



IQWiG-Berichte – Nr. 822

**Datengestütztes, zeitnahe
Management in Zusammenarbeit
mit einem ärztlichen
telemedizinischen Zentrum bei
fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

Rapid Report

Auftrag: N19-01
Version: 1.0
Stand: 27.09.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Datengestütztes, zeitnahes Management in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.03.2019

Interne Auftragsnummer:

N19-01

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerinnen und Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang B dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Karl-Josef Osterziel

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lisa Schell
- Konstanze Angelescu
- Marco Knelangen
- Heike Kölsch
- Wiebke Sieben

Schlagwörter: Telemedizin, Überwachung – Ambulante, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Telemedicine, Monitoring – Ambulatory, Heart Failure, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	4
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	5
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Informationsquellen.....	6
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsbewertung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	8
4.3.3 Metaanalysen	9
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	10
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	10
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	11
4.4 Konkretisierung der Methodik	12
4.4.1 Studiens Selektion in Studienregistern	12
4.4.2 Patientenrelevante Endpunkte	12
4.4.3 Metaanalysen.....	12
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	13

5	Ergebnisse.....	14
5.1	Umfassende Informationsbeschaffung.....	14
5.1.1	Primäre Informationsquellen.....	14
5.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	14
5.1.1.2	Studienregister.....	15
5.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	16
5.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	16
5.1.2.2	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	16
5.1.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	16
5.1.2.4	Autorenanfragen.....	17
5.1.3	Resultierender Studienpool.....	18
5.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	19
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	19
5.3	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	33
5.4	Patientenrelevante Endpunkte.....	34
5.4.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	36
5.4.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	36
5.4.3	Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität.....	38
5.4.4	Ergebnisse zum Schlaganfall.....	39
5.4.5	Ergebnisse zur kardialen Dekompensation.....	40
5.4.6	Ergebnisse zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen.....	40
5.4.7	Ergebnisse zu venösen und / oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen.....	41
5.4.8	Ergebnisse zur Hospitalisierung gesamt.....	41
5.4.9	Ergebnisse zur kardiovaskulären Hospitalisierung.....	42
5.4.10	Ergebnisse zu abgegebenen Schocks.....	44
5.4.11	Ergebnisse zu SUEs.....	45
5.4.12	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	45
5.4.13	Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....	47
5.4.14	Ergebnisse zum Gesundheitszustand.....	48
5.4.15	Ergebnisse zur herzinsuffizienzbedingten Morbidität.....	48
5.5	Landkarte der Beleglage.....	51
6	Diskussion.....	52
7	Fazit.....	57
8	Literatur.....	58
9	Studienlisten.....	65
9.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	65
9.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	68

9.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	69
Anhang A – Suchstrategien	94
A.1 – Bibliografische Recherche.....	94
A.2 – Suche in Studienregistern	100
Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen.....	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	11
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	16
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung N16-02 identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	17
Tabelle 5: Übersicht über Autorenanfragen	17
Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung.....	19
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	22
Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	28
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	33
Tabelle 12: Übersicht über die Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit.....	35
Tabelle 13: Ergebnisse – Gesamtmortalität	36
Tabelle 14: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität.....	38
Tabelle 15: Ergebnisse – Schlaganfall	40
Tabelle 16: Ergebnisse – ventrikuläre Arrhythmien	41
Tabelle 17: Ergebnisse – Hospitalisierung gesamt	42
Tabelle 18: Ergebnisse – kardiovaskuläre Hospitalisierung	43
Tabelle 19: Ergebnisse – Patientinnen und Patienten mit Schock	44
Tabelle 20: Ergebnisse – SUE.....	45
Tabelle 21: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität, MLHFQ.....	46
Tabelle 22: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF-36.....	46
Tabelle 23: Ergebnisse – depressive Symptomatik.....	47
Tabelle 24: Ergebnisse – Verschlechterung im Patient Global Assessment.....	48
Tabelle 25: Ergebnisse – Verschlechterung in NYHA-Klasse	49
Tabelle 26: Ergebnisse – Verteilung der NYHA-Klassen	49
Tabelle 27: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	51

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	15
Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse)	36
Abbildung 3: Subgruppenanalyse Vorliegen einer depressiven Symptomatik für den Endpunkt Gesamtmortalität (Metaanalyse).....	37
Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität (Metaanalyse)	39
Abbildung 5: Kardiovaskuläre Hospitalisierung (Metaanalyse).....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator)
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mental Health Composite Scale
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NYHA	New York Heart Association
PCS	Summenscore Physical Composite Scale
PGA	Patient Global Assessment
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TMZ	telemedizinisches Zentrum

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 28.03.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des datengestützten, zeitnahen Managements in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum (im Folgenden auch als Telemonitoring mit definierten Mindestanforderungen bezeichnet) für Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen zusätzlich zur Standardversorgung und der daraus folgenden Interventionen als Managementstrategie im Vergleich zu einer Standardversorgung ohne Telemonitoring

bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte.

Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Die Prüfintervention waren ein Telemonitoring mit definierten Mindestanforderungen zusätzlich zur Standardversorgung und die daraus folgenden Interventionen als Managementstrategie.

Das Telemonitoring musste folgende Spezifika aufweisen:

- mindestens tägliche Übertragung von mindestens folgenden Parametern an ein Telemonitoringzentrum:
 - Herzfrequenz und -rhythmus sowie
 - Informationen zum allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. aus Selbsteinschätzungsfragebogen oder Daten zur körperlichen Aktivität)
- engmaschige Analyse der Daten durch ein ärztlich verantwortetes Telemonitoringzentrum zusätzlich zum / zur betreuenden Arzt / Ärztin
- festgelegte maximale Reaktionszeiten des Telemonitoringzentrums (bis zu 1 Werktag) bzw. der betreuenden Ärztinnen bzw. Ärzte (innerhalb 24 Stunden nach Kenntnisnahme)

Die Vergleichsbehandlung war eine Standardversorgung ohne Telemonitoring.

Für die Untersuchung wurden patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

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

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien 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 und Cochrane Database of Systematic Reviews.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die G-BA- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial in niedrig oder hoch eingestuft. 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.

Ergebnisse

Die Informationsbeschaffung identifizierte 4 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden keine geplanten und keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 09.05.2019 statt.

In den eingeschlossenen Studien wurden die Daten entweder automatisch vom implantierten Aggregat (ICD oder CRT) gemessen und ohne Mitwirkung der Patientin / des Patienten täglich übertragen oder es war die Aufgabe der Patientin / des Patienten, die Daten einmal täglich mittels externer, nicht invasiver Geräte zu messen bzw. eine Selbsteinschätzung zum Gesundheitszustand abzugeben. Die Werte wurden daraufhin automatisch übertragen.

Das Verzerrungspotenzial war bei allen Studien hoch. Die Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 12 Monaten und 24 Monaten.

Fazit

Die 4 eingeschlossenen Studien untersuchten 2 unterschiedliche Telemonitoringstrategien mit definierten Mindestanforderungen. Beim Telemonitoring Typ 1 wurden die Daten automatisch vom implantierten Aggregat (ICD oder CRT-D) gemessen, es war keine Mitwirkung der Patientin / des Patienten notwendig. Beim Telemonitoring Typ 2 war es die Aufgabe der Patientin / des Patienten, die Daten mittels externer, nicht invasiver Geräte zu messen.

Unter Einbezug aller Studien ergab sich beim Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden eines Telemonitorings. Nur für das Telemonitoring Typ 2 lagen Daten für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit und ohne depressive Symptomatik vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen für Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik.

Die gemeinsame Betrachtung des Telemonitorings Typ 1 und Typ 2 zeigte für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität einen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen ergab sich für die Endpunkte Hospitalisierung gesamt, kardiovaskuläre Hospitalisierung, Schlaganfall, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thromboembolische Ereignisse, abgegebene Schocks eines kardialen Aggregats sowie herzinsuffizienzbedingte Morbidität. Aufgrund der unvollständigen Datenlage erfolgte für die Endpunkte SUE, depressive Symptomatik, kardiale Dekompensation, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Nutzenaussage.

1 Hintergrund

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 [1]. 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 [2]. Sie ist eine häufige Erkrankung der älteren Bevölkerung [1] und gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland [3].

Die Schwere der Herzinsuffizienz wird meist anhand der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation eingeteilt [4]. Das NYHA-Stadium ist jedoch nicht stabil, d. h., es kann bei ein und derselben Person wechseln [4] und hängt zusätzlich stark von der subjektiven Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin ab [5]. Daher ist die Einteilung gemäß der NYHA nicht eindeutig. Es hat sich jedoch noch kein anderes Klassifikationssystem als Standard etabliert [4].

Telemonitoring bezeichnet die Verwendung von Kommunikationstechnologien, um physiologische Daten, die den Gesundheitsstatus beschreiben, zu übermitteln und zu überwachen [6].

In der Nutzenbewertung N16-02 wurde das Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz bewertet [7]. Eine engmaschige Fernüberwachung bei Herzinsuffizienzpatienten kann jedoch z. B. auch mittels nicht invasiver telemetrischer Geräte (u. a. Waagen oder EKG) oder durch implantierbare hämodynamische Monitore erfolgen [4,6,8]. In der Erörterung zum Vorbericht N16-02 wurde der Telemonitoringintensität eine bedeutende Rolle zugeschrieben [9]. Die Telemonitoringintensität lässt sich beispielsweise festmachen an der Engmaschigkeit der Datenabfrage und des Datenreviews, an der schnellen Reaktion auf Veränderungen und an der Überwachung durch eine 2. Instanz (Telemonitoringzentrum). Das Telemonitoring zusätzlich zum behandelnden Arzt bzw. zur behandelnden Ärztin durch ein telemedizinisches Zentrum kann auf unterschiedliche Weise umgesetzt werden [10-12]. Die Arbeitsgruppe Telemonitoring der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung hat 2019 Vorschläge zu grundlegenden Strukturmerkmalen eines telemedizinischen Zentrums für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz veröffentlicht [8]. Viele der Vorschläge decken sich mit den Vorgaben aus der Konkretisierung für diese Nutzenbewertung hinsichtlich der Mindestanforderungen an ein Telemonitoringzentrum [13].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen zusätzlich zur Standardversorgung und der daraus folgenden Interventionen als Managementstrategie im Vergleich zu einer Standardversorgung ohne Telemonitoring

bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 28.03.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des datengestützten, zeitnahen Managements in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum für Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [14] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention waren ein Telemonitoring mit definierten Mindestanforderungen und die daraus folgenden Interventionen zusätzlich zur Standardversorgung als Managementstrategie.

Das Telemonitoring musste folgende Spezifika aufweisen:

- mindestens tägliche Übertragung von mindestens folgenden Parametern an ein Telemonitoringzentrum:
 - Herzfrequenz und -rhythmus sowie
 - Informationen zum allgemeinen Gesundheitszustand (z. B. aus Selbsteinschätzungsfragebogen oder Daten zur körperlichen Aktivität)
- engmaschige Analyse der Daten durch ein ärztlich verantwortetes Telemonitoringzentrum zusätzlich zum / zur betreuenden Arzt / Ärztin
- festgelegte maximale Reaktionszeiten des Telemonitoringzentrums (bis zu 1 Werktag) bzw. der betreuenden Ärztinnen bzw. Ärzte (innerhalb 24 Stunden nach Kenntnisnahme)

Die Vergleichsbehandlung war eine Standardversorgung ohne Telemonitoring. Falls das Telemonitoring in der Interventionsgruppe mithilfe eines aktiven kardialen Aggregats durchgeführt wurde, musste auch die Vergleichsgruppe ein solches Aggregat erhalten haben.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität,
- Schlaganfall,
- kardiale Dekompensation,
- therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen,
- venöse und / oder arterielle thromboembolische Ereignisse,
- Hospitalisierungen gesamt,

- Kardiovaskuläre Hospitalisierung,
- bei implantiertem ICD / CRT-D: 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.

Waren zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten Daten verfügbar, wurden diese ebenfalls einbezogen.

4.1.4 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 einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

4.1.5 Studiendauer

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

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Telemonitoring mit definierten Mindestanforderungen und den daraus folgenden Interventionen zusätzlich zur Standardversorgung als Managementstrategie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardversorgung ohne Telemonitoring (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Minstdauer der Nachbeobachtung von 6 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [16] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>	

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) war es ausreichend, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Dabei gingen für einen Teil der Informationsbeschaffung (Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten) die Ergebnisse der Informationsbeschaffung zur Nutzenbewertung N16-02 [7] in die Suchergebnisse ein. Die Recherche wurde für den Zeitraum, der nicht durch den Auftrag N16-02 abgedeckt war, ab August 2017 aktualisiert. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten, inklusive der Nutzenbewertung N16-02 [7]
 - Autorenanfragen
 - durch den G-BA übermittelte Dokumente
 - G-BA-Website und IQWiG-Website

4.2.2 Selektion relevanter Studien

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

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wird [17]. Dabei erfolgten beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben konnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

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

Die relevanten Ergebnisse sollten endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft werden. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter Abschnitt 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, größer als 30 % war.

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

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sollte für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie endpunktspezifisch bewertet werden. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet werden:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wurde das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, galt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls fanden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [18] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll war. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [19]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu mussten die Studien ausreichend ähnlich sein und es durfte keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprachen. Gegebenenfalls konnte auch eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgte eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wurde außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische

Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte potenzielle Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen konnten in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [20] angewendet werden.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestanden Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, war geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen können, untersucht. Ziel war es, 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 wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten waren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Krankheitsschwere,
- Art des Telemonitorings (mithilfe implantierter Aggregate oder ohne),
- Patientinnen und Patienten mit guter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. städtischer Wohnsitz) vs. Patientinnen und Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz).

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Bei Identifizierung möglicher

Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit war von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie. 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.

Tabelle 2: 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.

4.4 Konkretisierung der Methodik

4.4.1 Studienselektion in Studienregistern

Die Angaben in Studienregistern waren nicht detailliert genug, um die Relevanz für die Fragestellung hinsichtlich der hier sehr spezifischen Intervention zu beurteilen. Daher wurde bei der Studienselektion aus Studienregistern wie folgt vorgegangen: Wurden Studien ausschließlich über die Suche in Studienregistern identifiziert, lagen keine Ergebnisberichte im Studienregistereintrag vor und ging aus den Angaben die Relevanz für die Fragestellung nicht eindeutig hervor, wurden sie ausgeschlossen. Es wurden in diesen Fällen auch keine Autorenanfragen gestellt.

4.4.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zu folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten waren Daten verfügbar. Sie wurden daher ebenfalls berücksichtigt:

- depressive Symptomatik,
- Gesundheitszustand,
- herzinsuffizienzbedingte Morbidität.

4.4.3 Metaanalysen

Ergab sich bei der Metaanalyse zu einem Endpunkt, dass im Studienpool Heterogenität vorlag, schloss sich eine qualitative Evidenzsynthese an.

Zur Durchführung von Metaanalysen mit zufälligen Effekten wird regelhaft die Knapp-Hartung-Methode verwendet. Allerdings enthalten die in diesem Bericht durchgeführten Analysen wenige Studien. Bekanntermaßen existieren keine guten statistischen Verfahren für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien; das Verfahren nach Knapp-Hartung neigt z. B. dazu, bei wenigen Studien sehr unpräzise und damit wenig informative Schätzungen zu erzeugen.

Zusätzlich unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien im verwendeten Monitoring (Typ1 und Typ2) so sehr, dass ein Modell mit festem Effekt für beide Monitoring-Typen gemeinsam nicht als gerechtfertigt angesehen werden kann. Zunächst wurde geprüft, ob das 95 %-KI nach Knapp-Hartung schmalere als das 95 %-KI nach DerSimonian-Laird ist. In diesem Fall wäre dann die Effektschätzung mittels Knapp-Hartung mit Varianzkorrektur weiter betrachtet worden. Diese Situation lag in keiner der Metaanalysen vor. Des Weiteren wurde geprüft, ob das Verfahren nach Knapp-Hartung eine informative Schätzung erzeugt. Dies ist der Fall, wenn das 95 %-KI der Schätzung des gepoolten Effekts schmalere ist als die Vereinigung der 95 %-KIs der Einzelstudien. Diese Situation lag in allen Metaanalysen vor. Zeigte die Schätzung des Effekts nach Knapp-Hartung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen an, die Schätzung nach DerSimonian-Laird jedoch schon, schloss sich eine qualitative Evidenzsynthese an. Bei dieser konnte im Falle sogenannter gleichgerichteter

Effekte beispielsweise ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für diesen Endpunkt abgeleitet werden.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Autorinnen und Autoren der Studie TIM-HF führten mehrere prospektiv geplante Subgruppenanalysen durch [21]. Auf Basis der Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal depressive Symptomatik (PHQ < 10) erfolgte in der nachfolgenden Studie derselben Studiengruppe, TIM-HF2, eine Eingrenzung der Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik. Für die vorliegende Bewertung wurde wegen der möglichen Relevanz das Merkmal Vorliegen einer depressiven Symptomatik als zusätzlicher möglicher Effektmodifikator im Rahmen einer Subgruppenanalyse herangezogen.

5 Ergebnisse

5.1 Umfassende Informationsbeschaffung

5.1.1 Primäre Informationsquellen

5.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.1. Die letzte Suche fand am 29.04.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.3.

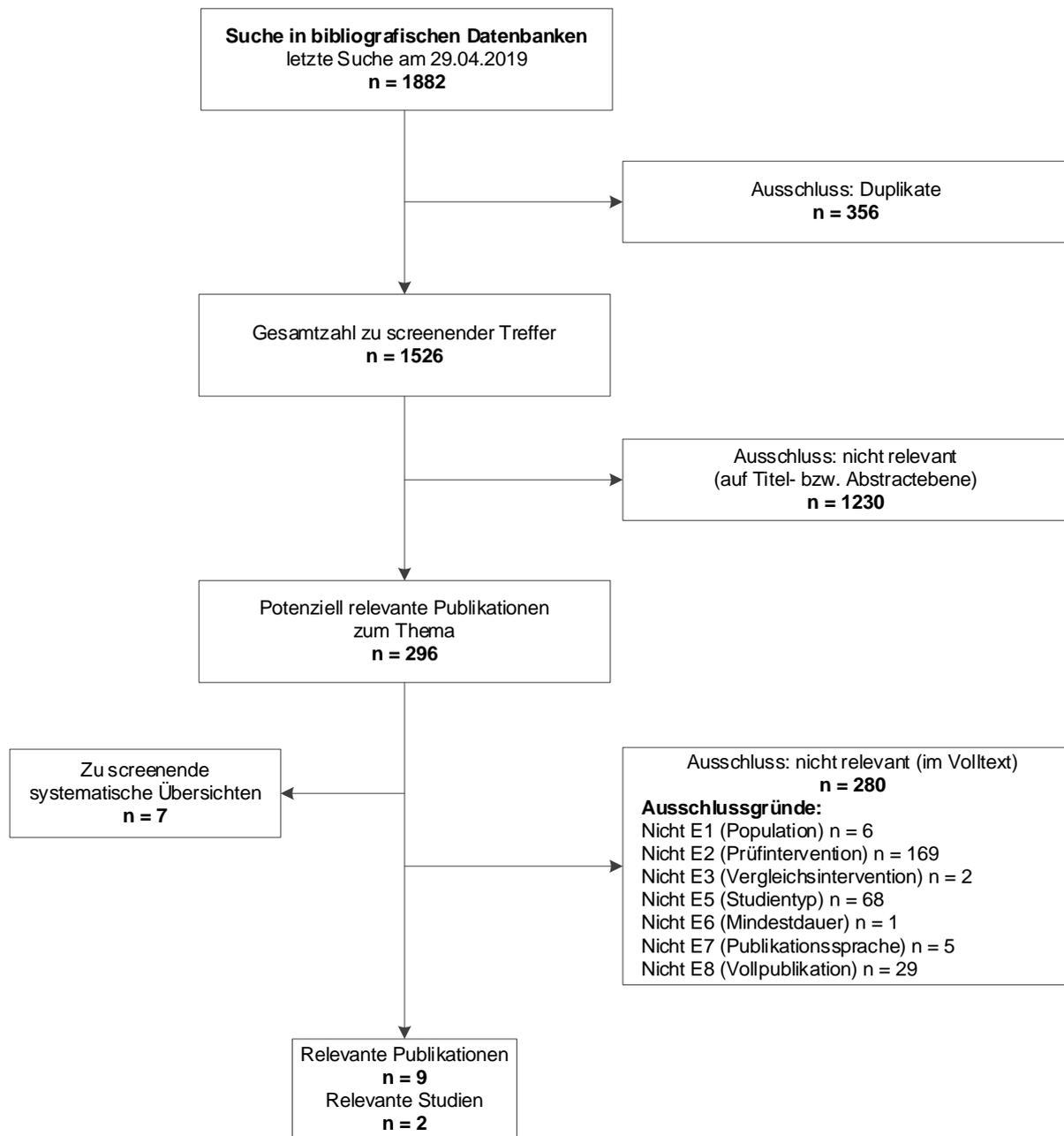


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

5.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 3):

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
TIM-HF	NCT00543881	ClinicalTrials.gov [22]	nein
TIM-HF2	NCT01878630	ClinicalTrials.gov [23]	nein
	DRKS00010239	Deutsches Register Klinischer Studien [24]	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 09.05.2019 statt.

