

GUTACHTEN

Telemedizinische Überwachung von Patienten mit implantierten kardiologischen Aggregaten

Überprüfung und Bewertung der Evidenzlage

Datum: 19.06.2015

Autoren

Dr. Dirk Eyding, Bereich EbM, MDS e.V., Essen

Dr. Kerstin Lipperheide, Bereich EbM, MDS e.V., Essen

Dr. Ravi Johannes Pazhur, Bereich Versorgungsberatung, MDS e.V., Essen

Review

Dr. Michaela Eikermann, Bereich EbM, MDS e.V., Essen

Dr. Stefan Gronemeyer, Leitender Arzt, MDS e.V., Essen

Zur besseren Lesbarkeit wird im Text auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Wortformen verzichtet. Angesprochen sind grundsätzlich beide Geschlechter.

Herausgeber

Medizinischer Dienst

des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Fragestellung	9
2 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes.....	10
2.1 Aktive Implantate in der Herzmedizin.....	10
2.2 Indikation Herzschrittmacher: Bradyarrhythmie	10
2.3 Indikation ICD/CRT-D: Ventrikuläre Tachyarrhythmien	11
3 Beschreibung der zu begutachtenden Verfahren	13
3.1 Begriffsbestimmungen	13
3.2 Prinzip der telemedizinischen Übertragung von Messdaten in der Kardiologie.....	14
3.3 Telemedizinisch verfügbare Daten.....	14
4 Methoden.....	16
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	16
4.2 Informationsbeschaffung	17
4.2.1 Literaturrecherche	17
4.2.2 Studienregisterrecherche.....	17
4.3 Informationsbewertung	17
4.3.1 Datenextraktion	17
4.3.2 Verzerrungspotenzial	17
4.4 Informationsanalyse und –synthese	18
4.4.1 Studienbeschreibung.....	18
4.4.2 Meta-Analysen	18
4.4.3 Sensitivitätsanalysen	19
4.4.4 Subgruppenanalysen.....	19
5 Ergebnisse	20
5.1 Ergebnis der Recherche.....	20
5.1.1 Literaturrecherche	20
5.1.2 Studienregisterrecherche.....	21
5.1.3 Resultierender Studienpool	24
5.2 Charakteristika und methodische Aspekte der eingeschlossenen Studien	25
5.3 Verzerrungspotenzial	31
5.4 Charakteristika der Studienpopulationen	33
5.5 Ergebnisse zu den Endpunkten	36
5.5.1 Gesamtmortalität	37
5.5.2 Kardiovaskuläre Mortalität	38
5.5.3 Schlaganfälle	39
5.5.4 Major Adverse Events (MAE)	40

5.5.5	Kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen	42
5.5.6	Klinische Verschlechterung	43
5.5.7	Inadäquate Defibrillationsschocks	43
5.5.8	Lebensqualität	44
5.5.9	Ressourcennutzung: Visiten und Krankenhausaufenthalte	45
5.6	Subgruppen	46
5.6.1	Subgruppen der Einzelstudien	46
5.6.2	Subgruppen von Studien	47
6	Diskussion	55
6.1	Publication Bias	57
6.2	Weitere Aspekte	57
7	Fazit/Empfehlungen	59
7.1	Fazit	59
7.2	Empfehlungen	59
8	Literaturverzeichnis	61
	Anhang	64
	Details der Programmierung der Implantate bzw. des Telemonitorings:	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses	21
Abbildung 2: Ergebnis der Studienregisterrecherche und des Selektionsprozesses	22
Abbildung 3: Meta-Analyse der ICD/CRT-D-Studien zum Endpunkt Gesamtmortalität	37
Abbildung 4: Meta-Analyse der ICD/CRT-D-Studien zum Endpunkt MAE	41
Abbildung 5: Meta-Analysen zu den Subgruppen zur Telemonitoringintensität: EP Mortalität	50
Abbildung 6: Meta-Analysen zu den Subgruppen zur Telemonitoringintensität: EP MAE	51
Abbildung 7: Meta-Analysen zu den Subgruppen zu den Herstellern: EP Mortalität.....	52
Abbildung 8: Meta-Analysen zu den Subgruppen zu den Herstellern: EP MAE.....	52
Abbildung 9: Meta-Analysen zu den Subgruppen NYHA-Median-Unterschiede: EP Mortalität.....	54
Abbildung 10: Meta-Analysen zu den Subgruppen LVEF-Unterschiede: EP Mortalität.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berichtsplan zum Auftrag	9
Tabelle 2: Auswahlkriterien.....	16
Tabelle 3: Abgeschlossen-unpublizierte und laufende Studien	24
Tabelle 4: Quellenangaben der eingeschlossenen Studien.....	25
Tabelle 5: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien (PICOS)	27
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien.....	32
Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Populationen	34
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte.....	36
Tabelle 9: Ergebnisse zur Gesamtmortalität	37
Tabelle 10: Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität.....	38
Tabelle 11: Ergebnisse zu den Schlaganfällen	39
Tabelle 12: Ergebnisse zu den Major Adverse Events (MAE)	40
Tabelle 13: Ergebnisse zu kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisungen	42
Tabelle 14: Ergebnisse zur klinischen Verschlechterung.....	43
Tabelle 15: Ergebnisse zu inadäquaten Defibrillationsschocks.....	44
Tabelle 16: Ergebnisse zur Lebensqualität	45
Tabelle 17: Ergebnisse zu Visiten und Krankenhausaufenthalten	46
Tabelle 18: Qualitative Beschreibung des Datentransmissionserfolges	48
Tabelle 19: Telemonitoringintensität im Vergleich zur Kontrolle	49

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
AF	Vorhofflimmern
AT	Vorhofftachyarrhythmie
agA-Pat	Alarmgetriebene Arztvisite, durch den Patienten ausgelöst
agA-TM	Alarmgetriebene Arztvisite, durch den Arzt aufgrund eines telemetrisch übermittelten Alarms ausgelöst
AV	atrioventrikulär
A-tm	Arztvisite, telemedizinisch („Televisite“)
CHADS ₂	Herzinsuffizienz (C), Hypertonie (H), Alter (A), Diabetes (D), vorangegangene TIA/Schlaganfall (S)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	kardiale Resynchronisationstherapie – Defibrillator
d	Tage
EKG	Elektrocardiogramm
ERI	elective replacement indicator
FA-in	Fest terminierte persönliche Visite beim Arzt
HSM	Herzschritmacher
HR	Hazard Ratio
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
„In-office“	Beim Arzt in der Praxis/im Krankenhaus
IRR	Incidence Rate Ratio
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ausstoßfraktion
M	Monat
MW	Mittelwert

MAE	Major Adverse Events
n.b.	Nicht berichtet
NU	Nichtunterlegenheit
NYHA	New York Heart Association
OAC	orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PE	Primärer Endpunkt
PM	Pacemaker
PP	Per Protocol
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SE	Sekundärer Endpunkt
Ü	Überlegenheit
W	Woche
WHO	World Health Organization

1 Fragestellung

Das vorliegende Gutachten wurde im Auftrag des GKV-Spitzenverbandes mit dem Ziel erstellt, die Evidenzlage zur telemedizinischen Überwachung von Patienten mit implantierten kardiologischen Aggregaten zu überprüfen und zu bewerten. Dies soll insbesondere im Vergleich zur etablierten Standardversorgung geschehen. Wirtschaftlichkeitsaspekte wurden im Zuge der Auftragskonkretisierung ausgeklammert; Ressourcenendpunkte – in erster Linie Visitenhäufigkeit, Krankenhausaufenthalte und Datentransferhäufigkeiten – sollten aber erfasst werden.

Es wurde vereinbart, die Darstellung der Evidenzlage als Nutzenbewertung durchzuführen, basierend auf Studien der Evidenzstufe I.

Tabelle 1: Berichtsplan zum Auftrag

Fragestellung lt. Auftrag	Überprüfung und Bewertung der Evidenzlage zu einer telemedizinischen Überwachung bei Patienten mit Herzschrittmachern / Kardioverter-Defibrillatoren / Resynchronisationssystemen
Konkrete Fragestellungen	1. Zeigt die aktuelle Studienlage zur telemedizinischen Überwachung von Patienten mit Herzschrittmachern, Kardioverter-Defibrillatoren und Resynchronisationssystemen Vorteile in Bezug auf einen patientenrelevanten Nutzen (insbesondere zu den patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) im Vergleich zur Standardversorgung ohne Telemedizin auf? 2. Zeigt die aktuelle Studienlage zur telemedizinischen Überwachung für die unter 1) genannte Patientengruppe Nachteile oder Risiken in Bezug auf einen patientenrelevanten Nutzen im Vergleich zur Standardversorgung ohne Telemedizin auf?
Verwendungszusammenhang	Beratungen im Erweiterten Bewertungsausschuss zur telemedizinischen Funktionsanalyse von o. g. Implantaten

2 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

2.1 Aktive Implantate in der Herzmedizin

Um den Blutkreislauf eines Menschen aufrecht zu erhalten, muss das Herz regelmäßig in einer bestimmten Frequenz schlagen. Wenn dieser normale Herzrhythmus gestört ist, das Herz also unregelmäßig, deutlich zu langsam oder deutlich zu schnell schlägt, können Störungen des Blutkreislaufs mit Symptomen wie eingeschränkter Belastbarkeit oder Schwindel bis hin zu Bewußtseinsverlust und Tod auftreten. Die Ursachen solcher Herzrhythmusstörungen sind vielfältig. Manchmal lassen sich die Ursachen beseitigen, wie z. B. bei einer akuten Durchblutungsstörung des Herzmuskels oder einer Medikamentenüberdosierung. Oftmals sind Herzrhythmusstörungen aber Folge einer chronischen Herzerkrankung, wie z. B. der koronaren Herzkrankheit oder Folge degenerativer Alterungsprozesse. In diesen Fällen kann eine stabile Herz-Kreislauffunktion neben der medikamentösen Therapie oft nur durch die dauerhafte Implantation eines Herzschrittmachers (HSM) oder eines implantierbaren Kardioverters/Defibrillators (ICD) gesichert werden (so genannte aktive Implantate). Beide Verfahren (HSM und ICD) sind seit vielen Jahren etablierte Behandlungsmethoden. Neben der Behandlung bestehender Herzrhythmusstörungen wird die Schrittmacher- und ICD-Technologie auch bei Patienten mit normalem Herzrhythmus eingesetzt, wenn diese krankheitsbedingt ein erhöhtes Risiko aufweisen, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Darüber hinaus kann die körperliche Belastbarkeit bestimmter Patienten, die an einer chronischen Herzschwäche leiden, mit einem speziellen Schrittmachersystem, der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), nachweislich verbessert werden. Eine kurze Darstellung der Indikationen für die verschiedenen Systeme enthalten die Abschnitte 2.2 und 2.3.

Allen diesen aktiven Implantaten ist gemeinsam, dass sie einer regelmäßigen ärztlichen Kontrolle bedürfen. Diese findet im Rahmen der Standardversorgung in der Klinik oder Arztpraxis statt. Dabei befragt und untersucht der Arzt den Patienten, überprüft den Datenspeicher und die Funktion des Gerätes und nimmt wenn nötig Änderungen an den Geräteeinstellungen oder der Medikation vor.

2.2 Indikation Herzschrittmacher: Bradyarrhythmie

Von einer Bradykardie (niedrige Herzfrequenz) spricht man, wenn die Herzfrequenz unter 50 Herzschlägen pro Minute liegt [26]. Bei ausgeprägten Bradykardien kann es aufgrund des dadurch bedingten niedrigen Blutflusses u. a. zu Symptomen wie Schwindel, Minderung der Leistungsfähigkeit oder auch zu Synkopen (plötzlichem Bewusstseinsverlust) kommen. Wobei längst nicht alle Synkopen in einem kausalen Zusammenhang mit einer Bradykardie stehen müssen.

Die Ursache einer bradykarden Herzrhythmusstörung liegt in der Regel in einer Erkrankung des Erregungsleitungssystems des Herzens, somit vorrangig in einer Störung des Sinusknotens (körpereigener Schrittmacher des rechten Vorhofes), des AV-Knotens (Atrioventrikularknoten; sekundäres Schrittmacherzentrum, Überleitung der Erregung zwischen rechtem Vorhof und rechter Herzkammer) oder des His-Bündels mit seinen sogenannten Kammerschenkeln.

Abhängig von der zu Grunde liegenden kardialen Ursache „beobachtet“ (Sensing/Wahrnehmung) ein implantierter Herzschrittmacher die elektrischen Eigenaktivitäten des Herzens und die Herzfrequenz und gibt bei Bedarf elektrische Stimulationsimpulse (Pacing) ab, so dass der Herzmuskel gezielt (Vorhof und/oder Herzkammer) zur Kontraktion stimuliert wird.

Eine symptomatische Bradykardie impliziert in der Regel eine Schrittmachertherapie [5];[16]. Bei der Indikationsstellung ist vor allem die Frage zu stellen, ob die Symptomatik wirklich in kausalem Zusammenhang mit der dokumentierten oder vermuteten Bradykardie steht. Dabei ist auszuschließen, dass der Zustand passager ist (Ischämie, Medikamentenintoxikation, Elektrolytentgleisung, entzündliche Herzerkrankung, Sepsis) und durch temporäre Stimulation und/oder Absetzen einer verzichtbaren chronotropen/dromotropen Medikation beseitigt werden kann. Bei der Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation muss oft neben der jeweiligen Rhythmusstörung eine etwaige kardiale Grunderkrankung und hier insbesondere eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion beachtet werden. Bei diesen Patienten wird die Indikation zur Schrittmachertherapie meist früher gestellt [26].

Eine Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers liegt in der Regel vor, wenn die Eigenfrequenz der Kammern nicht ausreichend ist und klinisch relevante Symptome wie Schwindel, Synkopen, eine sich entwickelnde Herzinsuffizienz oder eine persistierende myokardiale Ischämie vorliegen. Sinusbradykardien werden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in etwa 12 % der Fälle beobachtet. 2015 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ein Kommentar zu der entsprechenden aktualisierten ESC- Leitlinie veröffentlicht: Bei der Beurteilung von atrioventrikulären (AV) Blockierungen wird zwischen intrinsischen („organischen“) und extrinsischen Leitungsstörungen („funktionell“, z. B. im Rahmen von Vagotonus) unterschieden. Während bei organischen AV-Blockierungen die Schrittmacherindikationsstellung eher erweitert wird, wird die Indikation für vagal vermittelte Pausen und Bradykardien enger gestellt. Die Korrelation zwischen Symptomen und Bradykardie soll ggf. mittels prolongierten Monitorings angestrebt werden. Für mutmaßlich vagal vermittelte, asymptotische Pausen (sowohl bei Sick-Sinus-Syndrom als auch bei AV-Block) wird eine Schrittmacherimplantation erst ab 6 Sekunden Pausendauer empfohlen. Bei der Schrittmachersystemwahl werden generell für Patienten im Sinusrhythmus (permanent oder intermittierend) Vorhof-beteiligende Systeme empfohlen, bei AV-Block und reduzierter LV-Funktion sollte eine CRT in Erwägung gezogen werden [16].

2.3 Indikation ICD/CRT-D: Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Leitlinien zur Implantation von automatischen Defibrillatoren (ICD) sind im Jahr 2005 von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung vorgelegt worden [17];[26]. Eine I A-Empfehlung für die ICD-Implantation liegt vor bei:

- Herz-Kreislauf-Stillstand durch Kammertachykardien
- Herz-Kreislauf-Stillstand durch Kammerflimmern
- Kammertachykardien mit hämodynamischer Wirksamkeit
- Patienten mit nicht aufgezeichneter Synkope und einer linksventrikuläre Ausstoßfraktion (LVEF) ≤ 40 %.

Als kardiale Grunderkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod einhergeht, findet sich bei der Mehrheit der Patienten eine koronare Herzerkrankung bzw. eine nichtischämische Kardiomyopathie. Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) gilt als die effektivste Therapieform zur Behandlung lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien. Man

unterscheidet eine Primär- und Sekundärprävention. Dabei bedeutet Primärprävention, dass es sich um Patienten handelt, bei denen bisher keine lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen dokumentiert wurden, die jedoch ein entsprechendes Risikopotenzial besitzen. Bei Patienten, die bereits einen Herzstillstand, eine hämodynamische Beeinträchtigung oder eine Synkope aufgrund von ventrikulären Tachyarrhythmien überlebt haben, wird die Implantation eines ICD als Sekundärprävention bezeichnet [17].

Zielsetzung der ICD-Therapie:

- Primäres Ziel ist die Lebensverlängerung durch eine Verhinderung des plötzlichen Herztodes.
- Sekundäre Ziele umfassen die Erhöhung der Lebensqualität sowie die Senkung des Morbiditätsrisikos.

Herzinsuffiziente Patienten sind nicht nur durch den plötzlichen Herztod bedroht sondern profitieren in bestimmten Fällen symptomatisch auch von einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Daher kommen bei ihnen zunehmend häufig Kombinationsaggregate zum Einsatz, die die Funktionen eines ICD und CRT vereinen, sog. CRT-D-Implantate. Indikationskriterien für den Einsatz dieser Aggregate liegen in einer aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vor [5].

3 Beschreibung der zu begutachtenden Verfahren

3.1 Begriffsbestimmungen

Seit ca. 20 Jahren werden Telekommunikationsmittel in der Medizin erprobt, um die Patientenbetreuung durch Datenübertragung über räumliche Entfernungen zwischen Arzt und Patient hinweg zu verbessern. Diese Techniken und Verfahren werden generell unter dem Begriff **Telemedizin** zusammengefasst – die Bundesärztekammer schlägt in einem aktuellen Papier folgende Definition vor: „Telemedizin ist ein Sammelbegriff für verschiedenartige ärztliche Versorgungskonzepte, die als Gemeinsamkeit den prinzipiellen Ansatz aufweisen, dass medizinische Leistungen der Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Rehabilitation sowie bei der ärztlichen Entscheidungsberatung über räumliche Entfernungen (oder zeitlichen Versatz) hinweg erbracht werden. Hierbei werden Informations- und Kommunikationstechnologien eingesetzt.“¹

Auch im Zusammenhang mit implantierbaren kardiologischen Implantaten werden telemedizinische Versorgungsansätze untersucht, dabei müssen insbesondere **Telemonitoring** und **Telenachsorge** differenziert werden²:

Telemonitoring ist die engmaschige Überwachung von Körperfunktionen und gerätebezogener Daten mittels Telemetrie insbesondere bei in der Regel schwer chronisch erkrankten oder risikogefährdeten Patienten.

Bei der Telenachsorge sollen durch Abfrage von im Schrittmacher/Defibrillator/CRT gespeicherten Daten die geplanten (und ungeplanten) konventionellen, d. h. persönlichen Nachsorgeuntersuchungen ergänzt oder zumindest teilweise ersetzt werden. Zu der Frage, ob eine telemedizinische Nachsorge die persönlichen Nachsorgetermine additiv ergänzen oder ersetzen soll, gibt es unter Experten unterschiedliche Auffassungen. Dazu stellt die Bundesärztekammer in einem aktuellen Papier fest: „Telemedizinische Patientenversorgung soll primär als eine Versorgungsmethodik eingesetzt werden, die die qualitativ hochwertige Patientenversorgung zum Ziel hat. Die Methoden sollen additiv zur konventionellen Patientenversorgung eingesetzt werden.“³

Die Telenachsorge bei kardiologischen Implantaten stellt also einen kontrollierten Datentransfer von dem implantierten Aggregat (HSM, ICD oder CRT) zum davon räumlich getrennten Arzt und zu einem festgelegten Zeitpunkt zwecks Überprüfung der erhobenen Parameter dar. Die Daten werden dabei üblicherweise asynchron übertragen.

Von Bedeutung für die Einordnung der Begriffe Telemonitoring und Telenachsorge ist auch die in der o. g. Stellungnahme der Bundesärztekammer³ angeführte Differenzierung zwischen „eHealth-

¹ http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Telemedizin_Telematik/Telemedizin/Telemedizinische Methoden in der Patientenversorgung Begriffliche Verortung.pdf, eingesehen am 18.06.2015

² Das Telemonitoring wird auch als „Fernüberwachung“ oder „remote monitoring“ bezeichnet. Die Telenachsorge wird auch als „Fernnachsorge“ oder „remote follow-up“ bezeichnet [22].

³ http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Telemedizin_Telematik/Telemedizin/Einsatzgebiete_telemedizinischer Patientenversorgung.pdf, eingesehen am 18.06.2015

Methoden, die vorbekannte medizinische Prozesse lediglich über moderne Informations- und Kommunikationstechnologie abbilden und andererseits eHealth-Methoden, die neuartige Versorgungsprozesse darstellen und entsprechende Nutzen- und Sicherheitsnachweise erfordern.“ In diesem Sinne bildet die Telenachsorge eher einen vorbekannten medizinischen Prozess ab, während das Telemonitoring eher einen neuartigen Versorgungsprozess darstellt.

3.2 Prinzip der telemedizinischen Übertragung von Messdaten in der Kardiologie

Alle führenden kardiologischen Implantatshersteller wie Medtronic, Biotronik, St. Jude, Boston Scientific und Sorin bieten Systemeinheiten an, die eine telemedizinische Datenfernübertragung eines kardiologischen Implantates an einen Arzt ermöglichen, d. h. drahtlos und ohne persönlichen Arzt-Patientenkontakt. Die Datenübertragung kann von zu Hause erfolgen.

Zur Übertragung der Messdaten zum Arzt ist ein mit dem Implantat telemetrisch kommunizierendes extrakorporales Übertragungsgerät erforderlich, welches die vom Aggregat gesendeten Daten empfängt und via Telekommunikation an den Server der Firma überträgt, auf den der Arzt dann von extern Zugriff hat. Eventuelle Alarme werden direkt an den Arzt per Email/SMS übertragen.

Dabei ist für das gesamte Versorgungskonzept von Bedeutung, dass bei den verschiedenen Systemen immer nur die Systemeinheiten einer Firma untereinander kompatibel sind.

Von den jeweiligen Systemen werden (firmenabhängig) verschiedene implantatbezogene und klinische/diagnostische Daten übertragen.

Es muss betont werden, dass alle hier untersuchten Systeme keine Notfallsysteme sind, dies auch explizit von den Anbietern ausgeschlossen wird. Die Datenübertragung erfolgt höchstens einmal täglich (was beim Home-Monitoring-System von Biotronik Standard ist), kann aber (bei Medtronic) auch in anderen Intervallen programmiert werden. Häufig sind auch Alarme mit dem Versagen der Datenübertragung für längere Zeiträume verbunden; hier werden – je nach Intensität der telemedizinischen Überwachung – üblicherweise Zeiten zwischen 3 und 7 Tagen Übertragungsversagen programmiert.

3.3 Telemedizinisch verfügbare Daten

Folgende Informationen werden üblicherweise mindestens vom Aggregat gespeichert und können telemetrisch abgefragt werden:

- Technisch:
 - Batteriestatus
 - Elektrodenfunktion
 - Reizschwelle(n)
 - Wiederaufladezeiten nach Schockabgabe (ICD/CRT-D)
- Klinisch:
 - Mittlere ventrikuläre Rate
 - Anzahl und Häufigkeit von AF-Episoden
 - Maximale ventrikuläre Rate mit/ohne Mode Switch
 - Dauer von Episoden mit ventrikulärer Tachykardie
 - Zahl der Schockabgaben (ICD/CRT-D)
 - Zahl an ineffektiven/inadäquaten Schocks (ICD/CRT-D)

Zu vielen dieser technischen und klinischen Parameter sind zusätzlich programmierbare Alarmer möglich (z.B. bei Erreichen bestimmter Schwellen von Häufigkeiten/Dauern bestimmter klinischer Episoden oder Hinweise für Defekte wie niedrige Batteriespannung oder hohe Elektrodenimpedanz), über die der Behandler per SMS und/oder Email direkt nach Aufnahme im Firmenserver informiert werden kann. Zu den klinischen Alarmen werden üblicherweise intrakardiale Elektrokardiogramme (IEGM) aufgezeichnet, die ebenfalls übermittelt werden können (je nach Hersteller und Modell 10-20 10-Sekundenepisoden).

Auch ist programmierbar, ab welcher Dauer fehlender Datenübertragung ein Alarm abgesetzt werden soll.

Beim Hersteller Medtronic gibt es zusätzlich die Möglichkeit, auch vom Implantat selbst hörbare Alarmer auszusenden, die den Patienten darüber informieren, dass ein Ereignis eingetreten ist, das möglicherweise asymptomatisch ist, aber dennoch eine zügige Reaktion nahelegt.

Allerdings besteht bei diesen Alarmen die Möglichkeit, dass der Patient einen Alarm nicht wahrnimmt oder falsch interpretiert. Dies scheint durchaus ein Problem zu sein, was Biotronik nach eigener Auskunft dazu bewogen hat, einen Implantatalarm generell nicht anzubieten.

Medtronic bietet zusätzlich die Funktion OptiVol an, bei der die thorakale Impedanz als Marker für eine Lungenstauung/-ödem (Ansammlung von Flüssigkeit in der Lunge) gemessen wird, was (u.a.) schon vorsymptomatisch die Gefahr einer Dekompensation anzeigen soll und auch mit einem Alarm versehen werden kann.

