IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N16-02
Version: 1.0
Stand: 27.07.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.06.2016

Interne Auftragsnummer:

N16-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Telemedizin, Überwachung – Ambulante, Defibrillatoren – Implantierbare, Kardiale Resynchronisationstherapie-Geräte, Tachykardie – Ventrikuläre, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Telemedicine, Monitoring – Ambulatory, Defibrillators – Implantable, Cardiac Resynchronization Therapy Devices, Tachycardia – Ventricular, Heart Failure, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung des Telemonitorings mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT und CRT-D) und der aus der Methode folgenden Interventionen im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne Telemonitoring

jeweils bei Patienten, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat implantiert wurde, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Schlaganfall, kardiale Dekompensation, Herzinfarkt, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thromboembolische Ereignisse, Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität, psychische Morbidität, Herztransplantation, Hospitalisierung und abgegebene Schocks zeigte sich kein Vor- oder Nachteil des Telemonitorings.

Die Datenlage zur Bewertung des Telemonitorings war unvollständig. Zusätzlich zu den 16 eingeschlossenen Studien wurden 3 wahrscheinlich relevante, abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

Für zentrale Endpunkte (SUE [schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis] und gesundheitsbezogene Lebensqualität) fehlen durch unvollständige oder nicht verwertbare Angaben relevante Mengen von Daten: zu SUE fehlen Ergebnisse von 40 % (2231/5529 Patienten), zu gesundheitsbezogener Lebensqualität von 81 % der Patienten (4567/5627 Patienten). Eine Verzerrung aufgrund dieser Datenlücken ist möglich. Aus diesem Grund wurde für diese Endpunkte keine Nutzenaussage getroffen.

Für die endgültige Beurteilung möglicher Vor- oder Nachteile des Telemonitorings ist es notwendig, dass die fehlenden Daten verfügbar werden und so ein vollständiges Bild ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kernaussage ... **iv**
Tabellenverzeichnis ... **ix**
Abbildungsverzeichnis ... **xi**
Abkürzungsverzeichnis ... **xii**
1 Hintergrund ... **1**
2 Fragestellung ... **3**
3 Methoden ... **4**
4 Ergebnisse ... **7**
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... **7**
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... **7**
4.3 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... **11**
4.4 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte ... **12**
4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ... **16**
4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... **16**
4.6.1 Ergebnisse zu Mortalität ... 16
4.6.2 Ergebnisse zu Hospitalisierung ... 16
4.6.3 Ergebnisse zu Schlaganfall ... 16
4.6.4 Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen ... 17
4.6.5 Ergebnisse zu kardialer Dekompensation ... 17
4.6.6 Ergebnisse zu Herzinfarkt ... 17
4.6.7 Ergebnisse zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen ... 17
4.6.8 Ergebnisse zu Herztransplantation ... 17
4.6.9 Ergebnisse zu abgegebenen Schocks ... 18
4.6.10 Ergebnisse zu SUE ... 18
4.6.11 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität ... 18
4.6.12 Ergebnisse zu Gesundheitszustand ... 18
4.6.13 Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität ... 18
4.6.14 Ergebnisse zu psychischer Morbidität ... 18
4.6.15 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 18
4.7 Landkarte der Beleglage ... **19**
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses ... **21**
6 Fazit ... **22**

Details des Berichts ... 23
A1 Projektverlauf ... 23
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts ... 23
A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf ... 23
A2 Details der Methoden ... 24
A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan ... 24
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung ... 24
A2.1.1.1 Population ... 24
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention ... 24
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 24
A2.1.1.4 Studientypen ... 25
A2.1.1.5 Studiendauer ... 25
A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss ... 25
A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen ... 26
A2.1.2 Informationsbeschaffung ... 27
A2.1.2.1 Primäre Suchquellen ... 27
A2.1.2.1.1 Bibliografische Recherche ... 27
A2.1.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister ... 27
A2.1.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen ... 27
A2.1.2.2 Weitere Suchquellen ... 28
A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten ... 28
A2.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente ... 28
A2.1.2.2.3 Anhörung ... 28
A2.1.2.2.4 Autorenanfragen ... 28
A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien ... 28
A2.1.3 Informationsbewertung ... 29
A2.1.4 Informationssynthese und -analyse ... 30
A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 30
A2.1.4.2 Metaanalysen ... 31
A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage ... 32
A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen ... 32
A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 33
A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik ... 33
A3 Details der Ergebnisse ... 36
A3.1 Informationsbeschaffung ... 36
A3.1.1 Primäre Suchquellen ... 36
A3.1.1.1 Bibliografische Recherche ... 36

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister ... 38
A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen ... 38
A3.1.2 Weitere Suchquellen ... 41
A3.1.2.1 Systematische Übersichten ... 41
A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente ... 41
A3.1.2.3 Anhörung ... 41
A3.1.2.4 Autorenanfragen ... 41
A3.1.3 Resultierender Studienpool ... 42
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 43
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 46
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 46
A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 81
A3.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 82
A3.3.1 Mortalität ... 82
A3.3.1.1 Gesamtmortalität ... 82
A3.3.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität ... 85
A3.3.1.3 Weitere Operationalisierungen ... 91
A3.3.1.4 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt Mortalität ... 91
A3.3.2 Hospitalisierung ... 92
A3.3.2.1 Hospitalisierung gesamt ... 92
A3.3.2.2 Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen ... 94
A3.3.2.3 Weitere Operationalisierungen ... 100
A3.3.2.4 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt Hospitalisierung ... 100
A3.3.3 Schlaganfall ... 101
A3.3.4 Thromboembolische Ereignisse ... 103
A3.3.5 Kardiale Dekompensation ... 107
A3.3.6 Herzinfarkt ... 109
A3.3.7 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen ... 111
A3.3.7.1 Ventrikuläre Arrhythmien ... 112
A3.3.7.2 Supraventrikuläre Arrhythmien ... 114
A3.3.7.3 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen ... 115
A3.3.8 Herztransplantation ... 116
A3.3.9 Abgegebene Schocks ... 119
A3.3.10 SUE ... 123
A3.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 125

A3.3.12 Gesundheitszustand 127
A3.3.13 Herzinsuffizienzbedingte Morbidität 129
A3.3.14 Psychische Morbidität 132
A3.3.15 Kombinierte Endpunkte 134
A3.3.16 Sensitivitätsanalysen 134
A4 Kommentare 135
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten 135
A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens 135
A5 Literatur 138
A6 Studienlisten 149
A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien 149
A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten 155
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen 156
A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten 161
A7 Suchstrategien 162
A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken 162
A7.2 Suche in Studienregistern 166

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Hospitalisierungen, Schocks, SUE), Datenverfügbarkeit 13
Tabelle 2: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität), Datenverfügbarkeit 15
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte 20
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 26
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit 32
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 38
Tabelle 7: Übersicht zu übermittelten Dokumenten herstellergesponserter relevanter Studien 39
Tabelle 8: Übersicht zu Herstelleranfragen 40
Tabelle 9: Übersicht zu Autorenanfragen 42
Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung 43
Tabelle 11: Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse 45
Tabelle 12: Laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse 46
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 47
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien 56
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen 60
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien 68
Tabelle 17: Übersicht der Telemonitoring-Interventionen in den eingeschlossenen Studien .. 79
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT 81
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesamtmortalität 82
Tabelle 20: Ergebnisse – Gesamtmortalität 83
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiovaskuläre Mortalität 86
Tabelle 22: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität 87
Tabelle 23: Ergebnisse – kardiale Mortalität 88
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen gesamt 92
Tabelle 25: Ergebnisse – Hospitalisierung gesamt 93
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen 95
Tabelle 27: Ergebnisse – kardiovaskuläre Hospitalisierung 96
Tabelle 28: Ergebnisse – kardiale Hospitalisierung 97
Tabelle 29: Ergebnisse – herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 98
Tabelle 30: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Schlaganfall 101
Tabelle 31: Ergebnisse – Schlaganfall 102

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – thromboembolische Ereignisse 104
Tabelle 33: Ergebnisse – prozedurbezogene venöse Thrombose 105
Tabelle 34: Ergebnisse – pulmonale Embolie 105
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiale Dekompensation 107
Tabelle 36: Ergebnisse – kardiale Dekompensation 108
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herzinfarkt 109
Tabelle 38: Ergebnisse – Herzinfarkt 110
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – ventrikuläre Arrhythmien 112
Tabelle 40: Ergebnisse – ventrikuläre Arrhythmien 113
Tabelle 41: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – supraventrikuläre Arrhythmien 114
Tabelle 42: Ergebnisse – supraventrikuläre Arrhythmien 115
Tabelle 43: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herztransplantation 116
Tabelle 44: Ergebnisse – Herztransplantation 117
Tabelle 45: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – abgegebene Schocks 119
Tabelle 46: Ergebnisse – Patienten mit Schock 120
Tabelle 47: Ergebnisse – Anzahl Schocks pro Patient (ergänzende Darstellung) 121
Tabelle 48: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – SUE 123
Tabelle 49: Ergebnisse – SUE 124
Tabelle 50: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität 125
Tabelle 51: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität 126
Tabelle 52: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesundheitszustand 127
Tabelle 53: Ergebnisse – Verschlechterung in Patient Global Assessment 128
Tabelle 54: Ergebnisse – EQ-5D VAS 128
Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – herzinsuffizienzbedingte Morbidität 129
Tabelle 56: Ergebnisse – Verschlechterung in NYHA-Klasse 130
Tabelle 57: Ergebnisse – 6-Minuten-Gehtest (ergänzende Darstellung) 130
Tabelle 58: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – psychische Morbidität 132
Tabelle 59: Ergebnisse – STAI (Subskala State) 133
Tabelle 60: Ergebnisse – HADS (Subskala Anxiety) 133

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion 37
Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse) 84
Abbildung 3: Gesamtmortalität – Subgruppenanalyse zentrale Überwachungseinheit 85
Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität (Metaanalyse) 89
Abbildung 5: Kardiovaskuläre Mortalität – Subgruppenanalyse Fernnachsorge 90
Abbildung 6: Kardiovaskuläre Mortalität – Subgruppenanalyse zentrale Überwachungseinheit 91
Abbildung 7: Hospitalisierung gesamt (Metaanalyse) 93
Abbildung 8: Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen (Metaanalyse) 98
Abbildung 9: Kardiovaskuläre Hospitalisierung – Subgruppenanalyse zentrale Überwachungseinheit 100
Abbildung 10: Schlaganfall (Metaanalyse) 102
Abbildung 11: Herzinfarkt (Metaanalyse) 110
Abbildung 12: Herztransplantation (Metaanalyse) 117
Abbildung 13: Patienten mit Schocks (Metaanalyse) 121
Abbildung 14: Patienten mit Schock – Subgruppenanalyse Fernnachsorge 122
Abbildung 15: Herzinsuffizienzbedingte Morbidität (Metaanalyse) 130
Abbildung 16: psychische Morbidität (Metaanalyse) 134

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator)
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PGA	Patient Global Assessment
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-12	Short Form 12 Health Survey
SF-36	Short Form 36 Health Survey
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Eine ventrikuläre Tachyarrhythmie ist eine Herzrhythmusstörung mit hoher Herzfrequenz (bei Erwachsenen ≥ 100/Minute), die von den Herzkammern ausgeht [1]. Man unterscheidet Kammertachykardien und Kammerflattern / -flimmern. Ventrikuläre Tachyarrhythmien können zum plötzlichen Herztod führen [2].

Eine Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, das sich aus jeder strukturellen oder funktionellen Störung des Herzens ergeben kann und die Fähigkeit des Ventrikels, sich mit Blut zu füllen oder es auszuwerfen, beeinträchtigt [3]. Eine chronische Herzinsuffizienz ist die Unfähigkeit des Herzens, den Organismus mit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen zu gewährleisten [4]. Sie ist eine häufige Erkrankung der älteren Bevölkerung [3] und gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [5].

Zu den aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz und ventrikulären Tachyarrhythmien eingesetzt werden, gehören implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs), Aggregate zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRTs) sowie Kombinationsaggregate (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator, CRT-Ds), wobei für alle 3 Implantatstypen eine regelmäßige ärztliche Nachsorge erforderlich ist [6].

Ein ICD überwacht kontinuierlich die Herzfunktion und führt bei Registrierung entsprechender Herzrhythmusstörungen eine Defibrillation oder eine Überstimulation durch. Ziel der ICD-Therapie ist die Prävention des plötzlichen Herztodes durch die Unterbrechung lebensbedrohlicher tachykarder Herzrhythmusstörungen [1,7]. Eine Indikation zur ICD-Therapie besteht sowohl bei einem Teil der Patienten mit ventrikulärer Tachyarrhythmie als auch bei einem Teil der Patienten mit Herzinsuffizienz [7].

Eine CRT wird angewandt, um eine synchrone Kontraktion des linken und rechten Ventrikels wiederherzustellen. Indiziert ist die CRT bei Herzinsuffizienz, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind [8]. Nach aktuellen Leitlinienempfehlungen besteht nur bei einem kleinen Anteil (ca. 5 bis 10 %) der Patienten mit Herzinsuffizienz eine Indikation zur CRT [9].

Telemonitoring bezeichnet die Verwendung von Kommunikationstechnologien, um physiologische Daten, die den Gesundheitsstatus beschreiben, zu übermitteln und zu überwachen [10].

Im Rahmen des Telemonitorings unterscheidet man zwischen Fernüberwachung und Fernnachsorge. Die Fernüberwachung bezeichnet die regelmäßige (z. B. tägliche) und von der Mitarbeit des Patienten unabhängige Weiterleitung von klinischen Daten und Daten zur Systemintegrität (z. B. Batteriestatus, Impedanzen) an den Arzt [11]. Ziel ist es, im Falle detektierter Auffälligkeiten die betroffenen Patienten gezielt unabhängig von den geplanten Nachsorgeintervallen einzubestellen, um gegebenenfalls diagnostische und / oder thera-

peutische Maßnahmen einzuleiten [11]. Zusätzlich können – abhängig vom verwendeten Telemonitoringsystem – bei Überschreiten von präspezifizierten Parametergrenzwerten Warnsignale an den Arzt übermittelt werden [12]. Die Fernnachsorge soll einen routinemäßigen Nachsorgetermin mit persönlichem Arztkontakt teilweise ersetzen [13,14]. Dazu können die Daten zu definierten Zeitpunkten an den Arzt übertragen werden [11].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung des Telemonitorings mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT und CRT-D) und der aus der Methode folgenden Interventionen im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne Telemonitoring

jeweils bei Patienten, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat implantiert wurde, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat (ICD, CRT, CRT-D) implantiert wurde oder denen zu Studienbeginn ein solches Aggregat implantiert wird. Die Prüfintervention bildete eine Managementstrategie unter Zuhilfenahme von Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT und CRT-D). Nicht relevant war die alleinige Funktionsanalyse des Implantats im Rahmen der Fernnachsorge (z. B. zur Erkennung von Aggregats- und Elektrodenfehlfunktionen). Als Vergleichsintervention galt eine Managementstrategie ohne Telemonitoring, aber mit Implantation eines aktiven kardialen Aggregats und üblicher Nachsorge.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität,
- Schlaganfall,
- kardiale Dekompensation,
- therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen,
- venöse und / oder arterielle thromboembolische Ereignisse,
- Hospitalisierungen gesamt,
- Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen,
- Herztransplantation,
- weitere Morbiditätsendpunkte (Herzinfarkt, Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität, psychische Morbidität),
- durch das Implantat / Aggregat abgegebene Schocks,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 6 Monaten in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken

MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie durch den G-BA übermittelte Dokumente, Dokumente von Herstellerfirmen und die aus den Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Des Weiteren wurden zu abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse Autorenanfragen gestellt.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie wurde in folgenden 3 Kategorien abgebildet:

- Fernnachsorge: Studien, in denen ambulante Nachsorgen durch Datenübertragungen zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) ersetzt wurden, wurden Studien gegenüber gestellt, in denen dies nicht erfolgte
- Automatische Übertragung: Studien, in denen Übertragungen automatisch ausgelöst wurden, wurden Studien gegenüber gestellt, in denen Übertragungen durch den Patienten initiiert wurden
- Zentrale Überwachungseinheit: Studien, in denen die übertragenen Telemonitoring-Daten zusätzlich (parallel zum Prüfarzt) durch eine zentrale Überwachungseinheit überwacht wurden, wurden Studien gegenüber gestellt, in denen dies nicht erfolgte

Bei einem Nachweis, dass relevante Mengen von Daten fehlen (z. B. durch unvollständige bzw. nicht verwertbare Angaben), erfolgte für die jeweiligen Endpunkte aufgrund der möglichen Verzerrung keine Nutzenaussage und es wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet. Allerdings wurden dann pro Studie statistische Signifikanztests durchgeführt.

Auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit der vorliegenden Daten wurde aufgrund der unvollständigen Datenlage verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 32 Publikationen zu 14 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 15.09.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 19 zusätzliche Dokumente zu 10 bereits durch die Recherche in den bibliografischen Datenbanken identifizierten Studien sowie 4 Dokumente zu weiteren 2 Studien identifiziert.

Insgesamt wurden 16 randomisierte kontrollierte Studien (57 Dokumente) als relevant eingeschätzt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Es wurden darüber hinaus 7 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert, davon 3 herstellergesponsert. 4 dieser 7 abgeschlossenen Studien waren bereits seit mehr als 2 Jahren abgeschlossen. Des Weiteren wurden 5 laufende Studien identifiziert.

Die Informationsübermittlung durch Hersteller war teilweise lückenhaft (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 7).

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Alle Studien schlossen Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D bzw. Patienten mit bereits implantiertem ICD oder CRT-D ein.

Während die Patienten in der Kontrollgruppe eine übliche Implantatsnachsorge erhielten, wurden die Patienten in der Interventionsgruppe zusätzlich oder stattdessen durch Telemonitoring mithilfe des ICD oder CRT-D überwacht.

In den Studien kamen unterschiedliche Telemonitoring-Übertragungsmuster zur Anwendung, die entweder in Kombination oder allein genutzt wurden (siehe Tabelle 17):

- Übermittlung statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge): Datenübertragung, die zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) eine ambulante Nachsorge ersetzen sollte
- akute Übermittlung: Warnsignal, das beim Vorliegen bestimmter Kriterien sofort an den Prüfarzt übertragen wurde
- routinemäßige Übermittlung: regelmäßige Datenübertragung (z. B. täglich oder wöchentlich), die z. B. hinsichtlich Trendentwicklungen ausgewertet wurde

Des Weiteren unterschied sich das in den Studien eingesetzte Telemonitoring hinsichtlich der Übertragungsart (automatische Übertragung oder durch den Patienten initiierte Übertragung)

sowie dahin gehend, ob die übertragenen Telemonitoringdaten zusätzlich (parallel zum Prüfarzt) durch eine zentrale Überwachungseinheit überwacht wurden.

Die Studie **Al Khatib** [15] schloss Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D ein (Rekrutierung 2006 bis 2007) und beobachtete diese 12 Monate nach. Randomisiert wurden 151 Patienten. Die Übertragung der Telemonitoringdaten durch den Patienten sollte alle 3 Monate erfolgen und eine ambulante Nachsorge ersetzen.

Die auf 15 Monate Nachbeobachtung angelegte Studie **CONNECT** [16-19] schloss 1997 Patienten mit de novo implantiertem ICD oder CRT-D ein (Rekrutierung 2006 bis 2008). Die automatische Übertragung der Telemonitoringdaten zum Ersatz einer ambulanten Nachsorge erfolgte alle 3 Monate. Des Weiteren wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen automatisch Warnsignale an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert.

In die Studie **CONNECT-OptiVol** [20-22] wurden 178 Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D randomisiert (Rekrutierung 2007 bis 2011) und über 15 Monate nachbeobachtet. Alle 3 Monate wurden Telemonitoringdaten zum Ersatz einer ambulanten Nachsorge automatisch übertragen. Zusätzlich wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale automatisch an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert.

Die Studie **ECOST** [23-26] schloss 473 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD ein (Rekrutierung 2007 bis 2008), die 27 Monate nachbeobachtet wurden. Die automatisch übertragenen Telemonitoringdaten bestanden aus täglichen Trendnachrichten sowie aus Warnsignalen, die bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen an den Prüfarzt übermittelt wurden.

Die **effecT**-Studie [27,28] beobachtete 163 Patienten mit Indikation für ein CRT-D und paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern 12 Monate lang nach (Rekrutierung 2008 bis 2012). Die automatische Übertragung der Telemonitoringdaten erfolgte täglich. Zusätzlich wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale an den Prüfarzt übermittelt. Über Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen, die in der Kontrollgruppe auftraten, wurde der Prüfarzt ebenfalls per E-Mail benachrichtigt.

Die Studie **EuroEco** [29-31] schloss 312 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD ein (Rekrutierung 2008 bis 2011) und beobachtete diese 24 Monate lang nach. Die an den Prüfarzt automatisch übertragenen Telemonitoringdaten bestanden aus täglichen Trendnachrichten sowie aus Warnsignalen beim Auftreten von kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen.

Die auf 16 Monate Nachbeobachtung angelegte Studie **EVOLVO** [32-35] randomisierte 200 Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D (Rekrutierung 2008 bis 2009). Telemonitoring-daten wurden alle 4 Monate statt einer ambulanten Nachsorge automatisch übertragen. Des Weiteren wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen Warnsignale automatisch an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert, bei Patienten der Kontrollgruppe zusätzlich bei kritischen klinischen Parametern.

Die **IN-TIME**-Studie [36-39] schloss Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D ein. Zusätzliches Einschlusskriterium war eine erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung an ≥ 80 % aller Tage der einmonatigen Run-in-Phase (oder das Ergreifen einer korrigierenden Maßnahme). Der Anteil der Patienten, der laut Studienbericht aufgrund dieses Einschlusskriteriums zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgeschlossen wurde, war jedoch so gering, dass dadurch keine relevante Verzerrung zu erwarten ist. Randomisiert wurden 664 Patienten, die 12 Monate nachbeobachtet wurden (Rekrutierung 2007 bis 2010). Die automatisch übertragenen Telemonitoringdaten bestanden aus täglichen Trendnachrichten sowie aus Warnsignalen, die bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übermittelt wurden. Eine zentrale Überwachungseinheit überwachte die Telemonitoringdaten parallel zum Prüfarzt.

Die Studie **MORE-CARE** [40-44] bestand aus 2 Phasen, für die separate Ergebnispublikationen vorlagen. Aufgrund der längeren Nachbeobachtung von 24 Monaten und der größeren Anzahl an eingeschlossenen Patienten wurde Phase 2 für die Nutzen-bewertung herangezogen. Randomisiert wurden 917 Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D (Rekrutierung 2009 bis 2014). Im Rahmen des Telemonitorings wurden an den Prüfarzt sowohl automatisch Warnsignale zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übertragen als auch automatische Übertragungen zu Monat 4 und 12 ausgelöst, die eine ambulante Nachsorge ersetzen sollten. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert.

In die Studie **OptiLink HF** [45-49] wurden 1002 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D eingeschlossen (Rekrutierung 2008 bis 2013) und 18 Monate nachbeobachtet. Telemonitoringdaten wurden alle 6 Monate statt einer ambulanten Nachsorge automatisch übertragen. Des Weiteren wurden zu kritischen klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen automatisch Warnsignale an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen und bei kritischen klinischen Parametern aktiviert.

Die Studie **Osmera** [50-52] schloss 198 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD ein (Rekrutierung 2008 bis 2009) und beobachtete diese mindestens 36 Monate nach. Die

Telemonitoringdaten wurden an den Prüfarzt täglich automatisch übertragen. Des Weiteren wurden Warnsignale zu kritischen klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen automatisch übermittelt. Bei Patienten der Kontrollgruppe waren akustische Warnsignale aktiviert, falls diese vom Aggregat unterstützt wurden.

Die Patienten der Studie **QUANTUM** [53,54] wurden 18 Monate nachbeobachtet. Relevant für die Nutzenbewertung waren jedoch nur die 9-Monats-Daten, da die Patienten der Kontrollgruppe nach 9 Monaten ebenfalls durch Telemonitoring überwacht wurden. 148 Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines ICD wurden randomisiert (Rekrutierung 2006 bis 2010). Im Rahmen des Telemonitorings wurden täglich Daten an den Prüfarzt übertragen sowie bei Vorliegen bestimmter Ereignisse Warnsignale übermittelt.

In der Studie **REDUCEhf** [55-58] betrug die randomisierte Nachbeobachtung 12 Monate. Eingeschlossen wurden 400 verblindete Patienten (Rekrutierung 2006 bis 2009), denen ein Kombinationsaggregat aus ICD und hämodynamischem Überwachungssystem implantiert wurde. (Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt ein hämodynamisches Überwachungssystem ohne ICD-Funktion.) Die Patienten beider Vergleichsgruppen sollten mindestens wöchentlich die Übermittlung der hämodynamischen Telemonitoringdaten auslösen, der Prüfarzt konnte jedoch nur auf die Daten der Interventionsgruppe zugreifen. Um die Verblindung der Patienten aufrecht zu erhalten, wurden die Patienten der Kontrollgruppe regelmäßig zur Abfrage von Symptomen telefonisch kontaktiert.

Die Studie **SAVE-HM** [59] bestand aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen, von denen die Daten des Moduls B relevant für die Nutzenbewertung waren. Modul B schloss 36 Patienten mit implantiertem ICD ein (keine Angaben zum Rekrutierungszeitraum) und beobachtete diese durchschnittlich 26 Monate lang nach. Im Rahmen des Telemonitorings wurden an den Prüfarzt täglich automatisch Daten übertragen sowie bei kritischen klinischen Parametern und Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale übermittelt.

Die **TELECART**-Studie [60] schloss 191 Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D ein (Rekrutierung 2010 bis 2014). Die Nachbeobachtung erfolgte 12 Monate lang. Die automatisch übertragenen Telemonitoringdaten bestanden aus Warnsignalen, die bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übermittelt wurden. Eine zentrale Überwachungseinheit überwachte die Telemonitoringdaten parallel zum Prüfarzt.

In die Studie **TRUST** [61-66]wurden 1450 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD eingeschlossen (Rekrutierung 2005 bis 2008) und 15 Monate nachbeobachtet. Tele-monitoringdaten wurden zu Monat 6, 9 und 12 statt einer ambulanten Nachsorge automatisch übertragen. Des Weiteren wurden automatisch tägliche Trendnachrichten sowie Warnsignale bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übermittelt.

Bis auf die Studie REDUCEhf lag das Durchschnittsalter in allen Studien bei über 60 Jahren. Über 70 % aller Studienteilnehmer – wiederum bis auf die Studie REDUCEhf – waren Männer. Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei einem Großteil der Studien (12 von 16) unter 35 %. In 4 Studien befanden sich mehr als 80 % der Patienten in den New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassen I oder II, in 2 Studien mehr als 80 % der Patienten in den NYHA-Klassen III oder IV. In 7 Studien wurde als Aggregat ein ICD eingesetzt, in 3 Studien ein CRT-D und in 6 Studien entweder ein ICD oder ein CRT-D.

4.3 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Durch die Informationsbeschaffung wurden 12 Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert: 5 laufende Studien [67-71] und 7 abgeschlossene Studien [72-78]. Für die abgeschlossenen Studien waren auch nach Autoren- bzw. Herstelleranfragen (3 der 7 Studien waren herstellergesponsert) keine Ergebnispublikationen oder Studienberichte verfügbar. 4 dieser 7 abgeschlossenen Studien waren bereits seit mehr als 2 Jahren abgeschlossen.

Zu 3 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse liegt jeweils eine Designpublikation [75,79,80] und zu einer dieser 3 zusätzlich ein Studienprotokoll [81] vor. Anhand der verfügbaren Informationen kann davon ausgegangen werden, dass jede der 3 Studien alle in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) eindeutig erfüllt. Sie werden daher als wahrscheinlich relevant eingestuft.

Zu den übrigen 4 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse [72,74,77,78] liegt weder eine Designpublikation noch ein Studienprotokoll vor. Diese 4 Studien verletzen keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar), auf Basis der vorliegenden Informationen sind jedoch nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt. Sie werden daher als Studien unklarer Relevanz eingestuft.

Für die größte der wahrscheinlich relevanten abgeschlossenen Studien (REM-HF mit geplanter Fallzahl von 1650 Patienten, siehe Tabelle 11) liegen in der Zwischenzeit Ergebnisse vor [82]. Die Ergebnisse weisen nach kursorischer Prüfung in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung und werden im Abschlussbericht berücksichtigt. Die übrigen der wahrscheinlich relevanten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse schlossen insgesamt 616 Patienten ein (siehe Tabelle 11). Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien berichteten Ergebnisse von 8480 Patienten (siehe Tabelle 13).

Die abgeschlossenen Studien unklarer Relevanz lassen gemäß jeweils geplanter Fallzahl Daten von insgesamt 1939 Patienten erwarten.

