

IQWiG-Berichte – Nr. 577

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

Abschlussbericht

Auftrag: N16-02
Version: 1.1
Stand: 21.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.06.2016

Interne Auftragsnummer:

N16-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Dominik Glinz, Universitätsspital Basel, Basel
- Heike Raatz, Universitätsspital Basel, Basel
- Ulrich Tebbe, Institut für klinische Forschung GmbH, Detmold

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG

- Lisa Schell
- Konstanze Angelescu
- Marco Knelangen
- Ulrike Paschen
- Stefan Sauerland
- Anke Schulz
- Wiebke Sieben

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

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

Kernaussage***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

Fazit***Telemonitoring allgemein***

Hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall, kardiale Dekompensation, Herzinfarkt, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, thrombo-embolische Ereignisse, Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität, psychische Morbidität, Herztransplantation, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardio-vaskulären Gründen und abgegebene Schocks zeigte sich kein Vor- oder Nachteil des Telemonitorings.

Für zentrale Endpunkte (SUE und gesundheitsbezogene Lebensqualität) fehlen durch unvollständige oder nicht verwertbare Angaben relevante Mengen von Daten: Zu SUE fehlen Ergebnisse von 42 % (2964/7120 Patienten), zu gesundheitsbezogener Lebensqualität von 82 % der Patienten (4220/5138 Patienten). Eine Verzerrung aufgrund dieser Datenlücken ist möglich. Aus diesem Grund wurde für diese Endpunkte keine Nutzensaussage getroffen.

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

Telemonitoring wie in der Studie IN-TIME

Aufgrund der extremen Ergebnisse, die die Subgruppenanalysen stark beeinflusst hätten, und der Unterschiede in der Intervention werden die Ergebnisse der Studie IN-TIME separat betrachtet.

Bei den Endpunkten Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte sich kein Vor- oder Nachteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Aufgrund von nicht verwertbaren Daten war keine Aussage zu SUE möglich.

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich ein Vorteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Es ist jedoch

unklar, ob hierfür die Charakteristika des Telemonitorings in der Studie IN-TIME oder die im Vergleich zu den anderen Studien weniger intensive Nachsorge im Sinne einer Unterversorgung der Kontrollgruppe ausschlaggebend war. In den übrigen für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit intensiverer Nachsorge zeigte sich kein Vorteil des Telemonitorings. Daher bleibt der Nutzen des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME, ebenfalls unklar.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis.....	xii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	7
4.3 Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	11
4.4 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	12
4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	16
4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	16
4.6.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität	16
4.6.2 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität	16
4.6.3 Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt	16
4.6.4 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Hospitalisierung.....	17
4.6.5 Ergebnisse zu Schlaganfall	17
4.6.6 Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen	17
4.6.7 Ergebnisse zu kardialer Dekompensation.....	17
4.6.8 Ergebnisse zu Herzinfarkt	17
4.6.9 Ergebnisse zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen	17
4.6.10 Ergebnisse zu Herztransplantation	18
4.6.11 Ergebnisse zu abgegebenen Schocks.....	18
4.6.12 Ergebnisse zu SUE	18
4.6.13 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität	18
4.6.14 Ergebnisse zu Gesundheitszustand.....	18
4.6.15 Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität.....	18
4.6.16 Ergebnisse zu psychischer Morbidität.....	18
4.6.17 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	19
4.6.18 Ergebnisse der Studie IN-TIME	19

4.7	Landkarte der Beleglage.....	19
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	21
6	Fazit.....	22
	Details des Berichts	23
A1	Projektverlauf	23
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	23
A1.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	24
A2	Details der Methoden.....	25
A2.1	Methodik gemäß Berichtsplan	25
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	25
A2.1.1.1	Population	25
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	25
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	25
A2.1.1.4	Studientypen	26
A2.1.1.5	Studiendauer	26
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	26
A2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	27
A2.1.2	Informationsbeschaffung	28
A2.1.2.1	Primäre Suchquellen	28
A2.1.2.1.1	Bibliografische Recherche	28
A2.1.2.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	28
A2.1.2.1.3	Dokumente von Herstellerfirmen	28
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen	29
A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	29
A2.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	29
A2.1.2.2.3	Anhörung.....	29
A2.1.2.2.4	Autorenanfragen.....	29
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien	29
A2.1.3	Informationsbewertung.....	30
A2.1.4	Informationssynthese und -analyse	31
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
A2.1.4.2	Metaanalysen	32
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage	33
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen	33
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	34
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	34
A3	Details der Ergebnisse	38

A3.1 Informationsbeschaffung.....	38
A3.1.1 Primäre Suchquellen.....	38
A3.1.1.1 Bibliografische Recherche	38
A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	40
A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen.....	40
A3.1.2 Weitere Suchquellen.....	43
A3.1.2.1 Systematische Übersichten	43
A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	43
A3.1.2.3 Anhörung	43
A3.1.2.4 Autorenanfragen.....	43
A3.1.3 Resultierender Studienpool.....	44
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse	45
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	48
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	48
A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	88
A3.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	89
A3.3.1 Gesamtmortalität	89
A3.3.2 Kardiovaskuläre Mortalität.....	93
A3.3.3 Hospitalisierung gesamt	98
A3.3.4 Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen.....	100
A3.3.5 Schlaganfall	106
A3.3.6 Thromboembolische Ereignisse	108
A3.3.7 Kardiale Dekompensation	111
A3.3.8 Herzinfarkt.....	113
A3.3.9 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen.....	114
A3.3.9.1 Ventrikuläre Arrhythmien.....	115
A3.3.9.2 Supraventrikuläre Arrhythmien	117
A3.3.9.3 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzaussage für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	118
A3.3.10 Herztransplantation.....	119
A3.3.11 Abgegebene Schocks	122
A3.3.12 SUE.....	125
A3.3.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	127
A3.3.14 Gesundheitszustand	129
A3.3.15 Herzinsuffizienzbedingte Morbidität.....	132
A3.3.16 Psychische Morbidität	135
A3.3.17 Kombinierte Endpunkte.....	137
A3.3.18 Sensitivitätsanalysen.....	138