5.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

5.1.2.1 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.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

5.1.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten. Die Sichtung der IQWiG-Nutzenbewertung N16-02 wird unter Abschnitt 5.1.2.3 dargestellt.

5.1.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert. Die Referenzlisten der systematischen Übersichten ab 2018 sowie der aktuellsten Version eines Cochrane-Reviews wurden gesichtet. Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.2.

Es fanden sich folgende relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die über die Sichtung der IQWiG-Nutzenbewertung N16-02 [7] identifiziert werden konnten:

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung N16-02 identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
IN-TIME	Publikationen [10,25] Registereintrag [26] Studienbericht [27] Studienprotokoll [28]
TELECART	Publikation [29]

5.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 5). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 5: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Blum 2007 [30]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wurden die Daten täglich übertragen? ▪ Umfassen die übertragenen Parameter auch <ul style="list-style-type: none"> ▫ Herzfrequenz und -rhythmus sowie ▫ Informationen zum generellen Gesundheitsstatus? ▪ Falls ein TMZ beteiligt war, wurde dies durch einen Arzt / eine Ärztin betreut? ▪ Wurden für das TMZ und die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt Reaktionszeiten vorgegeben? ▪ Liegen Daten zur tatsächlichen Reaktionszeit von TMZ und behandelnder Ärztin oder behandelndem Arzt vor? 	nein ^a	
Cui 2013 [31]		nein	
Diederichsen 2017 [32]		ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ tägliche Überprüfung auf Arrhythmien; mittlere Herzfrequenz und Herzratenvariabilität wurden nicht täglich ausgewertet, sondern für weitere Forschung genutzt ▫ Informationen zum generellen Gesundheitsstatus wurden nicht täglich ausgewertet, sondern für weitere Forschung genutzt. ▪ ja ▪ nein ▪ nein
Jerant 2001 [33]		nein	
Jimenez 2018 [34]		nein	
Kraai 2016 [35]		nein ^a	
Lima 2016 [36]		nein ^a	
RESULT [37]		nein	
Schmidt 2018 [38]		nein	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
TIM-HF / TIM-HF2	Anfrage von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienprotokoll, ▪ Studienbericht, ▪ SAP und ▪ ggf. durchgeführten Post-hoc-Zusatzanalysen 	ja ^b	Zusendung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienprotokoll [39,40] ▪ SAP [41,42] ▪ Übersicht über geplante und bereits veröffentlichte Publikationen
	Insbesondere Anfrage von Ergebnissen zu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Depression ▪ EQ-5D visuelle Analogskala (Endpunkt Gesundheitszustand) ▪ tatsächlichen Reaktionszeiten des Telemonitoringzentrums ▪ sofern bereits vorliegend: für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen zu den Merkmalen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht, ▫ Alter, ▫ Krankheitsschwere, ▫ Patientinnen und Patienten mit guter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. städtischer Wohnsitz) vs. Patientinnen und Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz) Wurden auch folgende Endpunkte erhoben? <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante und ungeplante kardiovaskuläre Hospitalisierungen / Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz ▪ Hospitalisierungen gesamt (geplant und ungeplant) ▪ schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation der noch nicht publizierten Ergebnisse ist geplant
a: Die Nachricht konnte unter der angegebenen E-Mail-Adresse nicht zugestellt werden. b: Vereinbarung zur Datenübermittlung geschlossen SAP: Statistical Analysis Plan; TMZ: telemedizinisches Zentrum			

5.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 6).

Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Studienprotokoll / SAP
IN-TIME	ja [10,25,43,44]	ja [26] / nein	ja [27]	[28]
TELECART	ja [29]	nein / nein	nein	nein
TIM-HF	ja [21,45-48]	ja [22] / nein	nein	[39,41]
TIM-HF2	ja [49,50]	ja [23,24] / nein	nein	[40,42]
SAP: Statistical Analysis Plan				

5.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Durch die Informationsbeschaffung wurden keine relevanten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse identifiziert.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die in den eingeschlossenen Studien angewandten Telemonitoringinterventionen können 2 Typen zugeordnet werden.

Beim Telemonitoring Typ 1 wurden die Daten automatisch vom implantierten Aggregat (ICD oder CRT-D) gemessen und täglich übertragen. Die Herzfunktion wurde kontinuierlich überwacht, sodass beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen (darunter auch Vorhofflimmern) sofort Alarmsignale übermittelt werden konnten. Es war keine Mitwirkung der Patientin / des Patienten notwendig.

Beim Telemonitoring Typ 2 war es die Aufgabe der Patientin / des Patienten, die Daten 1-mal täglich mittels externer, nicht invasiver Geräte wie beispielsweise Waage, Blutdruckmessgerät oder EKG-Eventrecorder zu messen, zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten eine Selbsteinschätzung zum Gesundheitszustand abgeben. Die Werte wurden daraufhin automatisch übertragen.

Studien mit Telemonitoring Typ 1

Die **IN-TIME**-Studie [10,25] schloss 716 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ein, die eine Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D sowie eine LVEF $\leq 35\%$ aufwiesen. Zusätzliches Einschlusskriterium war eine erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung an $\geq 80\%$ aller Tage der 1-monatigen Run-in-Phase (oder das Ergreifen einer korrigierenden Maßnahme). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der laut Studienbericht aufgrund dieses Einschlusskriteriums zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgeschlossen wurde, war jedoch so gering (0,5 %), dass dadurch kein relevantes Übertragbarkeitsproblem zu erwarten war. Randomisiert wurden 664 Patientinnen und Patienten, die 12 Monate nachbeobachtet wurden (Rekrutierung 2007 bis 2010).

Trenddaten zur Herzfrequenz und zum Herzrhythmus, zur Patientenaktivität sowie zu technischen Parametern wurden täglich durch das Implantat übertragen. Zusätzlich wurden nach akuten Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen und Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale übermittelt. Ein durch Pflegerinnen und Pfleger besetztes telemedizinisches Zentrum (TMZ) überprüfte mit ärztlicher Unterstützung an jedem Werktag, ob Warnsignale übermittelt wurden, und analysierte mindestens wöchentlich die Trenddaten (parallel zur Prüferärztin / zum Prüferarzt). Beim Auftreten prädefiniert Warnsignale oder Trends sollte die betreffende Person am gleichen Tag mithilfe eines standardisierten Fragebogens vom TMZ telefonisch kontaktiert werden. Wurde die Prüferärztin oder der Prüferarzt wegen eines Warnsignals oder spezifischen Trends vom TMZ informiert, sollte sie oder er innerhalb von 48 Stunden den Erhalt der Nachricht bestätigen. In beiden Behandlungsgruppen fand eine persönliche Nachsorge statt; neben einem allgemeinen Hinweis auf die leitliniengerechte Versorgung im Protokoll war dabei nur die finale Visite nach 12 Monaten obligatorisch. In der Studie war damit eine relativ niedrige Frequenz der Nachsorgetermine in der Vergleichsgruppe geplant im Vergleich zu den Nachsorgeintervallen in den Kontrollgruppen der anderen eingeschlossenen Studien (siehe auch Nutzenbewertung N16-02 [7]).

Die **TELECART**-Studie [29] schloss Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein, die eine Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D, eine LVEF < 35 % sowie einen Linksschenkelblock aufwiesen. Randomisiert wurden 191 Patientinnen und Patienten. Die Nachbeobachtung erfolgte 12 Monate lang (Rekrutierung 2010 bis 2014). Die Studie sah im Wesentlichen dieselbe Telemonitoringstrategie vor wie die Studie **IN-TIME** und wies alle oben bereits genannten Charakteristika auf. In beiden Behandlungsgruppen waren zu den Zeitpunkten 1, 3, 6 und 12 Monate persönliche Nachsorgen vorgesehen.

Studien mit Telemonitoring Typ 2

Die Studie **TIM-HF** [21,45,46] schloss 710 Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, LVEF \leq 35 % und stattgehabter Hospitalisierung oder einem anderen Merkmal zur Charakterisierung der Erkrankungsschwere (siehe Tabelle 8) ein. Die Nachbeobachtung erfolgte für 24 Monate (Rekrutierung 2008 bis 2009). Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe wurden angewiesen, täglich Gewicht und Blutdruck zu messen, ein EKG aufzunehmen sowie eine gesundheitliche Selbsteinschätzung abzugeben. Ein rund um die Uhr ärztlich besetztes TMZ überprüfte täglich die übertragenen Daten und konnte gegebenenfalls Behandlungsmaßnahmen (z. B. Medikationsänderung bis hin zum Auslösen von Notfallmaßnahmen) initiieren. Den Teilnehmenden der Interventionsgruppe wurde außerdem ein Hausnotrufsystem zur Verfügung gestellt. Zusätzlich war die Intervention durch ein monatliches strukturiertes Telefonat des TMZ mit der Patientin / dem Patienten zu den Themen Erkrankungsstatus, Evaluation depressiver Symptome, Verhalten in Notfallsituationen und Lösung technischer Probleme charakterisiert. In beiden Behandlungsgruppen waren Studienvisiten nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten vorgesehen.

Die Studie **TIM-HF2** [49,50] schloss 1571 Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und stattgehabter Hospitalisierung ein. Die Nachbeobachtung erfolgte für 12 Monate (Rekrutierung 2013–2017). Abweichend von den anderen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 45\%$ eingeschlossen; falls die Personen ein Diuretikum in der Dauertherapie erhielten, war auch eine LVEF $> 45\%$ erlaubt. Zusätzlich kamen nur Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik (d. h. Patient Health Questionnaire[PHQ]-9: < 10 Punkte) für die Studienteilnahme infrage. Die Managementstrategie entsprach weitgehend der der Studie TIM-HF: Zu den dort vorgesehenen Messungen (Gewicht, Blutdruck, EKG und gesundheitliche Selbsteinschätzung) kam in der Studie TIM-HF2 die Sauerstoffsättigung hinzu. Zusätzlich zu den bereits oben beschriebenen Interventionsmerkmalen der Studie TIM-HF erfolgte bei der Studie TIM-HF2 zu Studienbeginn eine erkrankungsbezogene Schulung in der Interventionsgruppe. In beiden Behandlungsgruppen waren Studienvisiten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten vorgesehen.

Das Durchschnittsalter lag in allen Studien bei über 65 Jahren. Über 70 % aller Studienteilnehmenden waren Männer. Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei den Teilnehmenden der Studie IN-TIME bei 26 %, bei denen der Studie TIM-HF bei 27 %, während sie in der Studie TIM-HF2 – entsprechend den abweichenden Einschlusskriterien – mit durchschnittlich 41 % deutlich höher war. Für die Studie TELECARD liegen zur linksventrikulären Ejektionsfraktion keine Angaben vor. Alle Studien schlossen praktisch nur Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen II und III ein und jeweils etwa die Hälfte der Personen wies die NYHA-Klasse II beziehungsweise III auf. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit depressiver Symptomatik lag in der Studie TIM-HF bei gut 20 %, während in der Studie TIM-HF2 gemäß den Einschlusskriterien keine Teilnehmerin / kein Teilnehmer eine depressive Symptomatik aufwies. Bei den Studien IN-TIME und TELECARD fanden sich keine Angaben in Bezug auf eine depressive Symptomatik der Teilnehmenden. Die medikamentöse Basistherapie in den 4 Studien unterschied sich nicht.

Alle Studien außer der Studie TELECARD berichteten Daten zur Adhärenz. In der Studie IN-TIME lagen bei 79,9 % aller Patientinnen und Patienten übermittelte Daten an 75 % oder mehr Studientagen vor [44]. Die Studien TIM-HF und TIM-HF2 berichteten eine absolute Adhärenz (d. h. vollständige Übertragung aller 4 Parameter pro Messtag) bei 85,1 % aller Patientinnen und Patienten von mindestens 80 % [47] bzw. bei 97 % aller Patientinnen und Patienten von mindestens 70 % [49].

In der folgenden Tabelle 7 werden die eingeschlossenen RCTs hinsichtlich wichtiger Merkmale beschrieben, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. In Tabelle 8 erfolgt eine Beschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten und in Tabelle 9 eine Charakterisierung der in den Studien untersuchten Populationen. Die in den Studien eingesetzten Interventionen werden in Tabelle 10 ausführlich dargestellt.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Population	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbeobachtungszeit	Relevante Endpunkte ^a
IN-TIME	RCT, unverblindet, multizentrisch	664	Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D	Australien, Europa, Israel (36 Z.) Rekrutierung: 07/2007–12/2010	12 Monate	primär: kombinierter Endpunkt aus: Gesamtmortalität, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung, NYHA-Klasse, Gesundheitszustand sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, SUE, Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität
TELECART	RCT, unverblindet, multizentrisch	191	Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Implantation eines CRT-D	Italien, Rekrutierung: 09/2010–09/2014	12 Monate	primär: Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung sekundär: Schlaganfall, abgegebene Schocks
TIM-HF	RCT, unverblindet, multizentrisch	710	Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	Deutschland (165 Z.) Rekrutierung: 01/2008–06/2009	24 Monate	primär: Gesamtmortalität sekundär: kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierungen gesamt, kardiovaskuläre Hospitalisierungen, NYHA-Klasse, kardiale Dekompensation, gesundheitsbezogene Lebensqualität, depressive Symptomatik
TIM-HF2	RCT, unverblindet, multizentrisch	1571	Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	Deutschland (200 Z.) Rekrutierung: 08/2013–05/2017	12 Monate	primär: verlorene Tage aufgrund von Tod oder kardiovaskulärer Hospitalisierung sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

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

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
IN-TIME	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 \leq 35 % innerhalb von 3 Monaten vor Screening ▪ Indikation zur Therapie mit Diuretika <p>Folgende Kriterien mussten nach Ende der 1-monatigen Run-in-Phase (vor Randomisierung) erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile optimale Medikationstherapie ▪ erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung an \geq 80 % aller Tage (oder korrigierende Maßnahme ergriffen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \leq 18 Jahre ▪ unkontrollierter Bluthochdruck ▪ permanentes Vorhofflimmern ▪ Lebenserwartung $<$ 1 Jahr ▪ restriktive, infiltrative oder hypertrophische Kardiomyopathie, konstriktive Perikarditis, akute Myokarditis <p>Folgendes Kriterium durfte nach Ende der Run-in-Phase (vor Randomisierung) nicht erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ akutes Koronarsyndrom, herzchirurgischer Eingriff oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Wochen
TELECART	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikation zur Implantation eines CRT-D ▪ chronische Herzinsuffizienz seit mindestens 3 Monaten ▪ NYHA-Klasse II oder III ▪ Linksschenkelblock ▪ LVEF $<$ 35 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter $<$ 18 oder $>$ 75 Jahre ▪ vorherige Implantation eines ICD, CRT-D oder Herzschrittmachers ▪ vorheriger herzchirurgischer Eingriff ▪ Lebenserwartung \leq 1 Jahr
TIM-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ chronische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–III ▪ LVEF \leq 35 % ▪ kardiale Dekompensation mit Hospitalisierung <i>oder</i> intravenöse Gabe von Schleifendiuretika ($>$ 40 mg/dl, Äquivalentdosis Furosemid) wegen beginnender kardialer Stauung <i>oder</i> LVEF \leq 25 %, 2-malig gemessen im Abstand von mindestens 6 Monaten ▪ optimal eingestellte Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonist, Beta-Blocker und Spironolacton sowie Diuretikatherapie entsprechend der Verträglichkeit nach Einschätzung des Prüfarztes ▪ Therapie mit ICD und / oder CRT bei bestehender Indikation und Zustimmung der Patientin oder des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebenserwartung \leq 1 Jahr ▪ stationärer Aufenthalt wegen kardialer Dekompensation innerhalb der letzten 7 Tage vor Studieneinschluss ▪ implantiertes Herzunterstützungssystem ▪ instabile Angina Pectoris ▪ angeborener Herzfehler ▪ primäres Klappenvitium, hypertrophe / restriktive / arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, akute Myokarditis (Diagnose $<$ 1 Jahr) ▪ Listung zur Herztransplantation ▪ geplante Revaskularisierung und / oder CRT-Implantation

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
(Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
TIM-HF2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) ▪ LVEF \leq 45 % oder $>$ 45 % und mindestens 1 Diuretikum in der medikamentösen Dauertherapie ▪ stattgehabte Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation $<$ 12 Monate vor Einschluss in die Studie (nicht im Zusammenhang mit einem nachgewiesenen Herzinfarkt ohne vorbekannte mäßig eingeschränkte LVEF) ▪ Depressionsscore PHQ-9 $<$ 10 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter $<$ 18 Jahre ▪ Hospitalisierung innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung ▪ Implantation eines mechanischen Herzunterstützungssystems ▪ akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung ▪ sehr dringliche Herztransplantation ▪ geplante Revaskularisierung, Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), geplanter Mitralclip und / oder geplante CRT-Implantation innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung ▪ Revaskularisierung und / oder CRT-Implantation innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung ▪ Lebenserwartung $<$ 12 Monate
<p>CRT: Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisationstherapie); CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht t [w / m], %	BMI [kg/m ²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Implantiertes Aggregat, %	Depressive Symptomatik ^a , %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung, %	Studien- abbrecher, n (%)
IN-TIME										
TM	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	k. A.	70,0	20 (6,0) ^{b,c}
Kontrolle	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	k. A.	68,0	25 (7,6) ^{b,c}
TELECART										
TM	89 ^{d,e}	71,8 (8,5)	28,1 ^a / 71,9	k. A.	k. A.	▪ II: 41,6 ^a ▪ III: 58,4 ^a	▪ Zweikammer- CRT-D: 100,0	k. A.	k. A.	2 (2 ^b)
Kontrolle	94 ^{d,e}	72,6 (5,7)	20,2 ^a / 79,8	k. A.	k. A.	▪ II: 48,9 ^a ▪ III: 51,1 ^a	▪ Zweikammer- CRT-D: 100,0	k. A.	k. A.	6 ^a (6 ^b)
TIM-HF										
TM	354	66,9 (10,8)	19,5 ^a / 80,5	28,4 (5,4)	26,9 (5,7)	▪ II: 49,7 ▪ III: 50,3	▪ ICD: 46,3 ▪ CRT: 15,3	80 (22,6 ^a)	57,1	4 (1,1 ^b)
Kontrolle	356	66,9 (10,5)	18,0 ^a / 82,0	28,2 (5,3)	27,0 (5,9)	▪ II: 50,6 ▪ III: 49,4	▪ ICD: 44,9 ▪ CRT: 16,9	78 (21,9 ^a)	54,5	4 (1,1 ^b)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m ²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Implantiertes Aggregat, %	Depressive Symptomatik ^a , %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung, %	Studien- abbrecher, n (%)
TIM-HF2										
TM	796 ^f	70 (11)	30 / 70	30 (6)	41 (13)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 0 ▪ II: 52 ▪ III: 47 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 29 ▪ CRT: 15 	0 (0)	39	37 (4,8 ^b)
Kontrolle	775 ^f	70 (10)	31 / 69	30 (6)	41 (13)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 1 ▪ II: 51 ▪ III: 47 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 30 ▪ CRT: 16 	0 (0)	42	15 (1,9 ^b)
<p>a: operationalisiert als PHQ-9 \geq 10</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: 23 Patientinnen und Patienten wurden zusätzlich ausgeschlossen. Verteilung auf die beiden Behandlungsgruppen unklar</p> <p>d: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p> <p>e: Angaben liegen von den 191 randomisierten nur für insgesamt 183 Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>f: Die Angaben zu den Charakteristika der Studienpopulationen beziehen sich auf das Full Analysis Set mit 765 Patientinnen und Patienten (TM) und 773 Patientinnen und Patienten (Kontrolle). Das Full Analysis Set schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit gültiger Einverständniserklärung und begonnener zugeteilter Behandlung ein. 31 randomisierte Patientinnen und Patienten (TM) bzw. 2 randomisierte Patientinnen und Patienten (Kontrolle) der ITT-Population gingen nicht in diese Auswertung ein.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); HI: Herzinsuffizienz; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; SD: Standardabweichung; TM: Telemonitoring; w: weiblich</p>										