4.4 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 16 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Hospitalisierungen, Schocks, SUE), Datenverfügbarkeit

Endpunkt / Studie	Mortalität			Morbidität									Hospitalisierungen					
		Kardiovaskulär												Kardiovaskulär				
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Kardiovaskulär	Kardial[a]	Schlaganfall	Kardiale Dekompensation	Herzinfarkt	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	Thromboembolische Ereignisse	Gesundheitszustand	Herzinsuffizienzbedingte Morbidität	Psychische Morbidität	Herztransplantation	Gesamt	Kardiovaskulär	Kardial[b]	Herzinsuffizienzbedingt[b]	Abgegebene Schocks	SUE
Al Khatib	●	-	-	-	(-)[c]	-	○	-	○	-	-	-	-	-	●	-	-	-
CONNECT	●	-	●	-	-	-	-	-	-	(-)[d]	●	-	-	●	-	-	-	-
ConnectOptiVol	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	(●)	-	-	-	-	●	●	-
ECOST	●	-	●	●	-	●	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	●	○
effecT	●	●	-	-	-	-	-	-	-	(●)[e]	-	-	-	●	-	-	(●)[e]	○
EuroEco	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	(-)[f]	-	-	-	(-)[f]
EVOLVO	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(●)	●	-	-	(-)[g]	-	(-)[g]	-
IN-TIME	●	●	-	-	-	-	-	-	○	●	-	-	-	-	-	●	-	○
MORE-CARE	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)[h]	●	●	-	○	-	(-)[i]
OptiLink HF	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-	○	-	(●)
Osmera	●	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	●	-	-	●	-	●	-
QUANTUM	●	-	●	-	(-)[j]	-	-	-	-	-	●	●	●	(-)[j]	●	(-)[j]	-	○
REDUCEhf	●	●	○	-	○	●	○	○	(-)[k]	●	-	(-)[h]	●	●	-	○	-	○
SAVE-HM	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)[f]	-	-	-	-
TELECART	●	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	●	-
TRUST	●	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●	-	-	○

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Hospitalisierungen, Schocks, SUE), Datenverfügbarkeit (Fortsetzung)

-: Keine Daten vorhanden; (-): Daten nicht verwertbar; (●): Daten erhoben, aber nicht berichtet; ⭘: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Metaanalyse berücksichtigt

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität wurden auch die Ergebnisse zur kardialen Mortalität herangezogen.
b: Für den Endpunkt Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen wurden auch die Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardialen Gründen sowie zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung herangezogen.
c: Hospitalisierungen aufgrund von kardialer Dekompensation lediglich studienarmübergreifend berichtet
d: keine Veränderung der NYHA-Klasse berichtet, lediglich Anteil Patienten pro NYHA-Klasse
e: Verschlechterung der NYHA-Klasse bzw. abgegebene Schocks nicht berichtet, der aktuellsten Version des SAP vom März 2016 folgend
f: ereignisbasierte Auswertung
g: annualisierte Rate pro Patientenjahr
h: widersprüchliche Angaben
i: Patienten mit SUE im Studienbericht nur studienarmübergreifend berichtet
j: nicht systematische Erfassung
k: lediglich der Anteil derjenigen Patienten mit schlechterem PGA berichtet, die nicht schon andere Kriterien einer Verschlechterung aufwiesen (z. B. herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, Verschlechterung in NYHA-Klasse)

NYHA: New York Heart Association; PGA: Patient Global Assessment; SAP: Statistical Analysis Plan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 2: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität), Datenverfügbarkeit

Endpunkt / Studie	gesundheitsbezogene Lebensqualität				
	KCCQ	MLHF	SF-12	SF-36	EQ-5D
Al Khatib	-	-	-	-	(-)[a]
CONNECT	(-)[b]	-	(-)[b]	-	(-)[c]
ConnectOptiVol	(●)	-	(●)	-	(●)
ECOST	-	-	-	(-)[d]	-
effecT	-	(●)[e]	-	-	-
EuroEco	-	-	-	⭘	-
EVOLVO	-	⭘	-	-	(-)[f]
IN-TIME	-	-	-	-	-
MORE-CARE	-	(-)[g]	-	-	(●)
OptiLink HF	(●)	-	-	-	(●)
Osmera	-	-	-	-	-
QUANTUM	-	-	⭘	-	-
REDUCEhf	-	⭘	⭘[h]	-	-
SAVE-HM	-	-	-	-	-
TELECART	-	-	-	-	-
TRUST	-	-	-	-	-

-: Keine Daten vorhanden; (-): Daten nicht verwertbar; (●): Daten erhoben, aber nicht berichtet; ⭘: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Metaanalyse berücksichtigt

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: unklare Auswertung
b: Anteil nicht berücksichtigter Patienten über 30 %
c: fehlende Angaben, auf welchem Tarif der Nutzwert beruht
d: lediglich Angabe, dass Ergebnis nicht signifikant
e: nicht berichtet, da die aktuellste Version des SAP vom März 2016 vorsah, bei statistisch nicht signifikantem primären Endpunkt nur 2 der sekundären Endpunkte auszuwerten
f: Der Nutzwert beruht auf einem Tarif der Allgemeinbevölkerung und kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
g: inkonsistente Daten
h: keine Darstellung im Bericht, da aus der Studie REDUCEhf stattdessen allein die Ergebnisse des indikationsspezifischen Fragebogens MLHF dargestellt werden

EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionaire; MLHF: Minnesota Living with Heart Failure; SAP: Statistical Analysis Plan; SF-12: Short Form 12 Health Survey; SF-36: Short Form 36 Health Survey

Unvollständige Datenlage zu den Endpunkten SUE und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurde in den 3 Studien EuroEco, MORE-CARE sowie OptiLink HF erhoben, jedoch nicht bzw. in ungeeigneter Form berichtet (siehe Tabelle 1). Somit fehlen für 2231 Patienten Ergebnisse (siehe

Tabelle 13 zur Anzahl der in den Studien eingeschlossenen Patienten). Aus den eingeschlossenen Studien sind Ergebnisse zu 3239 Patienten verfügbar.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den 5 Studien CONNECT, ConnectOptiVol, ECOST, MORE-CARE und OptiLink HF erhoben, jedoch nicht bzw. unzureichend berichtet (siehe Tabelle 2). Somit fehlen für 4567 Patienten Ergebnisse (siehe Tabelle 13 zur Anzahl der in den Studien eingeschlossenen Patienten). Aus den eingeschlossenen Studien sind Ergebnisse zu 918 Patienten verfügbar.

4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 16 Studien als hoch eingestuft. Bei einem Großteil der Studien blieb unklar, wie die Randomisierungssequenzen erzeugt wurden. In den übrigen Studien lagen Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor.

Da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf die Endpunktebene niederschlägt, ergibt sich für alle berichteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial.

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Wie in Abschnitt 4.3 beschrieben, wurde die Datenlage als unvollständig eingestuft.

Hinsichtlich SUE und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen durch unvollständige bzw. nicht verwertbare Angaben relevante Mengen von Daten (siehe Tabelle 2). Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher möglich. Aus diesem Grund erfolgte hinsichtlich dieser Endpunkte keine Nutzenaussage und es wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet.

4.6.1 Ergebnisse zu Mortalität

Bei Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Insgesamt ergibt sich daher für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.2 Ergebnisse zu Hospitalisierung

Für Hospitalisierung gesamt sowie Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Insgesamt ergibt sich daher für den Endpunkt Hospitalisierung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.3 Ergebnisse zu Schlaganfall

Aufgrund der Heterogenität wurde es als nicht sinnvoll angesehen, einen gemeinsamen Effektschätzer zu berechnen. Die Effekte sind zusätzlich nicht gleichgerichtet. Daher ergibt

sich für den Endpunkt Schlaganfall kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.4 Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen

Es lagen Ergebnisse zu den Ereignissen prozedurbezogene venöse Thrombose und pulmonale Embolie vor. Die Datenlage ist jedoch unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist für die einzelnen Ereignisse so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Es ergibt sich daher für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.5 Ergebnisse zu kardialer Dekompensation

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für den Endpunkt kardiale Dekompensation, daher ergibt sich diesbezüglich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.6 Ergebnisse zu Herzinfarkt

Die Datenlage ist für den Endpunkt Herzinfarkt unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist für die einzelnen Ereignisse so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Es ergibt sich daher für den Endpunkt Herzinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.7 Ergebnisse zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen

Es lagen sowohl Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien als auch zu supraventrikulären Arrhythmien vor. Da die Ereignisse in den Studien nicht einheitlich operationalisiert waren, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung. Es zeigte sich bei den Einzelereignissen jeweils kein statistisch signifikanter Effekt. Betrachtet man jede Operationalisierung für sich, zeigt sich eine unzureichende Datenlage: Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist für 3 der einzelnen Ereignisse so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann, auch bei allen anderen einzelnen Ereignissen ist das 95 %-Konfidenzintervall sehr breit. Daher ergibt sich für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.8 Ergebnisse zu Herztransplantation

Die Datenlage ist für den Endpunkt Herztransplantation unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Es ergibt sich daher für den Endpunkt Herztransplantation kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.9 Ergebnisse zu abgegebenen Schocks

In der Metaanalyse der Patienten mit Schock zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher ergibt sich für den Endpunkt abgegebene Schocks kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.10 Ergebnisse zu SUE

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 4.4) erfolgte keine Nutzenaussage für den Endpunkt SUE.

4.6.11 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 4.4) erfolgte keine Nutzenaussage für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

4.6.12 Ergebnisse zu Gesundheitszustand

Sowohl das Ergebnis der stetigen visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D als auch des binär ausgewerteten Ereignisses Verschlechterung in Patient Global Assessment (PGA) waren nicht statistisch signifikant. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.13 Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

Es lagen Ergebnisse zur Verschlechterung der NYHA-Klasse sowie zum 6-Minuten-Gehtest (ergänzend dargestellt) vor. Bei der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher ergibt sich für den Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.14 Ergebnisse zu psychischer Morbidität

Aus der metaanalytischen Zusammenfassung mittels Hedges' g ließ sich für den Endpunkt psychische Morbidität nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daher ergibt sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.15 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Interaktionstests wurden für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, abgegebene Schocks, Schlaganfall sowie Herztransplantation berechnet. Für das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie (Kategorie zentrale Überwachungseinheit) ergab sich für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen je ein Hinweis auf auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen und bei kardiovaskulärer Mortalität ein zusätzlicher Beleg. Für die Kategorie Fernnachsorge des Subgruppenmerkmals Telemonitoringstrategie ergab sich für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität sowie abgegebene Schocks je ein Hinweis auf auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen. Die

Subgruppenergebnisse für Gesamtmortalität, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen und abgegebene Schocks widersprachen jedoch dem Ergebnis auf Gesamtebene jeweils nicht, es wurden die Ergebnisse auf Gesamtstudienebene für die Nutzenaussage herangezogen. Bei kardiovaskulärer Mortalität ist unklar, ob der Hinweis bzw. der Beleg für unterschiedliche Effekte in den Gruppen wirklich auf das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie (Kategorie Fernnachsorge bzw. zentrale Überwachungseinheit) zurückzuführen ist oder auf die in beide Subgruppenanalysen mit anteilig hohem Gewicht eingehende Studie IN-TIME, die sich bezüglich der Einschlusskriterien stark von den anderen Studien unterscheidet. Daher wurde das Ergebnis auf Gesamtstudienebene für die Nutzenaussage herangezogen.

4.7 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität			**Morbidität**										**Hospitalisierung**								**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	**Kardiovaskulär**		**Schlaganfall**	**Kardiale Dekompensation**	**Herzinfarkt**	**Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen**	**Thromboembolische Ereignisse**	**Gesundheitszustand**	**Herzinsuffizienzbedingte Morbidität**	**Psychische Morbidität**	**Herztransplantation**		**Gesamt**	**Kardiovaskulär**		**Abgegebene Schocks**		**SUE**		
⇔			⇑⇓	⇔	(⇔)	(⇔)	(⇔)	⇔	⇔	⇔	(⇔)		⇔			⇔		(-)		(-)

⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
(⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann
⇑⇓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
(-): keine Nutzenaussage, da fehlende Daten

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Eine Nutzenaussage zu SUE und gesundheitsbezogener Lebensqualität war nicht möglich, da relevante Mengen von Daten durch unvollständige bzw. nicht verwertbare Angaben fehlen. Um im Abschlussbericht eine solche Nutzenaussage treffen zu können, werden die vollständigen beziehungsweise auswertbare Daten benötigt.

Um die Datenbasis als vollständig einschätzen zu können, werden für den Abschlussbericht folgende Informationen benötigt:

- Zu den 2 wahrscheinlich relevanten, abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse (Monitor-ICD, PORTLink):
  - Studienprotokoll
  - Studienbericht bzw. Vollpublikation oder alternativ eine explizite Bestätigung, dass noch keine Ergebnisse vorliegen (falls kein Studienbericht vorliegt, zusätzlich explizite Bestätigung, dass dieser nicht existiert)
- Zu den 6 herstellergesponserten und in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, zu denen kein Studienbericht oder lediglich ein Studienbericht mit nicht verwertbaren Daten vorliegt (Al Khatib, ConnectOptiVol, ECOST, EVOLVO, MORE-CARE, TRUST): entweder ein Studienbericht mit verwertbaren Daten oder eine explizite Bestätigung, dass dieser nicht existiert
- Zu den 2 herstellergesponserten Studien, für die noch kein Studienprotokoll vorliegt (Al Khatib, TRUST): das Studienprotokoll
- Zu den beiden im vorliegenden Vorbericht noch als laufend eingestuften Studien SDD for ICD und TACTIC AF, falls sie wie geplant in der Zwischenzeit abgeschlossen sind:
  - Studienprotokoll
  - Studienbericht bzw. Vollpublikation oder alternativ eine explizite Bestätigung, dass noch keine Ergebnisse vorliegen (falls kein Studienbericht vorliegt, zusätzlich explizite Bestätigung, dass dieser nicht existiert)

6 Fazit

Hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Schlaganfall, kardiale Dekompensation, Herzinfarkt, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thromboembolische Ereignisse, Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität, psychische Morbidität, Herztransplantation, Hospitalisierung und abgegebene Schocks zeigte sich kein Vor- oder Nachteil des Telemonitorings.

Die Datenlage zur Bewertung des Telemonitorings war unvollständig. Zusätzlich zu den 16 eingeschlossenen Studien wurden 3 wahrscheinlich relevante, abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

Für zentrale Endpunkte (SUE und gesundheitsbezogene Lebensqualität) fehlen durch unvollständige oder nicht verwertbare Angaben relevante Mengen von Daten: zu SUE fehlen Ergebnisse von 40 % (2231/5529 Patienten), zu gesundheitsbezogener Lebensqualität von 81 % der Patienten (4567/5627 Patienten). Eine Verzerrung aufgrund dieser Datenlücken ist möglich. Aus diesem Grund wurde für diese Endpunkte keine Nutzenaussage getroffen.

Für die endgültige Beurteilung möglicher Vor- oder Nachteile des Telemonitorings ist es notwendig, dass die fehlenden Daten verfügbar werden und so ein vollständiges Bild ermöglichen.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 23.06.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Telemonitorings mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten zum einen zur Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien sowie zum anderen bei Herzinsuffizienz beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 02.08.2016 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 09.09.2016 wurde am 16.09.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.10.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 21.02.2017) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Es erfolgten redaktionelle Änderungen, darunter auch eine Änderung der Bezeichnung der zu untersuchenden Effektmodifikatoren (Telemonitoringstrategie statt Telemonitoringintensität).

Darüber hinaus ergaben sich folgende Änderungen:

- Neben den im Berichtsplan genannten Herstellern erfolgte eine zusätzliche Anfrage bei BIOTRONIK, Inc. (Sitz: Lake Oswego, Oregon, USA).

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patienten aufgenommen, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat (ICD, CRT, CRT-D) implantiert wurde oder denen zu Studienbeginn ein solches Aggregat implantiert wird.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist eine Managementstrategie unter Zuhilfenahme von Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT und CRT-D). Nicht relevant ist die alleinige Funktionsanalyse des Implantats im Rahmen der Fernnachsorge (z. B. zur Erkennung von Aggregat- und Elektrodenfehlfunktionen).

Als Vergleichsintervention soll eine Managementstrategie ohne Telemonitoring, aber mit Implantation eines aktiven kardialen Aggregats und üblicher Nachsorge betrachtet werden.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität,
- Schlaganfall,
- kardiale Dekompensation,
- therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen,
- venöse und / oder arterielle thromboembolische Ereignisse,
- Hospitalisierungen gesamt,
- Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen,
- durch das Implantat / Aggregat abgegebene Schocks,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben.

Sollten zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten Daten verfügbar sein, können diese ebenfalls einbezogen werden.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 6 Monaten.

A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat implantiert wurde oder denen zu Studienbeginn ein solches Aggregat implantiert wird (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardbehandlung der Patienten ohne Telemonitoring (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar[a]
E7	Für Publikationen in nicht europäischen Sprachen gilt: Ein englischer Titel und / oder englischer Abstract dieser Publikation sind vorhanden, aus dem / denen die Relevanz der Studie hervorgeht.
E8	Studiendauer: Mindestdauer der Nachbeobachtung 6 Monate

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [83] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [84] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization

A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Da es sich bei ventrikulären Tachykardien und Herzinsuffizienz um die maßgeblichen Indikationen zur Implantation von ICDs, CRTs und CRT-Ds handelt [9,85], werden auch solche Studien berücksichtigt, die als Einschlusskriterium bezüglich der Patienten lediglich die Implantation von ICDs, CRTs oder CRT-Ds (ohne die zugrunde liegende Indikation) nennen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Primäre Suchquellen

A2.1.2.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

A2.1.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A2.1.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen aktiven kardialen implantierbaren Aggregate mit Telemonitoringsystemen ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [86].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Telemonitoringsystem zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

- Medtronic GmbH,
- BIOTRONIK SE & Co. KG,
- St. Jude Medical GmbH,
- Boston Scientific Medizintechnik GmbH,
- SORIN GROUP Deutschland GmbH,
- Lepu Medical Technology.

A2.1.2.2 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

A2.1.2.2.3 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.1.2.2.4 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden

Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, die bzw. der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- Dokumente von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

A2.1.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in

der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [87].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [88].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.1.4.2 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [89] genannt sind. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [90].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [91]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0{,}2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt, und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte[a]		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Krankheitsschwere,
- Telemonitoringintensität,
- Indikation für Aggregat,
- Patienten mit guter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. städtischer Wohnsitz) vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

- 6 Studien berichteten statt des übergeordneten Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität lediglich dessen Bestandteil kardiale Mortalität. Wegen der großen inhaltlichen Überschneidung wurden auch die Ergebnisse zur kardialen Mortalität für den Endpunkt

kardiovaskuläre Mortalität herangezogen. Wenn beide Operationalisierungen in einer Studie verwendet wurden, wurde die kardiovaskuläre Mortalität als Bewertungsgrundlage herangezogen.

- 7 Studien berichteten statt des übergeordneten Endpunkts Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen lediglich dessen Bestandteile Hospitalisierungen aus kardialen Gründen bzw. herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen. Wegen der großen inhaltlichen Überschneidung wurden auch die Ergebnisse zu den Hospitalisierungen aus kardialen Gründen sowie die Ergebnisse zu den herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen für den Endpunkt Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen herangezogen. Wenn mehrere Operationalisierungen in einer Studie verwendet wurden, wurden primär Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen und sekundär Hospitalisierungen aus kardialen Gründen als Bewertungsgrundlage herangezogen.
- Aus der Endpunktkategorie unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie wurden lediglich Daten zu SUEs dargestellt, da die SUE-Daten als am aussagekräftigsten eingeschätzt wurden.
- Zu den durch das Aggregat abgegebenen Schocks wurden zusätzlich zur patienten-basierten Auswertung auch ereignisbasierte Daten dargestellt. Da die ereignisbasierten Daten jedoch keine Abhängigkeiten berücksichtigen, wurden diese lediglich deskriptiv dargestellt.
- Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur ein Erhebungsinstrument pro Studie einbezogen. Wenn mehrere Instrumente in einer Studie verwendet wurden, wurden vorzugsweise indikationsspezifische Instrumente als Bewertungsgrundlage herangezogen.
- Für den Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität wurde nur eine Operationalisierung pro Studie extrahiert. Wenn mehrere Operationalisierungen in einer Studie verwendet wurden, wurde primär diejenige Operationalisierung als Bewertungsgrundlage herangezogen, für die eine metaanalytische Zusammenfassung mit einer weiteren Studie möglich war.
- Das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie wurde in folgenden 3 Kategorien abgebildet:
  - Fernnachsorge: Studien, in denen ambulante Nachsorgen durch Datenübertragungen zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) ersetzt wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte.
  - Automatische Übertragung: Studien, in denen Übertragungen automatisch ausgelöst wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen Übertragungen durch den Patienten initiiert wurden.
  - Zentrale Überwachungseinheit: Studien, in denen die übertragenen Telemonitoringdaten zusätzlich (parallel zum Prüfarzt) durch eine zentrale

Überwachungseinheit überwacht wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte.

- Um das Subgruppenmerkmal Indikation für Aggregat zu untersuchen, wurden Studien, in denen zu mehr als 80 % ICDs eingesetzt wurden, Studien gegenübergestellt, in denen zu mehr als 80 % CRTs eingesetzt wurden.
- Das Subgruppenmerkmal Krankheitsschwere wurde als NYHA-Klasse zu Baseline operationalisiert. Dabei wurden Studien, in denen mehr als 80 % aller Patienten in die NYHA-Klasse I oder II eingestuft worden waren, Studien gegenübergestellt, in denen mehr als 80 % aller Patienten in die NYHA-Klasse III oder IV eingestuft worden waren.
- Bei einem Nachweis, dass relevante Mengen von Daten fehlen (z. B. durch unvollständige bzw. nicht verwertbare Angaben), erfolgte für die jeweiligen Endpunkte aufgrund der möglichen Verzerrung keine Nutzenaussage und es wurde auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet. Allerdings wurden dann pro Studie statistische Signifikanztests dargestellt.

Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

- Neben den im Berichtsplan genannten Herstellern erfolgte eine zusätzliche Anfrage bei BIOTRONIK, Inc. (Sitz: Lake Oswego, Oregon, USA).

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Suchquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 15.09.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 4 Designpublikationen identifiziert, die 4 Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.4).

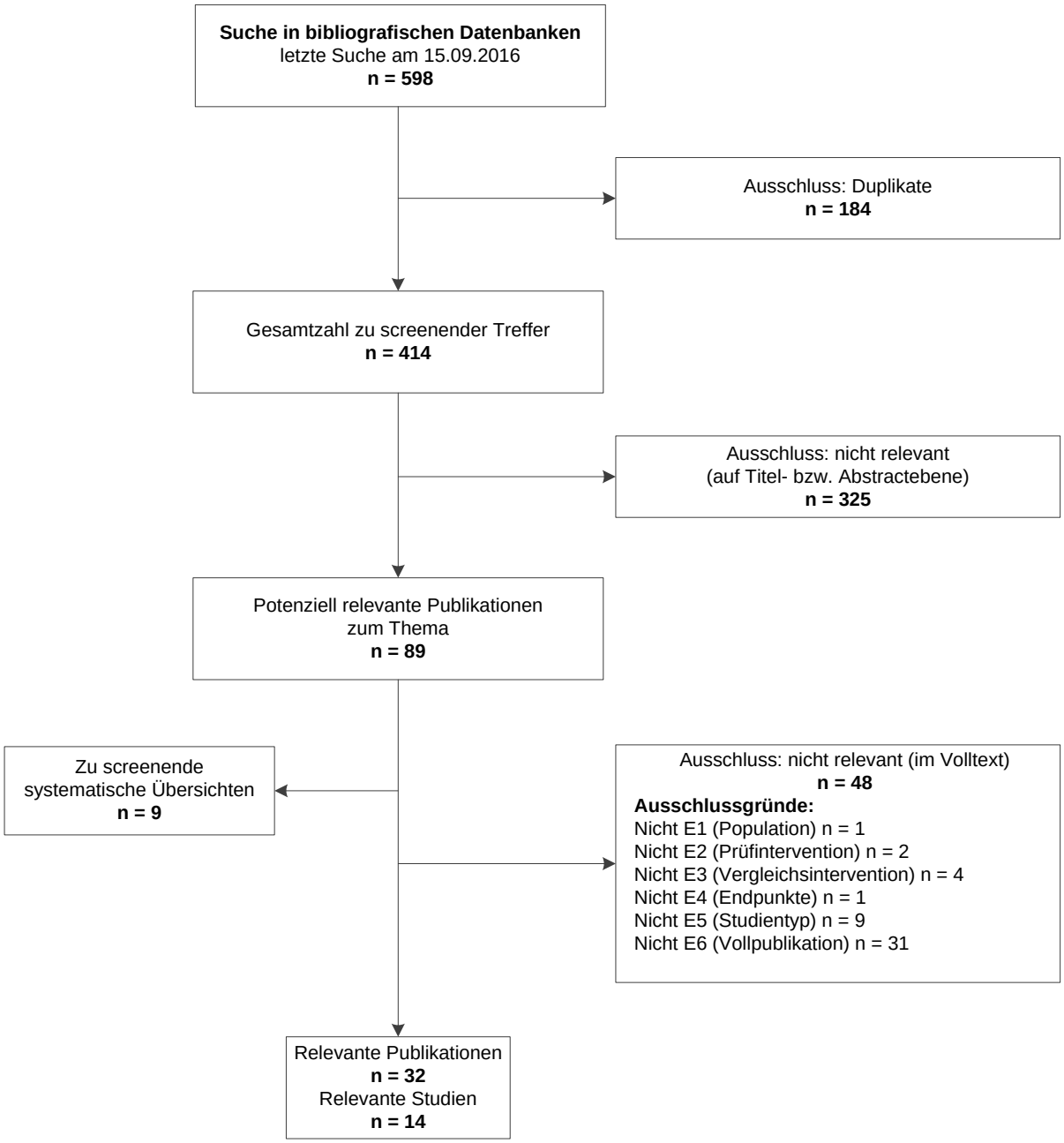

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00606567	Al Khatib	ClinicalTrials.gov [92]	nein
NCT00402246	CONNECT	ClinicalTrials.gov [93]	ja [94]
NCT00730548	ConnectOptiVol	ClinicalTrials.gov [95]	nein
NCT00989417	ECOST	ClinicalTrials.gov [96]	nein
NCT00811382	effecT	ClinicalTrials.gov [97]	nein
NCT00776087	EuroEco	ClinicalTrials.gov [98]	nein
NCT00873899	EVOLVO	ClinicalTrials.gov [99]	nein
NCT00538356	IN-TIME	ClinicalTrials.gov [100]	nein
NCT00885677	MORE-CARE	ClinicalTrials.gov [101]	nein
NCT00769457	OptiLink HF	ClinicalTrials.gov [102]	nein
NCT00325221	QUANTUM	ClinicalTrials.gov [103]	nein
NCT00354159	REDUCEhf	ClinicalTrials.gov [104]	ja [105]
NCT00336284	TRUST	ClinicalTrials.gov [106]	ja [107]

In den Studienregistern wurden 5 laufende und 6 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 22.09.2016 statt.

A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

BIOTRONIK SE & Co. KG, Boston Scientific Medizintechnik GmbH, Medtronic GmbH und St. Jude Medical GmbH unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. SORIN GROUP Deutschland GmbH, Lepu Medical Technology und BIOTRONIK, Inc. unterschrieben diese nicht. (Bei den ersten beiden Herstellern konnte kein Ansprechpartner ermittelt werden, bei BIOTRONIK, Inc. lag bis zum Redaktionsschluss keine unterschriebene Vereinbarung vor.)

Im Rahmen der Vereinbarung wurde für abgeschlossene Studien mindestens das Studienprotokoll und bei Vorliegen eines Studienberichts auch der dazugehörige Studienbericht angefordert (oder eine explizite Bestätigung, dass kein Studienbericht vorliegt).

Folgende Dokumente wurden durch die Hersteller zu relevanten Studien übermittelt bzw. nicht übermittelt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Übersicht zu übermittelten Dokumenten herstellergesponserter relevanter Studien

Studie	**Hersteller**	**Übermittelte Dokumente**		
		Studienprotokoll	**Studienbericht**	**Weitere Dokumente**
Al Khatib[a]	Medtronic	--[b]	--[b]	--
CONNECT	Medtronic	ja [16]	ja [18]	--
ConnectOptiVol	Medtronic	ja [20]	--[c]	--
ECOST	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [23]	--[d]	--
effecT	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [27]	ja [28]	--
EuroEco	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [29]	ja[e] [31]	
EVOLVO	Medtronic	ja [32]	--[c]	--
IN-TIME	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [37]	ja [38]	--
MORE-CARE	Medtronic	ja [40]	ja[f] [44]	--
OptiLink HF	Medtronic	ja [45]	ja [49]	Amendment Studienprotokoll [108] Statistical Analysis Plan [47] SAE Risk Assessment Summary [109]
QUANTUM	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [53]	ja [54]	--
REDUCEhf	Medtronic	ja [56]	ja [58]	--
TRUST	BIOTRONIK, Inc.	--[g]	--[g]	--

a: Der Hersteller führt die Studie in der Liste der von ihm gesponserten Studien auf. In der Publikation [15] findet sich keine eindeutige Angabe zum Sponsoring, im Studienregistereintrag [92] ist der Hersteller nicht als Sponsor, sondern Collaborator genannt.
b: Laut Herstellerangaben vom 11/2016 liegt kein separates Studienprotokoll vor und es wurde kein Studienbericht erstellt. Im gleichen Dokument wurde allerdings darauf verwiesen, dass auch für die Studien CONNECT, MORE-CARE und REDUCEhf kein Studienbericht erstellt wurde. Da die Studienberichte zu diesen 3 Studien vorlagen (siehe diese Tabelle), ist unsicher, ob für diese Studie kein Studienprotokoll und Studienbericht vorliegen.
c: Der Hersteller gab 11/2016 zunächst an, dass kein separates Studienprotokoll vorliege und kein Studienbericht erstellt wurde. Im gleichen Dokument wurde allerdings darauf verwiesen, dass auch für die Studien CONNECT, MORE-CARE und REDUCEhf kein Studienbericht erstellt wurde. Da die Studienberichte zu diesen 3 Studien vorlagen (siehe diese Tabelle) und 12/2016 doch ein Studienprotokoll zu dieser Studie zugesandt wurde, ist unsicher, ob für diese Studie kein Studienbericht vorliegt.
d: Zusendung des Berichts angekündigt, jedoch bislang nicht erfolgt.
e: Zusammenfassung Studienergebnisse (keine Bestätigung, dass ein ausführlicherer Studienbericht nicht vorliegt)
f: patientenrelevante Endpunkte lediglich studienarmübergreifend berichtet
g: Zum Redaktionsschluss lag. keine unterschriebene Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung mit BIOTRONIK, Inc vor.

In den von Herstellern übermittelten Dokumenten wurden 1 abgeschlossene und 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Herstelleranfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden zu 2 Studien Anfragen an den Hersteller versendet. Eine Übersicht zu diesen Anfragen befindet sich in Tabelle 8. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht zu Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
INDICATE HF[a]	▪ Bitte senden Sie uns mindestens das Studienprotokoll und bei Vorliegen eines Studienberichts auch den dazugehörigen Studienbericht. Falls zu einer Studie kein Studienbericht vorliegt, bestätigen Sie uns dies bitte explizit.	ja	▪ Die Studie ist nicht publiziert. ▪ Keine Begründung für die fehlende Zusendung des Studienprotokolls ▪ Keine explizite Bestätigung, dass kein Studienbericht vorliegt
OptiLink HF	▪ In der Designpublikation wird beschrieben, dass die Fragebögen EQ-5D und Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt werden sollen. Im Final Report zur OptiLink HF-Studie finden sich jedoch keine Ergebnisse zu diesen Fragebögen. Gibt es noch zusätzliche Auswertungen zur Studie, in denen diese Daten separat dargestellt werden?	ja	▪ Aufgrund des nicht signifikanten Ausgangs der Studie OptiLink HF wurde auf eine Auswertung der Fragebögen EQ-5D und Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur Lebensqualität auch aus Ressourcen- und Kostengründen verzichtet.
	▪ In der Designpublikation wird die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen beschrieben. Liegen hierzu Auswertungen vor?	ja	▪ Zusendung einer Auswertung zu den systembezogenen UEs / SUEs
	▪ Bitte um Zusendung der Ergebnisse der Gesamt-UE, da die Darstellung der systembezogenen UEs als nicht ausreichend eingeschätzt wurde	ja	▪ Verweis auf Tabellen 9 und 10 im bereits zugesandten Final Report, die jedoch Hospitalisierungsendpunkte darstellen
	▪ Bitte um Zusendung aller verfügbaren Appendizes zum Final Report, auf welche in E-Mail verwiesen wurde	nein	▪ keine Zusendung der Appendizes

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

a: Die Studie INDICATE HF fehlte in der Übermittlung des Herstellers. Daher erfolgte eine Herstelleranfrage zu dieser Studie.