A3.3.19 Ergebnisse der Studie IN-TIME	138
A4 Kommentare	140
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	140
A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens	140
A4.3 Würdigung der Anhörung	142
A4.3.1 Weitere Kategorien des Subgruppenmerkmals Telemonitoringstrategie	143
A4.3.2 Definition der Intervention	145
A4.3.3 Verständnis der täglichen Übertragung	146
A4.3.4 Nichtberücksichtigung des statistisch signifikanten Ergebnisses bei Subgruppenanalyse zur kardiovaskulären Mortalität	146
A4.3.5 Studieneinschluss	146
A4.3.5.1 Kritik an erwähnten, aber nicht eingeschlossenen Studien ohne Ergebnisse	146
A4.3.5.2 Einschluss weiterer Studien	148
A4.3.5.3 Kritik am Einschluss einzelner Studien	148
A4.3.6 Fazit des IQWiG-Berichts widerspricht Leitlinienempfehlungen	149
A4.3.7 Kritik an Endpunkten	149
A4.3.8 Mindestnachbeobachtungsdauer	150
A4.3.9 Weiterer Forschungsbedarf	150
A5 Literatur	152
A6 Studienlisten	164
A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien	164
A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	171
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	172
A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	177
A7 Suchstrategien	178
A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	178
A7.2 Suche in Studienregistern	183
A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen	184

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Hospitalisierungen, Schocks, SUE), Datenverfügbarkeit	13
Tabelle 2: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität), Datenverfügbarkeit.....	15
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	20
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	27
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	33
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	40
Tabelle 7: Übersicht zu übermittelten Dokumenten herstellergesponserter relevanter Studien.....	41
Tabelle 8: Übersicht zu Herstelleranfragen.....	42
Tabelle 9: Übersicht zu Autorenanfragen	44
Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung.....	45
Tabelle 11: Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	47
Tabelle 12: Laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse	48
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	49
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	59
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	63
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	72
Tabelle 17: Übersicht der Telemonitoringinterventionen in den eingeschlossenen Studien ...	84
Tabelle 18: Übersicht zu vordefinierten Handlungsanweisungen und vorgegebenen Reaktionszeiten im Telemonitoringarm der eingeschlossenen Studien.....	86
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT	88
Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesamtmortalität.....	89
Tabelle 21: Ergebnisse – Gesamtmortalität	90
Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiovaskuläre Mortalität.....	93
Tabelle 23: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität.....	94
Tabelle 24: Ergebnisse – kardiale Mortalität	95
Tabelle 25: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen gesamt.....	98
Tabelle 26: Ergebnisse – Hospitalisierung gesamt	99
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen	101
Tabelle 28: Ergebnisse – kardiovaskuläre Hospitalisierung	102
Tabelle 29: Ergebnisse – kardiale Hospitalisierung	103
Tabelle 30: Ergebnisse – herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung	104

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Schlaganfall	106
Tabelle 32: Ergebnisse – Schlaganfall	107
Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – thromboembolische Ereignisse	108
Tabelle 34: Ergebnisse – prozedurbezogene venöse Thrombose	109
Tabelle 35: Ergebnisse – pulmonale Embolie	109
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiale Dekompensation	111
Tabelle 37: Ergebnisse – kardiale Dekompensation	112
Tabelle 38: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herzinfarkt	113
Tabelle 39: Ergebnisse – Herzinfarkt	114
Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – ventrikuläre Arrhythmien	115
Tabelle 41: Ergebnisse – ventrikuläre Arrhythmien	116
Tabelle 42: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – supraventrikuläre Arrhythmien	117
Tabelle 43: Ergebnisse – supraventrikuläre Arrhythmien	118
Tabelle 44: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herztransplantation	119
Tabelle 45: Ergebnisse – Herztransplantation	120
Tabelle 46: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – abgegebene Schocks	122
Tabelle 47: Ergebnisse – Patienten mit Schock	123
Tabelle 48: Ergebnisse – Anzahl Schocks (ergänzende Darstellung)	123
Tabelle 49: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – SUE	125
Tabelle 50: Ergebnisse – SUE	126
Tabelle 51: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität	127
Tabelle 52: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität	128
Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesundheitszustand	130
Tabelle 54: Ergebnisse – Verschlechterung in Patient Global Assessment	131
Tabelle 55: Ergebnisse – EQ-5D VAS	131
Tabelle 56: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – herzinsuffizienzbedingte Morbidität	132
Tabelle 57: Ergebnisse – Verschlechterung in NYHA-Klasse	133
Tabelle 58: Ergebnisse – 6-Minuten-Gehtest (ergänzende Darstellung)	133
Tabelle 59: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – psychische Morbidität	135
Tabelle 60: Ergebnisse – STAI (Subskala State)	136
Tabelle 61: Ergebnisse – HADS (Subskala Anxiety)	136

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	39
Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse)	91
Abbildung 3: Kardiovaskuläre Mortalität (Metaanalyse)	96
Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität – Subgruppe keine zentrale Überwachungseinheit	97
Abbildung 5: Hospitalisierung gesamt (Metaanalyse)	99
Abbildung 6: Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen (Metaanalyse)	104
Abbildung 7: Herztransplantation (Metaanalyse)	120
Abbildung 8: Patienten mit Schock (Metaanalyse).....	124
Abbildung 9: Herzinsuffizienzbedingte Morbidität (Metaanalyse)	134
Abbildung 10: Psychische Morbidität (Metaanalyse).....	137

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

Der Begriff Telemonitoring fasst unterschiedliche Konzepte zusammen. Die Begriffe zur Unterscheidung unterschiedlicher Konzepte sind nicht einheitlich definiert [11-13].