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich
IN-TIME	<p>Implantat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK) <hr/> <p>Telemonitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Übertragung von <u>Trenddaten</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▫ automatische Messung und Übermittlung von Parametern zu Herzfrequenz und -rhythmus (u. a. mittlere Herzrate, Herzratenvariabilität, ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde), Patientenaktivität sowie technischen Parametern durch ICD oder CRT-D ▪ sofortige Übertragung von Warnsignalen nach akuten Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen und Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen durch ICD oder CRT-D <p>telemedizinisches Zentrum (TMZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Überprüfung von Warnsignalen (an Werktagen) ▪ mindestens wöchentliche Überprüfung von Trenddaten (mindestens Patientenaktivität sowie ventrikuläre Ektopie) ▪ Bei prädefinierten Warnsignalen / Trenddaten: Kontaktierung der behandelnden Ärztin oder des Arztes innerhalb von 1 Stunde (an Werktagen) ▪ Besetzung durch eine Ärztin oder einen Arzt sowie 2 Pflegerinnen oder Pflegern (an Werktagen) <p>Behandelnde Ärztin / behandelnder Arzt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Warnsignalen erhielt die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt ein Fax, eine E-Mail oder eine SMS. ▪ Überprüfung von Trenddaten je nach klinischer Routine ▪ Bei prädefinierten Warnsignalen / Trenddaten kontaktierte die Ärztin / der Arzt die Patientin / den Patienten am selben Tag telefonisch (standardisiertes Interview). <ul style="list-style-type: none"> ▫ Reaktion nach Maßgabe der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes ▪ Rückmeldung an TMZ innerhalb von 48 Stunden, sonst Nachfrage des TMZ beim Prüfzentrum <hr/> <p>persönliche Nachsorge</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Monate nach Randomisierung ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	<p>Implantat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
TELECART	<p>Implantat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRT-D mit Telemonitoringfunktionalität (Aggregat von BIOTRONIK) 	<p>Implantat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRT-D ohne Telemonitoringfunktionalität (Aggregat von Boston Scientific, St. Jude Medical oder Medtronic)
	<p>Telemonitoring^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche^b Übertragung von <u>Trenddaten</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▫ automatische Messung und Übermittlung von Parametern zu Herzfrequenz und -rhythmus (u. a. mittlere Herzrate, Herzratenvariabilität, ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde), Patientenaktivität sowie technischen Parametern durch CRT-D ▪ sofortige Übertragung von Warnsignalen nach akuten Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen durch CRT-D <p>Behandelnde Ärztin / behandelnder Arzt</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ übermittelte Daten wurden von der Prüferärztin / dem Prüferarzt je nach klinischer Routine überwacht ▪ Bei prädefinierten Ereignissen: Kontaktierung der Patientin / des Patienten am selben Tag^c mithilfe von standardisiertem Telefonat gefolgt von klinischer Untersuchung ▪ Reaktion nach Maßgabe der Prüferärzte ▪ Rückmeldung an TMZ innerhalb von 48 Stunden <p>telemedizinisches Zentrum</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Überprüfung von Warnsignalen (an Werktagen) ▪ mindestens wöchentliche Überprüfung von Trenddaten^c ▪ Bei prädefinierten Ereignissen: redundante Weiterleitung dieses Ereignisses an die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt (an Werktagen) ▪ Besetzung durch Pflegerinnen / Pfleger sowie unterstützende Ärztin / unterstützenden Arzt (an Werktagen) 	
	<p>persönliche Nachsorge</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Monat 1, 3, 6 und 12 nach Implantation 	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
TIM-HF	leitliniengerechte Basistherapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ medikamentöse Therapie ▪ Bei Indikation: Implantation ICD / CRT vor Basisvisite 	
	Telemonitoring <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Messung von EKG, Gewicht, Blutdruck und gesundheitliche Selbsteinschätzung durch Patientin oder Patient^d ▪ automatische Übermittlung ▪ Hausnotruf ermöglicht unmittelbare Verbindung zur / zum diensthabenden TMZ-Ärztin / TMZ-Arzt 	
	telemedizinisches Zentrum (TMZ) <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Überprüfung der übertragenen Daten (nach Dringlichkeit priorisiert) ▪ bei fehlenden Messwerten: telefonische Rückfrage bei der Patientin / dem Patienten ▪ Bei auffälligen Messwerten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ telefonische Kontaktierung der Patientin oder des Patienten durch TMZ innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme (bei instabilem Zustand sofortige Kontaktierung der Patientin / des Patienten und des Prüfzentrums) sowie ▫ Initiierung verschiedener Maßnahmen bis hin zur Medikationsänderung (verbunden mit Überweisung zum Prüfarzt) oder zur Einleitung von Notfallmaßnahmen (z. B. Alarmierung einer Notärztin / eines Notarztes) ▪ Besetzung durch mind. 1 Ärztin / 1 Arzt sowie mind. 1 Pflegerin / 1 Pfleger (24 h / 7 Tage pro Woche) 	
	telefonische Begleitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ monatliches strukturiertes Telefonat des TMZ mit der Patientin / dem Patienten zu den Themen Erkrankungsstatus, Evaluation depressiver Symptome, Verhalten in Notfallsituationen und Lösung technischer Probleme 	
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
TIM-HF2	<p data-bbox="395 371 754 405">leitliniengerechte Basistherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="395 409 687 443">▪ medikamentöse Therapie <li data-bbox="395 445 1361 479">▪ regelmäßige Überprüfung, ob eine Indikation zur Implantation eines ICD / CRT besteht <hr/> <p data-bbox="395 488 571 521">Telemonitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="395 526 898 645">▪ tägliche Übermittlung von Daten zu EKG, Sauerstoffsättigung, Gewicht, Blutdruck und gesundheitlicher Selbsteinschätzung durch Patientin oder Patient^e <li data-bbox="395 649 708 683">▪ automatische Übermittlung <li data-bbox="395 687 914 777">▪ Hausnotruf ermöglicht unmittelbare Verbindung zur diensthabenden TMZ-Ärztin / Arzt <p data-bbox="395 786 770 819">telemedizinisches Zentrum (TMZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="395 824 906 880">▪ tägliche Überprüfung der übertragenen Daten (nach Dringlichkeit priorisiert) <li data-bbox="395 884 911 974">▪ Bei fehlenden Messwerten: telefonische Rückfrage innerhalb 1 Tages bei der Patientin / dem Patienten <li data-bbox="395 978 911 1619">▪ Bei auffälligen Messwerten: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="419 1019 911 1171">▫ telefonische Kontaktierung der Patientin oder des Patienten durch TMZ innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme (bei instabilem Zustand sofortige Kontaktierung der Patientin / des Patienten) sowie <li data-bbox="419 1176 911 1361">▫ Initiierung verschiedener Maßnahmen bis hin zur Medikationsänderung (in Absprache mit der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt) oder zur Einleitung von Notfallmaßnahmen (z. B. Alarmierung eines Notarztes) <li data-bbox="395 1366 911 1456">▪ strukturierte Optimierung der Medikation, um Zielwerte z. B. des Blutdrucks zu erreichen (in Absprache mit Prüfarzt) <li data-bbox="395 1460 847 1619">▪ Besetzung durch Ärzte und Pflegekräfte (24 h / 7 Tage pro Woche) <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="419 1529 871 1619">▫ bei Hochrisikopatienten (MR-proADM-Wert > 1,2 nmol/l) vorrangig ärztliche Betreuung <hr/> <p data-bbox="395 1628 504 1662">Schulung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="395 1666 906 1888">▪ Bei Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="419 1706 906 1796">▫ Schulung der Patientinnen und Patienten in der Handhabung der telemedizinischen Geräte sowie <li data-bbox="419 1800 882 1888">▫ Patientenschulung zu Symptomüberwachung und Selbstmanagement bei Herzinsuffizienz 	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>telefonische Begleitung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monatliches strukturiertes Telefonat des TMZ mit der Patientin / dem Patienten zu den Themen Krankheitssymptome, Selbstpflegeverhalten, Probleme im Zusammenhang mit der Erkrankung und / oder den Geräten <hr/> <p>persönliche Nachsorge</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante Visite 3, 6, 9 und 12 Monate nach Randomisierung ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	
	<p>a: Die Autorinnen und Autoren der Studie TELECARD beschrieben die Aufgaben der zentralen Überwachungseinheit und wesentliche interessierende Ereignis- bzw. Trenddaten, die überwacht und wochentags an den Prüfarzt weitergegeben werden sollten [29]. Für weitere Details der Überwachung wurde in der Publikation wiederum auf die Designpublikation der Studie IN-TIME [25] verwiesen. Daher war zusammenfassend davon auszugehen, dass das in der Studie TELECARD eingesetzte Telemonitoring im Wesentlichen dem Telemonitoring in der Studie IN-TIME entsprach.</p> <p>b: Laut Publikation [29] wurden in der Interventionsgruppe 3 spezifische Gerätetypen eingesetzt. Aus den Gebrauchsanweisungen der Geräte [51,52] ist ersichtlich, dass täglich Daten übertragen wurden.</p> <p>c: Die Angabe fand sich lediglich in der Designpublikation der Studie IN-TIME [25], auf die in der Publikation der Studie TELECARD [29] verwiesen wurde.</p> <p>d: Das Telemonitoringsystem bestand aus einer Waage, einem Blutdruckmessgerät, einem EKG-Eventrecorder, einem modifizierten Personal Digital Assistant (PDA) sowie einem Hausnotrufsystem. Die Messung der gesundheitlichen Selbsteinschätzung erfolgte durch Eingabe eines Zahlenwerts zwischen 1 und 5 (1 = Bestbefinden, 5 = schlechtester Zustand nach eigener Wahrnehmung) in den modifizierten PDA.</p> <p>e: Das Telemonitoringsystem bestand aus einer Waage, einem Blutdruckmessgerät, einem EKG-Eventrecorder, einem digitalen Tablet sowie einem Hausnotruftelefon. Die Messung der gesundheitlichen Selbsteinschätzung erfolgte durch Eingabe eines Zahlenwerts zwischen 1 und 5 (1 = Bestbefinden, 5 = schlechtester Zustand nach eigener Wahrnehmung).</p> <p>CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); MR-proADM: mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; TMZ: telemedizinisches Zentrum</p>	

5.3 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IN-TIME	ja	ja	nein	nein	nein ^a	nein ^b	hoch
TELECART	ja	ja	unklar	nein	unklar ^c	ja	hoch
TIM-HF	ja	ja	nein	nein	unklar ^d	nein ^e	hoch
TIM-HF2	ja	ja	nein	nein	unklar ^f	nein ^e	hoch

a: ungeplante Interimsanalyse, die zu einer Erhöhung der Fallzahl führte
b: intransparenter Patientenfluss
c: keine Fallzahlplanung berichtet
d: Daten zur kardialen Dekompensation und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden zwar erhoben, lagen aber nicht oder nur unvollständig vor.
e: Das TMZ führte mit den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe ein monatliches strukturiertes Telefonat zu krankheitsbezogenen Themen durch.
f: Daten zur depressiven Symptomatik und zum Gesundheitsstatus lagen nicht vor.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TMZ: telemedizinisches Zentrum

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 4 Studien als hoch eingestuft. Bei 3 Studien blieb unklar, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte. Die Ergebnisse der Studie IN-TIME wurden aufgrund des intransparenten Patientenflusses als potenziell hochverzerrt bewertet. Für die Studie TELECARD wurde keine Fallzahlplanung berichtet, was ebenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial führte. In den Studien TIM-HF und TIM-HF2 erhielten die Patientinnen und Patienten der Telemonitoringgruppe monatlich eine intensiviertere Schulung in Form eines strukturierten Telefonats u. a. zu krankheitsbezogenen Themen. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten keine vergleichbare intensiviertere Schulung. Da aufgrund dessen zwischen beiden Gruppen Unterschiede in der Sockeltherapie vorlagen, konnte ein potenzieller Kointerventionsbias nicht ausgeschlossen werden. Beide Studien wurden daher als potenziell hochverzerrt bewertet.

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

5.4 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 12 zeigt die Übersicht über die verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Aus 4 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Für die Endpunktkategorien Mortalität und Hospitalisierung erfolgten separate Auswertungen für die Gesamtzahl der Personen mit einem Ereignis (Gesamt mortalität bzw. -hospitalisierung) und für die Anzahl der Personen mit einem kardiovaskulären Ereignis (kardiovaskuläre Mortalität bzw. kardiovaskuläre Hospitalisierung). Lagen in den Studien anstelle der kardiovaskulären Mortalität bzw. Hospitalisierung ausschließlich Daten zur kardialen Mortalität oder herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung vor, wurden diese herangezogen. Daten zu den Endpunkten depressive Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren in jeweils 2 Studien geplant, wurden aber zum Teil nicht bzw. unvollständig berichtet. 1 Studie berichtete Daten zum Endpunkt SUE, diese waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.

Unvollständige Datenlage bei mehreren Endpunkten

In einigen Studien war die Erhebung von Daten zum Gesundheitszustand (IN-TIME, TIM-HF2), zur depressiven Symptomatik (TIM-HF, TIM-HF2), zur kardialen Dekompensation (TIM-HF) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TIM-HF) geplant. Allerdings wurden diese Daten entweder nicht oder nicht vollständig berichtet. Der Anteil der fehlenden Werte für den Endpunkt Gesundheitszustand lag z. B. bei rund 70 %, für den Endpunkt depressive Symptomatik bei rund 75 %.

In allen 4 eingeschlossenen Studien sollten entsprechend der studienspezifischen Methodik unerwünschte Ereignisse erhoben werden. Daten zu SUEs wurden ausschließlich im Studienbericht der Studie IN-TIME berichtet. Allerdings waren diese Daten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, da in die Darstellung auch Werte von 52 nicht randomisierten Personen eingingen. In den übrigen 3 Studien mit insgesamt 2472 Patientinnen und Patienten fehlten die Ergebnisse zu SUEs vollständig.

Tabelle 12: Übersicht über die Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Studie	Mortalität		Morbidität							Hospitalisierungen		Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Kardiovaskulär	Schlaganfall	Kardiale Dekompensation	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	Gesundheitszustand	Herzinsuffizienzbedingte Morbidität	Thromboembolische Ereignisse	Depressive Symptomatik	Gesamt	Kardiovaskulär	MLHF	SF-36	Abgegebene Schocks	SUE
IN-TIME	●	●	-	-	-	○	○	-	-	-	● ^b	-	-	-	(-) ^d
TELECART	●	● ^a	○	-	○	-	-	-	-	-	● ^b	-	-	○	-
TIM-HF	●	●	-	(●)	-	-	-	-	○	○	●	-	(●)	-	-
TIM-HF2	●	●	-	-	-	(●)	○ ^c	-	(●)	-	●	○	-	-	-

–: keine Daten vorhanden; (–): Daten nicht verwertbar; (●): Daten erhoben, aber nicht oder unvollständig berichtet; ○: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Metaanalyse berücksichtigt

a: Es lagen nur Ergebnisse zur kardialen Mortalität vor, diese wurden ersatzweise für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität herangezogen.

b: Es lagen nur Ergebnisse zur herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung vor, diese wurden ersatzweise für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung herangezogen.

c: keine Veränderung der NYHA-Klasse berichtet, lediglich Anteil Personen pro NYHA-Klasse

d: Daten nicht verwertbar, da zusätzlich zu den randomisierten Personen die Daten von 52 nicht randomisierten Patientinnen und Patienten einbezogen wurden.

MLHF: Minnesota Living with Heart Failure; NYHA: New York Heart Association; SF-36: Short Form 36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

5.4.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Für alle eingeschlossenen Studien wurde endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Somit ergibt sich auch für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Daher wurde in diesem Bericht auf eine Bewertung und Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene verzichtet.

5.4.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 13: Ergebnisse – Gesamtmortalität

Studie	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
IN-TIME					
12 Monate	333	10 (3,0)	331	27 (8,1)	siehe Metaanalyse (Abbildung 2)
TELECART					
12 Monate	89	7 (7,9)	94	8 (8,5)	siehe Metaanalyse (Abbildung 2)
TIM-HF					
26 Monate ^a	354	54 (15,3) ^b	356	55 (15,4) ^b	siehe Metaanalyse (Abbildung 2)
TIM-HF2					
12 Monate	765	61 (8)	773	89 (12)	siehe Metaanalyse (Abbildung 2)

a: medianes Follow-up
b: eigene Berechnung
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring

Metaanalyse

Abbildung 2 zeigt die Metaanalyse zum Endpunkt Gesamtmortalität.

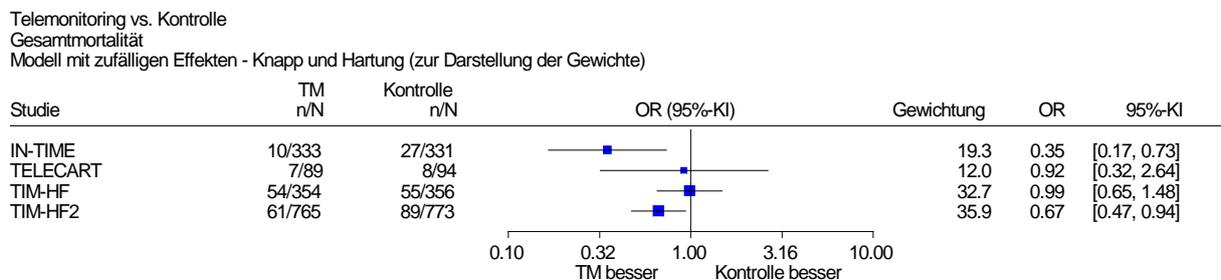


Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse)

In der Metaanalyse der Daten der 4 Studien zur Gesamtmortalität nach Knapp und Hartung und DerSimonian-Laird ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt. Während die Studien IN-TIME und TIM-HF2 jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil des Telemonitorings zeigten, lagen für die Studien TELECARD und TIM-HF keine statistisch signifikanten Effekte vor. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt Gesamtmortalität konnten aus den zur Verfügung stehenden Daten Interaktionstests für das Merkmal Art des Telemonitorings Typ 1 vs. Typ 2 (siehe Abschnitt 5.2) und für das Merkmal depressive Symptomatik berechnet werden.

Lediglich für das Merkmal depressive Symptomatik ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion mit der Intervention ($p = 0,014$). Die Analyse beruht dabei nur auf Daten zum Telemonitoring Typ 2 (Studien TIM-HF und TIM-HF2), da aus den beiden anderen Studien keine Angaben zur Depressivität vorlagen. Bei Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik lag ein statistisch signifikanter Vorteil des Telemonitorings für den Endpunkt Gesamtmortalität vor. Bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Symptomatik lag kein statistisch signifikanter Effekt vor, numerisch fiel das Ergebnis zuungunsten des Telemonitorings aus (Abbildung 3).

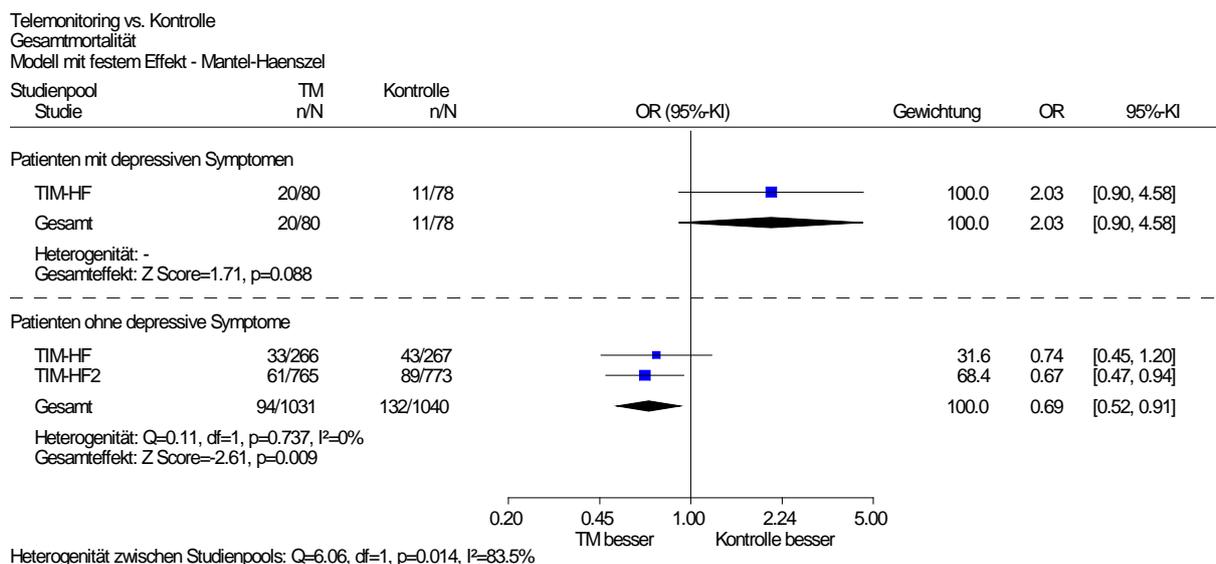


Abbildung 3: Subgruppenanalyse Vorliegen einer depressiven Symptomatik für den Endpunkt Gesamtmortalität (Metaanalyse)

Weitere Operationalisierungen

Es lagen Überlebenszeitdaten zum Endpunkt Gesamtmortalität vor, die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden (ohne Darstellung) und dem Ergebnis der Analysen auf Basis des OR nicht widersprachen.

Nutzaussage zur Gesamtmortalität

Beim Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich auf Gesamtstudienebene kein Vorteil des Telemonitorings, d. h. dass unklar bleibt, ob der Einsatz der untersuchten Telemonitoring-Verfahren einen Überlebensvorteil ermöglicht oder ob sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben mit und ohne Telemonitoring nicht unterscheidet. Ein Vorteil zeigte sich jedoch in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik, die ein Telemonitoring Typ 2 erhielten (basierend auf 2 potenziell hoch verzerrten Studien). Somit ergibt sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ein Hinweis auf einen Nutzen des Telemonitorings Typ 2 für Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik.

5.4.3 Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität.

Tabelle 14: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität

Studie Auswertungs- zeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
kardiovaskuläre Mortalität					
IN-TIME					
12 Monate	333	8 (2,4) ^a	331	21 (6,3) ^a	siehe Metaanalyse (Abbildung 4)
TIM-HF					
26 Monate ^b	354	40 (11,3) ^a	356	46 (12,9) ^a	siehe Metaanalyse (Abbildung 4)
TIM-HF2					
12 Monate	765	39 (5)	773	59 (8)	siehe Metaanalyse (Abbildung 4)
kardiale Mortalität					
TELECART					
12 Monate	89	3 (3,4)	94	5 (5,3)	siehe Metaanalyse (Abbildung 4)
a: eigene Berechnung					
b: medianes Follow-up					
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Metaanalyse

Abbildung 4 zeigt die Metaanalyse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität.