A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Bei einem Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden war (siehe Abschnitt A3.1.2.1).

A3.1.2.3 Anhörung

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.4 Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

Zu den 5 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse, die nicht herstellergesponsert waren (siehe Tabelle 11), wurden Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 9: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	**Inhalt der Anfrage**	**Antwort eingegangen ja / nein**	**Inhalt der Antwort**
EVATEL	▪ Wann werden die Ergebnisse veröffentlicht? ▪ Sind bereits vorläufige Ergebnisse verfügbar?	nein	
PORTLink	▪ Wann werden die Ergebnisse veröffentlicht? ▪ Sind bereits vorläufige Ergebnisse verfügbar?	nein	
REM-HF	▪ Wann werden die Ergebnisse veröffentlicht? ▪ Sind bereits vorläufige Ergebnisse verfügbar?	ja	▪ Publikation ist bereits eingereicht
SAN-REMO 2	▪ Was waren die Interventionen in den Behandlungsgruppen und welche Endpunkte wurden erfasst? ▪ Wann sind die Ergebnisse voraussichtlich zu erwarten?	nein	
Siebermair	▪ Sind bereits Ergebnisse verfügbar? ▪ Gibt es schon vorläufige Ergebnisse?	ja	▪ Einreichung einer Publikation für 2016 geplant

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 16 relevante Studien (57 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1. Alle Studien konnten aus öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	**Hersteller-gesponsert**	**Verfügbare Dokumente**			
		Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fach-zeitschriften)	**Ergebnis-bericht aus Studien-registern**	**Studienbericht aus Hersteller-unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Studienproto-koll aus Hersteller-unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**
Al Khatib	Medtronic	ja [15]	nein	nein	nein
CONNECT	Medtronic	ja [17,19]	ja [94]	ja [18]	ja [16]
ConnectOptiVol	Medtronic	ja [21,22]	nein	nein	ja [20]
ECOST	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [24-26]	nein	nein	ja [23]
effecT	BIOTRONIK SE & Co. KG	nein	nein	ja [28]	ja [27]
EuroEco	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [30]	nein	ja[a] [31]	ja [29]
EVOLVO	Medtronic	ja [33-35]	nein	nein	ja [32]
IN-TIME	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [36,39]	nein	ja [38]	ja [37]
MORE-CARE	Medtronic	ja [41-43]	nein	ja[b] [44]	ja [40]
OptiLink HF	Medtronic	ja [46,48]	nein	ja [49,109]	ja [45,47,108]
Osmera	nein	ja [50-52]	nein	--	--
QUANTUM	BIOTRONIK SE & Co. KG	nein	nein	ja [54]	ja [53]
REDUCEhf	Medtronic	ja [55,57]	ja [105]	ja [58]	ja [56]
SAVE-HM	nein	ja [59]	nein	--	--
TELECART	nein	ja [60]	nein	--	--
TRUST	BIOTRONIK, Inc.	ja [12,61,62,64-66]	ja [107]	nein	nein

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
--: nicht zutreffend
a: Zusammenfassung Studienergebnisse
b: patientenrelevante Endpunkte lediglich studienarmübergreifend berichtet

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 11 und Tabelle 12 sind die durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse dargestellt. 7 Studien waren zum Zeitpunkt der Recherche bereits abgeschlossen, 5 laufend. Die Einschätzung des Status (abgeschlossen / laufend) erfolgte – falls nicht anders angegeben – anhand des Studienregistereintrags.

Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse

Für die 7 abgeschlossenen Studien waren auch nach Autoren- bzw. Herstelleranfragen keine Ergebnispublikationen oder Studienberichte verfügbar (siehe Abschnitte A3.1.2.4 und A3.1.1.3).

Herstellergesponserte abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse

3 der abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse waren herstellergesponsert. Die Studie **INDICATE HF** fehlte in der Übermittlung des Herstellers und konnte nur durch die Suche in Studienregistern identifiziert werden. Es erfolgte eine Herstelleranfrage zu dieser Studie (siehe Tabelle 8). Die Studie **PORTLink** fehlte ebenfalls in der Übermittlung des Herstellers und konnte nur durch die bibliografische Recherche identifiziert werden. Die Studie **Monitor-ICD** wurde sowohl durch die Übermittlung des Herstellers als auch durch die Suche in Studienregistern und die bibliografische Recherche identifiziert. Laut Hersteller liegt noch kein Abschlussbericht vor. 2 der 3 herstellergesponserten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse waren bereits seit mehr als 2 Jahren abgeschlossen, zur dritten dieser Studien lagen kein Informationen zum Zeitpunkt des Abschlusses vor (siehe Tabelle 11).

Einschätzung der Relevanz

Zu 3 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse liegt eine Designpublikation [75,79,80] und zu einer dieser 3 zusätzlich ein Studienprotokoll [81] vor (siehe Tabelle 11). Anhand der verfügbaren Informationen kann davon ausgegangen werden, dass jede der 3 Studien alle in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) eindeutig erfüllt. Sie werden daher als wahrscheinlich relevant eingestuft.

Zu den übrigen 4 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse liegt weder eine Designpublikation noch ein Studienprotokoll vor (siehe Tabelle 11). Diese 4 Studien verletzen keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar), auf Basis der vorliegenden Informationen sind jedoch nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt. Sie werden daher als Studien unklarer Relevanz eingestuft.

Für die größte der wahrscheinlich relevanten abgeschlossenen Studien (REM-HF mit geplanter Fallzahl von 1650 Patienten, siehe Tabelle 11) liegen in der Zwischenzeit Ergebnisse vor [82]. Die Ergebnisse weisen nach kursorischer Prüfung in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung und werden im Abschlussbericht berücksichtigt.Die übrigen der wahrscheinlich relevanten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse schlossen insgesamt 616 Patienten ein (siehe Tabelle 11). Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien schlossen 8480 Patienten ein (siehe Tabelle 13).

Die abgeschlossenen Studien unklarer Relevanz lassen gemäß jeweils geplanter Fallzahl Daten von insgesamt 1939 Patienten erwarten.

Tabelle 11: Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Geplante Fallzahl[a]	Hersteller-gesponsert	Verfügbare Dokumente			Abschluss-datum[a]
			Eintrag in Studien-register	Design-publika-tion	Studienprotokoll aus Hersteller-unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	
Wahrscheinlich relevant						
Monitor-ICD[b, c]	416	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [73]	ja [80]	ja [81]	12/2012
PORTLink[d]	200[e]	Medtronic	nein	ja [75]	nein	k. A.
REM-HF[f]	1650	nein	ja [76]	ja [79]	nein	01/2016
gesamt	2266					
Unklare Relevanz						
EVATEL	1501	nein	ja [74]	nein	nein	05/2011
INDICATE HF	136	Medtronic	ja [72]	nein	nein	02/2012
SAN-REMO 2[f]	120	nein	ja [77]	nein	nein	12/2015
Siebermair	182	nein	ja [78]	nein	nein	06/2014
gesamt	1939					

Wahrscheinlich relevant: Studie, für die anhand einer vorliegenden Designpublikation oder einem Studienprotokoll davon ausgegangen werden kann, dass alle in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) eindeutig erfüllt sind.

Unklare Relevanz: Studie, für die keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind

a: laut Studienregister-Eintrag

b: Der Hersteller führt die Studie in der Liste der von ihm gesponserten Studien auf. In der Publikation [75] findet sich keine eindeutige Angabe zum Sponsoring. Der Hersteller gab im Rahmen der Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung an, dass es zu der Studie noch keinen Abschlussbericht gebe.

c: Studienende laut Studienregister-Eintrag 12/2012, sodass angenommen wird, dass die Studie abgeschlossen ist.

d: Laut Designpublikation [75] sollte die Rekrutierung Anfang 2014 abgeschlossen sein und die Patienten sollten 12 Monate nachbeobachtet werden, sodass angenommen wird, dass die Studie abgeschlossen ist.

e: laut Designpublikation [75]

f: Für die Studie REM-HF liegen in der Zwischenzeit Ergebnisse vor [82]. Die Ergebnisse werden im Abschlussbericht berücksichtigt.

g: Studienende laut Studienregister-Eintrag 07/2014, sodass angenommen wird, dass die Studie abgeschlossen ist.

k. A.: keine Angabe

Laufende Studien

Bis auf die Studie TACTIC AF, welche in der Übermittlung des Herstellers fehlte, wurden alle herstellergesponserten Studien sowohl durch den Hersteller genannt als auch durch die Recherche in Studienregistern identifiziert.

Die Studien SDD for ICD und TACTIC AF sind laut Studienregistereintrag [70,71] bei Erscheinen des Vorberichts abgeschlossen (siehe Tabelle 12). Um die Informationsübermittlung der Hersteller als vollständig einschätzen zu können, werden für den Abschlussbericht ein Studienprotokoll sowie die Ergebnisse dieser beiden Studien benötigt oder alternativ eine explizite Bestätigung, dass noch keine Ergebnisse vorliegen.

Tabelle 12: Laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	**Geplante Fallzahl**[a]	**Geplantes Studien-ende**[a]	**Hersteller-gesponsert**	**Verfügbare Dokumente**		
				Eintrag in Studienregister	**Design-publikation**	**Studienproto-koll aus Hersteller-unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**
COR-HF	438	08/2018	St. Jude Medical	ClinicalTrials.gov [67]	nein	nein
REMOTE-CIED	600	12/2017	Boston Scientific	ClinicalTrials.gov [68]	ja [110]	nein
RESULT	600	12/2017	nein	ClinicalTrials.gov [69]	nein	nein
SDD for ICD[b]	266	12/2016	St. Jude Medical	ClinicalTrials.gov [70]	nein	ja [111]
TACTIC AF	200	06/2017	St. Jude Medical	ClinicalTrials.gov [71]	nein	nein

a: laut Studienregistereintrag
b: Studienende laut Studienregistereintrag 12/2016, sodass angenommen wird, dass die Studie zum Zeitpunkt der Recherche noch laufend war.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden Tabellen werden die eingeschlossenen RCTs hinsichtlich wichtiger Merkmale beschrieben, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. In weiteren Tabellen erfolgt eine Beschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten, eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen, eine Charakterisierung der Interventionen in den Studien sowie eine zusammenfassende Darstellung (Übersicht) der Telemonitoring-Interventionen.

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe-obachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
Al Khatib	RCT, unverblindet, monozentrisch	151	Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D für eine gesicherte Indikation	nach Implantation[b]	USA (1 Z.) Rekrutierung: 02/2006 – 11/2007	12 Monate	**primär:** kombinierter Endpunkt aus: Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, Aufsuchen einer Notaufnahme aus kardialen Gründen, außerplanmäßiger Besuch einer elektrophysiologischen Klinik aus aggregatstechnischen Gründen **sekundär:** Gesamtmortalität, therapie-bedürftige Herzrhythmusstörungen, Hospitalisierung aus kardialen Gründen[c], Gesundheitszustand
CONNECT	RCT, unverblindet, multizentrisch	1997	Patienten, denen ein ICD oder CRT-D implantiert wurde	nach Implantation (vor Entlassung aus Krankenhaus)	USA (136 Z.), Rekrutierung: 11/2006 – 05/2008	15 Monate	**primär:** Zeit zwischen klinischem Ereignis (Arrhythmie, kardiovaskulärer Krankheitsprogression, Aggregatsproblem) und klinischer Entscheidung **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, psychische Morbidität

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbeo-bachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
CONNECT-OptiVol	RCT, unverblindet, monozentrisch	178	Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D	1-30 Tage nach Implantation	Deutschland (1 Z.) Rekrutierung: 12/2007 – 04/2011	15 Monate	**primär:** herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, abgegebene Schocks
ECOST	RCT, unverblindet, multizentrisch	473	Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines ICD	vor Implantation	Frankreich (43 Z.) Rekrutierung: 01/2007 – 04/2008	27 Monate	**primär:** kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, kardiovaskulären SUEs, prozedur- oder aggregatsbezogenen SUEs **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Schlaganfall, Herzinfarkt, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thrombo-embolische Ereignisse, abgegebene Schocks, SUEs

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbeo-bachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
effecT	RCT, unverblindet, multizentrisch	163[d] (146 Patienten mit (A); 17 Patienten mit (B))	Patienten mit Indikation für ein CRT-D und (A) paroxysmalem oder persis-tierendem Vorhofflimmern innerhalb des letzten Jahres oder (B) paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation (Screening nach Studien-einschluss)	(A) nach Implantation (vor Entlas-sung aus Kranken-haus) (B) bis zu 3 Monate nach Implantation	Niederlande (3 Z.), Tschechien (2 Z.), Frank-reich (9 Z.), Deutschland (3 Z.), Groß-britannien (1 Z.), Schweden (1 Z.), Belgien (2 Z.) Rekrutierung: 05/2008 – 10/2012	12 Monate	**primär:** kombinierter Endpunkt aus: kardiovaskulärer Mortalität, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, inadäquate ICD-Therapie **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, nicht aggregatsbezogene SUE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe-obachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
EuroEco[e]	RCT, unverblindet, multizentrisch	312	Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation oder Ersatz eines Einkammer- oder Zweikammer-ICD	vor / nach Implantation (vor Entlassung aus Krankenhaus)	Belgien (3 Z.), Finnland (1 Z.), Deutschland (4 Z.), Großbritannien (3 Z.), Spanien (4 Z.), Niederlande (1 Z.) Rekrutierung: 07/2008 – 07/2011	24 Monate	**primär:** Kosten der Nachsorge **sekundär:** Gesamtmortalität, Herztransplantation
EVOLVO	RCT, unverblindet, multizentrisch	200	Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D	nach Implantation[f]	Italien (6 Z.) Rekrutierung: 05/2008 – 07/2009	16 Monate	**primär:** ungeplante Klinikbesuche oder Aufsuchen einer Notaufnahme aus kardialen oder aggregatstechnischen Gründen **sekundär:** Gesamtmortalität, Herztransplantation, gesund-heitsbezogene Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe-obachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
IN-TIME	RCT, unverblindet, multizentrisch	664	Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D	nach Run-in-Phase (4 Wochen nach Implan-tation)	Australien, Europa, Israel (36 Z.) Rekrutierung: 07/2007 – 12/2010	12 Monate	**primär:** kombinierter Endpunkt aus: Gesamtmortalität, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung, NYHA-Klasse, PGA **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, SUE, Gesundheitszustand, herz-insuffizienzbedingte Morbidiät
MORE-CARE (Phase 2)[g]	RCT, unverblindet, multizentrisch	917[h]	Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D	innerhalb der ersten 8 Wochen nach Implantation	Europa und Israel (61 Z.) Rekrutierung: 05/2009 – 07/2014	24 Monate	**primär:** kombinierter Endpunkt aus: Gesamtmortalität, Hospitalisierung aus kardiovaskulären und aggregatstechnischen Gründen **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe-obachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
OptiLink HF	RCT, unverblindet, multizentrisch	1002	Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D	3-21 Tage nach Implantation	Deutschland (65 Z.), Rekrutierung 10/2008 – 04/2013	18 Monate[i]	**primär:** kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung
Osmera	RCT, unverblindet, monozentrisch	198	Patienten mit Indikation zur Implantation eines Einkammer- oder Zweikammer-ICD	vor Implantation	Tschechische Republik Rekrutierung: 2008–2009	mindestens 36 Monate	**berichtete Endpunkte:**[j] Gesamtmortalität, therapie-bedürftige Herzrhythmusstörungen, Hospitalisierung aus kardialen Gründen[k], Herztransplantation, abgegebene Schocks
QUANTUM	RCT, unverblindet, multizentrisch	148	Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD	vor Implantation	Deutschland, Österreich, Schweiz (8 Z.), Rekrutierung: 08/2006 – 05/2010	9 Monate[l]	**primär:** psychische Morbidität **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardialen Gründen, Herztransplantation, SUEs, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Morbidität

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe-obachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
REDUCEhf	RCT, Patienten verblindet, Prüfarzt unverblindet, multizentrisch	400[m]	Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD[n]	nach Implantation (vor Entlassung aus Krankenhaus)	USA (53 Z.), Rekrutierung: 04/2006 – 01/2009	12 Monate[o]	**primär:** Freiheit von systembezogenen Komplikationen, Reduktion von herzinsuffizienzbezogenen Ereignissen (Hospitalisierung, Aufsuchen einer Notaufnahme, dringende Arztbesuche) **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiale Mortalität, kardiale Dekompensation, Herzinfarkt, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thrombo-embolische Ereignisse, herzinsuffizienzbedingte Morbidität, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, herzinsuffizienzbedingte Hospita-lisierung, SUEs, gesundheits-bezogene Lebensqualität
SAVE-HM[p]	RCT, unverblindet, monozentrisch	36	Patienten mit implantiertem ICD	3 Monate nach Implantation	Österreich k. A.	26,3 ± 8,6 Monate[q]	**primär:** Kostenersparnis, Reduktion ambulanter Nachsorgetermine **sekundär:** Schlaganfall

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten-zahl (randomi-siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe-obachtungs-zeit	Relevante Endpunkte[a]
TELECART	RCT, unverblindet, multizentrisch	191	Patienten mit Indikation zur Implantation eines CRT-D	vor Implantation	Italien, Rekrutierung: 09/2010 – 09/2014	12 Monate	**primär:** Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung gesamt **sekundär:** Schlaganfall, abgegebene Schocks
TRUST	RCT, unverblindet, multizentrisch	1450	Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD	vor Implantation oder bis zu 45 Tage nach Implantation	USA (102 Z.), Rekrutierung: 11/2005 – 02/2008	15 Monate	**primär:** Anzahl Aggregatsnachsorgen in der Klinik, kombinierter Endpunkt aus: Gesamtmortalität, Schlaganfall und Ereignissen, die chirurgische Eingriffe erfordern **sekundär:** Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Schlaganfall, Hospitalisierung aus kardialen Gründen, Herztransplantation, SUE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Im Mittel lagen zwischen Implantation und Studieneinschluss 1,4 Jahre (Kontrollgruppe) bzw. 1,5 Jahre (Interventionsgruppe).

c: Vermutlich handelt es sich um Hospitalisierung aus kardialen Gründen; dies ist den Publikationen aber nicht mit absoluter Sicherheit zu entnehmen.

d: Geplant war eine Randomisierung von 300 Patienten bis 08/2011. Ende 2012 waren nur 163 Patienten randomisiert (54 % der geplanten Anzahl) und es wurde entschieden, die Patientenrekrutierung abzubrechen.

e: Nach Zustimmung der Ethikkommission zum klinischen Prüfplan Version 1.2 sollte die Studie ab 04/2012 um einen CRT-D-Arm mit 104 Patienten erweitert werden (erwartetes Studienende im 1. Quartal 2017). Die Publikation [30] und die vorliegende Zusammenfassung der Studienergebnisse [31] stellen eine Interimsanalyse dar (finale Analyse des ICD-Arms), sodass lediglich die Daten des ICD-Arms berichtet werden.

f: keine Angaben, wann die Randomisierung erfolgte, die Randomisierung war jedoch u. a. stratifiziert nach Zeit nach Implantation (≤ 6 Monate und > 6 Monate).

g: Die Studie MORE-CARE bestand aus 2 Phasen: Phase 2 schloss mit 917 Patienten deutlich mehr Patienten ein als Phase 1 (154 Patienten) und beobachtete diese länger nach (Phase 2: 24 Monate Nachbeobachtung, Phase 1: 12 Monate Nachbeobachtung). Da Phase 2 alle patientenrelevanten Endpunkte der Phase 1 berichtete, werden lediglich die Daten der Phase 2 dargestellt.

h: Ursprünglich sollte die Studie 1720 Patienten einschließen. Da die Patientenrekrutierung jedoch langsamer war als erwartet, wurde 07/2014 entschieden, die Patientenrekrutierung abzubrechen.

i: Aufgrund von zu langsamer Rekrutierung erfolgte im 1. Quartal 2011 eine Protokolländerung, nach der bereits eingeschlossene Patienten nach Zustimmung so lange in der Studie verbleiben konnten, bis der letzte Patient 18 Monate nachbeobachtet worden war.

j: keine Aufteilung in primäre und sekundäre Endpunkte

k: berichtet als Hospitalisierungen mit Bezug zur kardialen Erkrankung zu Baseline

l: Die geplante Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate. Da jedoch die Patienten der Kontrollgruppe nach 9 Monaten ebenfalls durch Telemonitoring überwacht wurden, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten zu 9 Monaten relevant.

m: Ursprünglich sollte die Studie 850 Patienten einschließen (nach einer Protokolländerung 1300 Patienten). Die Patientenrekrutierung wurde jedoch aufgrund einer erhöhten Rate an defekten Elektroden abgebrochen.

n: Nach einer Protokolländerung konnten in der REDUCEhf-Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Indikation zur Implantation eines hämodynamischen Überwachungssystems ohne ICD-Funktion hatten. Dies betraf jedoch nur 1 Patienten der Kontrollgruppe.

o: Zeitraum des randomisierten Vergleichs: 12 Monate

p: Die SAVE-HM-Studie besteht aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen (Modul A: Patienten mit Herzschrittmacher; Modul B: Patienten mit ICD). Lediglich die Indikation in Modul B entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass lediglich die Daten des Moduls B berichtet werden.

q: Es gibt keine Angaben zur geplanten Nachbeobachtungszeit. Die Angaben stellen die tatsächliche Nachbeobachtungszeit dar (vermutlich MW ± SD). Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 13,0 Monate, die maximale Nachbeobachtungszeit 41,5 Monate.

CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; PGA: Patient Global Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Z.: Zentren

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Al Khatib	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Implantation eines ICD oder CRT-D für eine gesicherte Indikation	k. A.
CONNECT	▪ De-novo-Implantation eines ICD oder CRT-D	▪ Alter < 18 Jahre ▪ Lebenserwartung ≤ 15 Monate ▪ vorherige Implantation eines ICD, CRT oder Herzschrittmachers ▪ permanentes Vorhofflimmern ▪ dauerhafte Behandlung mit Warfarin
CONNECT-OptiVol	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Implantation eines ICD oder CRT-D mit Telemonitoring (Austausch eines ICD war gestattet, falls das vorherige Aggregat keine Telemonitoring-Funktionalität hatte)	▪ permanentes Vorhofflimmern ▪ Lebenserwartung ≤ 15 Monate
ECOST	▪ Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines ICD	▪ NYHA-Klasse IV ▪ Alter < 18 Jahre ▪ jegliche Krankheit (außer der kardialen), die mit einer verringerten Überlebens-wahrscheinlichkeit während der Studienlaufzeit verbunden ist
effecT	▪ Indikation für ein CRT-D und ▫ (A) paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern innerhalb des letzten Jahres oder ▫ (B) paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation (Screening nach Studieneinschluss) ▪ optimierte Herzinsuffizienz-Medikation	▪ Alter < 18 Jahre ▪ permanentes Vorhofflimmern ▪ Kontraindikation für Antikoagulation ▪ Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Wochen ▪ akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 2 Monate ▪ herzchirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 2 Monate ▪ akute Myokarditis ▪ Lebenserwartung ≤ 12 Monate
EuroEco	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines Einkammer- oder Zweikammer-ICD	▪ Indikation für ein CRT
EVOLVO	▪ Implantiertes ICD oder CRT-D mit Telemonitoring-Funktionalität ▪ linksventrikuläre systolische Dysfunktion, LVEF ≤ 35 %	▪ Alter < 18 Jahre ▪ Lebenserwartung ≤ 12 Monate

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
IN-TIME	▪ Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D ▪ chronische Herzinsuffizienz (seit mindestens 3 Monaten) ▪ NYHA-Klasse II oder III seit 1 Monat vor Screening ▪ LVEF ≤ 35 % innerhalb 3 Monaten vor Screening ▪ Indikation zur Therapie mit Diuretika Folgende Kriterien mussten nach Ende der einmonatigen Run-in-Phase (vor Randomisierung) erfüllt sein: ▪ stabile optimale Medikationstherapie ▪ erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung an ≥ 80 % aller Tage (oder korrigierende Maßnahme ergriffen)	▪ Alter ≤ 18 Jahre ▪ unkontrollierter Bluthochdruck ▪ permanentes Vorhofflimmern ▪ Lebenserwartung < 1 Jahr ▪ restriktive, infiltrative oder hypertrophische Kardiomyopathie, konstriktive Perikarditis, akute Myokarditis Folgendes Kriterium durfte nach Ende der Run-in-Phase (vor Randomisierung) nicht erfüllt sein: ▪ akutes Koronarsyndrom, herzchirurgischer Eingriff oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Wochen
MORE-CARE	▪ Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D: ▫ LVEF ≤ 35 % ▫ NYHA-Klasse III-IV ▫ QRS-Komplex ≥ 120 ms ▫ optimierte medikamentöse Therapie	▪ Alter < 18 Jahre ▪ Lebenserwartung ≤ 1 Jahr ▪ vorherige Implantation eines CRT/CRT-D ▪ permanentes Vorhofflimmern / -flattern
OptiLink HF	▪ De-novo-Implantation oder Austausch eines ICD oder CRT-D ▪ stabile chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) seit mindestens 30 Tagen ▪ LVEF ≤ 35 % ▪ austherapiert mit oder maximal tolerierte Herzinsuffizienz-Medikationstherapie ▪ eins der folgenden Kriterien: ▫ mindestens eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie ▫ einmalige ambulante Gabe von Diuretika (oral oder intravenös) ▫ BNP > 400 pg/ml ▫ NT-proBNP > 450 pg/ml (bei Patienten < 50 Jahre); > 900 pg/ml (bei Patienten 50–75 Jahre); > 1800 pg/ml (bei Patienten > 75 Jahre) innerhalb 30 Tage nach Einschluss	▪ Lebenserwartung ≤ 18 Monate ▪ Herzinfarkt innerhalb 40 Tage vor Implantation ▪ Schlaganfall innerhalb 40 Tage vor Randomisierung ▪ herzchirurgischer Eingriff innerhalb 90 Tage vor Randomisierung
Osmera	▪ Indikation zur Implantation eines Einkammer- oder Zweikammer-ICD zur Primär- oder Sekundärprävention	▪ Indikation für ein CRT ▪ Lebenserwartung ≤ 1 Jahr

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
QUANTUM	▪ Indikation zur De-novo-Implantation eines ICD	▪ Alter < 18 Jahre ▪ Indikation zur CRT ▪ ICD-Implantation im Rahmen einer Austauschimplantation ▪ psychische Störungen, die psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung erforderten ▪ Lebenserwartung ≤ 1 Jahr
REDUCEhf[a]	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines Einkammer-ICD ▪ NYHA-Klasse II oder III ▪ Herzinsuffizienz-Diagnose mindestens 3 Monate vor Screening ▪ stabile, maximierte Herzinsuffizienz-Medikationstherapie seit mindestens 30 Tagen vor Baseline ▪ mindestens eins der folgenden Ereignisse innerhalb der 12 Monate vor Screening: ▫ herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung ▫ herzinsuffizienzbedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme oder herzinsuffizienzbedingter dringender Arztbesuch, das bzw. der eine intravenöse Therapie der Herzinsuffizienz erforderte	▪ vorherige Implantation eines Herzschrittmachers, Zweikammer-ICD, CRT oder CRT-D ▪ Indikation zur CRT oder für einen Herzschrittmacher ▪ Lebenserwartung ≤ 12 Monate ▪ Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina, akuter Herzinfarkt, aortokoronarer Bypass oder perkutaner koronarer Eingriff innerhalb der 40 Tage vor Screening ▪ kontinuierliche oder geplante intermittierende intravenöse Gabe von vasoaktiven und / oder positiv inotropen Substanzen ▪ primäre pulmonale arterielle Hypertonie ▪ erwartete Herztransplantation innerhalb der 12 Monate nach Implantation
SAVE-HM[b]	▪ implantiertes ICD ▪ Indikation für ein ICD beschränkt auf Primärprävention von plötzlichem Herztod bei Patienten mit chronischer, systolischer Herzinsuffizienz	k. A.
TELECART	▪ Indikation zur Implantation eines CRT-D ▪ chronische Herzinsuffizienz seit mindestens 3 Monaten ▪ NYHA-Klasse II oder III ▪ Linksschenkelblock ▪ LVEF < 35 %	▪ Alter < 18 oder > 75 Jahre ▪ vorherige Implantation eines ICD, CRT-D oder Herzschrittmachers ▪ vorheriger herzchirurgischer Eingriff ▪ Lebenserwartung ≤ 1 Jahr
TRUST	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Indikation zur Implantation eines ICD	▪ Abhängigkeit von Herzschrittmachern

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Nach einer Protokolländerung konnten in der REDUCEhf-Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Indikation zur Implantation eines hämodynamischen Überwachungssystems ohne ICD-Funktion hatten. Da diese nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen, werden lediglich die Einschlusskriterien der Patienten mit Indikation zur Implantation ICD dargestellt.

b: Die SAVE-HM-Studie besteht aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen (Modul A: Patienten mit Herzschrittmacher; Modul B: Patienten mit ICD). Lediglich die Indikation in Modul B entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass lediglich die Einschlusskriterien des Moduls B berichtet werden.

