie der Nikotinsubstitution) unterstützt werden. Aufgrund der herausragenden Bedeutung des Rauchverzichts bei bestehender KHK oder nach stattgehabtem Myokardinfarkt sollten ausreichend Zeit und Energie auf die Raucherentwöhnung verwendet werden<sup>20,21</sup>.

## Ernährung

Der Einfluss der Ernährung auf die kardiovaskuläre Gesundheit konnte in zahlreichen epidemiologischen Studien nachgewiesen werden. Besonders für Fettsäuren konnte gezeigt werden, dass diese den Cholesterinwert, Lipoproteine und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht und Blutdruck beeinflussen<sup>20,22-25</sup>. Ein Zusammenhang zwischen gesättigten Fettsäuren und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen konnte nachgewiesen werden<sup>23</sup>. Auch für Patienten mit bereits bestehender KHK gab es Hinweise darauf, dass eine Reduktion des Anteils an gesättigten Fettsäuren an der Ernährung mit einer Verbesserung der Prognose verbunden ist<sup>22</sup>. Für die so genannte mediterrane Kost, bestehend aus einem großen Anteil ungesättigter Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren, konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass diese Form der Ernährung mit einer Reduktion von Morbidität und Mortalität von Patienten mit KHK verbunden ist<sup>26</sup>. Weitere Studien zeigten, dass verminderter Obst- und Gemüseverzehr weltweit sowie unabhängig von Alter und Geschlecht einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Myokardinfarkts darstellt<sup>12,27</sup>. Weiterhin bestehen Zusammenhänge zwischen Salzkonsum und gesteigertem Blutdruck, der wiederum als wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen anerkannt ist<sup>28</sup>. Somit kann davon ausgegangen werden, dass durch eine zielgerichtete Ernährungsumstellung bezüglich all dieser Faktoren eine deutliche Senkung des koronaren Risikos erzielt werden kann. Der dadurch erreichbare günstige Effekt geht über die erreichbaren Verbesserungen durch alleinige Cholesterinsenkung

hinaus. Aus diesem Grund sollte sich nach den Nationalen Versorgungsleitlinien KHK die Ernährung an folgenden Richtlinien orientieren<sup>20,21</sup>:

- Kaloriengerecht, ballaststoffreich (> 20 g/Tag) und fettarm (gesättigte Fettsäuren < 10 % der Gesamtkalorien, Cholesterin < 300 mg/Tag)
- Hoher Anteil ein- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren, hoher Anteil an Omega-3-Fettsäuren

Dies entspricht der bereits angesprochenen mediterranen Diät mit einem geringem Anteil an Fleisch und tierischen Fetten, reichlich frischem Gemüse, Salaten, und Obst, möglichst zwei Mahlzeiten mit Seefisch pro Woche und der Verwendung pflanzlicher Öle (Oliven-, Soja-, Raps-, Maiskeimöl usw.)<sup>26</sup>. Zahlreiche epidemiologische Studien haben darüber hinaus Hinweise darauf gegeben, dass moderater Alkoholenuss mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Auch die bereits zitierte INTERHEART-Studie bestätigte diesen Zusammenhang<sup>12</sup>. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass vor allem Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren von einem mäßigen Alkoholkonsum profitieren. Ist die Risikosituation optimiert, kann durch Alkoholkonsum kein weiterer Vorteil erreicht werden<sup>29</sup>. Aufgrund dieses Wissens, aber auch wegen der potenziellen schädlichen Folgen übermäßigen Alkoholenusses, wird moderater Alkoholkonsum innerhalb der Versorgungsleitlinien erlaubt, nicht jedoch empfohlen<sup>12,20,21</sup>. Die Grenzwerte richten sich dabei nach gängigen Empfehlungen. Bei Männern sollte demnach der Konsum reinen Alkohols 30 Gramm pro Tag nicht überschreiten. Für Frauen gilt ein Tageshöchstwert von 20 Gramm pro Tag.

### Körperliche Aktivität

Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit bestehender KHK konnte unzweifelhaft nachgewiesen werden, dass körperliche Aktivität mit einer deutlichen Reduktion der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität verbunden ist. Die bereits zitierte INTERHEART-Studie zeigte, dass regelmäßige körperliche Aktivität einen protektiven Faktor bezüglich der KHK darstellt<sup>12</sup>. Menschen, die körperlich fit sind, weisen im Vergleich zu körperlich untrainierten Personen eine reduzierte Gesamt- und kardiale Mortalität auf. Dieser Vorteil zeigte sich unabhängig vom Rauchverhalten, dem Cholesterinspiegel, arterieller Hypertonie oder Komorbidität<sup>30</sup>. Durch körperliche Aktivität kommt es zu einer positiven Beeinflussung kardialer Risikofaktoren. So werden der Blutdruck sowie verschiedene Entzündungsparameter gesenkt, die Glukosetoleranz

wird verbessert, HDL-Cholesterin steigt an und es finden sich positive Einflüsse auf psychologische Faktoren wie Ängstlichkeit und Depressivität<sup>31</sup>. Weiterhin wird übergewichtigen Patienten durch die mit körperlicher Aktivität einhergehende Verringerung des Körpergewichts eine Option zur kardialen Risikoverminderung neben den oftmals frustrierten Versuchen der diätetischen Gewichtsreduktion eröffnet. Da körperliche Aktivität und besonders intensive körperliche Belastungen jedoch auch mit einem gesteigerten Risiko akuter kardialer Ereignisse verbunden sein können, sollen Patienten mit KHK zu einem individuell angepassten körperlichen Training ermutigt werden. Die aktuellen Versorgungsleitlinien KHK empfehlen hierzu ein regelmäßiges aerobes Ausdauertraining (drei bis sieben Mal pro Woche, je 15 bis 60 Minuten) bei 40 bis 60 % der maximalen Leistungsfähigkeit und im ischämiefreien Bereich. Aufgrund der herausragenden Bedeutung körperlichen Trainings zur Wiedererlangung der Leistungsfähigkeit nach stattgehabtem kardialen Ereignis, bilden individuell angepasste Trainingsprogramme die Grundlage der kardiologischen Rehabilitation und der ambulanten Herzgruppen in Deutschland.

### Psychosoziale Faktoren

Es gibt Hinweise aus epidemiologischen Studien, dass psychosoziale Faktoren auch nach Kontrolle für andere Risikofaktoren mit der Entstehung und Prognoseverschlechterung kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind<sup>32</sup>. So erhöhen beispielsweise ungünstige, durch hohen Stress gekennzeichnete Arbeitsbedingungen das Risiko, an einer KHK zu erkranken um etwa 50 %, wie eine aktuelle Metaanalyse zeigte<sup>33</sup>. Darüber hinaus liegt die Bedeutung psychosozialer Faktoren besonders darin begründet, dass sie als Barrieren gegenüber Therapieadhärenz und Lebensstiländerungen wirken und damit die Prognose von Individuen und Population ungünstig beeinflussen könnten. Nach den aktuellen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde für die folgenden psychosozialen Faktoren ein Zusammenhang mit Entstehung und Prognoseverschlechterung der KHK nachgewiesen<sup>20</sup>:

- Niedriger sozioökonomischer Status
- Soziale Isolation und fehlende soziale Unterstützung
- Chronischer Stress im Arbeits- und Familienumfeld
- Negative Emotionen einschließlich Depression, Ängstlichkeit und Feindseligkeit

Erschwerend kommt hinzu, dass psychosoziale Risikofaktoren im Allgemeinen nicht einzeln auftreten sondern dass sie gehäuft kombiniert, z. B. als sogenannte Typ-D-Persönlichkeit, und auch in Kombination mit anderen relevanten modifizierbaren Risikofaktoren anzutreffen sind<sup>32</sup>. Es wird empfohlen, psychosoziale Angebote wie psychoedukative Interventionen zum Stressmanagement, Entspannungstherapie oder individuelle Beratungen routinemäßig in die kardiale Rehabilitation einzubeziehen.

### Nichtmedikamentöse Sekundärprävention in der Praxis

Trotz der nachgewiesenen positiven Auswirkungen der Verbesserung riskanter Lebensstilfaktoren auf die kardiale Morbidiät und Morbidität sowie der Implementierung nichtmedikamentöser sekundärpräventiver Programme scheint eine effektive positive Veränderung des kardialen Risikoprofils in der Praxis schwierig. Die EUROASPIRE-Studie<sup>34</sup>, eine in sieben europäischen Ländern und auch in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudie, untersuchte Risikoprofile bei Patienten mit KHK. Sie zeigte, dass sich von 1995 bis 2007 keine Veränderung des Rauchverhaltens oder der Kontrolle einer arteriellen Hypertonie bei Patienten mit KHK ergeben hat, die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes mellitus hat in diesem Zeitraum zugenommen. Die Verbesserung kardialer Risikofaktoren erweist sich in der Praxis als unzureichend.

Aus dem bisher gesagten ergibt sich die immense Bedeutung effektiver Maßnahmen zur positiven Veränderung relevanter Lebensstilmaßnahmen. Eine umfassende Literaturrecherche zur Beurteilung der Effektivität und Effizienz der nichtmedikamentösen Sekundärprävention von Patienten mit KHK schien angezeigt. Als Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention wurden vor diesem Hintergrund Maßnahmen zur Raucherentwöhnung, Diät und Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Intervention zur Beeinflussung psychosozialer Risikofaktoren berücksichtigt. Es ergaben sich folgende differenzierte Fragestellungen.

- Wie ist die medizinische Effektivität verschiedener Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention kombiniert in der Behandlung der KHK?
- Wie ist die medizinische Effektivität einzelner Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention in der Behandlung der KHK?

- Wie ist die medizinische Effektivität einzelner bzw. kombinierter Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention in der Behandlung der KHK verglichen untereinander?
- Welche Unterschiede der medizinischen Effektivität einzelner oder kombinierter Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention in Abhängigkeit von Patientengruppen, wie z.B. Männer und Frauen, chronische KHK, akuter Myokardinfarkt, Zustand nach Revaskularisationen, Komorbiditäten, sozialer Status etc. bestehen?
- Wie ist die medizinische Effektivität einzelner oder kombinierter Maßnahmen der nichtmedikamentösen Sekundärprävention im Vergleich oder in Ergänzung zu alternativen Therapieoptionen der KHK?
- Wie ist die Sicherheit einzelner bzw. kombinierter Maßnahmen in der Sekundärprävention der KHK zu bewerten?

### **3. Methodik**

Um Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Maßnahmen zur nichtmedikamentösen Sekundärprävention des Rauchens beurteilen zu können, wurde am 18.09.2008 eine strukturierte und hochsensitive Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt:

DAHTA; INAHTA (NHS-CRD-HTA); NHSEED; CDAR94 (NHS-CRD-DARE); CDSR93 (Cochrane Library); ME00 (MEDLINE); EM00 (EMBASE); CB85 (AMED); BA90 (BIOSIS Previews); MK77 (MEDIKAT); CCTR93 (Cochrane Library – Central); GA03 (gms); SM 78 (SOMED); CV72 (CAB Abstracts); II78 (ISTPB + ISSHP); ED93 (ETHMED); AZ72 (GLOBAL Health); AR 96 (Deutsches Ärzteblatt); ME0A (Medline Alert); EA08 (Embase Alert); IS90 (SciSearch); CC00 (CCMed); IN73 (Social SciSearch); KR03 (Karger Publisher Database); KL97 (Kluwer Verlagsdatenbank); SP97 (Springer Verlagsdatenbank); SPPP (Springer Verlagsdatenbank PrePrint); TV01 (Thieme Verlagsdatenbank).

Am 29.09.2009 wurde eine Update-Literaturrecherche in folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Cochrane Library, PsychInfo, EMBASE.

Die Recherchen wurden mit Zeiteinschränkung der vergangenen sechs Jahre (2003 bis 2009) in englischer und deutscher Sprache durchgeführt.

## Methodik der Bewertung

Die Literaturtitel und „Abstracts“ der gesamten Treffermenge wurden von zwei Reviewern (der Autorin dieser Arbeit und Herrn Dr. Müller-Riemenschneider) auf Basis der Themenstellung unter Beachtung von Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) systematisch durchgesehen. Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Studienthema: nichtmedikamentöse Sekundärprävention der KHK.
- Studienteilnehmer: Patienten nach Myokardinfarkt oder Anfall einer Angina pectoris, Patienten vor oder nach Revaskularisationsmaßnahmen (Bypass bzw. Herzkatheter), Patienten mit diagnostizierter stabiler KHK.
- Studientyp: Randomisiert kontrollierte Studien, nicht-randomisierte klinische Studien, systematische Übersichtsarbeiten bzw. Health Technology Assessments mit Metaanalyse.
- Intervention: eine oder mehrere nichtmedikamentöse Maßnahmen.
- Studien mit einem „Follow Up“-Zeitraum von mindestens zwölf Monaten (bei Mehrfachveröffentlichungen zu einer Studie werden die Ergebnisse des letzten „Follow Up“-Zeitpunkts berücksichtigt).
- Outcome: Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Lebensqualität (auf Basis objektiver Messung oder Eigenangabe).
- Publikation in deutscher oder englischer Sprache.

Zusätzlich wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Studien, die spezifisch Teilnehmer mit anderen diagnostizierten Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) untersuchten.
- Interventionen zur medikamentösen Sekundärprävention bei koronarer Verschlusskrankheit.
- Studien, die nicht die Effektivität der Interventionen als Zielparameter hatten.
- Studien, die nicht als Volltext gefunden wurden.
- Nicht-systematische Reviews, Kongress-„Abstracts“, Fallberichte und –serien.
- Publikationen mit Erscheinungsjahr älter als Januar 2003.
- Doppelt gefundene Publikationen.

Die so gefundenen Treffer wurden einzeln auf Relevanz für das vorliegende Thema überprüft und nach Durchsicht der Titel und „Abstracts“ zur weiteren Analyse als Volltext ausgewählt. Zur Bewertung der Qualität einzelner medizinischer Studien wurden standardisierte Checklisten verwendet (siehe Anhang). Die identifizierten Studien wurden entsprechend den in Tabelle 1 aufgeführten Kategorien eingeteilt.

**Tabelle 1 : Evidenzbewertung (Englisch)**

Level of Evidence	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
	2++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of case-control or cohort studies or case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion

Die Berechnung der Metaanalyse wurde selbständig nach den entsprechenden Vorgaben des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“<sup>35</sup> mit dem Programm RevMan 5.0 durchgeführt. Für dichotome Outcomes wurde die Odds Ratio mit einem 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Es wurde die generic inverse variance-Methode sowie aufgrund der Heterogenität der Studien ein Random-Effects-Modell verwendet. In die Metaanalyse wurden Primärstudien eingeschlossen, die Mortalität oder Häufigkeit kardialer Ereignisse mit einer Follow up-Dauer von mindestens 12 Monaten berichteten. In einer Sensitivitätsanalyse wurden ebenfalls die Ergebnisse der eingeschlossenen Metaanalysen einbezogen. Der Publication Bias wurde mit Hilfe der Darstellung der Odds Ratios in Funnel Plots untersucht. Aufgrund der Verschiedenheit der Messinstrumente zur Ermittlung der Lebensqualität wird diese nur qualitativ berichtet.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienselektion

Insgesamt umfasste die Gesamttreffermenge der Recherche nach Ausschluss doppelter Studien 5450 Literaturquellen. 326 Einträge wurden als Volltext eingesehen. Die Handrecherche anhand von Referenzlisten relevanter medizinischer Literatur ergab fünf weitere nicht im Rahmen der Suchstrategie identifizierte Publikationen (Briffa et al.<sup>36</sup>, Hambrecht et al.<sup>37</sup>, Murchie et al.<sup>38</sup>, Reid et al.<sup>39</sup>, Rees et al.<sup>40</sup>). Nach Durchsicht der Volltexte wurden 51 medizinische Publikationen zu 41 Studien ausgewählt. 280 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden, entsprachen nicht den Selektionskriterien und wurden ausgeschlossen. Eine Übersicht über ein- und ausgeschlossene Studien sowie über die Ausschlussgründe gibt Abbildung 2.