Telemonitoring vs. Kontrolle

Kardiovaskuläre Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

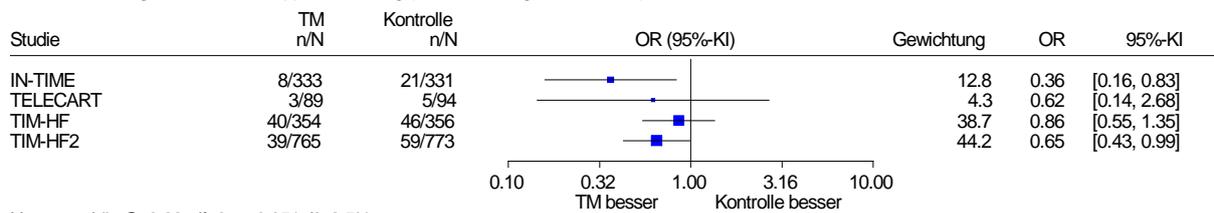


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zur kardiovaskulären Mortalität zeigte nach Knapp und Hartung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wohl aber nach der Methode von DerSimonian-Laird. Bei qualitativer Betrachtung zeigten sich mäßig gleichgerichtete Effekte, die einen Vorteil des Telemonitorings für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität konnte aus den zur Verfügung stehenden Daten ein Interaktionstest für das Merkmal Art des Telemonitorings Typ 1 vs. Typ 2 (siehe Abschnitt 5.2) berechnet werden. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion mit der Intervention.

Weitere Operationalisierungen

Es lagen Überlebenszeitdaten zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität vor, die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden (ohne Darstellung) und dem Ergebnis der Analysen auf Basis des OR nicht widersprachen.

Nutzaussage zur kardiovaskulären Mortalität

Beim Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich bei Betrachtung der einzelnen Studien (qualitative Evidenzsynthese) ein Vorteil des Telemonitorings, d. h. dass kardiovaskuläre Todesfälle seltener auftraten. Daher ergibt sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Telemonitorings.

5.4.4 Ergebnisse zum Schlaganfall

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Schlaganfall.

Tabelle 15: Ergebnisse – Schlaganfall

Studie Auswertungszeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
TELECART					
12 Monate	89	3 ^a (3,4) ^b	94	4 ^a (4,3) ^b	0,87 [0,17; 3,61] ^c ; p = 0,549 ^d
a: Unklar, ob die angegebenen Zahlen Patientinnen und Patienten mit Ereignissen oder die Anzahl der Ereignisse sind. Schlaganfälle, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung von OR und KI (asymptotisch), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [53]) d: Pearson's χ^2 -Test KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Beim Endpunkt Schlaganfall zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt Schlaganfall war keine der geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzenaussage zum Schlaganfall

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

5.4.5 Ergebnisse zur kardialen Dekompensation

Laut Studienprotokoll war geplant, in der Studie TIM-HF Ergebnisse zum Endpunkt kardiale Dekompensation zu erheben [39]. Es lagen jedoch keine Ergebnisse vor. Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 5.4) erfolgte keine Nutzenaussage für den Endpunkt kardiale Dekompensation.

5.4.6 Ergebnisse zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien.

Tabelle 16: Ergebnisse – ventrikuläre Arrhythmien

Studie Auswertungs- zeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
TELECART^a					
12 Monate	89	6 ^b (6,7) ^c	94	11 ^b (11,7) ^c	0,55 [0,19; 1,54] ^c ; 0,262 ^d
a: Ereignis operationalisiert als persistierende Kammertachykardie / persistierendes Kammerflimmern b: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patientinnen und Patienten mit Ereignissen oder die Anzahl der Ereignisse sind c: eigene Berechnung unter der Annahme, dass die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen sind d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [53]) KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

In Bezug auf ventrikuläre Arrhythmien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen war keine der geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzaussage zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen

Somit ergibt sich für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

5.4.7 Ergebnisse zu venösen und / oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen

Zu venösen und / oder arteriellen thromboembolischen Ereignissen lagen keine Ergebnisse vor. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

5.4.8 Ergebnisse zur Hospitalisierung gesamt

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung gesamt.

Tabelle 17: Ergebnisse – Hospitalisierung gesamt

Studie Auswertungs- zeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
TIM-HF					
26 Monate ^a	354	192 (54,2) ^b	356	179 (50,3) ^b	1,17 [0,87; 1,57]; 0,300
a: medianes Follow-up b: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Beim Endpunkt Hospitalisierung gesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings hinsichtlich der gesamten Hospitalisierungen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt Hospitalisierung gesamt waren aufgrund fehlender Daten keine geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Weitere Operationalisierungen

Es lagen außerdem Überlebenszeitdaten zum Endpunkt Hospitalisierung gesamt vor, die die Nutzensaussage jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

Nutzensaussage zur Hospitalisierung gesamt

Beim Endpunkt Hospitalisierung gesamt zeigte sich kein Vorteil des Telemonitorings. Somit ergibt sich für den Endpunkt Hospitalisierung gesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schadens des Telemonitorings.

5.4.9 Ergebnisse zur kardiovaskulären Hospitalisierung

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung. Wie bereits in Abschnitt 5.4 beschrieben, wurden, wenn zur kardiovaskulären Hospitalisierung keine Daten vorlagen, ersatzweise die Daten zur herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung herangezogen. Dies war zutreffend für die Studien IN-TIME und TELECARD.

Tabelle 18: Ergebnisse – kardiovaskuläre Hospitalisierung

Studie Auswertungszeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
kardiovaskuläre Hospitalisierung					
TIM-HF					
26 Monate ^a	354	141 (39,8)	356	132 (37,1)	siehe Metaanalyse (Abbildung 5)
TIM-HF2					
12 Monate	765	252 (32,9)	773	269 (34,8)	siehe Metaanalyse (Abbildung 5)
herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung					
IN-TIME^b					
12 Monate	333	28 (8,4) ^c	331	35 (10,6) ^c	siehe Metaanalyse (Abbildung 5)
TELECART					
12 Monate	89	14 ^d (15,7)	94	27 ^d (28,7)	siehe Metaanalyse (Abbildung 5)
a: medianes Follow-up					
b: jegliche herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, die mit mindestens 1 Aufenthalt über Nacht verbunden war und zu einer Medikationsanpassung führte					
c: eigene Berechnung					
d: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patientinnen und Patienten mit Ereignissen oder die Anzahl der Ereignisse sind					
KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Metaanalyse

Abbildung 5 zeigt die Metaanalyse zum Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung.

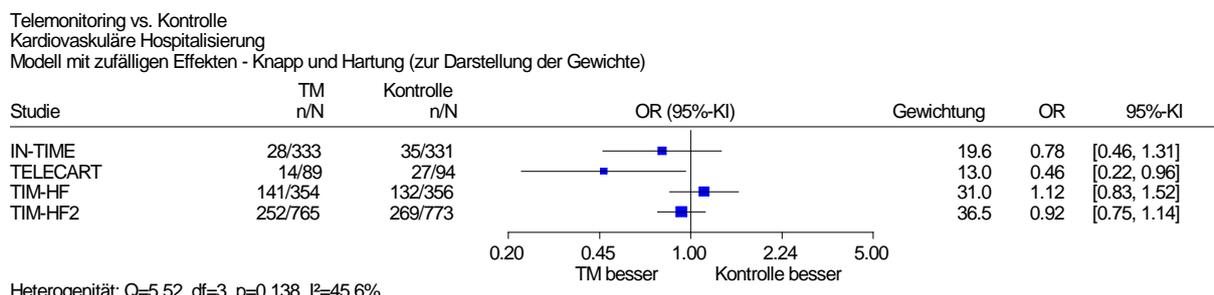


Abbildung 5: Kardiovaskuläre Hospitalisierung (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zum Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigte nach der Methode von Knapp und Hartung und DerSimonian-Laird keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse waren zudem nicht gleichgerichtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung konnte aus den zur Verfügung stehenden Daten ein Interaktionstest für das Merkmal Art des Telemonitorings Typ 1 vs. Typ 2 (siehe Abschnitt 5.2) berechnet werden. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

Weitere Operationalisierungen

Es lagen außerdem Überlebenszeitdaten zur kardiovaskulären Hospitalisierung vor, die die Nutzensaussage jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

Nutzensaussage zur kardiovaskulären Hospitalisierung

Beim Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung zeigte sich kein Vorteil oder Nachteil des Telemonitorings. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings hinsichtlich kardiovaskulärer Hospitalisierung.

5.4.10 Ergebnisse zu abgegebenen Schocks

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt abgegebene Schocks.

Tabelle 19: Ergebnisse – Patientinnen und Patienten mit Schock

Studie	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
TELECART					
12 Monate	89	10 ^a (11,2 ^b)	94	16 ^a (17,0 ^b)	k. A. [k. A.]; 0,208 ^c
a: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patientinnen und Patienten mit Ereignissen oder die Anzahl der Ereignisse sind					
b: eigene Berechnung der Prozentangaben					
c: Pearson's χ^2 -Test					
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Beim Endpunkt abgegebene Schocks zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt abgegebene Schocks waren aufgrund fehlender Daten keine geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzensaussage zu abgegebenen Schocks

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

5.4.11 Ergebnisse zu SUEs

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt SUE.

Tabelle 20: Ergebnisse – SUE

Studie Auswertungszeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
IN-TIME					
12 Monate	333 ^a	145	331 ^a	160	n. b.
a: : darüber hinaus 52 zusätzliche Patientinnen und Patienten, deren Randomisierungszuteilung nicht angegeben war, in Auswertung mit enthalten KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Zum Endpunkt SUE wurde kein Effekt berechnet, da 52 zusätzliche Patientinnen und Patienten, deren Randomisierungszuteilung nicht angegeben war, in der Auswertung der Studie IN-TIME mit enthalten waren.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt SUE waren aufgrund fehlender Daten keine geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzenaussage zu SUEs

Aufgrund der unvollständigen Datenlage (siehe Abschnitt 5.4) erfolgte keine Nutzenaussage für den Endpunkt SUE.

5.4.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 21 und Tabelle 22 zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Tabelle 21: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität, MLHFQ

Fragebogen	Studie (Auswertungzeitpunkt)	n / N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW [95 %-KI]	TM vs. Kontrolle Differenz der Änderungen [95 %-KI]; p-Wert ^a
MLHFQ ^b	TIM-HF2 (12 M.)					
	TM	649 / 796	k. A.	k. A.	-3,08 [-4,42; -1,75]	-1,11 [-3,01; 0,80]; 0,26
	Kontrolle	624 / 775	k. A.	k. A.	-1,98 [-3,34; -0,61]	
<p>a: geschätzt mittels ANCOVA adjustiert für den Wert zu Baseline b: Größere Werte bedeuten eine Verschlechterung der Lebensqualität (Wertebereich zwischen 0 und 105 [54]). k. A.: keine Angabe; k. B.: keine Berechnung; KI: Konfidenzintervall; M.: Monate; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; TM: Telemonitoring</p>						

Tabelle 22: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität, SF-36

Fragebogen	Studie Subskala	N	Werte 12 Monate		Werte 24 Monate	
			MW (SD) ^a	TM vs. Kontrolle Differenz ^a [95 %-KI]; p-Wert ^a	MW (SD) ^a	TM vs. Kontrolle Differenz ^a [95 %-KI]; p-Wert ^a
SF-36 ^a	TIM-HF					
	Summenscore PCS					
	TM	k. A.	54,3 (1,2) ^c	k. A. [k. A.]; 0,01	53,8 (1,4) ^b	k. A. [k. A.]; 0,3
	Kontrolle	k. A.	49,9 (1,2) ^c		51,7 (1,4) ^b	
	Summenscore MCS					
	TM	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Kontrolle	k. A.	k. A.		k. A.	
<p>a: geschätzt mittels eines Modells für Messwiederholungen mit den Variablen Behandlung, Zeitpunkt, Baselinewert und Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeitpunkt b: Größere Werte bedeuten eine Verbesserung der Lebensqualität. c: keine Angabe, auf wie viele Patientinnen und Patienten sich die Angaben beziehen k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Composite Scale; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Composite Scale; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form 36 Health Survey; TM: Telemonitoring</p>						

In der Studie TIM-HF2 (Fragebogen Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [MLHFQ]) ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie TIM-HF waren unvollständig. Es fehlten die Ergebnisse zum Summenscore Mental Health Composite Scale (MCS) des SF-36. Die Autorinnen und Autoren berichteten ausschließlich Ergebnisse

zum Summenscore Physical Composite Scale (PCS). Der Unterschied zwischen den Gruppen war für die PCS zum Zeitpunkt 12 Monate statistisch signifikant. Die klinische Relevanz des Effekts blieb allerdings unklar, weil aufgrund fehlender Daten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten Hedges' g nicht berechnet werden konnte. Zum Zeitpunkt 24 Monate lag kein statistisch signifikanter Effekt vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität war keine der geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzaussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aufgrund der unvollständigen Datenlage – es lagen nur zu 56 % der Patientinnen und Patienten vollständige Daten vor – erfolgte keine Nutzaussage für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

5.4.13 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik.

Tabelle 23: Ergebnisse – depressive Symptomatik

Studie Auswertungszeit- punkt PHQ-9-Score	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %- KI]; p-Wert ^b
TIM-HF					
12 Monate	285 ^a		281 ^a		
keine Depression		222 (78)		208 (74)	1,27 [0,85; 1,89]; 0,24
Minor- Depression		29 (10)		27 (10)	
Major-Depression		34 (12)		46 (16)	
a: eigene Berechnung b: geschätzt mittels logistischer Regression für ordinale Zielgrößen k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; TM: Telemonitoring					

Aus der Studie TIM-HF lagen auch Daten zu 24 Monaten vor. Diese konnten jedoch nicht für die Bewertung herangezogen werden, da zu diesem Zeitpunkt > 30 % der Patientinnen und Patienten fehlten.

Laut Studienprotokoll war auch in der Studie TIM-HF2 geplant, Ergebnisse zum Endpunkt depressive Symptomatik zu erheben [40]. Es lagen jedoch keine Ergebnisse vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt depressive Symptomatik war keine der geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzaussage zur depressiven Symptomatik

Aufgrund der unvollständigen Datenlage – es lagen nur zu 25 % der Patientinnen und Patienten Daten vor – erfolgte keine Nutzaussage für den Endpunkt depressive Symptomatik.

5.4.14 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Für die Nutzenbewertung war geplant, für den Endpunkt Gesundheitszustand das Ergebnis zur visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D (TIM-HF2) sowie das Ergebnis zur Verschlechterung im Patient Global Assessment (PGA) (IN-TIME) einzubeziehen.

Tabelle 24 zeigt die vorliegenden Ergebnisse zur Verschlechterung im PGA.

Tabelle 24: Ergebnisse – Verschlechterung im Patient Global Assessment

Studie Auswertungszeitpunkt	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
IN-TIME^a					
12 Monate	333	10 (3,0) ^b	331	8 (2,4) ^b	1,25 [0,49; 3,21]; 0,683
a: mäßig bis deutlich schlechtere Werte im Patient Global Assessment b: eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Laut Studienprotokoll war geplant, in der Studie TIM-HF2 Ergebnisse zum Endpunkt des EQ-5D zu erheben [40]. Es lagen jedoch keine Ergebnisse vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt Gesundheitszustand war keine der geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzaussage zum Gesundheitsstatus

Aufgrund der unvollständigen Datenlage – es lagen nur zu 30 % der Patientinnen und Patienten Daten vor – erfolgte keine Nutzaussage für den Endpunkt Gesundheitsstatus.

5.4.15 Ergebnisse zur herzinsuffizienzbedingten Morbidität

Tabelle 25 und Tabelle 26 zeigen die Ergebnisse zur herzinsuffizienzbedingten Morbidität.

Tabelle 25: Ergebnisse – Verschlechterung in NYHA-Klasse

Studie	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle OR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
IN-TIME					
12 Monate	333	29 (8,7) ^a	331	35 (10,6) ^a	k. A. [k. A.]; 0,43 ^b
a: eigene Berechnung b: Pearson's χ^2 -Test k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; TM: Telemonitoring					

Tabelle 26: Ergebnisse – Verteilung der NYHA-Klassen

Studie	TM		Kontrolle		TM vs. Kontrolle Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen n (%)	
TIM-HF					
12 Monate	318 ^{a, b}		318 ^{a, b}		
I		37 (11)		27 (8)	k. A. [k. A.]; 0,589 ^c
II		160 (46)		170 (49)	
III		111 (32)		112 (32)	
IV		10 (3)		9 (3)	
24 Monate	233 ^{a, d}		241 ^{a, b}		
I		21 (8)		19 (8)	k. A. [k. A.]; 0,613 ^c
II		114 (45)		124 (49)	
III		90 (35)		75 (30)	
IV		8 (3)		7 (3)	
a: eigene Berechnung b: 28 Patientinnen und Patienten dieser Gruppe waren zum Erhebungszeitpunkt bereits verstorben. c: Pearson's χ^2 -Test, eigene Berechnung d: 21 Patientinnen und Patienten dieser Gruppe waren zum Erhebungszeitpunkt bereits verstorben. Da zum Zeitpunkt 12 Monate bereits 28 Patientinnen und Patienten verstorben waren, ist davon auszugehen, dass es sich hier um eine fehlerhafte Angabe handelt. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; TM: Telemonitoring					

Beim Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zum Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität war keine der geplanten Subgruppenanalysen möglich.

Nutzaussage zur herzinsuffizienzbedingten Morbidität

Somit ergibt sich für den Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

5.5 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 27 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 27: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Mortalität		Morbidität							Hospitalisierung				
Gesamtmortalität	Kardiovaskulär	Schlaganfall	Kardiale Dekompensation	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	Thromboembolische Ereignisse	Gesundheitszustand	Herzinsuffizienzbedingte Morbidität	Depressive Symptomatik	Gesamt	Kardiovaskulär	Abgegebene Schocks	SUE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
↔ / ↑ ^a	↗	(↔)	(-)	↔	-	(-)	↔	(-)	↔	↔	↔	(-)	(-)
<p>↑: Hinweis auf einen Nutzen ↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen ↔: 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 (-): keine Nutzensaussage, da Daten erhoben, aber nicht oder unvollständig berichtet wurden oder Daten nicht verwertbar waren -: keine Daten vorhanden a: Hinweis auf Nutzen in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die keine depressive Symptomatik haben.</p>													

6 Diskussion

Der vorliegende Bericht untersuchte den Nutzen eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Im Vergleich zur Nutzenbewertung N16-02 wurden besondere Anforderungen an die Durchführung des Telemonitorings gestellt, um nur solche Strategien mit einer besonders intensiven Überwachung zu bewerten.

Insgesamt ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen beim Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität. Ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich Gesamtmortalität zeigte sich nur für Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik basierend auf Studien, die ein Telemonitoring Typ 2 untersuchten. Eine Nutzensaussage zu SUE und gesundheitsbezogener Lebensqualität war aufgrund unvollständiger bzw. nicht verwertbarer Daten nicht möglich. Somit ist keine Abwägung der Nutzensaussagen aller Endpunkte möglich.

Nutzensaussagen zur Mortalität

Ziel des Telemonitorings ist es, die kardiovaskuläre Mortalität zu reduzieren. Dies konnte in der vorliegenden Nutzenbewertung durch einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für die kardiovaskuläre Mortalität verifiziert werden.

Bei der Analyse der Gesamtmortalität lässt sich der positive Effekt des Telemonitorings jedoch nicht zeigen, wenngleich die Ergebnisse in die gleiche Richtung zeigen wie die Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität. Es bleibt aus der Analyse unklar, ob das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen gleich ist oder doch ein Vorteil für das Telemonitoring besteht. Ein nachteiliger Effekt eines Telemonitorings auf die Gesamtmortalität erscheint unwahrscheinlich bei gemeinsamer Betrachtung aller Patientinnen und Patienten mit und ohne depressive Symptomatik sowie der beiden Monitoringtypen. Betrachtet man nur Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptome, so zeigt sich ein Überlebensvorteil in der Gruppe mit Telemonitoring Typ 2. Ein nachteiliger Effekt in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen und Telemonitoring Typ 2 kann nicht ausgeschlossen werden. Dies veranlasste die Autorinnen und Autoren der früheren Studie zu Telemonitoring Typ 2 (TIM-HF), aus der die Subgruppenergebnisse zur depressiven Symptomatik stammen, in der darauffolgend geplanten Studie (TIM-HF2) Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen nicht einzuschließen und ein Screening auf depressive Symptome in diesem Zusammenhang zu empfehlen.

Die Todesfälle aus kardiovaskulären Gründen gehen mit etwa zwei Dritteln in die Gesamtmortalität ein. Insgesamt schlägt sich der Nutzen bei der kardiovaskulären Mortalität nicht (ausreichend) auf die Gesamtmortalität nieder. Da die Patientinnen und Patienten mit diesem Krankheitsbild häufig Multimorbiditäten aufweisen, verstirbt ein gewisser Teil an anderen als kardiovaskulären Gründen. Dies könnte im Sinne einer Verwässerung erklären, wieso sich bei der Gesamtmortalität kein Effekt des Telemonitorings zeigt. Eine ähnliche

Auswirkung könnte auch eine Subgruppe, die keinen Vorteil durch das Telemonitoring erfährt, z. B. die Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen, haben.