Im Rahmen dieser Bewertung werden unter dem Begriff Telemonitoring sowohl Fernüberwachung als auch Fernnachsorge betrachtet [13]. Fernüberwachung wird verstanden als regelmäßige (z. B. tägliche) Weiterleitung von klinischen Daten und von Daten zur System-

integrität (z. B. Batteriestatus, Impedanzen) an den Arzt oder die Übermittlung von Warnsignalen bei Überschreiten von präspezifizierten Parametergrenzwerten. Ziel ist es, im Falle detektierter Auffälligkeiten die betroffenen Patienten gezielt unabhängig von den geplanten Nachsorgeintervallen einzubestellen, um gegebenenfalls diagnostische und / oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten [13]. Die Fernnachsorge soll einen routinemäßigen Nachsorgetermin mit persönlichem Arztkontakt teilweise ersetzen [11,12]. Dazu können die Daten zu definierten Zeitpunkten an den Arzt übertragen werden [13].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat (ICD, CRT-P, CRT-D) implantiert wurde oder denen zu Studienbeginn ein solches Aggregat implantiert wird. Die Prüfintervention bildete eine Managementstrategie unter Zuhilfenahme von Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT-P und CRT-D). Nicht relevant war die Übertragung rein technischer Parameter. Als Vergleichsintervention galt eine Managementstrategie ohne Telemonitoring, aber mit Implantation eines aktiven kardialen Aggregats und üblicher Nachsorge.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

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

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

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

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

Das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie wurde in folgenden 6 Kategorien abgebildet:

- Fernnachsorge: Studien, in denen persönliche Nachsorgen ganz oder teilweise durch Fernnachsorgen (in Kombination mit Fernüberwachung) ersetzt wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen persönliche Nachsorgen im üblichen Rhythmus (in Kombination mit Fernüberwachung) erfolgten.
- Automatische Übertragung: Studien, in denen Übertragungen automatisch ausgelöst wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen Übertragungen durch den Patienten initiiert wurden
- Zentrale Überwachungseinheit: Studien, in denen die übertragenen Telemonitoringdaten zusätzlich (parallel zum Prüfarzt) durch eine zentrale Überwachungseinheit überwacht wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte
- Tägliche und automatische Übertragung: Studien, in denen täglich und automatisch Daten übertragen wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte
- Handlungsanweisungen: Studien, in denen es Vorgaben zum Umgang mit vorab festgelegten Ereignissen gab, wurden Studien gegenübergestellt, in denen es keine diesbezüglichen Vorgaben gab

- Warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview: Studien, in denen eine warnsignalunabhängige und engmaschige (mindestens wöchentliche) Kenntnisnahme der übertragenen Daten erfolgte, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte

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

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

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 34 Publikationen zu 15 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 10.08.2017 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 25 zusätzliche Dokumente zu 10 bereits durch die Recherche in den bibliografischen Datenbanken identifizierten Studien sowie 5 Dokumente zu weiteren 2 Studien identifiziert.

Insgesamt wurden 17 randomisierte kontrollierte Studien (64 Dokumente) als relevant eingeschätzt und in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Es wurden darüber hinaus 8 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert, davon 5 herstellergesponsert. 4 dieser 8 abgeschlossenen Studien waren bereits seit mehr als 2 Jahren abgeschlossen. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert.

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

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Alle Studien schlossen Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D bzw. Patienten mit bereits implantiertem ICD oder CRT-D ein. In einer Studie (REM-HF) konnten auch Patienten mit implantiertem CRT-P eingeschlossen werden.

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

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

- Fernnachsorge: Datenübertragung, die zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) eine persönliche Nachsorge ersetzen sollte
- Warnsignale, die beim Vorliegen bestimmter Kriterien sofort an den Prüfarzt übertragen wurden
- Warnsignalunabhängiges, engmaschiges Datenreview: regelmäßige und von Warnsignalen unabhängige Datenübertragungen, die mindestens wöchentlich ausgewertet wurden

Des Weiteren unterschied sich das in den Studien eingesetzte Telemonitoring hinsichtlich der folgenden Charakteristika:

- Übertragungsart (automatische Übertragung oder durch den Patienten initiierte Übertragung),
- ob Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben waren,
- ob eine tägliche Übertragung von Daten erfolgte und
- ob die übertragenen Telemonitoringdaten zusätzlich (parallel zum Prüfarzt) durch eine zentrale Überwachungseinheit überwacht wurden.

Die Studie **Al Khatib** [14] schloss Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D ein (Rekrutierung 2006 bis 2007) und beobachtete diese 12 Monate nach. Randomisiert wurden 151 Patienten. Die Übertragung der Telemonitoringdaten durch den Patienten sollte alle 3 Monate erfolgen und eine persönliche Nachsorge ersetzen.

Die auf 15 Monate Nachbeobachtung angelegte Studie **CONNECT** [15-18] schloss 1997 Patienten mit de novo implantiertem ICD oder CRT-D ein (Rekrutierung 2006 bis 2008). Die automatische Übertragung der Telemonitoringdaten zum Ersatz einer persönlichen Nachsorge erfolgte alle 3 Monate. Des Weiteren wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen automatisch Warnsignale an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert.

In die Studie **CONNECT-OptiVol** [19-21] wurden 178 Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D randomisiert (Rekrutierung 2007 bis 2011) und über 15 Monate nachbeobachtet. Alle 3 Monate wurden Telemonitoringdaten zum Ersatz einer persönlichen Nachsorge automatisch übertragen. Zusätzlich wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale automatisch an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die Studie **ECOST** [22-25] schloss 473 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD ein (Rekrutierung 2007 bis 2008), die 27 Monate nachbeobachtet wurden. Aus den automatisch und täglich übertragenen Telemonitoringdaten wurden Warnsignale generiert, die bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen an den Prüfarzt übermittelt wurden. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die **effect**-Studie [26,27] beobachtete 163 Patienten mit Indikation für ein CRT-D und paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern 12 Monate lang nach (Rekrutierung 2008 bis 2012). Die automatische Übertragung der Telemonitoringdaten erfolgte täglich und bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen wurden Warnsignale an den Prüfarzt übermittelt. Über Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen, die in