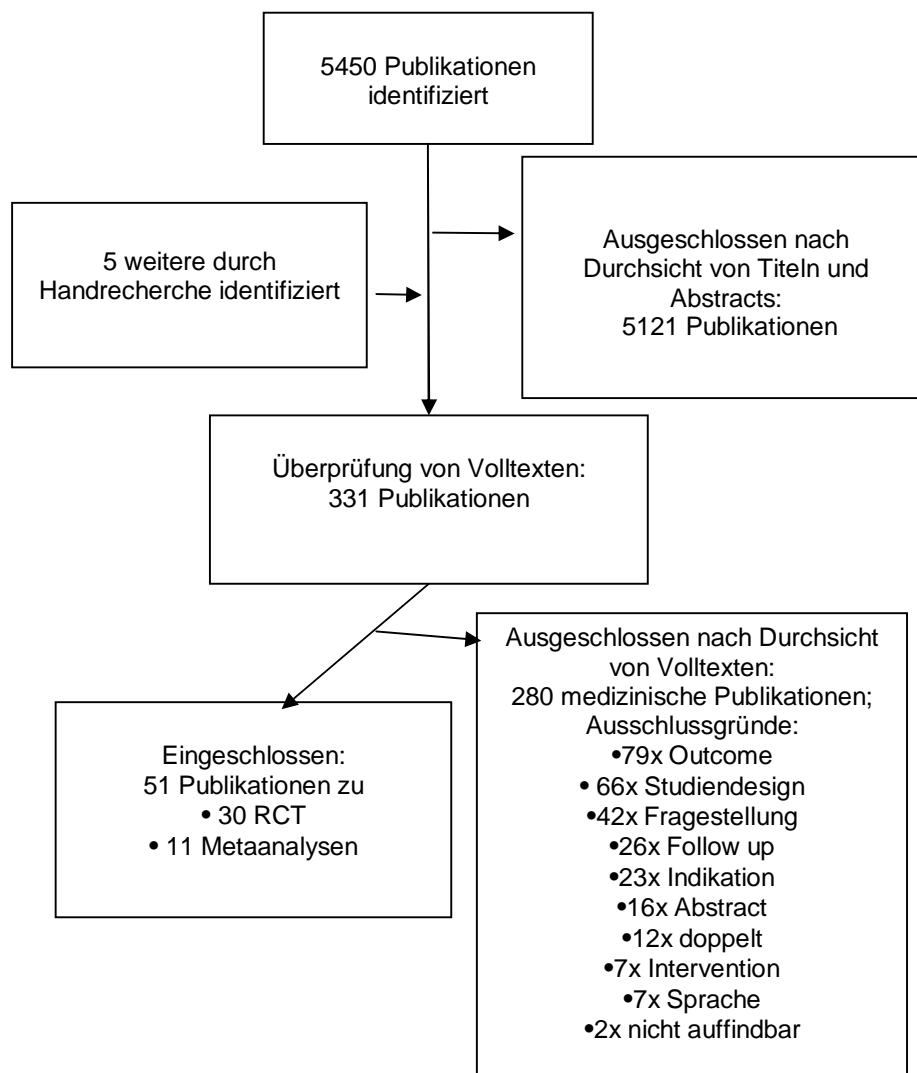


Abbildung 2: Literaturrecherche, RCT= Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Einteilung der Studien erfolgte nach Schwerpunkt des Interventionsprogrammes in multimodale Programme, körperliches Training, psychosoziale sowie diätetische Intervention und Programme zur Tabakentwöhnung. Als multimodale Sekundärpräventionsprogramme wurden dabei Programme bezeichnet, die mindestens zwei der folgenden Komponenten enthalten: körperliches Training, Diät, Tabakentwöhnung und psychosoziale Therapieformen. Unter psychosoziale Intervention wurden Stressmanagementprogramme und/oder psychotherapeutische Therapieformen (z. B. Verhaltens-, Gesprächstherapie) zur Reduktion psychosozialer Risikofaktoren zusammengefasst.

Die untersuchten Interventionen unterschieden sich deutlich in Umfang, Art und Dauer. Die multimodalen Interventionen variierten zwischen sechs beratenden Hausbesuchen durch eine kardiologische Fachpflegekraft<sup>41</sup> bis zu einem mehrwöchigen Aufenthalt in einer Rehabilitationsklinik mit anschließenden regelmäßigen Rehabilitationseinheiten über drei Jahre<sup>42</sup>. Die Interventionen mit dem Schwerpunkt körperliches Training zeigten eine Bandbreite von Trainingsberatung<sup>43</sup> bis zu 48 supervidierten aeroben Trainingseinheiten über sechs Monate<sup>44</sup>. Psychosoziale Therapieformen variierten zwischen einer Telefonintervention mit dem Schwerpunkt Copingstrategien<sup>45</sup> und einer einjährigen Therapie von 100 Stunden mit dem Schwerpunkt Stressmanagement<sup>46</sup>. Bezüglich diätetischer Interventionen wurden zwei Primärstudien eingeschlossen. In der Studie von Burr et al.<sup>47</sup> erhielten die Patienten spezifische Anweisungen zu einer bestimmten Diät. Tuttle et al.<sup>48</sup> untersuchten die Effektivität individueller Diätberatung. Die Bandbreite von Interventionen zur Tabakentwöhnung reichte von Ausgabe einer schriftlichen Beratungsbroschüre und Kontakten mit einer kardiologischen Fachpflegekraft<sup>49</sup> bis zu zwölf individuellen Beratungsstunden<sup>50</sup>. Insgesamt handelte es sich um 15 Studien, die die Effektivität von multimodalen Sekundärpräventionsprogrammen untersuchten. Elf Studien befassten sich mit körperlichem Training, neun Studien untersuchten psychosoziale Sekundärpräventionsprogramme, sechs Studien untersuchten die Effektivität diätetischer Maßnahmen und drei weitere Studien untersuchten die Effektivität von Maßnahmen zur Tabakentwöhnung. Drei Studien<sup>51-55</sup> untersuchten zwei verschiedene Schwerpunkte der nicht-medikamentösen Sekundärprävention und werden deshalb doppelt genannt.

Bis auf eine Primärstudie wurden alle Studien in Industrienationen durchgeführt. Die Mehrzahl der identifizierten Studien stammte aus den U.S.A. und Großbritannien. Elf Studien wurden in anderen Ländern der europäischen Union durchgeführt und zwei Studien stammten aus Deutschland<sup>37,46,56</sup>.

**Tabelle 2: Identifizierte Studien nach Schwerpunkt der Intervention (multimodal, Training, Diät, psychosozial, Tabakentwöhnung)**

Multimodal	Körperliches Training	Psychosozial	Diät	Tabakentwöhnung
Auer <sup>57</sup>	Arrigo <sup>58</sup>	Appels <sup>59,60</sup>	Burr <sup>47</sup>	Joseph <sup>61</sup>
Briffa <sup>36</sup>	Arthur <sup>62</sup>	Berkman <sup>63</sup> Carney <sup>64</sup> Saab <sup>65</sup> Schneidermann <sup>66</sup>	Iestra <sup>53*</sup>	Mohiuddin <sup>50</sup>
Clark <sup>51,52</sup>	Bettencourt <sup>67</sup>	Charlson <sup>68</sup>	Léon <sup>69*</sup>	Quist-Paulsen et al. <sup>49,70</sup>
Coull <sup>71</sup>	Clark <sup>51,52*, **</sup>	Hanssen <sup>45</sup>	Mente <sup>24*</sup>	
Giannuzzi <sup>42</sup>	Hage <sup>44</sup>	Linden <sup>72*</sup>	Tuttle <sup>48</sup>	
Jolly <sup>73</sup>	Hambrecht <sup>37</sup> Walther <sup>56</sup>	Karlsson <sup>74</sup>	Zhao <sup>75</sup>	
Jolly 2007 <sup>76</sup>	Hughes <sup>43</sup>	Michalsen <sup>46</sup>		
Lisspers <sup>77</sup>	Iestra <sup>53*, **</sup>	Rees <sup>40*</sup> Welton <sup>78*</sup>		
Marchionni <sup>79</sup>	Sandström <sup>80</sup>	van Dixhoorn <sup>81*</sup>		
Munoz <sup>82</sup>	Smith <sup>83</sup>			
Murchie <sup>38</sup> Delaney <sup>84</sup>	Taylor; Taylor, 2006 <sup>54,55*, **</sup>			
Reid <sup>39</sup>				
Taylor; Taylor, 2006 <sup>54,55*</sup>				
Young <sup>41</sup>				
Yu <sup>85</sup>				

\*Metaanalyse verschiedenartiger Primärstudien.

\*\* Mehrfachnennung, da verschiedene Komponenten differenziert untersucht werden.

## 4.2 Studienqualität

Von 41 Studien wurden zehn als qualitativ hochwertig eingestuft (1++), 16 weitere als qualitativ gut (1+) und die übrigen 15 Studien wurden als weniger gut beurteilt (1- oder 2) da sie erhebliche methodische Schwächen aufwiesen, was in einem erhöhten Risiko für Confounder und Bias resultierte. Häufig vorkommende methodische Schwächen waren die fehlende Beurteilung eines Publication Bias, die eingeschränkte Vergleichbarkeit bzw. Repräsentativität der Studienpopulation, die unklare Art der Allokation bzw. Randomisierung und die fehlende Angabe von Drop out-Gründen. Bei der Studie von Bettencourt et al.<sup>67</sup> konnte nach Sichtung der Publikation nicht eindeutig bestätigt werden, dass es sich tatsächlich um ein RCT handelt. Auch war die Kontrollgruppe der Studie von Tuttle et al.<sup>48</sup> nicht Teil des RCT.

## 4.3 Studienergebnisse

Die zusammenfassenden Ergebnisse werden in Abhängigkeit vom Outcome berichtet. Gemäß den Forschungsfragen wurden Mortalität, kardiale Ereignisse und die Lebensqualität berücksichtigt. Wenn möglich wurden zur Beurteilung dieser Outcomes qualitativ hochwertige Studien herangezogen. Eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse findet sich in den folgenden Übersichtstabellen (Tabellen 3 bis 7).

### 4.3.1 tabellarische Ergebnisdarstellung

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse, RCT/MA, multimodal**

Autor Jahr Land	Studientyp Teilnehmer/ eingeschlossene Studien  Indikation	Alter der Teilnehmer	Studien- Qualität	Kommentar	Dauer in Monaten (Follow-up Vollständigkeit)	Ergebnis			
						Mortalität		Kardiale Ereignisse	QoL
						gesamt	kardial		
Auer R et al. 2008 <sup>57</sup>  Schweiz	MA  26 Studien  ACS	Keine Aussage	1++	Keine Beurteilung des Publication Bias	1-24	(n=1796) BGD: RR=0,96 (0,64-1,44)		Reinfarktrate (n=573) BGD: RR=0,51 (0,23-1-13)	
Clark AM et al. 2005 <sup>51</sup> , 2007 <sup>52</sup>  Kanada	MA  63 Studien  KHK	Keine Aussage	1++	Keine Beurteilung des Publication Bias	0,75-60	Alle RCT(n=16142) BGD: RR=0,85 (0,77-0,94)  RCT mit FU von 12 Monaten (n=9462) BGD: RR=0,97 (0,82-1,14)  RCT mit FU von 24 Monaten (n=1780) BGD: RR=0,52 (0,35-0,81)		Reinfarktrate (n=11723, medianes FU 12 Monate) BGD: RR=0,83 (0,74-0,94)	

						RCT mit FU von >60 Monaten (n=2477) BGD: RR=0,77 (0,63-0,93)			
Jolly et al. 2006 <sup>73</sup> England	MA 21 Studien KHK	Keine Aussage	1++	Keine Beurteilung des Publication Bias	1,5-48	ambulant vs. K (n=3053) RR=1,39 (0,98-1,97)  ambulant vs. stationär (n=254) RR=1,15 (0,47-2,82)			ambulant vs. K 5 Studien berichten dieses Outcome In 3/5 dieser Studien übersteigt die Verbesserung der QoL der I. die der K.  ambulant vs. stationär Zwei Studien berichten dieses Outcome. In beiden zeigt die ambulante Interventionsgruppe einen Vorteil.
Jolly et al. 2007 <sup>76</sup> England	RCT ambulant: 263 stationär: 262  Patienten nach MI/ PTCA	ambulant: 60,3±10,5 stationär: 61,8±11,0	1++	Eingeschränkte Vergleichbarkeit mit Standardpopulation	24 (ambulant: 86,7 % stationär: 88,9 %)			ambulant: 20,1 % stationär: 20,5 % BGD: p=1	SF-36 nach 12 Monaten KS: ambulant: 42,3 stationär: 41,3 BGD: 0,69 (-1,5-2,9)

									MS ambulant: 50,5 stationär: 50,8 BGD: -0,34 (-2,3-1,6)
Briffa et al. 2005 <sup>36</sup>  Australien	RCT  N (I)=57 N (K)=56  MI/ instabiler AP	I: 61,9±9,4 K: 60,8±8,7	1+	Studienteilnehmer eingeschränkt repräsentativ für Standardbevölkerung	12 (I: 96,5 % K: 91,1 %)	I: 0 % K: 3,6 %			SF-36: KÖFU I: 79,5 (62,9-86,9) K: 68,7 (60,9-75,9) BGD: p=0,04 Übrige Summenskalen NS
Giannuzzi et al. 2008 <sup>42</sup>  Italien	RCT  N (I)=1620 NI (K)=1621  MI	I: 57,8±9,1 K: 58±9,3	1+	Studienteilnehmer eingeschränkt repräsentativ für Standardbevölkerung	36 (I: 95 % K: 95,5 %)	I: 2,1 % K: 2,7 % HR=0,79 (0,5-1,21) BGD: p=0,29	I: 1,1 % K: 1,5 % HR=0,75 (0,41-1,38) BGD: p=0,35	Gesamt: I: 13,1 % K: 15,6 % RR=0,84 (0,71-0,99)  MI I: 1,4 % K: 2,7 % HR=0,52 (0,31-0,86) BGD: p=0,01  PTCA I: 8,9 % K: 9,8 % HR=0,91	

								(0,72-1,14) BGD: p=0,39  Bypass I: 2,8 % K: 3,1 % HR=0,9 (0,6-1,34) BGD: p=0,6	
Reid et al. 2005 <sup>39</sup>  Kanada	RCT, Vergleich von kürzerem (I1) mit längerem (I2) CR  N (I1)=196 N (I2)=196  KHK	I1: 58±11 I2: 58±10	1+	Geringe FU-Vollständigkeit nach 2 Jahren  Gründe für Drop outs unklar  Kein primäres Outcome	24 (beide Gruppen: 64,2 %)	I1: 2 % I2: 1 %	I1: 1,5 % I2: 0,5 %	I1: 11,2 % I2: 11,2 %	SF-36 KS I1: 44,6±10,2 I2: 45,3±12,2 BGD: p=0,51 MS I1: 49,2±8,5 I2: 50,6±7,4 BGD: p=0,16
Taylor RS et al., 2004 <sup>54</sup> und 2006 <sup>55</sup>  England	MA  48 Studien  KHK	55 (48-71)	1+	Studien oft älter als 10 Jahre alt  Ergebnisse undifferenziert für FU berichtet	6-72	OR=0,80 (0,68-0,93)  FU<12 Monate OR=0,91 (0,61-1,35) FU>12 Monate OR=0,8 (0,69-0,92)	OR=0,74 (0,61-0,96)	Nichttödlicher MI (n=4747) RR=0,79 (0,57-1,09)  CABG (n=3147) RR=0,87 (0,65-1,16)  PTCA (n=1912)	12 Studien berichten dieses Outcome In 2/12 Studien übersteigt Verbesserung der QoL der I. die der K.