Die Daten für die Gesamtmortalität weisen numerisch in die gleiche Richtung: sowohl bei Verwendung des Modells nach DerSimonian-Laird als auch nach Knapp-Hartung lag das OR bei etwa 0,7. Somit widerspricht dies dem Ergebnis zur kardiovaskulären Mortalität nicht.

Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Der Nutzen eines Telemonitorings bei Herzinsuffizienz wurde bereits in zahlreichen systematischen Übersichten untersucht. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben einige systematische Übersichten einen Nutzen des Telemonitorings aufgrund einer verminderten Mortalität [55]. Allerdings berichteten andere Übersichten für diesen Endpunkt keinen [56] oder einen nur zeitlich begrenzten Vorteil (180 Tage) des Telemonitorings [57]. Keine der systematischen Übersichten legte ihren Fokus auf ein Telemonitoring mit definierten Mindestanforderungen, wie es in der vorliegenden Nutzenbewertung untersucht wurde. Einschränkungen der Methode wurden eher hinsichtlich der verwendeten Telemonitoringsysteme vorgenommen. Inglis 2015 [58] und Brons 2018 [59] untersuchten ausschließlich nicht invasive Telemonitoringverfahren, während Health Quality Ontario 2018 ein Telemonitoring mit implantierten Systemen untersuchte [56]. In keiner der systematischen Übersichten finden sich Daten aller 4 in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Zudem wurde das Subgruppenmerkmal depressive Symptomatik in keiner systematischen Übersicht berücksichtigt.

Unterschiede der eingeschlossenen Studien

Die Publikation zur Studie TELECARD bezog sich in weiten Teilen auf die Methodik zum Telemonitoring der Studie IN-TIME. Auch wenn in der Studie TELECARD einige Details zu den Methoden des Telemonitorings fehlten, wurde davon ausgegangen, dass die Telemonitoringstrategie in beiden Studien weitgehend vergleichbar war. Demgegenüber gab es Unterschiede zur Managementstrategie in den Studien TIM-HF und TIM-HF2, deren Vorgehen in weiten Teilen miteinander vergleichbar war.

Im Folgenden sollen diese Unterschiede und die sich hieraus möglicherweise ergebenden Konsequenzen diskutiert werden.

Automatisierte und patienteninitiierte Messungen

Im Gegensatz zu den Studien IN-TIME und TELECARD, bei denen die Messungen und die Übermittlung der Untersuchungsparameter anhand von implantierten Defibrillatoren (ICD oder CRT-D) kontinuierlich und vollautomatisiert erfolgten und die somit keine aktive Beteiligung der Patientinnen und Patienten bedingten, wurden diese Messungen in den Studien TIM-HF und TIM-HF2 durch die Patientinnen und Patienten 1-mal täglich selbst initiiert, was sich auf die Vollständigkeit der übermittelten Daten hätte auswirken können.

Es wäre zu vermuten, dass bei Systemen, die eine Mitarbeit der Patientinnen und Patienten notwendig machen, die tägliche Übertragung an das TMZ gegenüber automatisierten Systemen weniger zuverlässig erfolgen könnte. Wie den Daten zu entnehmen ist, wurde jedoch – möglicherweise durch die intensiviertere Form der Patienteneinbindung in Form von regelmäßiger telefonischer Betreuung und Schulungen – eine Übertragungsrate erreicht, die an diejenigen automatisierter Verfahren heranreicht. Somit erscheinen beide Vorgehensweisen geeignet, die hier zu untersuchende Telemonitoringintensität zu erhalten.

Schulung als Bestandteil des Telemonitorings

Die Studie TIM-HF und in noch größerem Ausmaß die Studie TIM-HF2 führte begleitend zum Telemonitoring regelmäßige Schulungsmaßnahmen bei den Teilnehmenden der Interventionsgruppe durch.

Die Patientenschulung ist in der Indikation Herzinsuffizienz ein wichtiger Behandlungsbestandteil [60] und wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen [61]. Da alle Patientinnen und Patienten beider Gruppen der Studien TIM-HF und TIM-HF2 eine leitliniengerechte Behandlung erhalten sollten, ist davon auszugehen, dass auch in den jeweiligen Kontrollgruppen in einem gewissen Umfang Schulungsmaßnahmen erfolgten. Allerdings ist aufgrund der monatlichen strukturierten Telefonate zu erwarten, dass die Intensität der Schulung in der Interventionsgruppe in diesen Studien höher war als in der Kontrollgruppe. Es ist unklar, ob die Schulungseinheiten eine wesentliche Wirkkomponente der Telemonitoringstrategie der Studien TIM-HF und TIM-HF2 darstellten und ob bei Systemen, die eine Beteiligung der Patientinnen und Patienten benötigen, erst eine intensiviertere Schulung möglicherweise eine für ein intensives Telemonitoring ausreichende Adhärenz gewährleistet. Es kann angenommen werden, dass eine intensiviertere und individualisiert auf die Belange der Patientinnen und Patienten abgestimmte Schulung und Betreuung auch die Wahrnehmung und das Verhalten der Patientinnen und Patienten in Bezug auf ihre Krankheit beeinflusst. Aufgrund der Komplexität dieser Telemonitoringstrategie ist jedoch der jeweilige Beitrag der Einzelkomponenten zum Gesamteffekt nicht feststellbar.

Da Patientinnen und Patienten der Studien TIM-HF und TIM-HF2 im Kontrollarm keine vergleichbare intensiviertere Schulung erhielten und somit zwischen beiden Gruppen ein Unterschied in der Sockeltherapie vorlag, wurde ein potenzieller Kointerventionsbias für diese Studien angenommen. Um dies in der Bewertung zu berücksichtigen, wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in beiden Studien als hoch bewertet. Vor allem bei Telemonitoringstrategien, die – wie in den Studien TIM-HF und TIM-HF2 – eine Selbstbeteiligung der Patientinnen und Patienten benötigen, erscheint es sinnvoll, das Telemonitoring durch eine intensiviertere Schulung der Patientinnen und Patienten zu ergänzen. Wäre im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine intensiviertere Schulung als obligates Merkmal eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen betrachtet worden, wäre das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial in beiden Studien als niedrig bewertet worden. Damit hätte sich ggf. eine höhere Aussagesicherheit der Nutzensaussage einer solchen Telemonitoringstrategie ergeben können.

Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien

Ejektionsfraktion

Die Studie TIM-HF2 schloss Patientinnen und Patienten mit einer weniger eingeschränkten LVEF ein (LVEF < 45 % oder LVEF > 45 % bei Dauertherapie mit einem Diuretikum) als die übrigen 3 Studien (LVEF ≤ 35 %).

Herzinsuffizienz wird gemäß aktuellen Leitlinien je nach Ejektionsfraktion in verschiedene Schweregrade eingeteilt, die sich in ihrer Ätiologie, den Komorbiditäten und dem Therapieansprechen unterscheiden [61]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie TIM-HF2, die eine den anderen Studien vergleichbare LVEF < 40 % (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) hatte, lag bei nur 44 %. Bei mehr als 30 % der Patientinnen und Patienten lag die LVEF zwischen 40 % und 50 %. Sie fallen in die Gruppe der in der Literatur als „Grauzone“ bezeichneten Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction [HFmrEF]), für die bisher keine einheitlichen Therapiestandards definiert wurden [61]. Über 20 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine LVEF > 50 % auf und sind somit entsprechend den Leitlinien einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion zuzuordnen, die mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden ist [4,61]. Im Gegensatz zu den anderen 3 Studien war die Patientenpopulation in der Studie TIM-HF2 bezüglich des Schweregrads der Herzinsuffizienz gemischt. Es könnte daher angenommen werden, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie TIM-HF2 weniger schwerwiegend erkrankt war als in den übrigen Studien. Da sowohl die Verteilung der Patientinnen und der Patienten auf die NYHA-Klassen als auch die Raten der Gesamtmortalität zwischen den Studien vergleichbar waren, erscheint dies allerdings wenig wahrscheinlich.

Vorliegen einer depressiven Symptomatik

Basierend auf einer prospektiven Subgruppenanalyse kamen die Autorinnen und Autoren der Studie TIM-HF zu dem Schluss, dass der Nutzen des Telemonitorings signifikant durch das Vorliegen einer depressiven Symptomatik beeinflusst werde [21]. Diese Patientinnen und Patienten profitierten in der Studie weniger vom Telemonitoring als solche ohne depressive Symptomatik. In der Folge wurden in die Studie TIM-HF2 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik eingeschlossen [50].

Um in der vorliegenden Nutzenbewertung festzustellen, ob die Wirkung des Telemonitorings auf das Gesamtüberleben durch das Vorliegen einer depressiven Symptomatik beeinflusst wird, wurde für diesen Bericht eine zusätzliche Subgruppenanalyse für das Merkmal depressive Symptomatik unter Einbezug der Daten aus den Studien TIM-HF und TIM-HF2 durchgeführt. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Telemonitoring. Bei Patientinnen und Patienten mit depressiver Symptomatik war das Ergebnis deutlich gegenläufig und nicht statistisch signifikant.

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse stützt sich nur auf Daten zum Telemonitoring des Typs 2, denn Daten aus den Studien IN-TIME und TELECARD (beide Typ 1) liegen nicht getrennt nach depressiver Symptomatik vor. Es ist unklar, ob das Merkmal depressive Symptomatik auch beim Telemonitoring Typ 1 zu unterschiedlichen Effekten führt oder ob die Interaktion auf eine Kombination der Merkmale depressive Symptomatik und Telemonitoring Typ 2 zurückzuführen ist. Es ist allerdings zu vermuten, dass der Nutzen eines Telemonitorings mittels Implantat, welches aufgrund der vollautomatisierten Messung und Übertragung der Daten keine regelhafte Selbstbeteiligung der Patientinnen und Patienten benötigt, vom Vorliegen einer depressiven Symptomatik weniger beeinflusst wird als ein Telemonitoring Typ 2.

Unabhängig vom Typ des Telemonitoring ist es durchaus möglich, dass Patientinnen und Patienten mit depressiver Symptomatik aufgrund der Vielzahl möglicher Zusammenhänge zwischen einer Herzerkrankung und einer psychischen Erkrankung nicht im gleichen Maße von einem Telemonitoring profitieren. So wird seit mehreren Jahren der Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und dem Vorliegen einer Depression diskutiert [62] und das Vorliegen einer Depression wird mit einer höheren Mortalität in Verbindung gebracht [63].

7 Fazit

Die 4 eingeschlossen Studien untersuchten 2 unterschiedliche Telemonitoringstrategien mit definierten Mindestanforderungen. Beim Telemonitoring Typ 1 wurden die Daten automatisch vom implantierten Aggregat (ICD oder CRT-D) gemessen, es war keine Mitwirkung der Patientin / des Patienten notwendig. Beim Telemonitoring Typ 2 war es die Aufgabe der Patientin / des Patienten, die Daten mittels externer, nicht invasiver Geräte zu messen.

Unter Einbezug aller Studien ergab sich beim Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden eines Telemonitorings. Nur für das Telemonitoring Typ 2 lagen Daten für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit und ohne depressive Symptomatik vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen für Patientinnen und Patienten ohne depressive Symptomatik.

Die gemeinsame Betrachtung des Telemonitorings Typ 1 und Typ 2 zeigte für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität einen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden eines Telemonitorings mit definierten Mindestanforderungen ergab sich für die Endpunkte Hospitalisierung gesamt, kardiovaskuläre Hospitalisierung, Schlaganfall, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thromboembolische Ereignisse, abgegebene Schocks eines kardialen Aggregats sowie herzinsuffizienzbedingte Morbidität. Aufgrund der unvollständigen Datenlage erfolgte für die Endpunkte SUE, depressive Symptomatik, kardiale Dekompensation, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Nutzensaussage.

8 Literatur

1. 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.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2009; (35): 1542-1569.
3. Robert Koch-Institut (Ed). *Gesundheit in Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. Berlin: RKI; 2015. URL: <http://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf>.
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Nationale VersorgungsLeitlinie: chronische Herzinsuffizienz; Langfassung; Version 3* [online]. 04.2018 [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2aufl-ers3-lang.pdf>.
5. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93(4): 476-482.
6. Palaniswamy C, Mishkin A, Aronow WS, Kalra A, Frishman WH. Remote patient monitoring in chronic heart failure. *Cardiol Rev* 2013; 21(3): 141-150.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz: Abschlussbericht: Auftrag N16-02; Version 1.2* [online]. 04.07.2018 [Zugriff: 18.07.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 577). URL: https://www.iqwig.de/download/N16-02_Telemonitoring-mithilfe-von-aktiven-kardialen-implantierbaren-Aggregaten_Abschlussbericht_V1-2.pdf.
8. Helms TM, Stockburger M, Köhler F, Leonhardt V, Müller A, Rybak K et al. Grundlegende Strukturmerkmale eines kardiologischen Telemedizin-zentrums für Patienten mit Herzinsuffizienz und implantierten Devices, Herzrhythmusstörungen und erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2019; 30(1): 136-142.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz: Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht; Auftrag N16-02* [online]. 02.01.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/N16-02_Telemonitoring-mithilfe-von-aktiven-kardialen-implantierbaren-Agg....pdf.

10. 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.
11. Tompkins C, Orwat J. A randomized trial of telemonitoring heart failure patients. *J Healthc Manag* 2010; 55(5): 312-322.
12. Kielblock B, Frye C, Kottmair S, Hudler T, Siegmund-Schultze E, Middeke M. Einfluss einer telemedizinisch unterstützten Betreuung auf Gesamtbehandlungskosten und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(9): 417-422.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines datengestützten, zeitnahen Managements in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum für Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz gemäß § 135 Absatz 1 SGB V [online]. 28.03.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5678/2019-03-28_IQWiG-Beauftragung_Telekardiologie_Konkretisierung.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
15. 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: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
16. 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.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
18. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
19. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.

20. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
21. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. *Int J Cardiol* 2012; 161(3): 143-150.
22. Charite University, Berlin. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.12.2016 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543881>.
23. Charite University, Berlin. Telemedical interventional management in heart failure II (TIM-HF2): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.08.2018 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878630>.
24. Charité Campus Charité Mitte. Telemedizinische Mitbetreuung bei chronischer Herzinsuffizienz [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. 22.05.2019 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010239>.
25. Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mörtel 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.
26. Biotronik. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients with an impaired left ventricular function (IN-TIME): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.12.2014 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538356>.
27. 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.
28. 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.
29. 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 TELECARD study. *Int J Clin Pract* 2016; 70(7): 569-576.
30. Blum K, Janowick F, Gottlieb SS. One year changes in quality of life for heart failure patients in a home telemonitoring program. *J Card Fail* 2006; 12(6 Suppl): S122.
31. Cui Y, Doupe M, Katz A, Nyhof P, Forget EL. Economic evaluation of Manitoba Health Lines in the management of congestive heart failure. *Healthc Policy* 2013; 9(2): 36-50.

32. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kober L, Hojberg S, Brandes A, Kronborg C et al. Atrial fibrillation detected by continuous electrocardiographic monitoring using implantable loop recorder to prevent stroke in individuals at risk (the LOOP study): rationale and design of a large randomized controlled trial. *Am Heart J* 2017; 187: 122-132.
33. Jerant AF, Azari R, Nesbitt TS. Reducing the cost of frequent hospital admissions for congestive heart failure: a randomized trial of a home telecare intervention. *Med Care* 2001; 39(11): 1234-1245.
34. Jimenez-Marrero S, Yun S, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Garay A, Farre N et al. Impact of telemedicine on the clinical outcomes and healthcare costs of patients with chronic heart failure and mid-range or preserved ejection fraction managed in a multidisciplinary chronic heart failure programme: a sub-analysis of the iCOR randomized trial. *J Telemed Telecare* 07.09.2018 [Epub ahead of print].
35. Kraai I, De Vries A, Vermeulen K, Van Deursen V, Van der Wal M, De Jong R et al. The value of telemonitoring and ICT-guided disease management in heart failure: results from the IN TOUCH study. *Int J Med Inf* 2016; 85(1): 53-60.
36. Lima CEB, Martinelli M, Peixoto GL, Siqueira SF, Wajngarten M, Silva RT et al. Silent atrial fibrillation in elderly pacemaker users: a randomized trial using home monitoring. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21(3): 246-255.
37. Tajstra M, Sokal A, Gwozdz A, Wilczek M, Gacek A, Wojciechowski K et al. Remote supervision to decrease hospitalization rate: unified and integrated platform for data collected from devices manufactured by different companies; design and rationale of the RESULT study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22(4).
38. Schmidt C, Öner A, Mann M, Krockenberger K, Abbondanzieri M, Brandewiede B et al. A novel integrated care concept (NICC) versus standard care in the treatment of chronic cardiovascular diseases: protocol for the randomized controlled trial CardioCare MV. *Trials* 2018; 19(1): 120.
39. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional monitoring in heart failure: telemedizinische Betreuung bei chronischer Herzinsuffizienz; study TIM-HF; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2007.
40. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional management in heart failure II: telemedizinische Mitbetreuung bei chronischer Herzinsuffizienz; study TIM-HF II; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2013.
41. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF); study TIM-HF; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.
42. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional management in heart failure II: study TIM-HF II; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

43. Geller JC, Lewalter T, Bruun NE, Taborsky M, Bode F, Nielsen JC et al. Implant-based multi-parameter telemonitoring of patients with heart failure and a defibrillator with vs. without cardiac resynchronization therapy option: a subanalysis of the IN-TIME trial. *Clin Res Cardiol* 14.03.2019 [Epub ahead of print].
44. Husser D, Christoph Geller J, Taborsky M, Schomburg R, Bode F, Nielsen JC et al. Remote monitoring and clinical outcomes: details on information flow and workflow in the IN-TIME study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; 5(2): 136-144.
45. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011; 123(17): 1873-1880.
46. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(12): 1354-1362.
47. Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B et al. Wird Telemonitoring von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angenommen? *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(16): 829-834.
48. Prescher S, Schoebel C, Koehler K, Deckwart O, Wellge B, Honold M et al. Prognostic value of serial six-minute walk tests using tele-accelerometry in patients with chronic heart failure: a pre-specified sub-study of the TIM-HF-Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(2 Suppl): 21-26.
49. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392(10152): 1047-1057.
50. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S et al. Telemedical interventional management in heart failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(10): 1485-1493.
51. Biotronik. Iforia 3/5/7 Gebrauchsanweisung: Revision J [online]. 27.11.2017 [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://manuals.biotronik.com/wps/proxy/https/aurum.biotronik.com/emanuals/manual/Icd/Iforia/Iforia/DE/de/J?type=manual>.
52. Biotronik. Lumax 540 Gebrauchsanweisung: Revision G [online]. 01.02.2013 [Zugriff: 19.06.2018]. URL: <https://manuals.biotronik.com/wps/proxy/https/aurum.biotronik.com/emanuals/manual/Icd/Lumax/Lumax540/SE/de/G?type=manual>.

53. 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.
54. Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire: comparison of different factor structures. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14: 23-23.
55. 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.
56. Health Quality Ontario. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy and permanent pacemakers: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2018; 18(7): 1-199.
57. Pekmezaris R, Torte L, Williams M, Patel V, Makaryus A, Zeltser R et al. Home telemonitoring in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Health Aff (Millwood)* 2018; 37(12): 1983-1989.
58. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JGF. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10): CD007228.
59. Brons M, Koudstaal S, Asselbergs FW. Algorithms used in telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018; 17(7): 580-588.
60. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120(12): 1141-1163.
61. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
62. Silver MA. Depression and heart failure: an overview of what we know and don't know. *Cleve Clin J Med* 2010; 77(Suppl 3): S7-S11.
63. Gathright EC, Goldstein CM, Josephson RA, Hughes JW. Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2017; 94: 82-89.
64. 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.

65. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

9 Studienlisten

9.1 Liste der eingeschlossenen Studien

IN-TIME

Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mörtel 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 the clinical status of heart failure patients with an impaired left ventricular function (IN-TIME): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.12.2014 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538356>.

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

Geller JC, Lewalter T, Bruun NE, Taborsky M, Bode F, Nielsen JC et al. Implant-based multi-parameter telemonitoring of patients with heart failure and a defibrillator with vs. without cardiac resynchronization therapy option: a subanalysis of the IN-TIME trial. *Clin Res Cardiol* 14.03.2019 [Epub ahead of print].

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.

Husser D, Christoph Geller J, Taborsky M, Schomburg R, Bode F, Nielsen JC et al. Remote monitoring and clinical outcomes: details on information flow and workflow in the IN-TIME study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019; 5(2): 136-144.

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 TELECARD study. *Int J Clin Pract* 2016; 70(7): 569-576.

TIM-HF

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional monitoring in heart failure: telemedizinische Betreuung bei chronischer Herzinsuffizienz; study TIM-HF; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2007.

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF); study TIM-HF; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.

Charite University. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2016 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543881>.

Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011; 123(17): 1873-1880.

Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Telemedical interventional monitoring in heart failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(12): 1354-1362.

Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. *Int J Cardiol* 2012; 161(3): 143-150.

Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B et al. Wird Telemonitoring von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angenommen? *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(16): 829-834.

Prescher S, Schoebel C, Koehler K, Deckwart O, Wellge B, Honold M et al. Prognostic value of serial six-minute walk tests using tele-accelerometry in patients with chronic heart failure: a pre-specified sub-study of the TIM-HF-Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(2): 21-26.

TIM-HF2

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional management in heart failure II: telemedizinische Mitbetreuung bei chronischer Herzinsuffizienz; study TIM-HF II; Studienprotokoll [unveröffentlicht]. 2013.

Charité - Universitätsmedizin Berlin. Telemedical interventional management in heart failure II: study TIM-HF II; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

Charité Campus Charité Mitte. Telemedizinische Mitbetreuung bei chronischer Herzinsuffizienz [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 22.05.2019 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010239>.

Charite University. Telemedical interventional management in heart failure II (TIM-HF2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.08.2018 [Zugriff: 03.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878630>.

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392(10152): 1047-1057.

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Winkler S et al. Telematernal interventional management in heart failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. Eur J Heart Fail 2018; 20(10): 1485-1493.

9.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative effectiveness of disease management with information communication technology for preventing hospitalization and readmission in adults with chronic congestive heart failure. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(6): 472-479.
2. Brons M, Koudstaal S, Asselbergs FW. Algorithms used in telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018; 17(7): 580-588.
3. Health Quality Ontario. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators, cardiac resynchronization therapy and permanent pacemakers: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2018; 18(7): 1-199.
4. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JGF. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10): CD007228.
5. Pekmezaris R, Torte L, Williams M, Patel V, Makaryus A, Zeltser R et al. Home telemonitoring in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Health Aff (Millwood)* 2018; 37(12): 1983-1989.
6. Tse G, Chan C, Gong M, Meng L, Zhang J, Su XL et al. Telemonitoring and hemodynamic monitoring to reduce hospitalization rates in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *J Geriatr Cardiol* 2018; 15(4): 298-309.
7. Yun JE, Park JE, Park HY, Lee HY, Park DA. Comparative effectiveness of telemonitoring versus usual care for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2018; 24(1): 19-28.

9.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Bardsley M, Steventon A, Doll H. Impact of telehealth on general practice contacts: findings from the whole systems demonstrator cluster randomised trial. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 395.
2. Jenkins RL, McSweeney M. Assessing elderly patients with congestive heart failure via in-home interactive telecommunication. *J Gerontol Nurs* 2001; 27(1): 21-27.
3. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: a systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(8): 707-717.
4. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS et al. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(2): 146-155.
5. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C et al. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9970): 775-784.
6. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, Bergmo TS, Prikk K, Malinowski A et al. Telemonitoring in chronic obstructive pulmonary disease (CHROMED): a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): 620-628.

Nicht E2

1. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9766): 658-666.
2. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387(10017): 453-461.
3. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM Jr, Bourge RC, Smith A et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail* 2011; 17(1): 3-10.
4. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7(6): 935-944.
5. Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW, Desai AS, Lindenfeld J, Bourge RC et al. Pulmonary artery pressure-guided heart failure management reduces 30-day readmissions. *Circ Heart Fail* 2016; 9(6): e002600.

6. Antonicelli R, Mazzanti I, Abbatecola AM, Parati G. Impact of home patient telemonitoring on use of beta-blockers in congestive heart failure. *Drugs Aging* 2010; 27(10): 801-805.
7. Balk AH, Davidse W, Van Dommelen P, Klaassen E, Caliskan K, Van der Burgh P et al. Tele-guidance of chronic heart failure patients enhances knowledge about the disease: a multi-centre, randomised controlled study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(11): 1136-1142.
8. Bekelman DB, Plomondon ME, Carey EP, Sullivan MD, Nelson KM, Hattler B et al. Primary results of the patient-centered disease management (PCDM) for heart failure study: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(5): 725-732.
9. Bekelman DB, Plomondon ME, Sullivan MD, Nelson K, Hattler B, McBryde C et al. Patient-centered disease management (PCDM) for heart failure: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 49.
10. Benatar D, Bondmass M, Ghitelman J, Avitall B. Outcomes of chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 347-352.
11. Bendelac H, Pathak A, Molinier L, Ruidavets JB, Mayere A, Berry M et al. Optimization of ambulatory monitoring of patients with heart failure using telecardiology (OSICAT). *European Research in Telemedicine* 2014; 3(4): 161-167.
12. Bernocchi P, Scalvini S, Galli T, Paneroni M, Baratti D, Turla O et al. A multidisciplinary telehealth program in patients with combined chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 462.
13. Bernocchi P, Vitacca M, La Rovere MT, Volterrani M, Galli T, Baratti D et al. Home-based telerehabilitation in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2018; 47(1): 82-88.
14. Black JT, Romano PS, Sadeghi B, Auerbach AD, Ganiats TG, Greenfield S et al. A remote monitoring and telephone nurse coaching intervention to reduce readmissions among patients with heart failure: study protocol for the better effectiveness after transition - heart failure (BEAT-HF) randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 124.
15. Blum K, Gottlieb SS. The effect of a randomized trial of home telemonitoring on medical costs, 30-day readmissions, mortality, and health-related quality of life in a cohort of community-dwelling heart failure patients. *J Card Fail* 2014; 20(7): 513-521.
16. Böhmer A, Wieser M, Weywar I, Frauendorfer H, Kronik G. Das „Kremser Modell“: erfolgreiches Disease-Management zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz. *Journal für Kardiologie* 2011; 18(9): 299-306.
17. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Magalski A et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(11): 1073-1079.

18. Bowles KH, Hanlon AL, Glick HA, Naylor MD, O'Connor M, Riegel B et al. Clinical effectiveness, access to, and satisfaction with care using a telehomecare substitution intervention: a randomized controlled trial. *Int J Telemed Appl* 2011; 2011: 540138.
19. Bowles KH, Holland DE, Horowitz DA. A comparison of in-person home care, home care with telephone contact and home care with telemonitoring for disease management. *J Telemed Telecare* 2009; 15(7): 344-350.
20. Bowles KH, Riegel B, Weiner MG, Glick H, Naylor MD. The effect of telehomecare on heart failure self care. *AMIA Annu Symp Proc* 2010; 2010: 71-75.
21. Boxer RS. A randomized controlled trial of telemonitoring for older adults with heart failure receiving home health care [Dissertation]. Cleveland: Case Western Reserve University; 2011. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01104237/full>.
22. Boyne JJJ, Van Asselt ADI, Gorgels APM, Steuten LMG, De Weerd G, Kragten J et al. Cost-effectiveness analysis of telemonitoring versus usual care in patients with heart failure: the TEHAF-study. *J Telemed Telecare* 2013; 19(5): 242-248.
23. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, De Weerd G, Kragten J, Gorgels APM. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(7): 791-801.
24. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, De Wit R, Gorgels APM. Telemonitoring in patients with heart failure, the TEHAF study: study protocol of an ongoing prospective randomised trial. *Int J Nurs Stud* 2011; 48(1): 94-99.
25. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Spreeuwenberg M, De Weerd G, Kragten J, Gorgels APM. Effects of tailored telemonitoring on heart failure patients' knowledge, self-care, self-efficacy and adherence: a randomized controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014; 13(3): 243-252.
26. 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.
27. Brownsell S, Aldred H, Hawley MS. Telemonitoring chronic heart failure: interim findings from a pilot study in South Yorkshire. *British Journal of Healthcare Computing & Information Management* 2006; 23(8): 14-18.
28. 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.

29. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, Beynon M, Doll H, Bower P et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 346: f653.
30. Chaudhry SI, Barton B, Mattera J, Spertus J, Krumholz HM. Randomized trial of telemonitoring to improve heart failure outcomes (Tele-HF): study design. *J Card Fail* 2007; 13(9): 709-714.
31. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363(24): 2301-2309.
32. Cichosz SL, Ehlers LH, Hejlesen O. Health effectiveness and cost-effectiveness of telehealthcare for heart failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 590.
33. Cichosz SL, Udsen FW, Hejlesen O. The impact of telehealth care on health-related quality of life of patients with heart failure: results from the Danish TeleCare North heart failure trial. *J Telemed Telecare* 11.04.2019 [Epub ahead of print].
34. Comin-Colet J, Enjuanes C, Verdu-Rotellar JM, Linas A, Ruiz-Rodriguez P, Gonzalez-Robledo G et al. Impact on clinical events and healthcare costs of adding telemedicine to multidisciplinary disease management programmes for heart failure: results of a randomized controlled trial. *J Telemed Telecare* 2016; 22(5): 282-295.
35. Copeland LA, Berg GD, Johnson DM, Bauer RL. An intervention for VA patients with congestive heart failure. *Am J Manag Care* 2010; 16(3): 158-165.
36. Crossley GH, Chen J, Choucair W, Cohen TJ, Gohn DC, Johnson WB et al. Clinical benefits of remote versus transtelephonic monitoring of implanted pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(22): 2012-2019.
37. Cui Y, Doupe M, Katz A, Nyhof P, Forget EL. Economic evaluation of Manitoba Health Lines in the management of congestive heart failure. *Health Policy* 2013; 9(2): 36-50.
38. Dang S, Karanam C, Gomez-Orozco C, Gomez-Marin O. Mobile phone intervention for heart failure in a minority urban county hospital population: usability and patient perspectives. *Telemed J E Health* 2017; 23(7): 544-554.
39. Dansky K, Vasey J. Managing heart failure patients after formal homecare. *Telemed J E Health* 2009; 15(10): 983-991.
40. Dansky KH, Vasey J, Bowles K. Use of telehealth by older adults to manage heart failure. *Res Gerontol Nurs* 2008; 1(1): 25-32.
41. Dansky KH, Vasey J, Bowles K. Impact of telehealth on clinical outcomes in patients with heart failure. *Clin Nurs Res* 2008; 17(3): 182-199.

42. Dar O, Riley J, Chapman C, Dubrey SW, Morris S, Rosen SD et al. A randomized trial of home telemonitoring in a typical elderly heart failure population in North West London: results of the Home-HF study. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(3): 319-325.
43. Das Dores Cruz F, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GE, Moreira LF et al. Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(9): 1009-1015.
44. Day K, Kenealy TW, Sheridan NF. Should we embed randomized controlled trials within action research: arguing from a case study of telemonitoring. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16: 70.
45. De Lusignan S, Meredith K, Wells S, Leatham E, Johnson P. A controlled pilot study in the use of telemedicine in the community on the management of heart failure: a report of the first three months. *Stud Health Technol Inform* 1999; 64: 126-137.
46. De Lusignan S, Wells S, Johnson P, Meredith K, Leatham E. Compliance and effectiveness of 1 year's home telemonitoring: the report of a pilot study of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(6): 723-730.
47. De Vries AE, De Jong RM, Van der Wal MHL, Jaarsma T, Van Dijk RB, Hillege HL. The value of innovative ICT guided disease management combined with telemonitoring in outpatient clinics for chronic heart failure patients: design and methodology of the IN TOUCH study; a multicenter randomised trial. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 167.
48. Delaney C, Apostolidis B. Pilot testing of a multicomponent home care intervention for older adults with heart failure: an academic clinical partnership. *J Cardiovasc Nurs* 2010; 25(5): E27-E40.
49. DeWalt DA, Malone RM, Bryant ME, Kosnar MC, Corr KE, Rothman RL et al. A heart failure self-management program for patients of all literacy levels: a randomized, controlled trial [ISRCTN11535170]. *BMC Health Serv Res* 2006; 6: 30.
50. Dewalt DA, Schillinger D, Ruo B, Bibbins-Domingo K, Baker DW, Holmes GM et al. Multisite randomized trial of a single-session versus multisection literacy-sensitive self-care intervention for patients with heart failure. *Circulation* 2012; 125(23): 2854-2862.
51. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kober L, Hojberg S, Brandes A, Kronborg C et al. Atrial fibrillation detected by continuous electrocardiographic monitoring using implantable loop recorder to prevent stroke in individuals at risk (the LOOP study): rationale and design of a large randomized controlled trial. *Am Heart J* 2017; 187: 122-132.
52. Ding H, Jayasena R, Maiorana A, Dowling A, Chen SH, Karunanithi M et al. Innovative telemonitoring enhanced care programme for chronic heart failure (ITEC-CHF) to improve guideline compliance and collaborative care: protocol of a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017550.

53. Disertori M, Lombardi F, Barlera S, Maggioni AP, Favero C, Franzosi MG et al. Clinical characteristics of patients with asymptomatic recurrences of atrial fibrillation in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: atrial fibrillation (GISSI-AF) trial. *Am Heart J* 2011; 162(2): 382-389.
54. 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.
55. Domingo M, Lupon J, Gonzalez B, Crespo E, Lopez R, Ramos A et al. Evaluation of a telemedicine system for heart failure patients: feasibility, acceptance rate, satisfaction and changes in patient behavior: results from the CARME (Catalan Remote Management Evaluation) study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 11(4): 410-418.
56. Domingues FB, Clausell N, Aliti GB, Dominguez DR, Rabelo ER. Education and telephone monitoring by nurses of patients with heart failure: randomized clinical trial. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3): 233-239.
57. Dougherty CM, Thompson EA, Lewis FM. Long-term outcomes of a telephone intervention after an ICD. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(11): 1157-1167.
58. Dunagan WC, Littenberg B, Ewald GA, Jones CA, Emery VB, Waterman BM et al. Randomized trial of a nurse-administered, telephone-based disease management program for patients with heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(5): 358-365.
59. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19(8): 1254-1260.
60. Evans J, Papadopoulos A, Silvers CT, Charness N, Boot WR, Schlachta-Fairchild L et al. Remote health monitoring for older adults and those with heart failure: adherence and system usability. *Telemed J E Health* 2016; 22(6): 480-488.
61. Ferrante D, Varini S, Macchia A, Soifer S, Badra R, Nul D et al. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (randomized trial of phone intervention in chronic heart failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(5): 372-378.
62. Finkelstein SM, Speedie SM, Demiris G, Veen M, Lundgren JM, Potthoff S. Telehomecare: quality, perception, satisfaction. *Telemed J E Health* 2004; 10(2): 122-128.
63. Finkelstein SM, Speedie SM, Potthoff S. Home telehealth improves clinical outcomes at lower cost for home healthcare. *Telemed J E Health* 2006; 12(2): 128-136.
64. Fors A, Blanck E, Ali L, Ekberg-Jansson A, Fu M, Lindström Kjellberg I et al. Effects of a person-centred telephone-support in patients with chronic obstructive pulmonary disease and/or chronic heart failure: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2018; 13(8): e0203031.

65. Frederix I, Hansen D, Coninx K, Vandervoort P, Van Craenenbroeck EM, Vrints C et al. Telerehab III: a multi-center randomized, controlled trial investigating the long-term effectiveness of a comprehensive cardiac telerehabilitation program; rationale and study design. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 29.
66. Frederix I, Hansen D, Coninx K, Vandervoort P, Vandijck D, Hens N et al. Effect of comprehensive cardiac telerehabilitation on one-year cardiovascular rehospitalization rate, medical costs and quality of life: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 23(7): 674-682.
67. Frederix I, Vanderlinden L, Verboven AS, Welten M, Wouters D, De Keulenaer G et al. Long-term impact of a six-month telemedical care programme on mortality, heart failure readmissions and healthcare costs in patients with chronic heart failure. *J Telemed Telecare* 2018; 25(5): 286-293.
68. Freund T, Baldauf A, Muth C, Gensichen J, Szecsenyi J, Peters-Klimm F. Praxisbasiertes Hausbesuchs- und Telefonmonitoring von Patienten mit Herzinsuffizienz: Rationale, Design und praktische Anwendung der Monitoringslisten in der HICMan-Studie. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2011; 105(6): 434-445.
69. Garcia-Fernandez FJ, Osca Asensi J, Romero R, Fernandez Lozano I, Larrazabal JM, Martinez Ferrer J et al. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). *Eur Heart J* 2019; 40(23): 1837.
70. Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O'Connor CM. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the pharmacist in heart failure assessment recommendation and monitoring (PHARM) study. *Arch Intern Med* 1999; 159(16): 1939-1945.
71. Gellis ZD, Kenaley B, McGinty J, Bardelli E, Davitt J, Ten Have T. Outcomes of a telehealth intervention for homebound older adults with heart or chronic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Gerontologist* 2012; 52(4): 541-552.
72. Gellis ZD, Kenaley BL, Ten Have T. Integrated telehealth care for chronic illness and depression in geriatric home care patients: the integrated telehealth education and activation of mood (I-TEAM) study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(5): 889-895.
73. Giordano A, Scavini S, Zanelli E, Corrà U, Longobardi GL, Ricci VA. Multicentre randomised trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2009; 131(2): 192-199.
74. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G et al. Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(15): 1875-1886.

75. Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, Frank TA, Jaski BE, Smith AL et al. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: the weight monitoring in heart failure (WHARF) trial. *Am Heart J* 2003; 146(4): 705-712.
76. Hailey D, Yu P. Cost-effectiveness of telehealth in the management of chronic conditions. *J Comp Eff Res* 2013; 2(4): 379-381.
77. Hale TM, Jethwani K, Kandola MS, Saldana F, Kvedar JC. A remote medication monitoring system for chronic heart failure patients to reduce readmissions: a two-arm randomized pilot study. *J Med Internet Res* 2016; 18(5): e91.
78. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 25.
79. Hansen C, Loges C, Seidl K, Eberhardt F, Tröster H, Petrov K et al. Investigation on routine follow-up in congestive heart failure patients with remotely monitored implanted cardioverter defibrillators systems (InContact). *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 131.
80. Henderson C, Knapp M, Fernandez JL, Beecham J, Hirani SP, Cartwright M et al. Cost effectiveness of telehealth for patients with long term conditions (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested economic evaluation in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 346: f1035.
81. Hickey KT, Hauser NR, Valente LE, Riga TC, Frulla AP, Masterson Creber R et al. A single-center randomized, controlled trial investigating the efficacy of a mHealth ECG technology intervention to improve the detection of atrial fibrillation: the iHEART study protocol. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 152.
82. 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.
83. Hofmann R, Völler H, Nagels K, Bindl D, Vettorazzi E, Dittmar R et al. First outline and baseline data of a randomized, controlled multicenter trial to evaluate the health economic impact of home telemonitoring in chronic heart failure: CardioBBEAT. *Trials* 2015; 16: 343.
84. Idris S, Degheim G, Ghalayini W, Larsen TR, Nejad D, David S. Home telemedicine in heart failure: a pilot study of integrated telemonitoring and virtual provider appointments. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16(2): 156-162.
85. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, Chaudhry SI, Mattera J, Tang F et al. Impact of telemonitoring on health status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(12): e004148.
86. Jerant AF, Azari R, Martinez C, Nesbitt TS. A randomized trial of telenursing to reduce hospitalization for heart failure: patient-centered outcomes and nursing indicators. *Home Health Care Serv Q* 2003; 22(1): 1-20.

87. Jerant AF, Azari R, Nesbitt TS. Reducing the cost of frequent hospital admissions for congestive heart failure: a randomized trial of a home telecare intervention. *Med Care* 2001; 39(11): 1234-1245.
88. Jimenez-Marrero S, Yun S, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Garay A, Farre N et al. Impact of telemedicine on the clinical outcomes and healthcare costs of patients with chronic heart failure and mid-range or preserved ejection fraction managed in a multidisciplinary chronic heart failure programme: a sub-analysis of the iCOR randomized trial. *J Telemed Telecare* 07.09.2018 [Epub ahead of print].
89. Johnston B, Wheeler L, Deuser J, Sousa KH. Outcomes of the Kaiser Permanente tele-home health research project. *Arch Fam Med* 2000; 9(1): 40-45.
90. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H et al. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2017; 15(1): 90.
91. Kenealy TW, Parsons MJ, Rouse AP, Doughty RN, Sheridan NF, Hindmarsh JK et al. Telecare for diabetes, CHF or COPD: effect on quality of life, hospital use and costs; a randomised controlled trial and qualitative evaluation. *PLoS One* 2015; 10(3): e0116188.
92. Khairat S, Wijesinghe N, Wolfson J, Scott R, Simkus R. Building a multicenter telehealth network to advance chronic disease management. *Stud Health Technol Inform* 2014; 202: 299-302.
93. Kotooka N, Asaka M, Sato Y, Kinugasa Y, Nochioka K, Mizuno A et al. Home telemonitoring study for Japanese patients with heart failure (HOMES-HF): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013; 3(6): e002972.
94. Kotooka N, Kitakaze M, Nagashima K, Asaka M, Kinugasa Y, Nochioka K et al. The first multicenter, randomized, controlled trial of home telemonitoring for Japanese patients with heart failure: home telemonitoring study for patients with heart failure (HOMES-HF). *Heart Vessels* 2018; 33(8): 866-876.
95. Kraai I, De Vries A, Vermeulen K, Van Deursen V, Van der Wal M, De Jong R et al. The value of telemonitoring and ICT-guided disease management in heart failure: results from the IN TOUCH study. *Int J Med Inf* 2016; 85(1): 53-60.
96. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Bauman J, Ginn G et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21(3): 240-249.
97. Krum H, Forbes A, Yallop J, Driscoll A, Croucher J, Chan B et al. Telephone support to rural and remote patients with heart failure: the chronic heart failure assessment by telephone (CHAT) study. *Cardiovasc Ther* 2013; 31(4): 230-237.