Prinzipiell ist es so, dass im Setting der telemedizinischen Betreuung dieselben Daten zur Verfügung stehen wie bei der herkömmlichen Nachsorge mit Auslesen des Aggregatspeichers während einer Nachsorgevisite. Allerdings kann es sein, insbesondere bei Patienten mit vielen klinischen Ereignissen, dass bei der herkömmlichen Nachsorge weniger Daten zur Verfügung stehen, weil die Speicherkapazität für IEGM-Aufzeichnungen begrenzt ist (und nur die 10 bis 20 IEGM-Episoden gespeichert werden können, sodass bei mehr Ereignissen IEGM-Aufzeichnungen – nach einem Relevanzalgorithmus – überschrieben werden). Das geschieht bei der telemedizinischen Versorgung ebenfalls, allerdings können später überschriebene IEGM-Episoden vorher schon telemedizinisch übertragen worden sein.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Für die Auswahl der in die Analyse eingeschlossenen Studien/Publicationen wurden die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellten Auswahlkriterien verwendet. Eingeschlossene Studien mussten alle der Kriterien erfüllen.

Tabelle 2: Auswahlkriterien

Population	Patienten mit einem implantiertem kardiologischen Aggregat (<i>HSM, CRT, ICD</i>)
Intervention	Telemedizinisches (= <i>Fernübermittlung technischer und/oder klinischer, vom Aggregat registrierter Daten über Telefon- oder Mobilfunknetze</i>) Monitoring oder telemedizinische Nachsorge von Patienten mit implantierten kardiologischen Aggregat
Kontrollintervention	Herkömmliche Nachsorge (z.B. <i>alle 3 Monate</i>) mit persönlichem Kontakt beim Arzt oder in der Klinik („ <i>In-office</i> “)
Studiendesign	Prospektiv vergleichende Studien mit Randomisierung (<i>RCT</i>)
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Ressourcen-Endpunkte: Zahl oder Dauer von Visiten oder Televisiten Und Mindestens einer der folgenden patientenrelevante Endpunkte: Tod, kardiovaskulär bedingter Tod, Schlaganfälle, klinische Verschlechterung, Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Probleme, akute kardiale Dekompensation, Lebensqualität, inadäquate ICD-Therapien/Defibrillationsschocks (ICD/CRT-D-Studien) Oder mindestens einer der genannten patientenrelevanten Endpunkte
Publikationssprache	englisch, deutsch

Sowohl direkt patientenrelevante Endpunkte wie Tod oder Schlaganfälle waren Einschlusskriterium und wurden extrahiert als auch Endpunkte, die den Ressourcenverbrauch (wie Zahl der Visiten) abbilden können. Ressourcenorientierte Studien wurden nur dann eingeschlossen, wenn mindestens ein patientenrelevanter, klinischer Endpunkt berichtet wurde, da die alleinige Betrachtung von Ressourcen-Endpunkten ohne korrespondierendes klinisches Ergebnis als nicht sinnvoll erachtet wurde.

Kosten wurden wegen der Unsicherheit der Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Kontext nicht extrahiert. Die Zeit bis zur Entscheidungsfindung nach einem Alarm, Häufigkeit/Anzahl der Alarmübermittlung, Visiten, die eine Umprogrammierung des Implantates oder andere Konsequenzen auf das Patientenmanagement nach sich zogen (sog. actionable visits) wurden als Surrogatparameter für die eigentlichen patientenrelevanten Ereignisse aufgefasst und nicht extrahiert.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Recherche nach RCTs in Medline (via PubMed) und EMBASE (via DIMDI) sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) durchgeführt. Die Recherche wurde auf den Zeitraum ab 2010 eingeschränkt, da die Recherche eines früheren Gutachtens (mit Recherche am 20.08.2010) den Zeitraum davor abdeckte (deren Ergebnisse berücksichtigt wurden).

Die durch die systematische Recherche identifizierten Abstracts wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander daraufhin überprüft, ob sie die vorab festgelegten Auswahlkriterien (siehe Abschnitt 4.1) erfüllen (Abstract-Screening). Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst; im Zweifelsfall wurde der Volltext beschafft. Abstracts, die sicher nicht die Auswahlkriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen. Alle potentiell relevanten Volltexte wurden ebenfalls von zwei Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf die Erfüllung der die Auswahlkriterien überprüft (Volltext-Screening). Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst. Studien bzw. Publikationen, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden in die Auswertung aufgenommen. Alle anderen Studien bzw. Publikationen wurden unter der Angabe von Gründen ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen nach weiteren Studien durchsucht.

Studien, die die Auswahlkriterien erfüllen, werden im Weiteren als „eingeschlossene Studien“ bezeichnet.

Im Falle fehlender Daten zu relevanten Aspekten wurden Autorenanfragen durchgeführt.

4.2.2 Studienregisterrecherche

Nach Studien zum Thema wurde auf www.clinicaltrials.gov sowie der ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictip/en/>) gesucht. Gescreent wurde nach denselben Kriterien wie in der Literaturrecherche. Dargestellt werden nur Studien, zu denen zusätzliche Informationen zu den Volltextpublikationen gefunden wurden, d.h. in Zeitschriften unpublizierte und publizierte Studien mit Zusatzinformation. Wurden Ergebnisdaten von einzuschließenden Studien gefunden, wurden diese als Primärdaten genauso anerkannt und verwendet wie Daten aus Volltextpublikationen.

4.3 Informationsbewertung

4.3.1 Datenextraktion

Die wesentlichen Studiencharakteristika wurden in Standardtabellen extrahiert. Die Endpunkte der Studien wurden den für die vorliegende Nutzenbewertung definierten patientenrelevanten Endpunkten in ihrer jeweiligen Operationalisierung zugeordnet. Die Ergebnisdaten zu diesen Endpunkten wurden soweit verfügbar im Anschluss in Standardtabellen extrahiert. Fehlende Daten wurden, sofern adäquat aufgrund der vorhandenen Daten möglich, errechnet. Für einige Endpunkte wurden Autorenanfragen durchgeführt, wenn Daten in den Publikationen fehlten. In den Evidenztabelle ist dies entsprechend vermerkt.

4.3.2 Verzerrungspotenzial

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde (in Anlehnung an IQWiG- und GRADE-Methoden) sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchgeführt.

Auf Studienebene wurden folgende Kriterien angelegt:

- Erzeugung Randomisierungssequenz
- Verdeckte Gruppenzuteilung
- Patientenfluss (oder Umsetzung des ITT-Prinzips auf Studienebene)
- Verblindung des Patienten und Behandlers
- Ergebnisgesteuertes Berichten
- Sonstiges

Auf Endpunktebene wurden folgende Kriterien angelegt:

- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Statistische Auswertung
- Ergebnisgesteuertes Berichten
- Sonstiges

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder mit hoch oder niedrig bewertet. Unklare oder fehlende Angaben führten zur Bewertung „Hohes Verzerrungspotenzial“. „Hoch“ und „Niedrig“ werden als rein quantitative Einstufungen verwendet. Die Bewertung, ob ein hohes Verzerrungspotenzial die Aussage für einen Endpunkt qualitativ ändert (z.B. einen kleinen Effekt mit hoher Wahrscheinlichkeit als rein verzerrungsbedingt zustande gekommen einstuft), muss in einem zweiten Schritt erfolgen.

4.4 Informationsanalyse und –synthese

4.4.1 Studienbeschreibung

Es werden die jeweiligen Studiencharakteristika wie Design, Intervention und Kontrollinterventionen, Endpunkte, Anzahl der Patienten, Ort und Zeitdauer der Durchführung sowie die wesentlichen, die untersuchte Patientenpopulationen definierenden Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die grundlegenden Eigenschaften der Patientenpopulation bei Einschluss wie Alter, Geschlechterverteilung, Krankheitsschweregrad etc. dargestellt.

Des Weiteren werden die Ergebnisdaten zu den definierten patientenrelevanten Endpunkten mit den entsprechenden Streuungsmaßen und die Effektschätzer mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen verwendet, so wie sie in den Dokumenten beschrieben waren. Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Mit abnehmender Heterogenität der Einzelstudienresultate konvergiert das Modell mit zufälligen Effekten gegen ein Modell mit festen Effekten. Bei fehlender Heterogenität der Einzelstudien ($I^2 = 0$) liefern die Modelle identische Ergebnisse. Die Darstellung der

Ergebnisse der Meta-Analyse erfolgt mittels eines Forest-Plots, in dem die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive Konfidenzintervallen grafisch aufgetragen sind.

Zur Untersuchung der Heterogenität zwischen den Studien wurde primär das I^2 -Maß verwendet, das eine grobe Einschätzung des Ausmaßes der Heterogenität zulässt. Gegebenenfalls wurden potenziell Heterogenität erzeugende Faktoren im Rahmen von Sensitivitäts- bzw. Subgruppenanalysen näher untersucht. Der erste Schritt hierbei ist die Durchführung eines Interaktionstests mit Hilfe der Q-Statistik im Rahmen einer Meta-Analyse. P-Werte von $<0,2$ wurden als Hinweise auf Interaktion gewertet. In diesem Sinne positive Interaktionen erlauben aber nur dann die Ableitung von unterschiedlichen Nutzenaussagen für die entsprechenden Subgruppen, wenn die Interaktion hinreichend stark ist (d.h. $p < 0,05$) und mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf Verzerrungen oder fehlende inhaltliche Plausibilität (d.h. fehlende Plausibilität des subgruppenbildenden Merkmals als Effektmodifikator) zurückzuführen ist.

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, wenn die Robustheit der An- oder Abwesenheit eines Effektes oder Effektmodifikation zweifelhaft war.

4.4.4 Subgruppenanalysen

Prospektiv wurden folgende Subgruppen definiert:

- Telemonitoring-Intensität
- Hersteller des implantierten kardiologischen Aggregates

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnis der Recherche

5.1.1 Literaturrecherche

Die Recherche wurde am 18.02.2015 (PubMed) und 27.02.2015 (EMBASE) durchgeführt (Suchstrategie im Anhang). Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 1 dargestellt.

Insgesamt wurden durch die systematischen Recherchen 17 randomisierte Studien (in 27 Publikationen) identifiziert, die eine telemedizinische Überwachung gegen die herkömmliche Nachsorge vergleichen; davon wurden 10 RCTs (in 20 Publikationen) für das Gutachten eingeschlossen.

Insgesamt wurden 7 der 17 RCTs nicht eingeschlossen: Fünf der 7 RCTs wurden für das vorliegende Gutachten nicht weiter berücksichtigt, weil sie lediglich Publikationen zum Studiendesign waren: REMOTE-CIED-Studie [31], OptiLink-HF-Studie [4], MONITOR-ICD-Studie [32] CONNECT-OptiVol-Studie [33], und REM-HF-Studie [21]. Darüber hinaus wurden zwei weitere RCTs nicht eingeschlossen, da es primär um ökonomische Bewertungen ohne patientenrelevante Endpunkte ging: Calo 2013 [7] und SAVE-HM-Studie [25].

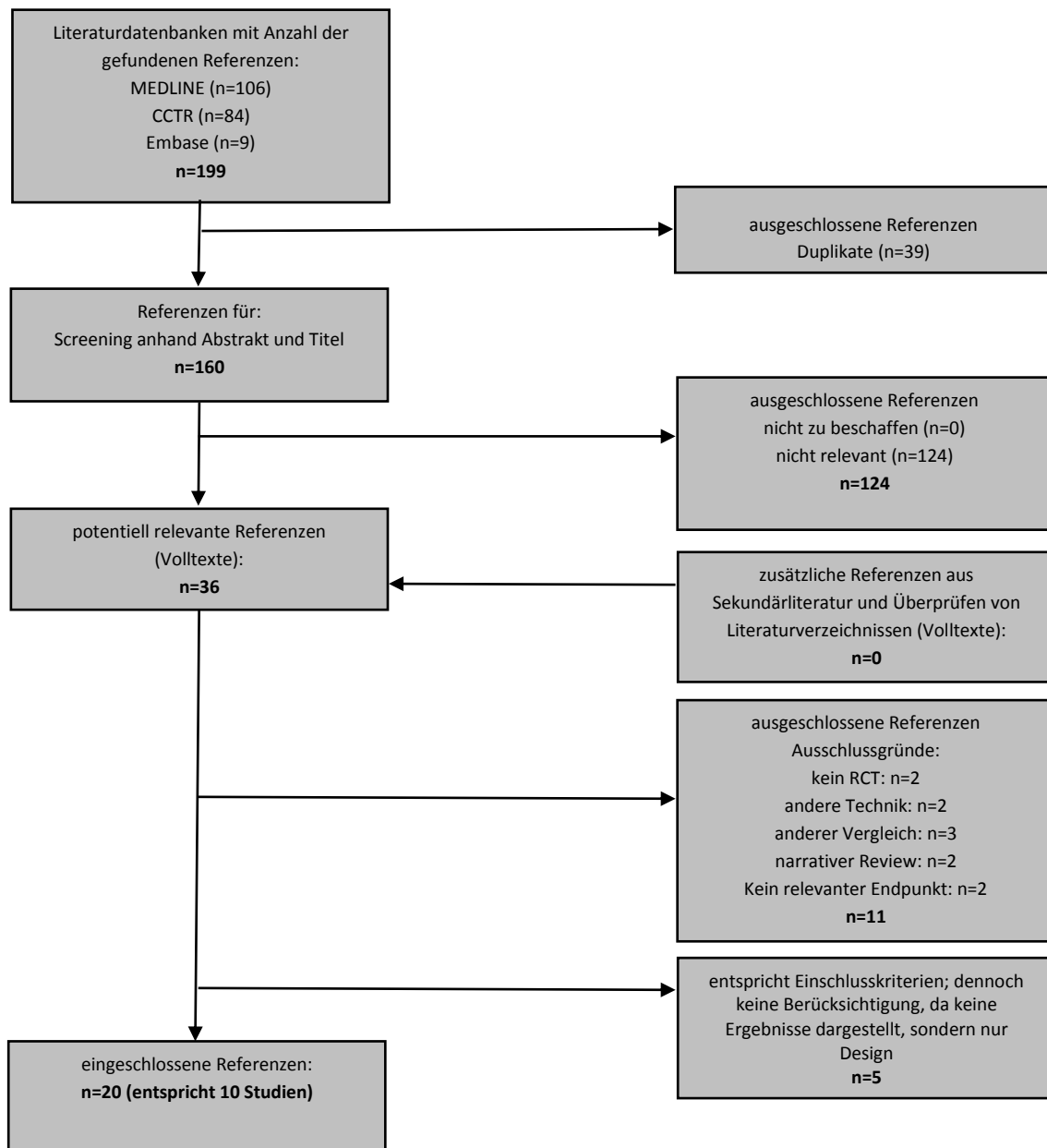


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche und des Selektionsprozesses

5.1.2 Studienregisterrecherche

Die Recherche nach laufenden und geplanten Studien wurde am 22.05.2015 in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“ und „WHO ICTRP“ durchgeführt. Das Ergebnis der Recherche und des Selektionsprozesses ist in Abbildung 2 dargestellt.

Insgesamt ergaben sich 177 Treffer, von denen 28 als relevant anzusehen waren (alle aus clinicaltrials.gov; keine zusätzlichen aus dem WHO-Register).

Eine dieser 28 Studien war eine abgeschlossene Studie, zu der Ergebnisse im Register berichtet wurden, und die eingeschlossen wurde (IMPACT-Studie, NCT00559988). Im Vorläufiggutachten wurde auch eine Designpublikation zu dieser Studie gefunden: Ip 2009 [15].

Acht dieser 28 Treffer waren Studien, die auch über die Literaturrecherche identifiziert wurden; zu 2 dieser 8 wurden Ergebnisse im Register berichtet (CONNECT [NCT00402246], TRUST [NCT00336284]), die auch in das Gutachten mit einfließen. Für eine dieser 8 Studien (MORE-CARE [NCT00885677]),

deren Ergebnisse der Pilotphase dieser Studie über die Literaturrecherche identifiziert wurden, konnte dem Register entnommen werden, dass die Rekrutierung in die zweite, größere Phase der Studie beendet wurde, was am 12.04.2015 in das Register eingetragen wurde.

Eine Studie (IMPACT-Studie) war eine als Designpublikation im Vorläufergutachten schon identifizierte Studie [15], für die Ergebnisse im Register berichtet wurden, und die daher eingeschlossen wurde.

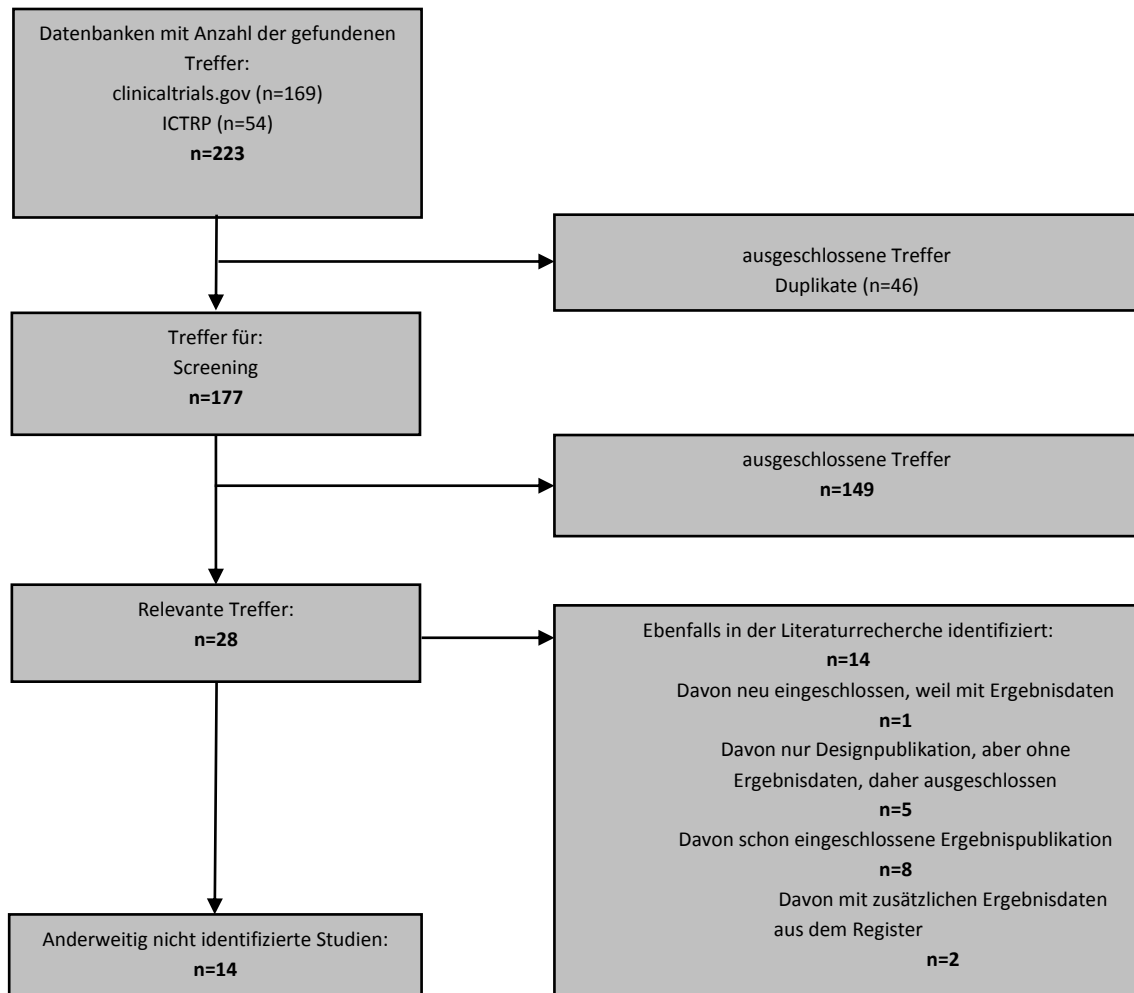


Abbildung 2: Ergebnis der Studienregisterrecherche und des Selektionsprozesses

Die Informationen zu allen anderen 19 Treffern sind in folgender Tabelle 3 zusammengefasst. Der Registereintrag in einer Studie einer Designpublikation (REM-HF [21]) wurde in der Registerrecherche nicht identifiziert, offenbar weil das UKCRN (<http://public.ukcrn.org.uk>) nicht von der WHO-Meta-Suche erfasst wird. Die Informationen des Registereintrages sind zusätzlich in Tabelle 3 dargestellt.

Die insgesamt 20 Treffer lassen sich formal unterteilen in beendete Studien und nicht beendete Studien. Zehn der 20 Studien mit insgesamt 4396 Patienten sind beendet, aber nicht publiziert. Diese waren entweder abgeschlossen (7 mit 3863 Patienten, davon 6 ICD/CRT-D-Studien mit 3261 Patienten) oder abgebrochen (3 mit 533 Patienten, davon 2 ICD/CRT-D-Studien mit 410 Patienten). Die anderen 10 Studien (mit insgesamt 6200 Patienten) sind im Status von der aktiven Rekrutierung bis hin zur Nachbeobachtung.

Inhaltlich ist allerdings nicht klar, inwiefern die abgebrochenen Studien wirklich beendet und damit prinzipiell publizierbar wären oder nicht. Es könnte sein, dass auch nur die Rekrutierung abgebrochen wurde und sie sich in der Nachbeobachtungsphase befinden. Allerdings ist das Berichten des Abbruchdatums in allen 3 abgebrochenen Studien schon länger her als der üblichen Nachbeobachtungsdauer der Studien entspricht, sodass sehr wahrscheinlich ist, dass Ergebnisse schon vorliegen könnten.

Hinsichtlich der Beurteilung eines möglichen Publication Bias kann man sich sicher daher lediglich auf die 7 abgeschlossenen Studien beziehen.

Tabelle 3: Abgeschlossen-unpublizierte und laufende Studien

	Studie	N	System	Ort	Fokus	Status (Berichtszeitpunkt)	Besonderheiten	Angekündigtes Studien- ende
Abgeschlossene, nicht publizierte Studien								
1	NCT01090349 „REACT“	220	ICD oder CRT-D, St. Jude	D, UK (2 Zentren)	Unklar	Abgeschlossen (April 2015)		-
2	NCT01200381 „InContact“	210	ICD oder CRT-D, St. Jude	Deutschland	Defibr./Cardio ver.	Abgeschlossen (Nov. 2014)		-
3	NCT01108692 „SETAM“	602	HSM, Biotronik	F	Bradyarrhyth.	Abgeschlossen (Dez 2013)		-
4	NCT00325221 „QUANTUM“	148	ICD, Biotronik	D, A, CH	Defibr./Cardio ver.	Abgeschlossen (Jan 2013)		-
5	NCT00598026 „EVATEL“	1501	ICD	F	Defibr./Cardio ver.	Abgeschlossen (Feb 2012)	Als Abstract publiziert ohne rel. Endpunkte*	-
6	NCT00769457 „OptiLink-HF“	1002	ICD/CRT-D, Medtronic	D	Defibr./Cardio ver.	Abgeschlossen (Apr 2015)	Designpubl. Brachmann 2011	-
7	NCT00730548 „CONNECT-OptiVol“	180	ICD Medtronic	D	Defibr./Cardio ver.	Abgeschlossen (Aug 2013)	Designpubl. Zabel 2013	-
8	NCT00858559 „ANVITE“	110	ICD, Biotronik	1 Zentrum Deutschland	Defibr./Cardio ver.	Abgebrochen (Mai 2011)	Abgebr. wg. schlechter Rekrutierung	-
9	NCT00811382 „effecT“	300	CRT-D Biotronik	Westeuropa	AF und frühe Resynchronis ationstherapi e	Abgebrochen (Feb. 2013)	Nach Interim-Analyse, Grund unklar	-
10	NCT00475124 „VIRTUE“	123	HSM, Biotronik	UK	Bradyarrhyth.	Abgebrochen (Okt 2014; Rekrutierung angehalten Jan 2009)	Abgebr. wg. Futility	-
Laufende Studien								
11	NCT00787683 „Monitor-ICD“	416	ICD, Biotronik	D	Defibr./Cardio ver.	Aktiv, nicht rekrutierend (Jun 2012)**	Designpubl. Zabel 2014	Dez 2012
12	NCT01482598 „COR HF“	438	CRT-D, St. Jude	Italien	Resynchronis ationstherapi e	Aktiv, nicht rekrutierend (Juli 2014)	Grund des Nichtrekrutierens unklar	Aug 2018
13	NCT01230073 „SAN REMO 2“	120	ICD	1 Zentrum Deutschland	Defibr./Cardio ver.	Nachbeobachtung (Feb 2013)		Dez 2013
14	NCT01523704	1364	HSM, Biotronik	JPN	Bradyarrhyth.	Nachbeobachtung (Jun 2014)		Aug 2015
	UKCRN 10383 „REM-HF“	1656	ICD/CRT-D	UK	Defibr./Cardio ver.	Nachbeobachtung (Mrz 2014)	Designpubl. Morgan 2014	n.b.
15	NCT02237404	90	HSM, Biotronik, Sorin, St.Jude	1 Zentrum Norwegen	Bradyarrhyth.	Rekrutierend	Vermutlich nicht randomisiert	Sep 2015
16	NCT00776087 „EuroEco“	416	ICD/CRT-D, biotronik	Westeuropa	Defibr./Cardio ver.	Rekrutierend		Apr 2016
17	NCT01650298 „TACTIC AF“	200	HSM, St. Jude	US	AF	Rekrutierend	Unklar, ob korrekte Vergleichsgruppe***	Dez 2016
18	NCT01691586 „REMOTE-CIED“	900	ICD/CRT-D, Boston Scientific	NL	Defibr./Cardio ver.	Rekrutierend	Designpubl. Versteeg 2014	Okt 2017
19	NCT01993862	600	ICD St. Jude	US	Defibr./Cardio ver.	Rekrutierend		Dez 2015
* Abstract nicht verfügbar, entnommen aus Parthiban 2015 [24], einem systematischen Review zum Thema, in dem prinzipiell patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität ausgewertet und berichtet werden ** status „unknown“ nach clinicaltrials.gov, weil seit >2 Jahren keine Aktualisierung mehr eingepflegt *** Unklar, ob im Kontrollarm die AF-Aufzeichnungsmöglichkeit genutzt und ausgelesen wird.								