								RR=0,81 (0,49-1,34)	
Young et al. 2003 <sup>41</sup>  Kanada	RCT  N (I)=71 N (K)=75  MI	I: 67,8±13,1 K: 70,1±13,4	1+	Keine Aussage zu Inhalten der „usual care“  Keine Aussage zu Randomisierung/ Allokation	Unterschiedlich I: 14,4 K: 15,1 (beide Gruppen 100 %)	I: 11,3 % K: 14,7 % BGD: p>0,05		I: 26 Ereignisse K: 61 Ereignisse BGD: IDR=1,59 (1,27-2,0; p<0,001)	
Coull et al. 2004 <sup>71</sup>  Schottland	RCT  N (I)=165 N (K)=154  ältere Menschen mit KHK	I: 67,7 K: 67,4	1-	Keine Aussage zu Inhalten der „usual care“  Ergebnisse eingeschränkt nachvollziehbar	12 (I: 90,3 % K: 90,9 %)			SF-36: KÖFU: I: 68,7 K: 63,9 BGD: 6,1 (2,4-9,5; p<0,01) Übrige Subskalen NS	
Lisspers et al. 2005 <sup>77</sup>  Schweden	RCT  N (I)=46 N (K)=41  PTCA	I: 53±7 K: 53±7	1-	Geringe Studiengröße  Art der Randomisierung, Allokation unklar	78 (I: 60,9 % K: 63,4 %)	I: 2,2 % K: 14,6 % BGD: p<0,04		I: 30,4 % K: 53,7 % RR=0,57; p<0,03	
Marchionni et al. 2003 <sup>79</sup>  Italien	RCT  N (ambulant)=90 N (stationär)=90 N (K) = 90  MI	46-86	1-	Allokationsmethode unklar  Eingeschränkte Angaben zu Statistik  Kleine Studiengröße	14 (ambulant: 82,2 % stationär 87,7 % K: 87,7 %)			Unzureichende Angaben	

Munoz et al. 2007 <sup>82</sup> Spanien	RCT N (I)=515 N (K)=468 MI/ AP	I: 64,2±9,8 K: 63,6±10,3	1-	Allokationsmethode unklar Angaben zu Statistik eingeschränkt	36 (Median) (I: 73,4 % K: 72,6 %)	I: 27 % K: 27,6 % BGD: HR=0,79 (0,47-1,34); p=0,38	BGD: HR=0,95 (0,46-1,98); p=0,89	I: 24 % K: 23,5 % BGD (adjustiert): HR=0,9 (0,56-1,45); p=0,67	Unterschied zwischen den Gruppen NS, keine näheren Angaben
Murchie et al. 2003 <sup>38</sup> Delaney et al. 2008 <sup>84</sup> Schottland	RCT N (I)=673 N (K)=670 KHK	I: 66,1±8,2 K: 66,3±8,2	1-	Keine Aussagen zu Inhalten der „usual care“ Keine Aussage zu Vergleichbarkeit der Gruppen Kein Allocation Concealment	56,4 (Median) (beide Gruppen: 98,9 %) 122,4 (Median) (beide Gruppen: 95,5 %)	Nach 4 Jahren I: 14,9 % K: 19,1 % BGD: RR=0,78 (0,61-0,99); p=0,038 Nach 10 Jahren: I: 38 % K: 41 % BGD: HR=0,88 (0,74-1,04); p=0,177			
Yu et al. 2003 <sup>85</sup> Hong Kong, China	RCT N (I)=181 N (K)=88 übergewichtige Patienten mit KHK	I: 64±11 K: 64±11	1-	Keine Angaben zu Gründen für Drop outs Keine Aussage zu Art der Randomisierung	24 I: 72,9 % K: 81,8 %	I: 3 % K: 5 % BGD: p>0,05			SF-36 Signifikante Unterschiede in den Gruppen in KÖFU, KÖRO, SCHM, VITA, EMRO

ACS = Akutes Koronarsyndrom. AP = Angina pectoris. BGD = Between group difference. BL = Baseline. CABG = Coronary artery bypass graft; dt.: Bypass-Operation. CR = Kardiales Rehabilitationsprogramm. EMRO = Emotionale Rollenfunktion. FU = Follow-up. HR = Hazard ratio. I = Interventionsgruppe. IDR = Incidence density ratio. K = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzkrankheit. KÖFU = Körperliche Funktionsfähigkeit. KÖRO = Körperliche Rollenfunktion. KS = Körperliche Summenskala. MA = Metaanalyse. MI = Myokardinfarkt. MS = Mentale Summenskala. NS = Nicht signifikant. OR = Odds ratio. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. QoL = Quality of Life. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. SCHM = Körperliche Schmerzen. VITA = Vitalität.

**Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse, RCT/MA, körperliches Training**

Autor Jahr Land	Studientyp Teilnehmer/ eingeschlossene Studien  Indikation	Alter der Teilnehmer	Studien- Qualität	Kommentar	Dauer in Monaten (Follow-up Vollständigkeit)	Ergebnis*		
						Gesamtmortalität	Kardiale Ereignisse	QoL
Clark AM et al. 2005 <sup>51</sup> , 2007 <sup>52</sup>  Kanada	MA  63  KHK	Keine Aussage	1++	Beurteilung Publication fehlt  Bias	0,75-60	Vergleich Training vs. Kein Training: Training (n=6940) SRR=0,83 (0,72- 0,96) Kein Training (n=9209) SRR=0,87 (0,76- 0,99) BGD: p=0,64	Reinfarktrate Vergleich Training vs. Kein Training Training (n=6194) SRR=0,73 (0,6- 0,89) Kein Training (n=5529) SRR=0,86 (0,72- 1,03) BGD: p=0,23	
Hambrech et al. 2004 <sup>37</sup> Walther et al. 2008 <sup>56</sup>  Deutschland	RCT  N (Training)=51 N (PTCA)=50  stabile KHK	Training: 62±1 PTCA: 60±1	1++	Kleine Fallzahl  Statistische Angaben unklar	12 (100 %)  24 (100 %)		Nach 12 Monaten Training: 11,8 % PTCA: 30 % BGD: OR=0,33 (0,12-0,9; p=0,023)  Nach 24 Monaten Training: 19,6 % PTCA: 38% BGD: p=0,039	
Arthur et al. 2007 <sup>62</sup>	RCT	Keine Aussage	1+	Art der Randomisierung	18 (I: 76,1 %			SF-36: KS

Kanada	N (I)=46 N (K)=46  Postmenopausale Frauen nach kardialen Ereignis			unklar	K: 80,4 %			I: 46,44±8,89 K: 39,93±10,93 BGD: p=0,05 MS I: 52,78±8,46 K: 52,25±10,61 BGD: p>0,05
Sandström et al. 2005 <sup>80</sup>  Schweden	RCT  N (I)=50 N (K)=51  Ältere Patienten mit KHK	I: 71 (64-84) K: 71 (65-83)	1+	Keine Aufteilung in primäre und sekundäre Outcomes  Geringe Fallzahl	12 (100 %)			EuroQoL Teil 1 I: 0,87±1,15 K: 0,86±0,16 BGD: NS Teil 2 I: 7,6±1,46 K: 7,43±1,4 BGD: NS
Smith et al., 2004 <sup>83</sup>  Kanada	RCT  N(ambulant)=120 N(stationär) =122  Bypass-Op	Ambulant: 63,4±8,8 Stationär: 65,1±9	1+	Keine Angaben zu Randomisierung und Allokation  Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt	18 (ambulant: 80 % stationär: 83,6 %)		BGD: p=0,435	SF-36 KS ambulant: 48,3±11,7 stationär: 47,6±11,7 BGD: p=0,047 MS Ambulant: 53±10,9 Stationär: 50,2±10,9 BGD: p=0,003
Taylor RS et al., 2004 <sup>54</sup> und 2006 <sup>55</sup>  England	MA  48 eingeschlossene Studien	55 (48-71)	1+	Studien oft älter als 10 Jahre  Ergebnisse undifferenziert für FU berichtet	6-72	OR=0,76 (0,59-0,98)		

	KHK							
Arrigo et al. 2008 <sup>58</sup> Schweiz	RCT N (I)=129 N (K)=132  nach CR	I: 61±10 K: 61±9	1-	Definition der Ein- und Ausschlusskriterien unklar  Schlussfolgerung fraglich  Primäre Fragestellung und Outcomes unklar	12 (I: 81,4 % K: 93,2 %)		I: 16 % K: 10 % BGD: p<0,01	MacNew Score I: 5,96±0,72 K: 5,97±0,74 Keine p-Werte angegeben
Hage et al. 2003 <sup>44</sup> Schweden	RCT N (I)=56 N (K)=53  Ältere Patienten nach MI, instabiler Ap	71 (65-84)	1-	Statistische Angaben ungenau  Unklare Outcome-Messung	52,8 (Median) (I: 78,6 % K: 83 %)		I: 21,4 % K: 11,3 %	EuroQoL I: 0,85 K: 0,82
Hughes et al. 2008 <sup>43</sup> Schottland	RCT N (I)=35 N (K)=35  CR	I: 59±9,7 K: 60±11,3	1-	Kleine Fallzahl  Keine Aussage zu Gründen für Drop outs	12 (I: 94,3 % K: 94,3 %)			SF-36 Veränderungen in den 8 Subskalen NS
Iestra et al. 2005 <sup>53</sup> Multimodale Intervention	MA  22 Studien	20-95	1-	Einschluss Kohortenstudien  Literatursuche in nur einer	6-156	Körperliche Aktivität (n=2585): RR=0,76 (0,59-0,98)		

Niederlande	KHK			Datenbank				
				Keine Darstellung der ausgeschlossenen Studien				
Bettencourt et al. 2005 <sup>67</sup>	Inkorrekter RCT	I: 56 (31-80)	2+	Kein korrektes RCT	12 (für beide Gruppen: 62,1 %)			SF-36
Portugal	N=203, keine Aussage zu Aufteilung in Gruppen	K: 58 (33-86)		Ungenügende Definition der Ein- und Ausschlusskriterien				KS
	ACS			Ungenaue Statistik				I: 63
								K: 57
								MS
								I: 71
								K: 57
								BGD: p=0,02

\* Keine der eingeschlossenen Studien berichtet kardiale Mortalität.

ACS = Akutes Koronarsyndrom. AP = Angina pectoris. BGD = Between group difference. CR = Kardiales Rehabilitationsprogramm. FU = Follow-up. I = Interventionsgruppe. K = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzkrankheit. KS = Körperliche Summenskala. MA = Metaanalyse. MI = Myokardinfarkt. MS = Mentale Summenskala. NS = Nicht signifikant. OR = Odds ratio. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. QoL = Quality of Life. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. SRR = Sum of Squared Residuals, dt.: Summe der quadrierten Residuen.

**Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse, RCT/MA, psychosoziale Interventionen**

Autor Jahr Land	Studientyp Teilnehmer/ eingeschlossene Studien  Indikation	Alter der Teilnehmer	Studien-Qualität	Kommentar	Dauer in Monaten (Follow-up Vollständigkeit)	Ergebnis			
						Mortalität		Kardiale Ereignisse	QoL
						gesamt	kardial		
Linden et al. 2007 <sup>72</sup>  Kanada	MA  43 Studien  Kardiales Ereignis	38,5-73	1++	Unklar, mit welcher Vergleichsgruppe Effektmaße berechnet wurden	0,07-72	für alle Studien (n=9856) OR=0,72 (0,59-0,94)  für FU>24 Monate (n=4727) OR=0,89 (0,69-1,14)		Für alle Studien (n=7831) OR=0,84 (0,7-1,02)  Für FU>24 Monate (n=5872) OR=0,57 (0,37-0,86)	13 Studien berichten dieses Outcome (n=2971) I: r = -0,21 K: r = -0,13 BGD: p<0,05
Rees et al., 2004 <sup>40</sup> Welton et al. 2009 <sup>78</sup>  England	MA  36 Studien + 19 Studien in update-Recherche  KHK	30-65	1++	Keine Angaben zu FU-Dauer der Studien  Limitierte Informationen zu Studienqualität	Keine Angaben	Rees et al.: für alle Studien (n=10634) OR=0,93 (0,81-1,06) Stressmanagement vs. Kein Stressmanagement: (n=3425) OR=0,88 (0,67-1,15)  Welton et al.: Für alle Studien	Rees et al.: für alle Studien (n=7544) OR=0,57 (0,72-1,03) Stressmanagement vs. Kein Stressmanagement: (4 Studien) OR=0,62 (0,38-0,99)  Welton et al.: Für alle Studien	Rees et al.: Nichttödlicher MI (n=10200) OR=0,78 (0,67-0,9) Stressmanagement vs. Kein Stressmanagement (n=3990) OR=0,69 (0,52-0,92) Revaskularisierung (n=8368)	5 Studien berichten dieses Outcome  in 2/5 Studien übersteigt Verbesserung der QoL der I. die der K.