98. Krumholz HM, Chaudhry SI, Spertus JA, Mattera JA, Hodshon B, Herrin J. Do non-clinical factors improve prediction of readmission risk? Results from the Tele-HF study. *JACC Heart Failure* 2016; 4(1): 12-20.
99. Kulshreshtha A, Kvedar JC, Goyal A, Halpern EF, Watson AJ. Use of remote monitoring to improve outcomes in patients with heart failure: a pilot trial. *Int J Telemed Appl* 2010; 2010: 870959.
100. Levine DM, Ouchi K, Blanchfield B, Diamond K, Licurse A, Pu CT et al. Hospital-level care at home for acutely ill adults: a pilot randomized controlled trial. *J Gen Intern Med* 2018; 33(5): 729-736.
101. Li J, Yang P, Fu D, Ye X, Zhang L, Chen G et al. Effects of home-based cardiac exercise rehabilitation with remote electrocardiogram monitoring in patients with chronic heart failure: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019; 9(3): e023923.
102. Lima CEB, Martinelli M, Peixoto GL, Siqueira SF, Wajngarten M, Silva RT et al. Silent atrial fibrillation in elderly pacemaker users: a randomized trial using home monitoring. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21(3): 246-255.
103. Lopez Cabezas C, Falces Salvador C, Cubi Quadrada D, Arnau Bartes A, Ylla Bore M, Muro Perea N et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs. regular follow-up in patients with heart failure. *Fam Hosp* 2006; 30(6): 328-342.
104. Lycholip E, Thon Aamodt I, Lie I, Simbelyte T, Puronaite R, Hillege H et al. The dynamics of self-care in the course of heart failure management: data from the IN TOUCH study. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1113-1122.
105. 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.
106. Madigan E, Schmotzer BJ, Struk CJ, DiCarlo CM, Kikano G, Pina IL et al. Home health care with telemonitoring improves health status for older adults with heart failure. *Home Health Care Serv Q* 2013; 32(1): 57-74.
107. Marengoni A, Rizzuto D, Fratiglioni L, Antikainen R, Laatikainen T, Lehtisalo J et al. The effect of a 2-year intervention consisting of diet, physical exercise, cognitive training, and monitoring of vascular risk on chronic morbidity: the FINGER randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(4): 355-360.e351.
108. Martin-Lesende I, Orruno E, Bilbao A, Vergara I, Cairo MC, Bayon JC et al. Impact of telemonitoring home care patients with heart failure or chronic lung disease from primary care on healthcare resource use (the TELBIL study randomised controlled trial). *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 118.
109. Martin-Lesende I, Orruno E, Cairo C, Bilbao A, Asua J, Romo MI et al. Assessment of a primary care-based telemonitoring intervention for home care patients with heart failure and chronic lung disease: the TELBIL study. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 56.

110. Maurer MS, Adamson PB, Costanzo MR, Eigler N, Gilbert J, Gold MR et al. Rationale and design of the left atrial pressure monitoring to optimize heart failure therapy study (LAPTOP-HF). *J Card Fail* 2015; 21(6): 479-488.
111. McDonald K, Troughton R, Dahlström U, Dargie H, Krum H, Van der Meer P et al. Daily home BNP monitoring in heart failure for prediction of impending clinical deterioration: results from the HOME HF study. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(3): 474-480.
112. Mehta SJ, Volpp KG, Asch DA, Goldberg LR, Russell LB, Norton LA et al. Rationale and design of EMPOWER, a pragmatic randomized trial of automated hovering in patients with congestive heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12(4): e005126.
113. Mortara A, Pinna GD, Johnson P, Dargie H, La Rovere MT, Ponikowski P et al. A multi-country randomised trial of the role of a new telemonitoring system in CHF: the HHH study (home or hospital in heart failure); rationale, study design and protocol. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6(Suppl F): F99-F102.
114. Mortara A, Pinna GD, Johnson P, Maestri R, Capomolla S, La Rovere MT et al. Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (home or hospital in heart failure). *Eur J Heart Fail* 2009; 11(3): 312-318.
115. Nomali M, Mohammadrezaei R, Keshtkar AA, Roshandel G, Ghiyasvandian S, Alipasandi K et al. Self-monitoring by traffic light color coding versus usual care on outcomes of patients with heart failure reduced ejection fraction: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2018; 7(11): e184.
116. Nouryan CN, Morahan S, Pecinka K, Akerman M, Lesser M, Chaikin D et al. Home telemonitoring of community-dwelling heart failure patients after home care discharge. *Telemed J E Health* 2018; 25(6): 447-454.
117. Olivari Z, Giacomelli S, Gubian L, Mancin S, Visentin E, Di Francesco V et al. Erratum to "The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalisation for heart failure: the renewing health European project" (*Int J Cardiol* 2018; 257: 137-142). *Int J Cardiol* 2018; 263: 189.
118. Olivari Z, Giacomelli S, Gubian L, Mancin S, Visentin E, Di Francesco V et al. The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalisation for heart failure: the renewing health European project. *Int J Cardiol* 2018; 257: 137-142.
119. 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. *Rev Port Cardiol* 2013; 32(12): 957-964.

120. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT et al. Correction: "Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the better effectiveness after transition-heart failure (BEAT-HF) randomized clinical trial" (JAMA Internal Medicine 2016; 176(3): 310-318). JAMA Intern Med 2016; 176(4): 568.
121. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT et al. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the better effectiveness after transition-heart failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016; 176(3): 310-318.
122. Pedone C, Rossi FF, Cecere A, Costanzo L, Antonelli Incalzi R. Efficacy of a physician-led multiparametric telemonitoring system in very old adults with heart failure. J Am Geriatr Soc 2015; 63(6): 1175-1180.
123. Pekmezaris R, Mitzner I, Pecinka KR, Nouryan CN, Lesser ML, Siegel M et al. The impact of remote patient monitoring (telehealth) upon Medicare beneficiaries with heart failure. Telemed J E Health 2012; 18(2): 101-108.
124. Pekmezaris R, Nouryan CN, Schwartz R, Castillo S, Makaryus AN, Ahern D et al. A randomized controlled trial comparing telehealth self-management to standard outpatient management in underserved black and Hispanic patients living with heart failure. Telemed J E Health 10.11.2018 [Epub ahead of print].
125. Peng X, Su Y, Hu Z, Sun X, Li X, Dolansky MA et al. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure: a randomized controlled trial. Medicine (Baltimore) 2018; 97(35): e12069.
126. Peters-Klimm F, Campbell S, Hermann K, Kunz CU, Müller-Tasch T, Szecsenyi J. Case management for patients with chronic systolic heart failure in primary care: the HICMan exploratory randomised controlled trial. Trials 2010; 11: 56.
127. Pinna GD, Maestri R, Andrews D, Witkowski T, Capomolla S, Scanferlato JL et al. Home telemonitoring of vital signs and cardiorespiratory signals in heart failure patients: system architecture and feasibility of the HHH model. Int J Cardiol 2007; 120(3): 371-379.
128. Pinna GD, Maestri R, Roma M, Scanferlato JL, Giordano A, Comazzi F et al. Home telemonitoring of chronic heart failure patients: novel system architecture of the home or hospital study. Comput Cardiol 2003; 30: 105-108.
129. Piotrowicz E, Stepnowska M, Leszczynska-Iwanicka K, Piotrowska D, Kowalska M, Tylka J et al. Quality of life in heart failure patients undergoing home-based telerehabilitation versus outpatient rehabilitation: a randomized controlled study. Eur J Cardiovasc Nurs 2015; 14(3): 256-263.
130. Qian F, Parzynski CS, Chaudhry SI, Hannan EL, Shaw BA, Spertus JA et al. Racial differences in heart failure outcomes: evidence from the Tele-HF trial (telemonitoring to improve heart failure outcomes). JACC Heart Failure 2015; 3(7): 531-538.

131. Riegel B, Carlson B, Glaser D, Romero T. Randomized controlled trial of telephone case management in Hispanics of Mexican origin with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12(3): 211-219.
132. Riegel B, Carlson B, Kopp Z, LePetri B, Glaser D, Unger A. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 705-712.
133. Ritchie C, Richman J, Sobko H, Bodner E, Phillips B, Houston T. The E-Coach transition support computer telephony implementation study: protocol of a randomized trial. *Contemp Clin Trials* 2012; 33(6): 1172-1179.
134. Ritchie CS, Houston TK, Richman JS, Sobko HJ, Berner ES, Taylor BB et al. The E-Coach technology-assisted care transition system: a pragmatic randomized trial. *Transl Behav Med* 2016; 6(3): 428-437.
135. Robinson S, Stroetmann K, Stroetmann V. Tele-homecare for chronically-ill patients: improved outcomes and new developments. *Journal on Information Technology in Healthcare* 2004; 2(4): 251-262.
136. Schmidt C, Öner A, Mann M, Krockenberger K, Abbondanzieri M, Brandewiede B et al. A novel integrated care concept (NICC) versus standard care in the treatment of chronic cardiovascular diseases: protocol for the randomized controlled trial CardioCare MV. *Trials* 2018; 19(1): 120.
137. Schwarz KA, Mion LC, Hudock D, Litman G. Telemonitoring of heart failure patients and their caregivers: a pilot randomized controlled trial. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008; 23(1): 18-26.
138. Serrano JA, Holthe H. Development and trial of ePoint.telemed: an open web-based platform for home monitoring of chronic heart failure patients. *Stud Health Technol Inform* 2015; 210: 311-315.
139. Seto E, Leonard KJ, Cafazzo JA, Barnsley J, Masino C, Ross HJ. Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012; 14(1): e31.
140. Seto E, Leonard KJ, Cafazzo JA, Barnsley J, Masino C, Ross HJ. Perceptions and experiences of heart failure patients and clinicians on the use of mobile phone-based telemonitoring. *J Med Internet Res* 2012; 14(1): e25.
141. Seto E, Ware P, Logan AG, Cafazzo JA, Chapman KR, Segal P et al. Self-management and clinical decision support for patients with complex chronic conditions through the use of smartphone-based telemonitoring: randomized controlled trial protocol. *JMIR Res Protoc* 2017; 6(11): e229.

142. Sharma GV, Woods PA, Lindsey N, O'Connell C, Connolly L, Joseph J et al. Noninvasive monitoring of left ventricular end-diastolic pressure reduces rehospitalization rates in patients hospitalized for heart failure: a randomized controlled trial. *J Card Fail* 2011; 17(9): 718-725.
143. Smith B, Hughes-Cromwick PF, Forkner E, Galbreath AD. Cost-effectiveness of telephonic disease management in heart failure. *Am J Manag Care* 2008; 14(2): 106-115.
144. Smolis-Bak E, Dabrowski R, Piotrowicz E, Chwyczko T, Dobraszkiewicz-Wasilewska B, Kowalik I et al. Hospital-based and telemonitoring guided home-based training programs: effects on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure (NYHA class III) and cardiac resynchronization therapy; a randomized, prospective observation. *Int J Cardiol* 2015; 199: 442-447.
145. Soran OZ, Pina IL, Lamas GA, Kelsey SF, Selzer F, Pilotte J et al. A randomized clinical trial of the clinical effects of enhanced heart failure monitoring using a computer-based telephonic monitoring system in older minorities and women. *J Card Fail* 2008; 14(9): 711-717.
146. Spaeder J, Najjar SS, Gerstenblith G, Hefter G, Kern L, Palmer JG et al. Rapid titration of carvedilol in patients with congestive heart failure: a randomized trial of automated telemedicine versus frequent outpatient clinic visits. *Am Heart J* 2006; 151(4): 844.e1-844.e10.
147. Steventon A, Bardsley M, Billings J, Dixon J, Doll H, Hirani S et al. Effect of telehealth on use of secondary care and mortality: findings from the Whole System Demonstrator cluster randomised trial. *BMJ* 2012; 344: e3874.
148. Steventon A, Chaudhry SI, Lin Z, Mattera JA, Krumholz HM. Assessing the reliability of self-reported weight for the management of heart failure: application of fraud detection methods to a randomised trial of telemonitoring. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017; 17(1): 43.
149. Suchy C, Massen L, Rognmo O, Van Craenenbroeck EM, Beckers P, Kraigher-Krainer E et al. Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(2): 18-25.
150. SUPPORT-HF 2 Investigators and Committees. Home monitoring with IT-supported specialist management versus home monitoring alone in patients with heart failure: design and baseline results of the SUPPORT-HF 2 randomized trial. *Am Heart J* 2019; 208: 55-64.
151. Tajstra M, Sokal A, Gwozdz A, Wilczek M, Gacek A, Wojciechowski K et al. Remote supervision to decrease hospitalization rate: unified and integrated platform for data collected from devices manufactured by different companies; design and rationale of the RESULT study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22(4).

152. TEC4Home Healthcare Innovation Community. Supporting heart failure patient transitions from acute to community care with home telemonitoring technology: a protocol for a provincial randomized controlled trial (TEC4Home). *JMIR Res Protoc* 2016; 5(4): e198.
153. Tompkins C, Orwat J. A randomized trial of telemonitoring heart failure patients. *J Healthc Manag* 2010; 55(5): 312-322.
154. Tsuchihashi-Makaya M, Matsuo H, Kakinoki S, Takechi S, Kinugawa S, Tsutsui H. Home-based disease management program to improve psychological status in patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2013; 77(4): 926-933.
155. Van Montfort APWP, Van der Helm MHJ. Telemonitoring of patients with chronic heart failure. *Disease management and health outcomes* 2006; 14(Suppl 1): 33-35.
156. 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.
157. Villani A, Malfatto G, Compare A, Della Rosa F, Bellardita L, Branzi G et al. Clinical and psychological telemonitoring and telecare of high risk heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2014; 20(8): 468-475.
158. Wade MJ, Desai AS, Spettell CM, Snyder AD, McGowan-Stackewicz V, Kummer PJ et al. Telemonitoring with case management for seniors with heart failure. *Am J Manag Care* 2011; 17(3): e71-e79.
159. Wagenaar KP, Broekhuizen BDL, Dickstein K, Jaarsma T, Hoes AW, Rutten FH. Effectiveness of an interactive platform, and the ESC/HFA heartfailurematters.org website in patients with heart failure: design of the multicentre randomized e-Vita heart failure trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(12): 1310-1316.
160. Wagenaar KP, Broekhuizen BDL, Jaarsma T, Kok I, Mosterd A, Willems FF et al. Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website 'heartfailurematters.org' and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the 'e-Vita HF' randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(2): 238-246.
161. Wakefield BJ, Holman JE, Ray A, Scherubel M, Burns TL, Kienzle MG et al. Outcomes of a home telehealth intervention for patients with heart failure. *J Telemed Telecare* 2009; 15(1): 46-50.
162. Wakefield BJ, Ward MM, Holman JE, Ray A, Scherubel M, Burns TL et al. Evaluation of home telehealth following hospitalization for heart failure: a randomized trial. *Telemed J E Health* 2008; 14(8): 753-761.
163. Watkinson PJ, Barber VS, Price JD, Hann A, Tarassenko L, Young JD. A randomised controlled trial of the effect of continuous electronic physiological monitoring on the adverse event rate in high risk medical and surgical patients. *Anaesthesia* 2006; 61(11): 1031-1039.

164. Weintraub A, Gregory D, Patel AR, Levine D, Venesy D, Perry K et al. A multicenter randomized controlled evaluation of automated home monitoring and telephonic disease management in patients recently hospitalized for congestive heart failure: the SPAN-CHF II trial. *J Card Fail* 2010; 16(4): 285-292.

165. Whitten P, Mickus M. Home telecare for COPD/CHF patients: outcomes and perceptions. *J Telemed Telecare* 2007; 13(2): 69-73.

166. Woodend AK, Sherrard H, Fraser M, Stuewe L, Cheung T, Struthers C. Telehome monitoring in patients with cardiac disease who are at high risk of readmission. *Heart Lung* 2008; 37(1): 36-45.

167. Wootton R, Gramotnev H, Hailey D. A randomized controlled trial of telephone-supported care coordination in patients with congestive heart failure. *J Telemed Telecare* 2009; 15(4): 182-186.

168. Zabel M, Müller-Riemenschneider F, Geller JC, Brachmann J, Köhlkamp 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.

169. Zile MR, Bourge RC, Bennett TD, Stevenson LW, Cho YK, Adamson PB et al. Application of implantable hemodynamic monitoring in the management of patients with diastolic heart failure: a subgroup analysis of the COMPASS-HF trial. *J Card Fail* 2008; 14(10): 816-823.

Nicht E3

1. Scalvini S, Zanelli E, Paletta L, Benigno M, Domeneghini D, De Giuli F. Chronic heart Failure home-based management with a tele-cardiology system: a comparison between patients followed by general practitioners and by a cardiology department. *J Telemed Telecare* 2006; 12(Suppl 1): 46-48.

2. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4): 942-947.

Nicht E5

1. Achelrod D. Policy expectations and reality of telemedicine: a critical analysis of health care outcomes, costs and acceptance for congestive heart failure. *J Telemed Telecare* 2014; 20(4): 192-200.

2. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a meta-analysis of completed trials. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(3): 426-433.

3. Adib-Hajbaghery M, Maghaminejad F, Abbasi A. The role of continuous care in reducing readmission for patients with heart failure. *J Caring Sci* 2013; 2(4): 255-267.

4. Barlow J, Singh D, Bayer S, Curry R. A systematic review of the benefits of home telecare for frail elderly people and those with long-term conditions. *J Telemed Telecare* 2007; 13(4): 172-179.
5. Blair TL. Device diagnostics and early identification of acute decompensated heart failure: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2014; 29(1): 68-81.
6. Cajita MI, Gleason KT, Han HR. A systematic review of mHealth-based heart failure interventions. *J Cardiovasc Nurs* 2016; 31(3): E10-E22.
7. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, Riegel B, Mattera JA, Jerant AF et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2007; 13(1): 56-62.
8. Cherofsky N, Onua E, Sawo D, Slavin E, Levin R. Telehealth in adult patients with congestive heart failure in long term home health care: a systematic review. *JBIM Libr Syst Rev* 2011; 9(30): 1271-1296.
9. Clark RA. Telehealth in the elderly with chronic heart failure: what is the evidence? *Stud Health Technol Inform* 2018; 246: 18-23.
10. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JGF, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334(7600): 942.
11. Clarke M, Shah A, Sharma U. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2011; 17(1): 7-14.
12. Conway A, Inglis SC, Clark RA. Effective technologies for noninvasive remote monitoring in heart failure. *Telemed J E Health* 2014; 20(6): 531-538.
13. Dang S, Dimmick S, Kelkar G. Evaluating the evidence base for the use of home telehealth remote monitoring in elderly with heart failure. *Telemed J E Health* 2009; 15(8): 783-796.
14. De la Torre Diez I, Garcia-Zapirain B, Mendez-Zorrilla A, Lopez-Coronado M. Monitoring and follow-up of chronic heart failure: a literature review of ehealth applications and systems. *J Med Syst* 2016; 40(7): 179.
15. De Simone A, Leoni L, Luzi M, Amellone C, Stabile G, La Rocca V et al. Remote monitoring improves outcome after ICD implantation: the clinical efficacy in the management of heart failure (EFFECT) study. *Europace* 2015; 17(8): 1267-1275.
16. Diedrich L, Dockweiler C, Kupitz A, Hornberg C. Telemonitoring bei Herzinsuffizienz: Update zu gesundheitlichen und ökonomischen Implikationen. *Herz* 2018; 43(4): 298-309.
17. D'Onofrio A, Palmisano P, Rapacciuolo A, Ammendola E, Calo L, Ruocco A et al. Effectiveness of a management program for outpatient clinic or remote titration of beta-blockers in CRT patients: the RESTORE study. *Int J Cardiol* 2017; 236: 290-295.

18. Ellery S, Pakrashi T, Paul V, Sack S. Predicting mortality and rehospitalization in heart failure patients with home monitoring: the home CARE pilot study. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(Suppl 3): III29-III35.
19. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160(11): 774-784.
20. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer E et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for people with heart failure: AHRQ publication no. 14-EHC021-EF [online]. 05.2014 [Zugriff: 22.07.2019]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 133). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209241/pdf/Bookshelf_NBK209241.pdf.
21. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): CD002098.
22. Giamouzis G, Mastrogiannis D, Koutrakis K, Karayannis G, Parisis C, Rountas C et al. Telemonitoring in chronic heart failure: a systematic review. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012: 410820.
23. Gorthi J, Hunter CB, Mooss AN, Alla VM, Hilleman DE. Reducing heart failure hospital readmissions: a systematic review of disease management programs. *Cardiology Research* 2014; 5(5): 126-138.
24. Greenhalgh T, A'Court C, Shaw S. Understanding heart failure: explaining telehealth; a hermeneutic systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 156.
25. Hameed AS, Sauermann S, Schreier G. The impact of adherence on costs and effectiveness of telemedical patient management in heart failure: a systematic review. *Appl Clin Inform* 2014; 5(3): 612-620.
26. Herrmann E, Ecke A, Herrmann E, Eissing N, Fichtlscherer S, Zeiher AM et al. Daily non-invasive haemodynamic telemonitoring for efficacy evaluation of MitraClip implantation in patients with advanced systolic heart failure. *ESC Heart Fail* 2018; 5(5): 780-787.
27. Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005; 91(7): 899-906.
28. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JGF. 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.
29. Jerant AF, Nesbitt TS. Heart failure disease management incorporating telemedicine: a critical review. *J Clin Outcomes Manag* 2005; 12(4): 207-217.