5.1.3 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden durch die systematischen Recherchen **11 randomisierte Studien (in 21 Publikationen)** identifiziert, die eine telemedizinische Überwachung gegen eine herkömmliche Nachsorge verglichen. Die bibliographischen Angaben sind in Tabelle 4Tabelle 2 aufgeführt.

Die 11 eingeschlossenen Studien unterscheiden sich durch das implantierte kardiologische Aggregat, indem

- in **2 Studien** ein Herzschrittmacher,
- in **1 Studie** ein Kombinationsaggregat aus kardialer Resynchronisationstherapie und implantierbarem Kardioverter-Defibrillator, ein CRT-D,
- in **3 Studien** ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD),
- in **5 Studien** entweder ein alleiniger ICD oder ein CRT-D

untersucht wurden.

Tabelle 4: Quellenangaben der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellenangabe(n)
TRUST Studie	<i>Varma 2014 [30], Varma 2010a [28], Varma 2010b [29], Varma 2007 [27]: Studiendesign; clinicaltrials.gov Registereintrag: NCT00336284</i>
OEDIPE Studie	<i>Halimi 2008 [13]</i>
CONNECT-Studie	<i>Crossley 2011 [9], Crossley 2008: Studiendesign [8]; clinicaltrials.gov Registereintrag: NCT00402246</i>
IN-TIME Studie	<i>Hindricks 2014 [14], (Arya 2008: Design [2])</i>
ECOST Studie	<i>Guédon-Moreau 2013: PE [11], Guédon-Moreau 2014: SE [10], Guédon-Moreau 2014: Kosten [12]</i>
MORE-CARE Studie	<i>Boriani 2013: Ergebnisse Phase 1 [3], Burri 2010: Studiendesign [6]</i>
EVOLVO-Studie	<i>Zanaboni 2013: ökonomische Evaluation [34], Landolina 2013 [18], Marzegalli 2009: Design [20]</i>
COMPAS-Studie	<i>Mabo 2012 [19]</i>
	<i>Osmera 2014 [23]</i>
	<i>Al-Khatib 2010 [1]</i>
IMPACT Studie	<i>Clinicaltrials.gov Registereintrag: NCT00559988 und Designpublikation Ip 2009 [15]</i>

Keine der Studien wurde ausschließlich in Deutschland, nur eine mit starker deutscher Beteiligung (IN-TIME) durchgeführt.

5.2 Charakteristika und methodische Aspekte der eingeschlossenen Studien

Die in folgender Tabelle 5 dargestellten Studien lassen sich einerseits nach der Indikation und dem entsprechenden Implantat grob in 2 Gruppen unterscheiden: bradykarde Arrhythmien mit der Implantation eines Herzschrittmachers (HSM; 2 Studien) und tachykarde Arrhythmien mit begleitender Herzinsuffizienz bzw. Prävention eines plötzlichen Herztodes mit der Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) oder eines Implantats zur Resynchronisationstherapie mit Defibrillatorfunktion (CRT-D; 8 Studien).

Andererseits unterscheiden sich die Studien grob in ihrer primären Zielsetzung, wobei ebenfalls grob 2 Gruppen unterschieden werden können: Studien, die (eher) auf eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte abzielen, und Studien, die (eher) auf eine Verminderung des Ressourcenverbrauches abzielen (z.B. weniger „In-office“-Visiten). Der primäre Endpunkt der Studien gibt nicht unbedingt unmittelbar Auskunft über die Zielsetzung: Bei einigen eher ressourcenorientierten-Studien wurde zur Absicherung der klinischen Nicht-Unterlegenheit ein klinischer Nicht-Unterlegenheitsendpunkt gewählt und die Fallzahlplanung der Studie entsprechend danach ausgerichtet.

Hinzu kommt eine Studie mit herzinsuffizienten Patienten und erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern, in der das Telemonitoring Teil einer komplexen Intervention war, nämlich Grundlage der Steuerung des schnellen An- und Absetzens der oralen Antikoagulationstherapie (OAC) gemäß der per Telemonitoring übertragenen Alarmer bei Erreichen vorher festgelegter Schwellen an Vorhofflimmerlast (CHADS₂-adjustiert).

Die Studien sind in allen folgenden Tabellen gemäß dieser groben Einordnung sortiert.

Für alle Studien gilt, dass die technischen Möglichkeiten, die die Implantate und die damit verknüpften Telemonitoring-Einrichtungen bieten, weitgehend ausgeschöpft wurden. D.h. in allen Studien wurden nicht nur technische Parameter (insbesondere zur Kontrolle des Batteriestatus und der Elektroden) übertragen sondern auch etliche klinische Parameter. Ebenso wurden die Alarmmöglichkeiten für technische (z.B. Elektrodenversagen) wie klinische Ereignisse (z.B. Überschreiten bestimmter Zeitdauern im Vorhofflimmern) weitgehend genutzt (s. Anhang).

Es wurde eine Studie identifiziert [1], die eine reine telemedizinische Nachsorge untersucht hat; Alarmer waren ausgeschaltet, und „In-office“-Visiten wurden durch Televisiten der gleichen Häufigkeit ersetzt. Bei einer zweiten Studie (ECOST) wurden sogar „In-office“-Visiten ersatzlos gestrichen, allerdings waren die Alarmer im Testarm eingeschaltet. Bei allen anderen Studien wurde im Testarm z.T. erheblich mehr Interaktion zwischen Patient und Behandler eingeplant (wenn auch eben telemedizinisch) als im Kontrollarm.

Zwei Studien waren monozentrische RCT [1];[23], alle anderen multizentrische, z.T. internationale Studien.

Die Fallzahl reichte von 151 bis zu 2718 Patienten je Studie; die Studien wurden überwiegend in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Tabelle 5: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien (PICOS)

Studie	Zentren Beobachtungs- dauer Zeitraum der Rekrutierung	Anzahl Patienten (Tele / Kontrolle)	Wesentliche Einschluss- (E)/ Ausschlusskriterien (A)	Implan- tat-Typ	Telemonitoring- system (Implantat und Datenübertr.)	Teleintervention ^a	Kontroll- intervention ^a	Endpunkte	Design
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert									
COMPAS- Studie <i>Mabo 2012</i>	multizentrisch 43 Zentren in Frankreich 18 Monate 12/2005 bis 01/2008	538 (269/269)	E: HSM-Implantation >1 Monat vor Randomisierung A: Spontane ventrikuläre Rate <30 bpm	HSM (2- Kammer)	Philos II DR-T und HomeMonitoring (Biotronik), einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen	FA-in: 0 A-tm: täglich agA-Pat.: nein agA-TM: ja	FA-in: variabel; empfohlen: LL- konform A-tm: 0 ^b agA-Pat.: nein agA-TM: nein ^b	PE: Rate Patienten mit ≥ 1 MAE: Tod, Krankenhausaufenthalt aufgrund von HSM-Komplikation, Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärem Ereignis SE: Inzidenz MAE, „In-office“ Besuche, Zeit bis Reaktion auf unerwünschtes Ereignis, „actionable“ Beitrag der Visiten, QoL	NU 7% absolute Diff.
OEDIPE Studie <i>Halimi 2008</i>	Multizentrisch: 38 Zentren in Frankreich, 1 Zentrum in Belgien 30 Tage 04/2005 bis 12/2006	379 (184 / 195)	E: Indikation für HSM (2-Kammer), Entlassbarkeit innerhalb 24h nach Implantation (am selben Tag nach Pulsgeneratorersatz) A: Spontane ventrikuläre Rate <30 bpm, offensichtliche Herzinsuffizienz, systemische Antikoagulation	HSM (2- Kammer)	Philos II DR-T und HomeMonitoring (Biotronik); einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen	FA-in: 1; nach 30d A-tm: täglich agA-Pat.: nein agA-TM: ja Entlassung innerhalb 24h nach Implantation (4-6h nach Pulsgeneratorersatz)	FA-in: 1; nach 30d A-tm: 0 ^b agA-Pat.: nein agA-TM: nein ^b Entlassung nach Status und üblichem Klinikvorgehen	PE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SE: Krankenhausverweildauer, QoL, Aufdecken von Systemstörungen, Kosten	NU 5% absolute Diff.
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert									
MORE-CARE Studie <i>Boriani 2013: Ergebnisse Phase 1, Burri 2010: Studiendesign</i>	Multizentrisch Phase 1: 32 Zentren in Europa und Israel ^c 12 Monate 05/2009 bis 04/2010	Bisher Ergebnisse zu Phase 1: 154; 148 in Auswertung (76/ 72)	E: Herzinsuffizienz mit NYHA Klasse III–IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS $\geq$ 120ms und optimierter medikamentöser Behandlung (Klasse I Indikation ^d), Implantation ≤ 8 Wochen vor Randomisierung A: Lebenserwartung <12M, Permanente AF oder AT	CRT-D	Jeglicher CRT-D von Medtronic mit Tele- (=CareLink-) Funktionalität (Concerto oder jünger) Permanente Übertragung technischer und klinischer Ereignisdaten (Alarme) inkl. OptiVol	FA-in: 1; nach 8M A-tm: 2; nach 4, 12M agA-Pat.: ja (technische Alarme) agA-TM: ja	FA-in: 3; nach 4, 8, 12M A-tm: 0 agA-Pat.: ja (technische Alarme) agA-TM: nein	PE Phase 1: Zeitspanne nach einem Ereignis bis klinischer Entscheidung (Änderung Medik. Therapie, Reprogrammierung des Gerätes, Patientenaufklärung, Krankenhausaufnahme) SE: Zeit zwischen klinischer Entscheidung und Auflösung eines Ereignisses; QoL PE Phase 2: Tod jeglicher Ursache oder kardiovaskuläre und gerätebezogene Krankenhausaufenthalte; SE: Anzahl Krankenhausaufenthalte, Verweildauer, QoL, Kosten	Phase 1: Ü Reduzierte Reaktionszeit von 25d auf 3d (Phase 2: Ü 20% relative Diff.)

Telemedizin in der Kardiologie –
Ergebnisse

Studie	Zentren Beobachtungs- dauer Zeitraum der Rekrutierung	Anzahl Patienten (Tele / Kontrolle)	Wesentliche Einschluss- (E)/ Ausschlusskriterien (A)	Implan- tat-Typ	Telemonitoring- system (Implantat und Datenübertr.)	Teleintervention ^a	Kontroll- intervention ^a	Endpunkte	Design
Al-Khatib 2010	Monozentrisch USA 12 Monate 12/2006 bis 11/2007	151 (76/75)	E: Indikation für ICD mit/ ohne CRT A: n.b.	ICD oder CRT-D ^e	Jeglicher ICD oder CRT-D von Medtronic mit Tele- (=CareLink-) Funktionalität; 3- monatliche Übertragung technischer und klinischer Daten ohne OptiVol	FA-in: 1; nach 12M A-tm: 3; nach 3, 6, 9M agA-Pat.: unklar agA-TM: nein	FA-in: 4; nach 3, 6, 9, 12M A-tm: 0 agA-Pat.: unklar agA-TM: nein	PE: Kombination aus Krankenhausaufenthalt auf Grund kardiovaskulärem Ereignis, Besuche in der Notaufnahme auf Grund kardialer Ursache, ungeplante Klinikbesuche auf Grund gerätebezogener Ursache SE: Medikamenten-Nutzung Follow-up, QoL, Kosten, Wirtschaftlichkeit, Patientenzufriedenheit	n.b.
IN-TIME Studie <i>Hindricks 2014, (Arya 2008: Design)</i>	multizentrisch 36 Zentren in Australien, Europa und Israel 12 Monate 07/2007 bis 12/2010	664 (333/331)	E: Herzinsuffizienz >3M, NYHA II oder III (≥1 M), LVEF ≤ 35%, Randomisierung 1M nach Entlassung nach Implantation von Zweikammer ICD oder CRT-D, Diuretikapflicht A: Permanente AF, Lebenserwartung <12M	ICD oder CRT-D	Lumax-Systeme (Biotronik) und HomeMonitoring einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen; Übertragung von Tachyarrhythmien sofort	FA-in: 1; nach 12M A-tm*: ≥52 (mind. 1- mal wöchentlich) agA-Pat.: nein agA-TM*: ja *Zusätzliches Back- Up durch ein Spezialistenteam eines Herzzentrums	FA-in: ≥1; nach 12M und individuell vereinbart A-tm: 0 ^b agA-Pat.: nein agA-TM: nein ^b	PE: Verschlechterung eines Kombinations-Scores zu schwerwiegenden klinische Ereignissen in der ITT-Analyse (Packer Score) SE: Mortalität, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte auf Grund Verschlechterung der Herzinsuffizienz	Ü 10% absolute Diff. (20% statt 30% „Verschlechteru- ng“ Packer- Score)
Osmera 2014	Monozentrisch Tschechien 36 Monate 2008 bis 2009	198 (97/ 101)	E: Indikation für ICD (primäre oder sekundäre Prävention) A: n.b.	ICD (1- oder 2- Kammer)	ICD-Systeme mit Home Monitoring Funktion (Biotronik); einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen	FA-in: 4; nach 1, 12, 24, 36M A-tm: 780 (immer werktags) agA-Pat.: nein agA-TM: ja	FA-in: 8; nach 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36M A-tm: 0 agA-Pat.: teilweise (35% d. Implantate) agA-TM: nein	Anzahl geplanter und zusätzlicher Arztbesuche, Häufigkeit von abgegebenen Schocks, Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten aufgrund des implantierten ICDs, Mortalität	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert									
Trust Studie <i>Varma 2014, Varma 2010a, Varma 2010b, Varma 2007: Studiendesign</i>	Multizentrisch, 102 Zentren in den USA 15 Monate 08/2005 bis 02/2008	1450 (977/473)	E: Klasse-I/II- Indikation ^d für ICD- Implantation, Impl. ≤45d vor Randomisierung A: HSM-pflichtige Patienten	ICD (1- oder 2- Kammer)	Lumax/Lumos-Systeme (Biotronik) und HomeMonitoring einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen	FA-in: 2; nach 3 und 15M A-tm: 3; nach 6, 9 und 12M agA-Pat.: nein agA-TM: ja	FA-in: 5; nach 3, 6, 9, 12, 15M A-tm: 0 agA-Pat.: nein agA-TM: nein	PE: Anzahl Krankenhausbesuche, Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse SE: Erkennungszeiten klinisch signifikanter Probleme, Funktionsstörungen der Geräte	NU 5% absolute Diff.

Telemedizin in der Kardiologie –
Ergebnisse

Studie	Zentren Beobachtungs- dauer Zeitraum der Rekrutierung	Anzahl Patienten (Tele / Kontrolle)	Wesentliche Einschluss- (E)/ Ausschlusskriterien (A)	Implan- tat-Typ	Telemonitoring- system (Implantat und Datenübertr.)	Teleintervention ^a	Kontroll- intervention ^a	Endpunkte	Design
ECAST Studie <i>Guedon- Moreau 2013: PE, Guedon- Moreau 2014: SE, Guedon- Moreau 2014: Kosten</i>	Multizentrisch, 43 Zentren in Frankreich 27 Monate 01/2007 bis 04/2008	433 (221/ 212)	E: Indikation für ICD- Implantation (primäre oder sekundäre Prävention), NYHA≤III A: n.b.	ICD (1- oder 2- Kammer)	Lumax/Lumos-Systeme (Biotronik) und HomeMonitoring einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen	FA-in: 3; nach 1-3, 15, 27M A-tm: 0 agA-Pat.: nein agA-TM: ja	FA-in: 5; nach 1-3, 9, 15, 21, 27M A-tm: 0 agA-Pat.: nein agA-TM: unklar: nicht doch Batteriestatus und VT/VF-Detektion übertragen (Tab. 1 in Publ.)?	PE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MAE; ≥1): Tod jeglicher Ursache, unerwünschte Ereignisse kardiovaskulärer, prozeduraler oder gerätetechnischer Ursache SE: inadäquate Schocks, Dauer bis zur Intervention nach einem Ereignis, unerwünschte Ereignisse	NU 20% relative Diff.
EVOLVO- Studie <i>Zanaboni 2013: ökonomische Evaluation, Landolina 2013, Marzegalli 2009: Design</i>	Multizentrisch, 6 Zentren in Italien 16 Monate 05/2008 bis 07/2009	200 (99/ 101)	E: Indikation für ICD mit/ohne CRT, LVEF ≤35% A: Lebenserwartung <12 Monaten	ICD oder CRT-D	Jeglicher ICD oder CRT-D von Medtronic mit Tele- (=CareLink-) Funktionalität; Permanente Übertragung technischer und klinischer Ereignisdaten (Alarme) inkl. OptiVol	FA-in: 2; nach 8, 16M A-tm: 2; nach 4, 12M agA-Pat.: ja (technische Alarme) agA-TM: ja Tägliche Überprüfung der Übertragung der Daten durch Kliniken	FA-in: 4; nach 4, 8, 12, 16M A-tm: 0 agA-Pat.: ja (alle Alarme) agA-TM: nein	PE: ungeplante Besuche der Notaufnahme auf Grund kardiovaskulärer oder gerätetechnischer Ursache SE: Kosten, QoL, klinischer Status des Patienten	Ü 10% relative Diff.
CONNECT- Studie <i>Crossley 2011, Crossley 2008: Studiendesign</i>	Multizentrisch, 136 Zentren in den USA 15 Monate 11/2006 bis 05/2008	1997 (1014/ 983)	E: Indikation für ICD oder CRT-D A: Lebenserwartung <15M, permanente AF, systemische Antikoagulation	ICD oder CRT-D	Jeglicher ICD oder CRT-D von Medtronic mit Tele- (=CareLink-) Funktionalität; permanente Übertragung technischer und klinischer Ereignisdaten (Alarme) inkl. OptiVol	FA-in: 2; nach 1, 15M A-tm: 4; nach 3, 6, 9, 12M agA-Pat.: ja (technisch) agA-TM: ja	FA-in: 6; nach 1, 3, 6, 9, 12, 15M A-tm: 0 agA-Pat.: ja (technisch) agA-TM: nein	PE: Dauer zwischen Erkennung eines klinischen Ereignisses und Reaktion auf Ereignisse SE: Unterschied der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen auf Grund kardiovaskulärer Ereignisse (Krankenhausaufenthalte, Besuche der Notaufnahme..), Dauer der Krankenhausaufenthalte, Behandlung während KH- Aufenthalte, QoL, Status der Herzinsuffizienz	Ü 22d absolute Diff.

Telemedizin in der Kardiologie –
Ergebnisse

Studie	Zentren Beobachtungs- dauer Zeitraum der Rekrutierung	Anzahl Patienten (Tele / Kontrolle)	Wesentliche Einschluss- (E)/ Ausschlusskriterien (A)	Implan- tat-Typ	Telemonitoring- system (Implantat und Datenübertr.)	Teleintervention ^a	Kontroll- intervention ^a	Endpunkte	Design
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF									
IMPACT Studie <i>Ip 2009</i> (Design) Register- eintrag	Multizentrisch haupts. USA, wenige Zentren in Westeuropa, Kanada, Australien 36M 03/2008 bis 12/2012	2718 (1357 /1361)	E: Klasse-I/II- Indikation ^d für ICD- Implantation mit/ ohne CRT: Lumax HF-T o. DR-T, falls schon implantiert hinreichende P- Wellen-Amplitude, CHADS ₂ ≥1, Bereitschaft zu OAC A: Dauer AF, Schlaganfall o. Embolismus in Zusammenhang mit AF Systemische OAC,	ICD oder CRT-D	Lumax HF-T/DR-T- Systeme (Biotronik) und HomeMonitoring einmal tägliche Übertragung technischer und klinischer Daten, danach sofortige Weitergabe von Alarmen	FA-in: variabel, in Abhängigkeit von AF-Last und OAC- Status A-tm: 0 agA-Pat.: nein agA-TM: ja, inkl. AF- Last und daran gekoppelte An- oder Absetzung von OAC	FA-in: variabel, in Abhängigkeit von AF-Last und OAC- Status A-tm: 0 agA-Pat.: nein agA-TM: ja, ohne AF- Last und daher mit konventionellem OAC-Management; alle anderen klinischen Alarmer in Funktion wie im Telemonitoringarm	PE: Kaplan-Meier-Schätzer für Patienten ohne Schlaganfall, ohne majore Blutung und ohne systemische Embolie SE: Tod, Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch u.a.), AF- Last, QoL, mittlere Herzfrequenzreduktion	Ü 40% rel. Differenz (Reduktion von 8,4% auf 5,04%)
a: symptombedingte, oder anderweitig vom Patienten ausgelöste Visiten waren immer möglich b: Daten wurden zwar übertragen, waren aber während der Studie nicht zugänglich c: Studie ist in zwei Phasen geplant: Phase 1: Evaluation, ob Telemonitoring die Dauer zwischen Auftreten eines Ereignisses und Reaktion verkürzt, Phase 2: Evaluation der Auswirkung von Telemonitoring auf Mortalität, Krankenhausaufenthalte aufgrund gerätebedingter oder kardiovaskulärer Ereignisse d: Klasse I Indikation der ESC. Klasse I heißt: Evidenz und/oder generelle Übereinstimmung für den Nutzen. Klasse II: Uneindeutige Evidenz und/oder divergierende Meinungen für den Nutzen. Indikationen ändern sich über die Zeit. Sofern hier die konkreten E-Kriterien nicht angegeben, muss zur Konkretisierung die jeweils zitierte Guideline herangezogen werden. e: CRT-Funktionalität zum Management der Herzinsuffizienz wurde nicht genutzt; nur die Defibrillator-Komponente war Gegenstand der Studie f: 16% der Patienten mit mit Biotronik-ICD, 84% andere; 65% der ICD ohne Alarmfunktion AF: Vorhofflimmern, agA-Pat.: Möglichkeit einer alarmgetriebenen Visite beim Arzt durch den Patienten nach Alarmen des Implantates, agA-TM: Möglichkeit nach telemedizinischen Alarmen, durch den Arzt veranlasste Visite beim Arzt, AT: Vorhofftachyarrhythmie, A-tm: telemedizinische „Visite“ durch den Arzt, CHADS₂: Herzinsuffizienz (C), Hypertonie (H), Alter (A), Diabetes (D), vorangegangene TIA/Schlaganfall (S); CRT-D: Kardiale Resynchronisationstherapie – Defibrillator, d: Tage, FA-in: Fest terminierte Visite beim Arzt, HSM: Herzschrittmacher, ICD: Implantierbarer Defibrillator, LVEF: Linksventrikuläre Ausstoßfraktion, M: Monate, MAE: Major Adverse Event, n.b.: nicht berichtet, NU: Nicht-Unterlegenheit, OAC: Orale Antikoagulation, PE: primärer Endpunkt, QoL: Lebensqualität, SE: sekundärer Endpunkt, Ü: Überlegenheit, W: Wochen									

5.3 Verzerrungspotenzial

Entsprechend der Einschlusskriterien, waren alle eingeschlossenen Studien randomisierte kontrollierte Studien. Keine der eingeschlossenen Studien wies eine Doppelverblindung auf (daher ist dieser Aspekt nicht separat in Tabelle 6 aufgeführt). Lediglich die IN-TIME-Studie wies eine Verblindung des Patienten auf, die allerdings in 238/333 Patienten des Testarms durch telemonitoringbedingte Kontaktierung im Laufe der Studie aufgehoben wurde. Auch ist unklar, inwiefern die unterschiedliche Frequenz kalendarisch festgelegter „In-office“-Visiten zwischen den Armen entblindenden Charakter hatte.

Da die Auswirkung der telemetrischen Datenübertragung wesentlich vom darauf folgenden Handeln der Behandler abhängt, kann ein Performance-Bias gerade bei den hier vorliegenden Studien bei fehlender Doppelverblindung nicht ausgeschlossen werden. Insofern ist das Verzerrungspotenzial für alle Studien als hoch anzusehen.