						<p>OR=0,87 (0,63-1,16)  Gesundheitserziehung:  OR=1,37 (0,76-2,34)  Verhaltenstherapie:  OR=0,56 (0,32-0,85)  Kognitive Therapie:  OR=0,99 (0,31-1,44)  Entspannungstherapie:  OR=0,68 (0,31-1,44)  Unterstützung:  OR=1,23 (0,52-2,89)</p>	<p>OR=0,85 (0,64-1,07)  Gesundheitserziehung:  OR=1,31 (0,62-2,66)  Verhaltenstherapie:  OR=0,71 (0,37-1,35)  Kognitive Therapie:  OR=0,72 (0,44-1,03)  Entspannungstherapie:  OR=1,03 (0,23-4,62)  Unterstützung:  OR=1,11 (0,33-3,7)</p>	<p>OR=0,9 (0,78-1,02)  Stressmanagement vs. Kein Stressmanagement (n=3025)  OR=0,82 (0,42-1,62)  Welton et al.:  Für alle Studien  OR=0,7 (0,52-0,9)  Gesundheitserziehung:  OR=0,85 (0,49-1,4)  Verhaltenstherapie:  OR=0,53 (0,32-0,85)  Kognitive Therapie:  OR=0,91 (0,66-1,32)  Entspannungstherapie:  OR=1,0 (0,54-1,77)  Unterstützung:  OR=0,23 (0,03-1,21)</p>	
Berkman et al. 2003 <sup>63</sup>	RCT	I: 61±12,6 K: 61±12,5	1++	Primärer Endpunkt ist	29 (Median) (nach 6			I: 24,4 % K: 24,1 %	



Carney et al. 2004 <sup>64</sup> Schneidermann et al. 2004 <sup>66</sup> Saab et al. 2009 <sup>65</sup>  USA	N (I)=1238 N (K)=1243  Patienten nach MI mit Depression/ Dysthymie/ sozialer Isolation			Kombination zweier Endpunkte	Monaten I: 79,4 % K: 79 %)			BGD: HR=1,01 (0,86-.1,18), p=0,94 Nach Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit: Behandlungseffekt nur für weiße Männer I: 20 % K: 24 % BGD: HR=0,8 (0,61-1,05), p=0,1 Kombinierte Gruppen- und Einzeltherapie vs. K: BGD: HR=0,67 (0,42-0,92), p=0,01	
Appels et al. 2005 <sup>59</sup> , Appels et al. 2006 <sup>60</sup>  Niederlande	RCT  N (I)=366 N (K)=344  PTCA	I: 53,6 K: 53,1	1+	Keine Verblindung der Untersucher	Bezüglich kardialer Ereignisse 24,4-25,9 (100 %)  Bezüglich QoL 18 (beide Gruppen: 93,9 %)			I: 22 % K: 20 % BGD: HR=1,14 (0,81-1,6), p=0,41	MacNew Score Gesamt: I: 126,8 K: 127,1 Keine Komorbidität: I (n=350): 128±27,2 K (n=317): 127,5±25,7

									BGD: p=0,02 Mit Komorbi- dität: I (n=43): 115,2±2 6,9 K (n=29): 123,4±2 7,2 BGD: p=0,06
Charlson et al. 2008 <sup>68</sup>  USA	RCT, Vergleich unterschiedlicher Maßnahmen zur Risikokommunikation  N (I1): 329 N (I2): 331  KHK	I1: 62,7±11,6 I2: 62,8±1,5	1+	Primärer Endpunkt ist Kombination mehrerer Endpunkte  Keine Angabe für Gründe von drop outs	24 (I1: 94 % I2: 95 %)	I1: 4,1 % I2: 4,4 % BGD: p=0,83		I1: 4,2 % I2: 4,4 % BGD: p=0,88	
Hanssen et al. 2009 <sup>45</sup>  Norwegen	RCT  N (I)=156 N (K)=132	I: 59,5±12,9 K: 60,9±10,8	1+	Geringe FU-Vollständigkeit  Deutliche Unterschiede der FU-Vollständigkeit  Keine Angaben	18 (I: 65 % K: 74,2 %)				SF-36 nach 18 Monaten KS I: 50,7±8,6 K: 49,5±8,5 BGD: p=0,25 MS

				zu Randomisierung/ Allocation concealment					I: 50±10,4 K: 51±9,6 BGD: p=0,28
Michalsen et al. 2005 <sup>46</sup>  Deutschland	RCT  N (I)=52 N (K)=56  stabile KHK	I: 59±8,7 K: 59±8,6	1+	Art der Erfassung klinischer Endpunkte unklar  Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt  Gründe für Drop outs unklar	12 (I: 92,3 % K: 98,1 %)			I: 4,2 % K: 9,4 %	SF-36 nach 12 Monaten KS I: 48,9±8,7 K: 46,1±9,3 BGD: p=0,045 MS I: 49,7±9,5 K: 49,3±10 BGD: p=0,813
Van Dixhoorn et al. 2005 <sup>81</sup>  England	MA  27 eingeschlossene Studien  Kardiale Ereignisse	38-72	1+	Keine Angaben zu Dauer des FU  Keine Angaben zu Gesamttrefferzahl und ausgeschlossenen Studien	Keine Angaben		FU>24 Monaten (n=694) OR=0,29 (0,12-0,7)	(n=916) OR=0,39 (0,27-0,57)	
Karlsson et al. 2007 <sup>74</sup>	RCT	I: 63,8±7,2 K 63,8±7,3	1-	Keine Aussage über statistische	12 (I: 97,3 %)				Cantril Ladder of Life

Schweden	N(I)=111 N(K)=113			Power  Deutliche Unterschiede der FU- Vollständigkeit  Kein vordefiniertes primäres Outcome	K: 91,2 %)				I: 7,5±1,6 K: 6,9±1,9 BGD: p<0,05
----------	----------------------	--	--	---	------------	--	--	--	--

BGD = Between group difference. FU = Follow-up. HR = Hazard ratio. I = Interventionsgruppe. K = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzkrankheit. KS = Körperliche Summenskala. MA = Metaanalyse. MI = Myokardinfarkt. MS = Mentale Summenskala. OR = Odds ratio. PTCA = Perkutane transluminale koronare Angioplastie. QoL = Quality of life. r = Korrelationskoeffizient. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

**Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse, RCT/MA diätetische Interventionen**

Autor Jahr Land	Studientyp Teilnehmer/ eingeschlossene Studien  Indikation	Alter der Teilnehmer	Studien- Qualität	Kommentar	Dauer in Monaten (Follow-up Vollständigkeit)	Ergebnis*		
						Mortalität		Kardiale Ereignisse
						gesamt	kardial	
Léon et al. 2008 <sup>69</sup>  Kanada	MA  12	48,5-66,2	1++		1-60		Fischöl vs. K (n=32519) OR=0,80 (0,69- 0,93), p=0,04	
Zhao et al. 2009 <sup>75</sup>  China	MA  8	48,5-63	1++	Keine Beurteilung des Publication bias	6-108	Alle Studien (n=17.733): RR=0,77 (0,58- 1,01) Hohe MI-Inzidenz (n=13.168): RR=0,66 (0,47- 0,93) Niedrige MI- Inzidenz (n=4.165) RR=0,91 (0,42- 1,92)	Alle Studien (n=20.997): RR=0,71 (0,5-1,0) Hohe MI-Inzidenz (n=13.168): RR=0,57 (0,37-0,88) Niedrige MI- Inzidenz (n=7.829) RR=1,07 (0,72- 1,58)	
Burr et al. 2003 <sup>47</sup>  Wales	RCT  N(Fischgruppe) =764 N(Obstgruppe) =779 N(Fisch+ Obstgruppe) =807	Fischgruppe: 61,5±6,5 Obstgruppe: 61±6,5 Fisch + Obstgruppe: 61,1±6,9 Gesunde- Ernährung-	1+	Erhebung der Compliance mit Fragebögen  Keine objektivierte Diagnosestellung	Zwischen 36 und 108 (keine Angaben)	Fischgruppe: 18,5 % Obstgruppe: 17,1 % Fisch+Obstgruppe: 17,6 % Gesunde- Ernährung- Gruppe: 14,3 %	Fischgruppe: 12,3 % Obstgruppe: 9,2 % Fisch+Obstgruppe: 10,7 % Gesunde- Ernährung- Gruppe: 8,8 %	

	N(gesunde-Ernährungs-Gruppe)=764  Männer mit stabiler Ap	Gruppe: 61,2±6,3						
Iestra et al. 2005 <sup>53</sup>  Multimodale Intervention  Niederlande	MA  22  KHK	20-95	1-	Einschluss von Kohortenstudien  Literatursuche in nur einer Datenbank  Keine Darstellung der ausgeschlossenen Studien	6-156	Reduktion gesättigter Fettsäuren (n=3298) RR=0,98 (0,81-1,81)  Fischöl (n=16470) RR=0,88 (0,69-1,11)  Kombinierte Veränderung der Diät (n=2011) RR=0,55 (0,41-0,74)		
Mente et al. 2009 <sup>24</sup>  Kanada	MA  43  KHK	Keine Angaben	1-	Literatursuche in nur einer Datenbank  Keine Darstellung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien	Keine Angaben			Mediterrane Diät: RR=0,32 (0,15-0,48) Fisch RR=1,12 (0,66-1,58) Obst + Gemüse RR=1,01 (0,74-1,27) Ballaststoffe RR=1,11 (0,96-1,29) Fischöl RR=0,77 (0,62-0,91) Ungesättigte Fettsäuren

								RR=0,94 (0,87-1,02) Fett RR=1,05 (0,99-1,11)
Tuttle et al. 2008 <sup>48</sup>  USA	CCT  N (fettreduzierte Diät)=50 N (mediterrane Diät)=51 N (NK)=101  MI	Fettreduzierte Diät: 58±9 Mediterrane Diät: 58±10 NK: 57±10	2+	Vergleich mit nichtrandomisierter Kontrollgruppe  Primärer Endpunkt ist Kombination mehrerer Endpunkte	46 (Median) (fettreduzierte Diät: 100%, mediterrane Diät: 98 %) NK: 100 %	Fettreduzierte Diät: 0 % Mediterrane Diät: 0 % NK: 6,9 % BGD (Diät vs. NK): p=0,014	Fettreduzierte Diät: 0 % Mediterrane Diät: 0 % NK: 3 % BGD (Diät vs. NK): p=0,25	MI: Fettreduzierte Diät: 6 % Mediterrane Diät: 2 % NK: 7,9 % BGD (Diät vs. NK): p=0,37 Instabile AP: Fettreduzierte Diät: 8 % Mediterrane Diät: 7,8 % NK: 20 % BGD (Diät vs. NK): p=0,024

\*Keine der eingeschlossenen Studien berichtet QoL.

AP = Angina pectoris. BGD = Between group difference. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt. NK = Nichtrandomisierte Kontrolle. QoL = Quality of Life. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = relatives Risiko. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

**Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse, RCT, Tabakentwöhnung**

Autor Jahr Land	Studientyp Teilnehmer Indikation	Alter der Teilnehmer	Studien- Qualität	Kommentar	Dauer in Monaten (Follow-up Vollständigkeit)	Ergebnis			
						Mortalität		Kardiale Ereignisse	QoL
						gesamt	kardial		
Joseph AM et al. 2008 <sup>61</sup>  USA	RCT  N (I)=78 N (K)=74  Raucher mit kardiovaskulärer Erkrankung	I: 57,5±8,5 K: 58,4±9,6	1+	Deutlich eingeschränkte Vergleichbarkeit der Gruppen  Definition primärer Endpunkte unklar	18  (64,1 %- 68,5 %, kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen)			I: 2,74 % K: 7,69 % BGD: p=0,278	Ferrans and Powers Index I: 16,77±1,89 K: 16,74±2,03 BGD: p=0,93
Mohiuddin et al. 2007 <sup>50</sup>  USA	RCT  N (I)=109 N (K)=100  Raucher mit akuter kardiovaskulärer Erkrankung	I: 54±11,1 K: 55,5±10,8	1+	Kostenlose Medikation nur in Interventionsgruppe  Statistische Angaben eingeschränkt	24  (I: 95,4 % K: 96 %)	I: 2,8 % K: 12 % BGD: RRR= 77 % (27- 93), p=0,026, ARR=9,2 %	I: 2,8 % K: 9 %	I: 18,3 % K: 37 %	
Quist- Paulsen et al., 2003 <sup>49</sup> und 2006 <sup>70</sup>  Norwegen	RCT  N (I)=118 N (K)=122  Raucher mit KHK	I: 57±9 K: 57±9	2+	Keine Angaben zur Art der Randomisierung  Statistische Angaben eingeschränkt	12  (I: 84,7 % K: 96,7 %)				CAST QoL Questionnaire I: 24,6±10,4 K: 24,8±10 BGD: NS

ARR = Absolute Risikoreduktion. BGD = Between group difference. CAST = The Childhood Asperger Syndrome Test. HR = Hazard ratio. I = Interventionsgruppe. K = Kontrollgruppe. KHK = Koronare Herzkrankheit. NS = Nicht signifikant. QoL = Quality of life. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RRR= Relative Risikoreduktion. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.



#### 4.3.2 Effektivität nichtmedikamentöser Präventionsprogramme im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Mehrzahl der Primärstudien berichtete einen positiven Effekt der Interventionen auf die Gesamtsterblichkeit, die kardiale Mortalität, die Häufigkeit kardialer Ereignisse und die Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Größe dieses Effektes war in den Studien jedoch sehr unterschiedlich. Die absolute Risikoreduktion für Mortalität und kardiale Ereignisse betrug in qualitativ hochwertigen Studien bis zu 3,6 % bzw. 18 %. Viele Primärstudien konnten jedoch keine signifikante Reduktion der Mortalität zeigen, zwei methodisch weniger hochwertige Studien zeigten sogar einen signifikanten Anstieg der Häufigkeit kardialer Ereignisse. Die Mehrzahl der Metaanalysen aber berichtete eine Verbesserung der Mortalität und der Häufigkeit kardialer Ereignisse im Zusammenhang mit nichtmedikamentösen Sekundärpräventionsmaßnahmen mit einer Reduktion des relativen Risikos von circa 20 %. Dieses Ergebnis stimmte mit der Metaanalyse der Primärstudien überein, die eine signifikante Reduktion der Mortalität (OR=0,64 [0,45; 0,91]) und der Häufigkeit kardialer Ereignisse (0,75 [0,61; 0,92]) zeigte (siehe Abbildungen 3 und 4).

##### 4.3.2.1 Multimodale Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe

Sechs methodisch hochwertige Studien untersuchten die Effektivität multimodaler Interventionen im Vergleich zu Kontrollgruppen. Von drei Metaanalysen<sup>51,54,86</sup> berichteten zwei<sup>51,54</sup> eine signifikante Reduktion der Mortalität. Die übrige Metaanalyse und alle drei Primärstudien<sup>36,41,42</sup> berichteten tendenziell eine Reduktion der Mortalität. Von drei Metaanalysen<sup>51,54,57</sup> und vier Primärstudien<sup>36,41,42,82</sup> konnten nur zwei Studien einen signifikanten positiven Effekt auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse zeigen. Die Metaanalyse der Primärstudien ergab sowohl für die Mortalität (OR=0,62 [0,44; 0,89]) als auch für die Häufigkeit kardialer Ereignisse (OR=0,68 [0,49; 0,96]) einen signifikanten positiven Effekt multimodaler Interventionen. Nur zwei methodisch hochwertige Studien untersuchten die Lebensqualität: die Metaanalyse von Taylor et al.<sup>54</sup> und die Primärstudie von Briffa et al.<sup>36</sup>. Beide Studien konnten nur geringe Verbesserungen der Lebensqualität in der Interventionsgruppe zeigen. Zwei der drei methodisch weniger hochwertigen Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in mindestens einer Subskala<sup>71,85</sup>.

#### 4.3.2.2 Körperliches Training im Vergleich zur Kontrollgruppe

Von drei Studien, die mit 1+ oder 1++ bewertet wurden und die die Effektivität von trainingsbasierten Interventionen im Vergleich zu Kontrollgruppen untersuchen, berichteten zwei Metaanalysen die Mortalität. Sie zeigten eine signifikante Reduktion der Mortalität in der Interventionsgruppe. Da es sich bei allen drei Studien um Metaanalysen handelte, die zum Teil identische Studien einschließen, wurde auf die Berechnung eines zusammengefassten Schätzwertes für das relative Risiko verzichtet. Eine der beiden Metaanalysen<sup>51</sup> berichtete auch die Häufigkeit kardialer Ereignisse und zeigte ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich dieses Outcomes in der Interventionsgruppe. Eine weitere methodisch weniger hochwertige Metaanalyse<sup>53</sup> bestätigte dieses Ergebnis. Andererseits berichteten die beiden einzigen Primärstudien<sup>44,58</sup>, die die Häufigkeit kardialer Ereignisse untersuchen, ein mit körperlichem Training assoziiertes erhöhtes Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse. Dies spiegelte sich auch in unserer Metaanalyse wider (OR=1,05 [0,49; 2,24]). Beide Studien waren jedoch von geringerer methodischer Qualität. Die Lebensqualität wurde in sechs Studien untersucht<sup>43,44,58,62,67,80</sup>. Ein signifikanter positiver Effekt der Intervention bezüglich der Lebensqualität konnte nur in zwei Primärstudien gezeigt werden<sup>62,67</sup>. In den übrigen Studien fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

#### 4.3.2.3 Psychosoziale Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe

Drei von acht qualitativ hochwertigen Studien untersuchten den Effekt psychosozialer Interventionen auf die Mortalität. Dabei handelte es sich ausschließlich um Metaanalysen<sup>40,72,81</sup>. Zwei der Studien<sup>72,81</sup> zeigten eine signifikante Reduktion der Mortalität in der Interventionsgruppe, wohingegen die andere<sup>40</sup> nur einen nicht signifikanten positiven Effekt der Intervention auf die Mortalität nachweisen konnte. Bei den sechs qualitativ hochwertigen Studien, die die Häufigkeit kardialer Ereignisse untersuchen, handelte es sich um drei Metaanalysen<sup>40,81,87</sup> und drei Primärstudien<sup>46,59,63</sup>. In zwei Primärstudien fand sich in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine größere Häufigkeit kardialer Ereignisse<sup>59,63</sup>, der Unterschied war jedoch in beiden Fällen nicht signifikant. Alle übrigen Studien wiesen einen Vorteil der Intervention gegenüber der Vergleichsgruppe nach, jedoch war der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nur in zwei Studien<sup>40,81</sup> signifikant. Von fünf

methodisch hochwertigen Studien, die die Lebensqualität berichten, wiesen drei<sup>40,46,87</sup> eine mit der Intervention verbundene signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach. Eine weitere, qualitativ weniger hochwertige, Primärstudie<sup>74</sup> berichtete ebenfalls einen positiven Effekt der Intervention auf die Lebensqualität. Zwei Primärstudien<sup>45,59</sup> konnten keine Verbesserung der Lebensqualität in der Interventionsgruppe zeigen.