BNP: brain natriuretic peptide; CRT: Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisations-therapie); CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angaben; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNPW: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
Al Khatib										
Intervention	76	63 [54; 70][a]	28[b] / 72	k. A.	25 [20; 35][a]	▪ I: 20 ▪ II: 75 ▪ III: 5 ▪ IV: 0	▪ ICD: 83[c] ▪ CRT-D: 17[b]	k. A.	k. A.	3 (3,9[b])
Vergleich	75	63 [54–72][a]	27[b] / 73	k. A.	28 [20; 35][a]	▪ I: 20 ▪ II: 80 ▪ III: 0 ▪ IV: 0	▪ ICD: 80[c] ▪ CRT-D: 20[b]	k. A.	k. A.	2 (2,7[b])
CONNECT										
Intervention	1014	65,2 (12,4)	29,5 / 70,5	k. A.	28,6 (10,0)	▪ I: 3,9[d] ▪ II: 40,9[d] ▪ III: 48,5[d] ▪ IV: 1,5[d]	▪ ICD: 63,4[b] ▪ CRT-D: 36,4[b]	k. A.	63,3 / 36,7[b]	282 (27,8)[b]
Vergleich	983	64,9 (11,9)	28,3 / 71,7	k. A.	29,2 (10,3)	▪ I: 4,7[d] ▪ II: 39,5[d] ▪ III: 47,5[d] ▪ IV: 1,5[d]	▪ ICD: 64,1[b] ▪ CRT-D: 35,3[b]	k. A.	61,5 / 38,5[b]	292 (29,7)[b]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
Connect-OptiVol										
Intervention	87[e, f]	66,0 (12,0)	19,5[b] / 80,5	k. A.	32,7 (11,4)	▪ I: 14,9 ▪ II: 46,0 ▪ III: 36,8 ▪ IV: 1,1	▪ ICD: 49,4[b] ▪ CRT-D: 50,6	81,6	58,6 / 41,4[b]	k. A.
Vergleich	89[e, f]	65,9 (12,1)	25,8[b] / 74,2	k. A.	31,1 (10,2)	▪ I: 6,8 ▪ II: 45,5 ▪ III: 44,3 ▪ IV: 3,4	▪ ICD: 50,6[b] ▪ CRT-D: 49,4	87,6	43,8 / 56,2[b]	k. A.
ECOST										
Intervention	221[g]	62,0 (13,0)	12,7 / 87,3	k. A.	34,7 (13,0)	▪ I: 27,1[d] ▪ II: 62,9[d] ▪ III: 6,4[d]	▪ Einkammer-ICD: 72,9 ▪ Zweikammer-ICD: 27,1	53,8	k. A.	10 (4,5[b])
Vergleich	212[g]	61,2 (12,0)	10,8 / 89,2	k. A.	35,1 (13,6)	▪ I: 25,0[d] ▪ II: 60,8[d] ▪ III: 11,8[d]	▪ Einkammer-ICD: 66,5 ▪ Zweikammer-ICD: 33,5	53,3	k. A.	9 (4,2[b])

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
effecT						▪				
Intervention	88	68,7 (8,5)	24[b] / 76	27,6 (4,4)	27 (7)[b]	▪ I: 0 ▪ II: 8 ▪ III: 85 ▪ IV: 7	CRT-D: 100,0	k. A.	56 / 44	9 (10,2)[b]
Vergleich	75	67,3 (10)	21[b] / 79	27,6 (4,4)	26 (7)[b]	▪ I: 0 ▪ II:7 ▪ III: 89 ▪ IV: 4	CRT-D: 100,0	k. A.	53 / 47	6 (8,0)[b]
EuroEco										
Intervention	159[e, h]	62,0 (13,9)	22,0[b] / 78,0	k. A.	39,2 (14,8)	▪ I: 26,1 ▪ II: 38,7 ▪ III: 12,0 ▪ IV: 1,4 ▪ keine HI: 21,8	▪ Einkammer-ICD: 60,4 ▪ Zweikammer-ICD: 39,6	57,0	61,0 / 39,0[b]	16 (10,1)[b]
Vergleich	144[e, h]	62,9 (12,3)	16,7[b] / 83,3	k. A.	39,5 (15,6)	▪ I: 19,8 ▪ II: 43,5 ▪ III: 14,5 ▪ IV: 0,8 ▪ keine HI: 21,4	▪ Einkammer-ICD: 61,1 ▪ Zweikammer-ICD: 38,9	44,1	61,1 / 38,9[b]	24 (16,7)[b]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
EVOLVO										
Intervention	99	66 [60; 72][a]	18,2[b] / 81,8[b]	k. A.	31 [25; 35][a]	▪ I: 11,1[b] ▪ II: 71,7[b] ▪ III: 17,2[b]	▪ ICD: 5,1[b] ▪ CRT-D: 94,9[b]	87,9[b]	38,4[b] / 61,6[b]	3 (3,0[b])
Vergleich	101	69 [60; 73][a]	24,8[b] / 75,2[b]	k. A.	30 [25; 34][a]	▪ I: 12,9[b] ▪ II: 67,3[b] ▪ III: 19,8[b]	▪ ICD: 13,9[b] ▪ CRT-D:86,1[b]	94,1[b]	53,5[b] / 46,5[b]	6 (5,9[b])
IN-TIME										
Intervention	333	65,3 (9,3)	17,7 / 82,3	28 (4,4)	26 (6,5)	▪ II: 45,2 ▪ III: 54,8	▪ Zweikammer-ICD: 42,9 ▪ CRT-D: 57,1	79,6	70,0 / 30,0	20 (6,0[b])[i]
Vergleich	331	65,8 (9,6)	20,8 / 79,2	28,1 (4,7)	25,6 (6,6)	▪ II: 40,8 ▪ III: 59,2	▪ Zweikammer-ICD: 39,6 ▪ CRT-D: 60,4	78,5	68,0 / 32,0	25 (7,6[b])[i]
MORE-CARE (24 Monate)										
Intervention	437[e, j]	66 (11)	21,2[b] / 78,8	k. A.	27,3 (6,6)	▪ III / IV: 62,9	▪ CRT-D: 100,0	k. A.	42,8 / 57,2[b]	76 (17,4[b])[k]
Vergleich	428[e, j]	67 (10)	26,9[b] / 73,1	k. A.	27,4 (6,0)	▪ III / IV: 61,1	▪ CRT-D: 100,0	k. A.	45,3 / 54,7[b]	73 (17,1[b])[k]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
OptiLink-HF										
Intervention	505	66,1 (10,1)	22,8[b] / 77,2	28 (5)	26,7 (6,1)	▪ II: 19,6 ▪ III: 80,4	▪ Einkammer-ICD: 22,0 ▪ Zweikammer-ICD: 14,1 ▪ CRT-D: 64,0	85,0	54,3 / 45,7[b]	70 (13,9[b])[k]
Vergleich	497	66,4 (10,7)	17,7[b] / 82,3	28 (5)	26,7 (6,1)	▪ II: 19,1 ▪ III: 80,9	▪ Einkammer-ICD: 24,5 ▪ Zweikammer-ICD: 14,3 ▪ CRT-D: 61,2	85,7	54,5 / 45,5[b]	69 (13,9[b])[k]
Osmera										
Intervention	97	66 (11)	16,5 / 83,5	k. A.	41 (15)	▪ I: 20,6 ▪ II: 48,5 ▪ III: 20,6 ▪ IV: 10,3	▪ Einkammer-ICD: 89,7 ▪ Zweikammer-ICD: 10,3	39,2	9,3 / 90,7[b]	k. A.[l]
Vergleich	101	68 (12)	21,8 / 78,2	k. A.	39 (14)	▪ I: 18,8 ▪ II: 42,6 ▪ III: 27,7 ▪ IV: 10,9	▪ Einkammer-ICD: 75,2 ▪ Zweikammer-ICD: 24,8	36,6	11,7 / 88,3[b]	k. A.[l]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
QUANTUM										
Intervention	70	62,3 (12,1)	23[b] / 77	k. A.	33,2 (14,3)	▪ I: 16[m] ▪ II: 67[m] ▪ III: 17[m] ▪ IV: 0[m]	▪ Einkammer-ICD: 77 ▪ Zweikammer-ICD: 21 ▪ Dreikammer-ICD: 1	100,0	59 / 39	10 (14,3)
Vergleich	78	63,7 (11,0)	13[b] / 87	k. A.	30,5 (14,0)	▪ I: 18[n] ▪ II: 58[n] ▪ III: 24[n] ▪ IV: 0[n]	▪ Einkammer-ICD: 74 ▪ Zweikammer-ICD: 26	100,0	56 / 41	7 (9,0)
REDUCEhf										
Intervention	202	54,8 (14,7)	30 / 70	▪ ≤ 30: 52,5 %[b] ▪ > 30: 47,5 %[b]	22,6 (7,6)	▪ II: 53 ▪ III: 47	▪ ICD: 100,0	k. A.	45 / 55	15 (7,4)[b]
Vergleich	198[o]	54,7 (14,8)	33 / 67	▪ ≤ 30: 48,0 %[b] ▪ > 30: 52,0 %[b]	23,4 (7,5)	▪ II: 45 ▪ III: 55	▪ ICD: 100,0	k. A.	44 / 56	13 (6,6)[b]
SAVE-HM										
Intervention	18	62,1 (8,4)	16,7[b] / 83,3	k. A.	k. A.	k. A.	▪ ICD: 100,0[p]	100,0	k. A.	k. A.
Vergleich	18	63,3 (12,8)	11,1[b] / 88,9	k. A.	k. A.	k. A.	▪ ICD: 100,0[p]	100,0	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA-Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär-prävention, %	Koronare / ischämische Herz-erkrankung [ja / nein], %	Studien-abbrecher, n (%)
TELECART										
Intervention	89[e, q]	71,8 (8,5)	28,1[b] / 71,9	k. A.	k. A.	▪ II: 41,6[b] ▪ III: 58,4[b]	▪ Zweikammer-CRT-D: 100,0	k. A.	k. A.	2 (2[b])
Vergleich	94[e, q]	72,6 (5,7)	20,2[b] / 79,8	k. A.	k. A.	▪ II: 48,9[b] ▪ III: 51,1[b]	▪ Zweikammer-CRT-D: 100,0	k. A.	k. A.	6[b] (6[b])
TRUST										
Intervention	908[r]	63,3 (12,8)	28,0[b] / 72,0	k. A.	29,0 (10,7)	▪ I: 13,8 ▪ II: 55,9 ▪ III:29,7 ▪ IV:0,4	▪ Einkammer-ICD: 42,2[b] ▪ Zweikammer-ICD: 57,8	72,2	64,8 / 35,2[b]	184[b] (18,8[s])
Vergleich	431[r]	64,0 (12,1)	26,9[b] / 73,1	k. A.	28,5 (9,8)	▪ I: 8,4 ▪ II: 60,4 ▪ III:30,2 ▪ IV: 0,9	▪ Einkammer-ICD: 43,4[b] ▪ Zweikammer-ICD: 56,6	73,8	71,7 / 28,3[b]	125[b] (26,4[s])

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]
b: eigene Berechnung
c: In der Studie wurden am häufigsten Zweikammer-ICDs eingesetzt (> 90 %).
d: Die angegebenen Prozentzahlen addieren sich zu weniger als 100 %.
e: Anzahl ausgewertete Patienten
f: 2 randomisierte Patienten, die zeitnah zur Implantation aus der Studie ausschieden, nicht mit ausgewertet
g: Anzahl randomisierte Patienten ohne 40 Patienten, die zu Beginn der Studie aufgrund von defekten Elektroden ausgeschlossen wurden
h: 9 zusätzliche Patienten, von denen nach Randomisierung keine Daten vorlagen, nicht mit dargestellt
i: 23 Patienten wurden zusätzlich ausgeschlossen. Verteilung auf die beiden Behandlungsgruppen unklar.
j: zu 27 zusätzlichen, randomisierten Patienten der Kontrollgruppe und 25 zusätzlichen, randomisierten Patienten in der Interventionsgruppe, die entweder die Ein-/Ausschlusskriterien nicht erfüllten oder zu denen keine Einverständniserklärung vorlag, lagen keine Daten vor
k: widersprüchliche Angaben
l: 1 Patient der Interventionsgruppe und 3 Patienten der Kontrollgruppe waren Lost-to-Follow-up.
m: Im Interventionsarm lagen für 7 zusätzliche Patienten keine Informationen vor.
n: Im Kontrollarm lagen für insgesamt 4 zusätzliche Patienten keine Informationen vor.
o: Davon erhielt 1 Patient kein ICD, sondern ein implantiertes hämodynamisches Überwachungssystem.
p: Laut Publikation wurden insgesamt wurden 37 Einkammer-ICD und 1 Zweikammer-ICD implantiert (Widerspruch zu Anzahl randomisierter Patienten).
q: Angaben liegen von den 191 randomisierten nur für insgesamt 183 Patienten vor.
r: Angaben liegen von den 1450 randomisierten Patienten nur für insgesamt 1339 Patienten vor. 111 Patienten beendeten die Studie vor dem ersten Follow-up aus folgenden Gründen: Tod (Interventionsgruppe: 16; Kontrollgruppe: 5), Abbruch (Interventionsgruppe: 31; Kontrollgruppe: 14), Lost-to-Follow-up (Interventionsgruppe: 19; Kontrollgruppe: 20), andere (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 3)
s: Prozentzahl bezogen auf alle randomisierten Patienten (977 Patienten in der Interventionsgruppe und 473 in der Kontrollgruppe) (eigene Berechnung)

BMI: Body-Mass-Index; CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); HI: Herzinsuffizienz; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angaben; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich
Al Khatib	**Implantat** ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ Übermittlung durch Patienten ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ Übertragung der Daten alle 3 Monate ▪ übermittelte Daten wurden innerhalb von 2 Werktagen überprüft und eine Kontaktierung des Patienten erfolgte nur, wenn eine weitere Beurteilung erforderlich war ▪ dringende Fälle wurden überprüft, sobald die Daten empfangen wurden[a]	
	ambulante Nachsorge ▪ nach 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge (aus aggregatstechnischen Gründen) möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge (aus aggregatstechnischen Gründen) möglich
CONNECT	**Implantat** ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ zu geplanten Zeitpunkten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten ▪ zusätzlicher telefonischer Kontakt innerhalb von 7 Tagen ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Warnsignale sollten ambulant reaktiviert werden (sonst kein Wiederauslösen möglich) ▪ Die Zentren durften die Benachrichtigungen zu Warnsignalen auf die Geschäftszeiten einschränken ▪ mindestens einmal täglich sollte geprüft werden, ob Daten übermittelt wurden	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	ambulante Nachsorge ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ nach 15 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
CONNECT-OptiVol	**Implantat** Zweikammer-ICD oder -CRT-D (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** Zweikammer-ICD oder -CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ Übermittlung von Daten alle 3 Monate ▪ Kontaktierung des Patienten innerhalb 7 Tagen nach Datenübermittlung ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern (inkl. intrathorakalen Impedanzwerten) und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Übermittlungen wurden innerhalb der Geschäftszeiten (montags bis freitags zwischen 8 Uhr und 16 Uhr) bearbeitet ▪ präspezifiziertes Patientenmanagement für Warnsignale	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	ambulante Nachsorge ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ nach 15 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
ECOST	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche Trend-Übermittlungen ▪ regelmäßige Analyse der übermittelten Trenddaten ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen und falls an mehr als 7 Tagen keine Daten übermittelt wurden ▪ E-Mail-Benachrichtigung des behandelnden Arztes, Überprüfung des Warnsignals durch den Arzt während der Arbeitszeit ▪ Je nach Art des Ereignisses verpflichtender zusätzlicher Nachsorge-Termin	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ Warnsignal bei geringem Batteriestatus und falls an mehr als 7 Tagen keine Daten übermittelt wurden[b]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	ambulante Nachsorge ▪ zu Monat 1-3, 15 und 27 ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ zu Monat 1-3, 9, 15, 21 und 27 ▪ zusätzliche (begründete) Nachsorge möglich
effecT	**Implantat** CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ kontinuierliche, tägliche Datenübertragung ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen und falls an mehr als 3 Tagen keine Daten übermittelt wurden ▪ die Überprüfung von übertragenen Ereignisdaten hatte innerhalb von 2 Werktagen zu erfolgen ▪ die Patienten wurden beim Auftreten eines Warnsignals kontaktiert	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ E-Mail an Prüfarzt bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen und falls an mehr als 3 Tagen keine Daten übermittelt wurden
	ambulante Nachsorge ▪ nach 1, 3, 6 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ nach 1, 3, 6 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
EuroEco	**Implantat** Einkammer- oder Zweikammer-ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** Einkammer- oder Zweikammer-ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche, kontinuierliche Datenübermittlung ▪ Trenddaten sollten alle 3 Monate überprüft werden ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen und falls keine Daten übermittelt wurden (Intervall individuell anpassbar) ▪ Nach Benachrichtigung über ein Ereignis sollten die Daten schnellstmöglich während der Geschäftszeiten überprüft werden ▪ Reaktion auf Warnsignale nach Maßgabe des Prüfarztes	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	ambulante Nachsorge ▪ innerhalb der ersten 6 Wochen ▪ nach 12 und 24 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorgetermine, die vom Patienten oder behandelnden Arzt initiiert wurden, waren jederzeit möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ innerhalb der ersten 6 Wochen ▪ nach 12 und 24 Monaten ▪ weitere geplante Nachsorgetermine je nach klinischer Routine des Arztes ▪ Zusätzliche Nachsorgetermine, die vom Patienten oder behandelnden Arzt initiiert wurden, waren jederzeit möglich
EVOLVO	**Implantat** ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ Übertragung der Daten alle 4 Monate ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern (inkl. intrathorakaler Impedanzwerte) (ohne akustisches Warnsignal) und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen (mit akustischem Warnsignal) ▪ Die Zentren durften den Empfang von Warnsignal-Benachrichtigungen auf die Geschäftszeiten einschränken ▪ Mindestens einmal täglich sollte geprüft werden, ob Daten übermittelt wurden ▪ Übermittelte Daten wurden per Telefon weiter abgeklärt	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ akustisches Warnsignal bei klinischen Warnsignalen (inkl. intrathorakalen Impedanzwerten) und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	ambulante Nachsorge ▪ nach 8 und nach 16 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ alle 4 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
IN-TIME	**Implantat** ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche Übermittlung von Daten ▪ Überprüfung der Trenddaten mindestens wöchentlich durch zentrale Überwachungseinheit, je nach klinischer Routine durch den Prüfarzt ***akute Übermittlungen*** ▪ sofortige Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Der behandelnde Arzt erhielt bei Warnsignalen ein Fax, eine E-Mail oder eine SMS und kontaktierte den Patienten am selben Tag telefonisch (standardisiertes Interview) ▪ Reaktion nach Maßgabe des Prüfarztes ▪ an Werktagen tägliche Überprüfung von Warnsignalen durch eine zentrale Überwachungseinheit ***zentrale Überwachungseinheit*** ▪ bei Warnsignalen / vorher festgelegten Trendnachrichten: Kontaktierung des behandelnden Arztes innerhalb von 1 Stunde ▪ Rückmeldung an zentrale Überwachungseinheit innerhalb von 48 Stunden, sonst erneute Kontaktierung des Prüfzentrums	
	ambulante Nachsorge ▪ 12 Monate nach Randomisierung ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ 12 Monate nach Randomisierung ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
MORE-CARE	**Implantat** ▪ CRT-D (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** ▪ CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ zu Monat 4 und Monat 12 ▪ Übermittlungen für weitere Fernnachsorgen möglich ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern (inkl. intrathorakaler Impedanzwerte) und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Bestimmte Warnsignale mussten ambulant re-aktiviert werden (sonst kein Wiederauslösen möglich) ▪ präspezifiziertes Patientenmanagement für bestimmte Warnsignale ▪ Der behandelnde Arzt durfte die Benachrichtigungen zu Warnsignalen auf die Arbeitszeit einschränken, sollte aber möglichst täglich die Webseite bzgl. Übertragungen überprüfen	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	ambulante Nachsorge ▪ zu Baseline und Monat 8 ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ zu Baseline, dann alle 4 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
OptiLink HF	**Implantat** ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ alle 6 Monate[c] ▪ Übermittlungen für weitere Fernnachsorgen möglich ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern (inkl. intrathorakaler Impedanzwerte) und zu Aggregats-/ Elektrodenfehlfunktionen ▪ Akustische Warnsignale zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen und zu klinischen Warnsignalen waren aktiviert (nicht jedoch zu intrathorakalen Impedanzwerten) ▪ bei Warnsignalen zu intrathorakalen Impedanzwerten: Benachrichtigung des Arztes per Textnachricht; telefonische Kontaktierung des Patienten innerhalb von 2 Arbeitstagen (standardisiertes Interview), bis zu 3 weitere Fernnachsorgen mit manueller Datenübermittlung durch Patienten	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ akustische Warnsignale zu klinischen Parametern (nicht jedoch zu intrathorakalen Impedanzwerten) und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	ambulante Nachsorge ▪ keine geplant[c] ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ alle 6 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
Osmera	**Implantat** ▪ ICD mit Telemonitoring-Funktionalität (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ ICD ohne Telemonitoring-Funktionalität (entweder Aggregat von BIOTRONIK mit inaktivierter Telemonitoring-Funktionalität oder Aggregat eines anderen Herstellers)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche Übermittlung von Daten[d] ▪ Falls keine Warnsignale übermittelt wurden, wurde monatlich ein intrakardiales EKG beurteilt ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden¬fehlfunktionen ▪ an Werktagen während der Geschäftszeiten tägliche Überwachung der übermittelten Warnsignale ▪ Falls nötig, wurde der Patient (oder bei Nichterreichen sein Arzt) telefonisch kontaktiert	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ Akustische Warnsignale waren aktiviert (falls vom Aggregat unterstützt)
	ambulante Nachsorge ▪ nach 1 Monat, dann alle 12 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ nach 1 Monat, dann alle 3 bzw. 6 Monate nach aktuellen Empfehlungen ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
QUANTUM	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche Übermittlung von Daten zu Aggregatsstatus und klinischen Parametern ▪ Analyse der übertragenen Daten im Rahmen der Sprechzeiten des Arztes ***akute Übermittlungen*** ▪ bei Vorliegen bestimmter vom Arzt ausgewählter Ereignisse sofortige Zusendung der wichtigsten Informationen als Fax an den Arzt ▪ telefonische Kontaktierung des Patienten, falls aufgrund der übermittelten Daten eine zusätzliche ambulante Nachsorge nötig erscheint	
	ambulante Nachsorge ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
REDUCEhf	**Implantat**[e] ▪ Kombination aus ICD und hämodynamischem Überwachungssystem (Aggregat von Medtronic)	**Implantat** ▪ Kombination aus ICD und hämodynamischem Überwachungssystem (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ Übermittlung durch Patienten ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ mindestens wöchentliche Übermittlung von hämodynamischen Daten (Daten zu Arrhythmien konnten nur ambulant ausgelesen werden) ▪ mindestens wöchentliche Überprüfung durch Prüfarzt mit präspezifiziertem Patientenmanagement (ggf. standardisierte Telefonanrufe zur Abfrage von Symptomen) ▪ Bei einem Schock sollte der Patient innerhalb von 24 Stunden erneut Daten übertragen und den Prüfarzt kontaktieren ▪ telefonische Kontaktierung des Patienten, falls Daten nicht wöchentlich übertragen wurden ***akute Übermittlungen*** ▪ unklar, ob akustisches Warnsignal bei Aggregatsfehlfunktionen erfolgte	**Spezifika der Vergleichsintervention** ▪ mindestens wöchentliche Übermittlung durch Patienten, der Prüfarzt konnte jedoch nicht auf die Daten zugreifen ▪ telefonische Kontaktierung des Patienten, falls Daten nicht wöchentlich übertragen wurden ▪ regelmäßige, standardisierte Telefonanrufe zur Abfrage von Symptomen ▪ unklar, ob akustisches Warnsignal bei Aggregatsfehlfunktionen erfolgte
	ambulante Nachsorge ▪ nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	**ambulante Nachsorge** ▪ nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
SAVE-HM[f]	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung[g] ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche Datenübertragung ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen ▪ Warnsignale erhielten die Prüfärzte via Fax oder E-Mail ▪ Warnsignale wurden täglich während der Öffnungszeit der Klinik überprüft	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	ambulante Nachsorge ▪ nach 12 Monaten ▪ Weitere Nachsorgetermine fanden auf Nachfrage des Patienten oder des behandelnden Arztes statt oder aufgrund prädefinierter Ereignisse, die durch das Telemonitoring entdeckt wurden.	**ambulante Nachsorge** ▪ alle 6 Monate
TELECART	**Implantat** ▪ CRT-D mit Telemonitoring-Funktionalität (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ CRT-D ohne Telemonitoring-Funktionalität (Aggregat von Boston Scientific, St. Jude Medical oder Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***akute Übermittlungen*** ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen ▪ Übermittelte Daten wurden vom Prüfarzt je nach klinischer Routine überwacht ▪ Kontaktierung des Patienten mithilfe von standardisiertem Telefonat gefolgt von klinischer Untersuchung ▪ Reaktion nach Maßgabe des Prüfarztes ▪ parallele Überwachung der übermittelten Daten durch zentrale Überwachungseinheit ***zentrale Überwachungseinheit*** ▪ bei prädefinierten Ereignissen: redundante Weiterleitung dieses Ereignisses an den behandelnden Arzt (an Werktagen) ▪ Behandelnder Arzt musste Erhalt der Nachricht innerhalb von 48 Stunden bestätigen	
	ambulante Nachsorge ▪ zu Monat 1, 3, 6 und 12 nach Implantation	**ambulante Nachsorge** ▪ zu Monat 1, 3, 6 und 12 nach Implantation

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
TRUST	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	**Implantat** ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ***Übermittlungen statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)*** ▪ Übertragung der Daten zu Monat 6, 9 und 12 ***routinemäßige Übermittlungen*** ▪ tägliche Datenübertragung ▪ Generierung von TrenddDaten ***akute Übermittlungen*** ▪ sofortige Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen und falls an mehr als 3 Tagen keine Daten übermittelt wurden ▪ Warnsignale sollten umgehend überprüft werden	
	ambulante Nachsorge ▪ nach 3 und nach 15 Monaten ▪ Bei Warnsignalen oder bei Beschwerden des Patienten war ein zusätzlicher Nachsorgetermin möglich, zunächst sollte jedoch eine telemedizinische Nachsorge erfolgen	**ambulante Nachsorge** ▪ alle 3 Monate ▪ unplanmäßige weitere Nachsorgetermine möglich

Akute Übermittlung: Warnsignal, das beim Vorliegen bestimmter Kriterien sofort an den Prüfarzt übertragen wurde; routinemäßige Übermittlung: regelmäßige Datenübertragung (z. B. täglich oder wöchentlich), die routinemäßig erfolgte und beispielsweise hinsichtlich Trendentwicklungen ausgewertet wurde; Übermittlung statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge): Datenübertragung, die zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) eine ambulante Nachsorge ersetzen sollte*; Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Laut Publikation wurde zwischen dringenden Fällen und nicht dringenden Fällen unterschieden. Es bleibt unklar, ob in dringenden Fällen eine zusätzliche Datenübertragung (zur regulären Datenübertragung alle 3 Monate) erfolgte.

b: Es ist unklar, ob der behandelnde Arzt bei einem Warnsignal in der Kontrollgruppe ebenfalls eine E-Mail erhielt. In beiden Armen war die Telemonitoring-Funktion aktiviert, der Arzt konnte jedoch lediglich auf die Telemonitoringdaten der Interventionsgruppe zugreifen.

c: Es gibt widersprüchliche Angaben dazu, ob geplante Fernnachsorgen auch ambulant erfolgen konnten.

d: Es ist unklar, ob auch routinemäßige Übermittlungen täglich überwacht wurden und z. B. Trend-Auswertungen erfolgten.

e: Nach einer Protokolländerung konnten in der REDUCEhf-Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Indikation zur Implantation eines hämodynamischen Überwachungssystems ohne ICD-Funktion hatten. Da diese nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen, wird nur der ICD-Arm dargestellt.

f: Die SAVE-HM-Studie besteht aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen (Modul A: Patienten mit Herzschrittmacher; Modul B: Patienten mit ICD). Lediglich die Indikation in Modul B entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass lediglich die Daten des Moduls B berichtet werden.

g: unklar, ob automatische Übermittlung oder durch Patienten (da jedoch Warnsignale übermittelt wurden, ist von automatischer Übermittlung auszugehen).

CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)

Tabelle 17: Übersicht der Telemonitoring-Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	**Übermittlung statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge)**	**Routinemäßige Übermittlung**	**Akute Übermittlung**		**Übertragungsart**		**Zentrale Überwachungs-einheit**
			Warnsignal zu klinischen Parametern	**Warnsignal zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen**	**Auto-matisch**	**Nur durch Patienten**	
Al Khatib	x[a]	--	--	--	--	x	--
CONNECT	x	--	x	x[b]	x	--	--
ConnectOptiVol	x	--	x	x	x	--	--
ECOST	--	x	x	x	x	--	--
effecT	--	x	x	x	x	--	--
EuroEco	--	x	x	x	x	--	--
EVOLVO	x	--	x	x	x	--	--
IN-TIME	--	x	x	x	x	--	x
MORE-CARE	x	--	x	x[b]	x	--	--
OptiLink HF	x[c]	--	x[b]	x[b]	x	--	--
Osmera	--	x	x	x	x	--	--
QUANTUM	--	x	k. A.[d]	k. A.[d]	x	--	--
REDUCEhf	--	x[f]	--	--[g]	--	x	--
SAVE-HM	--	x	x	x	x[h]	--	--
TELECART	--	--	x	x	x	--	x
TRUST	x	x	x	x	x	--	--

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht der Telemonitoring-Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

--: nicht zutreffend; akute Übermittlung: Warnsignal, das beim Vorliegen bestimmter Kriterien sofort an den Prüfarzt übertragen wurde; routinemäßige Übermittlung: regelmäßige Datenübertragung (z. B. täglich oder wöchentlich), die routinemäßig erfolgte und beispielsweise hinsichtlich Trendentwicklungen ausgewertet wurde; Übermittlung statt ambulanter Nachsorge (Fernnachsorge): Datenübertragung, die zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) eine ambulante Nachsorge ersetzen sollte; x: zutreffend*; Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Es ist unklar, ob in dringenden Fällen eine zusätzliche Datenübertragung (zur regulären Datenübertragung alle 3 Monate) erfolgte.

b: zusätzlich akustische Warnsignale

c: Es gibt widersprüchliche Angaben dazu, ob geplante Fernnachsorgen auch ambulant erfolgen konnten.

d: lediglich Angabe, dass bei Vorliegen bestimmter vom Arzt ausgewählter Ereignisse sofortige Zusendung der wichtigsten Informationen als Fax an den Arzt erfolgte

f: Bei einem vom Aggregat ausgelösten Schock sollte der Patient eine zusätzliche Datenübertragung auslösen.

g: Es ist unklar, ob bei allen Patienten ein akustisches Warnsignal bei Aggregatsfehlfunktionen aktiviert war.

h: unklar, ob automatische Übermittlung oder durch Patienten (da jedoch Warnsignale übermittelt wurden, ist von automatischer Übermittlung auszugehen)

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Al Khatib	unklar	ja	nein	nein	unklar[a]	nein[b]	hoch
CONNECT	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
ConnectOptiVol	unklar	ja	nein	nein	nein[c]	ja	hoch
ECOST	unklar	ja	nein	nein	unklar[d]	ja	hoch
effecT	unklar	unklar	ja[e]	nein	unklar[d]	ja	hoch
EuroEco	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
EVOLVO	unklar	ja	nein	nein	nein[d]	ja	hoch
IN-TIME	ja	ja	nein	nein	nein[f]	nein[g]	hoch
MORE-CARE	ja	ja	nein	nein	nein[c]	nein[g]	hoch
OptiLink HF	ja	ja	nein	nein	nein[c]	ja	hoch
Osmera	unklar	ja	nein	nein	unklar[h]	ja	hoch
QUANTUM	unklar	unklar	nein	nein	unklar[i]	ja	hoch
REDUCEhf	ja	ja	ja	nein	ja	nein[j]	hoch
SAVE-HM	ja	unklar	nein	nein	unklar[k]	nein[l]	hoch
TELECART	ja	ja	unklar	nein	unklar[m]	ja	hoch
TRUST	unklar	ja	nein	nein	nein[n]	ja	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: keine Fallzahlplanung berichtet
b: intransparenter Patientenfluss, unklare Auswertung der Daten zu Lebensqualität
c: Erhebung der Daten zu Lebensqualität und zu SUE geplant, aber unzureichend bzw. gar nicht berichtet
d: Erhebung der Daten zu Lebensqualität geplant, aber unzureichend bzw. gar nicht berichtet
e: unklar, wie lange Verblindung für alle Patienten aufrechterhalten werden konnte
f: ungeplante Interimsanalyse, die zu einer Erhöhung der Fallzahl führte
g: intransparenter Patientenfluss
h: keine Angaben zur Fallzahlplanung, zum Patientenfluss, zu vorab geplanten Endpunkten und zu vorab geplanter Beobachtungsdauer
i: geänderte Auswertung der fehlenden Werte (vermutlich nach Interimsanalyse festgelegt)
j: zusätzliche Telefonbetreuung in Kontrollgruppe
k: keine Angaben zur Fallzahlplanung und zu vorab geplanten Endpunkten
l: widersprüchliche Angaben z. B. zu Patientenzahlen
m: keine Fallzahlplanung berichtet
n: unerklärt ca. 50 % mehr Patienten eingeschlossen als ursprünglich geplant

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Mortalität

Im Folgenden werden für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität zunächst separat die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit, eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse und, sofern möglich, deren metaanalytische Zusammenfassung dargestellt. Im Anschluss erfolgt eine zusammenfassende Nutzenaussage.