Hinzu kamen für einen Teil der Studien weitere Aspekte des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene, die der folgenden Tabelle 6 zu entnehmen sind.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien

	Studienebene					Endpunktebene				
Studie	Adäquate Erzeugung Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzu- teilung	Einhaltung ITT-Prinzip (Studienebene)	Sonstiges	Verzerrungs- potential Studie	Einhaltung ITT	Verblindung EP-Erheber	Adäquate Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	VP EP
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert										
COMPAS-Studie	unklar	unklar	Nein: 44/538 (8,2%) Drop-out zu unklarem Zeitpunkt, gleich in beiden Armen (21 vs. 23)	nein	hoch	Nein	ja (MAE)	ja (MAE) ^a unklar (Interims-Visiten)	nein	hoch
OEDIPE Studie	ja	ja	Nein: 27/406 (6,6%) Drop-out zu unklarem Zeitpunkt, 20 aus 2 Zentren wegen Protokollverletzung, ungleich zwischen Armen	nein	hoch	Nein	Nein	Ja (MAE)	nein	hoch (insbesondere auch MAE, da subjektive Kausalzuschreibung unverblindet, Ausschluss von 12 „non-related“ AE)
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert										
MORE-CARE Studie	ja	ja	Nein: 6/154 (3,9%) Drop-out nach Random. wg. Verletzung E-Krit., 2 vs. 4	nein	hoch	Nein	ja (unklar ob auch für Phase 1, eher nicht)	Unklar (PE)	nein	hoch
Al-Khatib 2010	unklar	ja	Ja: 5/151 (3,3%) Drop-out zu unklarem Zeitpunkt (3 vs.2); Imputation: „kein Ereignis“ für dichotome Endpunkte	nein	hoch	Ja QoL: unklar	Nein	ja	Ja (kardiovaskuläre Mortalität wird nicht nach Gruppen berichtet)	hoch
IN-TIME Studie	ja	ja	Ja (balancierte Drop-Out-Raten [20/333 [6,0%] vs. 25/331 [7,5%]; kein Zeitunterschied], Imputation: LOCF für NYHA; „kein Ereignis“ für dichotome Endpunkte)	Teilweise Einfachverblindung der Pat.	hoch	Ja	Ja	ja	nein	hoch
Osmera 2014	unklar	ja	Ja: 4/198 (2,0%)(1 vs. 3) waren „lost-to-FU“; Imputation: „kein Ereignis“ für dichotome Endpunkte	nein	hoch	Ja	nein	ja	Ja (nicht alle relevanten AE wie Verschlechterung oder Beginn Herzinsuffizienz erfasst)	hoch (insbesondere auch MAE, da subjektive Kausalzuschreibung unverblindet)

Studienebene						Endpunktebene				
Studie	Adäquate Erzeugung Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuordnung	Einhaltung ITT-Prinzip (Studienebene)	Sonstiges	Verzerrungspotential Studie	Einhaltung ITT	Verblindung EP-Erheber	Adäquate Statistische Auswertung	Ergebnisgesteuertes Berichten	VP EP
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert										
Trust Studie	ja (2:1)	ja	Nein: 111/1450 (7,7%) Drop-out nach Random., 69 (7,1%) vs. 42 (8,9%)	nein	hoch	Nein Mortalität: ja, durch Registereintrag	ja (MAE)	ja	Ja (Keine KI für MAE, keine Kaplan-Meier-Schätzer für MAE)	hoch
ECOST Studie	unklar	ja	Nein: 40/473 (8,5%) (18 vs. 22) Drop-out nach Random. wg. defekter Elektrode ^b ; weitere 19/433 (4,4%) Drop-outs danach	nein	hoch	Nein Inadäquate Schocks: ja	nein	ja	Nein	hoch
EVOLVO-Studie	ja	ja	Ja: 9/200 (4,5%) Drop-out (3 vs. 6); Imputation: „kein Ereignis“ für dichotome Endpunkte	nein	hoch	Ja QoL: unklar	ja	Nein (E-Raten mit mehreren E/Pat. [z.B. Visiten] wurden mit χ^2 -Test verglichen)	nein	hoch
CONNECT-Studie	ja	ja	Ja (17/1997 [0,9%; 9 vs. 8] nach Randomisierung ausgeschlossen; Imputation: „kein Ereignis“ für dichotome Endpunkte	nein	hoch	Ja	nein	ja	Ja (klinische SE, Mortalität nach Armen differenziert nicht berichtet)	hoch
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF										
IMPACT-Studie	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	hoch	Ja	Unklar	Unklar	nein	hoch
a: Außer für die NU-Fragestellung b: Bestimmter Elektrodentyp erwies sich als sehr defektanfällig (Sprint fidelis, Medtronic), Warning Letter des Herstellers, Ausschluss dieser Patienten adäquat MAE: Major Adverse Event, PE: primärer Endpunkt, QoL: Lebensqualität; SE: sekundärer Endpunkt										

5.4 Charakteristika der Studienpopulationen

In Tabelle 7 sind die wesentlichen Charakteristika der Studienpopulationen dargestellt.

Tabelle 7: Charakteristika der eingeschlossenen Populationen

Zugrundeliegende* Herz-Kreislaufkrankung											
Studie	Alter [a] MW (SD)	Anteil Frau- en [%]	NYHA I/II/III/IV [%]	MW LVEF [%] (SD)	Erregungs- leitungs- störungen [%]	Hyper- tonie [%]	Ischämi- sche Herzer- krankung [%]	Herzklap- pener- krankung [%]	Vorhofflimmern (AF; Atrial fibrillation) [%]	Wichtige Komorbiditäten [%]	Sonstiges
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert											
COMPAS-Studie	76 (9)	35	n.b.	n.b.	32	24	20 ^c	5	10 Anamnese für atriale Arrhythmien	n.b.	
OEDIPE Studie	75 (9,8)	39	n.b.	n.b.	29	8	6	n.b.	n.b.	n.b.	Zugrundeliegende Herzerkrankung: mit 43,1% als „keine bekannt“ angegeben
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert											
MORE-CARE Studie	67,5 (ca. 9)	26	0/0/97/3	27,0 (ca. 7)	n.b.	39	48	9 ^a	15 paroxysmales AF 3 persistierendes AF	34 Diabetes mellitus 19 COPD	
Al-Khatib 2010	63 ^b	27	20/78/2/0	26,5 ^b	n.b.	68	34 (Pat. mit PCI)	n.b.	27 Anamnese für AF	36 Diabetes mellitus 18 pulmonale Erkrankung 15 Niereninsuffizienz 10 zerebrovaskuläre Erkrankung	
IN-TIME Studie	65,5 (ca. 9,5)	19	0/43/57/0	26,0 (ca. 7)	n.b.	70	69	n.b.	25 paroxysm./persist. AF	40 Diabetes mellitus 14 COPD 30 Niereninsuffizienz 9 Z.n. Schlaganfall	
Osmera 2014	67 (12)	19	NYHA-Klasse, Mittelwert (SD): 1,8 (0,9)	40,0 (15)	n.b.	70	77	n.b.	29 paroxysm./persist. AF 5 permanentes AF	43 Diabetes mellitus 18 COPD 13 Niereninsuffizienz 14 Anamnese für zerebrovas- kuläres Ereignis	
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert											
Trust Studie	63,7 (ca.12,5)	28	11/58/30/1	28,8 (ca. 10)	n.b.	53	68	12	19 atriale Tacharrhythmien in letzten 3 Monaten	n.b.	
ECOST Studie	61,6 (12,5)	12	26/62/9/0	34,9 (13,3)	5	1	65	3	16 Anamnese für atriale Arrhythmien (unklar, ob in letzter Zeit auftretend)	n.b.	
EVOLVO-Studie	67,5 ^b	22	12/70/18/0	30,5 ^b	n.b.	49	46 (ungleiche Verteilung in den Armen: 38 vs. 53%)	9	9 permanentes AF	24 Diabetes mellitus 17 COPD 22 chron. Niereninsuffizienz	Zugrundeliegende Herzerkrankung: mit 46% dilatative Kardiomyopathie angegeben; dabei ungleiche Verteilung in den Armen: 54 vs. 38%
CONNECT-Studie	65,0 (12,1)	29	4/40/48/2	28,9 (10,2)	n.b.	76	62	n.b.	14 AF	36 Diabetes mellitus 8 zerebrovaskuläres Ereignis	

Telemedizin in der Kardiologie –
Ergebnisse

Zugrundeliegende* Herz-Kreislaufferkrankung											
Studie	Alter [a] MW (SD)	Anteil Frau- en [%]	NYHA I/II/III/IV [%]	MW LVEF [%] (SD)	Erregungs- leitungs- störungen [%]	Hyper- tonie [%]	Ischämi- sche Herzer- krankung [%]	Herzklap- pener- krankung [%]	Vorhofflimmern (AF; Atrial fibrillation) [%]	Wichtige Komorbiditäten [%]	Sonstiges
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF											
IMPACT- Studie	64,4 (11,2)	26,3	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
*: Rote Schrift: Der Implantation des Aggregats zugrundeliegende Herzerkrankung; schwarze Schrift: Unklar, ob zugrundeliegende Erkrankung oder Begleiterkrankung a: Anamnese für Herzklappenoperation b: Median c: Daten für ischämische Kardiomyopathie a: Jahre, AF: Vorhofflimmern; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n.b.: nicht berichtet; OAC: Orale Antikoagulation, PCI: Perkutane Koronarintervention, Z.n.: Zustand nach											

5.5 Ergebnisse zu den Endpunkten

Insgesamt wurden 3 Gruppen von Patienten identifiziert: i) Patienten mit Bradyarrhythmie, die einen HSM implantiert bekamen, ii) Patienten mit Herzinsuffizienz, die ein ICD oder ein CRT-D implantiert bekamen, und iii) eine spezielle Studie mit Patienten mit Herzinsuffizienz und erhöhtem Schlaganfallrisiko, bei der Beginn und Beendigung der oralen Antikoagulation (OAC) durch die telemetrischen AF-Alarme gesteuert wurde mit dem Ziel OAC-bedingte Blutungen zu reduzieren, ohne den Schutz durch OAC bei tatsächlich vorhandenem AF zu gefährden.

Zu i) liegen 2 Studien vor, die eine sehr unterschiedliche Studiendauer und Zielsetzung verfolgen, und daher separat als Einzelstudien berichtet werden. Zu ii) sind 8 Studien vorhanden; zu Endpunkten, für die in der überwiegenden Zahl Ergebnisse berichtet wurden, werden meta-analytisch zusammengefasste Daten präsentiert. Die einzelne Studie zu iii) wird separat berichtet.

Die Berichtsqualität der Studien war bezogen auf die patientenrelevanten Endpunkte insgesamt schlecht und wenig einheitlich. Je nach Zielstellung der Studie wurden Daten zum „Erfolg“ des Telemonitorings im Sinne der Änderung der Ressourcennutzung in allen Studien berichtet; eben aufgrund der unterschiedlichen Zielstellung waren dies aber unterschiedliche Daten (z.B. Verkürzung der Reaktionszeit auf bestimmte Alarme, Vermeidung von geplanten oder ungeplanten Visiten, Krankenhausaufenthalten oder Aufsuchen von Notaufnahmen). Auch klinische Parameter (z.B. Häufigkeit von AF-Episoden) waren z.T. Bestandteil dieser Endpunkte. Gemein ist allen diesen Endpunkten, dass sie im Sinne der Wahrnehmung durch den Patienten für die Fragestellung des Berichtes alle als Surrogatparameter aufzufassen sind.

In Tabelle 8 werden die identifizierten patientenrelevanten Endpunkte in einer Matrix aufgetragen, aus der hervorgeht, in welchen Studien diese Endpunkte berichtet wurden:

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte

	Mortalität	CV Mortalität	Schlaganfälle	MAE	CV Krankenhauseinweisungen	Klinische Verschlechterung	Inadäquate Schocks	QoL
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert								
COMPAS-Studie	X		X	X	X	-	NA	X
OEDIPE Studie	X		-	X	-	-	NA	X
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert								
MORE-CARE Studie	X	X	X	X	-	-	-	X
Al-Khatib 2010	X	-	X	X	-	-	X	X
IN-TIME Studie	X	X	-	X	X	X	-	-
Osmera 2014	X	-	-	X	-	-	X	-
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert								
Trust Studie	X	X	X	X	-	-	-	-
ECOST Studie	X	X	X	X	-	-	X	-
EVOLVO-Studie	X	-	X	X	X	-	-	X
CONNECT-Studie	X	-	-	-	-	-	-	-
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarme gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF								
IMPACT-Studie	X	-	X	X	-	-	NA	-

CV: Kardiovaskulär, MAE: Major Adverse Event, QoL: Lebensqualität

Um wenigstens einen Anhaltspunkt dafür zu liefern, wie viele Ressourcen in den beiden Armen genutzt wurden, wurde ein zusätzlicher Endpunkt „Ressourcennutzung“ extrahiert, in den im Wesentlichen aufgrund der Struktur der berichteten Daten die Zahl der Visiten eingingen.

5.5.1 Gesamtmortalität

In folgender Tabelle 9 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo 2012</i>	18/248 (7,3)	13/246 (5,3)	RR=1,37 [0,69; 2,74] ^a
OEDIPE Studie <i>Halimi 2008</i>	0/184 (0)	1/195 (0,5)	RR=0,35 [0,01; 8,61] ^a
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie <i>Boriani 2013</i>	5/76 (6,6)	2/72 (2,8)	RR=2,37 [0,47; 11,82] ^a
Al-Khatib 2010	4/76 (5,3)	3/75 (4,0)	RR=1,32 [0,30; 5,68] ^a
IN-TIME Studie <i>Hindricks 2014</i>	10/333 (3,0)	27/331 (8,2)	HR=0,36 [0,17; 0,74] RR=0,37 [0,18; 0,75] ^a
Osmera 2014	29/97 (30)	28/101 (28)	RR=1,08 [0,70; 1,67] ^a
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie <i>Varma 2010a</i>	31/908 (3,4) PP 52/977 (5,3) ITT ^b	21/431 (4,5) 26/473 (5,5) ^b	RR=0,70 [0,41; 1,20] ^a RR=0,97 [0,61; 1,53] ^a
ECOST Studie <i>Guedon-Moreau</i>	20/211 (9,5)	20/203 (9,9)	RR=0,96 [0,53; 1,73] ^a
EVOLVO-Studie <i>Landolina 2013</i>	7/99 (7,1)	8/101 (7,9)	RR=0,89 [0,34; 2,37] ^a
CONNECT-Studie <i>Crossley 2011</i>	62/1014 (6,1) ^c	58/983 (5,9) ^c	RR=1,04 [0,73; 1,47] ^a p=0,31 (ICD); p=0,46 (CRT-D)
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	147/1357 (10,8)	140/1361 (10,3)	RR=1,05 [0,85; 1,31] ^a

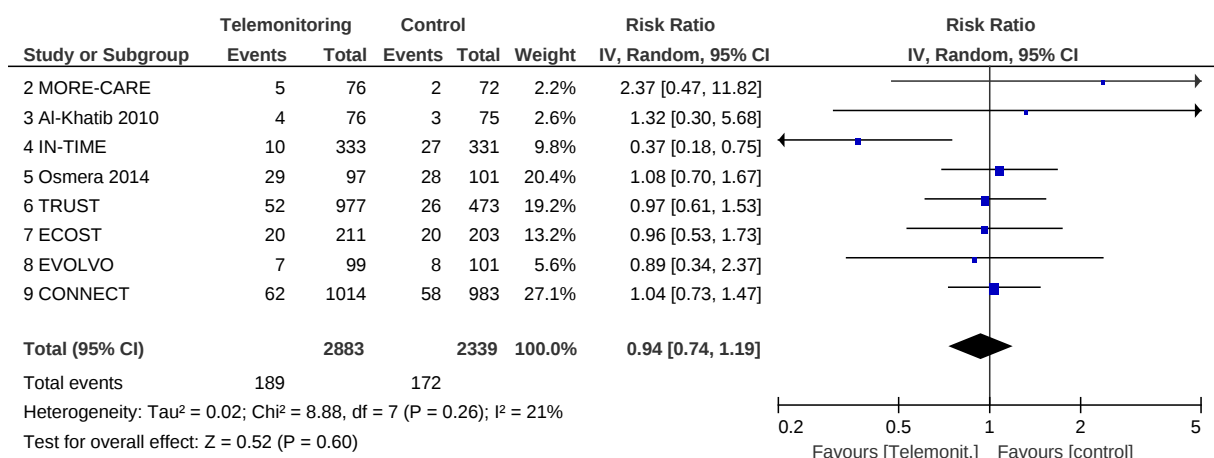
a: selbst errechnet; RevMan 5.3
b: Aus clinicaltrials.gov Registereintrag (NCT00336284); im Behandlungsarm sind 47 Fälle in der Publikation berichtet, nach Autorenanfrage sind dies die 12-Monatsdaten; im Registereintrag befinden sich die 15-Monatsraten; die ITT-Daten wurden in der Meta-Analyse verwendet
c: Aus clinicaltrials.gov Registereintrag (NCT00402246)
HR: Hazard Ratio, RR: Risk Ratio

Für die HSM-Studien ergab sich jeweils kein Unterschied zwischen dem Telemonitoring und der Kontrolle hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität.

Auch in der AF-orientierten Studie konnte durch die telemedizinische Steuerung der OAC für die Patienten kein Überlebensvorteil gegenüber der konventionellen OAC-Einstellung beobachtet werden.

In beiden Gruppen kann angesichts der weiten Konfidenzintervalle aber auch nicht davon ausgegangen werden, dass die Nicht-Unterlegenheit des Telemonitorings gezeigt ist.

Abbildung 3: Meta-Analyse der ICD/CRT-D-Studien zum Endpunkt Gesamtmortalität



In der Gruppe der ICD/CRT-D-Patienten zeigte sich in der meta-analytischen Zusammenfassung bei mäßiger Heterogenität ($I^2=21\%$) ebenfalls kein Überlebensvorteil des Telemonitorings im Vergleich

zur Kontrolle (RR=0,94; 95%-KI: [0,74; 1,19]). Die IN-TIME-Studie war die einzige Studie, in der ein statistisch signifikanter Vorteil beobachtet wurde (10 vs. 27 Todesfälle). Nimmt man diese Studie als Ausreißer aus der Meta-Analyse heraus, verschwindet die Heterogenität ($I^2=0\%$) und der Gesamtschätzer ändert sich geringfügig auf RR=1,03 [0,84; 1,27].

Für die Meta-Analyse wurden für die TRUST-Studie die im Register berichteten Daten verwendet, da sie die Gesamtanzahl an Todesfällen in der 15-monatigen Studiendauer darstellen. Abweichungen in der Publikation Varma 2010a [28] resultieren daraus, dass für die ITT die 12-Monatsdaten berichtet werden. Als PP wurde definiert die Anzahl der Patienten, die wenigstens die 1-Monatsvisite absolviert hatten. Todesfälle nach Randomisierung vor der 1-Monatsvisite wurden nicht berücksichtigt.

Eine Untersuchung der potenziellen Effektmodifikatoren „Intensität des Telemonitoring“ und „verwendetes System (Biotronik oder Medtronic)“ wird in Abschnitt 5.6.2 präsentiert.

5.5.2 Kardiovaskuläre Mortalität

In folgender Tabelle 10 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Kardiovaskuläre Mortalität dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie Mabo 2012	3/248	4/246	RR=0,74 [0,17; 3,29] ^a
OEDIPE Studie Halimi 2008	0/184 (0)	0/195 (0)	-
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie Boriani 2013	4/76 (5,3)	2/72 (2,8)	RR=1,89 [0,36; 10,03] ^a
Al-Khatib 2010	n.b.	n.b.	n.b.
IN-TIME Studie Hindricks 2014	3/333 (2,4)	21/331 (6,3)	HR=0,37 [0,16; 0,83] RR=0,38 [0,17; 0,84] ^a
Osmera 2014	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie Varma 2010a	9/908 (1,0) PP	7/431 (1,6) PP	RR=0,61 [0,23; 1,63] ^a
ECOST Studie Guedon-Moreau	11/211 (5,2)	10/203 (4,9)	RR=1,06 [0,46; 2,44] ^a
EVOLVO-Studie Landolina 2013	n.b.	n.b.	n.b.
CONNECT-Studie Crossley 2011	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	n.b.	n.b.	n.b.

a: selbst errechnet; RevMan 5.3

HR: Hazard Ratio, n.b.: nicht berichtet, PP: Per Protocol, RR: Risk Ratio

Die Ergebnisse zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ähneln denen zur Gesamtmortalität. Allerdings wurde dieser Endpunkt lediglich in 4/8 ICD/CRT-D-Studien berichtet, sodass aufgrund eines möglichen Reporting-Bias auf eine meta-analytische Zusammenfassung verzichtet wurde.

Zudem sind aus der TRUST-Studie lediglich Daten aus der Per-Protocol-Analyse verfügbar, wobei Per-Protocol (PP) in dieser Studie bedeutete, dass die Patienten wenigstens 1 Follow-Up-Visite vollzogen hatten, was impliziert, dass vor der ersten Follow-Up-Visite verstorbene Patienten nicht eingeschlossen waren. Zwar ist die Gesamtzahl an Todesfällen (die ITT-Auswertung) rekonstruierbar; für die vor der ersten Follow-Up-Visite Verstorbenen ist die Todesursache jedoch nicht differenziert berichtet, sodass aus der PP ein möglicherweise stark verzerrter Schätzer für die an kardiovaskulären Ursachen Verstorbenen berichtet ist (immerhin 21/73 Todesfällen sind aus der PP ausgeschlossen). Zusätzlich fehlen weitere 5 Todesfälle im Behandlungsarm, die nach der 12-Monatsvisite aufgetreten

sind und nur im Registereintrag berichtet wurden, von denen unklar ist, wie viele kardiovaskulärer Natur waren.

Die einzige Studie, in der ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Telemonitoring beobachtet wurde, war wiederum die IN-TIME-Studie.

Insgesamt wurde für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität in keiner der 2 Patientengruppen, für die Daten berichtet wurden, ein Vorteil des Telemonitorings im Vergleich zur Kontrolle erzielt. Die Nicht-Unterlegenheit wurde für die HSM-Therapie nicht gezeigt, scheint angesichts der heterogenen, teils potenziell hochverzerrten und unvollständig berichteten Ergebnisse insgesamt für die ICD/CRT-D Patienten fraglich.

5.5.3 Schlaganfälle

Für den Endpunkt Schlaganfälle wurden 7 Autorenanfragen durchgeführt. Es antworteten 4 Autoren und lieferten neue Daten, die mit aufgenommen wurden, in 2/4 Fällen lediglich, dass keine Daten zu dem Endpunkt vorliegen, in den anderen beiden, dass keine Schlaganfälle aufgetreten waren. Leider antworteten die Autoren insbesondere der beiden großen Studien IN-TIME und CONNECT nicht.

In folgender Tabelle 11 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Schlaganfälle dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse zu den Schlaganfällen

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie Mabo 2012	2/248 (0,8)	7(-8)/246 (2,8-3,3) ^a	RR=0,28 [0,06; 1,35] (0,25 [0,05; 1,16]) ^b
OEDIPE Studie Halimi 2008	n.b. ^x	n.b. ^x	n.b. ^x
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie Boriani 2013	0/76 (0) ^c	1/72 (1,4) ^c	RD=-0,01 [-0,05; 0,02] ^b RR=0,32 [0,01; 7,63] ^b
Al-Khatib 2010	0/76 ^{x,d}	0/75 ^{x,d}	-
IN-TIME Studie Hindricks 2014	n.b.	n.b.	n.b.
Osmera 2014	n.b. ^x	n.b. ^x	n.b. ^x
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie Varma 2010a	3/908 (0,3)	5/431 (1,2)	RR=0,28 [0,07; 1,19] ^b
ECOST Studie Guedon-Moreau	4/211 (1,9)	0/203 (0)	RD=0,02 [-0,00; 0,04] p=0,07 ^b RR=8,66 [0,47; 160] ^b
EVOLVO-Studie Landolina 2013	0/99 ^x	0/101 ^x	-
CONNECT-Studie Crossley 2011	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	22/1357 (1,6) ^d	30/1361 (2,2) ^d	0,74 [0,43; 1,27] ^b
a: Ein Ereignis mehr als Patienten mit Ereignis für den Endpunkt „kardiovaskuläre Ereignisse“; daher unklar, bei welchen Komponenten ein Patient 2 Ereignisse hatte b: selbst errechnet; RevMan 5.3 c: nur tödliche Schlaganfälle berichtet d: nur Schlaganfälle die als SUE berichtet wurden, nicht alle Schlaganfälle x: Unveröffentlichte Daten bzw. Daten nicht verfügbar aus Autorenanfrage HR: Hazard Ratio, RD: Risk Difference, RR: Risk Ratio, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Für den Endpunkt Schlaganfälle ist die Datenlage schlecht. Lediglich in 5/8 ICD/CRT-D-Studien liegen Daten vor, dies auch nicht einheitlich, weil für die MORE-CARE-Studie nur tödliche Schlaganfälle, aber nicht die Gesamtrate an Schlaganfällen verfügbar ist.

Insgesamt wird für den Endpunkt Schlaganfälle in keiner der 3 Patientengruppen ein Vorteil des Telemonitorings im Vergleich zur Kontrolle erzielt. Die Nicht-Unterlegenheit ist weder für die HSM-Therapie noch für die telemedizinisch gesteuerte OAC gezeigt, scheint angesichts der heterogenen Ergebnisse insgesamt für die ICD/CRT-D Patienten fraglich.