#### 4.3.2.4 Diätetische Interventionen im Vergleich zur Kontrollgruppe

Eine qualitativ hochwertige<sup>69</sup> und eine weniger gute Metaanalyse<sup>53</sup> berichteten die Mortalität von Patienten im Zusammenhang mit diätetischen Interventionen. Léon et al. zeigten, dass eine signifikante Reduktion der Mortalität mit der Aufnahme von Fischöl verknüpft ist. Iestra et al. wiesen eine signifikante Reduktion der Mortalität im Zusammenhang mit einer Veränderung mehrerer Ernährungsfaktoren nach. Für die alleinige Verringerung der Aufnahme gesättigter Fettsäuren konnte eine solche Verbesserung nicht nachgewiesen werden. Von zwei weiteren Primärstudien konnte eine<sup>48</sup> eine signifikante Reduktion der Mortalität im Zusammenhang mit der mediterranen und der fettreduzierten Diät zeigen. Die andere Studie<sup>47</sup> berichtete einen Trend zur geringeren Mortalität in der Kontrollgruppe; die Patienten in den Interventionsgruppen erhielten den Ratschlag, vermehrt Fischöl bzw. Fischöl in Kombination mit Obst zu verzehren. Auch Tuttle et al.<sup>48</sup> beobachteten eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von instabiler Angina pectoris in der Diätgruppe. Eine weitere Metaanalyse untersuchte ebenfalls den Effekt verschiedener Diäten auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse und konnte für die Aufnahme von Fischöl eine signifikant geringere Häufigkeit kardialer Ereignisse zeigen. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte den Einfluss von verschiedenen Diäten auf die Lebensqualität.

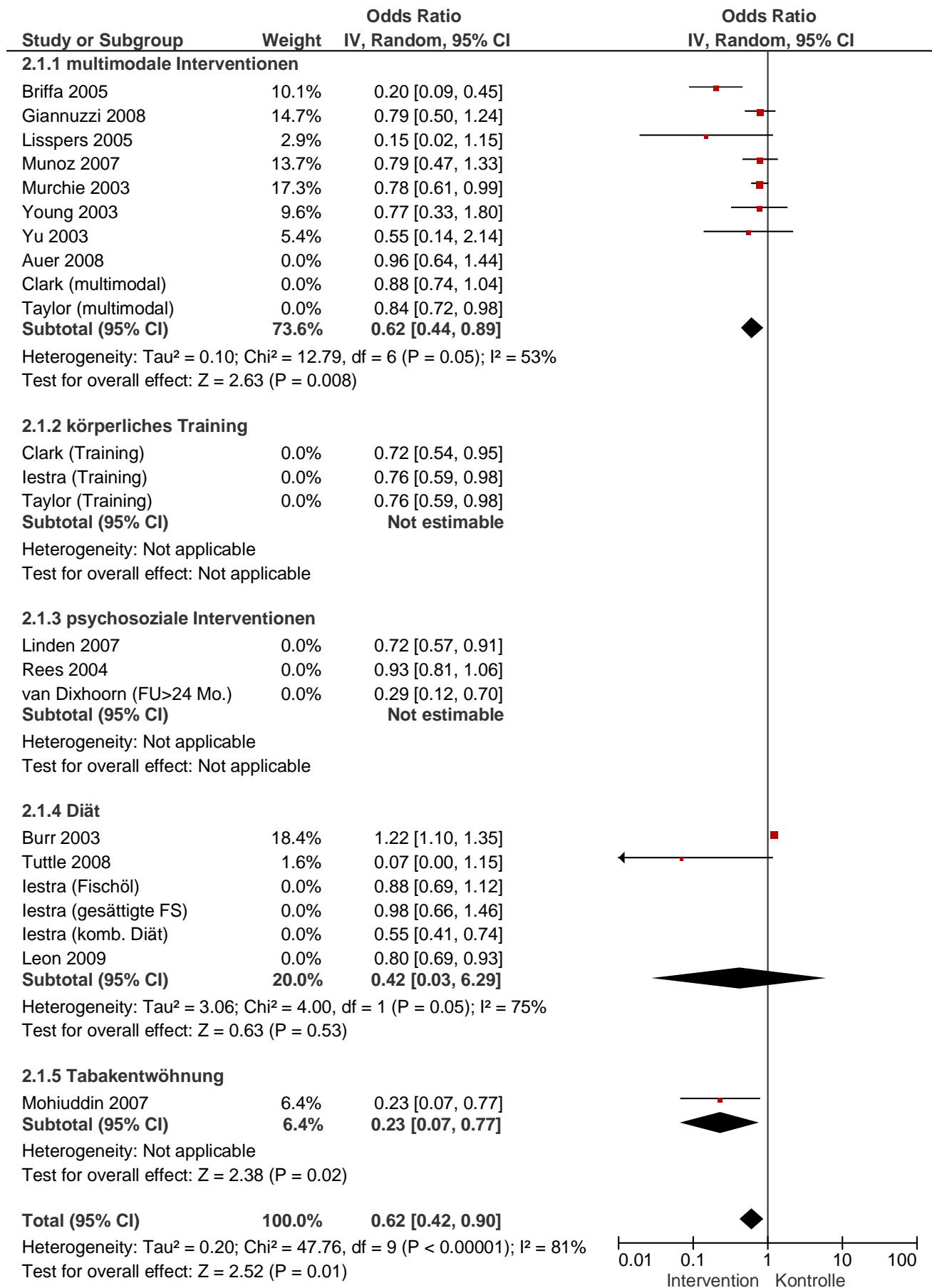
#### 4.3.2.5 Tabakentwöhnungsprogramme im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die einzige Studie, die ein Tabakentwöhnungsprogramm mit einer Kontrollgruppe verglich und die Mortalität berichtete, zeigte einen signifikanten positiven Effekt der Intervention auf die Mortalität<sup>61</sup>. Diese und eine andere Studie<sup>50</sup> untersuchten den Einfluss der Intervention auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse. Dabei konnten Joseph et al. eine signifikante Reduktion der Häufigkeit kardialer Ereignisse nachweisen, während die Intervention von Mohiuddin et al. nur einen

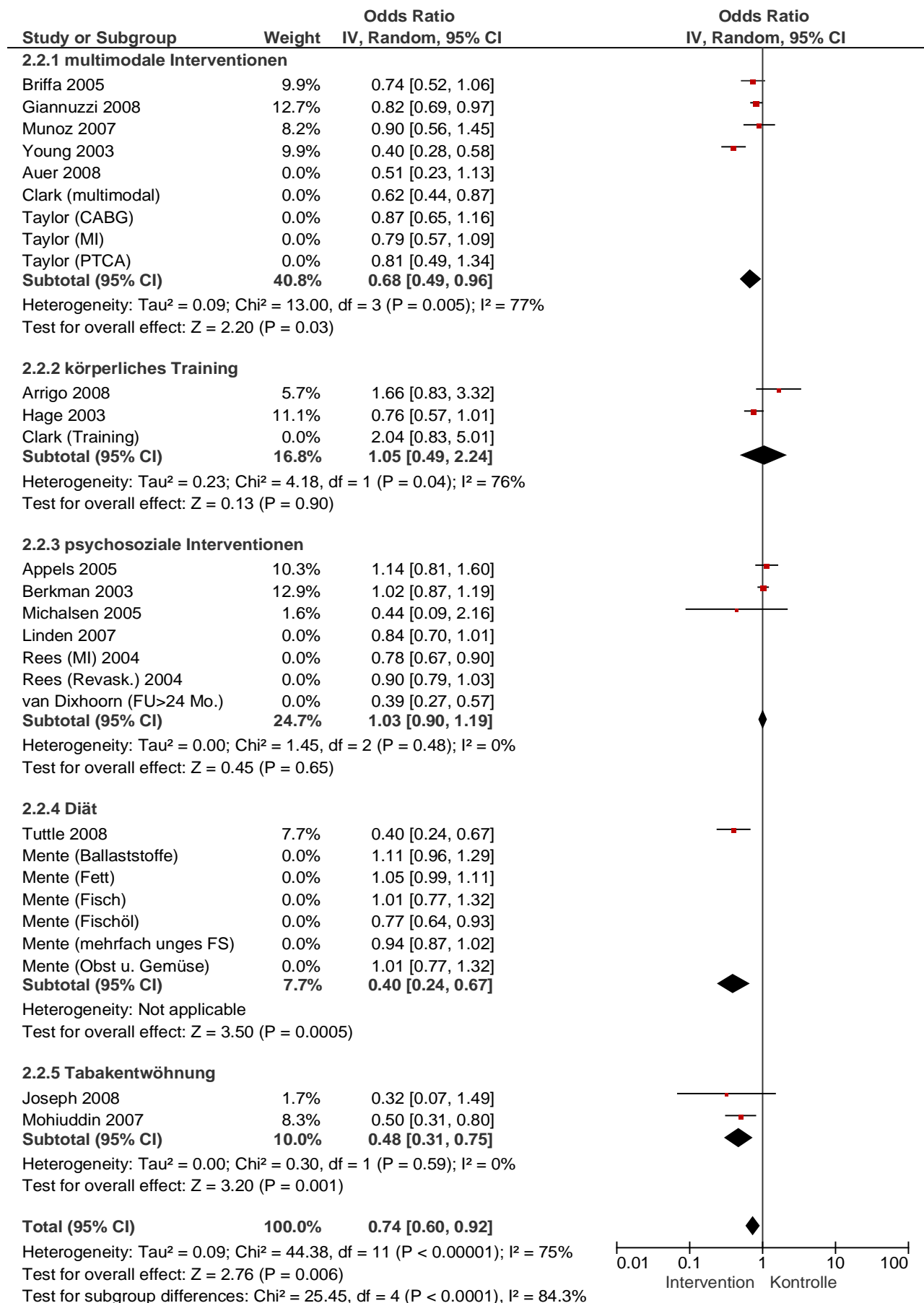
positiven Trend bezüglich der Häufigkeit kardialer Ereignisse zeigen konnte. Zwei Studien<sup>49,61</sup> untersuchten die Lebensqualität und konnten keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Intervention nachweisen.

#### 4.3.2.6 Metaanalyse

In den folgenden Abbildungen 3 und 4 werden die Effektmaße der einzelnen Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten, die nichtmedikamentöse Sekundärpräventionsprogramme jeder Kategorie mit einer Kontrollgruppe vergleichen, zusammengefasst. Weiterhin finden sich in den genannten Abbildungen die aus ausschließlich den Primärstudien errechnete Odds Ratio für Mortalität und kardiale Ereignisse.



**Abbildung 3: Metaanalyse aller Studien, die eine Intervention mit einer Kontrollgruppe vergleichen und die Mortalität berichten; nur Primärstudien werden zur Berechnung der Odds Ratio herangezogen**



**Abbildung 4: Metaanalyse aller Studien, die eine Intervention mit einer Kontrollgruppe vergleichen und die Häufigkeit kardialer Ereignisse berichten; nur Primärstudien werden zur Berechnung der Odds Ratio herangezogen**

#### 4.3.2.7 Sensitivitätsanalyse

Um die Ergebnisse früherer Studien zu berücksichtigen und um die Stabilität der gepoolten Schätzwerte zu prüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Einschluss der Metaanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Sensitivitätsanalyse**

Analyse	Odds Ratio[CI] der Mortalität	Odds Ratio[CI] der Häufigkeit kardialer Ereignisse
<b>Interventionen jeder Kategorie</b>		
Primärstudien	0.62 [0.42, 0.90]	0.74 [0.60, 0.92]
-Anzahl der Vergleiche	10	12
Einschluss von Metaanalysen	0.75 [0.66, 0.86]	0.82 [0.75, 0.90]
-Anzahl der Vergleiche	18	21
<b>Multimodale Interventionen</b>		
Primärstudien	0.62 [0.44, 0.89]	0.68 [0.49, 0.96]
-Anzahl der Vergleiche	7	4
Einschluss von Metaanalysen	0.78 [0.66, 0.92]	0.72 [0.61, 0.85]
-Anzahl der Vergleiche	10	7
<b>Körperliches Training</b>		
Primärstudien	nicht berechnet	1.05 [0.49, 2.24]
-Anzahl der Vergleiche	0	2
Einschluss von Metaanalysen	0.75 [0.64, 0.87]	1.25 [0.63, 2.47]
-Anzahl der Vergleiche	3	3
<b>Diätetische Interventionen</b>		
Primärstudien	0.42 [0.03, 6.29]	0.40 [0.24, 0.67]
-Anzahl der Vergleiche	2	1
Einschluss von Metaanalysen	0.79 [0.52, 1.2]	0.94 (0.84, 01,06)
-Anzahl der Vergleiche	4	2
<b>Psychosoziale Interventionen</b>		
Primärstudien	nicht berechnet	1.03 [0.90, 1.19]
-Anzahl der Vergleiche	0	3
Einschluss von Metaanalysen	0.73 [0.51, 1.03]	0.82 [0.69, 0.98]
-Anzahl der Vergleiche	3	6
<b>Tabakentwöhnung</b>		
Primärstudien	0.23 (0.07, 0.77)	0.48 (0.31, 0.75)
-Anzahl der Vergleiche	1	2
Einschluss von Metaanalysen	0.23 (0.07, 0.77)	0.48 (0.31, 0.75)
-Anzahl der Vergleiche	1	2

Die Ergebnisse der Metaanalyse stellten sich in der Sensitivitätsanalyse für diätetische Maßnahmen bezüglich der Outcomes Mortalität und Häufigkeit kardialer Ereignisse und für psychosoziale Maßnahmen bezüglich des Outcomes

Häufigkeit kardialer Ereignisse als wenig robust dar. Aufgrund des Mangels an entsprechenden Primärstudien erlaubt die Sensitivitätsanalyse für die Mortalität bei körperlichem Training sowie bei psychosozialen Interventionen keine Aussage bezüglich der Robustheit der Ereignisse. Jedoch zeigte sie für körperliches Training einen in verschiedenen Metaanalysen nachgewiesenen eindeutig positiven Effekt der Intervention auf die Mortalität. Für psychosoziale Maßnahmen zeigte die Sensitivitätsanalyse einen in Metaanalysen gezeigten nicht signifikanten, jedoch positiven Effekt der Intervention auf die Mortalität. Die übrigen Ergebnisse erwiesen sich in der Sensitivitätsanalyse als relativ stabil.