A3.3.1.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
ConnectOptiVol	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EVOLVO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
QUANTUM	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
TRUST	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Dabei ist zu beachten, dass sich eine fehlende Verblindung von Patient und behandelnden Personen (siehe Tabelle 18) nicht auf Mortalitätsendpunkte auswirkt.

ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität wurden in allen Studien bis auf SAVE-HM berichtet.

Tabelle 20: Ergebnisse – Gesamtmortalität

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Al Khatib					
12 Monate	76	4 (5)	75	3 (4)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
CONNECT					
15 Monate	1014	62 (6,1)	983	58 (5,9)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
ConnectOptiVol					
15 Monate	87	8 (9,2[a])	89	6 (6,7[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
ECOST					
27 Monate	211	20 (9,5)	203	20 (9,9)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
effecT					
12 Monate	88	9 (10,2[a])	75	6 (8,0[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
EuroEco					
24 Monate	159	13 (8,2[a])	144	9 (6,3[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
EVOLVO					
16 Monate	99	7 (7,1[a])	101	8 (7,9[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
IN-TIME					
12 Monate	333	10 (3,0)	331	27 (8,1)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
MORE-CARE					
24 Monate	437	40 (9,2)	428	34 (7,9)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
OptiLink HF					
18 Monate	505[b]	59 (11,7)	497[b]	63 (12,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
Osmera					
36 Monate	97	29 (29,9)	101	28 (27,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
QUANTUM					
9 Monate	70	2 (2,9[a])	78	2 (2,6[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
REDUCEhf					
12 Monate	202	7 (3,5[a])	198	9 (4,5[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
TELECART					
12 Monate	89	7 (7,9)	94	8 (8,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
TRUST					
15 Monate	977	52 (5,3)	473	26 (5,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie. a: eigene Berechnung der Prozentangaben b: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Metaanalysen

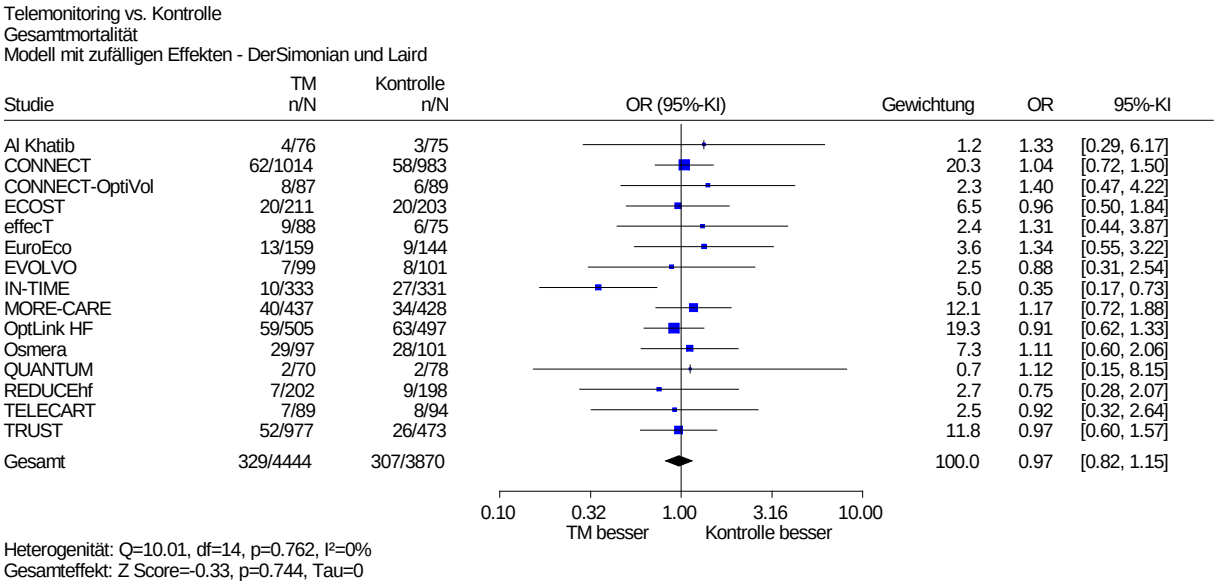

Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zur Gesamtmortalität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,97 (95 %-KI [0,82; 1,15]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz) lagen keine Daten vor.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Krankheitsschwere, Indikation für Aggregat, automatisches Telemonitoring, zentrale Überwachungseinheit sowie Fernnachsorge lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt.

Lediglich für das Subgruppenmerkmal zentrale Überwachungseinheit ergab sich ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen. Aufgrund von zu großer Heterogenität wurden die Ergebnisse der beiden Studien mit zentraler Überwachungseinheit nicht metaanalytisch zusammengefasst, die Effekte sind zusätzlich nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings in dieser Subgruppe. Das Ergebnis der Metaanalyse der Studien ohne zentrale Überwachungseinheit war nicht statistisch signifikant. Das Odds Ratio lag bei 1,03 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,87; 1,22] (siehe Abbildung 3). Da die Ergebnisse der Subgruppenanalyse somit dem Ergebnis auf Gesamtstudienebene nicht widersprachen, wurde das Ergebnis auf Gesamtstudienebene für die Nutzenaussage herangezogen.

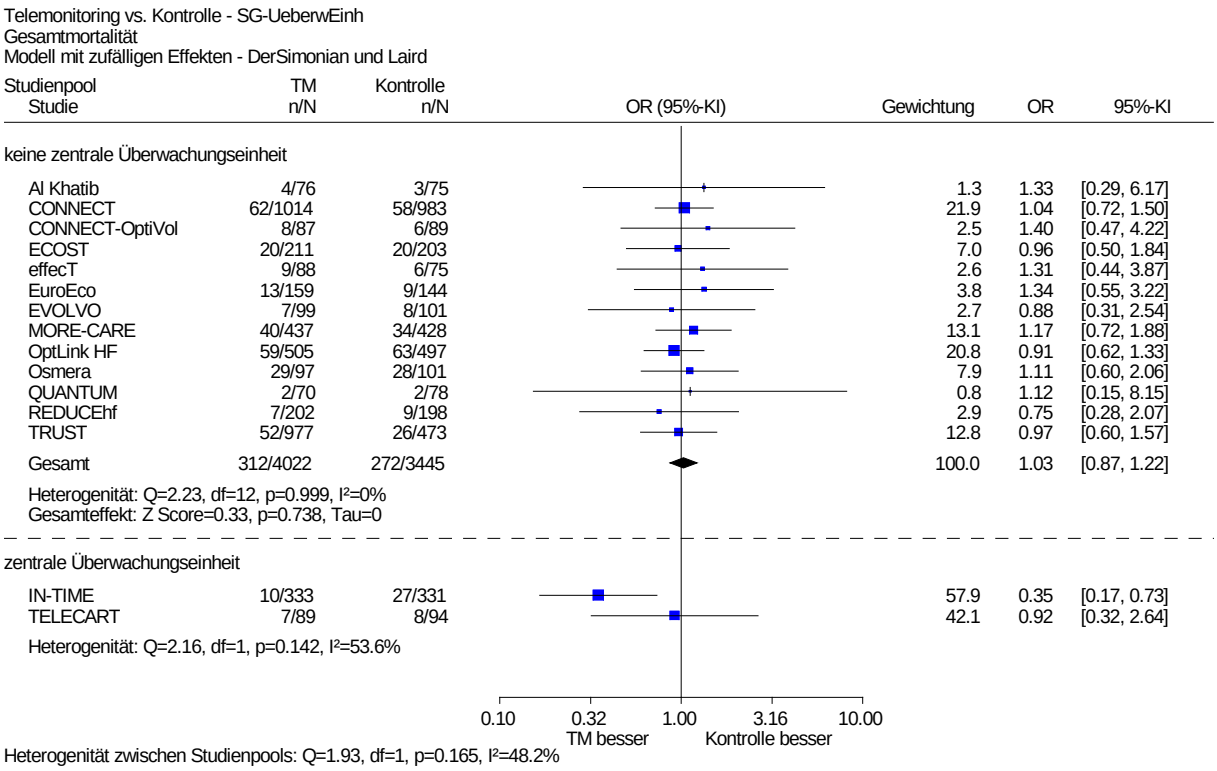

Abbildung 3: Gesamtmortalität – Subgruppenanalyse zentrale Überwachungseinheit

A3.3.1.2 Kardiovaskuläre Mortalität

Wie bereits in Abschnitt A2.2 dargestellt, wurden für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität auch die Ergebnisse zur kardialen Mortalität herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT[b]	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
ConnectOptiVol[b]	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ECOST[b]	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	nein[c]	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM[b]	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART[b]	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
TRUST[b]	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Dabei ist zu beachten, dass sich eine fehlende Verblindung von Patient und behandelnden Personen (siehe Tabelle 18) nicht auf Mortalitätsendpunkte auswirkt.

b: kardiale Mortalität; hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse

c: Endpunkt post hoc definiert

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität wurden in den Studien effecT, IN-TIME, MORE-CARE, OptiLink HF und REDUCEhf berichtet.

Tabelle 22: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
effecT					
12 Monate	88	7 (8,0[a])	75	6 (8,0[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
IN-TIME					
12 Monate	333	8 (2,4[a])	331	21 (6,3[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
MORE-CARE					
24 Monate	437	k. A.[b]	428	k. A.[b]	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
OptiLink HF					
18 Monate	505[c]	46 (9,1)	497[c]	48 (9,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
REDUCEhf					
12 Monate	202	3[d] (1,5[a])	198	6[d] (3,0[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: eigene Berechnung der Prozentangaben

b: Kaplan-Meier-Schätzung zum Zeitpunkt 24 Monate in der Interventionsgruppe 8,2 % [5,7 %; 11,7 %] und der Kontrollgruppe 7,8 % [5,4 %; 11,1 %], p-Wert log-Rank-Test: 0,87

c: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate.

d: eigene Berechnung (zusammengesetzt aus kardialen, vaskulären sowie herzinsuffizienzbedingten Toden)

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet

Ergebnisse zu kardialer Mortalität wurden in den Studien CONNECT, ConnectOptiVol, ECOST, QUANTUM, REDUCEhf, TELECART und TRUST berichtet.

Tabelle 23: Ergebnisse – kardiale Mortalität

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
CONNECT					
15 Monate	1014	36[a,b] (3,6[c])	983	42[a,b] (4,3[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
ConnectOptiVol					
15 Monate	87	4[a,d] (4,6[c])	89	4[a] (4,5[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
ECOST					
27 Monate	211	10[e,f] (4,7[c])	203	10[e,f] (4,9[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
QUANTUM					
9 Monate	70	1[g] (1,4[c])	78	2 (2,6[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
REDUCEhf[h]					
12 Monate	202	1 (0,5[c])	198	3 (1,5[c])	n. b.
TELECART					
12 Monate	89	3 (3,4)	94	5 (5,3)	s. Metaanalyse (Abbildung 4)
TRUST					
12 Monate	908[i]	9[j] (1,0[c])	431[i]	7[j] (1,6[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 4)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: zusammengesetzt aus plötzlichen kardialen sowie nicht plötzlichen kardialen Toden
b: ohne 4 Patienten in Interventionsgruppe und 2 Patienten in Kontrollgruppe, deren Todesursache nicht bekannt war
c: eigene Berechnung der Prozentangaben
d: ohne 3 Patienten in Interventionsgruppe, deren Todesursache nicht bekannt war
e: eigene Berechnung (zusammengesetzt aus Tod durch Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, ventrikuläre Tachyarrhythmie)
f: ohne 2 Patienten in Interventionsgruppe und 2 Patienten in Kontrollgruppe, deren Todesursache nicht bekannt war
g: Für 1 zusätzlichen Patienten in der Interventionsgruppe war die Todesursache unbekannt.
h: Aus der Studie REDUCEhf gingen die Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität in die Metaanalyse ein.
i: Von den 1450 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 1339 ausgewertet. 111 Patienten beendeten die Studie vor dem ersten Follow-up aus den folgenden Gründen: Tod (Interventionsgruppe: 16; Kontrollgruppe: 5), Widerruf der Einwilligungserklärung (Interventionsgruppe: 31; Kontrollgruppe: 14), Lost-to-Follow-up (Interventionsgruppe: 19; Kontrollgruppe: 20), andere (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 3)
j: Bei weiteren 8 Patienten in der Interventionsgruppe und weiteren 6 Patienten in der Kontrollgruppe war die Todesursache nicht bekannt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; s.: siehe

Metaanalysen

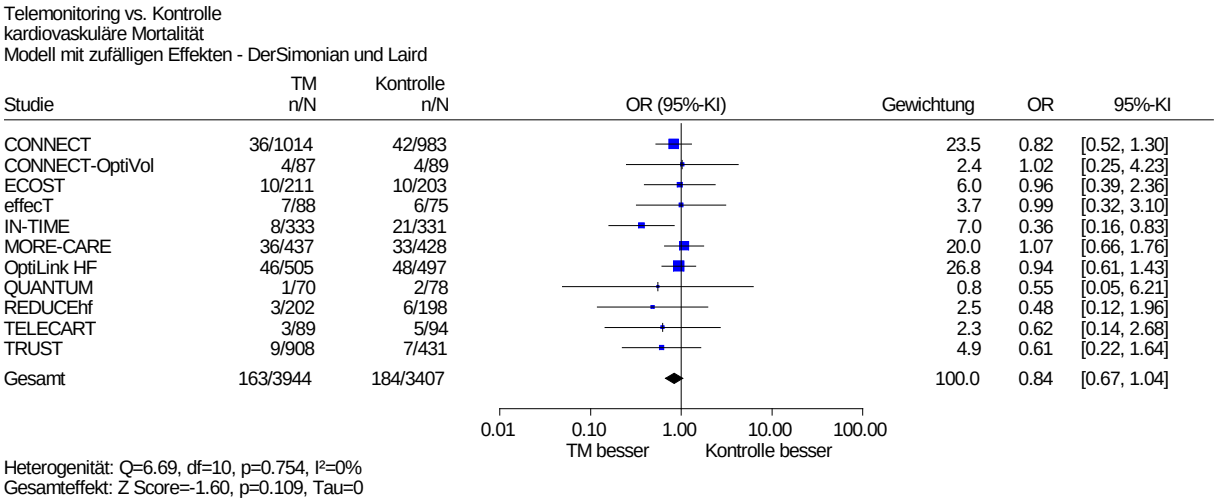

Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zur kardiovaskulären Mortalität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,84 (95 %-KI [0,67; 1,04]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz) lagen keine Daten vor.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Krankheitsschwere, Indikation für Aggregat, automatisches Telemonitoring, zentrale Überwachungseinheit sowie Fernnachsorge lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt.

Dabei ergab sich für das Subgruppenmerkmal Fernnachsorge ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen. Das Ergebnis der Metaanalyse der Studien ohne Fernnachsorge (mit ambulantem Follow-up) war statistisch signifikant. Das Odds Ratio lag bei 0,53 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,30; 0,91] (siehe Abbildung 5).

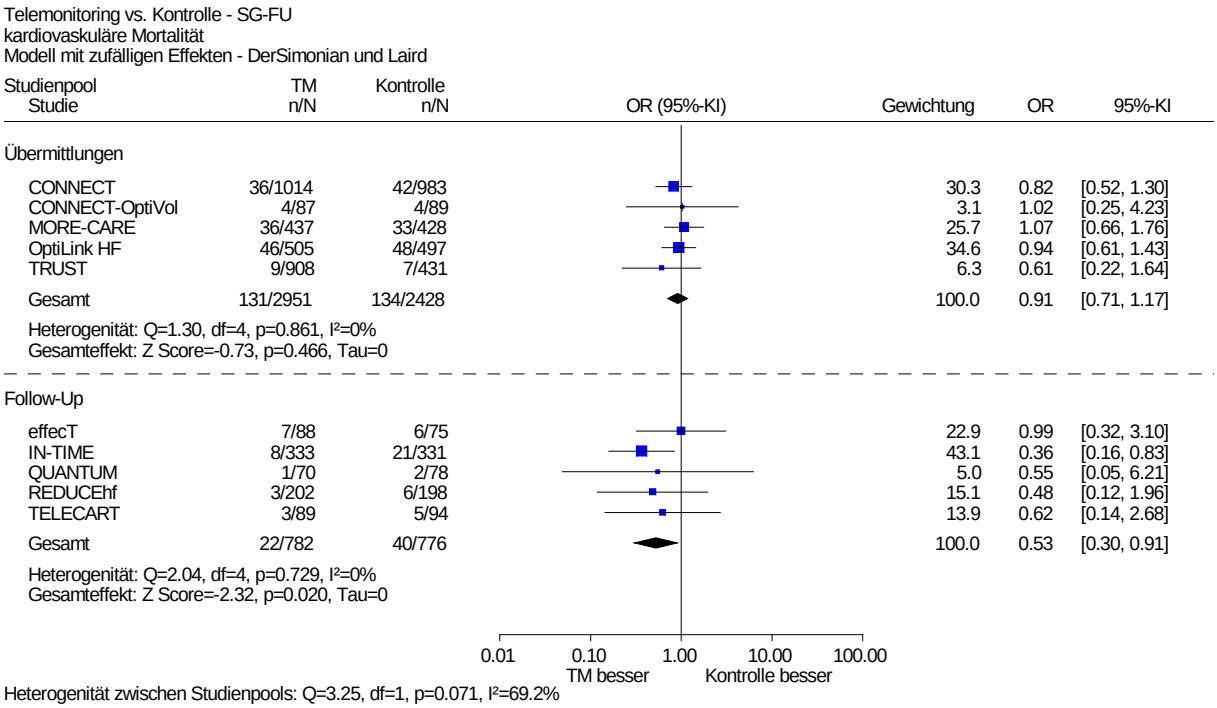

Abbildung 5: Kardiovaskuläre Mortalität – Subgruppenanalyse Fernnachsorge

Auch für das Subgruppenmerkmal zentrale Überwachungseinheit ergab sich ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Gruppen. Das Ergebnis der Metaanalyse der Studien mit zentraler Überwachungseinheit war statistisch signifikant. Das Odds Ratio lag bei 0,41 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,20; 0,85] (siehe Abbildung 6).

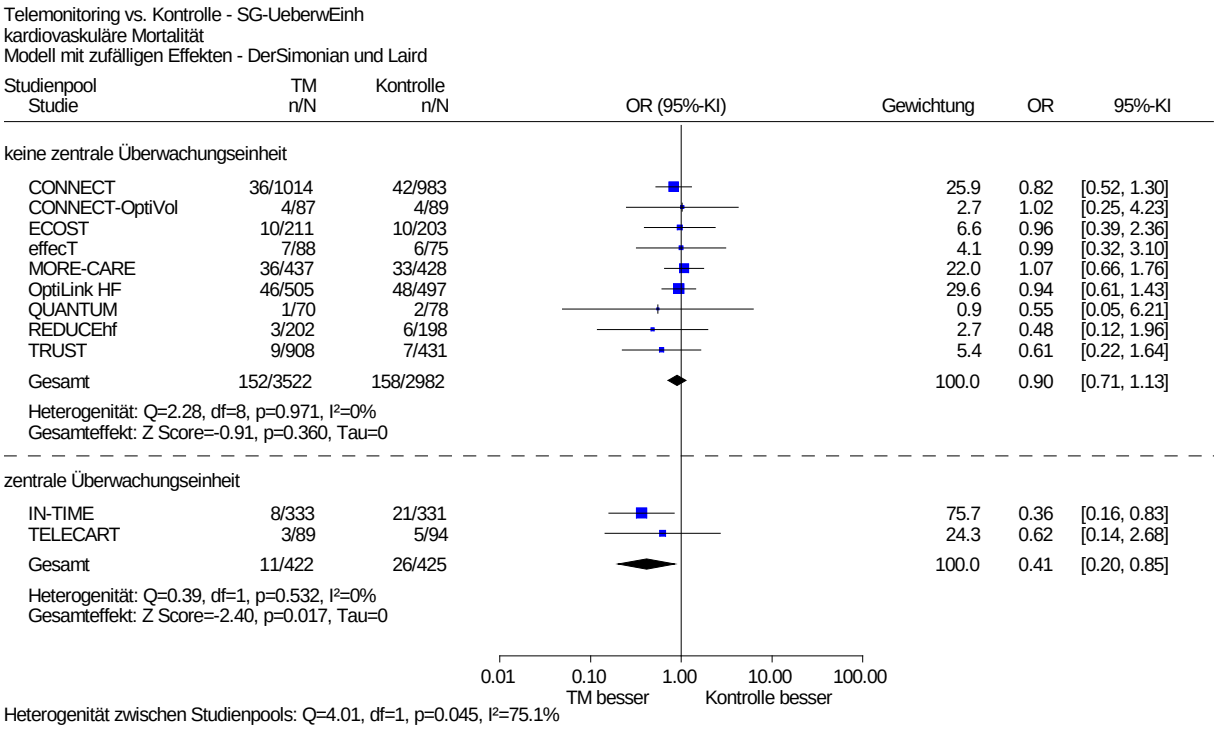

Abbildung 6: Kardiovaskuläre Mortalität – Subgruppenanalyse zentrale Überwachungseinheit

In beide Metaanalysen mit statistisch signifikanter Effektschätzung (Studien mit ambulantem Follow-up bzw. Studien mit zentraler Überwachungseinheit) geht die Studie IN-TIME mit anteilig hohem Gewicht ein. Die Studie IN-TIME weist strengere Einschlusskriterien als die anderen Studien auf. (Nach Ende der einmonatigen, vor Randomisierung liegenden Run-in-Phase musste bei täglicher Datenübermittlung an $\geq 80\,\%$ aller Tage eine erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung erfolgt sein oder eine korrigierende Maßnahme ergriffen worden sein.) Die Reaktion des Prüfarztes war zeitlich eng vorgegeben: Der Patient sollte am selben Tag telefonisch mittels eines standardisierten Interviews befragt werden. Somit ist unklar, ob der statistisch signifikante Effekt auf das jeweilige Subgruppenmerkmal zurückzuführen ist oder auf die anteilig hohe Gewichtung einer einzelnen Studie mit strengeren Einschlusskriterien und engen zeitlichen Vorgaben an den Prüfarzt. Daher wurde das Ergebnis auf Gesamtstudienebene für die Nutzenaussage herangezogen.

A3.3.1.3 Weitere Operationalisierungen

Es lagen weitere Operationalisierungen zur Mortalität vor, die die Nutzenaussage zur Mortalität jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

A3.3.1.4 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt Mortalität

Es zeigte sich weder bei der Gesamtmortalität noch bei der kardiovaskulären Mortalität ein statistisch signifikanter Effekt. Insgesamt ergibt sich daher für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.2 Hospitalisierung

Im Folgenden werden für Hospitalisierung gesamt und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zunächst separat die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit, eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse und, sofern möglich, die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse dargestellt. Im Anschluss erfolgt eine zusammenfassende Nutzenaussage.

A3.3.2.1 Hospitalisierung gesamt

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt

Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen gesamt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.
ITT: intention to treat

Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt

Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt wurden in den Studien MORE-CARE, OptiLink HF, QUANTUM und REDUCEhf berichtet.

Tabelle 25: Ergebnisse – Hospitalisierung gesamt

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
MORE-CARE					
24 Monate	437	165 (37,8[a])	428	151 (35,3[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
OptiLink HF					
18 Monate	505[b]	286 (56,6)	497[b]	292 (58,8)	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
QUANTUM					
9 Monate	70	11[c] (15,7[a])	78	10[c] (12,8[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
REDUCEhf					
12 Monate	202	75 (37,1[a])	198	84 (42,4[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 7)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: eigene Berechnung der Prozentangaben
b: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate.
c: eigene Berechnung
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Metaanalysen

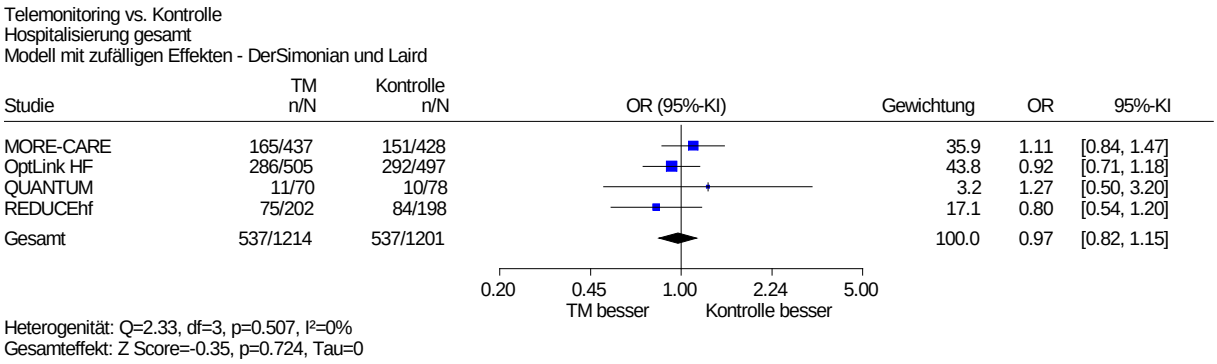

Abbildung 7: Hospitalisierung gesamt (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zu Hospitalisierung gesamt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,97 (95 %-KI [0,82; 1,15]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz), Krankheitsschwere und zentrale Überwachungseinheit lagen keine Daten vor.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Indikation für Aggregat, Fernnachsorge sowie automatisches Telemonitoring lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen.

A3.3.2.2 Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

Wie bereits in Abschnitt A2.2 dargestellt, wurden für den Endpunkt Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen auch die Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardialen Gründen sowie herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib[b]	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
ConnectOptiVol[c]	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	Daten nicht verwertbar				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME[c]	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera[b]	hoch	nein	nein	nein[d]	ja	hoch
QUANTUM[b]	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Daten nicht verwertbar				
TELECART[c]	hoch	unklar	ja	ja	nein[e]	hoch
TRUST[b]	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

b: Hospitalisierungen aus kardialen Gründen; hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse

c: herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen; hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse

d: Endpunkt nicht präspezifiziert

e: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde)

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen wurden in den Studien CONNECT, effecT, MORE-CARE, OptiLink HF und REDUCEhf berichtet.

Tabelle 27: Ergebnisse – kardiovaskuläre Hospitalisierung

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
CONNECT[a]					
15 Monate	1005[b]	136 (13,5[c])	975[b]	135 (13,8[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
effecT					
12 Monate	88	22 (25,0[c])	75	19 (25,3[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
MORE-CARE					
24 Monate	437	111 (25,4[c])	428	112 (26,2[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
OptiLink HF					
18 Monate	505[d]	214 (42,4)	497[d]	221 (44,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
REDUCEhf					
12 Monate	202	58 (28,7[c])	198	62 (31,3[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen mit einer Mindestdauer von 3 Tagen
b: nur Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, gingen in die Auswertung mit ein
c: eigene Berechnung der Prozentangaben
d: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardialen Gründen wurden in den Studien Al Khatib, Osmera, QUANTUM und TRUST berichtet.

Tabelle 28: Ergebnisse – kardiale Hospitalisierung

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Al Khatib[a]					
12 Monate	76	k. A.[b] (23)	75	18[c] (24)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
Osmera[d]					
36 Monate	76[e]	50 (65,8[f])	73[e]	49 (67,1[f])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
QUANTUM					
9 Monate	70	6[c] (8,6[f])	78	5[c] (6,4[f])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
TRUST					
15 Monate	977	45 (4,6)	473	31 (6,6)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Vermutlich handelt es sich um Hospitalisierung aus kardialen Gründen; dies ist den Publikationen aber nicht mit absoluter Sicherheit zu entnehmen.
b: widersprüchliche Angaben (es gibt keine Anzahl von Patienten (mit Ereignis), die die in der Publikation angegebenen 23 % ergäbe. 17/76 = 22,4 %, 18/76 = 23,7 %.)
c: eigene Berechnung
d: Hospitalisierungen mit Bezug zur kardialen Erkrankung zu Baseline
e: nur für Patienten angegeben, deren Krankenkassendaten vorlagen (149/198 Patienten)
f: eigene Berechnung der Prozentangaben
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung wurden in den Studien ConnectOptiVol, IN-TIME, MORE-CARE, OptiLink HF, QUANTUM, REDUCEhf und TELECART berichtet.