der Kontrollgruppe auftraten, wurde der Prüfarzt ebenfalls per E-Mail benachrichtigt. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die Studie **EuroEco** [28-30] schloss 312 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD ein (Rekrutierung 2008 bis 2011) und beobachtete diese 24 Monate lang nach. Anhand der automatisch sowie täglich übertragenen Telemonitoringdaten wurden Warnsignale beim Auftreten von kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen generiert, die an den Prüfarzt übermittelt wurden. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die auf 16 Monate Nachbeobachtung angelegte Studie **EVOLVO** [31-34] randomisierte 200 Patienten mit implantiertem ICD oder CRT-D (Rekrutierung 2008 bis 2009). Telemonitoringdaten wurden alle 4 Monate statt einer persönlichen Nachsorge automatisch übertragen. Des Weiteren wurden bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale automatisch an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert, bei Patienten der Kontrollgruppe zusätzlich bei kritischen klinischen Parametern. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die **IN-TIME**-Studie [35-38] schloss Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D ein. Zusätzliches Einschlusskriterium war eine erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung an ≥ 80 % aller Tage der 1-monatigen Run-in-Phase (oder das Ergreifen einer korrigierenden Maßnahme). Der Anteil der Patienten, der laut Studienbericht aufgrund dieses Einschlusskriteriums zum Zeitpunkt der Randomisierung ausgeschlossen wurde, war jedoch so gering (0,5 %), dass dadurch keine relevante Verzerrung zu erwarten ist. Randomisiert wurden 664 Patienten, die 12 Monate nachbeobachtet wurden (Rekrutierung 2007 bis 2010). Aus den automatisch und täglich übertragenen Telemonitoringdaten wurden Warnsignale generiert, die bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übermittelt wurden. Zusätzlich erfolgte ein warnsignalunabhängiges, engmaschiges Datenreview: Bestimmte Trenddaten sollten mindestens wöchentlich überprüft werden. Eine zentrale Überwachungseinheit überwachte die Telemonitoringdaten parallel zum Prüfarzt. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben. Während der Studienlaufzeit war eine persönliche Nachsorge für Patienten der Kontrollgruppe erst nach 12 Monaten obligatorisch. Das vorgegebene Mindestnachsorgeintervall weicht deutlich von denen anderer Studien ab.

Die Studie **MORE-CARE** [39-43] bestand aus 2 Phasen, für die separate Ergebnispublikationen vorlagen. Aufgrund der längeren Nachbeobachtung von 24 Monaten und der größeren Anzahl an eingeschlossenen Patienten wurde Phase 2 für die Nutzenbewertung herangezogen. Randomisiert wurden 917 Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D (Rekrutierung 2009 bis 2014). Im Rahmen des Telemonitorings wurden an den

Prüfarzt sowohl automatisch Warnsignale zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übertragen als auch automatische Übertragungen zu Monat 4 und 12 ausgelöst, die eine persönliche Nachsorge ersetzen sollten. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen aktiviert. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

In die Studie **OptiLink HF** [44-48] wurden 1002 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D eingeschlossen (Rekrutierung 2008 bis 2013) und 18 Monate nachbeobachtet. Telemonitoringdaten wurden alle 6 Monate statt einer persönlichen Nachsorge automatisch übertragen. Des Weiteren wurden zu kritischen klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen automatisch Warnsignale an den Prüfarzt übermittelt. Sowohl bei Patienten der Interventions- als auch bei Patienten der Kontrollgruppe war ein akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen und bei kritischen klinischen Parametern aktiviert. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die Studie **Osmera** [49-51] schloss 198 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD ein (Rekrutierung 2008 bis 2009) und beobachtete diese mindestens 36 Monate nach. Aus den täglich und automatisch übertragenen Telemonitoringdaten wurden Warnsignale zu kritischen klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen generiert. Bei Patienten der Kontrollgruppe waren akustische Warnsignale aktiviert, falls diese vom Aggregat unterstützt wurden.

Die Patienten der Studie **QUANTUM** [52,53] wurden 18 Monate nachbeobachtet. Relevant für die Nutzenbewertung waren jedoch nur die 9-Monats-Daten, da die Patienten der Kontrollgruppe nach 9 Monaten ebenfalls durch Telemonitoring überwacht wurden. 148 Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines ICD wurden randomisiert (Rekrutierung 2006 bis 2010). Im Rahmen des Telemonitorings wurden aus den täglich und automatisch an den Prüfarzt übermittelten Daten bei Vorliegen bestimmter Ereignisse Warnsignale generiert.

In der Studie **REDUCEhf** [54-57] betrug die randomisierte Nachbeobachtung 12 Monate. Eingeschlossen wurden 400 verblindete Patienten (Rekrutierung 2006 bis 2009), denen ein Kombinationsaggregat aus ICD und hämodynamischem Überwachungssystem implantiert wurde. (Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt ein hämodynamisches Überwachungssystem ohne ICD-Funktion.) Die Patienten beider Vergleichsgruppen sollten mindestens wöchentlich die Übermittlung der hämodynamischen Telemonitoringdaten auslösen, der Prüfarzt konnte jedoch nur auf die Daten der Interventionsgruppe zugreifen. Da die Prüfarzte die übertragenen Daten mindestens wöchentlich überprüfen sollten, erfolgte ein warnsignalunabhängiges, engmaschiges Datenreview. Um die Verblindung der Patienten aufrechtzuerhalten, wurden die Patienten der Kontrollgruppe regelmäßig zur Abfrage von Symptomen telefonisch kontaktiert. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die Studie **REM-HF** [58,59] schloss 1650 Patienten mit implantiertem ICD, CRT-D oder CRT-P ein, die mindestens 24 Monate nachbeobachtet wurden (Rekrutierung 2011 bis 2014). Sowohl die Übertragung durch den Patienten als auch die Überprüfung durch einen geschulten Studienmonitor erfolgte wöchentlich, sodass ein warnsignalunabhängiges engmaschiges Datenreview realisiert wurde. Der Prüfarzt durfte die Übertragung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen deaktivieren. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben. Die Studie **SAVE-HM** [60] bestand aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen, von denen die Daten des Moduls B relevant für die Nutzenbewertung waren. Modul B schloss 36 Patienten mit implantiertem ICD ein (keine Angaben zum Rekrutierungszeitraum) und beobachtete diese durchschnittlich 26 Monate lang nach. Im Rahmen des Telemonitorings wurden aus den täglich und automatisch übertragenen Daten bei kritischen klinischen Parametern und Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen Warnsignale generiert. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

Die **TELECART**-Studie [61] schloss 191 Patienten mit Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D ein (Rekrutierung 2010 bis 2014). Die Nachbeobachtung erfolgte 12 Monate lang. Die automatisch übertragenen Telemonitoringdaten bestanden aus Warnsignalen, die bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen übermittelt wurden. Eine zentrale Überwachungseinheit überwachte die Telemonitoringdaten parallel zum Prüfarzt. Im Telemonitoringarm waren Handlungsanweisungen zum Umgang mit den übertragenen Daten vorgegeben.