30. Jermyn R, Alam A, Kvasic J, Saeed O, Jorde U. Hemodynamic-guided heart-failure management using a wireless implantable sensor: infrastructure, methods, and results in a community heart failure disease-management program. *Clin Cardiol* 2017; 40(3): 170-176.
31. Katra RP, Chakravarthy N, Libbus I. Remote at-home detection and monitoring of functional chronotropic incompetence in heart failure patients. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(1): 14-20.
32. Kitsiou S, Pare G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. *J Med Internet Res* 2015; 17(3): e63.
33. 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.
34. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Raisaro A, Curti M, Regoli F et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(4): 450-459.
35. 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.
36. Knox L, Rahman RJ, Beedie C. Quality of life in patients receiving telemedicine enhanced chronic heart failure disease management: a meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2017; 23(7): 639-649.
37. Köhler F, Nettleau H, Schweizer T, Waller T, Anker SD. The research project of the German Federal Ministry of Economics and Technology: 'partnership for the heart'; a new approach in telemedicine. *Dis Manag Health Outcomes* 2006; 14(Suppl 1): 37-41.
38. Kotb A, Cameron C, Hsieh S, Wells G. Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure (HF): a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(2): e0118681.
39. Krumholz HM. Telemonitoring did not reduce readmissions or mortality in patients recently hospitalized for heart failure. *Ann Intern Med* 2011; 154(6): JC3-8.
40. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017; 65(5): 899-911.
41. Liou HL, Chen HI, Hsu SC, Lee SC, Chang CJ, Wu MJ. The effects of a self-care program on patients with heart failure. *J Chin Med Assoc* 2015; 78(11): 648-656.
42. Louis AA, Turner T, Gretton M, Baksh A, Cleland JG. A systematic review of telemonitoring for the management of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5): 583-590.

43. Maier SKG, Paule S, Jung W, Koller M, Ventura R, Quesada A et al. Evaluation of thoracic impedance trends for implant-based remote monitoring in heart failure patients: results from the (J-)HomeCARE-II study. *J Electrocardiol* 2019; 53: 100-108.
44. Martinez A, Everss E, Rojo-Alvarez JL, Figal DP, Garcia-Alberola A. A systematic review of the literature on home monitoring for patients with heart failure. *J Telemed Telecare* 2006; 12(5): 234-241.
45. Martinez AS, Saef J, Paszczuk A, Bhatt-Chugani H. Implementation of a pharmacist-managed heart failure medication titration clinic. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(12): 1070-1076.
46. McElroy I, Sareh S, Zhu A, Miranda G, Wu H, Nguyen M et al. Use of digital health kits to reduce readmission after cardiac surgery. *J Surg Res* 2016; 204(1): 1-7.
47. Molon G, Zanutto G, Rahue W, Facchin D, Leoni L, Morani G et al. Pulmonary fluid overload monitoring in heart failure patients with single and dual chamber defibrillators. *J Cardiovasc Med* 2014; 15(4): 307-314.
48. Nakamura N, Koga T, Iseki H. A meta-analysis of remote patient monitoring for chronic heart failure patients. *J Telemed Telecare* 2014; 20(1): 11-17.
49. Noah B, Keller MS, Mosadeghi S, Stein L, Johl S, Delshad S et al. Impact of remote patient monitoring on clinical outcomes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *NPJ Digit Med* 2018; 1: 20172.
50. Page E, Cazeau S, Ritter P, Galley D, Casset C. Physiological approach to monitor patients in congestive heart failure: application of a new implantable device-based system to monitor daily life activity and ventilation. *Europace* 2007; 9(8): 687-693.
51. 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.
52. 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.
53. Pinna GD, Maestri R, Gobbi E, La Rovere MT, Scanferlato JL, Witkowski T et al. Home telemonitoring of respiratory activity and heart rate variability in chronic heart failure patients: the challenge of the home or hospital in heart failure project. *Comput Cardiol* 2003; 30: 197-200.
54. Polisen J, Tran K, Cimon K, Hutton B, McGill S, Palmer K et al. Home telemonitoring for congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2010; 16(2): 68-76.

55. Quinn C. Low-technology heart failure care in home health: improving patient outcomes. *Home Healthc Nurse* 2006; 24(8): 533-540.
56. Radhakrishnan K, Jacelon C. Impact of telehealth on patient self-management of heart failure: a review of literature. *J Cardiovasc Nurs* 2012; 27(1): 33-43.
57. Riley J, Cowie MR. Telemonitoring in heart failure. *Heart* 2009; 95(23): 1964-1968.
58. Rosen D, McCall JD, Primack BA. Telehealth protocol to prevent readmission among high-risk patients with congestive heart failure. *Am J Med* 2017; 130(11): 1326-1330.
59. Scalvini S, Zanelli E, Volterrani M, Martinelli G, Baratti D, Buscaya O. A pilot study of nurse-led home-based tele-cardiology for patients with chronic heart failure. *J Telemed Telecare* 2004; 10(2): 113-117.
60. Schmidt S, Sheikzadeh S, Beil B, Patten M, Stettin J. Acceptance of telemonitoring to enhance medication compliance in patients with chronic heart failure. *Telemed J E Health* 2008; 14(5): 426-433.
61. Seto E. Cost comparison between telemonitoring and usual care of heart failure: a systematic review. *Telemed J E Health* 2008; 14(7): 679-686.
62. Soran OZ, Feldman AM, Pina IL, Lamas GA, Kelsey SF, Selzer F et al. Cost of medical services in older patients with heart failure: those receiving enhanced monitoring using a computer-based telephonic monitoring system compared with those in usual care: the Heart Failure Home Care trial. *J Card Fail* 2010; 16(11): 859-866.
63. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(11): 1427-1443.
64. Venter A, Burns R, Hefford M, Ehrenberg N. Results of a telehealth-enabled chronic care management service to support people with long-term conditions at home. *J Telemed Telecare* 2012; 18(3): 172-175.
65. Wootton R. Twenty years of telemedicine in chronic disease management: an evidence synthesis. *J Telemed Telecare* 2012; 18(4): 211-220.
66. Xiang R, Li L, Liu SX. Meta-analysis and meta-regression of telehealth programmes for patients with chronic heart failure. *J Telemed Telecare* 2013; 19(5): 249-259.
67. Ziegenhagen DJ, Frye C, Kottmair S. Patientenzentrierte Gesundheitsprogramme: Konzeption und praktische Erfahrungen am Beispiel der Indikation chronische Herzinsuffizienz. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2005; 99(3): 209-215.
68. Zugck C, Nelles M, Frankenstein L, Schultz C, Helms T, Korb H et al. Telemedizinisches Monitoring bei herzinsuffizienten Patienten: welche Befundkonstellation verhindert die stationäre Wiedereinweisung? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2005; 16(3): 176-182.

Nicht E6

1. Choudhuri I, Desai D, Walburg J, August P, Keller SI, Suri R. Feasibility of early discharge after implantable cardioverter-defibrillator procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23(10): 1123-1129.

Nicht E7

1. Aimonino Ricauda N, Isaia G, Rocco M, Tibaldi V, Bergonzini M, Fiorano T et al. Telemonitoring of elderly patients affected by COPD or acute heart failure. *G Gerontol* 2011; 59(3): 163-166.
2. Domingo M, Lupón J, González B, Crespo E, López R, Ramos A et al. Noninvasive remote telemonitoring for ambulatory patients with heart failure: effect on number of hospitalizations, days in hospital, and quality of life; CARME (CATalan Remote Management Evaluation) study [Spanisch]. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(4): 277-285.
3. Pérez Rodríguez G, Brito Zurita OR, Sistos Navarro E, Benítez Aréchiga ZM, Sarmiento Salazar GL, Vargas Lizárraga JF. Telemetric monitoring reduces visits to the emergency room and cost of care in patients with chronic heart failure [Spanisch]. *Cir Cir* 2015; 83(4): 279-285.
4. Reuter do Amaral D, Bertelli Rossi M, Takao Lopes C, De Lima Lopes J. Nonpharmacological interventions to improve quality of life in heart failure: an integrative review. *Rev Bras Enferm* 2017; 70(1): 198-209.
5. Villani A, Malfatto G, Della Rosa F, Branzi G, Boarin S, Borghi C et al. Disease management for heart failure patients: role of wireless technologies for telemedicine; the ICAROS project [Italienisch]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2007; 8(2): 107-114.

Nicht E8

1. Blasius M. Impact of telemetric management on overall treatment costs and mortality rate among patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29(Suppl 1): 856.
2. Blum K, Janowick F, Gottlieb SS. One year changes in quality of life for heart failure patients in a home telemonitoring program. *J Card Fail* 2006; 12(6 Suppl): S122.
3. Bowles K, Horowitz D. The advantages and disadvantages of heart failure disease management when randomly assigned to be delivered by telehealth or telephone. *J Card Fail* 2008; 14(6 Suppl): S6.
4. Boxer RS, Burant CJ, DiCarlo CM, Struk C, Madigan E, L. PI. Home telemonitoring improves health status in the post-hospitalization period for patients with heart failure. *J Card Fail* 2010; 14: 16.
5. Boyne J, Vrijhoef HJ, Nieman FH, De Wit R, Kragten J, De Weerd GJ et al. Telemonitoring in patients with heart failure: results from a multicenter randomized controlled trial (the TEHAF study). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(17): E389.

6. Brownsell S, Blackburn S, Aldred H, Hawley M. Two tele-care examples from the UK: lifestyle reassurance and chronic heart failure. The 10th World Multi Conference on Systematics, Cybernetics and Informatics 2006: 136-141.
7. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Herrin J, Lin Z, Spertus JA et al. Telemonitoring to improve outcomes after heart failure hospitalization: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010; 122(21): 2223.
8. Coutance G, Belin A, Biannic C, Parienti JJ, Loiselet P, Michel L et al. Educative telemedicine reduces the severity of rehospitalizations for acute heart failure in an elderly population: post-hoc analysis of SEDIC study. *Eur J Heart Fail* 2013; 12: S144.
9. Dar OA, Riley JA, Chapman C, Dubrey S, Rosen S, Morris S et al. Telemonitoring in an elderly, urban, multi-ethnic population: results of a UK multi-centre randomised controlled trial: the Home Heart Failure (HOME-HF) study. *Eur Heart J* 2008; 29(Suppl 1): 381.
10. Florea VG, Anand IS. Clinical trial report: reevaluating telemonitoring in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8(2): 84-86.
11. Fruhwald FM, Scherr D, Kastner P, Kollmann A, Schreier G. Telemonitoring using mobile phones reduces the event rate after recent acute heart failure: results of the mobile telemonitoring in heart failure patients study (MOBITEL). *Eur Heart J* 2009; 30(Suppl 1): 911-912.
12. Goode K, Zhang J, Rigby AS, Atkin P, Cullington D, Balk AH. Home-telemonitoring or nurse telephone support improves short-term outcomes in patients at greatest risk of death or hospitalisation compared to usual care: evidence from the TEN-HMS study. *Eur J Heart Fail* 2009; 8: ii195.
13. Hindricks G. In heart failure, automatic implant-based telemonitoring reduced a composite of cardiac events and mortality. *Ann Intern Med* 2014; 161(12): JC10.
14. Jayaram N, Krumholz HM, Chaudhry SI, Mattera J, Tang F, Spertus JA. Impact of telemonitoring on health status in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: A27.
15. Levine BA, McAlinden E, Hu TJ, Fang FM, Alaoui A, Angelus P. Home monitoring of congestive heart failure patients. *Distributed Diagnosis and Home Healthcare (D2H2)* 2006; 2006: 33-36.
16. Morguet AJ, Kuhnelt P, Kallel A, Jaster M, Schultheiss HP. Tele-medical care to reduce morbidity in patients with mild to medium chronic heart failure. *Med Klin* 2007; 102(4): 11-12.
17. Mortara A, Pinna GD, Capomolla S, Johnson P, La Rovere MT, Ponikowski P et al. A multi-country randomised trial of the role of a new telemonitoring system in CHF: the HHH study (home or hospital in heart failure); preliminary data. *Eur Heart J* 2005; 26(Suppl 1): 20.

18. Mortara A, Pinna GD, Capomolla S, Johnson P, La Rovere MT, Ponikowski P et al. A new telemonitoring system in heart failure: preliminary data from the multi-country randomized study HHH (home or hospital in heart failure). *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl 1): 345.
19. Olivari Z, Giacomelli S, Gubian L, Mancin S, Visentin E, Di Francesco F et al. Erratum to "The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalisation for heart failure: the renewing health European project" (*Int J Cardiol* 2018; 257: 137-142). *Int J Cardiol* 2018; 263: 189.
20. Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, La Rovere MT, Andrews D, Johnson P. Home telemonitoring of vital signs and cardiorespiratory signals in chronic heart failure patients. 2003: 34-35.
21. Programa de Pós Graduação em Ciências Cardiovasculares. HF in POCKET: chronic heart failure remote monitoring application [online]. In: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. 07.03.2018 [Zugriff: 19.07.2019]. URL: <http://www.ensaiosclnicos.gov.br/rg/RBR-2w7wkb/>.
22. Riley J, Dar O, Gabe J, Cowie MR. Telemonitoring in heart failure: changing roles and challenging relationships; the HOME-HF study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008; 7(Suppl 1): S58.
23. Riley JP, Dar OA, Chapman C, Dubrey SW, Rosen SD, Roughton M et al. The HOME-HF study: a multi-centre randomised controlled trial of home telemonitoring in a general heart failure population of elderly patients with co-morbidity. *Eur J Heart Fail* 2008; 7(Suppl 1): 152-153.
24. Scalvini S, Zanelli E, Corra U, Ricci VA, Longobardi GL, Giordano A. Multicenter randomised trial on home based tele-management to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 7(Suppl 1): 57.
25. Scherr D, Kollman A, Hallas A, Krappinger H, Auer J, Kastner P et al. Telemonitoring for heart failure patients following acute decompensation: first results on influences of the system on functional status and heart failure therapy. *Eur Heart J* 2005; 26(Suppl 1): 20.
26. Seto E, Leonard KJ, Cafazzo JA, Masino C, Barnsley J, Ross HJ. Mobile phone-based remote patient monitoring improves heart failure management and outcomes: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(14): E1260.
27. Soriano CJ, Atienza F, Ojeda S, Osca J, Martínez Alzamora N, Sánchez MA et al. Results of a randomized trial of interactive education and home monitoring on readmissions, survival and quality of life in patients with heart failure: PRIC multicenter study, prevention of heart failure readmissions. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(Suppl 2): 146.

28. Weintraub AR, Kimmelstiel C, Levine D, Venesy D, Levin A, Lorell B. A multicenter randomised controlled comparison of telephonic disease management vs. automated home monitoring in patients recently hospitalised with heart failure: span-CHF II trial. *J Card Fail* 2005; 11(9): 647-644.

29. Zugck C, Frankenstein L, Nelles M, Froehlich H, Schellberg D, Cebola R. Telemedicine reduces hospitalisation rates in patients with chronic heart failure: results of the randomised HiTel trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 7: 9.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 26, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [64] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [65] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

Suche nach Telemonitoring Typ 1

#	Searches
1	exp Heart Failure/
2	(heart adj1 failure).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Telemedicine/
5	exp Telemetry/
6	Monitoring, Physiologic/
7	exp Monitoring, Ambulatory/
8	(monitoring* adj5 (remote* or home* or automatic*)).ti,ab.
9	(telemonitoring* or telehomecare* or telecare* or telehealth* or telemedicine* or telecardiology* or telemanagement* or telemedical* or telemetric*).ti,ab.
10	or/4-9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	15 not (exp animals/ not humans.sh.)
17	Cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	or/16,20
22	and/3,10,21

#	Searches
23	22 not (comment or editorial).pt.
24	23 and (english or german).lg.

Suche nach Telemonitoring Typ 2 (Update der Suche zur Nutzenbewertung N16-02)

#	Searches
1	Defibrillators, Implantable/
2	Cardiac Resynchronization Therapy Devices/
3	((implant* or (cardiac adj1 resynchroni#ation*)) adj4 (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
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
29	28 not (comment or editorial).pt.

#	Searches
30	29 and (english or german).lg.
31	30 and 20170807:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations
April 26, 2019

Suche nach Telemonitoring Typ 1

#	Searches
1	(heart adj1 failure).ti,ab.
2	(monitoring* and (remote* or home* or automatic*)).ti,ab.
3	(telemonitoring* or telehomecare* or telecare* or telehealth* or telemedicine* or telecardiology* or telemanagement* or telemedical* or telemetric*).ti,ab.
4	or/2-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
9	or/7-8
10	and/1,4,9
11	10 not (comment or editorial).pt.
12	11 and (english or german).lg.

Suche nach Telemonitoring Typ 2 (Update der Suche zur Nutzenbewertung N16-02)

#	Searches
1	((implant* or (cardiac and resynchroni#ation*)) and (defibrillator* or device*)).ti,ab.
2	(resynchroni#ation* and therapy*).ti,ab.
3	or/1-2
4	((remote* or home* or ambulatory*) and monitoring*).ti,ab.
5	telemonitoring*.ti,ab.
6	(automatic* and alert*).ti,ab.
7	or/4-6
8	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
9	trial.ti.

#	Searches
10	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
11	or/8-10
12	and/3,7,11
13	12 not (comment or editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.
15	14 and 20170807:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 April 26

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [64] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [64] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

Suche nach Telemonitoring Typ 1

#	Searches
1	exp heart failure/
2	(heart adj1 failure).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp telemedicine/
5	*patient monitoring/
6	Home monitoring/
7	exp remote sensing/
8	ambulatory monitoring/
9	(monitoring* adj5 (remote* or home* or automatic*)).ti,ab.
10	(telemonitoring* or telehomecare* or telecare* or telehealth* or telemedicine* or telecardiology* or telemanagement* or telemedical* or telemetric*).mp.
11	or/4-10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
16	or/14-15
17	and/3,11,16

#	Searches
18	17 not medline.cr.
19	18 not (exp animal/ not exp human/)
20	19 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
21	20 and (english or german).lg.

Suche nach Telemonitoring Typ 2 (Update der Suche zur Nutzenbewertung N16-02)

#	Searches
1	implantable cardioverter defibrillator/
2	cardiac resynchronization therapy device/
3	cardiac resynchronization therapy/
4	((implant* or (cardiac adj1 resynchroni#ation*)) adj4 (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 medline.cr.
24	23 not (exp animal/ not exp human/)
25	24 and (english or german).lg.
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
27	26 and 20170807:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2019

Suche nach Telemonitoring Typ 1

ID	Search
#1	[mh "Heart Failure"]
#2	(heart NEAR/1 failure):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh "Telemedicine"]
#5	[mh "Telemetry"]
#6	[mh ^"Monitoring, Physiologic"]
#7	[mh "Monitoring, Ambulatory"]
#8	(monitoring* NEAR/5 (remote* or home* or automatic*)):ti,ab
#9	(telemonitoring* or telehomecare* or telecare* or telehealth* or telemedicine* or telecardiology* or telemanagement* or telemedical* or telemetric*):ti,ab
#10	#8 or #9
#11	#3 and #10 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#12	#3 and #10 in Trials

Suche nach Telemonitoring Typ 2 (Update der Suche zur Nutzenbewertung N16-02)

ID	Search
#1	[mh ^"Defibrillators, Implantable"]
#2	[mh ^"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"]
#3	((implant* or (cardiac* near/1 (resynchronisation* or resynchronization*))) near/4 (defibrillator* or device*)):ti,ab
#4	((resynchronisation* or resynchronization*) near/1 therapy*):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh ^"Monitoring, Physiologic"]
#7	[mh "Monitoring, Ambulatory"]
#8	[mh Telemetry]
#9	[mh Telemedicine]
#10	[mh ^Automation]
#11	((remote* or home* or ambulatory*) near/3 monitoring*):ti,ab

ID	Search
#12	telemonitoring*:ti,ab
#13	(automatic* near/3 alert*):ti,ab
#14	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#5 and #14 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#16	#5 and #14 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present, in Trials

A.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 OR ICD OR CRT OR CRT-D) AND (monitoring OR telemonitoring OR alert OR remote OR home OR ambulatory)
(heart failure OR tachycardia) AND (home monitoring OR remote monitoring OR telemonitoring)
((monitoring AND (remote OR home OR automatic)) OR (telemonitoring OR telehomecare OR telecare OR telehealth OR telemedicine OR telecardiology OR telemanagement OR telemedical OR telemetric)) AND heart failure [DISEASE]

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
remote AND monitoring AND heart failure OR home AND monitoring AND heart failure OR automatic AND monitoring AND heart failure OR remote AND care AND heart failure
telemonitoring AND heart failure OR telehomecare AND heart failure OR telecare AND heart failure OR telehealth AND heart failure OR telemedicine AND heart failure OR telecardiology AND heart failure OR telemanagement AND heart failure OR telemedical AND heart failure OR telemetric AND heart failure

Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Osterziel, Karl-Josef ¹	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?