Tabelle 29: Ergebnisse – herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
ConnectOptiVol					
15 Monate	87	20 (23,0[a])	89	22 (24,7[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
IN-TIME[b]					
12 Monate	333	28 (8,4[a])	331	35 (10,6[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
MORE-CARE[c]					
24 Monate	437	63 (14,4[a])	428	60 (14,0[a])	n.b.
OptiLink HF[c]					
18 Monate	505[d]	119 (23,6)	497[d]	128 (25,8)	n.b.
REDUCEhf[c]					
12 Monate	202	37 (18,3[a])	198	40 (20,2[a])	n.b.
TELECART					
12 Monate	89	14[e] (15,7)	94	27[e] (28,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)

a: eigene Berechnung der Prozentangaben
b: jegliche herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, die mit mindestens einem Aufenthalt über Nacht verbunden war und zu einer Medikationsanpassung führte
c: Aus den Studien MORE-CARE, OptiLink HF und REDUCEhf gingen die Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen in die Metaanalyse ein.
d: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate.
e: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; s.: siehe

Metaanalysen

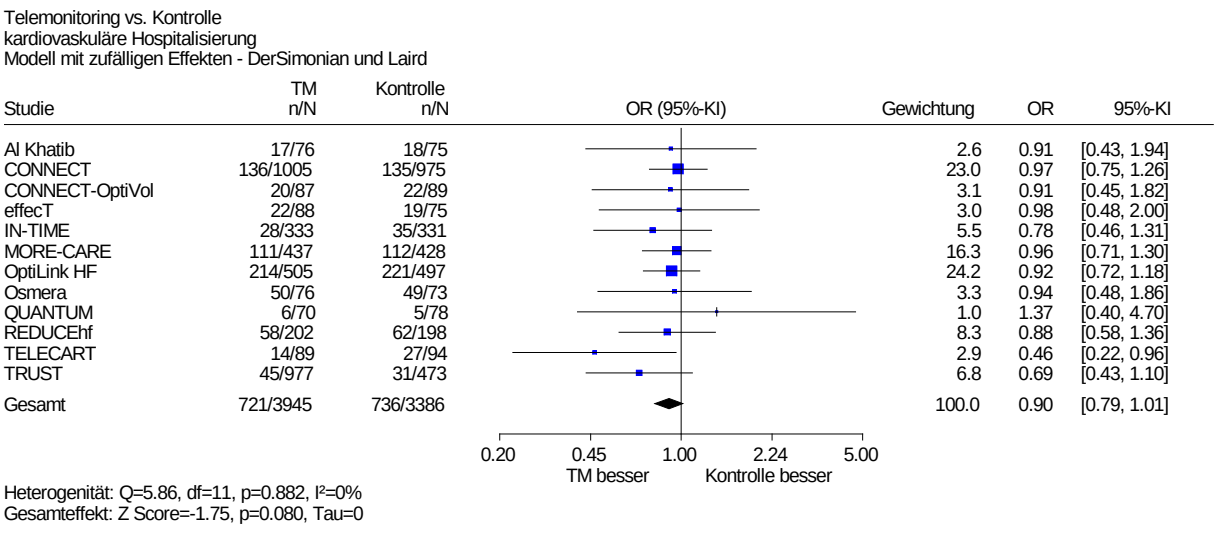

Abbildung 8: Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,90 (95 %-KI [0,79; 1,01]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz) lagen keine Daten vor.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Krankheitsschwere, Indikation für Aggregat, Fernnachsorge, zentrale Überwachungseinheit sowie automatisches Telemonitoring lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt.

Lediglich für das Subgruppenmerkmal zentrale Überwachungseinheit ergab sich ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen. Weder das Ergebnis der Metaanalyse der Studien ohne zentrale Überwachungseinheit noch das Ergebnis der Metaanalyse der beiden Studien mit zentraler Überwachungseinheit war statistisch signifikant. Das Odds Ratio lag bei 0,92 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,81; 1,05] für die Studien ohne zentrale Überwachungseinheit, für die Studien mit zentraler Überwachungseinheit lag das Odds Ratio bei 0,64 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,39; 1,4] (siehe Abbildung 9). Da die Ergebnisse der Subgruppenanalyse somit dem Ergebnis auf Gesamtstudienebene nicht widersprachen, wurde das Ergebnis auf Gesamtstudienebene für die Nutzenaussage herangezogen.

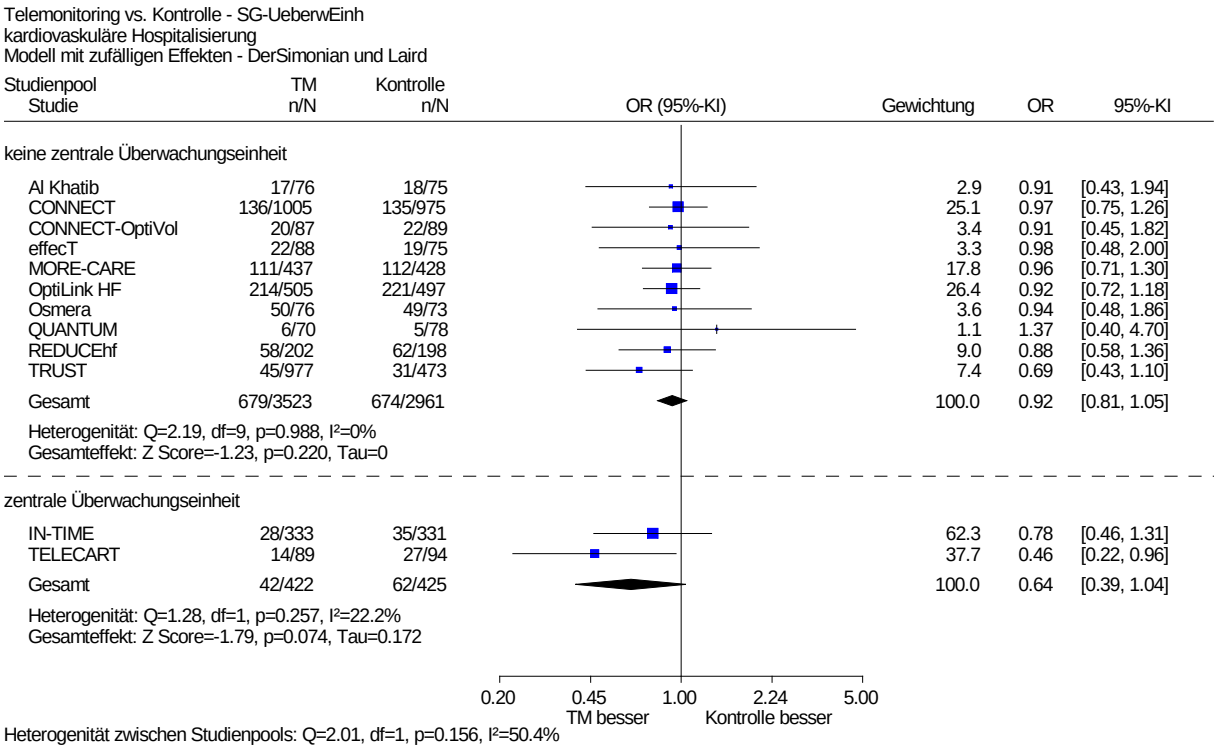

Abbildung 9: Kardiovaskuläre Hospitalisierung – Subgruppenanalyse zentrale Überwachungseinheit

A3.3.2.3 Weitere Operationalisierungen

Es lagen weitere Operationalisierungen zu den Hospitalisierungen vor (u. a. zu Krankenhausaufenthaltsdauer, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation), die die Nutzenaussage zu Hospitalisierung jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

A3.3.2.4 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt Hospitalisierung

Es zeigte sich weder für Hospitalisierung gesamt noch für Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen ein statistisch signifikanter Effekt.

Insgesamt ergibt sich daher für den Endpunkt Hospitalisierung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.3 Schlaganfall

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Schlaganfall

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	nein[b]	hoch
TRUST	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

b: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde)

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall konnten Ergebnisse aus den Studien ECOST, SAVE-HM, TELECART und TRUST herangezogen werden.

Tabelle 31: Ergebnisse – Schlaganfall

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention N	Intervention Patienten mit Ereignissen n (%)	Vergleich N	Vergleich Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
ECOST[a]					
27 Monate	211	4 (1,9)	203	0 (0)	s. Metaanalyse (Abbildung 10)
SAVE-HM					
26 Monate	18	0 (0[b])	18	0 (0[b])	s. Metaanalyse (Abbildung 10)
TELECART					
12 Monate	89	3[c] (3,4[b])	94	4[c] (4,3[b])	s. Metaanalyse (Abbildung 10)
TRUST					
12 Monate	908[d]	3 (0,3)	431[d]	5 (1,2)	s. Metaanalyse (Abbildung 10)

a: Schlaganfälle, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
b: eigene Berechnung der Prozentangaben
c: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind
d: Von den 1450 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 1339 ausgewertet. 111 Patienten beendeten die Studie vor dem ersten Follow-up aus den folgenden Gründen: Tod (Interventionsgruppe: 16; Kontrollgruppe: 5), Widerruf der Einwilligungserklärung (Interventionsgruppe: 31; Kontrollgruppe: 14), Lost-to-Follow-up (Interventionsgruppe: 19; Kontrollgruppe: 20), andere (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 3)
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

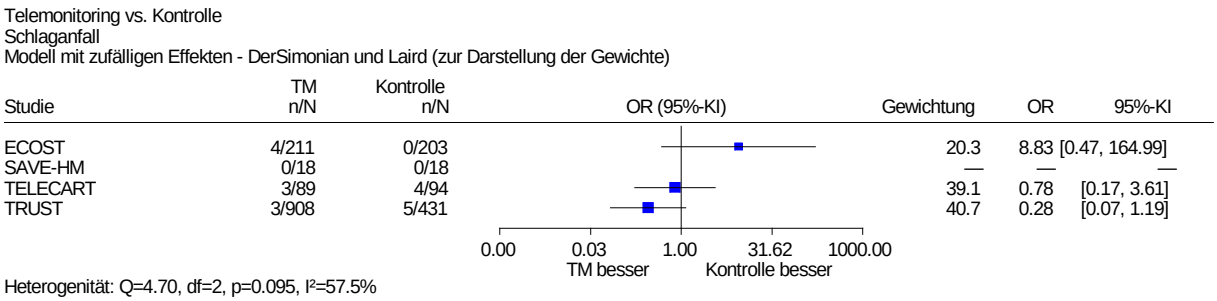

Abbildung 10: Schlaganfall (Metaanalyse)

Aufgrund der Heterogenität (p = 0,095) wurde kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Die Effekte sind zusätzlich nicht gleichgerichtet.

Unerklärte Heterogenität

Die Heterogenität lässt sich nicht durch Subgruppenmerkmale erklären: Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz), Krankheitsschwere, automatisches Telemonitoring und Fernnachsorge lagen keine Daten vor. Für die potenziellen Effektmodifikatoren Indikation für Aggregat sowie zentrale Überwachungseinheit lagen

Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen.

Nutzenaussage zu Schlaganfall

Aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte ergibt sich für den Endpunkt Schlaganfall kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.4 Thromboembolische Ereignisse

In den Endpunkt thromboembolische Ereignisse gingen die Ereignisse prozedurbezogene venöse Thrombose und pulmonale Embolie ein. Es erfolgt eine gemeinsame Nutzenaussage.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – thromboembolische Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen

Prozedurbezogene venöse Thrombose

Für das thromboembolische Ereignis prozedurbezogene venöse Thrombose lagen Ergebnisse aus der Studie ECOST vor.

Tabelle 33: Ergebnisse – prozedurbezogene venöse Thrombose

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
ECOST[a]					
27 Monate	211	0 (0)	203	2 (0,9)	0,19 [0,01; 3,99]; 0,159[b]

a: prozedurbezogene venöse Thrombosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [112])
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Pulmonale Embolie

Für das thromboembolische Ereignis pulmonale Embolie lagen Ergebnisse aus der Studie REDUCEhf vor.

Tabelle 34: Ergebnisse – pulmonale Embolie

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
REDUCEhf[a]					
12 Monate	202	4 (2,0[b])	198	3 (1,5[b])	1,31 [0,29; 5,94]; 0,804[c]

a: pulmonale Embolien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [112])
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da zu den thromboembolischen Ereignissen prozedurbezogene venöse Thrombose und pulmonale Embolie nur Ergebnisse aus je einer Studie vorlagen, erfolgte weder eine metaanalytische Zusammenfassung noch eine Auswertung nach Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren.

Weitere Operationalisierungen

Es lagen weitere Operationalisierungen zum Endpunkt thromboembolische Ereignisse vor (Thrombose und tiefe Venenthrombose), die die Nutzenaussage zu diesem Endpunkt jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

Nutzenaussage zu thromboembolischen Ereignissen

Die Datenlage ist für die in nur einer Studie berichteten thromboembolischen Ereignisse prozedurbezogene venöse Thrombose und pulmonale Embolie unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist jeweils so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

Es ergibt sich daher für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.5 Kardiale Dekompensation

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kardialer Dekompensation

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiale Dekompensation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Daten nicht verwertbar				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Daten nicht verwertbar				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu kardialer Dekompensation

Für den Endpunkt kardiale Dekompensation konnten Ergebnisse aus der Studie REDUCEhf herangezogen werden.

Tabelle 36: Ergebnisse – kardiale Dekompensation

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
REDUCEhf[a]					
12 Monate	202	42 (20,8[b])	198	46 (23,2[b])	0,87 [0,54: 1,39]; 0,601[c]

a: kardiale Dekompensationen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [112])
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da zu dem Endpunkt kardiale Dekompensation Ergebnisse aus nur einer Studie vorlagen, erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung. Es lagen auch keine Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren vor.

Nutzenaussage zu kardialer Dekompensation

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für den Endpunkt kardiale Dekompensation. Daher ergibt sich für den Endpunkt kardiale Dekompensation kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.6 Herzinfarkt

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Herzinfarkt

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herzinfarkt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu Herzinfarkt

Für das thromboembolische Ereignis Herzinfarkt konnten Ergebnisse aus den Studien ECOST und REDUCEhf herangezogen werden.

Tabelle 38: Ergebnisse – Herzinfarkt

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
ECOST[a]					
27 Monate	211	0 (0,0)	203	1 (0,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 11)
REDUCEhf[b]					
12 Monate	202	3 (1,5)[c]	198	2 (1,0[c])	s. Metaanalyse (Abbildung 11)

a: Herzinfarkte, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
b: Nicht-ST-Hebungsinfarkte, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
c: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Metaanalysen

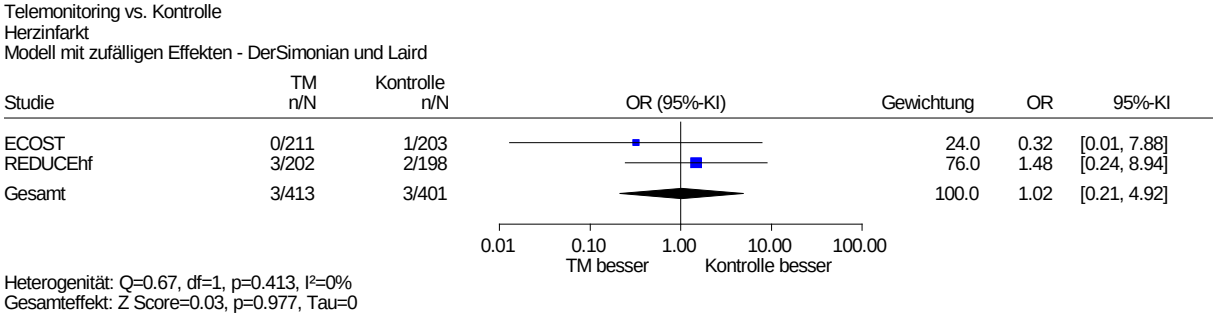

Abbildung 11: Herzinfarkt (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zum thromboembolischen Ereignis Herzinfarkt zeigt eine unzureichende Datenlage: Das 95 %-Konfidenzintervall des OR überdeckt das Intervall ½ und 2 und ist damit so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da in die Metaanalyse nur 2 Studien eingingen, entspricht das Ergebnis des Tests auf Heterogenität dem Interaktionstest bezüglich des Merkmals automatische Übertragung, das einzige Merkmal, für das beide Subgruppen mit je einer Studie besetzt sind. Es zeigt sich keine Interaktion. Für alle anderen Merkmale bleibt eine der Subgruppen unbesetzt. Auch lagen für kein Merkmal Subgruppenergebnisse innerhalb der Studien vor. Es ergibt sich also für keinen potenziellen Effektmodifikator ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den beiden Studien.

Nutzenaussage zu Herzinfarkt

Die Datenlage ist für die metaanalytische Zusammenfassung zu Herzinfarkt unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist jeweils so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

Es ergibt sich daher für den Endpunkt Herzinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.7 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen

Im Folgenden werden für ventrikuläre Arrhythmien und supraventrikuläre Arrhythmien zunächst separat die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit, eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse und, sofern möglich, die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse dargestellt. Im Anschluss erfolgt eine zusammenfassende Nutzenaussage.

A3.3.7.1 Ventrikuläre Arrhythmien

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – ventrikuläre Arrhythmien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	nein[b]	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	nein[c]	hoch
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

b: Episoden nicht ausdrücklich „persistierend“

c: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde), zusätzlich widersprüchliche Angaben

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien

Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien konnten aus den Studien Al Khatib, ECOST, Osmera, REDUCEhf und TELECART herangezogen werden.

Tabelle 40: Ergebnisse – ventrikuläre Arrhythmien

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention N	Intervention Patienten mit Ereignissen n (%)	Vergleich N	Vergleich Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI]; p-Wert[a]
Al Khatib[b]					
12 Monate	76	8[c] (11)	75	k. A.[d] (14)	0,68 [0,26; 1,81]; 0,531[e]
ECOST					
27 Monate	211	9[f] (4,3)	203	5[f] (2,5)	1,76 [0,58; 5,36]; 0,367
	211	11[g] (5,2)	203	12[g] (5,9)	0,88 [0,38; 2,03]; 0,809
Osmera[h]					
36 Monate	97	4 (4,1[i])	101	5 (5,0[i])	0,83 [0,22; 3,17]; 0,830
REDUCEhf[j]					
12 Monate	202	28 (13,9[i])	197	24 (12,2[i])	1,16 [0,65; 2,08]; 0,683
TELECART[k]					
12 Monate	89	6[l] (6,7[i, m])	94	11[l] (11,7[i, m])	0,55 [0,19; 1,54][m]; 0,262[n]

a: Eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [112]))
b: Ereignis operationalisiert als persistierende Kammertachykardie / persistierendes Kammerflimmern, das durch den ICD behandelt wurde
c: eigene Berechnung
d: widersprüchliche Angaben (es gibt keine Anzahl von Patienten (mit Ereignis), die die in der Publikation angegebenen 14 % ergäbe. 10/75 = 13,3 %, 11/75 = 14,7 %.)
e: zur eigenen Berechnung von 11 Patienten mit Ereignis im Vergleichsarm ausgegangen
f: Ereignis operationalisiert als Kammertachykardie mit Schockabgabe, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurde
g: Ereignis operationalisiert als elektrischer Sturm (als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet)
h: Ereignis operationalisiert als Hospitalisierungen aufgrund eines elektrischen Sturms
i: eigene Berechnung der Prozentangaben
j: Ereignis operationalisiert als behandelte Kammertachykardie / behandeltes Kammerflimmern
k: Ereignis operationalisiert als persistierende Kammertachykardie / persistierendes Kammerflimmern
l: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind
m: eigene Berechnung unter der Annahme, dass die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen wären
n: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [112])
ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Ventrikuläre Arrhythmien waren in den Studien nicht einheitlich operationalisiert. Daher erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung. Es lagen auch keine Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren vor.

A3.3.7.2 Supraventrikuläre Arrhythmien

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu supraventrikulären Arrhythmien

Tabelle 41: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – supraventrikuläre Arrhythmien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu supraventrikulären Arrhythmien

Ergebnisse zu supraventrikulären Arrhythmien konnten aus den Studien ECOST und REDUCEhf herangezogen werden.

Tabelle 42: Ergebnisse – supraventrikuläre Arrhythmien

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert[a]
ECOST[b]					
27 Monate	211	5 (2,4)	203	1 (0,5)	4,90 [0,57; 42,34]; 0,128
REDUCEhf					
12 Monate	202	2[c] (1,0[d])	198	6[c] (3,0[d])	0,32 [0,06; 1,61]; 0,151
	202	1[e] (0,5[d])	198	0[e] (0)	2,96 [0,12; 72,98]; 0,515

a: Eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [112])). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
b: Ereignis operationalisiert als supraventrikuläre Arrhythmien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden
c: Ereignis operationalisiert als Vorhofflimmern, das als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurde
d: eigene Berechnung
e: Ereignis operationalisiert als Vorhofflattern, das als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurde
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Supraventrikuläre Arrhythmien waren in den Studien nicht einheitlich operationalisiert. Daher erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung. Es lagen auch keine Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren vor.

A3.3.7.3 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen

Es zeigte sich weder bei den Einzelereignissen der ventrikulären noch der supraventrikulären Arrhythmien ein statistisch signifikanter Effekt. Zusätzlich zeigt sich eine unzureichende Datenlage: Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist für 3 der einzelnen Ereignisse so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann, auch bei allen anderen einzelnen Ereignissen ist das 95 %-Konfidenzintervall sehr breit. Daher ergibt sich für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.8 Herztransplantation

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Herztransplantation

Tabelle 43: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herztransplantation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EVOLVO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Daten nicht verwertbar				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
QUANTUM	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	Daten nicht verwertbar				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.
ITT: intention to treat

Ergebnisse zu Herztransplantation

Für den Endpunkt Herztransplantation Ergebnisse aus den Studien EuroEco, EVOLVO, Osmera, QUANTUM und TRUST herangezogen werden.

Tabelle 44: Ergebnisse – Herztransplantation

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
EuroEco					
24 Monate	159	1 (0,6[a])	144	2 (1,4[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 12)
EVOLVO					
16 Monate	99	0 (0)	101	2 (2,0[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 12)
Osmera					
36 Monate	97	0[b]	101	1 (1,0[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 12)
QUANTUM					
9 Monate	70	1 (1,4[a])	78	0[c]	s. Metaanalyse (Abbildung 12)
TRUST					
15 Monate	977	1 (0,1)	473	0 (0)	s. Metaanalyse (Abbildung 12)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: eigene Berechnung der Prozentangaben
b: keine explizite Angabe
c: unklar, ob erschöpfende Darstellung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Metaanalysen

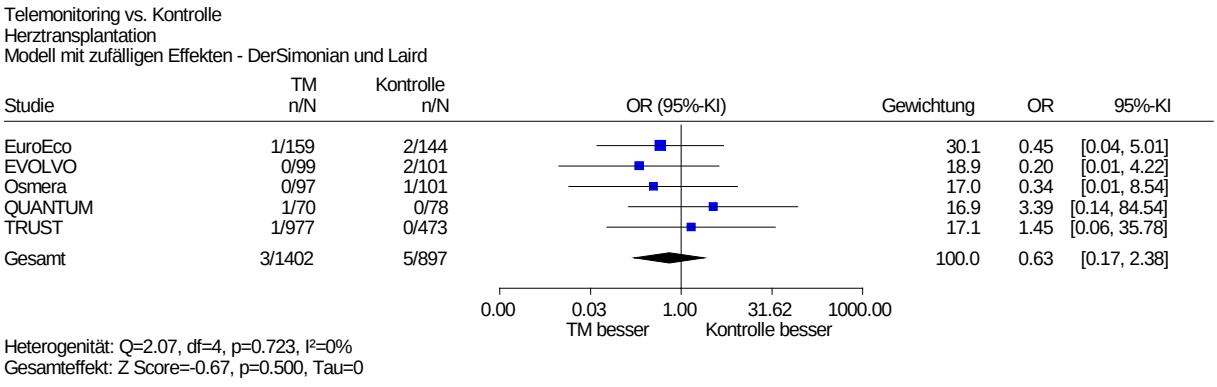

Abbildung 12: Herztransplantation (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zum Endpunkt Herztransplantation zeigt eine unzureichende Datenlage: Das 95 %-Konfidenzintervall des OR überdeckt das Intervall ½ und 2 und ist damit so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Auswertungen zu Subgruppenmerkmalen oder Effektmodifikatoren erfolgten wegen der geringen Anzahl an Ereignissen in dieser Situation nicht.

Nutzenaussage zu Herztransplantation

Die Datenlage ist für den Endpunkt Herztransplantation unzureichend. Das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Es ergibt sich daher für den Endpunkt Herztransplantation kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.9 Abgegebene Schocks

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu abgegebene Schocks

Tabelle 45: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – abgegebene Schocks

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Daten nicht verwertbar				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	nein[b]	hoch
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

b: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde)

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu abgegebene Schocks

Für den Endpunkt abgegebene Schocks (operationalisiert als Patienten mit Schocks) konnten Ergebnisse aus den Studien ConnectOptiVol, ECOST, Osmera und TELECART herangezogen werden.

Tabelle 46: Ergebnisse – Patienten mit Schock

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
ConnectOptiVol					
15 Monate	87	13 (14,9[a])	89	10 (11,2[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 13)
ECOST					
27 Monate	221	47 (21,3)	212	56 (26,4)	s. Metaanalyse (Abbildung 13
Osmera[b]					
36 Monate	97	21 (22)	101	29 (29)	s. Metaanalyse (Abbildung 13
TELECART					
12 Monate	89	10[c] (11,2[a])	94	16[c] (17,0[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 13

a: eigene Berechnung der Prozentangaben
b: Schocks, die während des ambulanten Monitorings auftraten
c: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Tabelle 47: Ergebnisse – Anzahl Schocks pro Patient (ergänzende Darstellung)

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszeitpunkt	N	Anzahl Schocks (Min; Max)	N	Anzahl Schocks (Min; Max)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
ConnectOptiVol					
15 Monate	87	k. A.	89	k. A.	k. A
ECOST					
27 Monate	221	193 [0;33]	212	657 [0; 116]	k. B.
Osmera[a]					
36 Monate	97	46[b] (k. A.)	101	109[b] (k. A.)	k. B.
TELECART					
12 Monate	89	k. A.	94	k. A.	k. A.

a: Schocks, die während des ambulanten Monitorings auftraten
b: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; k. B.: keine Berechnung, da lediglich ergänzende Darstellung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Metaanalysen

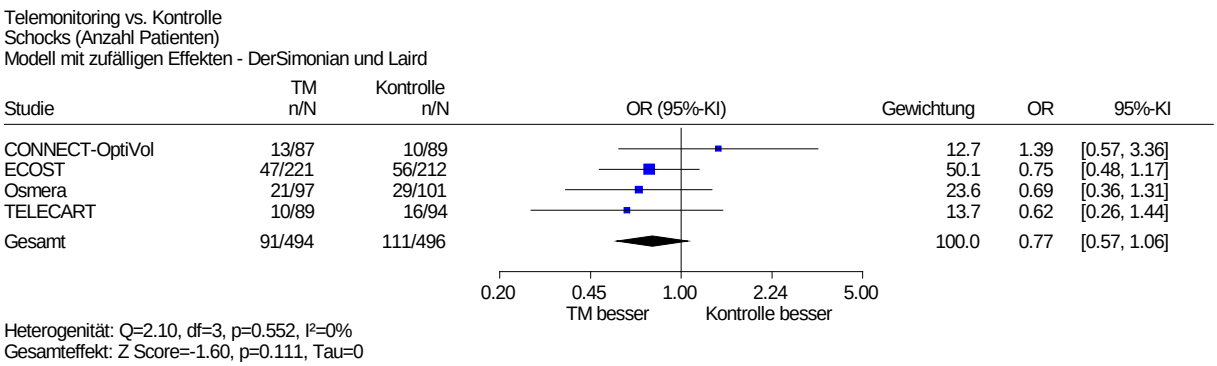

Abbildung 13: Patienten mit Schocks (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zum Endpunkt abgegebene Schocks (operationalisiert als Patienten mit Schocks) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,77 (95 %-KI [0,57; 1,06]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz), Krankheitsschwere und automatisches Telemonitoring lagen keine Daten vor.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Indikation für Aggregat, Fernnachsorge sowie zentrale Überwachungseinheit lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Lediglich für das Subgruppenmerkmal Fernnachsorge ergab sich ein Hinweis auf

unterschiedliche Effekte in den Gruppen. Da sowohl das Ergebnis der Studie ConnectOptiVol (mit Fernnachsorge) als auch der Studie TELECART (ohne Fernnachsorge) nicht statistisch signifikant war (siehe Abbildung 14) und somit dem Ergebnis auf Gesamtstudienebene nicht widersprach, wurde das Ergebnis auf Gesamtstudienebene für die Nutzenaussage herangezogen.

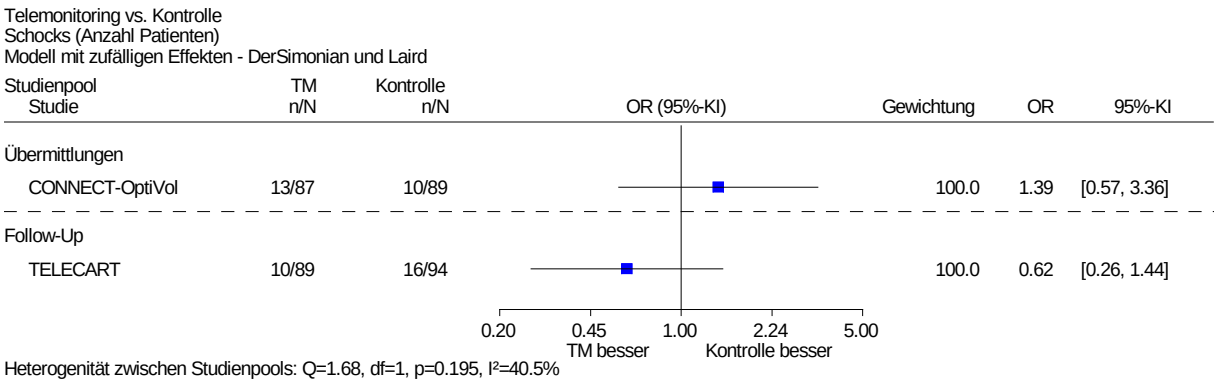

Abbildung 14: Patienten mit Schock – Subgruppenanalyse Fernnachsorge

Weitere Operationalisierungen

Es lagen noch weitere Operationalisierungen zum Endpunkt abgegebene Schocks vor, die die Nutzenaussage zu diesem Endpunkt jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

Nutzenaussage zu Patienten mit Schock

In der Metaanalyse der abgegebenen Schocks (operationalisiert als Patienten mit Schocks) zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Daher ergibt sich für den Endpunkt abgegebene Schocks kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.10 SUE

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu SUE

Tabelle 48: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – SUE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
effecT	hoch	nein	unklar	ja	nein[b]	hoch
EuroEco	hoch	Daten nicht verwertbar				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	Daten nicht verwertbar				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	ja	nein	ja	nein[c]	hoch

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

b: Es wurde nur eine Teilmenge der interessierenden Gesamt-SUE berichtet, Umkehr des Effekts in beide Richtungen möglich.

c: unklar, ob erschöpfende Darstellung

ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zu SUE

Für den Endpunkt SUE lagen Ergebnisse aus den Studien ECOST, effecT, IN-TIME, QUANTUM, REDUCEhf und TRUST vor.

Tabelle 49: Ergebnisse – SUE

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert[a]
ECOST					
27 Monate	211	85 (40,3)	203	88 (43,3)	0,88 [0,60; 1,30]; 0,551
effecT: nicht aggregatsbezogene SUE[b]					
12 Monate	88	39 (44)	75	36 (48)	0,86 [0,46; 1,60]; 0,674
IN-TIME					
12 Monate	333[c]	145	331[c]	160	n. b.
QUANTUM					
9 Monate	70	11 (15,7[d])	78	11 (14,1[d])	1,14 [0,46; 2,81]; 0,804
REDUCEhf					
12 Monate	202	97 (48,0[d])	198	107 (54,0[d])	0,79 [0,53; 1,16]; 0,247
TRUST[e]					
15 Monate	977	124 (12,7)	473	74 (15,6)	0,78 [0,57; 1,07]; 0,127

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [112]]

b: Teilmenge der interessierenden Gesamt-SUE, Umkehr des Effekts in beide Richtungen möglich

c: darüber hinaus 52 zusätzliche Patienten, deren Randomisierungszuteilung nicht angegeben war, in Auswertung mit enthalten.

d: eigene Berechnung der Prozentangaben

e: UE wurden nach Maßgabe des Arztes berichtet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 4.4) erfolgte weder eine metaanalytische Zusammenfassung noch eine Auswertung nach Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren.