In die Studie **TRUST** [62-67] wurden 1450 Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD eingeschlossen (Rekrutierung 2005 bis 2008) und 15 Monate nachbeobachtet. Telemonitoringdaten wurden zu Monat 6, 9 und 12 statt einer persönlichen Nachsorge automatisch übertragen. Des Weiteren wurden aus den täglich und automatisch übertragenen Daten Warnsignale bei kritischen klinischen Parametern und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen generiert.

Bis auf die Studie REDUCEhf lag das Durchschnittsalter in allen Studien bei über 60 Jahren. Über 70 % aller Studienteilnehmer – wiederum bis auf die Studie REDUCEhf – waren Männer. Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei einem Großteil der Studien (13 von 17) unter 35 %. In 4 Studien befanden sich mehr als 80 % der Patienten in den New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassen I oder II, in 2 Studien mehr als 80 % der Patienten in den NYHA-Klassen III oder IV. In 7 Studien wurde als Aggregat ein ICD eingesetzt, in 3 Studien ein CRT-D, in 6 Studien entweder ein ICD oder ein CRT-D und in 1 Studie entweder ein ICD, CRT-P oder ein CRT-D.

4.3 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Durch die Informationsbeschaffung wurden 12 Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert: 3 laufende Studien [68-70] und 8 abgeschlossene Studien [71-78]. Für die abge-

schlossenen Studien waren auch nach Autoren- bzw. Herstelleranfragen (5 der 8 Studien waren herstellergesponsert) keine Ergebnispublikationen oder Studienberichte verfügbar. 4 dieser 8 abgeschlossenen Studien waren bereits seit mehr als 2 Jahren abgeschlossen.

Zu 1 dieser abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse liegt sowohl eine Designpublikation [79] als auch ein Studienprotokoll [80] vor. Zu 2 weiteren liegt entweder eine Designpublikation [74] oder ein Studienprotokoll vor [76]. Anhand der verfügbaren Informationen kann davon ausgegangen werden, dass jede der 3 Studien alle in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) eindeutig erfüllt. Sie werden daher als wahrscheinlich relevant eingestuft.

Zu den übrigen 5 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse [71,73,75,77,78] liegt weder eine Designpublikation noch ein Studienprotokoll vor. Diese 5 Studien verletzen keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar), auf Basis der vorliegenden Informationen sind jedoch nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt. Sie werden daher als Studien unklarer Relevanz eingestuft.

Die wahrscheinlich relevanten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse schlossen insgesamt 823 Patienten ein (siehe Tabelle 11). Die abgeschlossenen Studien unklarer Relevanz lassen gemäß jeweils geplanter Fallzahl Daten von insgesamt 2619 Patienten erwarten (siehe Tabelle 11).

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien berichteten Ergebnisse von 10 130 Patienten (siehe Tabelle 13).

4.4 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 17 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

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

Studie	Endpunkt	Mortalität			Morbidität									Hospitalisierungen					SUE
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Kardio- vaskulär		Schlaganfall	Kardiale Dekompensation	Herzinfarkt	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	Thromboembolische Ereignisse	Gesundheitszustand	Herzinsuffizienzbedingte Morbidität	Psychische Morbidität	Herztransplantation	Kardiovaskulär			Abgegebene Schocks			
		Kardiovaskulär	Kardial ^a										Gesamt	Kardiovaskulär	Kardial ^b		Herzinsuffizienz- bedingt ^b		
Al Khatib	●	–	–	–	(–) ^c	–	○	–	○	–	–	–	–	–	●	–	–	–	
CONNECT	●	–	●	–	–	–	–	–	–	(–) ^d	●	–	–	●	–	–	–	–	
Connect-OptiVol	●	–	●	–	–	–	–	–	–	–	(●)	–	–	–	–	●	●	–	
ECOST	●	–	●	●	–	●	○	○	–	–	–	–	–	–	–	–	●	○	
<i>effecT</i>	●	●	–	–	–	–	–	–	–	(●) ^e	–	–	–	●	–	–	(●) ^e	○	
EuroEco	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	(–) ^f	–	–	–	(–) ^f	
EVOLVO	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(●)	●	–	–	(–) ^g	–	(–) ^g	–	
IN-TIME	●	●	–	–	–	–	–	–	○	●	–	–	–	–	–	●	–	(–)	
MORE-CARE	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^h	●	●	–	○	–	○	
OptiLink HF	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–	○	–	(●)	
Osmera	●	–	–	–	–	–	○	–	–	–	–	●	–	–	●	–	●	–	
<i>QUANTUM</i>	●	–	●	–	(–) ⁱ	–	–	–	–	–	●	●	●	(–) ⁱ	●	(–) ⁱ	–	○	
REDUCEhf	●	●	○	–	○	●	○	○	(–) ^j	●	–	(–) ^h	●	●	–	○	–	○	
REM-HF	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	–	●	–	–	–	(●)	
SAVE-HM	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^f	–	–	–	–	

(Fortsetzung)

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

Studie	Endpunkt	Mortalität			Morbidität								Hospitalisierungen					SUE
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Kardio-vaskulär		Schlaganfall	Kardiale Dekompensation	Herzinfarkt	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	Thromboembolische Ereignisse	Gesundheitszustand	Herzinsuffizienzbedingte Morbidität	Psychische Morbidität	Herztransplantation	Kardiovaskulär			Abgegebene Schocks		
		Kardiovaskulär	Kardial ^a										Gesamt	Kardiovaskulär	Kardial ^b		Herzinsuffizienz-bedingt ^b	
TELECART	●	–	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	●	●	–
TRUST	●	–	●	●	–	–	–	–	–	–	–	●	–	–	●	–	–	○
–: keine Daten vorhanden; (–): Daten nicht verwertbar; (●): Daten erhoben, aber nicht berichtet; ○: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Metaanalyse berücksichtigt																		
Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie																		
a: Für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität wurden auch die Ergebnisse zur kardialen Mortalität herangezogen.																		
b: Für den Endpunkt Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen wurden auch die Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardialen Gründen sowie zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung herangezogen.																		
c: Hospitalisierungen aufgrund von kardialer Dekompensation lediglich studienarmübergreifend berichtet																		
d: keine Veränderung der NYHA-Klasse berichtet, lediglich Anteil Patienten pro NYHA-Klasse																		
e: Verschlechterung der NYHA-Klasse bzw. abgegebene Schocks nicht berichtet, der aktuellsten Version des SAP vom März 2016 folgend																		
f: ereignisbasierte Auswertung																		
g: annualisierte Rate pro Patientenjahr																		
h: widersprüchliche Angaben																		
i: nicht systematische Erfassung																		
j: lediglich der Anteil derjenigen Patienten mit schlechterem PGA berichtet, die nicht schon andere Kriterien einer Verschlechterung aufwiesen (z. B. herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung, Verschlechterung in NYHA-Klasse)																		
NYHA: New York Heart Association; PGA: Patient Global Assessment; SAP: Statistical Analysis Plan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis																		