#### 4.3.3 Die Effektivität verschiedener Interventionsstrategien im Vergleich

Zehn qualitativ hochwertige Studien verglichen verschiedene Interventionsstrategien direkt miteinander.

##### 4.3.3.1 Interventionen verschiedener Kategorien im Vergleich

Zwei methodisch sehr gute Metaanalysen<sup>51,54</sup> verglichen Interventionen verschiedener Kategorien untereinander. Beide Studien verglichen multimodale Interventionen mit und ohne körperliches Training sowie Interventionen, die nur aus körperlichem Training bestehen. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Sekundärpräventionsprogramme, die körperliches Training beinhalten, zu einer größeren Reduktion der Mortalität führen als Interventionen ohne diese Komponente.

##### 4.3.3.2 Verschiedene diätetische Interventionen im Vergleich

Drei Studien<sup>47,48,53</sup> verglichen verschiedene Diätstrategien direkt miteinander. Iestra et al. beobachteten größere positive Effekte bei einer kombinierten Veränderung verschiedener diätetischer Faktoren (vermehrte Aufnahme von Ballaststoffen, Fisch und ungesättigten Fettsäuren) im Vergleich zur alleinigen Reduktion der Aufnahme gesättigter Fettsäuren. Burr et al. und Tuttle et al. berichteten keine Unterschiede zwischen einer fettreduzierten und einer mediterranen Diät bzw. zwischen einer vermehrten Aufnahme von Fischöl verglichen mit einer obstreichen Ernährung.



#### 4.3.3.3 Verschiedene psychosoziale Interventionen im Vergleich

Eine qualitativ hochwertige Metaanalyse<sup>40</sup> verglich verschiedene psychosoziale Interventionen untereinander und zeigte signifikant verbesserte Outcomes bei Interventionen, die Stressmanagement beinhalten verglichen mit Interventionen ohne Maßnahmen zum Stressmanagement. Eine weitere Primärstudie<sup>68</sup> verglich zwei verschiedene Maßnahmen zur Risikokommunikation bei KHK und berichtete keinen Unterschied zwischen beiden Interventionen.

#### 4.3.3.4 Training verglichen mit Herzkatheterintervention

Zwei Studien mit dem Fokus auf körperliches Training untersuchten ein reines aerobes Training verglichen mit einer Kombination aus aerobem und Krafttraining<sup>62</sup> bzw. körperliches Training mit der Durchführung eines Herzkatheters<sup>37</sup>. Die qualitativ hochwertige Studie von Hambrecht et al. demonstrierte die Überlegenheit des körperlichen Trainings verglichen mit dem Herzkatheter. Arthur et al. konnten hingegen nur eine geringe Überlegenheit bezüglich der Lebensqualität in der Gruppe zeigen, die das kombinierte körperliche Training durchführte.

#### 4.3.3.5 Ambulante verglichen mit stationären Interventionen

Insgesamt verglichen eine qualitativ hochwertige Metaanalyse und drei Primärstudien ambulante mit stationären Interventionsstrategien. Die Metaanalyse<sup>73</sup> und eine weitere Primärstudie berichteten keinen Unterschied zwischen den Gruppen die Mortalität bzw. die Häufigkeit kardialer Ereignisse und die Lebensqualität betreffend. Eine andere Primärstudie<sup>83</sup> berichtete einen größeren Anstieg der Lebensqualität bei Patienten, die an der ambulanten Intervention teilnahmen. Ein Unterschied bezüglich der Häufigkeit kardialer Ereignisse findet sich jedoch zwischen den Gruppen nicht. In der übrigen methodisch mangelhaften Studie von Marchionni et al.<sup>79</sup> stellte sich die ambulante Intervention der stationären gegenüber bezüglich der Lebensqualität als überlegen dar.

#### 4.3.3.6 Dauer bzw. Ausmaß der Interventionen

Keine Studie untersuchte die Effektivität von Interventionsstrategien verschiedener Intensität. Nur Reid et al. verglichen ein Sekundärpräventionsprogramm von dreimonatiger Dauer mit einer Intervention, die sich über ein Jahr erstreckte, jedoch die gleiche Anzahl von Interventionseinheiten enthielt. Sie fanden keine Unterschiede bezüglich der Mortalität, der Häufigkeit kardialer Ereignisse oder der Lebensqualität zwischen den Gruppen.

#### 4.3.4 Die Effektivität verschiedener Interventionen in Abhängigkeit von verschiedenen Charakteristika der Teilnehmer

Die systematische Literaturrecherche ergab nur wenige Studien, die die Effektivität verschiedener Sekundärpräventionsmaßnahmen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Patientengruppen untersuchten.

##### 4.3.4.1 Indikation für die Intervention

Achtzehn Primärstudien und eine Metaanalyse<sup>36,41,44,45,47,48,59,62,63,67,68,74,76,77,79,81,83,88,89</sup> untersuchten die Wirksamkeit von Sekundärpräventionsmaßnahmen nach akuten koronaren Ereignissen. Unter diesen Studien berichteten sieben Primärstudien, die verschiedene Interventionen mit einer Kontrolle verglichen, die Mortalität. Zwölf Primärstudien und drei Metaanalysen<sup>24,37-39,43,46,49,50,58,61,69,71,75,80,85</sup> prüften die Wirksamkeit von Sekundärpräventionsmaßnahmen bei Patienten mit der allgemeinen Diagnose KHK, also auch bei Patienten, die einen chronischen Verlauf der Erkrankung aufweisen. Dabei berichteten drei Primärstudien, die eine Interventions- mit einer Kontrollgruppe verglichen, die Mortalität. Eine Metaanalyse dieser Studien ergab keinen Unterschied bezüglich der Reduktion der Mortalität zwischen Patienten nach akutem koronarem Ereignis und Patienten mit eher chronischem Verlauf.

#### 4.3.4.2 Patientenalter und Geschlecht

In der Mehrzahl lag das mittlere Alter der Patienten zwischen 50 und 65 Jahre und nur drei methodisch weniger hochwertige Studien schlossen gezielt Teilnehmer bestimmter Altersgruppen ein. In allen drei Fällen handelte es sich dabei um ältere Patienten<sup>44,71,80</sup>. Bei etwa drei Vierteln der eingeschlossenen Patienten handelte es sich um Männer. Nur zwei Studien<sup>47,62</sup> untersuchten gezielt die Wirksamkeit verschiedener Interventionen bei Männern oder Frauen. Aus diesem Grund war es nicht möglich, schlüssige Aussagen über Alter und Geschlecht als modifizierende Faktoren bei der Wirksamkeit sekundärpräventiver Maßnahmen zu treffen.

#### 4.4 Untersuchung des Publication Bias

In den folgenden Abbildungen 4 und 5 findet sich eine Darstellung der Odds Ratios der Primärstudien für die Mortalität und die kardialen Ereignisse in Funnel Plots.

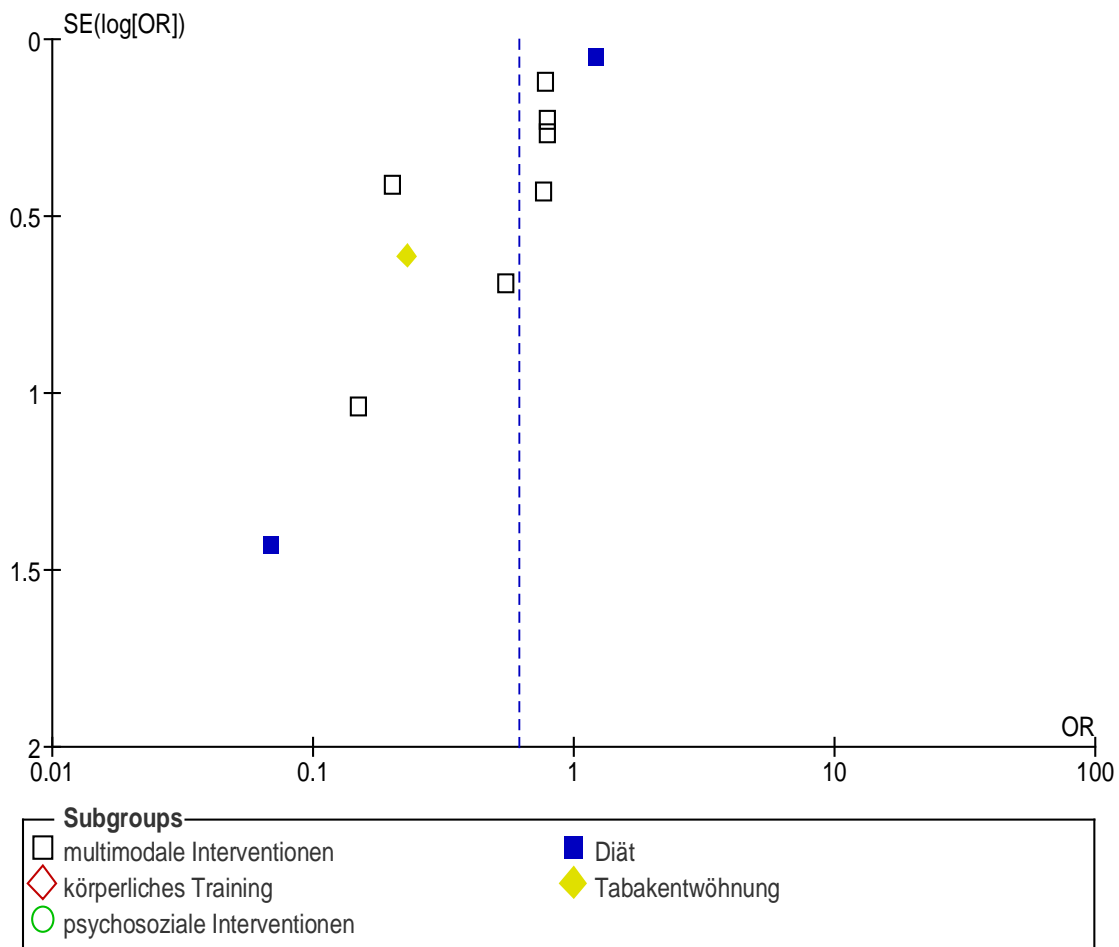
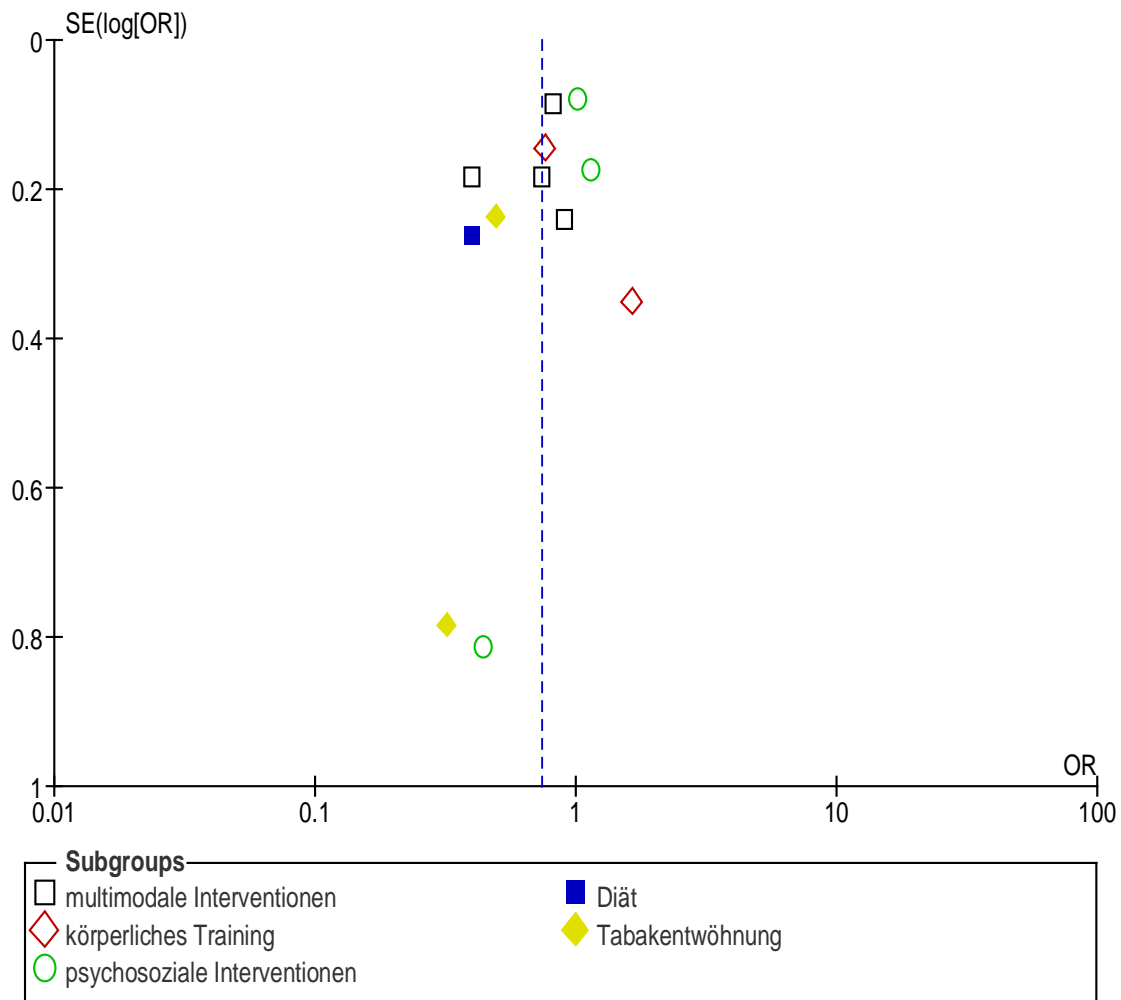


Abbildung 5: Funnel plot der Primärstudien mit dem Outcome Mortalität



**Abbildung 6: Funnel plot der Primärstudien mit dem Outcome kardiale Ereignisse**

Die Zahl der verfügbaren Primärstudien war gering, so dass sich für keines der Outcomes ein vollständiger Funnel Plot darstellen ließ. Jedoch zeigte sich vor allem für die Mortalität und in geringerem Maße auch für die Häufigkeit kardialer Ereignisse eine Asymmetrie im Funnel Plot. Kleinere Studien mit negativen Ergebnissen waren im Gegensatz zu kleineren Studien mit positiven Ergebnissen nicht vorhanden. Damit gibt es gewisse Hinweise für das Vorhandensein eines Publication Bias.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Ziel und Ergebnisse der Literaturrecherche**

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hatte zum Ziel, die Effektivität der hauptsächlich nichtmedikamentösen Sekundärpräventionsstrategien bei koronarer Herzkrankheit aus aktuellen klinischen Studien zusammenzufassen. Die systematische Literaturrecherche macht mit etwa 5100 identifizierten Publikationen den Umfang potenziell relevanter Publikationen zu dem gestellten Thema und damit die Bedeutung dieser Fragestellung deutlich. Dabei erfüllten 51 Publikationen die Ein- und Ausschlusskriterien. Es handelte sich dabei um Publikationen zu insgesamt 30 unterschiedlichen RCT, die eine Follow-up-Dauer von mindestens zwölf Monaten erfüllen.

Auch wenn zahlreiche Studien nicht alle Qualitätskriterien erfüllten, wurde mehr als die Hälfte der Studien als hochwertig bzw. mit guter Qualität bewertet. Neben den Primärstudien wurden neun Metaanalysen in die vorliegende Arbeit eingeschlossen, die ebenfalls als qualitativ hoch- bzw. höherwertig anzusehen sind. Die Studienqualität kann somit insgesamt als zufrieden stellend beurteilt werden.