5.5.4 Major Adverse Events (MAE)

Für den Endpunkt MAE wurden Autorenanfragen durchgeführt. Der für die CONNECT-Studie angefragte Autor antwortete jedoch nicht. Auch die Anfrage an den Autoren der MORE-CARE-Studie zur Klärung der genauen Zusammensetzung des MAE-Endpunktes blieb unbeantwortet.

In folgender Tabelle 12 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Major Adverse Events (MAE) dargestellt. Die Operationalisierung der MAE als Kombinationsendpunkt war nicht einheitlich. Die „Standard“-Operationalisierung war: Tod, stationäre Aufnahme wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder stationäre Aufnahme wegen Problemen mit dem Implantat. Alle Abweichungen werden in der folgenden Tabelle entsprechend vermerkt.

Die Definition eines MAE in der IMPACT-Studie war spezifischer auf die komplexe Intervention abgestellt und beinhaltete im Wesentlichen Blutungs- und Thromboembolieereignisse.

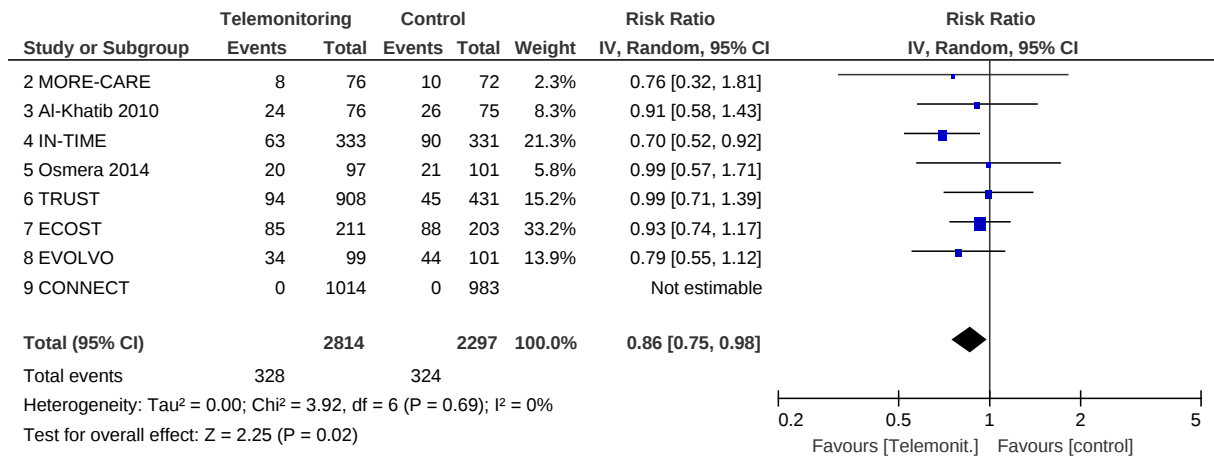
Tabelle 12: Ergebnisse zu den Major Adverse Events (MAE)

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo 2012</i>	43/248 (17,3)	47/246 (19,1)	RD=-0,02 [-0,09; 0,05] ^{a,b} RR=0,91 [0,62; 1,32] ^a HR=0,90 [0,59; 1,41]
OEDIPE Studie <i>Halimi 2008</i>	17/184 (9,2) ^c	26/195 (13,3) ^c	RD=-0,041 [-0,104; 0,022] ^b RR=0,69 [0,39; 1,23] ^a
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie <i>Borani 2013</i>	8 ^d /76 (11) ^e	10 ^d /72 (14) ^e	RR=0,76 [0,32; 1,81] ^a
Al-Khatib 2010	24 ^d /76 (32) ^f	26 ^d /75 (34) ^f	RR=0,91 [0,58; 1,43] ^a
IN-TIME Studie <i>Hindricks 2014</i>	63/333 (18,9) ^g	90/331 (27,2) ^g	OR=0,63 [0,43; 0,90] RR=0,70 [0,52; 0,92] ^a
Osmera 2014	20/97 (20,6) ^h	21/101 (20,8) ^h	RR=0,99 [0,57; 1,71] ^a
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie <i>Varma 2010a</i>	94/908 (10,4) ⁱ	45/431 (10,4) ⁱ	RD: -0,00 [-0,04; 0,03] ^{a,b} RR=0,99 [0,71; 1,39] ^a
ECOST Studie <i>Guedon-Moreau</i>	85/211 (40,3) ^c PP	88/203 (43,3) ^c PP	HR=0,91 [0,68; 1,23] ITT RR=0,93 [0,74; 1,17] ^{a,b} PP
EVOLVO-Studie <i>Landolina 2013</i>	34/99 (34) ^g	44/101 (44) ^g	RR=0,79 [0,55; 1,12]
CONNECT-Studie <i>Crossley 2011</i>	0,50/Patientenjahr ^l 567 ^k	0,47/Patientenjahr ^l 508 ^k	IRR=1,06 ^d
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	n.b. ^l	n.b. ^l	HR=0,94 [0,66; 1,33] ^m
a: selbst errechnet; RevMan 5.3 b: erfüllt formal die NU-Hypothese der Studie c: „Major“ gemäß GCP-Seriousnessdefinition; kardiovaskuläres, prozedurales oder implantatbedingtes SUE (inkl. Tod jeglicher Ursache) d: selbst errechnet e: Unklar, ob Packer Score oder Tod, Krankenhauseinweisung (>48h) wegen kardiovaskulärer oder technischer Probleme f: Stationäre Aufnahme oder Notaufnahmenvsue wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder ungeplante Visite wegen Implantatproblemen g: Packer Score: Tod, kardiovaskulär bedingte stationäre Aufnahme, verschlechterte NYHA oder verschlechterte patientenberichtete globale Selbsteinschätzung h: Stationäre Aufnahme wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder wegen Implantatproblemen i: Tod, Schlaganfall oder chirurgische Intervention (Korrektur der Implantation) j: Stationärer Aufenthalt mit kardiovaskulärer Ursache. Nicht explizit als MAE berichtet sondern unter Ressourcennutzung. Unklar, wie viele mit >1 Nacht k: Stationäre Aufenthalte, ausschließlich kardiovaskulär bedingt, laut Registereintrag. Unklar, wie viele mit >1 Nacht l: Nur Kaplan-Meier-Schätzer berichtet für Patienten ohne Schlaganfall, systemische Embolie und Majore Blutung (d.h. das Inverse zu Zeit bis Schlaganfall, systemische Embolie oder Majore Blutung) m: Ergebnis invertiert zum berichteten, damit positive Effekte zugunsten der Teleintervention mit Werten <1 abgebildet sind HR: Hazard Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, ITT: Intent to treat, PP: Per Protocol, RD: Risk Difference, RR: Risk Ratio			

Für die HSM-Patienten ergab sich in beiden Studien kein Vorteil hinsichtlich der Verhinderung von MAEs durch das Telemonitoring im Vergleich zur Kontrolle. Auch führte die OAC-Steuerung durch das Telemonitoring von AF-Ereignissen nicht zu einer statistisch signifikanten Reduktion von

Schlaganfällen, systemischen Embolien oder großen Blutungen gegenüber der konventionellen OAC-Steuerung.

Abbildung 4: Meta-Analyse der ICD/CRT-D-Studien zum Endpunkt MAE



Für die ICD/CRT-D-Studien wurden MAE-Daten aus 7/8 Studien berichtet, sodass die Durchführung einer Meta-Analyse angemessen erschien.

Bei fehlender Heterogenität ($I^2=0\%$) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,02$) für das Telemonitoring im Vergleich zur herkömmlichen Nachsorge.

Die einzige Studie, bei der sich ein statistisch signifikanter Vorteil des Telemonitorings zeigte, war wieder die IN-TIME-Studie. Da auch der Tod Teil der Definition eines MAE in der IN-TIME-Studie war, wird dieser Vorteil beim kombinierten Endpunkt MAE stark vom Mortalitätsvorteil getragen: 10/63 Patienten mit MAE-Ereignissen im Telemonitoringarm und 27/90 Patienten mit MAE-Ereignissen im Kontrollarm gehen auf Ereignisse mit der Folge Tod zurück. Wenn man im Sinne einer Sensitivitätsanalyse annimmt, dass die gestorbenen Patienten nicht noch ein weiteres, nicht-tödliches MAE hatten und nur die Patienten mit nicht-tödlichen MAE-Ereignissen berücksichtigt (53 vs. 63), geht sowohl die statistische Signifikanz der Studie ($RR=0,84$ [0,60; 1,17]) als auch der Meta-Analyse ($RR=0,90$ [0,78; 1,03]; $I^2=0\%$) verloren.

Zudem fehlen Daten aus der großen CONNECT-Studie mit fast 2000 Patienten und einem vermutlich eher zugunsten der Kontrolle ausfallenden Ergebnis. Die Inzidenzraten alleine der Hospitalisierung liegen mit 0,50/Patientenjahr im Telemonitoringarm und 0,47/Patientenjahr im Kontrollarm höher im Telemonitoringarm. Aus dem Studienregistereintrag geht hervor, dass die Hospitalisierungen alle kardiovaskuläre Ursachen hatten. Dort werden 567 bzw. 508 Hospitalisierungen berichtet. Unter der Annahme, dass im Durchschnitt jede 4. Einweisung eine Einweisung über mehr als eine Nacht war (und damit nicht nur die Nachkontrolle eines (Fehl-)Alarms) und jeder Patient nur einmal eingewiesen wurde, würden sich 142/1014 vs. 127/983 Patienten⁴ mit Krankenhauseinweisung über >1 Nacht aus kardiovaskulären Gründen ergeben, was das Ergebnis der Meta-Analyse knapp nicht-signifikant werden ließe ($RR=0,91$ [0,82; 1,02], $I^2=0\%$). Wenn man annähme, dass der Anteil an >1 Nacht Krankenhauseinweisungen größer wäre, würde das das Gewicht der Studie vergrößern und den Effektschätzer weiter in Richtung 1 bewegen.

⁴ Die absoluten Raten von ca. 13%-14% wären bei dieser Annahme eher am unteren Rand der in den anderen Studien beobachteten Raten.

In der TRUST-Studie ist keine ITT-Auswertung verfügbar. Da aus dem Flussdiagramm ersichtlich ist, dass in der ausgewerteten Per-Protocolpopulation 16 Todesfälle im Telemonitoringarm vs. 5 Todesfälle im Kontrollarm nicht berücksichtigt wurden, muss der MAE-Endpunkt als hoch verzerrt angesehen werden, da Todesfälle Komponente der MAE-Definition in der TRUST-Studie waren.

Insgesamt zeigt sich das Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen wenig robust und in der TRUST-Studie hochverzerrt. Im vorhandenen Studienpoolscheint es wahrscheinlich, dass Nicht-Unterlegenheit angenommen werden kann, da auch bei Korrektur der möglichen Verzerrungen das obere Ende des Konfidenzintervalls nicht über 1,05 hinausgeht und der Effektschätzer deutlich unter 1 bleibt.

Allerdings kommt ein großes Potenzial von Publication Bias hinzu. Den in der Meta-Analyse eingeschlossenen 5111 Patienten stehen 3261 Patienten aus abgeschlossenen, unpublizierten ICD/CRT-D-Studien gegenüber, d.h. 39% der Daten aller untersuchten Patienten stehen nicht zur Verfügung.

Daher kann auch für diese Gruppe weder von einem Vorteil des Telemonitorings ausgegangen werden noch kann eine Nicht-Unterlegenheit angenommen werden.

Eine Untersuchung der potenziellen Effektmodifikatoren Intensität des Telemonitoring und verwendetes System (Biotronik oder Medtronic) wird in Abschnitt 5.6.2 präsentiert.

5.5.5 Kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen

In diesen Endpunkt gehen Ereignisse ein, die z.T. schon im Endpunkt MAE enthalten sind. Da nicht alle Komponenten eines kombinierten Endpunktes von allen gleich gewichtet werden, wurde angestrebt, auch die einzelnen Komponenten separat darzustellen.

In folgender Tabelle 13 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisungen“ dargestellt. Aus einer Autorenanfrage zu MAE konnten Daten für Krankenhauseinweisungen entnommen werden (EVOLVO).

Tabelle 13: Ergebnisse zu kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisungen

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo</i> 2012	29/248 (11,7)	32/246 (11,8)	RR=0,90 [0,56; 1,44] ^a
OEDIPE Studie <i>Halimi</i> 2008	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie <i>Borani</i> 2013	n.b.	n.b.	n.b.
Al-Khatib 2010	n.b.	n.b.	n.b.
IN-TIME Studie <i>Hindricks</i> 2014	23/333 (6,9)	27/331 (8,2)	RR=0,85 [0,50; 1,45] ^a
Osmera 2014	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie <i>Varma</i> 2010a	n.b.	n.b.	n.b.
ECOST Studie <i>Guedon-Moreau</i>	n.b.	n.b.	n.b.
EVOLVO-Studie <i>Landolina</i> 2013	Wegen HF: 17/99 ^x Wegen AF 11/99 ^x Wegen Implantat: 7/99 ^x	18/101 ^x 6/101 ^x 4/101 ^x	RR=0,96 [0,53; 1,76] ^a RR=1,87 [0,72; 4,86] ^a RR=1,79 [0,54; 5,91] ^a
CONNECT-Studie <i>Crossley</i> 2011	0,5/Patientenjahr 567 ^b	0,47/Patientenjahr 508 ^b	IRR=1,06 ^a
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	n.b.	n.b.	n.b.
a: selbst errechnet; RevMan 5.3 b: Stationäre Aufenthalte, ausschließlich kardiovaskulär bedingt, laut Registereintrag x: Unveröffentlichte Daten bzw. Daten nicht verfügbar aus Autorenanfrage IRR: Incidence Rate Ratio, RR: Risk Ratio			

Es stehen nur aus wenigen Studien Daten zur Verfügung.

Insgesamt zeigt sich kein Vorteil – weder bei HSM- noch bei ICD/CRT-D-Patienten – des Telemonitorings beim Endpunkt kardiovaskulär bedingte Krankenhauseinweisung. Auch eine Nichtunterlegenheit scheint fraglich.

5.5.6 Klinische Verschlechterung

Für den Endpunkt Klinische Verschlechterung wurden Autorenanfragen durchgeführt. Es antwortete keiner der angefragten Autoren. Insgesamt stehen lediglich Daten aus der IN-TIME Studie zur Verfügung, in der die klinische Verschlechterung als NYHA-Verschlechterung oder verschlechterte patientenberichtete globale Selbsteinschätzung operationalisiert war.

In folgender Tabelle 14 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Klinische Verschlechterung“ dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse zur klinischen Verschlechterung

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo 2012</i>	n.b.	n.b.	n.b.
OEDIPE Studie <i>Halimi 2008</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie <i>Boriani 2013</i>	n.b.	n.b.	n.b.
Al-Khatib 2010	n.b.	n.b.	n.b.
IN-TIME Studie <i>Hindricks 2014</i>	30/333 (9,0)	36/331 (10,9)	RR=0,83 [0,52; 1,31] ^a
Osmera 2014	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie <i>Varma 2010a</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ECOST Studie <i>Guedon-Moreau</i>	n.b.	n.b.	n.b.
EVOLVO-Studie <i>Landolina 2013</i>	n.b.	n.b.	n.b.
CONNECT-Studie <i>Crossley 2011</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarime gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	n.b.	n.b.	n.b.
a: selbst errechnet; RevMan 5.3			
n.b.: nicht berichtet, RR: Risk Ratio			

Es ergibt sich kein Vorteil oder Nicht-Unterlegenheit des Telemonitorings gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen in der Verzögerung der klinischen Verschlechterung.

5.5.7 Inadäquate Defibrillationsschocks

Inadäquate Schocks können bei vollem Bewusstsein auftreten und sind dann für den Patienten in der Regel sehr schmerzhaft. Darüber hinaus haben sie das Potenzial, den Patienten stark zu verunsichern. Daher wurde dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft und mit aufgenommen.

In folgender Tabelle 15 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Inadäquate Defibrillationsschocks“ dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse zu inadäquaten Defibrillationsschocks

Studie	Teleintervention n/N (%)	Kontrollintervention n/N (%)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo 2012</i>	NA		
OEDIPE Studie <i>Halimi 2008</i>	NA		
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie <i>Boriani 2013</i>	n.b.	n.b.	n.b.
Al-Khatib 2010	2/76 (3)	3/75 (4)	RR=0,66 [0,11; 3,83] ^a
IN-TIME Studie <i>Hindricks 2014</i>	n.b.	n.b.	n.b.
Osmera 2014	6/97 (6,2)	12/101 (11,9)	RR=0,52 [0,20; 1,33] ^a
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie <i>Varma 2010a</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ECOST Studie <i>Guedon-Moreau</i>	11/221 (5,0)	22/212 (10,4)	RR=0,48 [0,24; 0,96]
EVOLVO-Studie <i>Landolina 2013</i>	n.b.	n.b.	n.b.
CONNECT-Studie <i>Crossley 2011</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	NA		
a: selbst errechnet; RevMan 5.3 NA: Nicht anwendbar, n.b. nicht berichtet, RR: Risk Ratio			

Insgesamt sind aus den 8 relevanten ICD/CRT-D-Studien nur von 3 Studien Daten berichtet. In diesen 3 Studien zeigte sich zwar insgesamt ein Trend zugunsten des Telemonitorings (in der ECOST-Studie sogar ein statistisch signifikanter Vorteil), aufgrund der großen Menge fehlender Daten kann aber kein Vorteil – oder Nicht-Unterlegenheit – für das Telemonitoring hinsichtlich inadäquater Schocks abgeleitet werden.

5.5.8 Lebensqualität

Die Lebensqualitätsdaten wurden mit unterschiedlichen Instrumenten, von generischen wie dem EQ-5D bis zu krankheitsspezifischen wie dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) erhoben. Da es für die Aussagekraft der Analyse entscheidend ist, dass alle Daten der ITT-Population ausgewertet werden und erfahrungsgemäß die Rücklaufquoten von Fragebögen eher schlecht sind, wurden Daten nur extrahiert, wenn entsprechende Angaben verfügbar waren.

Valide berichtete Daten zur Lebensqualität lagen aus keiner Studie vor.

In folgender Tabelle 16 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität“ daher nur qualitativ dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse zur Lebensqualität

Studie	Teleintervention	Kontrollintervention	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo 2012</i>	Unklar (keine Rücklaufquoten)	Unklar (keine Rücklaufquoten)	n.s. (SF-36)
OEDIPE Studie <i>Halimi 2008</i>	Drop-Out >30%	Drop-Out >30%	n.s. (SF-36)
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie <i>Boriani 2013</i>	Unklar (keine Rücklaufquoten)	Unklar (keine Rücklaufquoten)	n.s. (MLHF)
Al-Khatib 2010	Unklar (keine Rücklaufquoten)	Unklar (keine Rücklaufquoten)	Nach 6M teilweise signifikant zugunsten Kontrolle (EQ-5D)
IN-TIME Studie <i>Hindricks 2014</i>	n.b.	n.b.	n.b.
Osmera 2014	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie <i>Varma 2010a</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ECOST Studie <i>Guedon-Moreau</i>	n.b.	n.b.	n.b.
EVOLVO-Studie <i>Landolina 2013</i>	Unklar (keine Rücklaufquoten)	Unklar (keine Rücklaufquoten)	P=0,026 zugunsten Teleintervention (MLHF)
CONNECT-Studie <i>Crossley 2011</i>	n.b.	n.b.	n.b.
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT	n.b.	n.b.	n.b.
EQ-5D: European QoL-Questionnaire-5 Dimensions, M: Monat, MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, n.b.: nicht berichtet, n.s.: nicht signifikant, SF-36: Short Form 36			

Die berichteten Effekte fallen z.T. zugunsten, z.T. zuungunsten des Telemonitorings aus. Insgesamt ergibt sich kein Vorteil des Telemonitorings gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen. Auch negative Effekt auf die Lebensqualität können nicht ausgeschlossen werden.

5.5.9 Ressourcennutzung: Visiten und Krankenhausaufenthalte

In folgender Tabelle 17 sind die Ergebnisse für den Endpunkt „Ressourcennutzung“ ergänzend dargestellt. Hierunter ist in erster Linie die Zahl der „In-office“-Visiten beim behandelnden Arzt zu verstehen. Die Zahl der „Televisiten“, d.h. der ohne Alarm, nach Plan des Studienprotokolls durchgeführten Kontrollen der telemetrisch übertragenen Daten, wurde nur in einer der Studien berichtet. Es waren nicht für alle Studien die Zahlen der „In-office“-Visiten alleine verfügbar; z.T. wurden z.B. lediglich die Gesamtzahlen von Visiten/Einweisungen/Notfallaufnahmen berichtet. In der folgenden Tabelle 17 sind die konkreten Arten der Visiten für die jeweilige Studie differenziert dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse zu Visiten und Krankenhausaufenthalten

Studie	Teleintervention Visiten/Patientenjahr (SD)	Kontrollintervention Visiten/Patienten-jahr (SD)	Effekt Effektmaß [95%-KI]
Herzschrittmacherstudien, ressourcenorientiert			
COMPAS-Studie <i>Mabo 2012</i>	Alle ^a : 1,04 (1,02)	1,63 (1,28)	IRR=0,64 [0,57; 0,72]
OEDIPE Studie Halimi 2008	unklar	unklar	Unklar
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert			
MORE-CARE Studie Boriani 2013	Alle ^b : 2,0 FA-in: 64 [n] A-tm: 125 [n]	3,2 186 [n] 0 [n]	IRR=0,63; p<0,001
Al-Khatib 2010 ^c	n.b.	n.b.	n.b.
IN-TIME Studie Hindricks 2014	Alle ^a : 3,13	2,86	IRR=1,09 ^d keine weiteren Angaben
Osmera 2014	Alle ^e : 4,3 (1,8) (Visiten/Patient) FA-in: 3,7 (1,4)	7,1 (3,0) 6,8 (3,0)	IRR=0,55; p<0,001
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert			
Trust Studie Varma 2010a	FA-in+A-tm (n/N): 3099/3316 (93,5) FA-in/Klinik ^f : 2,1	1354/1526 (88,7) 3,8	RR=1,05; p<0,001 IRR=0,55; p<0,001
ECOST Studie Guedon-Moreau	Alle ^e : 1,46	2,23	IRR=0,76; p<0,001
EVOLVO-Studie Landolina 2013	Alle ^b : 4,40 FA-in: 2,23 Alle ^e : 3,95 ^d	5,74 3,60 5,37 ^d	IRR=0,79 [0,71; 0,89] IRR=0,62; p<0,001 IRR=0,74 ^d , keine weiteren Angaben
CONNECT-Studie Crossley 2011	Alle ^b : 3,9	6,3	IRR=0,62 ^d , keine weiteren Angaben
ICD/CRT-D-Studien, komplexe Intervention Kopplung von Telemedizin und weiterer Intervention: Telemedizinisch, über Alarmer gesteuerte orale Antikoagulation (OAC) bei AF			
IMPACT Studie	n.b.	n.b.	n.b.
a: Alle „In-office“ Visiten; unklar, ob alle MAE-Krankenhausaufenthalte wegen Ereignis, mit erfasst sind („alle FUs“) b: Alle „In-office“ Visiten + alle Notaufnahmen mit oder ohne folgenden Krankenhausaufenthalt c: Gibt nur das Schema des Designs, nicht die tatsächlichen Visiten an d: selbst errechnet e: Alle „In-office“ Visiten ohne Notaufnahmen mit oder ohne folgenden Krankenhausaufenthalt f: Ohne End-of-trial FA-in nach 15M und vermutlich ohne Krankenhausaufenthalte wegen Ereignis AF: Vorhofflimmern, FU: Follow-Up, IRR: Incidence Rate Ratio, n.b.: nicht berichtet, OAC: Orale Antikoagulation, RR: Risk Ratio			

Insgesamt kann man festhalten, dass fast alle Studien weniger physische Visiten im Telemonitoringarm aufwiesen als im Kontrollarm. Dieser Unterschied war in allen Studien, in denen dieses Outcome berichtet wurde, statistisch signifikant. Da die Televisiten aber nicht berichtet wurden, kann über die Gesamtzahl der Visiten keine Aussage getroffen werden.

5.6 Subgruppen

5.6.1 Subgruppen der Einzelstudien

Prospektiv geplante Subgruppen wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

Es ergaben sich folgende Subgruppen post hoc aufgrund von Interaktionen (p<0,2) in einzelnen Studien:

5.6.1.1 Endpunkt MAE

In der COMPAS-Studie ergab sich für den Endpunkt MAE eine qualitative Interaktion (p=0,14) für den potenziellen Effektmodifikator linksventrikuläre Ejektionsrate (LVEF). In der Subgruppe mit LVEF >50% war der Effekt des Telemonitoring tendenziell positiv gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen, während es sich in der Subgruppe LVEF ≤50% es tendenziell umgekehrt verhielt. Da in beiden Subgruppen die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, ergeben sich keine Konsequenzen.