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

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
	KCCQ	MLHF	SF-12	SF-36	EQ-5D
Al Khatib	–	–	–	–	(–) ^a
CONNECT	(–) ^b	–	(–) ^b	–	(–) ^c
Connect-OptiVol	(●)	–	(●)	–	(●)
ECOST	–	–	–	(–) ^d	–
<i>effecT</i>	–	(●) ^e	–	–	–
EuroEco	–	–	–	●	–
EVOLVO	–	●	–	–	(–) ^f
IN-TIME	–	–	–	–	–
MORE-CARE	–	(–) ^g	–	–	(●)
OptiLink HF	(●)	–	–	–	(●)
Osmera	–	–	–	–	–
<i>QUANTUM</i>	–	–	●	–	–
REDUCEhf	–	●	● ^h	–	–
REM-HF	(●)	–	(●)	–	(●)
SAVE-HM	–	–	–	–	–
TELECART	–	–	–	–	–
TRUST	–	–	–	–	–
–: keine Daten vorhanden; (–): Daten nicht verwertbar; (●): Daten erhoben, aber nicht berichtet; ●: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Metaanalyse berücksichtigt <i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie a: unklare Auswertung b: Anteil nicht berücksichtigter Patienten über 30 % c: fehlende Angaben, auf welchem Tarif der Nutzwert beruht d: lediglich Angabe, dass Ergebnis nicht signifikant e: nicht berichtet, da die aktuellste Version des SAP vom März 2016 vorsah, bei statistisch nicht signifikantem primären Endpunkt nur 2 der sekundären Endpunkte auszuwerten f: Der Nutzwert beruht auf einem Tarif der Allgemeinbevölkerung und kann daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. g: inkonsistente Daten h: keine Darstellung im Bericht, da aus der Studie REDUCEhf stattdessen allein die Ergebnisse des indikationsspezifischen Fragebogens MLHF dargestellt werden EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MLHF: Minnesota Living with Heart Failure; SAP: Statistical Analysis Plan; SF-12: Short Form 12 Health Survey; SF-36: Short Form 36 Health Survey					

Unvollständige Datenlage zu den Endpunkten SUE und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurde in den 3 Studien EuroEco OptiLink HF und REM-HF erhoben, jedoch nicht bzw. in ungeeigneter Form

berichtet (siehe Tabelle 1). Somit fehlen für 2964 Patienten Ergebnisse (siehe Tabelle 13 zur Anzahl der in den Studien eingeschlossenen Patienten). Aus den eingeschlossenen Studien sind Ergebnisse zu 4156 Patienten verfügbar.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den 5 Studien Connect-OptiVol, ECOST, MORE-CARE, OptiLink HF und REM-HF erhoben, jedoch nicht bzw. unzureichend berichtet (siehe Tabelle 2). Somit fehlen für 4220 Patienten Ergebnisse (siehe Tabelle 13 zur Anzahl der in den Studien eingeschlossenen Patienten). Aus den eingeschlossenen Studien sind Ergebnisse zu 918 Patienten verfügbar.

4.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle 17 Studien als hoch eingestuft. Bei einem Großteil der Studien blieb unklar, wie die Randomisierungssequenzen erzeugt wurden. In den übrigen Studien lagen Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor.

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

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

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

4.6.1 Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Bei Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.2 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Beim Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Modell mit festem Effekt). Daher ergibt sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.3 Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt

Für den Endpunkt Hospitalisierung gesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher ergibt sich für den Endpunkt Hospitalisierung gesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.4 Ergebnisse zu kardiovaskulärer Hospitalisierung

Für Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt. Daher ergibt sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.5 Ergebnisse zu Schlaganfall

Die Ergebnisse der verwendeten metaanalytischen Verfahren stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz überein – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Außerdem sind die Effekte nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich für den Endpunkt Schlaganfall kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.6 Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen

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

4.6.7 Ergebnisse zu kardialer Dekompensation

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

4.6.8 Ergebnisse zu Herzinfarkt

Die Ergebnisse der verwendeten metaanalytischen Verfahren stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz überein – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Außerdem sind die Effekte nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich für den Endpunkt Herzinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.9 Ergebnisse zu therapiebedürftigen Herzrhythmusstörungen

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

therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.10 Ergebnisse zu Herztransplantation

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

4.6.11 Ergebnisse zu abgegebenen Schocks

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

4.6.12 Ergebnisse zu SUE

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

4.6.13 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

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

4.6.14 Ergebnisse zu Gesundheitszustand

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

4.6.15 Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

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

4.6.16 Ergebnisse zu psychischer Morbidität

Aus der metaanalytischen Zusammenfassung mittels Hedges' g ließ sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Es ergibt sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

4.6.17 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Interaktionstests wurden für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung gesamt, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, abgegebene Schocks, Schlaganfall sowie Herztransplantation berechnet.