### **5.2 Schlussfolgerungen**

Insgesamt kann in der vorliegenden Arbeit schlüssig die Effektivität nichtmedikamentöser Interventionen nachgewiesen werden.

#### **5.2.1 Multimodale Maßnahmen**

Eine signifikante Reduktion der Häufigkeit kardialer Ereignisse kann durch multimodale Maßnahmen erreicht werden. Die Studien wiesen jedoch eine erhebliche Bandbreite verschiedener Kombinationen und Umfänge der Programme in einzelnen Studien auf. Die Vergleichbarkeit der Programme untereinander sowie die Identifikation einer als effektiv zu bezeichnenden und zu empfehlenden multimodalen Interventionsstrategie waren dadurch erschwert.

#### **5.2.2 Körperliches Training**

Sekundärpräventionsprogramme mit Fokus auf körperliches Training nahmen anteilmäßig den größten Stellenwert ein. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche

Reduktion der Mortalität. Im Gegensatz dazu schien körperliches Training einen negativen Effekt auf die Häufigkeit kardialer Ereignisse zu haben, dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant. Der Einfluss auf die Lebensqualität scheint weniger intensiv untersucht und weniger deutlich zu sein. Es gab allenfalls schwache Hinweise dafür, dass ein kombiniertes Kraft-Ausdauerprogramm im Vergleich zu einem reinen Ausdauerprogramm sowie dass ein ambulantes Rehabilitationsprogramm im Vergleich mit einem stationären Trainingsprogramm mit einer verbesserten Lebensqualität verbunden ist.

### 5.2.3 Psychosoziale Interventionen

Der Anteil der Studien, die die Effektivität psychosozialer Interventionen untersuchen war etwas geringer, jedoch zeigten sich auch hier vor allem in den Metaanalysen gewisse Hinweise für Reduktionen der Mortalität und der Häufigkeit kardialer Ereignisse. Es ergaben sich gewisse Hinweise für die Überlegenheit von Programmen, die Interventionen zum Stressmanagement untersuchten im Vergleich zu psychosozialen Interventionsprogrammen, die kein Stressmanagement enthalten. Dies äußerte sich in einer Studie in einer Reduktion der kardialen Mortalität und der kardialen Ereignisse sowie in einer anderen Studie in einer verbesserten Lebensqualität der Stressmanagementgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe ohne Stressmanagementprogramme. Darüber hinaus fanden sich gute Hinweise für eine Steigerung der Lebensqualität in Verbindung mit psychosozialen Interventionen.

### 5.2.4 Diätetische Maßnahmen und Tabakentwöhnung

Die vorhandene Evidenz zu diätetischen Maßnahmen und Tabakentwöhnungsprogrammen ist dadurch eingeschränkt, dass diese deutlich weniger umfangreich bezüglich ihrer Wirksamkeit in kontrollierten Interventionsstudien untersucht wurden. Auch wenn anhand von Beobachtungsstudien sehr deutlich gezeigt werden konnte, dass diese Verhaltensänderungen mit einer erheblichen Prognoseverbesserung verbunden sind, konnte dies nur bedingt in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. So gibt es nur gewisse Hinweise, dass sowohl diätetische als auch

Tabakentwöhnungsmaßnahmen zu einer Reduktion der Mortalität und kardialer Ereignisse führen. Im Rahmen von Maßnahmen zur Ernährungsumstellung wurde die Lebensqualität nicht untersucht und es zeigte sich keine Verbesserung der Lebensqualität im Zusammenhang mit Tabakentwöhnung. Der Vergleich verschiedener diätetischer Maßnahmen (fettreduziert versus mediterran und Anweisung den Fisch- bzw. den Obstverzehr zu erhöhen oder eine Kombination aus beiden Anweisungen) ergab keine Vorteile einer spezifischen Intervention.

In Bezug auf Strategien zur Tabakentwöhnung standen keine vergleichenden Studien zur Verfügung.

#### 5.2.5 Interventionen in unterschiedlichen Settings

Ambulante Sekundärpräventionsprogramme sind im Vergleich zu stationären möglicherweise kostengünstiger und weisen eine höhere Teilnehmerquote auf. Die vorliegende Arbeit identifizierte drei Primärstudien und eine Metaanalyse, die die Effektivität von stationären mit ambulanten Sekundärpräventionsmaßnahmen verglichen. Die Studie von Smith et al. und die Metaanalyse von Jolly et al. zeigten dabei einen signifikanten Vorteil der ambulanten im Vergleich zur stationären Gruppe bezüglich der Lebensqualität. In den übrigen Studien konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Effektivität zwischen ambulanten und stationär durchgeführten Sekundärpräventionsprogrammen nachgewiesen werden. Bezogen auf die untersuchten Outcomeparameter gab es somit keine Hinweise dafür, dass Unterschiede der Effektivität bestehen, die einer Implementierung ambulanter Programme widersprechen würden.

#### 5.2.6 Verschiedene Patientensubgruppen

Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass Maßnahmen zur nichtmedikamentösen Sekundärprävention für alle Patientengruppen gleich effektiv sind. Die Prognose der KHK und das Ansprechen der Patienten auf verschiedene nichtmedikamentöse Sekundärpräventionsmaßnahmen hängen von vielen verschiedenen Faktoren ab.

Die vorliegende Arbeit identifizierte nur eine geringe Anzahl Studien, die die Effektivität nichtmedikamentöser Sekundärpräventionsmaßnahmen speziell in bestimmten Patientengruppen untersucht. Auf Grundlage der vorhandenen

Studien lässt sich feststellen, dass es gewisse Hinweise dafür gibt, dass bei Patienten nach akutem kardialen Ereignis bzw. im Zusammenhang mit Maßnahmen zur Revaskularisation sekundärpräventive Maßnahmen effektiver sein könnten, als bei Patienten die eine stabile KHK haben. Es gibt weiterhin gewisse Hinweise dafür, dass Maßnahmen der Sekundärprävention bei Patienten mit zusätzlichen psychosozialen Risikofaktoren wie Typ-D-Persönlichkeit oder Depression/Dysthymie eine geringere Effektivität haben könnten. Ähnlich schwache Evidenz gibt es für eine geringere Wirksamkeit der Sekundärpräventionsprogramme bei Frauen und Personen höheren Lebensalters.

#### 5.2.7 Vergleich mit alternativen Therapieoptionen

Medikamentöse Sekundärpräventionsstrategien sind gut etabliert, so dass eine reine Gegenüberstellung zwischen der Effektivität medikamentöser und nichtmedikamentöser Maßnahmen zur Sekundärprävention in der Praxis weder ethisch noch praktikabel ist. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten der Kontrollgruppen der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Studien eine leitliniengerechte Versorgung und damit im Allgemeinen medikamentöse Sekundärprävention erhielten. Somit ist anzunehmen, dass die festgestellte positive Wirksamkeit der nichtmedikamentösen Sekundärprävention der zusätzlichen Wirksamkeit gegenüber einer medikamentösen und im unterschiedlichen Maß auch nichtmedikamentös behandelten Kontrollgruppe entspricht.

Auf Grundlage einer qualitativ hochwertigen Studie gibt es gute Hinweise dafür, dass für Patienten mit stabiler KHK durch regelmäßiges körperliches Training die Häufigkeit kardialer Ereignisse im Vergleich zur PTCA deutlich reduziert werden kann. Weitere Aussagen zum Vergleich von nichtmedikamentösen und medikamentösen bzw. interventionellen Maßnahmen der Sekundärprävention stehen gegenwärtig jedoch nicht zur Verfügung. Zur Beurteilung des Stellenwerts der nichtmedikamentösen Sekundärprävention nicht nur in Ergänzung sondern ggf. als Alternative zu anderen Maßnahmen der Sekundärprävention besteht somit erheblicher Forschungsbedarf.



### 5.2.8 Sicherheit sekundärpräventiver Maßnahmen

Bei allen therapeutisch wirksamen Interventionen stellt sich die Frage nach der Sicherheit. Für Interventionen, die auf körperliches Training fokussiert sind, kann eine Häufung von Verletzungen angenommen werden. Eine systematische Untersuchung auf unerwünschte Wirkungen fand jedoch in den eingeschlossenen Studien nicht statt. Deshalb kann auf unerwünschte Wirkungen nur indirekt durch eine höhere Mortalität, eine größere Häufigkeit kardialer Ereignisse bzw. eine verringerte Lebensqualität in der Interventionsgruppe geschlossen werden. Insgesamt fanden sich sehr wenige Hinweise für unerwünschte Wirkungen nichtmedikamentöser Sekundärpräventionsprogramme. In drei Studien fand sich in der Interventionsgruppe eine erhöhte Mortalität, in zwei Studien zeigte sich in der Interventionsgruppe eine größere Häufigkeit kardialer Ereignisse, die Interventionsgruppe einer Studie wies eine verminderte Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Vor allem RCT mit einer großen Anzahl von Teilnehmern oder Metaanalysen zeigten jedoch konsistent Vorteile der Interventionen zur Lebensstilveränderung und gaben keine größeren Häufigkeiten unerwünschter Nebenwirkungen an. Eine Teilnahme an nichtmedikamentösen Sekundärpräventionsprogrammen und eine Verbesserung relevanter kardialer Risikofaktoren können somit als sicher angesehen werden.

### 5.3 Übereinstimmung mit früheren Forschungsergebnissen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit Ergebnissen früherer Metaanalysen bezüglich multimodaler Interventionen und körperlichen Trainings überein. So berichteten z.B. Jolliffe et al.<sup>90</sup> ähnliche Effekte körperlichen Trainings wie sie auch in dieser Übersichtsarbeit gezeigt werden. Im Bereich psychosozialer Interventionen fanden sich auch Widersprüche zu früheren Arbeiten. So unterschieden sich die Ergebnisse eines aktuellen Cochrane-Reviews von Rees et al.<sup>40</sup>, der auch in diese Arbeit eingeschlossen wurde, deutlich von zwei anderen eingeschlossenen Metaanalysen<sup>72,81</sup>. Dies mag in der großen Heterogenität verschiedener psychosozialer Maßnahmen beispielsweise den Inhalt, die Intensität und die Dauer betreffend, begründet liegen.

#### 5.4 Weiterer Forschungsbedarf

Seit der Veröffentlichung der Lyon Heart Study<sup>26</sup> sind diätetische Maßnahmen ein wichtiger Teil nichtmedikamentöser sekundärpräventiver Strategien bei KHK. Die Verknüpfung verschiedener Ernährungsfaktoren mit der koronaren Herzkrankheit wurde in der Vergangenheit ausführlich untersucht<sup>24</sup>. Jedoch konnten nur zwei aktuelle klinische Primärstudien zum Thema Diät eingeschlossen werden. Andererseits fanden sich vier Metaanalysen zu dieser Fragestellung. Zwei dieser Übersichtsarbeiten<sup>24,53</sup> schlossen neben den RCT auch Kohortenstudien ein. Der Anteil von RCT an den eingeschlossenen Studien betrug immerhin 22,8 %<sup>24</sup> bzw. 46,6 %<sup>53</sup>, es wurden Studien von 1950 bzw. 1966 an berücksichtigt. Dies lässt den Schluss zu, dass in früheren Jahren vermehrt RCT zu diesem Thema durchgeführt wurden. Die große Anzahl von aktuellen Metaanalysen wiederum deutet auf einen großen Forschungsbedarf auf diesem Gebiet hin.

Ebenfalls auffällig ist die geringe Anzahl von Studien, die die Effektivität von Maßnahmen zur Tabakentwöhnung untersuchen. Zu dieser Fragestellung wurde eine große Anzahl von Beobachtungsstudien identifiziert, die jedoch nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit erfüllten. Beobachtungsstudien wurden nicht in vorliegende Arbeit eingeschlossen, da in ihnen nicht die Wirksamkeit von Interventionen zur Lebensstiländerung, sondern der Effekt einer stattgehabten Lebensstiländerung beurteilt wird. Critchley et al.<sup>19</sup> untersuchten in ihrer Metaanalyse den Einfluss der Tabakentwöhnung auf die Mortalität und wiesen eine signifikante Reduktion der Mortalität nach. Die Autoren legten ihrer Metaanalyse jedoch nicht RCTs, sondern Beobachtungsstudien zugrunde. Diese verglichen die Outcomes von rauchenden Patienten mit Patienten, die sich erfolgreich das Rauchen abgewöhnt hatten. Damit kann keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit sekundärpräventiver Interventionen zur Tabakentwöhnung getroffen werden. Die Wirksamkeit einer Intervention wird sowohl durch den Effekt der Lebensstiländerung auf das Outcome, als auch durch die gesundheitsorientierte Änderung des Lebensstils als Konsequenz der Intervention beeinflusst. Gerade bezüglich des Rauchens scheint eine Änderung des Lebensstils allerdings äußerst schwierig zu sein. So zeigten beispielsweise Rigotti et al., dass selbst nach dem Überleben eines kardialen Ereignisses nur eine Abstinenzquote von etwa 75 % nach einem Jahr erwartet werden kann<sup>91</sup>. Eine aktuelle Metaanalyse, die die Effektivität von

Tabakentwöhnungsprogrammen bei hospitalisierten Patienten untersuchte, zeigte unabhängig von der Einweisungsdiagnose höhere Abstinenzraten der Interventionsgruppe nur für intensive Interventionsprogramme, berichtete jedoch keine damit verbundenen klinischen Endpunkte<sup>92</sup>. Die geringe Anzahl interventioneller Studien mit klinischen Endpunkten ist vermutlich auch auf die geringen Erfolgsquoten und Nachhaltigkeit der Sekundärpräventionsstrategien mit dem Ziel der Raucherentwöhnung zurückzuführen. Folgerungen die Effektivität von Tabakentwöhnungsprogrammen bezüglich der Mortalität, der Häufigkeit kardialer Ereignisse oder Lebensqualität betreffend bleiben deshalb spekulativ.

Damit zeigt die vorliegende Übersichtsarbeit einen deutlichen Forschungsbedarf bezüglich der Evidenz von Interventionen zur Verbesserung von zwei der bekanntesten Faktoren, die die Prognose von KHK-Patienten entscheidend beeinflussen: Ernährung und Rauchverhalten. Besonders in Hinblick auf die aktuellen Ergebnisse der Euroaspire III-Studie gibt dies Anlass zur Sorge. Diese Studie belegte, dass die Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas bei KHK-Patienten seit 1995, als die erste Euroaspire-Studie durchgeführt wurde, dramatisch zugenommen hat. Weiterhin zeigte diese Studie, dass die Häufigkeit des Rauchens unter kardiologischen Patienten in den letzten Jahren nicht gesunken ist<sup>34</sup>. Es besteht also die Notwendigkeit, eine stärkere Evidenz zu Sekundärpräventionsmaßnahmen bei KHK herzustellen und effektivere Diätstrategien und Maßnahmen zur Tabakentwöhnung für KHK-Patienten zu entwickeln.

Darüber hinaus fanden sich keine Studien zur Beurteilung der Effektivität sekundärpräventiver Interventionen relevanter Subgruppen, wie z. B. Patienten mit Diabetes mellitus, anderen Komorbiditäten oder sozial benachteiligten Patienten. Dies sollte Gegenstand zukünftiger methodisch hochwertiger Studien sein.

## 5.5 Limitationen

Gewisse methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit sollten beachtet werden.

Obwohl eine systematische Literaturrecherche mit einer hochsensitiven Suchstrategie durchgeführt wurde und die Referenzlisten der eingeschlossenen Arbeiten auf relevante Publikationen durchgesehen wurden, fanden sich im Funnel-Plot deutliche Hinweise auf einen Publikationsbias. Besonders deutlich war dies für das Outcome Mortalität. Hier muss sogar für die eingeschlossenen Studien zu multimodalen Interventionsmaßnahmen trotz der relativ großen Studienanzahl ein Publikationsbias angenommen werden.