In der Studie IN-TIME ergab sich für den Endpunkt MAE eine quantitative Interaktion (p=0,044) für den potenziellen Effektmodifikator „AF in der Vorgeschichte“. In der Subgruppe mit AF in der

Vorgeschichte war der Effekt des Telemonitoring stärker gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen als in der Subgruppe ohne AF in der Vorgeschichte, ohne dass es zu einer Effekturnkehr kam (OR=0,34 [0,16; 0,70] vs. OR=0,80 [0,52; 1,24]). Daher ergeben sich keine Konsequenzen.

5.6.2 Subgruppen von Studien

Es war prospektiv definiert, den Einfluss des telemedizinischen Systems (operationalisiert anhand des Herstellers, hier Biotronik oder Medtronic) und der Intensität der telemedizinischen Überwachung (im folgenden Telemonitoringintensität genannt) auf die patientenrelevanten Endpunkte zu untersuchen. Da nur Subgruppen von Studien gebildet werden konnten, kam diese Analyse nur für die ICD/CRT-D-Patientengruppe in Betracht, weil nur für diese mehrere vergleichbare Studien vorlagen.

5.6.2.1 Bewertung der Studien hinsichtlich Telemonitoringintensität

Daten zur Telemonitoringintensität lagen nicht unmittelbar vor. Die in den meisten Publikationen fast ausschließlich berichtete Visitenhäufigkeit (mit oder ohne Klinikaufenthalte) ist ein ungeeigneter Parameter, da zum einen wichtige Aspekte wie Televisiten und Alarmer fehlen und zum anderen dieser Parameter z.T. wenigstens schon Ergebnis des Telemonitorings ist und sich im Verlauf der Studie erst ergibt. Es musste daher eine Maß, das die *Überwachungsintensität* abbildet gefunden werden.

Da eine potenzielle Effektmodifikation untersucht werden sollte, kam es darauf an, die Telemonitoringintensität im Vergleich zum Monitoring im Kontrollarm festzuhalten.

Es wurde folgendes Scoringssystem entwickelt:

- Gab es mehr, gleich viele oder weniger geplante Visiten (sowohl fest geplante Visiten beim Arzt [FA-in] als auch geplante Televisiten [A-tm]) im Testarm im Vergleich zum Kontrollarm? (-1: weniger; 0: gleich viele, 1: mehr)
 - Dieses Maß hält fest, wie viele Visiten insgesamt geplant und terminiert waren. Da diese Daten nicht als Ergebnis berichtet wurden, wurden die Daten des Studiendesigns (wie in Tabelle 5 hinterlegt) dazu herangezogen unter der Annahme, dass die geplanten Visiten auch im Verlauf der Studie so durchgeführt wurden. Dabei wurde kein Unterschied zwischen persönlichen Visiten und Televisiten gemacht; d.h. eine „0“ als Ergebnis ergibt sich, wenn persönliche Interim-Visiten des Kontrollarms (z.B. alle 3 Monate) durch Televisiten ersetzt wurden.
- Waren Telealarmer (und daraus folgende Kontaktierungen des Patienten durch den Behandler) [agA-TM] möglich? (0: nein, 1: ja)
 - Diese Möglichkeit wird als wichtige Komponente der Möglichkeit gesehen, schneller auf bestimmte Ereignisse zu reagieren und damit das Outcome zu beeinflussen.
- Wurden Patienten auch im Kontrollarm vom Implantat alarmiert? (0: ja, 1: nein⁵)
 - Bestimmte Implantate erlauben das Aussenden akustischer Signale bei denselben Ereignissen (oder Teilmengen davon), die auch telemetrisch übertragen und dem

⁵ „1“ nur, wenn zutreffend und auch „agA-TM möglich=1“; sonst „0“

Behandler zeitnah verfügbar gemacht werden. Insofern hat die Alarmierung des Patienten selbst das Potenzial, Telealarmeffekte weitgehend aufzuheben. Dieser Punkt wurde dennoch separat bewertet und nicht in einem „Alarmmöglichkeits-Item“ zusammengefasst, weil zum einen die Alarmer unterschiedliche Qualität haben, wenn sie vom Arzt oder vom Patienten beurteilt werden, zum anderen nicht immer klar war, ob wirklich alle insbesondere der klinischen Alarmmöglichkeiten, die telemetrisch verfügbar gemacht wurden, auch vom Implantat selbst ausgesendet werden konnten oder nur Teilmengen davon.

Die unterschiedliche Qualität der Alarmer „Tele“ vs. „Implantat“ liegt z.B. darin, dass der Arzt sofort zusätzliche Daten bei einem Tele-Alarm verfügbar hat, oder dass der Patient einen Alarm nicht wahrnimmt oder falsch interpretiert⁶.

- Sonstiges? (0,5: ja, positiv, 0: nein, -0,5: ja, negativ)
 - Hier wurden weitere Aspekte erfasst, die die Patientenbetreuung im Telemonitoringarm weiter beeinflussen, z.B. etwas wie das parallel arbeitende Backup-Team in der Analyse der Telemonitoring-Daten (d.h. ein Vieraugenprinzip für alle übertragenen Daten) wie in der IN-TIME-Studie (positiv) oder ein gehäuftes Versagen der Datenübertragung (negativ; extrahiert in Tabelle 18, unten)

Tabelle 18: Qualitative Beschreibung des Datentransmissionserfolges

Studie	Datentransmissionsbeschreibung	Beurteilung ^a
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert		
MORE-CARE Studie Boriani 2013	Of the 166 alerts in the RM group, 144 (87%) were successfully transmitted; 22 alerts (13%) in the RM group not successfully transmitted because the patient was admitted to hospital before transmission (11 cases), the monitor was not set up (8 cases), there were connection problems with the telephone line (2 cases), and the patient was not at home (1 case)	gut
Al-Khatib 2010	6 patients (7.9%) failed to transmit data at 3 months, 1 (1.3%) patient failed to transmit data at 6 months, and 2 (2.6%) patients failed to transmit data at 9 months	gut
IN-TIME Studie Hindricks 2014	“Out of 333 participants allocated to RM group, 3 had poor transmission rate” “Most frequent observation: short gaps in data transmission due to patients who were absent from home for 3 or more consecutive days did not usually take along the patient device that relayed data to the central monitoring unit and investigation sites. Taking all telemonitored patients together, transmissions occurred on 85% of days per patientyear”	gut
Osmera 2014	n.b.	-
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert		
Trust Studie Varma 2010a	“Daily RM transmissions were received in 315,795 of a potential 363,450 days (87%) 22 of 2,275 (0.97%) scheduled remoted checks failed”	gut
ECOST Studie Guedon-Moreau	n.b.	-
EVOLVO-Studie Landolina 2013	„In 57 [von 571 “Alerts” alleine] events that occurred in 36 patients in the remote arm, the time from the alert to the transmission exceeded 3 days (e.g., patient not at home, monitor accidentally unplugged) In 36 of these events, transmission was subsequently carried out successfully; in the remaining 21 cases, the patient presented to the hospital before data transmission.”	gut
CONNECT-Studie Crossley 2011	“575 clinical events in RM arm; of these events, 329 triggered an automatic clinician alert; 246 clinical events did not trigger automatic clinician alerts because the alert was programmed off (7%) or the alert was not reset after being previously triggered (93%). 180 automated clinician alerts (55%) resulted in a successful transmission to the CareLink network; automatic clinician alerts were triggered but not successfully transmitted for 149 (45%) clinical events, mainly because the home monitor was not set up and initiated to send but transmissions”	Weniger gut
a: „Gut“: ≥75% erfolgreiche Datenübertragung wie berichtet; „Weniger gut“: <75%erfolgreiche Datenübertragung wie berichtet		

⁶ Dies scheint durchaus ein Problem zu sein, was Biotronik nach eigener Auskunft dazu bewogen hat, einen Implantatalarm generell nicht anzubieten.

Daraus ergibt sich, dass je höher die Punktzahl ist, der Aufwand im Telemonitoringarm im Vergleich zum Kontrollarm umso höher war.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Telemonitoringintensität im Vergleich zur Kontrolle

Studie	FA-in+A-tm	agA-TM	agA-Pat	Rate erfolgreicher Datentransmission ^a	Sonstiges	Summe
ICD/CRT-D-Studien, outcome-orientiert						
MORE-CARE Studie Boriani 2013	0	1	0,5*	Gut	0	1,5
Al-Khatib 2010	0	0	0	Gut	0	0
IN-TIME Studie Hindricks 2014	1	1	1	Gut	0,5 ^b	3,5
Osmera 2014	1	1	0,65**	n.b.	0	2,65
ICD/CRT-D-Studien, ressourcenorientiert						
Trust Studie Varma 2010a	0	1	1	Gut	0	2
ECOST Studie Guedon-Moreau	1	1	1	n.b.	0	1
EVOLVO-Studie Landolina 2013	0	1	0	Gut	0	1
CONNECT-Studie Crossley 2011	0	1	0,5*	Weniger gut	-0,5 ^c	1

a: „Gut“: ≥75% erfolgreiche Datenübertragung wie berichtet; „Weniger gut“: <75%erfolgreiche Datenübertragung wie berichtet
b: Zusätzlich im Telemonitoringarm: Back-Up durch Spezialisten eines Herzzentrums
c: Häufiges Versagen der Datentransmission (<75% erfolgreiche Transmissionen)
* Lediglich technische Alarmer durch das Implantat selbst
** 35% der Patienten im Kontrollarm hatten Implantate, die Alarmer auslösten
AF: Vorhofflimmern, agA-Pat.: Möglichkeit einer alarmgetriebenen Visite beim Arzt durch den Patienten nach Alarmen des Implantates, agA-TM: Möglichkeit nach telemedizinischen Alarmen, durch den Arzt veranlasste Visite beim Arzt, AT: Vorhoffibrillation, A-tm: telemedizinische „Visite“ durch den Arzt, FA-in: Fester Termin Visite beim Arzt

Es muss betont werden, dass dieser ad hoc Score unsicher ist und möglicherweise das Konstrukt „Betreuungsintensität“ nicht völlig korrekt erfasst, z.B. weil die Gewichtung der einzelnen Aspekte nicht proportioniert ist. Daher kann er ausschließlich explorativ verstanden werden. Er ist daher auch nicht geeignet, eine ordinalskalierte oder gar kardinalskalierte (Rang-)Ordnung zwischen den Studien anzuzeigen und wurde aufgrund dessen nicht als unabhängige Variabel bei einer Meta-Regressionsrechnung verwendet. Der Score wurde verwendet, um in nachvollziehbarer Form eine Trennung der Studien in 2 Subgruppen von „intensiver“ vs. „weniger intensiv“ monitorierten Patienten (im Vergleich zur Kontrolle) vorzunehmen. Der Median des Scores wurde als Schwellenwert für die Zuteilung der Studien in die entsprechenden Subgruppen benutzt.

Überdies zeigt der Score auch nicht an, ob das Monitoring im Telemonitoringarm intensiver oder weniger intensiv als in der Kontrolle war. Er zeigt lediglich an, ob das Telemonitoring in der einen Studie intensiver im Vergleich zur Kontrolle war als in einer anderen.

Im Median erreichten die ICD/CRT-D-Studien 1,25 Punkte; Studien mit Score-Werten von ≤1,25 wurden in die „weniger intensive“, Studien mit Score-werten >1,25 in die „intensivere“ Subgruppe eingeteilt.

5.6.2.2 Ergebnisse für die Subgruppen

5.6.2.2.1 Telemonitoringintensität

Unterteilt man die ICD/CRT-D-Studien in solche, in denen das Telemonitoring weniger anders war als im Kontrollarm und solche in denen es eher intensiver war anhand des Medianschnittpunktes des „Intensitätsscore“ (s.o.), ergab sich sowohl für den Endpunkt Gesamtmortalität als auch für den Endpunkt MAE ein im Trend besseres Resultat für das Telemonitoring im Vergleich zur Kontrolle bei

intensiverem Telemonitoring als bei weniger intensivem Telemonitoring. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind allerdings gering (Mortalität: RR=0,86 [0,50; 1,46] bzw. RR=1,02 [0,77; 1,34]; MAE: RR=0,83 [0,68; 1,01] bzw. RR=0,89 [0,75; 1,06]); die Interaktionstests waren statistisch nicht signifikant ($I^2=0\%$; $p=0,58$ bzw. $I^2=0\%$; $p=0,58$). Auch hier sind die Ergebnisse stark von der IN-TIME-Studie determiniert: Nimmt man diese aus der Meta-Analyse heraus, verschwindet die Heterogenität innerhalb der intensiven Subgruppe (Endpunkt Mortalität) als auch der Trend zu leicht besseren Ergebnissen in der intensiven Subgruppe und kehrt numerisch sogar um; die Interaktionen bleiben statistisch nicht signifikant ($p=0,85$ bzw. $p=0,62$).

Abbildung 5: Meta-Analysen zu den Subgruppen zur Telemonitoringintensität: EP Mortalität

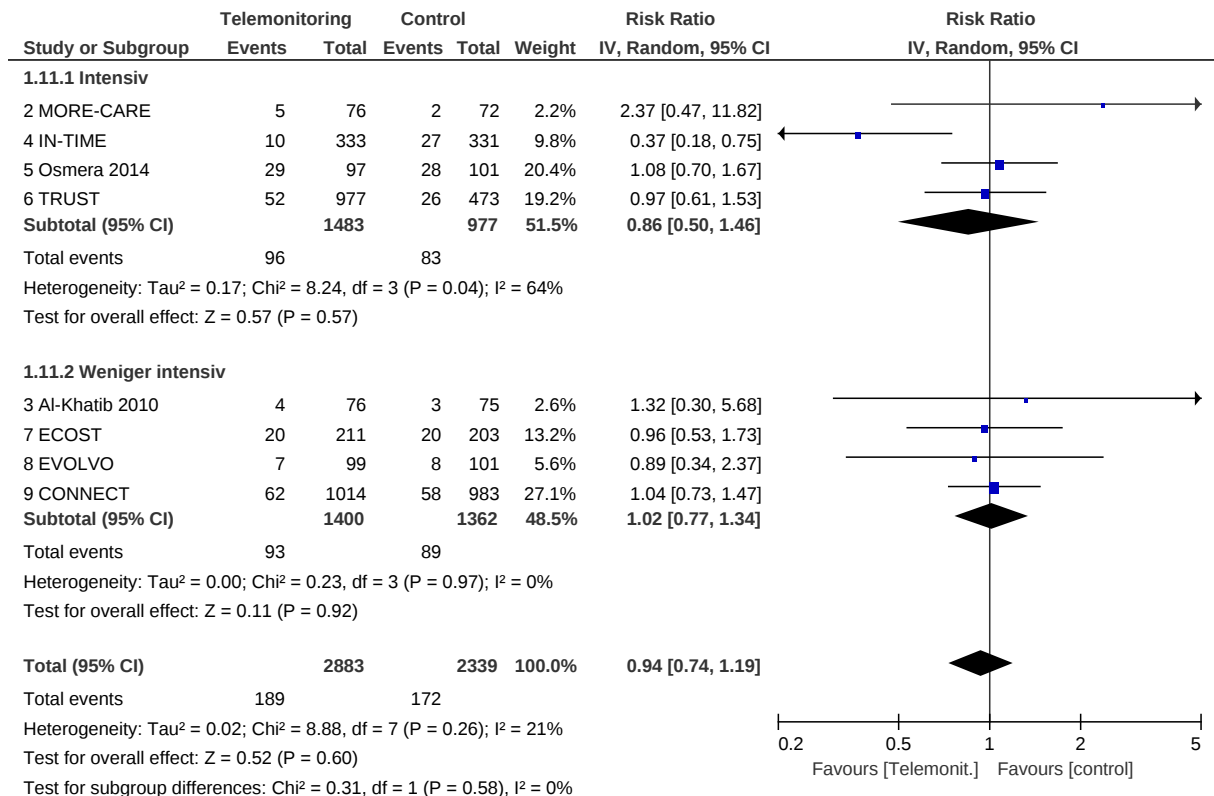
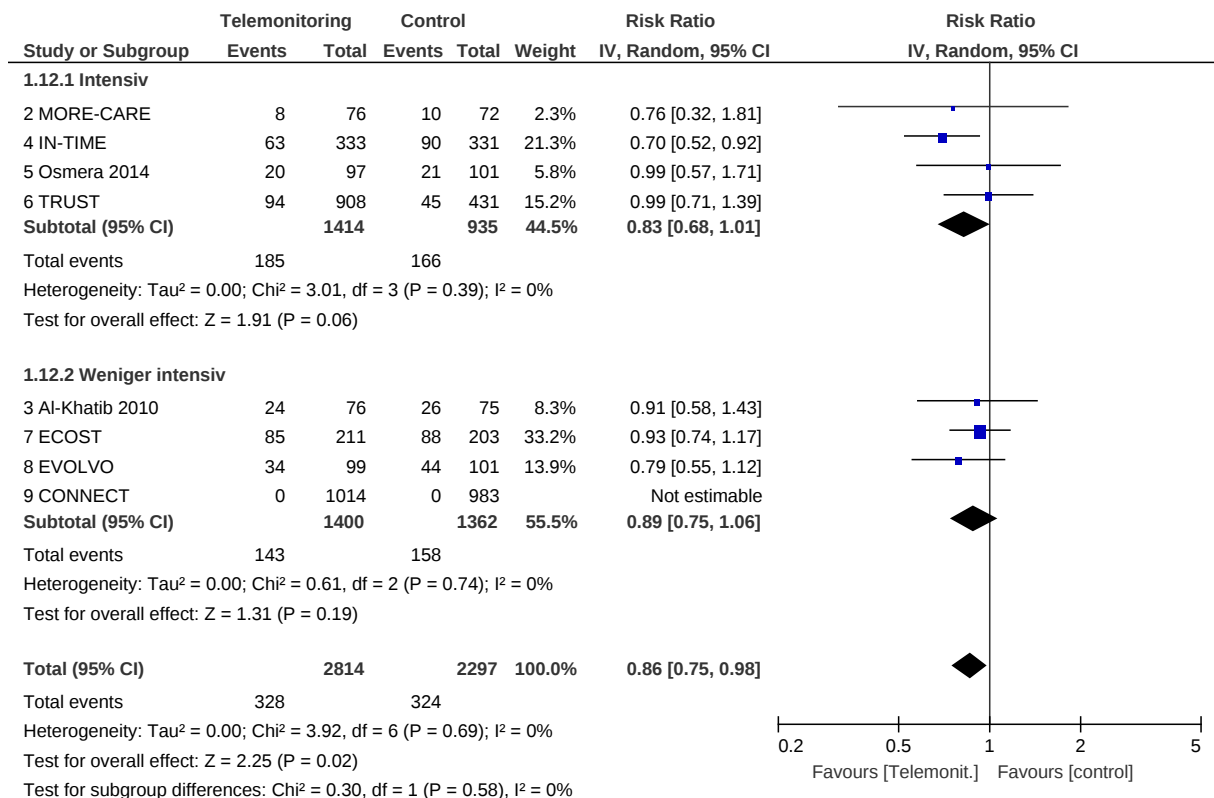


Abbildung 6: Meta-Analysen zu den Subgruppen zur Telemonitoringintensität: EP MAE



5.6.2.2.2 Hersteller

Ein weiteres Differenzierungskriterium, das Unterschiede erzeugen könnte, ist das System und die damit verbundenen Unterschiede in der Art der Daten, die diese erzeugen können. Ein qualitativer Unterschied zwischen den beiden einzigen hier vertretenen Herstellern Biotronik und Medtronic ist die Fähigkeit von Medtronicsystemen, die thorakale Impedanz als Marker für eine Lungenstauung/-ödem (Ansammlung von Flüssigkeit in der Lunge) zu messen („OptiVol“), was (u.a.) schon vorsymptomatisch die Gefahr einer Dekompensation anzeigen soll und auch mit einem Alarm versehen ist. Viele Alarmer von Medtronicsystemen waren, wo berichtet, durchaus auch OptiVol-Alarmer.

Die Unterscheidung „intensiv“/„weniger intensiv“ ist bis auf 2 Studien deckungsgleich mit der Unterscheidung „Biotronik“/„Medtronic“ ist. Lediglich eine Medtronic-Studie gehört der „intensiven“ Subgruppe an (3 der „weniger intensiven“), und umgekehrt gehört 1 von 4 Biotronik-Studien der „weniger intensiven“ Subgruppe an.

Eine Aussage, ob die Trends eher etwas mit der Betreuungsintensität zu tun haben und/oder mit der anderen Technologie, ist daher nicht möglich.

Für beide Endpunkte ergab sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem Ergebnis und dem Hersteller (Mortalität: $I^2 = 0\%$, $p = 0,34$ bzw. MAE: $I^2 = 0\%$, $p = 0,73$), und die Effektunterschiede sind uneinheitlich (Mortalität: Biotronik kleinerer Effektschätzer, MAE: Medtronic kleinerer Effektschätzer). Auch hier führt der Ausschluss der IN-TIME-Studie zu ungünstigeren Ergebnissen für Biotronik, ohne dass eine statistisch signifikante Interaktion entstehen würde (Mortalität: $I^2 = 0\%$, $p = 0,81$ bzw. MAE: $I^2 = 0\%$, $p = 0,38$).

Abbildung 7: Meta-Analysen zu den Subgruppen zu den Herstellern: EP Mortalität

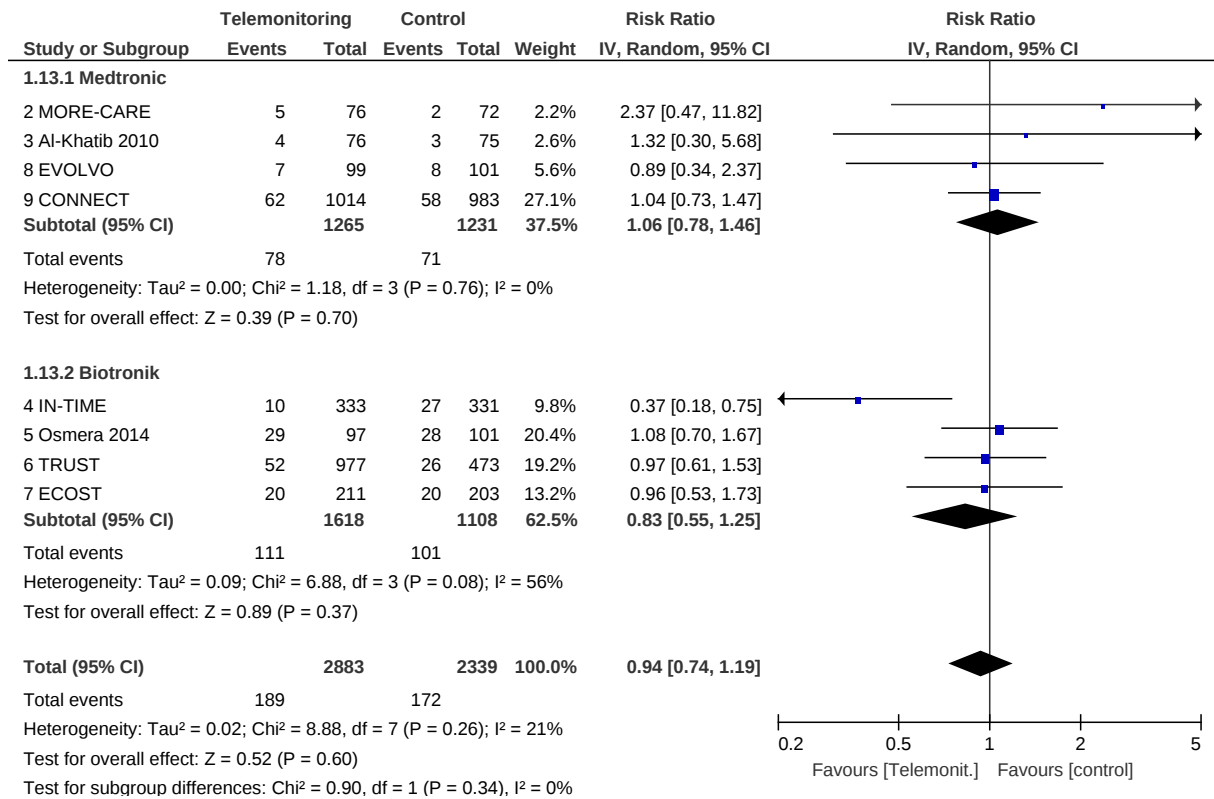
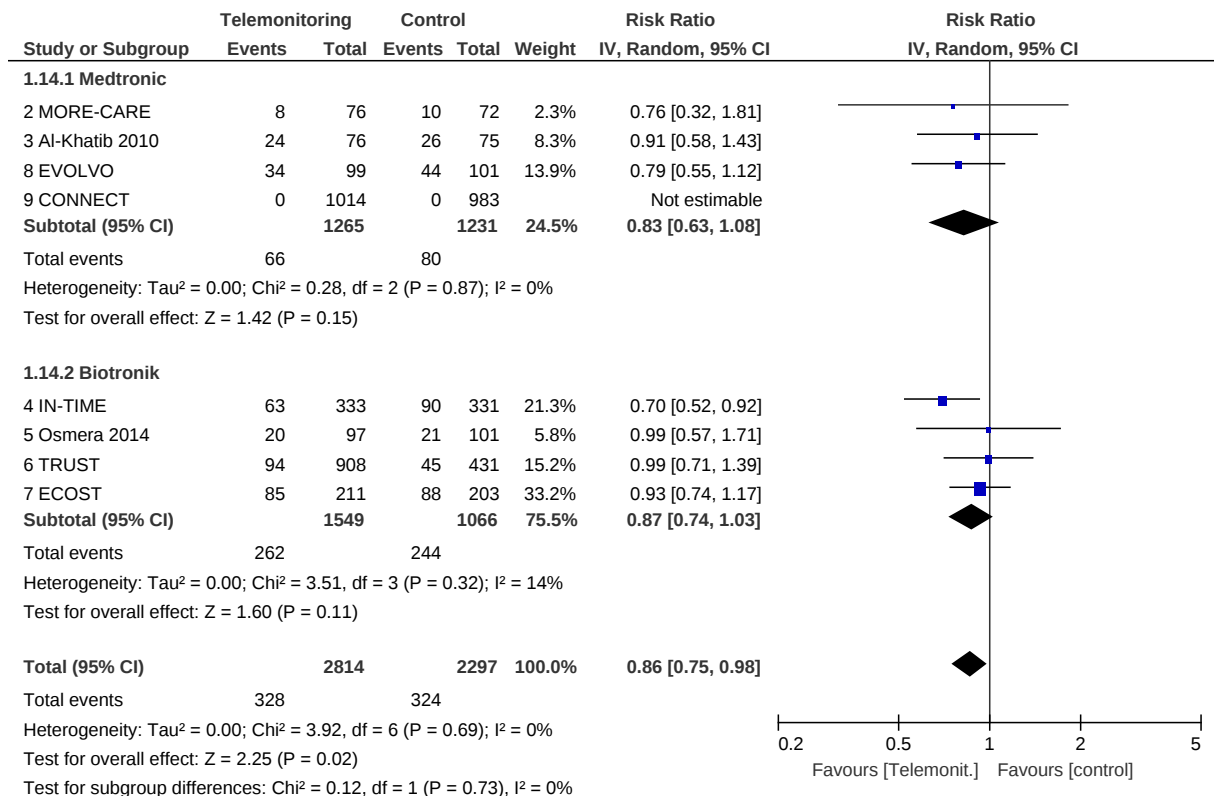


Abbildung 8: Meta-Analysen zu den Subgruppen zu den Herstellern: EP MAE



Insgesamt zeigen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den Subgruppen mit sehr weiter Überlappung der Konfidenzintervalle. Fehlende Vorteile der einen oder anderen Strategie hinsichtlich der beiden wesentlichen klinischen Endpunkte sind also eher nicht auf Unterschiede in der Telemonitoringintensität zurückzuführen – bei aller gebotenen Vorsicht, die man aufgrund der sehr unsicheren Datenlage der Erfassung der Telemonitoringintensität bei diesem Befund anwenden muss.