Es zeigten sich lediglich bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität Interaktionen mit der Intervention. Bei diesen beiden Endpunkten gehen die Ergebnisse der Studie IN-TIME – welche jeweils auffällig von den Ergebnissen der anderen Studien abweichen – in die Subgruppenanalysen mit ein (siehe Abschnitte A3.3 und A3.3.2). Es ist zu erwarten, dass die extremen Ergebnisse der Studie IN-TIME die Ergebnisse der Subgruppenanalysen stark beeinflussten. Daher ist unklar, ob das jeweilige Subgruppenmerkmal oder allein die Studie IN-TIME den Ausschlag für eine Interaktion zwischen Subgruppen gab. Weitere Interpretationsprobleme ergeben sich daraus, dass mehrere Subgruppenanalysen – in die jeweils die Studie IN-TIME eingeht – Interaktionen mit der Intervention zeigen, sodass unklar bleibt, welches Subgruppenmerkmal oder welche Kombination aus Subgruppenmerkmalen ausschlaggebend ist. Daher können die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht zur Nutzenableitung herangezogen werden.

Als erklärender Faktor für die extremen Ergebnisse der Studie IN-TIME kommt die spezifische Kombination aus Telemonitoringcharakteristika infrage, die sich so nur in dieser Studie findet (siehe Abschnitte 4.2 und A3.3.19). Aufgrund der extremen Ergebnisse und der erkennbaren Unterschiede hinsichtlich der Telemonitoringintervention werden die Ergebnisse der Studie IN-TIME separat betrachtet (siehe Abschnitt 4.6.18).

4.6.18 Ergebnisse der Studie IN-TIME

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich ein Vorteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Es ist jedoch unklar, ob hierfür die Charakteristika des Telemonitorings in der Studie IN-TIME oder die im Vergleich zu den anderen Studien weniger intensive Nachsorge im Sinne einer Unterversorgung der Kontrollgruppe ausschlaggebend ist. Daher bleibt der Nutzen des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME, ebenfalls unklar.

4.7 Landkarte der Beleglage

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

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

Mortalität		Morbidität										Hospitalisierung							
Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Kardiovaskulär		Schlaganfall	Kardiale Dekompensation	Herzinfarkt	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	Thromboembolische Ereignisse	Gesundheitszustand	Herzinsuffizienzbedingte Morbidität	Psychische Morbidität	Herztransplantation	Gesamt	Kardiovaskulär		Abgegebene Schocks		SUE		Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Telemonitoring allgemein																			
⇔	⇔		⇔	⇔	⇔	(⇔)	(⇔)	⇔	⇔	⇔	(⇔)	⇔	⇔		⇔		(-)		(-)
Telemonitoring, wenn es umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME																			
⇔	⇔		-	-	-	-	-	⇔	⇔	-	-	-	⇔		-		(-)		-
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann (-): keine Nutzaussage, da fehlende Daten -: keine Daten berichtet																			

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Telemonitoring allgemein

Die Datenbasis wurde weiterhin als unvollständig eingeschätzt. Zu insgesamt 8 abgeschlossenen Studien liegen keine Ergebnisse vor:

- 3 wahrscheinlich relevante Studien mit insgesamt 823 eingeschlossenen Patienten (alle herstellergesponsert),
- 5 Studien unklarer Relevanz mit insgesamt 2619 eingeschlossenen Patienten (davon 2 herstellergesponsert).

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien schlossen 10 130 Patienten ein. Es ist unklar, wie sich die Ergebnisse der abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse auf die metaanalytische Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien auswirken würden.

Eine Nutzensaussage zu SUE und gesundheitsbezogener Lebensqualität war nicht möglich, da weiterhin relevante Mengen von Daten durch unvollständige bzw. nicht verwertbare Angaben fehlen. Somit ist keine Abwägung der Nutzensaussagen aller Endpunkte möglich.

Telemonitoring wie in der Studie IN-TIME

In den Metaanalysen, die alle Telemonitoringstudien einschlossen (inkl. der Ergebnisse der IN-TIME-Studie) zeigte sich für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt.

Lediglich bei 1 der 17 Studien (IN-TIME) zeigte sich bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität ein Vorteil des Telemonitorings. Es ist unklar, ob hierfür die Charakteristika des Telemonitorings in der Studie IN-TIME ausschlaggebend war. Die Telemonitoringintervention in dieser Studie war durch eine im Vergleich zu den anderen Studien besonders intensive Überwachung gekennzeichnet, die sich so in dieser Kombination nur in dieser Studie fand.

Eine weitere Auffälligkeit war die im Vergleich zu den anderen Studien weniger intensive Nachsorge: Das vorgegebene Mindestnachsorgeintervall weicht deutlich von denen anderer Studien ab. Die geplanten und tatsächlich erfolgten Nachsorgetermine in der Kontrollgruppe sind weniger engmaschig als im deutschen Versorgungskontext üblich [7]. Einer engmaschigen Nachsorge wurde in der Erörterung zum Vorbericht eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Es ist daher möglich, dass ein Unterschied zugunsten der Prüfintervention nicht allein aus den spezifischen Charakteristika der Prüfintervention, sondern zumindest teilweise auch durch die vergleichsweise weniger intensive Nachsorge im Sinne einer Unterversorgung der Kontrollgruppe resultiert.

Es ist unklar, ob sich der Effekt bestätigen ließe, falls in der Kontrollgruppe (wie in der Mehrzahl aller anderen Studien) eine engmaschigere Versorgung stattgefunden hätte.

6 Fazit

Telemonitoring allgemein

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

Für zentrale Endpunkte (SUE und gesundheitsbezogene Lebensqualität) fehlen durch unvollständige oder nicht verwertbare Angaben relevante Mengen von Daten: Zu SUE fehlen Ergebnisse von 42 % (2964/7120 Patienten), zu gesundheitsbezogener Lebensqualität von 82 % der Patienten (4220/5138 Patienten). Eine Verzerrung aufgrund dieser Datenlücken ist möglich. Aus diesem Grund wurde für diese Endpunkte keine Nutzensaussage getroffen.

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

Telemonitoring wie in der Studie IN-TIME

Aufgrund der extremen Ergebnisse, die die Subgruppenanalysen stark beeinflusst hätten, und der Unterschiede in der Intervention werden die Ergebnisse der Studie IN-TIME separat betrachtet.

Bei den Endpunkten Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte sich kein Vor- oder Nachteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Aufgrund von nicht verwertbaren Daten war keine Aussage zu SUE möglich.