Nutzenaussage zu SUE

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 4.4) erfolgte keine Nutzenaussage für den Endpunkt SUE.

A3.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 50: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Daten nicht verwertbar				
CONNECT	hoch	Daten nicht verwertbar				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Daten nicht verwertbar				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EVOLVO	hoch	nein	unklar	nein[b]	ja	hoch
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Daten nicht verwertbar				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

b: nur zum Fragebogen MLHF Ergebnisse berichtet, nicht zum Fragebogen STAI

ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation carried forward; MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; STAI: State-Trait Anxiety Inventory

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen Ergebnisse aus den Studien EuroEco, EVOLVO, QUANTUM und REDUCEhf vor.

Tabelle 51: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Frage-bogen	Studie (Auswertungszeitpunkt) Subskala	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Differenz der Änderungen [95 %-KI]; p-Wert[a]
MLHF[b]	**EVOLVO** (16 M.)					
	Intervention	k. A.[c]	19 [9; 40][d]	k. A.	-2 [-17;8][d]	k. B.
	Vergleich	k. A.[c]	20 [9; 35][d]	k. A.	2 [-7;10][d]	
	REDUCEhf (12 M.)					
	Intervention	177	49,7 (26,4)	34,0 (25,6)	-15,7 (27,3)	-0,10 [-5,45; 5,25]; 0,971
	Vergleich	176	52,7 (28,0)	37,2 (25,9)	-15,6 (23,7)	
SF-12[e]	***QUANTUM** (9 M.)*					
	Summenscore PCS					
	Intervention	53	38,5 (9,4)	40,7 (11,0)[f]	2,7 (10,6)	0,80 [-2,52; 4,12]; 0,634
	Vergleich	65	37,3 (9,7)	39,6 (10,2)[f]	1,9 (7,6)	
	Summenscore MCS					
	Intervention	53	41,6 (10,6)	44,4 (11,6)[f]	3,2 (10,1)	0,50 [-3,14; 4,14]; 0,786
	Vergleich	65	44,5 (11,1)	46,6 (11,0)[f]	2,7 (9,8)	
SF-36	**EuroEco** (12 M.)[g]					
	Summenscore PCS					
	Intervention	137	44,7 (9,3)[h]	43,9 (11,1)[h]	-0,8 (8,9)	1,00 [-1,16; 3,16]; 0,362
	Vergleich	110	45,2 (9,7)[h]	45,1 (10,2)[h]	-1,8 (8,1)	
	Summenscore MCS					
	Intervention	137	48,8 (10,6)[h]	49,3 (10,2)[h]	1,1 (11,8)	-0,30 [-3,32; 2,72]; 0,845
	Vergleich	109	46,8 (11,3)[h]	48,9 (10,2)[h]	1,4 (12,1)	

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Effekt, KI und p-Wert (t-Test): eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen verglichen zu Studienbeginn

b: Größere Werte bedeuten eine Verschlechterung der Lebensqualität.

c: Es gibt keine Angaben dazu, wie viele der 99 randomisierten Patienten der Interventionsgruppe bzw. 101 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe den Fragebogen ausgefüllt haben. Es gab jedoch nur 3 (Intervention) bzw. 6 (Kontrolle) Studienabbrecher.

d: Median [25 %-; 75 %-Quantil]

e: Größere Werte bedeuten eine Verbesserung der Lebensqualität.

f: Werte zu Studienende lagen für 68 Patienten der Interventionsgruppe und 76 Patienten der Kontrollgruppe vor.

g: Zum Auswertungszeitpunkt 24 Monate betrug der Anteil nicht berücksichtigter Patienten über 30 %, daher werden die 12-Monats-Daten dargestellt.

h: keine Angabe, auf wie viele Patienten sich die Angaben beziehen

ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; k. B.: keine Berechnung; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; MCS: Mental Health Composite Scale; MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Composite Scale; SD: Standardabweichung; SF-12: Short Form 12 Health Survey; SF-36: Short Form 36 Health Survey

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 4.4) erfolgte weder eine metaanalytische Zusammenfassung noch eine Auswertung nach Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren.

Nutzenaussage zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 4.4) erfolgte keine Nutzenaussage für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

A3.3.12 Gesundheitszustand

In den Endpunkt Gesundheitszustand gingen das Ergebnis zur visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D sowie das Ergebnis zur Verschlechterung im Patient Global Assessment (PGA) ein. Es erfolgt eine gemeinsame Nutzenaussage.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesundheitszustand

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesundheitszustand

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	Daten nicht verwertbar				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: Intention to treat

Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand konnten Ergebnisse aus den Studien Al Khatib (operationalisiert als EQ-5D VAS) und IN-TIME (operationalisiert als Verschlechterung in PGA) herangezogen werden.

Tabelle 53: Ergebnisse – Verschlechterung in Patient Global Assessment

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%[a])	N	Patienten mit Ereignissen n (%[a])	OR [95 %-KI]; p-Wert
IN-TIME[b]					
12 Monate	333	10 (3,0)	331	8 (2,4)	1,25 [0,49; 3,21]; 0,683

a: eigene Berechnung der Prozentangaben in dieser Tabelle
b: mäßig bis deutlich schlechtere Werte in Patient Global Assessment
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Tabelle 54: Ergebnisse – EQ-5D VAS

Studie Auswertungszeitpunkt	N	Werte Studienbeginn Median [25 %-; 75 %-Quantil]	Werte Studienende Median [25 %-; 75 %-Quantil]	Änderung verglichen zu Studienbeginn Median [25 %-; 75 %-Quantil]	Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Al Khatib					
12 Monate					
Intervention	76	84 [70; 90]	80 [70; 90]	k. A.	k. A. [k. A.]; > 0,05[a]
Vergleich	75	80 [60; 93]	80 [65; 92]	k. A.	

a: Wilcoxon-Rangsummentest
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse der stetigen Skala EQ-5D VAS und der binären Operationalisierung Verschlechterung in PGA konnten nicht metaanalytisch zusammengefasst werden. Aus demselben Grund erfolgte keine Auswertung nach Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren. Auch lagen für kein Merkmal Subgruppenergebnisse innerhalb der einzelnen Studien vor.

Nutzenaussage zu Gesundheitszustand

Sowohl das Ergebnis zur EQ-5D VAS als auch das Ergebnis zur Verschlechterung in PGA waren nicht statistisch signifikant. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.13 Herzinsuffizienzbedingte Morbidität

Der Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität wurde als Verschlechterung in New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse berichtet. Da nur eine Operationalisierung pro Studie in den Endpunkt mit eingehen sollte, wurden die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests lediglich ergänzend dargestellt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – herzinsuffizienzbedingte Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Daten nicht verwertbar				
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: Intention to treat; NYHA: New York Heart Association

Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

Die Verschlechterung in NYHA-Klasse wurde in den Studien IN-TIME und REDUCEhf berichtet. Ergänzend werden die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests (ebenfalls aus der Studie REDUCEhf) dargestellt.

Tabelle 56: Ergebnisse – Verschlechterung in NYHA-Klasse

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
IN-TIME					
12 Monate	333	29 (8,7[a])	331	35 (10,6[a])	s. Metaanalyse (Abbildung 15)
REDUCEhf					
12 Monate	177	k. A.[b] (12 %)	173	k. A.[c](10 %)	s. Metaanalyse (Abbildung 15)

a: eigene Berechnung
b: eigene Berechnung aus angegebenen Prozentzahlen: 21 oder 22 Patienten
c: eigene Berechnung aus angegebenen Prozentzahlen: 17 oder 18 Patienten
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; s.: siehe

Tabelle 57: Ergebnisse – 6-Minuten-Gehtest (ergänzende Darstellung)

Studie Auswertungszeitpunkt	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
REDUCEhf 12 Monate					
Intervention	157	313,2 (124,8)		41,3 (160,5)	0,996[a]
Vergleich	153	308,7 (133,5)		38,5 (154,3)	

a: p-Wert aus repeated measures analysis of variance
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung

Metaanalysen

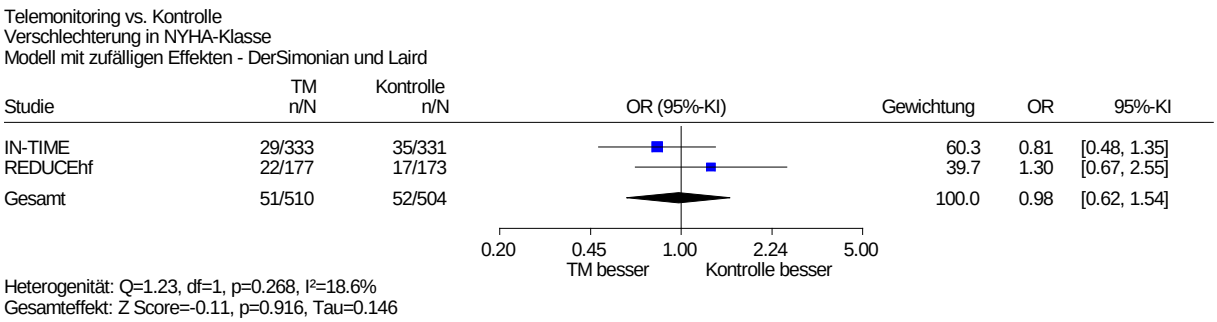

Abbildung 15: Herzinsuffizienzbedingte Morbidität (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zum Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,98 (95 %-KI [0,62; 1,54]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da in die Metaanalyse nur 2 Studien eingingen, entspricht das Ergebnis des Tests auf Heterogenität dem Interaktionstest bezüglich der Merkmale automatische Übermittlung und zentrale Überwachungseinheit. Für diese beiden Merkmale sind jeweils beide Subgruppen mit je einer Studie besetzt. Es zeigt sich keine Interaktion. Für alle anderen Merkmale bleibt eine der Subgruppen unbesetzt. Auch lagen für kein Merkmal Subgruppenergebnisse innerhalb der Studien vor. Es ergibt sich also für keinen potenziellen Effektmodifikator ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den beiden Studien.

Nutzenaussage zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

Bei der Verschlechterung der NYHA-Klasse zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher ergibt sich für den Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.14 Psychische Morbidität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischer Morbidität

Tabelle 58: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – psychische Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene[a]
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
ConnectOptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
effecT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
QUANTUM	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu psychischer Morbidität

Für den Endpunkt psychische Morbidität konnten Ergebnisse aus den Studien CONNECT (Fragebogen State-Trait Anxiety Inventory [STAI]) und QUANTUM (Fragebogen Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS], Subskala Anxiety) herangezogen werden.

Tabelle 59: Ergebnisse – STAI (Subskala State)

Studie	Auswertungs-zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich
		N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
CONNECT	15 Monate	719	32 (12,6)	k. A.	692	32 (12,3)	k. A.	siehe Metaanalyse (Abbildung 16)
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; STAI: State-Trait Anxiety Inventory								

Tabelle 60: Ergebnisse – HADS (Subskala Anxiety)

Studie	Auswertungs-zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich
		N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
QUANTUM[a,b]	9 Monate	68	25,4 (18,5)	k. A.	76	24,5 (18,8)	k. A.	siehe Metaanalyse (Abbildung 16)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: lineare Skalierung der Werte auf das Intervall [0, 100]

b: Zu Baseline betrug der MW (SD) bei 61 Patienten in der Interventionsgruppe 29,7 (19,7), bei 68 Patienten in der Kontrollgruppe 28,9 (18,2).

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung

Metaanalysen

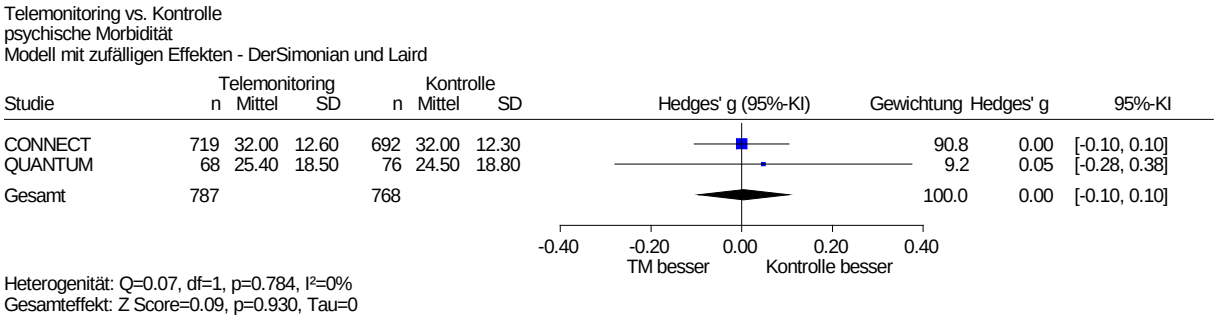

Abbildung 16: psychische Morbidität (Metaanalyse)

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Fragebögen erfolgte mittels Hedges' g. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da lediglich 2 Studien in den Endpunkt psychische Morbidität mit eingingen, erfolgte keine Auswertung nach Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren.

Weitere Operationalisierungen

Es lag eine weitere Operationalisierung zum Endpunkt psychische Morbidität vor (HADS Subskala Depression), die die Nutzenaussage zu diesem Endpunkt jedoch nicht relevant beeinflusst hätte.

Nutzenaussage zu psychischer Morbidität

Aus der metaanalytischen Zusammenfassung mittels Hedges' g ließ sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

Daher ergibt sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.15 Kombinierte Endpunkte

Neben den dargestellten Endpunkten wurden mehrere kombinierte Endpunkte (in unterschiedlichen Operationalisierungen) berichtet, die jedoch im Gesamtbild den Nutzenaussagen der einzeln berichteten Endpunkte nicht widersprechen.

A3.3.16 Sensitivitätsanalysen

Auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit der vorliegenden Daten wurde aufgrund der unvollständigen Datenlage verzichtet.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

2 aktuelle systematische Übersichten von Parthiban 2015 [113] und Klersy 2016 [114] untersuchen sehr ähnliche Fragestellungen wie diese Nutzenbewertung. Im Wesentlichen bestätigen sie die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung. Lediglich in der systematischen Übersichtsarbeit von Parthiban [113] zeigte sich bezüglich der Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied, falls nur diejenigen Studien ausgewertet wurden, die die tägliche Übermittlung von Daten sicherstellten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie in 3 anderen Kategorien abgebildet (siehe Abschnitt A2.2), die als inhaltlich gewichtiger eingeschätzt wurden. Da in allen Studien bis auf TELECART jedoch entweder Fernnachsorge oder routinemäßige Übermittlungen zum Einsatz kamen (siehe Tabelle 17), entspricht die Einteilung der Studien nach dem Subgruppenmerkmal „Fernnachsorge“ der vorliegenden Nutzenbewertung gegensätzlichen der Einteilung nach „routinemäßige Übermittlung ja / nein“. Da in allen Studien mit routinemäßig übermittelten Daten (bis auf die Studie REDUCEhf) diese Übermittlung täglich erfolgte (siehe Tabelle 16), kann somit zum Vergleich mit Parthiban 2015 die Analyse des Subgruppenmerkmals „Fernnachsorge“ herangezogen werden. Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigte sich bei der Gesamtmortalität kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen, sodass sich das Ergebnis von Parthiban 2015 in der vorliegenden Bewertung nicht bestätigte. Im Unterschied zu Parthiban 2015 konnten in der vorliegenden Bewertung zusätzliche Studien eingeschlossen werden, die entweder neueren Datums oder bisher unveröffentlicht sind. Beide systematische Übersichten werten keine SUE aus.

Wenige der systematischen Übersichten gehen auf das Problem der nicht publizierten Studien ein. Keine bezog Herstelleranfragen als weitere Suchquelle ein. Klersy 2016 [114] verweist zwar darauf, dass Funnel Plots zur Abschätzung eines möglichen Publication Bias erzeugt werden sollten, geht jedoch nicht auf deren Ergebnisse ein. Inglis [115] schloss keine RCTs mit Telemonitoring mithilfe von ICD / CRT ein, fand aber ebenfalls Hinweise auf Publication Bias.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Auswahl der Kategorien des Subgruppenmerkmals Telemonitoringstrategie

Wie unter Abschnitt A2.2 dargestellt, wurde das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie in den Kategorien Fernnachsorge, automatische Übertragung und zentrale Überwachungseinheit abgebildet.

Alternative Kategorien wurden aus folgenden Gründen nicht ausgewählt:

Da in allen Studien bis auf TELECART entweder Fernnachsorge oder routinemäßige Übermittlungen zum Einsatz kamen (siehe Tabelle 17), entspricht die Einteilung der Studien

nach dem Subgruppenmerkmal Fernnachsorge vorliegenden Nutzenbewertung der gegensätzlichen der Einteilung nach „routinemäßige Übermittlung ja / nein“. Da in allen Studien (bis auf die Studie REDUCEhf) mit routinemäßig übermittelten Daten diese Übermittlung täglich erfolgte (siehe Tabelle 16), wurde mit der Untersuchung des Subgruppenmerkmales Fernnachsorge gleichzeitig das Subgruppenmerkmal Häufigkeit der Datenübertragungen untersucht.

Hinsichtlich der Art der übertragenen Parameter bei akuter Übermittlung zeigten sich in den relevanten Studien keine Unterschiede (siehe Tabelle Tabelle 17): In allen Studien, die eine akute Übermittlung nutzten, wurden Warnsignale zu sowohl klinischen Parametern als auch zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übertragen. Um die Studien hinsichtlich der jeweils überwachten klinischen Parameter zu differenzieren, lagen zu wenige Informationen vor.

Eine Analyse nach der Häufigkeit des Auslesens der Daten durch den Arzt erfolgte nicht, da die in den Studien hierzu verfügbaren Informationen nicht genau genug waren und die resultierenden Kategorien der Studien zu wenig trennscharf gewesen wären.

Darstellung aller abgegebenen Schocks

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde statt einer separaten Darstellung von adäquaten und inadäquaten Schocks die Gesamtzahl der durch das Aggregat abgegebenen Schocks dargestellt. Die Einschätzung, ob ein Schock als adäquat oder inadäquat einzustufen ist, beruht dabei auf der Beurteilung der vom Aggregat gespeicherten EKG-Veränderungen, die aber allein nicht die Patientenrelevanz eines Schocks bestimmen. Daher erschien eine separate Darstellung der adäquaten bzw. inadäquaten Schocks nicht sinnvoll.

Umgang mit potenziellem Publication Bias

Eine wesentliche Voraussetzung für die Validität einer Nutzenbewertung ist die möglichst vollständige Verfügbarkeit aller Ergebnisse aller durchgeführten Studien. Insbesondere ist eine Verzerrung durch das systematische Fehlen von Studien oder Teilergebnissen zu befürchten, die einen Nachteil eines Telemonitorings zeigen (Publication Bias). Die Anforderungen hinsichtlich der Registrierung klinischer Studien [116] haben offenbar in diesem Themenfeld dazu geführt, dass die überwiegende Zahl der relevanten Studien registriert wurden. Positiv zu bewerten ist insbesondere, dass alle bekannten herstellergesponserten Studien in Studienregistern auffindbar waren. Gleichzeitig werden aber noch immer Studien – in dieser Nutzenbewertung ausschließlich Investigator initiated Trials – ohne Eintrag in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt und von manchen Fachzeitschriften publiziert. Es liegt daher der Schluss nahe, dass die derzeitige Regelung nicht ausreicht, um eine umfassende Registrierung aller RCTs zu erreichen.

Um auch unpublizierte Studien oder unpublizierte Teilergebnisse heranziehen zu können, wurden in der vorliegenden Bewertung Herstelleranfragen gestellt. Dass mit fast allen Herstellern, die anhand von Studienregistereinträgen als Sponsoren bekannt waren, Vereinbarungen zur Übermittlung von Studiendaten abgeschlossen werden konnten, ist ein

wichtiger Schritt, um eine größtmögliche Vollständigkeit der verfügbaren Ergebnisse zu erreichen. Dennoch konnten wesentliche Datenlücken nicht geschlossen werden. Zu 3 herstellergesponserten abgeschlossenen Studien (INDICATE HF, Monitor-ICD und PORTLink) lagen keine Ergebnisse vor. Dass Studienberichte gemäß ICH E3 [83] deutlich umfangreichere Informationen bereitstellen als Publikationen, ist hinlänglich bekannt [117]. Anders als bei Arzneimittelstudien gibt es bisher im Medizinproduktebereich (und allgemein bei nicht medikamentösen Interventionen) keine Verpflichtung der Sponsoren, Studienberichte (mit ähnlichen Anforderungen wie bei Studien zu Arzneimitteln) zu erstellen. Daher konnte nicht davon ausgegangen werden, dass zu allen durchgeführten Studien tatsächlich Studienberichte existieren. Daher erscheinen verbindliche Regelungen angebracht, die dafür sorgen, dass alle Studienergebnisse in geeigneter Form verfügbar gemacht werden.

Erhebung von SUE

SUE wurden nur in 9 der 16 relevanten Studien erhoben (siehe Tabelle 1). Aktive kardiale Aggregate sind zwar als Therapie etabliert und ihr Nutzen im Wesentlichen bekannt. Das Telemonitoring mithilfe dieser Aggregate ist jedoch eine neue Methode, sodass eine Bewertung von Nutzen und Schaden angezeigt ist. Um den Nutzen und Schaden des Telemonitorings adäquat bewerten zu können, müssen in künftigen Studien auch SUE erhoben und auf adäquate Weise berichtet werden.

A5 Literatur

1. Pschyrembel W. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter; 2014.

2. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace 2014; 16(9): 1257-1283.

3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2009; 119(14): e391-e479.

4. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2009; (35): 1542-1569.

5. Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany; medical and economic perspectives. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(16): 269-275.

6. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM et al. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. Europace 2008; 10(6): 707-725.

7. Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. Clin Res Cardiol 2006; 95(12): 696-708.

8. Yancy CW, Jessup M, Chair V, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation 2013; 128(16): 1810-1852.

9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2013; 34(29): 2281-2329.

10. Palaniswamy C, Mishkin A, Aronow WS, Kalra A, Frishman WH. Remote patient monitoring in chronic heart failure. Cardiol Rev 2013; 21(3): 141-150.

11. Müller A, Rybak K, Klingenheben T, Schumacher B, Israel C, Helms TM et al. Empfehlungen zum Telemonitoring bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern, Defibrillatoren und kardialen Resynchronisationssystemen. Kardiologe 2013; 7(3): 181-193.

12. Varma N, Brugada P. Automatic remote monitoring: is there a need? Europace 2013; 15(Suppl 1): i1-i2.

13. Burri H, Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Europace 2009; 11(6): 701-709.

14. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). Europace 2012; 14(2): 278-293.

15. Al-Khatib SM, Piccini JP, Knight D, Stewart M, Clapp-Channing N, Sanders GD. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic: results from a randomized pilot clinical trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21(5): 545-550.

16. Medtronic. Clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: study CONNECT; clinical investigational plan [unveröffentlicht]. 2006.

17. Crossley G, Boyle A, Vitense H, Sherfesee L, Mead RH. Trial design of the clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: the Clinical evaluation Of remote NotificatioN to rEduCe Time to clinical decision (CONNECT) study. Am Heart J 2008; 156(5): 840-846.

18. Medtronic. Clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: study CONNECT; final report [unveröffentlicht]. 2010.

19. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. J Am Coll Cardiol 2011; 57(10): 1181-1189.

20. Medtronic. Clinical evaluation to assess the effect of the combination of a pre-defined management pathway to reduce fluid overload in cardiac decompensation with Carelink remote management, Connexus remote telemetry and the OptiVol early warning system on health care utilization: study CONNECT OPTIVOL; clinical investigation plan; final version 3.0 [unveröffentlicht]. 2012.

21. Zabel M, Vollmann D, Luthje L, Seegers J, Sohns C, Zenker D et al. Randomized clinical evaluation of wireless fluid monitoring and remote ICD management using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. Contemp Clin Trials 2013; 34(1): 109-116.

22. Lüthje L, Vollmann D, Seegers J, Sohns C, Hasenfuß G, Zabel M. A randomized study of remote monitoring and fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. Europace 2015; 17(8): 1276-1281.

23. Biotronik. Effectiveness and cost of ICD follow-up schedule with telecardiology: study ECOST; clinical investigation plan; version 1.4 [unveröffentlicht]. 2007.

24. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. Eur Heart J 2013; 34(8): 605-614.

25. Guedon-Moreau L, Kouakam C, Klug D, Marquie C, Brigadeau F, Boule S et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring of ICD: a substudy of the ECOST trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2014; 25(7): 763-770.

26. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. Europace 2014; 16(8): 1181-1188.

27. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation: study effecT; clinical investigation plan; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2009.

28. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation: study effecT; clinical investigation report; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2016.

29. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients: study EuroEco; clinical investigation plan; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2012.

30. Heidbuchel H, Hindricks G, Broadhurst P, Van Erven L, Fernandez-Lozano I, Rivero-Ayerza M et al. EuroEco (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. Eur Heart J 2015; 36(3): 158-169.

31. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD therapy; study EuroEco; summary of the clinical results [unveröffentlicht].

32. Regione Lombardia. Evoluzione tecnologica e valutazione organizzativa di modelli di cura per la prevenzione delle instabilizzazioni dello scompenso cardiaco in pazienti portatori di defibrillatori impiantabili: study EVOLVO; clinical investigational plan [unveröffentlicht]. 2008.

33. Marzegalli M, Landolina M, Lunati M, Perego GB, Pappone A, Guenzati G et al. Design of the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study to assess the ability of remote monitoring to treat and triage patients more effectively. Trials 2009; 10: 42.

34. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. Circulation 2012; 125(24): 2985-2992.

35. Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, Lunati M, Perego GB, Guenzati G et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. J Med Internet Res 2013; 15(5): e106.

36. Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mortel H, Sack S et al. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients: design and rationale of the IN-TIME study. Eur J Heart Fail 2008; 10(11): 1143-1148.

37. Biotronik. Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with an impaired left ventricular function; study IN-TIME; protocol; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2010.

38. Biotronik. Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with an impaired left ventricular function; study IN-TIME; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2013.

39. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet 2014; 384(9943): 583-590.

40. Medtronic. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients: study MORE-CARE; clinical investigation plan [unveröffentlicht]. 2009.

41. Burri H, Quesada A, Ricci RP, Boriani G, Davinelli M, Favale S et al. The MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts (MORE-CARE) study: rationale and design. Am Heart J 2010; 160(1): 42-48.

42. Boriani G, Da Costa A, Ricci RP, Quesada A, Favale S, Iacopino S et al. The MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts (MORE-CARE) randomized controlled trial: phase 1 results on dynamics of early intervention with remote monitoring. J Med Internet Res 2013; 15(8): e167.

43. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G et al. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2017; 19(3): 416-425.

44. Medtronic. The monitoring resynchronization devices and cardiac patients study: study MORE-CARE; final report [unveröffentlicht]. 2016.

45. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; clinical investigation plan; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2008.

46. Brachmann J, Bohm M, Rybak K, Klein G, Butter C, Klemm H et al. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink). Eur J Heart Fail 2011; 13(7): 796-804.

47. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

48. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2016; 37(41): 3154-3163.

49. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and Medtronic CareLink Network: study OptiLink HF; final report [unveröffentlicht]. 2016.

50. Osmera O, Bulava A. The benefits of a remote monitoring system in longterm follow up of patients with implantable cardioverter defibrillators [Tschechisch]. Vnitr Lek 2013; 59(4): 269-276.

51. Osmera O, Bulava A. The benefits of remote monitoring in long-term care for patients with implantable cardioverter-defibrillators. Neuro Endocrinol Lett 2014; 35(Suppl 1): 40-48.

52. Bulava A, Osmera O, Snorek M, Novotny A, Dusek L. Cost analysis of telemedicine monitoring of patients with implantable cardioverter-defibrillators in the Czech Republic. Cor Vasa 2016; 58(3): e293-e302.

53. Biotronik. Lebensqualität, Angst und Depression bei ICD-Patienten mit Home Monitoring (quality-of-life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring); study QUANTUM; klinischer Prüfplan; Version 1.3 [unveröffentlicht]. 2008.

54. Biotronik. Quality-of-life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring: study QUANTUM; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2013.

55. Adamson PB, Conti JB, Smith AL, Abraham WT, Aaron MF, Aranda JM Jr et al. Reducing events in patients with chronic heart failure (REDUCEhf) study design: continuous hemodynamic monitoring with an implantable defibrillator. Clin Cardiol 2007; 30(11): 567-575.

56. Medtronic. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic HF: study REDUCEhf; clinical investigational plan; version 11 [unveröffentlicht]. 2008.

57. Adamson PB, Gold MR, Bennett T, Bourge RC, Stevenson LW, Trupp R et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of the Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. Congest Heart Fail 2011; 17(5): 248-254.

58. Medtronic. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic HF: study REDUCEhf; final report; version 2 [unveröffentlicht]. 2011.

59. Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli-Monti M et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVE-HM trial). Int J Cardiol 2013; 169(6): 402-407.

60. Sardu C, Santamaria M, Rizzo MR, Barbieri M, Di Marino M, Paolisso G et al. Telemonitoring in heart failure patients treated by cardiac resynchronisation therapy with defibrillator (CRT-D): the TELECART study. Int J Clin Pract 2016; 70(7): 569-576.

61. Varma N. Rationale and design of a prospective study of the efficacy of a remote monitoring system used in implantable cardioverter defibrillator follow-up: the lumos-T reduces routine office device follow-up study (TRUST) study. Am Heart J 2007; 154(6): 1029-1034.

62. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. Circulation 2010; 122(4): 325-332.

63. Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3(5): 428-436.

64. Varma N, Pavri BB, Stambler B, Michalski J. Same-day discovery of implantable cardioverter defibrillator dysfunction in the TRUST remote monitoring trial: influence of contrasting messaging systems. Europace 2013; 15(5): 697-703.

65. Varma N, Michalski J, Stambler B, Pavri BB. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial: testing execution of the recommendations. Eur Heart J 2014; 35(20): 1345-1352.

66. Varma N, Epstein AE, Schweikert R, Michalski J, Love CJ. Role of automatic wireless remote monitoring immediately following ICD implant: the lumos-T reduces routine office device follow-up study (TRUST) trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2016; 27(3): 321-326.

67. St. Jude Medical. Clinical benefits in optimized remote HF patient management (COR-HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.03.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01482598.

68. UMC Utrecht. Patient perspective on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (REMOTE-CIED): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691586.

69. Silesian Centre for Heart Diseases. Remote supervision to decrease hospitalization rate (RESULT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.10.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409225.