Es besteht das Risiko, dass nicht alle relevanten Publikation identifiziert wurden.

Um den aktuellen Forschungsstand wiederzugeben, wurde der Recherchezeitraum auf die vergangenen sechs Jahre eingeschränkt. Aus diesem Grund wurden einige klassische Interventionsstudien nicht eingeschlossen. Zur Abbildung des früheren Forschungsstandes wurden Metaanalysen berücksichtigt, die seit 2003 veröffentlicht wurden. Zahlreiche Primärstudien wurden jedoch mehrfach in den verschiedenen Metaanalysen ausgewertet. Die einzelnen Primärstudien erhielten dadurch zu viel Gewicht. Aus diesem Grund wurden auf einen Einschluss der Metaanalysen zur Berechnung der gepoolten Odds Ratios verzichtet bzw. die Metaanalysen wurden nur für die Berechnung einer Sensitivitätsanalyse herangezogen. Dies führte wiederum dazu, dass der Berechnung dieser Maßzahlen oftmals nur wenige eingeschlossene Studien zugrunde gelegt werden konnten. Dies ist jedoch ebenfalls auf die ungenügende Ergebnisdarstellung in einigen Studien bzw. ein generelles Fehlen passender Studien zur Beantwortung der Forschungsfragen zurückzuführen. Die große Heterogenität der Studien bezüglich Methodik, Dauer, Intensität etc., die sich auch in der Metaanalyse zeigte, reduzierte die Verlässlichkeit der gepoolten Effektschätzer weiter.

Die Einteilung der Präventionsprogramme in multimodale, trainingsbasierte, psychosoziale und diätetische Maßnahmen sowie Maßnahmen zur Tabakentwöhnung ist nicht unproblematisch. Eine Einordnung in diese Kategorien gelang nicht immer eindeutig. Allerdings ermöglichte die große inhaltliche Breite der eingeschlossenen Studien eine Bewertung der wichtigsten nichtmedikamentösen sekundärpräventiven Strategien zur Bekämpfung der

koronaren Herzerkrankung. Dabei fanden sich jedoch nur sehr wenige Studien, die spezielle Interventionskomponenten wie Diät oder Raucherentwöhnung oder wichtige Patientensubgruppen wie Frauen, ethnische Minderheiten oder sozial benachteiligte Menschen untersuchen. Eine schlüssige Beantwortung der entsprechenden Forschungsfragen war aufgrund des Fehlens entsprechender Primärstudien nicht möglich. Hier zeigt sich ein deutlicher Forschungsbedarf.

## 5.6 Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es deutliche Hinweise für die Effektivität multimodaler und auf körperliches Training fokussierter Interventionsstrategien bezüglich der Verringerung der Mortalität gibt. Multimodale Interventionen haben darüber hinaus einen positiven Effekt auf die Verringerung der Häufigkeit kardialer Ereignisse. Weiterhin scheinen psychosoziale Interventionsmaßnahmen effektiv die Lebensqualität von KHK-Patienten zu verbessern. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass ambulante und stationäre Programme in ihrer Effektivität vergleichbar sind, wobei die ambulanten Programme unter Umständen kostengünstiger sind. Aufgrund des Mangels an entsprechenden Studien können bestimmte Interventionskomponenten oder der Einfluss bestimmter Patientencharakteristika, auf das Outcome nicht abschließend beurteilt werden. Es ist also zurzeit nicht möglich, spezifische, besonders effektive Interventionskomponenten zu empfehlen oder Charakteristika von Patienten zu bestimmen, die besonders positiv auf sekundärpräventive Maßnahmen reagieren. Es fehlen ebenfalls aussagekräftige Studien zu den Themen Diät und Tabakentwöhnung. Gerade im Hinblick auf die in aktuellen Studien erneut gezeigte schlechte Kontrolle der wichtigen Risikofaktoren Rauchen und Übergewicht bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung wird die große Bedeutung der Entwicklung und Untersuchung wirksamer sekundärpräventiver Strategien in diesen Bereichen deutlich.

## 6. Referenzliste

- (1) Kohler, M and Ziese, T. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zu chronischen Krankheiten und ihren Bedingungen. 2004. Berlin, Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.  
Ref Type: Report
- (2) Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
- (3) Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2006.  
Ref Type: Report
- (4) Robert Koch Institut. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Themenheft 33. 2006.  
Ref Type: Report
- (5) Muller-Nordhorn J, Rossnagel K, Mey W, Willich SN. Regional variation and time trends in mortality from ischaemic heart disease: East and West Germany 10 years after reunification. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:481.
- (6) Britton A, Shipley M, Marmot M, Hemingway H. Does access to cardiac investigation and treatment contribute to social and ethnic differences in coronary heart disease? Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2004;329:318.
- (7) Alter DA, Naylor CD, Austin P, Tu JV. Effects of socioeconomic status on access to invasive cardiac procedures and on mortality after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1359.
- (8) Payne N, Saul C. Variations in use of cardiology services in a health authority: comparison of coronary artery revascularisation rates with prevalence of angina and coronary mortality. *BMJ.* 1997;314:257.
- (9) Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388.
- (10) Muller-Riemenschneider F, Andersohn F, Willich SN. Trends in age-standardised and age-specific mortality from ischaemic heart disease in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2010.
- (11) Stamler J. *Established major coronary risk factors.* In: Marmot M, Elliott P (Eds). *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health.* Oxford Medical Publications; 1992.
- (12) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937.

- (13) Liese AD, Hense HW, Brenner H, Lowel H, Keil U. Assessing the impact of classical risk factors on myocardial infarction by rate advancement periods. *Am J Epidemiol.* 2000;152:884.
- (14) Teo KK, Ounpuu S, Hawken S et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 2006;368:647.
- (15) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640.
- (16) Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation.* 2006;114:160.
- (17) Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000;343:16.
- (18) Scrutinio D, Bellotto F, Lagioia R, Passantino A. Physical activity for coronary heart disease: cardioprotective mechanisms and effects on prognosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;64:77.
- (19) Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003041.
- (20) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:S1.
- (21) Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langfassung. 1.4. 2008.  
Ref Type: Generic
- (22) Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:5.
- (23) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1425.
- (24) Mentz A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:659.
- (25) Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation.* 2005;111:157.

- (26) de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779.
- (27) Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2001;134:1106.
- (28) Srinath RK, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr*. 2004;7:167.
- (29) Britton A, Marmot MG, Shipley M. Who benefits most from the cardioprotective properties of alcohol consumption--health freaks or couch potatoes? *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:905.
- (30) Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, III et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276:205.
- (31) Balady GJ, Ades PA, Comoss P et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation*. 2000;102:1069.
- (32) Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99:2192.
- (33) Kivimaki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Vaananen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease--a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32:431.
- (34) Kotseva K, Wood D, De BG, De BD, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929.
- (35) Higgins JPT, Green S editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. 2009.  
Ref Type: Report
- (36) Briffa TG, Eckermann SD, Griffiths AD et al. Cost-effectiveness of rehabilitation after an acute coronary event: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2005;183:450.
- (37) Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371.
- (38) Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2003;326:84.



- (39) Reid RD, Dafoe WA, Morrin L et al. Impact of program duration and contact frequency on efficacy and cost of cardiac rehabilitation: results of a randomized trial. *Am Heart J.* 2005;149:862.
- (40) Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD002902.
- (41) Young W, Rewa G, Goodman SG et al. Evaluation of a community-based inner-city disease management program for postmyocardial infarction patients: A randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal.* 2003;169:905.
- (42) Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168:2194.
- (43) Hughes AR, Mutrie N, Macintyre PD. Effect of an exercise consultation on maintenance of physical activity after completion of phase III exercise-based cardiac rehabilitation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex.* 2007;14:114.
- (44) Hage C, Mattsson E, Stahle A. Long-term effects of exercise training on physical activity level and quality of life in elderly coronary patients--a three-to six-year follow-up. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy.* 2003;8:13.
- (45) Hanssen TA, Nordrehaug JE, Eide GE, Hanestad BR. Does a telephone follow-up intervention for patients discharged with acute myocardial infarction have long-term effects on health-related quality of life? A randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing.* 2009;18:1334.
- (46) Michalsen A, Grossman P, Lehmann N et al. Psychological and quality-of-life outcomes from a comprehensive stress reduction and lifestyle program in patients with coronary artery disease: results of a randomized trial. *Psychotherapy and psychosomatics.* 2005;74:344.
- (47) Burr ML, shfield-Watt PA, Dunstan FD et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *European journal of clinical nutrition.* 2003;57:193.
- (48) Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *The American journal of cardiology.* 2008;101:1523.
- (49) Quist-Paulsen P, Gallefoss F. Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *BMJ (Clinical research ed).* 2003;327:1254.

- (50) Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007;131:446.
- (51) Clark AM, Hartling L, Vandermeer B et al. Meta-analysis: Secondary prevention programs for patients with coronary artery. *Annals of internal medicine*. 2005;143:659.
- (52) Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, Lissel SL, McAlister FA. Secondary prevention programmes for coronary heart disease: a meta-regression showing the merits of shorter, generalist, primary care-based interventions. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex*. 2007;14:538.
- (53) Iestra JA, Kromhout D, Schouw YT vd, Grobbee DE, Boshuizen HC, Staveren Wv. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*. 2005;112:924.
- (54) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*. 2004;116:682.
- (55) Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex*. 2006;13:369.
- (56) Walther C, Moebius-Winkler S, Linke A et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex*. 2008;15:107.
- (57) Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:3109.
- (58) Arrigo I, Brunner-LaRocca H, Lefkovits M, Pfisterer M, Hoffmann A. Comparative outcome one year after formal cardiac rehabilitation: the effects of a randomized intervention to improve exercise adherence. *EUROPEAN JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PREVENTION & REHABILITATION*. 2008;15:306.

- (59) Appels A, Baer F, van der Pol G et al. Effects of treating exhaustion in angioplasty patients on new coronary events: results of the randomized Exhaustion Intervention Trial (EXIT). *Psychosomatic Medicine*. 2005;67:217.
- (60) Appels A, van Elderen T, Baer F et al. Effects of a behavioural intervention on quality of life and related variables in angioplasty patients: results of the EXhaustion Intervention Trial. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006;61:1.
- (61) Joseph AM, Hecht SS, Murphy SE et al. Smoking reduction fails to improve clinical and biological markers of cardiac disease: a randomized controlled trial. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2008;10:471.
- (62) Arthur HM, Gunn E, Thorpe KE et al. Effect of aerobic vs combined aerobic-strength training on 1-year, post-cardiac rehabilitation outcomes in women after a cardiac event. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2007;39:730.
- (63) Berkman LF, Blumenthal J, Burg M et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289:3106.
- (64) Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med*. 2004;66:466.
- (65) Saab PG, Bang H, Williams RB et al. The impact of cognitive behavioral group training on event-free survival in patients with myocardial infarction: The ENRICH experience. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;67:45.
- (66) Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ et al. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66:475.
- (67) Bettencourt N, Dias C, Mateus P et al. Impacto da reabilitacao cardiaca na qualidade-de-vida e sintomatologia depressiva apos sindroma coronaria aguda  
Impact of cardiac rehabilitation on quality of life and depression after acute coronary syndrome. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2005;24:687.
- (68) Charlson ME, Peterson JC, Boutin-Foster C et al. Changing health behaviors to improve health outcomes after angioplasty: a randomized trial of net present value versus future value risk communication. *Health Educ Res*. 2008;23:826.
- (69) Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki RT. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2931.

- (70) Quist-Paulsen P, Bakke PS, Gallefoss F. Does smoking cessation improve quality of life in patients with coronary heart disease? *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2006;40:11.
- (71) Coull AJ, Taylor VH, Elton R, Murdoch PS, Hargreaves AD. A randomised controlled trial of senior Lay Health Mentoring in older people with ischaemic heart disease: The Braveheart Project. *Age and ageing*. 2004;33:348.
- (72) Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *European heart journal*. 2007;28:2972.
- (73) Jolly K, Taylor RS, Lip GY, Stevens A. Home-based cardiac rehabilitation compared with centre-based rehabilitation and usual care: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2006;111:343.
- (74) Karlsson MR, Edstroem-Pluess C, Held C, Henriksson P, Billing E, Wallen NH. Effects of expanded cardiac rehabilitation on psychosocial status in coronary artery disease with focus on type D characteristics. *Journal of behavioral medicine*. 2007;30:253.
- (75) Zhao YT, Chen Q, Sun YX et al. Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2009;41:301.
- (76) Jolly K, Taylor R, Lip GY et al. The Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation Study (BRUM). Home-based compared with hospital-based cardiac rehabilitation in a multi-ethnic population: cost-effectiveness and patient adherence. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11:1.
- (77) Lisspers J, Sundin O, Ohman A, Hofman-Bang C, Ryden L, Nygren A. Long-term effects of lifestyle behavior change in coronary artery disease: effects on recurrent coronary events after percutaneous coronary intervention. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 2005;24:41.
- (78) Welton NJ, Caldwell DM, Adamopoulos E, Vedhara K. Mixed treatment comparison meta-analysis of complex interventions: psychological interventions in coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1158.
- (79) Marchionni N, Fattiroli F, Fumagalli S et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: results of a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2003;107:2201.
- (80) Sandstrom L, Stahle A. Rehabilitation of elderly with coronary heart disease - improvement in quality of life at a low cost. *Advances in Physiotherapy*. 2005;7:60.
- (81) van Dixhoorn J, White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation* :

*official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex.* 2005;12:193.

- (82) Munoz MA, Vila J, Cabanero M et al. Efficacy of an intensive prevention program in coronary patients in primary care, a randomised clinical trial. *International journal of cardiology.* 2007;118:312.
- (83) Smith KM, Arthur HM, McKelvie RS, Kodis J. Differences in sustainability of exercise and health-related quality of life outcomes following home or hospital-based cardiac rehabilitation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex.* 2004;11:313.
- (84) Delaney EK, Murchie P, Lee AJ, Ritchie LD, Campbell NC. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: A 10-year follow-up of a randomised controlled trial in primary care. *Heart* 94(11)(pp 1419-1423), 2008 Date of Publication: November 2008. 2008;1419.
- (85) Yu CM, Li LS, Ho HH, Lau CP. Long-term changes in exercise capacity, quality of life, body anthropometry, and lipid profiles after a cardiac rehabilitation program in obese patients with coronary heart disease. *The American journal of cardiology.* 2003;91:321.
- (86) Auer, R., Gaume, J., Rodondi, N., Cornuz, J., and Ghali, W. In-hospital, patient-level, multidimensional interventions of cardiovascular secondary prevention in coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine* 22, 129. 2007.  
Ref Type: Abstract
- (87) Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1996;156:745-752.
- (88) Giannuzzi P, Temporelli PL, Maggioni AP et al. GLOBal Secondary Prevention strategies to Limit event recurrence after myocardial infarction: the GOSPEL study. A trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network: rationale and design. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology.* 2005;12:555.
- (89) Munoz MA, Subirana I, Ramos R, Franzi A, Vila J, Marrugat J. Efficacy of an intensive prevention programme of coronary heart disease: 5 Year follow-up outcomes. [Spanish]. *Medicina Clinica* 130(14)(pp 521-525), 2008 Date of Publication: 19 Apr 2008. 2008;521.
- (90) Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001800.
- (91) Rigotti NA, Singer DE, Mulley AG, Jr., Thibault GE. Smoking cessation following admission to a coronary care unit. *J Gen Intern Med.* 1991;6:305.

(92) Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD001837.