5.6.2.2.3 Indikatoren für die Krankheitsschwere: NYHA und LVEF

Um zumindest einen Hinweis zu erhalten, ob neben der Telemonitoringintensität und dem Hersteller auch prognostische Patienteneigenschaften Effektmodifikatoren sein könnten, wurden die Studien anhand des Schweregrades der Erkrankung analysiert. Als Indikatoren der Krankheitsschwere wurden die Studien gemäß des Medians der NYHA-Klasse bei Einschluss in die Studie und gemäß des Medians der mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in 2 Subgruppen unterteilt. Da hierbei von Gruppenwerten auf individuelle Werte geschlossen wird, besteht die Gefahr des ökologischen Bias; entsprechend vorsichtig sind die entsprechenden Subgruppenergebnisse zu interpretieren.

Es zeigte sich keine Interaktion zwischen Effekt und potenziellem Effektmodifikator für keinen der beiden Effektmodifikatoren und für keinen der beiden Endpunkte Mortalität und MAE. (Die Darstellung in Abbildung 9 und Abbildung 10 beschränkt sich auf den Endpunkt Mortalität, weil für diesen aus allen Studien Daten berichtet wurden.)

Da die IN-TIME-Studie für beide potenzielle Effektmodifikatoren zur Subgruppe von Studien mit kardial stärker kompromittierten Patienten gehörte (NYHA III und LVEF <28,85%), war die Heterogenität innerhalb dieser Subgruppen hoch ($I^2=75\%$ bzw. $I^2=60\%$), andererseits verschwand diese, wenn man die IN-TIME-Studie ausschloss, genauso wie der numerische „Vorteil“ anhand des Punktschätzers mit einem besseren Outcome des Telemonitorings im Vergleich zur Kontrolle in der Subgruppe mit den kardial stärker kompromittierten Patienten im Vergleich zu denen mit den weniger geschädigten.

Abbildung 9: Meta-Analysen zu den Subgruppen NYHA-Median-Unterschiede: EP Mortalität

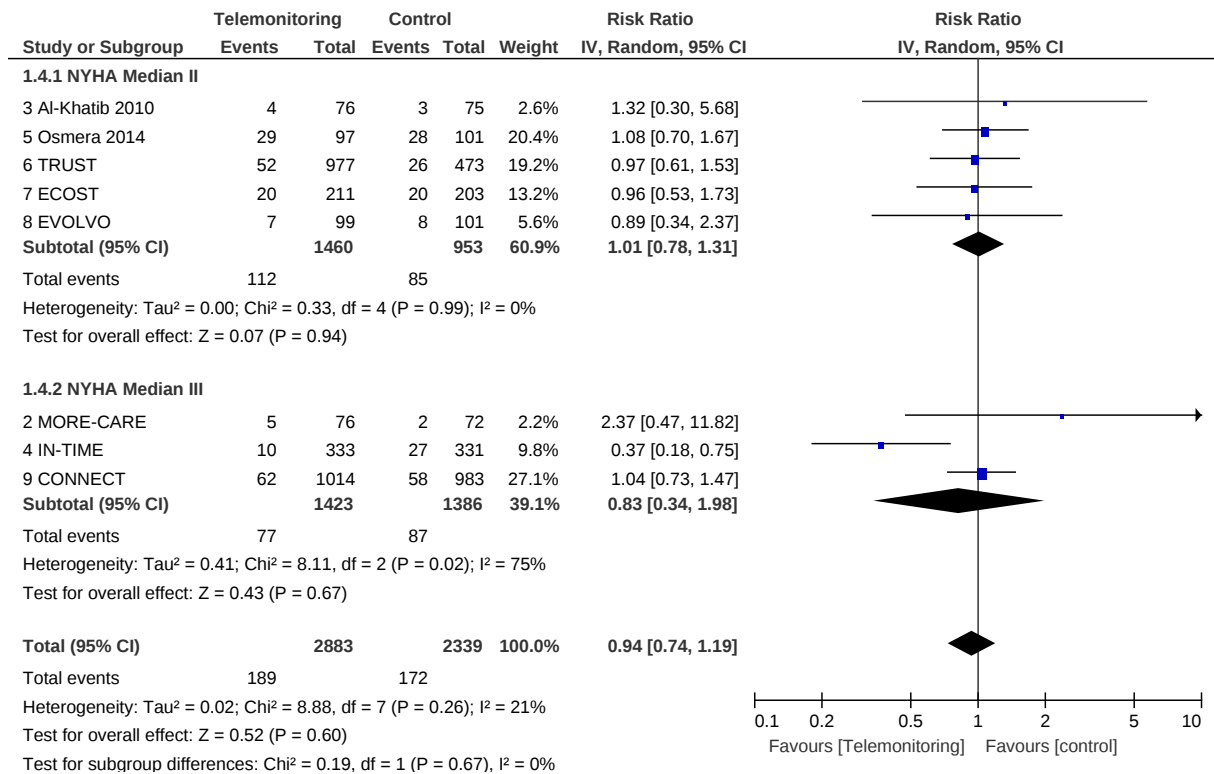
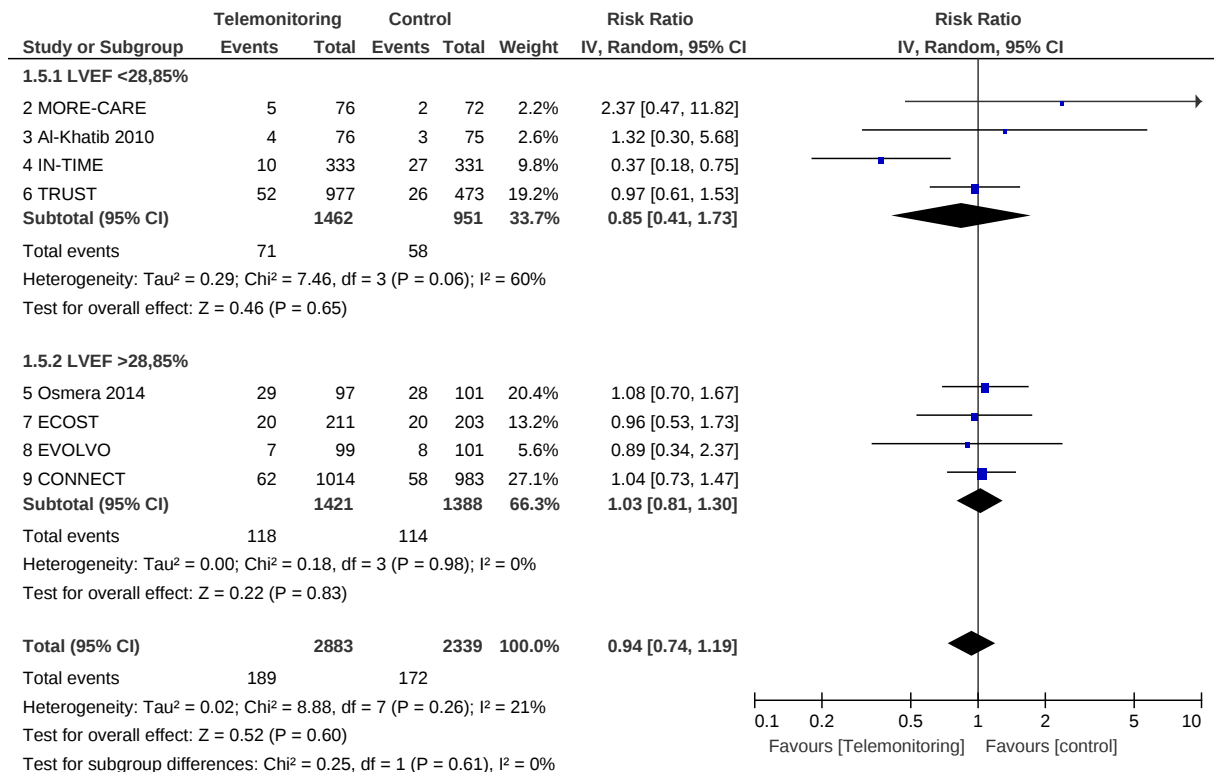


Abbildung 10: Meta-Analysen zu den Subgruppen LVEF-Unterschiede: EP Mortalität



6 Diskussion

Insgesamt konnten bei der durchgeführten Nutzenbewertung für das Telemonitoring/die Telenachsorge keine Vorteile gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen der Überwachung und Nachsorge von Patienten mit implantiertem kardiologischem Aggregat festgestellt werden. Einzig für den Endpunkt MAE ergab sich ein statistisch gerade signifikanter Vorteil in der Meta-Analyse der ICD/CRT-D-Studien ($p=0,02$), der allerdings von einer einzigen Studie (IN-TIME) abhing, die eine Ausnahmestellung innerhalb der ICD/CRT-D-Studien einnimmt, da sie die Einzige ist, die überhaupt statistisch signifikante Vorteile des Telemonitorings bei patientenrelevanten Endpunkten gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen zeigte. Sie ist auch die einzige Studie, die auf Überlegenheit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ausgelegt war (Primärer Endpunkt: absolute 10%-ige Differenz [20% statt 30% in der Kontrollgruppe] des Anteils an Patienten mit verschlechtertem Packer-Score), und im Vorgehen entsprechende Maßnahmen ergriff: Die IN-TIME-Studie erreichte im hier entwickelten „Telemonitoringintensitäts-Score“ den höchsten Wert, d.h. im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden viele Maßnahmen ergriffen, die ein frühzeitigeres und korrektes Reagieren ermöglichte (mindestens wöchentliche Televisite, zusätzliches parallel arbeitendes Back-Up für die betreuenden Ärzte durch ein Spezialistenteam, d.h. ein Vieraugenprinzip für alle übertragenen Daten, Tele-Alarme für alle klinisch und technisch programmierten Ereignisse schnell verfügbar, keine entsprechenden Gerätealarme für den Patienten in der Kontrollgruppe). Die engmaschige Überwachung der telemonitorierten Patienten der IN-TIME-Studie wird daran deutlich, dass der mit Abstand häufigste Alarm (241/333 Patienten), der auch zu einem Patientenkontakt führte (174/333 Patienten), die Abwesenheit der Datenübertragung für mehr als 3 Tage war.

Der statistisch signifikante Vorteil in der Meta-Analyse des Endpunktes MAE geht letztlich auf die IN-TIME-Studie, und in dieser auf den Unterschied für den Endpunkt Mortalität (Todesfälle waren Bestandteil des Kombinationsendpunktes MAE), zurück. Letztlich hängt der Vorteil des Telemonitorings also an den 10 vs. 27 Todesfallereignissen der IN-TIME-Studie. Da das Verzerrungspotenzial aller Studien, auch der sicherlich so sorgfältig wie möglich (und besser als alle anderen Studien) durchgeführten IN-TIME-Studie, letztlich aufgrund der ausgeprägten Möglichkeit eines Performance-Bias bei unverblindeten Behandlern als hoch einzustufen ist, bleibt abzuwarten, ob das vielversprechende, aber singuläre Ergebnis der IN-TIME-Studie zu replizieren ist.

Hinsichtlich des Endpunktes MAE ist generell zu beachten, dass er teilweise Ereignisse des Endpunktes Mortalität nochmals mit erfasst, insofern nicht unabhängig von diesem ist. Dies ist aber nicht bei allen Operationalisierungen der Fall, und auch andere Komponenten wie die klinische Verschlechterung sind nicht in allen Studien Komponente der MAE, sodass die Ergebnisse auch aus dieser Perspektive vorsichtig zu interpretieren sind, zumal aus einer Studie (CONNECT) im Sinne einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ohnehin Daten fehlen. Möglicherweise handelt es sich dabei um Daten, die keinen Vorteil des Telemonitorings zeigen würden.

In den Subgruppenanalysen konnte kein Faktor ausgemacht werden, der über alle Studien eine Effektmodifikation zeigen würde. Insbesondere die Telemonitoringintensität zeigt zwar numerisch leicht „bessere“ Punktschätzer für das Telemonitoring, allerdings sind diese Unterschiede weit von einer statistisch signifikanten Interaktion entfernt. Die Effektunterschiede aller Studien sind – mit Ausnahme der IN-TIME-Studie – allerdings sehr gering. Es könnte daher sein, dass die Wahl des Schwellenwertes – des selbst adhoc eingeführten und damit unsicheren „Telemonitoringintensitäts-

Scores“ – als Median dieses Scores aller 8 ICD/CRT-D Studien die Sache nicht trifft: Möglicherweise muss die Intensität des Monitorings sehr hoch sein, um Vorteile gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen aufzeigen zu können, und die Schwelle zur Unterteilung in die beiden Subgruppen hätte zwischen der IN-TIME-Studie und den 7 anderen liegen müssen. Für diese Interpretation der Sonderstellung der IN-TIME-Studie spricht, dass – bei allen Einschränkungen der Sicherheit der Interpretierbarkeit der zusätzlichen Subgruppenanalysen – kein anderer Faktor, insbesondere kein klinischer Indikator für die Krankheitsschwere wie die NYHA-Klassifikation oder die LVEF, identifiziert werden konnte, der Unterschiede zwischen den Studien erklären könnte. Auch das verwendete System (Biotronik oder Medtronic), wie das jüngst erschienene systematische Review von Parthiban 2015 [24] nahelegt, kommt nach den Analysen hier nicht infrage⁷.

Dieser Befund eines fehlenden Nutzens auch bei intensiverem Telemonitoring – es muss betont werden, dass alle Studien bis auf Al-Khatib 2010 wirkliche *Telemonitoring*- und nicht reine *Telenachsorge*studien waren, wo zumindest die Telealarmmöglichkeit über die reine Telenachsorge hinausgingen – überrascht, insbesondere auch, wenn man berücksichtigt, dass es auch hinsichtlich der Menge verfügbarer Daten (und nicht nur hinsichtlich der Geschwindigkeit der Verfügbarmachung) aufgrund von Speicherbegrenzungen der Aggregate Unterschiede zwischen dem Telemonitoring und dem Kontrollarm zugunsten des Telemonitorings geben könnte, insbesondere bei längeren Intervallen zwischen den Visiten und/oder vielen Ereignissen. Mögliche Ursachen wären eine hohe Ausfallrate an telemetrisch übertragenen Daten, ein großer Einfluss der auch in den hier eingeschlossenen Studien vorhandenen Verzögerungen zwischen Ereignis und Ankunft der Ereignismeldung beim Behandler (die meist mehr als 1 Tag betrug), eine mangelhaftes Training der Behandler mit der neuen Intervention „Telemedizin“ und damit einer hohen Rate an ausbleibenden oder falschen Entscheidungen (die ja die eigentlichen Effektoren hinsichtlich der hier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte sind), oder ein geringes Maß an Zusatzinformation durch die telemetrische Übertragung, weil im Hinblick auf die hier betrachteten Endpunkte gar nicht so viele asymptomatische, aber endpunktrelevante Ereignisse auftraten, die ohnehin einen durch den Patienten ausgelösten Arztkontakt erzeugt hätten – auch im Kontrollarm.

Die erfolglose Datenübertragung scheidet als Erklärung hier wohl aus, da bis auf eine Studie diese weitgehend erfolgreich war. Allerdings kann die Befundlage, dass in der besonders intensiv monitorierten IN-TIME-Studie die Hauptursache für Alarmer die Unerreichbarkeit des Patienten war, darauf hindeuten, dass die Flexibilität der Systeme (es muss immer ein Interface zwischen Aggregat und Arzt vom Patienten mitgenommen werden) noch nicht hinreichend ist, um den Großteil der relevanten Ereignisse (schnell genug) zu erfassen.

Die berichteten, hier nicht extrahierten Daten zu den Surrogatparametern könnten zur weiteren Hypothesenbildung noch etwas hergeben, sind allerdings für die Schlussfolgerungen für hier nicht relevant.

⁷ Die Diskrepanz zu Parthiban 2015 [24] ergibt sich daraus, dass Parthiban eine Biotronik-Studie, die immerhin mit 20,4% Gewicht in die Meta-Analyse der Biotronik-Studien einfließt (Mortalität), nicht eingeschlossen hat [23], und zum anderen bei der TRUST-Studie die irreführende Per Protocol-Auswertung der Publikation Varma 2010a [28] verwendet, die deutlich günstigere Ergebnisse für das Telemonitoring zeigt als die ITT-Analyse des Registereintrags.

6.1 Publication Bias

Sinnvoll werden diese Untersuchungen letztlich aber auch nur dann, wenn der große Anteil an abgeschlossenen und abgebrochenen Studien publiziert ist. Sowohl für die HSM als auch für die ICD/CRT-D-Studien sind erhebliche Teile der Evidenz aus RCT nicht verfügbar – ja es gibt sogar Hinweise auf selektives Publizieren positiver Ergebnisse in Abstractform (EVATEL, zu der patientenrelevant Endpunkte erhoben, aber lediglich weniger wichtige und positive publiziert worden zu sein scheinen⁸).

Bezüglich der HSM stehen den 2 publizierten Studien COMPAS und OEDIPE mit insgesamt 917 Patienten 2 weitere abgeschlossene (1) bzw. abgebrochene (1; Rekrutierung 2009 gestoppt) mit insgesamt 625 Patienten gegenüber. Mithin sind mindestens⁹ 41% der vorhandenen RCT-Evidenz zum Telemonitoring bei HSM nicht publiziert. Da zwar kein Vorteil des Telemonitorings gezeigt werden konnte, aber auch nicht gesichert ist, dass kein geringerer Nutzen vorliegt, bleibt die Publikation der fehlenden Evidenz hochrelevant.

Den 8 ausgewerteten ICD/CRT-D-Studien mit 5222 Patienten stehen 6 abgeschlossene Studien mit 3261 Patienten¹⁰ und 2 abgebrochene mit 410 Patienten gegenüber. Mithin sind mindestens⁹ 38% (sicher abgeschlossene) bzw. mindestens⁹ 41% (abgeschlossene und abgebrochene) der verfügbaren Evidenz nicht verfügbar.

Darüber hinaus sind noch 3 laufende HSM-Studien (mit 1654 Patienten, darunter 1 große Studie mit 1364 Patienten für August 2015 als beendet angekündigt) und 7 laufende ICD/CRT-D-Studien mit 4548 Patienten, ebenfalls z.T. bald als beendet angekündigt, zu erwarten.

Auch aus dieser Perspektive kann der mit den publizierten Daten gezeigte, allerdings wenig robuste und im Wesentlichen von einer Studie abhängende MAE-Vorteil der ICD/CRT-D-Studien nicht als Nutzen- oder auch Nichtunterlegenheitsbeleg herangezogen werden.

6.2 Weitere Aspekte

Im schon erwähnten Review Parthiban 2015 [24] wird auch der Endpunkt „Hospitalisierung“ berichtet. Allerdings scheint diese Bezeichnung etwas irreführend, weil zumindest für manche Studien damit keine Einweisungen im Sinne eines MAE gemeint zu sein scheinen sondern auch schlichte Kontrollvisiten. Z.B. in der TRUST-Studie [28] sind die MAE separat zum Endpunkt Hospitalisierung berichtet; der Endpunkt Hospitalisierungen (und der Unterschied zwischen den Gruppen, der der einzige statistisch signifikante einer Studie nach Parthiban 2015 [24] war) meint auch „In-office“-Visiten als Folge von Televisiten (A-tm). Da nicht jeder Televisite eine echte Visite folgen musste, und die vorab verabredeten Kontrollvisiten (FA-in) im Testarm geringer war, war die Gesamtzahl an „In-office“-Visiten im Telemonitoringarm niedriger als im Kontrollarm.

⁸ Abgeleitet aus Parthiban 2015 [24], der diese Studie auf Basis des Abstracts einschloss, aber keine Ergebnisse zu Mortalität o.ä. berichtete sondern lediglich zu inadäquaten Schocks und der Rate an „In-office“-Visiten, obwohl MAE der primäre Endpunkt, Mortalität und die anderen Komponenten des MAE sekundäre Endpunkte laut Registereintrag waren.

⁹ Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere unpublizierte Studien existieren, die auch nicht in einem Register registriert sind.

¹⁰ Die Phase 2 der hier eingeschlossenen MORE-CARE-Studie mit ca. 750 Patienten, die im April 2015 beendet wurde, ist hier noch nicht einmal berücksichtigt

Die CONNECT-Studie als größter ICD/CRT-D-Studie mit 1997 Patienten müsste nach der Publikation, wenn man sie von den berichteten und nicht geplanten Endpunkten her betrachtet, eigentlich ausgeschlossen werden. Außer dem Berichten zweier p-Werte (für die ICD- und CRT-D-Strata) für den Gruppenunterschied bei der Mortalität – man weiß aus der Publikation nicht wie viele Patienten überhaupt gestorben sind und welcher Gruppe diese angehörten. Auch werden keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte berichtet. Lediglich dem Registereintrag waren wenigstens die konkreten Mortalitätsdaten zu entnehmen. Es bleibt also unklar, ob es nicht trotz höheren Ressourceneinsatzes (gemessen an den Gesamtvisiten) bei der in der Studie angewendeten Behandlungsstrategie zu einem fehlenden Nutzen oder gar Schaden bezogen auf andere patientenrelevante Endpunkte kam. Eine Erklärung für ein möglicherweise schlechteres Ergebnis könnte die schlechte Datentransmissionsrate sein.

Inwiefern die Verringerung der persönlichen Visiten durch das Telemonitoring wie festgestellt einen Vorteil darstellt, ist offen. Aus Patientensicht könnte dies wenigstens angenehmer sein, insbesondere wenn das Sicherheitsgefühl durch die Tele-Überwachung vielleicht sogar gesteigert werden kann. Auf der anderen Seite ist es vorstellbar, dass Patienten den persönlichen Arztbesuch und damit den direkten Kontakt zum Arzt vermissen. Leider lassen die Lebensqualitätsdaten, in denen sich ein solcher potenzieller Vorteil abbilden könnte, mangels Qualität keine Aussagen zu. Aus wirtschaftlicher Sicht ist dieses Maß alleine irrelevant, und die anderen Maßnahmen wie die Televisiten und Kosten für die Aufrechterhaltung der Möglichkeit alarmgetriebene Visiten zeitnah zu vereinbaren eingerechnet werden müssen. Nur in einer Studie sind tatsächlich Visiten eingespart worden, und man hat sich auf die Alarmer allein verlassen (ECOST); in allen anderen Studien gab es mindestens genauso viele Visiten. Es ist also wahrscheinlich, dass die Kosten für den Telearm in fast allen Studien höher waren als im Kontrollarm – ohne dass sich dies in einem Vorteil niederschlagen würde.