70. St. Jude Medical. Same day discharge (SDD) after implantable cardioverter defibrillator (ICD) implant (SDD for ICD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.02.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01993862.

71. St. Jude Medical. Safety study on stopping anticoagulation medication in patients with a history of atrial fibrillation (TACTIC AF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2015 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01650298.

72. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Feasibility study of an integrated diagnostic system to manage heart failure (INDICATE HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01045343.

73. F. Mueller-Riemenschneider. Home-monitoring in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients (Monitor-ICD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00787683.

74. Rennes University Hospital. Evaluation of "tele-follow-up" for the follow-up of implantable defibrillators (EVATEL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00598026.

75. Oliveira M, Fernandes M, Primo J, Reis H, Nicola P. Remote versus face-to-face monitoring for implantable cardiac devices: rationale and design of the PORTLink (PORTuguese Research on Telemonitoring with CareLink) trial [Portugiesisch]. Rev Port Cardiol 2013; 32(12): 957-964.

76. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Remote monitoring in heart failure patients [online]. In: ISRCTN Registry. 27.06.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: http://www.isrctn.com/ISRCTN96536028.

77. Deutsches Herzzentrum München. Treatment satisfaction in implantable cardioverter defibrillator recipients (SAN REMO 2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2015 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01230073.

78. Klinikum der Universitaet München. Quality of life and device acceptance in patients with ICD undergoing remote ICD FU: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.08.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888028.

79. Morgan JM, Dimitrov BD, Gill J, Kitt S, Ng GA, McComb JM et al. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. Eur J Heart Fail 2014; 16(9): 1039-1045.

80. Zabel M, Muller-Riemenschneider F, Geller JC, Brachmann J, Kuhlkamp V, Dissmann R et al. Rationale and design of the MONITOR-ICD study: a randomized comparison of economic and clinical effects of automatic remote MONITORing versus control in patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. Am Heart J 2014; 168(4): 430-437.

81. Biotronik. Home-Monitoring bei ICD-Patienten: study MONITOR-ICD; klinischer Prüfplan; Version 8.0 [unveröffentlicht]. 2010.

82. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. Eur Heart J 27.05.2017 [Epub ahead of print].

83. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

84. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

85. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2012; 127(3): e283-e352.

86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

87. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

88. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

90. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

91. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

92. Duke University. A randomized trial of remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic (Medusa SAK): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2014 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606567.

93. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246.

94. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246.

95. Medtronic Bakken Research Center. Compare remote patient management and standard care in CRT-D and ICD-patients to assess the effect on heart failure (ConnectOptiVol): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.08.2013 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730548.

96. Biotronik. Benefits of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring (ECOST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2011 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00989417.

97. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation (effecT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2015 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00811382.

98. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients (EuroEco): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.08.2015 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00776087.

99. Regione Lombardia. Evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2009 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00873899.

100. Biotronik. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients with an impaired left ventricular function (IN-TIME): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2014 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538356.

101. Medtronic Bakken Research Center. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients (MORE-CARE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885677.

102. Medtronic Bakken Research Center. OptiLink HF study: optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and CareLink Network (OptiLink-HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00769457.

103. Biotronik. Psychosomatic effects of implantable cardioverter defibrillator with home monitoring function (QUANTUM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2013 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00325221.

104. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159.

105. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159.

106. Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284.

107. Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284.

108. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; amendment to clinical investigation plan version 3.0 [unveröffentlicht]. 2011.

109. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; SAE risk assessment summary [unveröffentlicht]. 2016.

110. Versteeg H, Pedersen SS, Mastenbroek MH, Redekop WK, Schwab JO, Mabo P et al. Patient perspective on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices: rationale and design of the REMOTE-CIED study. Neth Heart J 2014; 22(10): 423-428.

111. St. Jude Medical. Safety and cost effectiveness of same day discharge after implantable cardioverter-defibrillator implant vs. next day discharge: study SDD for ICD; study protocol [unveröffentlicht]. 2015.

112. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

113. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH et al. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2015; 65(24): 2591-2600.

114. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2016; 18(2): 195-204.

115. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients; abridged Cochrane Review. Eur J Heart Fail 2011; 13(9): 1028-1040.

116. Krleža-Jerić K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. Croat Med J 2009; 50(2): 105-110.

117. Wieseler B, McGauran N, Kerekes MF, Kaiser T. Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing. Systematic Reviews 2012; 1: 50.

118. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

119. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Al Khatib

Al-Khatib SM, Piccini JP, Knight D, Stewart M, Clapp-Channing N, Sanders GD. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic: results from a randomized pilot clinical trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21(5): 545-550.

Duke University. A randomized trial of remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic (Medusa SAK): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2014 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606567.

CONNECT

Crossley G, Boyle A, Vitense H, Sherfesee L, Mead RH. Trial design of the clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: the Clinical evaluation Of remote NotificatioN to rEduCe Time to clinical decision (CONNECT) study. Am Heart J 2008; 156(5): 840-846.

Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. J Am Coll Cardiol 2011; 57(10): 1181-1189.

Medtronic. Clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: study CONNECT; clinical investigational plan [unveröffentlicht]. 2006.

Medtronic. Clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: study CONNECT; final report [unveröffentlicht]. 2010.

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246.

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246.

ConnectOptiVol

Lüthje L, Vollmann D, Seegers J, Sohns C, Hasenfuß G, Zabel M. A randomized study of remote monitoring and fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. Europace 2015; 17(8): 1276-1281.

Medtronic. Clinical evaluation to assess the effect of the combination of a pre-defined management pathway to reduce fluid overload in cardiac decompensation with Carelink remote management, Connexus remote telemetry and the OptiVol early warning system on health care utilization: study CONNECT OPTIVOL; clinical investigation plan; final version 3.0 [unveröffentlicht]. 2012.

Medtronic Bakken Research Center. Compare remote patient management and standard care in CRT-D and ICD-patients to assess the effect on heart failure (ConnectOptiVol): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.08.2013 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730548.

Zabel M, Vollmann D, Luthje L, Seegers J, Sohns C, Zenker D et al. Randomized clinical evaluation of wireless fluid monitoring and remote ICD management using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. Contemp Clin Trials 2013; 34(1): 109-116.

ECOST

Biotronik. Benefits of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring (ECOST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2011 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00989417.

Biotronik. Effectiveness and cost of ICD follow-up schedule with telecardiology: study ECOST; clinical investigation plan; version 1.4 [unveröffentlicht]. 2007.

Guedon-Moreau L, Kouakam C, Klug D, Marquie C, Brigadeau F, Boule S et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring of ICD: a substudy of the ECOST trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2014; 25(7): 763-770.

Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. Eur Heart J 2013; 34(8): 605-614.

Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. Europace 2014; 16(8): 1181-1188.

effecT

Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation (effecT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2015 [Zugriff: 07.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00811382.

Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation: study effecT; clinical investigation plan; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2009.

Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation: study effecT; clinical investigation report; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2016.

EuroEco

Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients (EuroEco): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.08.2015 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00776087.

Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients: study EuroEco; clinical investigation plan; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2012.

Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD therapy; study EuroEco; summary of the clinical results [unveröffentlicht].

Heidbuchel H, Hindricks G, Broadhurst P, Van Erven L, Fernandez-Lozano I, Rivero-Ayerza M et al. EuroEco (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. Eur Heart J 2015; 36(3): 158-169.

EVOLVO

Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. Circulation 2012; 125(24): 2985-2992.

Marzegalli M, Landolina M, Lunati M, Perego GB, Pappone A, Guenzati G et al. Design of the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study to assess the ability of remote monitoring to treat and triage patients more effectively. Trials 2009; 10: 42.

Regione Lombardia. Evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2009 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00873899.

Regione Lombardia. Evoluzione tecnologica e valutazione organizzativa di modelli di cura per la prevenzione delle instabilizzazioni dello scompenso cardiaco in pazienti portatori di defibrillatori impiantabili: study EVOLVO; clinical investigational plan [unveröffentlicht]. 2008.

Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, Lunati M, Perego GB, Guenzati G et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. J Med Internet Res 2013; 15(5): e106.

IN-TIME

Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mortel H, Sack S et al. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients: design and rationale of the IN-TIME study. Eur J Heart Fail 2008; 10(11): 1143-1148.

Biotronik. Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with an impaired left ventricular function; study IN-TIME; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2013.

Biotronik. Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with an impaired left ventricular function; study IN-TIME; protocol; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2010.

Biotronik. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients with an impaired left ventricular function (IN-TIME): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2014 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538356.

Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet 2014; 384(9943): 583-590.

MORE-CARE

Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G et al. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2017; 19(3): 416-425.

Boriani G, Da Costa A, Ricci RP, Quesada A, Favale S, Iacopino S et al. The MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts (MORE-CARE) randomized controlled trial: phase 1 results on dynamics of early intervention with remote monitoring. J Med Internet Res 2013; 15(8): e167.

Burri H, Quesada A, Ricci RP, Boriani G, Davinelli M, Favale S et al. The MOnitoring Resynchronization dEvices and CARdiac patiEnts (MORE-CARE) study: rationale and design. Am Heart J 2010; 160(1): 42-48.

Medtronic. The monitoring resynchronization devices and cardiac patients study: study MORE-CARE; final report [unveröffentlicht]. 2016.

Medtronic. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients: study MORE-CARE; clinical investigation plan [unveröffentlicht]. 2009.

Medtronic Bakken Research Center. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients (MORE-CARE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885677.

OptiLink HF

Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2016; 37(41): 3154-3163.

Brachmann J, Bohm M, Rybak K, Klein G, Butter C, Klemm H et al. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink). Eur J Heart Fail 2011; 13(7): 796-804.

Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; amendment to clinical investigation plan version 3.0 [unveröffentlicht]. 2011.

Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; clinical investigation plan; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2008.

Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and Medtronic CareLink Network: study OptiLink HF; final report [unveröffentlicht]. 2016.

Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; SAE risk assessment summary [unveröffentlicht]. 2016.

Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

Medtronic Bakken Research Center. OptiLink HF study: optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and CareLink Network (OptiLink-HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2016 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00769457.

Osmera

Bulava A, Osmera O, Snorek M, Novotny A, Dusek L. Cost analysis of telemedicine monitoring of patients with implantable cardioverter-defibrillators in the Czech Republic. Cor Vasa 2016; 58(3): e293-e302.

Osmera O, Bulava A. The benefits of a remote monitoring system in longterm follow up of patients with implantable cardioverter defibrillators [Tschechisch]. Vnitr Lek 2013; 59(4): 269-276.

Osmera O, Bulava A. The benefits of remote monitoring in long-term care for patients with implantable cardioverter-defibrillators. Neuro Endocrinol Lett 2014; 35(Suppl 1): 40-48.

QUANTUM

Biotronik. Lebensqualität, Angst und Depression bei ICD-Patienten mit Home Monitoring (quality-of-life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring); study QUANTUM; klinischer Prüfplan; Version 1.3 [unveröffentlicht]. 2008.

Biotronik. Psychosomatic effects of implantable cardioverter defibrillator with home monitoring function (QUANTUM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2013 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00325221.

Biotronik. Quality-of-life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring: study QUANTUM; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2013.

REDUCEhf

Adamson PB, Conti JB, Smith AL, Abraham WT, Aaron MF, Aranda JM Jr et al. Reducing events in patients with chronic heart failure (REDUCEhf) study design: continuous hemodynamic monitoring with an implantable defibrillator. Clin Cardiol 2007; 30(11): 567-575.

Adamson PB, Gold MR, Bennett T, Bourge RC, Stevenson LW, Trupp R et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of the Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. Congest Heart Fail 2011; 17(5): 248-254.

Medtronic. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic HF: study REDUCEhf; clinical investigational plan; version 11 [unveröffentlicht]. 2008.

Medtronic. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic HF: study REDUCEhf; final report; version 2 [unveröffentlicht]. 2011.

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159.

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159.

SAVE-HM

Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli-Monti M et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVE-HM trial). Int J Cardiol 2013; 169(6): 402-407.

TELECART

Sardu C, Santamaria M, Rizzo MR, Barbieri M, Di Marino M, Paolisso G et al. Telemonitoring in heart failure patients treated by cardiac resynchronisation therapy with defibrillator (CRT-D): the TELECART study. Int J Clin Pract 2016; 70(7): 569-576.

TRUST

Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284.

Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 03.11.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284.

Varma N. Rationale and design of a prospective study of the efficacy of a remote monitoring system used in implantable cardioverter defibrillator follow-up: the lumos-T reduces routine office device follow-up study (TRUST) study. Am Heart J 2007; 154(6): 1029-1034.

Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. Circulation 2010; 122(4): 325-332.

Varma N, Epstein AE, Schweikert R, Michalski J, Love CJ. Role of automatic wireless remote monitoring immediately following ICD implant: the lumos-T reduces routine office device follow-up study (TRUST) trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2016; 27(3): 321-326.

Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010; 3(5): 428-436.

Varma N, Michalski J, Stambler B, Pavri BB. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial: testing execution of the recommendations. Eur Heart J 2014; 35(20): 1345-1352.

Varma N, Pavri BB, Stambler B, Michalski J. Same-day discovery of implantable cardioverter defibrillator dysfunction in the TRUST remote monitoring trial: influence of contrasting messaging systems. Europace 2013; 15(5): 697-703.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Blair TL. Device diagnostics and early identification of acute decompensated heart failure: a systematic review. J Cardiovasc Nurs 2014; 29(1): 68-81.

2. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients; abridged Cochrane Review. Eur J Heart Fail 2011; 13(9): 1028-1040.

3. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2016; 18(2): 195-204.

4. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Regoli F, Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2009; 54(18): 1683-1694.

5. Medical Services Advisory Committee. Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device. Canberra: MSAC; 2008. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/$File/1111-Assessment-Report.pdf.

6. Pandor A, Gomersall T, Stevens JW, Wang J, Al-Mohammad A, Bakhai A et al. Remote monitoring after recent hospital discharge in patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Heart 2013; 99(23): 1717-1726.

7. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, Baalbaki H, Stevens JW, Wang J et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013; 17(32): 1-207, v-vi.

8. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH et al. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2015; 65(24): 2591-2600.

9. Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Internet-based device-assisted remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2012; 12(1): 1-86.

10. Vinck I, Stroobandt S, Gerkens S, Laet C. Remote monitoring for patients with implanted defibrillators: technology evaluation and broader regulatory framework [online]. 2010 [Zugriff: 09.06.2017]. (KCE Reports; Band 136C). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_136c_remote_monitoring.pdf.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

E1

1. Nakamura N, Koga T, Iseki H. A meta-analysis of remote patient monitoring for chronic heart failure patients. J Telemed Telecare 2013; 20(1): 11-17.

E2

1. Braunschweig F, Ford I, Conraads V, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J et al. Can monitoring of intrathoracic impedance reduce morbidity and mortality in patients with chronic heart failure? Rationale and design of the Diagnostic Outcome Trial in Heart Failure (DOT-HF). Eur J Heart Fail 2008; 10(9): 907-916.

2. Domenichini G, Rahneva T, Diab IG, Dhillon OS, Campbell NG, Finlay MC et al. The lung impedance monitoring in treatment of chronic heart failure (the LIMIT-CHF study). Europace 2016; 18(3): 428-435.

E3

1. Elsner C, Hindricks G, Häckl D. Ökonomische Effekte der Umstellung von quartalsweisen auf jährliche Folgeuntersuchungen in Kombination mit dem Fernmonitoring von implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICDs) in MADIT-II-Patienten: Endergebnisse der multizentrisch und prospektiv geführten REFORM-Studie. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2015; 20(03): 121-126.

2. Hindricks G, Elsner C, Piorkowski C, Taborsky M, Geller JC, Schumacher B et al. Quarterly vs. yearly clinical follow-up of remotely monitored recipients of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators: results of the REFORM trial. Eur Heart J 2014; 35(2): 98-105.

3. Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM et al. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. Am Heart J 2009; 158(3): 364-370.e1.

4. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. Eur Heart J 2015; 36(26): 1660-1668.

E4

1. Calo L, Gargaro A, De Ruvo E, Palozzi G, Sciarra L, Rebecchi M et al. Economic impact of remote monitoring on ordinary follow-up of implantable cardioverter defibrillators as compared with conventional in-hospital visits: a single-center prospective and randomized study. J Interv Card Electrophysiol 2013; 37(1): 69-78.

E5

1. Adelaide Health Technology Assessment. Remote monitoring systems for implantable cardiac devices: prioritising summary update; Horizon scanning technology [online]. 08.2008 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/BB580B674729F620CA2575AD0080F351/%24File/Volume_21_Update_Aug_2008_Remote%20monitoring%20for%20implantable%20cardiac%20devices.pdf.

2. Adelaide Health Technology Assessment. Remote monitoring systems for patients implanted with cardiac devices (cardioverter defibrillators and pacemakers) [online]. 03.2006 [Zugriff: 11.01.2017]. (AHTA - National Horizon Scanning Unit (NHSU) Prioritising Summaries; Band Volume 12, Number 1). URL: http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/84C1091198F8C1CFCA2575AD0080F357/$File/Remote%20monitoring%20systmes%20for%20patients%20implanted%20with%20cardiac%20devices%20March2006.pdf.

3. Burri H, Sticherling C, Wright D, Makino K, Smala A, Tilden D. Cost-consequence analysis of daily continuous remote monitoring of implantable cardiac defibrillator and resynchronization devices in the UK. Europace 2013; 15(11): 1601-1608.

4. Maric B, Kaan A, Ignaszewski A, Lear SA. A systematic review of telemonitoring technologies in heart failure. Eur J Heart Fail 2009; 11(5): 506-517.

5. Medical Services Advisory Committee. Remote monitoring of patients with implanted cardiac devices (resubmission): application 1197.1; public summary document [online]. 11.2014 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/344342F96C2521B2CA25801000123BFC/$File/1197.1-FinalPSD-Remotemonitoringforimplantedcardiacdevices-accessible.pdf.

6. Medical Services Advisory Committee. Remote monitoring of patients with implanted cardiac devices: application no. 1197; MASC public summary document [online]. 04.2014 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A14426B2BB46D65BCA25801000123BAC/$File/1197%20-%20MSACPSD-%20Remote%20monitoring%20of%20patients%20with%20cardiac%20devices.PDF.

7. Ricci RP, Vicentini A, D'Onofrio A, Sagone A, Rovaris G, Padeletti L et al. Economic analysis of remote monitoring of cardiac implantable electronic devices: results of the Health Economics Evaluation Registry for Remote Follow-up (TARIFF) study. Heart Rhythm 2017; 14(1): 50-57.

8. Wang H, Hua W, Ding LG, Wang J, Chen KP, Zhang S. Home monitoring system improves the detection of ventricular arrhythmia and inappropriate shock. Chin Med J (Engl) 2012; 125(19): 3421-3424.

9. Yang H, Zhang FF, Peng XH, Zhao DH, Peng J. Efficacy of medication directed by home-monitoring cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients. Chin Med Sci J 2014; 29(1): 61-62.

E6

1. Amara, Montagnier, Cheggour, Boursier, Gully, Barnay et al. Strategy of early detection and active management of supraventricular arrhythmia with remote monitoring: the randomized, multicenter SETAM trial. J Am Coll Cardiol 2014; 64(16 Suppl): C160.

2. Chen Z, Hollowell Z, Pompei C, Ian B, Wilkinson P, Jacques A et al. Outcomes from remote monitoring technology for bradycardia-pacemaker follow-ups. Circulation 2012; 125(19): e852.

3. Giacomelli S, Marcon C, Penzo M, Zanocco A, Marchese D, Anselmi M et al. The clinical impact of telemonitoring for chronic heart failure: the RENEWING HEALTH project. Eur Heart J 2014; 35(Suppl 1): 1132-1133.

4. Guedon Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. Costs of remote monitoring versus ambulatory follow-up of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ecost study. J Am Coll Cardiol 2013; 61(10 Suppl 1): E392.

5. Hansen C, Loges C, Birkenhauer F, Weiss C. Investigation on routine follow-up in heart failure patients with remotely monitored implanted cardioverter defibrillators systems. Europace 2015; 17(Suppl 3): iii228.

6. Kacet S, Guedon L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C et al. Safety and clinical efficacy of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring: a randomized controlled trial. Heart Rhythm 2012; 9(5 Suppl 1): S18.

7. Kacet S, Guedon-Moreau LG, Klug DK, Kouakam CK, Marquie CM, Brigadeau FB et al. Reduction of inappropriate shocks through remote monitoring in the ECOST study. Eur Heart J 2013; 34(Suppl 1): 181.

8. Kacet S, Guedon-Moreau LG, Lacroix DL, Sadoul NS, Clementy JC, Kouakam CK et al. Costs of remote monitoring versus ambulatory follow-up of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. Eur Heart J 2013; 34(Suppl 1): 262-263.

9. Leppert F, Siebermair J, Kaab S, Greiner W. Health related quality of life and device-acceptance in patients with implantable cardioverter-defibrillators and telemonitoring. Value Health 2013; 16(7): A535.

10. Luthje L, Vollmann D, Seegers J, Sohns C, Hasenfuss G, Zabel M. A randomized study of remote monitoring and wireless fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. Heart Rhythm 2015; 12(5 Suppl 1): S171.

11. McComb JM, Mullens W, Landolina M, Fernandez Lozano I, Speca G, Bosch R et al. Clinical evaluation of remote monitoring with direct alerts to reduce time from event to clinical decision: the REACT Study results. Heart Rhythm 2013; 10(5 Suppl 1): S296-S297.

12. Morgan JM, Dimitrov BD, Gill J, Kitt S, Ng GA, McComb JM et al. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. Eur J Heart Fail 2014; 16(9): 1039-1045.

13. National Horizon Scanning Centre. Remote monitoring of implantable cardiac devices for cardiac arrhythmia: horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2006.

14. National Horizon Scanning Centre. Remote monitoring of implantable cardiac devices: horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2003.

15. Oliveira M, Fernandes M, Primo J, Reis H, Nicola P. Remote versus face-to-face monitoring for implantable cardiac devices: rationale and design of the PORTLink (PORTuguese Research on Telemonitoring with CareLink) trial [Portugiesisch]. Rev Port Cardiol 2013; 32(12): 957-964.

16. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Remote monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIED) (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. 2016 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011000421/frame.html.

17. Osmera O, Bulava A. Role of home monitoring in effective device management of patients with implantable cardioverter-defibrillators: a prospective randomized trial. Eur Heart J 2012; 33(Suppl 1): 704.

18. Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli Monti M et al. Remote control of implanted cardioverter defibrillator devices in heart failure patients: a safe, efficient and cost-saving method to reduce routine device follow ups (the SAVE-Trial). Eur J Heart Fail 2011; 10(Suppl 1): S74.

19. Siebermair J, Martens E, Leppert F, Fichtner S, Sattler S, Estner HL et al. Influence of telemonitoring systems on quality of life and device-acceptance in patients with implantable cardioverter defibrillators: 12 months follow-up data. Heart Rhythm 2015; 12(5 Suppl 1): S422.

20. Siebermair J, Martens E, Leppert F, Fichtner S, Sattler S, Estner HL et al. Health-related quality of life and device-acceptance in patients with implantable cardioverter-defibrillators and telemonitoring. J Interv Card Electrophysiol 2014; 39(1 Suppl 1): S29-S30.

21. Tang WHW, Small RS, Heywood JT, Andriulli J. Device-based remote monitoring as contemporary heart failure disease management: baseline characteristics of patients enrolled in the OptiVol Care Pathway study. J Card Fail 2010; 16(8 Suppl): S69.

22. Varma N, Michalski J. Does remote management of ICD patients induce a behavioral change with regard to follow up? Improvement of patient retention with home monitoring in the trust trial. Heart Rhythm 2014; 11(5 Suppl 1): S183.

23. Varma N, Michalski J. Prolonged remote monitoring without in-person evaluation in advanced heart failure patients: is there a risk? J Card Fail 2014; 20(8 Suppl 1): S67.

24. Varma N, Michalski J, Epstein A, Invesigators T. Long term preservation of battery longevity (despite daily transmission load) with home monitoring-the TRUST trial. Europace 2013; 15(Suppl 2): ii192.

25. Varma N, Michalski J, Pavri B. Superiority of remote monitoring compared to in-person follow up for maintaining scheduled ICD follow up: results from the trust trial. Heart Rhythm 2013; 10(5 Suppl 1): S158.

26. Varma N, Pavri B, Michalski J. How well does remote monitoring reduce the burden of unnecessary hospital presentation? Results from the TRUST ICD trial. Eur Heart J 2011; 32(Suppl 1): 477.

27. Varma N, Pavri B, Michalski J, Stambler B. Do heart failure patients with ICDs managed remotely suffer increased adverse event rates? Automatic remote monitoring compared to conventional follow up in the TRUST trial. Europace 2011; 13(Suppl 3).

28. Varma N, Pavri B, Stambler B, Michalski J. Are problems occurring in ICD patients missed during remote management? Conventional follow up compared to automatic remote monitoring in the TRUST trial. Eur Heart J 2011; 32(Suppl 1): 312.

29. Varma N, Schweikert R, Michalski J. Role of automatic continuous monitoring immediately following ICD implant-the trust trial. Heart Rhythm 2015; 12(5 Suppl 1): S63.

30. Versteeg H, Pedersen SS, Mastenbroek MH, Redekop WK, Schwab JO, Mabo P et al. Patient perspective on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices: rationale and design of the REMOTE-CIED study. Neth Heart J 2014; 22(10): 423-428.

31. Zabel M, Vollmann D, Luthje L, Seegers J, Sohns C, Zenker D et al. Randomized Clinical evaluatiON of wireless fluid monitoriNg and rEmote ICD managemenT using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. Contemp Clin Trials 2013; 34(1): 109-116.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

E1

1. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). Eur Heart J 2012; 33(9): 1105-1111.

E2

1. Elsner C, Sommer P, Piorkowski C, Taborsky M, Neuser H, Bytesnik J et al. A prospective multicenter comparison trial of Home Monitoring against regular follow-up in MADIT-II-patients: additional visits and cost impact. Comput Cardiol 2006; 33: 241-244.

E6

1. Sutton BS, Zigler JD, Gopinathannair R, Deam AG, Graver RM. Improved health outcomes and cost-savings with remote monitoring of cardiac implantable electronic devices. Heart Rhythm 2013; 10(5): S455.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 September 14

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [118] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [118] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Searches**
1	implantable cardioverter defibrillator/
2	cardiac resynchronization therapy device/
3	cardiac resynchronization therapy/
4	((implant* or (cardiac adj1 resynchroni#ation*)) adj3 (defibrillator* or device*)).ti,ab.
5	(resynchroni#ation* adj1 therapy*).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp remote sensing/
8	home monitoring/
9	exp telemedicine/
10	*patient monitoring/
11	ambulatory monitoring/
12	((remote* or home* or ambulatory*) adj3 monitoring*).ti,ab.
13	telemonitoring*.ti,ab.
14	(automatic* adj3 alert*).ti,ab.
15	or/7-14
16	6 and 15
17	(random* or double-blind*).tw.
18	placebo*.mp.
19	or/17-18
20	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
21	19 or 20
22	16 and 21
23	22 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
24	23 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations September 14, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update September 14, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print September 14, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [118] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [119] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	**Searches**
1	Defibrillators, Implantable/
2	Cardiac Resynchronization Therapy Devices/
3	((implant* or (cardiac adj1 resynchroni#ation*)) adj3 (defibrillator* or device*)).ti,ab.
4	(resynchroni#ation* adj1 therapy*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Monitoring, Physiologic/
7	exp Monitoring, Ambulatory/
8	exp Telemetry/
9	exp Telemedicine/
10	Automation/
11	((remote* or home* or ambulatory*) adj3 monitoring*).ti,ab.
12	telemonitoring*.ti,ab.
13	(automatic* adj3 alert*).ti,ab.
14	or/6-13
15	5 and 14
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
19	drug therapy.fs.
20	or/16-19
21	exp animals/ not humans.sh.
22	20 not 21

#	**Searches**
23	Cochrane database of systematic reviews.jn.
24	meta analysis.pt.
25	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
26	or/23-25
27	22 or 26
28	15 and 27

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

#	**Query**
#1	Search ((implant* [TIAB] OR (cardiac [TIAB] AND (resynchronization* [TIAB] OR resynchronisation* [TIAB]))) AND (defibrillator* [TIAB] OR device* [TIAB]))
#2	Search ((resynchronization* [TIAB] OR resynchronisation* [TIAB]) AND therapy* [TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search ((remote* [TIAB] OR home* [TIAB] OR ambulatory* [TIAB]) AND monitoring* [TIAB])
#5	Search telemonitoring*[TIAB]
#6	Search (automatic* [TIAB] AND alert* [TIAB])
#7	Search (#4 OR #5 OR #6)
#8	Search (#3 AND #7)
#9	Search (clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR placebo [TIAB] OR trial [TI])
#10	Search (search [TIAB] OR meta analysis [TIAB] OR MEDLINE [TIAB] OR systematic review [TIAB])
#11	Search (#9 OR #10)
#12	Search (#8 AND #11)
#13	Search (#12 NOT medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 9 of 12, September 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 8 of 12, August 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 3 of 4, July 2016

ID	Search
#1	[mh ^"Defibrillators, Implantable"]
#2	[mh ^"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"]
#3	((implant* or (cardiac* near/1 resynchroni?ation*)) near/3 (defibrillator* or device*)):ti,ab
#4	(implant* or (cardiac* near/1 resynchroni?ation*)) near/3 (defibrillator* or device*)
#5	(resynchroni?ation* near/1 therapy*):ti,ab
#6	resynchroni?ation* near/1 therapy*
#7	#1 or #2 or #3 or #5
#8	#1 or #2 or #4 or #6
#9	[mh ^"Monitoring, Physiologic"]
#10	[mh "Monitoring, Ambulatory"]
#11	[mh Telemetry]
#12	[mh Telemedicine]
#13	[mh ^Automation]
#14	((remote* or home* or ambulatory*) near/3 monitoring*):ti,ab
#15	(remote* or home* or ambulatory*) near/3 monitoring*
#16	telemonitoring*:ti,ab
#17	telemonitoring*
#18	(automatic* near/3 alert*):ti,ab
#19	automatic* near/3 alert*
#20	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #16 or #18
#21	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #17 or #19
#22	#7 and #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#23	#7 and #20 in Trials
#24	#8 and #21 in Other Reviews
#25	#8 and #21 in Technology Assessments

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(defibrillator OR resynchronization OR desynchronization) AND (monitoring OR telemonitoring OR alert OR remote OR home OR ambulatory)
(heart failure OR tachycardia) AND (home monitoring OR remote monitoring OR telemonitoring)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch/
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
defibrillator OR defibrillators OR resynchronization OR desynchronization
remote monitoring AND heart failure OR home monitoring AND heart failure OR telemonitoring AND heart failure OR remote monitoring AND tachycardia OR home monitoring AND tachycardia OR telemonitoring AND tachycardia