7 Fazit/Empfehlungen

7.1 Fazit

Insgesamt zeigte das Telemonitoring weder bei HSM noch bei ICD/CRT-D einen Zusatznutzen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zum herkömmlichen Vorgehen ohne Einsatz der Telemedizin. Allein hinsichtlich der MAE kann basierend auf den publizierten Quellen von einer Nicht-Unterlegenheit des Telemonitorings ausgegangen werden; ein statistisch signifikanter Vorteil konnte gezeigt werden, der allerdings nicht als robust anzusehen und durch Reporting Bias (Daten aus einer eingeschlossenen Studie fehlen – trotz Autorenanfrage) mit verursacht worden sein kann.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einem ICD/CRT-D könnte als potenzieller Effektmodifikator die Intensität des Telemonitorings im Vergleich zur Kontrolle eine Rolle spielen. Zwar ergaben die Subgruppenanalysen insgesamt keine statistisch signifikanten Interaktionen bei den untersuchten Endpunkten Mortalität und MAEs; jedoch war die Studie mit dem intensivsten Telemonitoring auch diejenige, die als einzige für die Endpunkte Mortalität und MAE einen statistisch signifikanten Nutzen zeigen konnte. Allerdings beruhen die Vorteile in der IN-TIME-Studie auf einer relativ kleinen Zahl von Mortalitätsereignissen (10 vs. 27), sodass eine Replikation dieser Studienergebnisse auch angesichts des insgesamt hohen Verzerrungspotenzials vor endgültigen Schlussfolgerungen notwendig erscheint. Zur Kontrolle auf Hinweise, dass diese Hypothese auf andere Merkmale zurückzuführen sind, wurde untersucht, inwiefern die Krankheitsschwere, operationalisiert am Median des NYHA-Scores bei Einschluss und der LVEF bei Einschluss, als Effektmodifikator infrage kommt. Es zeigten sich hierbei keine Interaktionen, auch nicht, wenn die IN-TIME-Studie ausgeschlossen wurde.

Die Schlussfolgerungen insgesamt stehen unter dem Vorbehalt, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publication Bias besteht, da z.B. den 5222 ICD/CRT-D-Patienten für den am vollständigsten berichteten Endpunkt Gesamtmortalität 3261 Patienten aus abgeschlossenen, aber unpublizierten Studien gegenüber stehen, die das Gesamtergebnis in jede Richtung stark beeinflussen können. Unter diesen Studien befindet sich eine große, als Abstract publizierte Studie (EVATEL: n=1501), zu der Daten zu den hier betrachteten patientenrelevanten Endpunkten aber nicht publiziert wurden, obwohl sie erhoben wurden. Insbesondere die auf Basis der publizierten Studien für den Endpunkt MAE konstatierte Nichtunterlegenheit (die auch schon durch das fehlende Berichten aus einer Studie kompromittiert ist) kann durch die Ergebnisse der unpublizierten Studien leicht aufgehoben werden, sodass auch eine Nichtunterlegenheit bzgl. des Endpunktes MAE insgesamt nicht angenommen werden kann.

Auch die telemedizinisch gesteuerte OAC konnte keinen Vorteil verbuchen, und auch die Gleichwertigkeit zum herkömmlichen Vorgehen ist nicht gesichert.

7.2 Empfehlungen

Aufgrund des derzeit fehlenden Nachweises sowohl eines Zusatznutzens als auch der Nichtunterlegenheit (insbesondere angesichts der Möglichkeit eines beträchtlichen Publication Bias) gegenüber dem konventionellen Vorgehen lässt sich eine flächendeckende Einführung weder des Telemonitorings noch der Telenachsorge nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse begründen und kann insoweit nicht empfohlen werden.

Zusätzliche Kosten durch das Telemonitoring bei implantierten kardialen Aggregaten sind derzeit nicht gerechtfertigt und müssten als unwirtschaftlich bewertet werden.

Es wird empfohlen, die Ergebnisse der noch nicht publizierten wissenschaftlichen Studien zum Nutzen der Telemedizin bei Patienten mit implantierten kardiologischen Implantaten abzuwarten und zu gegebener Zeit eine Neubewertung vorzunehmen.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Al-Khatib, S.M., Piccini, J.P., Knight, D., Stewart, M., Clapp-Channing, N. et al. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic: results from a randomized pilot clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 21 (5): 545-550
- [2] Arya, A., Block, M., Kautzner, J., Lewalter, T., Mortel, H. 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
- [3] Boriani, G., Da, C.A., Ricci, R.P., Quesada, A., Favale, S. et al. The MONitoring Resynchronization dEVICES and CARDiac patiEnts (MORE-CARE) randomized controlled trial: phase 1 results on dynamics of early intervention with remote monitoring. *J Med Internet Res*, 2013; 15 (8): e167
- [4] Brachmann, J., Bohm, M., Rybak, K., Klein, G., Butter, C. et al. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF Study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink). *Eur J Heart Fail*, 2011; 13 (7): 796-804
- [5] Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G. et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 2013; 34 (29): 2281-2329
- [6] Burri, H., Quesada, A., Ricci, R.P., Boriani, G., Davinelli, M. et al. The MONitoring Resynchronization dEVICES and CARDiac patiEnts (MORE-CARE) study: rationale and design. *Am Heart J*, 2010; 160 (1): 42-48
- [7] Calò, L., Gargaro, A., De, R.E., Palozzi, G., Sciarra, L. 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
- [8] Crossley, G., Boyle, A., Vitense, H., Sherfese, L., Mead, R.H. Trial design of the clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: the Clinical evaluation Of remote Notification to rEduCe Time to clinical decision (CONNECT) study. *Am Heart J*, 2008; 156 (5): 840-846
- [9] Crossley, G.H., Boyle, A., Vitense, H., Chang, Y., Mead, R.H. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57 (10): 1181-1189
- [10] Guédon-Moreau, L., Kouakam, C., Klug, D., Marquie, C., Brigadeau, F. et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring of ICD: a substudy of the ECOST trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014; 25 (7): 763-770
- [11] Guédon-Moreau, L., Lacroix, D., Sadoul, N., Clementy, J., Kouakam, C. et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J*, 2013; 34 (8): 605-614
- [12] Guédon-Moreau, L., Lacroix, D., Sadoul, N., Clementy, J., Kouakam, C. et al. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace*, 2014; 16 (8): 1181-1188

- [13] Halimi, F., Clementy, J., Attuel, P., Dessenne, X., Amara, W. Optimized post-operative surveillance of permanent pacemakers by home monitoring: the OEDIPE trial. *Europace*, 2008; 10 (12): 1392-1399
- [14] Hindricks, G., Taborsky, M., Glikson, M., Heinrich, U., Schumacher, B. et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2014; 384 (9943): 583-590
- [15] Ip, J., Waldo, A.L., Lip, G.Y., Rothwell, P.M., Martin, D.T. et al. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. *Am Heart J*, 2009; 158 (3): 364-370
- [16] Israel, C.W., Bänsch, D., Breithardt, O. Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie. *Kardiologe*, 2015; 9 35-45
- [17] Jung, W., Andresen, D., Block, M., Bocker, D., Hohnloser, S.H. et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol*, 2006; 95 (12): 696-708
- [18] Landolina, M., Perego, G.B., Lunati, M., Curnis, A., Guenzati, G. et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation*, 2012; 125 (24): 2985-2992
- [19] Mabo, P., Victor, F., Bazin, P., Ahres, S., Babuty, D. et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J*, 2012; 33 (9): 1105-1111
- [20] Marzegalli, M., Landolina, M., Lunati, M., Perego, G.B., Pappone, A. et al. Design of the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study to assess the ability of remote monitoring to treat and triage patients more effectively. *Trials*, 2009; 10 42
- [21] Morgan, J.M., Dimitrov, B.D., Gill, J., Kitt, S., Ng, G.A. et al. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail*, 2014; 16 (9): 1039-1045
- [22] Müller, A., Rybak, K., Klingenheben, T., Schumacher, B., Israel, C. et al. Empfehlungen zum Telemonitoring bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern, Defibrillatoren und kardialen Resynchronisationssystemen. *Kardiologe*, 2013; 7 (3): 181-193
- [23] Osmera, O., Bulava, A. The benefits of remote monitoring in long-term care for patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014; 35 (Suppl 1): 40-48
- [24] Parthiban, N., Esterman, A., Mahajan, R., Twomey, D.J., Pathak, R.K. et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2015; doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.029
- [25] Perl, S., Stiegler, P., Rotman, B., Prenner, G., Lercher, P. et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVE-HM trial). *Int J Cardiol*, 2013; 169 (6): 402-407
- [26] Trappe, H.J., Gummert, J. Current pacemaker and defibrillator therapy. *Dtsch Arztebl*, 2011; 108 (21): 372-379
- [27] Varma, N. Rationale and design of a prospective study of the efficacy of a remote monitoring system used in implantable cardioverter defibrillator follow-up: the Lumos-T Reduces Routine Office Device Follow-Up Study (TRUST) study. *Am Heart J*, 2007; 154 (6): 1029-1034

- [28] Varma, N., Epstein, A.E., Irimpen, A., Schweikert, R., Love, C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation*, 2010; 122 (4): 325-332
- [29] Varma, N., Michalski, J., Epstein, A.E., Schweikert, R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3 (5): 428-436
- [30] Varma, N., Michalski, J., Stambler, B., Pavri, B.B. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial - testing execution of the recommendations. *Eur Heart J*, 2014; 35 (20): 1345-1352
- [31] Versteeg, H., Pedersen, S.S., Mastenbroek, M.H., Redekop, W.K., Schwab, J.O.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
- [32] Zabel, M., Muller-Riemenschneider, F., Geller, J.C., Brachmann, J., Kuhlkamp, V.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
- [33] Zabel, M., Vollmann, D., Luthje, L., Seegers, J., Sohns, C.et al. Randomized Clinical evaluation of wireless fluid monitoring and remote ICD management using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. *Contemp Clin Trials*, 2013; 34 (1): 109-116
- [34] Zanaboni, P., Landolina, M., Marzegalli, M., Lunati, M., Perego, G.B.et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*, 2013; 15 (5): e106

Anhang

Recherche in PubMed

Datum	18.02.15
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	106

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	pacemaker, artificial[mesh]	23074
2	defibrillators, implantable[mesh]	11703
3	(pacemaker[Title/Abstract]) OR pacemakers[Title/Abstract]	29684
4	(implantable cardioverter defibrillator[Title/Abstract]) OR implantable cardioverter defibrillators[Title/Abstract]	7717
5	cardiac resynchronization therapy[Title/Abstract] OR cardiac resynchronisation therapy[Title/Abstract]	4444
6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5	52927
7	telemetry[mesh]	9180
8	telemedicine[mesh]	16097
9	telemetr*[Title/Abstract]	6488
10	telemedicine[Title/Abstract]	6411
11	telemonitoring	771
12	remote monitoring	5427
13	patient monitoring	179004
14	home monitoring	10749
15	remote follow-up	3656
16	(((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15	207581
17	(#6) AND #16	3332
18	(#17) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	2985
19	animals[mesh] NOT humans[mesh]	3975070
20	(#18) NOT #19	2913
21	randomized controlled trial[pt]	381960

22	controlled clinical trial[pt]	88433
23	controlled clinical trials as topic[mesh]	100023
24	random*[tiab]	758512
25	placebo[tiab]	163912
26	((((#21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25	1019307
34	(#20) AND #26	300
35	(#34) AND ("2010"[Date - Publication] : "2015"[Date - Publication])	106

Suchfilter Medline klinische Studien (spezifischer) Suchschritt 26 (basierend auf Cochrane (2008 revision: sensitivity- and precision-maximizing version) updated March 2011, (Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150) und PubMed)

Recherche in Dimdi (Cochrane, Embase)

Datum	27.02.15
Datenbank(en)	Cochrane (CCTR93), Embase (EM74) (http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	54

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Datenbankauswahl: CCTR93, EM74	26457339
2	CT D pacemaker, artificial	58551
3	CT D defibrillators, implantable	25413
4	pacemaker/(TI;AB);pacemakers/(TI;AB)	39028
5	implantable cardioverter defibrillator/(TI;AB);implantable cardioverter defibrillators/(TI;AB)	11184
6	cardiac resynchronization therapy/(TI;AB);cardiac resynchronisation therapy/(TI;AB)	8506
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	93603
8	CT D telemetry	16244
9	CT D telemedicine	21450
10	telemetr*/(TI;AB)	9303
11	telemedicine/(TI;AB)	7978
12	FT=telemonitoring	1888
13	FT=remote monitoring	1594
14	FT=patient monitoring	70713
15	FT=home monitoring	4151
16	FT=remote follow-up	159
17	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	115976
18	7 AND 17	2281
19	18 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	2150

20	CT D animals NOT CT D humans	4117216
21	19 NOT 20	2071
22	double-blind*/(TI;AB)	288665
23	placebo*/(TI;AB)	357577
24	blind/(TI;AB)	332686
25	CT D double blind procedure	138166
26	22 OR 23 OR 24 OR 25	541075
27	21 AND 26	13

Suchschritt 26: Embase klinische Studien Suchfilter (best specificity) (Wong, 2006; Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Jan;94(1):41-7)

Bei Suchschritt 21 nur CCTR-Treffer berücksichtigt

Recherche laufende Studien/Studienregister

Datum	22.05.15
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	176

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(pacemaker OR defibrillator OR cardiac resynchronization therapy OR cardiac resynchronisation therapy) AND (telemetric OR telemetry OR telemedicine OR telemonitoring OR remote monitoring OR patient monitoring OR home monitoring OR remote follow-up)	168
2	pacemaker AND telemetr*	1
3	pacemaker AND telemedicine	4
4	pacemaker AND telemonitoring	0
5	pacemaker AND remote monitoring	7
6	pacemaker AND patient monitoring	0
7	pacemaker AND home monitoring	5
8	pacemaker AND remote follow-up	3

9	defibrillator AND telemetr*	0
10	defibrillator AND telemedicine	3
11	defibrillator AND telemonitoring	0
12	defibrillator AND remote monitoring	11
13	defibrillator AND patient monitoring	0
14	defibrillator AND home monitoring	9
15	defibrillator AND remote follow-up	5
16	cardiac resynchronization therapy AND telemetr*	0
17	cardiac resynchronization therapy AND telemedicine	0
18	cardiac resynchronization therapy AND telemonitoring	1
19	cardiac resynchronization therapy AND remote monitoring	1
20	cardiac resynchronization therapy AND patient monitoring	0
21	cardiac resynchronization therapy AND home monitoring	1
22	cardiac resynchronization therapy AND remote follow-up	0
23	cardiac resynchronisation therapy AND telemetr*	0
24	cardiac resynchronisation therapy AND telemedicine	0
25	cardiac resynchronisation therapy AND telemonitoring	0
26	cardiac resynchronisation therapy AND remote monitoring	1
27	cardiac resynchronisation therapy AND patient monitoring	0
28	cardiac resynchronisation therapy AND home monitoring	1
29	cardiac resynchronisation therapy AND remote follow-up	1

Details der Programmierung der Implantate bzw. des Telemonitorings:

COMPAS:

Table 1 Technical and clinical information transmitted daily, along with corresponding warnings in case of detected anomaly

Daily transmission	Associated warning messages (warning level)	Device programming in both study groups
Technical information		DDD or DDDR mode
Battery status	Elective replacement indicator (I)	
Atrial lead impedance	Atrial lead impedance <200 or >3000 Ω (I)	Automatic atrial lead test: ON
Ventricular lead impedance	Ventricular lead impedance <200 or >3000 Ω (I)	Automatic ventricular lead test: ON
R-wave safety margin	R-wave safety margin <50% (I)	
P-wave safety margin	P-wave safety margin <50% (I)	
Ventricular capture threshold	Autothreshold deactivated (I) Ventricular threshold >4.8 V (I) Variations in ventricular threshold >1 V (II)	Autothreshold: ON
No transmission	No transmission in last 14 days (I)	Transmission at 3:00 a.m.
Clinical information		
Mean ventricular rate/24 h		
Number and duration of atrial arrhythmia	Three consecutive episodes >18 h (I) First episode since onset of follow-up (II)	Mode switch: ON
Peak ventricular rate during mode switch		IEGM recording for mode switch: ON
Daily peak ventricular rate		IEGM recording for ventricular rate: ON
Duration of episode with fastest ventricular rate		Ventricular rate >160 b.p.m.
Number of ventricular episodes	More than eight consecutive PVC (II)	

(I), warning level I prompting a mandatory interim follow-up; (II), warning level II prompting an optional interim follow-up; PVC, premature ventricular complex; IEGM, intracardiac electrogram.

OEDIPE:

Table 1 Technical and clinical information transmitted daily, along with corresponding warnings in case of detected anomaly

Daily transmission	Associated warning messages	Device programming in both study groups
Technical information		DDD or DDDR mode
Battery status	Elective replacement indicator	
Atrial lead impedance	Atrial lead impedance <200 or >3000 Ω	Automatic atrial lead test: ON
Ventricular lead impedance	Ventricular lead impedance <200 or >3000 Ω	Automatic ventricular lead test: ON
R wave safety margin	R wave safety margin <50%	
P wave safety margin	P wave safety margin <50%	
Ventricular capture threshold	Autothreshold deactivated Variations in ventricular threshold >1 V Ventricular threshold >2.4 V	Autothreshold: ON
No transmission	No transmission in last 36 h	Transmission at 3:00 a.m.
Clinical information		
Mean ventricular rate/24 h		
Number and duration of mode switch	Mode switch duration >18 h	Mode switch: DDIR/160 b.p.m. (X/Z 5/8)
Number and type of atrial arrhythmia	First mode switch since onset of follow-up	
Peak ventricular rate during mode switch		IEGM recording for mode switch: ON
Daily peak ventricular rate		IEGM recording for ventricular rate: ON
Duration of episode with fastest ventricular rate		Ventricular rate >160 b.p.m.
Number of ventricular salvos		
Number of ventricular episodes	Ventricular episode (>8 consecutive PVC)	
Peak hourly/daily rate of PVC		

PVC, premature ventricular complex; IEGM, intracardiac electrogram.

MORE-CARE:

Table II. Programming of alert settings

	Study Group	Control Group
Patient home monitor	On	N/A
Optimal audible alert enable-device	Off	Off
Optimal alert enable-monitor	On	–
Optimal threshold value	Discretionary	Discretionary
AT/AF daily burden alert enable-device	Off	Off
AT/AF daily burden alert enable-monitor	On	–
Daily AT/AF alert burden	6 h	Off
Avg. V. rate during AT/AF alert enable-device	Off	Off
Avg. V. rate during AT/AF alert enable-monitor	On	–
Avg. V. rate during AT/AF	100 beat/min	Off
Daily burden for avg. V. rate	6 h	Off
Number of shocks delivered in an episode		
Audible alert enable-device	Off	Off
Alert enable-monitor	On	–
Number of shocks threshold	2	Off
All therapies in a zone Exhausted for an Episode		
Audible alert enable-device	Off	Off
Alert enable-monitor	On	–
Lead impedance out of range (nominal settings)		
Audible alert enable-device	On-high	On-high
Alert enable-monitor	On	–
Low battery voltage (nominal setting)		
Audible alert enable-device	On-high	On-high
Alert enable-monitor	On	–
Excessive charge time (nominal setting)		
Audible alert enable-device	On-high	On-high
Alert enable-monitor	On	–
VF detection/therapy off		
Audible alert enable-Device	On-high	On-high
Alert enable-monitor	On	–

Al-Khatib 2010:

Nicht im Detail berichtet. Im Text wird berichtet, dass auch technische Parameter im Carelink benutzt wurden. Aus dem Ergebnisteil sind folgende klinischen Ereignisse berichtet worden:

ICD Detection and Therapy

Sustained VT/VF detected by ICD at baseline (%)
Sustained VT/VF treated by ICD at baseline (%)
Atrial fibrillation/flutter detected by ICD at baseline (%)
Inappropriate ICD shock at baseline (%)
Sustained VT/VF detected by ICD during follow-up (%)
Sustained VT/VF treated by ICD during follow-up (%)
Atrial fibrillation/flutter detected by ICD during follow-up* (%)
Inappropriate ICD shock during follow-up (%)

IN-TIME:

Table 5
Potential predictors transmitted by the Home Monitoring system

Onset of arrhythmias
Duration of daily physical activity
Ventricular ectopy (VES/h)
Heart rate variability
Mean heart rate (24 h)
Mean heart rate at rest

VES/h: ventricular extrasystoles per hour.

Neben diesen klinischen Parametern werden im HomeMonitoring auch technische Statusinformationen übermittelt.

Osmera 2014:

Auch in Osmera wurde das das HomeMonitoring benutzt, es fand sich aber nur folgende Textpassage:

system functionality, the need for re-programming of brady- or tachycardic settings, identification of ventricular arrhythmic episodes requiring ICD intervention (anti-tachycardic pacing or shock), and appropriately or inappropriately administered shocks and their frequency were all assessed.

TRUST:

Ebenfalls HomeMonitoring. Mehr Details noch in Varma 2007.

Device programming

At the minimum, HM Web site setup includes activation of the following event notifications:

- All device status notifications (lead impedance out of range, shock impedance out of range, elective replacement indicator, inactive ventricular tachycardia (VT)/ventricular fibrillation detection)
- All episode detection notifications (VT, ventricular fibrillation, or supraventricular tachycardia [SVT] detection, ineffective 30-J shock)
- Duration of mode switch >10% of 24 hours
- Device transmission failure, notifying the investigator if a transmission has not been received within 3 days of the preceding transmission

Investigators may program additional diagnostic event messages at their discretion.

ECOST:

	Notification level ^a	Study group	
		Active	Control
Technical			
>7 days absence of transmission not explained remotely	I	ON	ON
System integrity			
Impedance (ohm)			
Lead			
Ventricular <250 or >1500	I	ON	OFF
Atrial <250 or >1500	I	ON	OFF
Last shock <25 or >110	I	ON	OFF
Special implant status ^b	I	ON	ON
Elective replacement indicator (low battery)	I	ON	ON
Clinical			
Therapy			
Ineffective 30 J shock	I	ON	OFF
Ventricular tachycardia 1 (slow) detected	Ila	ON	OFF
Ventricular tachycardia 2 (fast) detected	Ila	ON	OFF
Ventricular fibrillation detected	Ila	ON	OFF
Supraventricular tachycardia detected	Iib	ON	OFF
Diagnostic			
<90% intrinsic ventricular rhythm	Iib	OFF/ON ^c	OFF
First mode switch since last follow-up	Iib	OFF/ON ^c	OFF
>75% (18 h) spent in automatic mode switch	Iib	ON	OFF
Mean number of premature ventricular complexes >50/h	Iib	OFF/ON ^c	OFF

ON/OFF, the investigator is/is not notified of the event.
^aLevel I mandates an ambulatory visit as soon as possible; level II may prompt an ambulatory visit after online analysis of intracardiac electrograms (Ila) or system data (Iib).
^bInactive ventricular tachycardia/fibrillation detection.
^cAt the discretion of the investigator.

Es ist unklar, ob die technischen „ON“-Alarmer im Kontrollarm an den Arzt weitergeleitet wurden. Im Text steht, dass HM-Daten nur im Telemonitoringarm zugänglich waren. Möglicherweise bezieht sich dies aber nicht eben auf die o.g. technischen Alarmer.

EVOLVO:

Table 2: Alert programming. Clinical Management Alerts

	Remote Arm	Standard Arm
Intra-thoracic Impedance Monitoring (OptiVol Alert)		
OptiVol Alert – Device	Off	On
OptiVol Alert – Monitor	On	Off
AT/AF Burden and Rate Settings		
AT/AF Daily Burden Alert Enable – Device *	Off	On
AT/AF Daily Burden Alert Enable – Monitor *	On	Off
- Daily AT/AF Alert Burden	6 hours	6 hours
Avg. V. Rate During AT/AF Alert Enable – Device **	Off	On
Avg. V. Rate During AT/AF Alert Enable – Monitor **	On	Off
- Avg. V. Rate During AT/AF	100 beats/min	100 beats/min
- Daily Burden for Avg. V. Rate	6 hours	6 hours
Number of Shocks Delivered during an Episode		
Alert Enable – Device	Off	Off
Alert Enable – Monitor	On	Off
- Threshold Number of Shocks	1	-
All Therapies in a Zone Exhausted for an Episode		
Alert Enable – Device	Off	On
Alert Enable – Monitor	On	Off

* To pursue a "Rhythm Control" strategy; ** To pursue a "Rate Control" strategy

CONNECT:

Table I. Alert programming

	Remote arm	In-office arm
Medtronic CareLink Home Monitor	Yes	No (not provided)
Clinical management alerts		
AT/AF daily burden	Wireless, 12 h/d	Off
Rapid ventricular rate during AT/AF	Wireless, 120 beat/min for ≥ 6 h AT/AF per day	Off
No. of shocks delivered	Wireless, 2 shocks	Off
All therapies exhausted in a zone	Wireless	Off
Lead/device integrity alerts		
Lead impedance out of range	Wireless and audible, nominal ranges	Audible, nominal ranges
VF detection/therapy off	Wireless and audible	Audible
Low battery voltage RRT	Wireless and audible	Audible
Excessive charge time EOS	Wireless and audible	Audible

RRT, Recommended replacement time; EOS, end of service.