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich ein Vorteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Es ist jedoch unklar, ob hierfür die Charakteristika des Telemonitorings in der Studie IN-TIME oder die im Vergleich zu den anderen Studien weniger intensive Nachsorge im Sinne einer Unterversorgung der Kontrollgruppe ausschlaggebend war. In den übrigen für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit intensiverer Nachsorge zeigte sich kein Vorteil des Telemonitorings. Daher bleibt der Nutzen des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME, ebenfalls unklar.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

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

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

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

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 27.07.2017, wurde am 08.08.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.09.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 10.10.2017 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

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

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

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

Darüber hinaus ergaben sich folgende Änderungen:

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

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

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

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

Informationsbeschaffung

Durch die Aktualisierung der bibliografischen Recherche sowie der Suche in Studienregistern wurden weitere Studien bzw. Dokumente identifiziert. Diese führten dazu, dass die Studie REM-HF im Studienpool berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt A3.1.3). Darüber hinaus ergaben sich neue Einschätzungen zu den Studien ohne berichtete Ergebnisse (siehe Abschnitt A3.1.4).

Präzisierung des Bewertungsgegenstands

Die Begrifflichkeiten zur Beschreibung des Bewertungsgegenstands (Telemonitoring, Fernnachsorgen, Fernüberwachung) wurden im Hintergrund (Kapitel 1) sowie entsprechend in Kapitel 3 präzisiert.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die in der Version 1.0 des Abschlussberichts als laufend gelistete Studie ECOST-CRT ist nicht relevant für die Fragestellung und wird daher in der Version 1.1 nicht mehr als laufende Studie aufgeführt.

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

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

A2.1.1.1 Population

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

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

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

A2.1.1.4 Studientypen

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

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

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

A2.1.1.5 Studiendauer

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

A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten, denen zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien und / oder Herzinsuffizienz ein aktives kardiales Aggregat implantiert wurde oder denen zu Studienbeginn ein solches Aggregat implantiert wird (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Standardbehandlung der Patienten ohne Telemonitoring (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Für Publikationen in nicht europäischen Sprachen gilt: Ein englischer Titel und / oder englischer Abstract dieser Publikation sind vorhanden, aus dem / denen die Relevanz der Studie hervorgeht.
E8	Studiendauer: Mindestdauer der Nachbeobachtung 6 Monate
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [81] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [82] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

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

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

Da es sich bei ventrikulären Tachykardien und Herzinsuffizienz um die maßgeblichen Indikationen zur Implantation von ICDs, CRTs und CRT-Ds handelt [9,83], werden auch solche Studien berücksichtigt, die als Einschlusskriterium bezüglich der Patienten lediglich die Implantation von ICDs, CRTs oder CRT-Ds (ohne die zugrunde liegende Indikation) nennen.

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

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Primäre Suchquellen

A2.1.2.1.1 Bibliografische Recherche

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

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

A2.1.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

A2.1.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen aktiven kardialen implantierbaren Aggregate mit Telemonitoringsystemen ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [84].

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

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

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

A2.1.2.2 Weitere Suchquellen

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

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

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

A2.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

A2.1.2.2.3 Anhörung

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

A2.1.2.2.4 Autorenanfragen

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

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

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

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

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

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

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 1 Reviewer auf Studien gesichtet, die bzw. der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

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

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

A2.1.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

A2.1.4 Informationssynthese und -analyse

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

A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [85].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [86].

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

A2.1.4.2 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [87] genannt sind. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [88].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [89]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prä-diktionsintervall dargestellt, und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

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

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

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

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

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

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

Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Das Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie wurde zusätzlich in folgenden 3 Kategorien abgebildet:
 - Tägliche und automatische Übertragung: Studien, in denen täglich und automatisch Daten übertragen wurden, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte
 - Handlungsanweisungen: Studien, in denen es Vorgaben zum Umgang mit vorab festgelegten Ereignissen gab, wurden Studien gegenübergestellt, in denen es keine diesbezüglichen Vorgaben gab
 - Warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview: Studien, in denen eine warnsignalunabhängige und engmaschige (mindestens wöchentliche) Kenntnisnahme der übertragenen Daten erfolgte, wurden Studien gegenübergestellt, in denen dies nicht erfolgte

Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Die Definition der Kategorie Fernnachsorge zum Subgruppenmerkmal Telemonitoringstrategie wurde dahin gehend angepasst, dass nur Studien mit Fernüberwachung berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 3)

Im Vergleich zum Vorbericht und zum Berichtsplan ergeben sich im Abschlussbericht zudem Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Abschlussbericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden erstellt [90]. Dies betrifft insbesondere folgende Punkte der Methodik gemäß Berichtsplan:

- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (betrifft Abschnitt A2.1.4.5 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- In Metaanalysen wird ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt dargestellt, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert von mindestens 0,05 liefert (betrifft Abschnitt A2.1.4.2 der Methodik gemäß Berichtsplan).
- Zur Durchführung von Metaanalysen mit zufälligen Effekten wird regelhaft die Knapp-Hartung-Methode verwendet. Allerdings enthalten viele der in diesem Bericht durchgeführten Analysen wenige Studien. Bekanntermaßen existieren keine guten statistischen Verfahren für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien; das Verfahren nach Knapp-Hartung neigt z. B. dazu, bei wenigen Studien sehr unpräzise und damit wenig informative Schätzungen zu erzeugen.

Zusätzlich unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien in ihrem Design so sehr, dass ein Modell mit festem Effekt nicht als gerechtfertigt angesehen werden kann. Bei Übereinstimmung des Verfahrens nach Knapp-Hartung und einem Verfahren für das Modell mit festem Effekt hinsichtlich der statistischen Signifikanz und der Richtung des Effekts können aber gegebenenfalls Aussagen zu Vorteilen oder Nachteilen des Telemonitorings abgeleitet werden.

Ein adäquates Konfidenzintervall auf der Basis eines Modells mit zufälligen Effekten muss in jedem Fall mindestens so breit sein, wie das Konfidenzintervall eines Modells mit festem Effekt. Bei homogener Studienlage und unterschiedlichen Präzisionen zwischen den Studien kann Knapp-Hartung zu einem unplausibel schmalen Konfidenzintervall führen, nämlich einem Konfidenzintervall, das schmäler ist als das Konfidenzintervall eines (unter der Homogenitätsannahme) adäquaten Modells mit festem Effekt. Nach Empfehlung in der Literatur [91] wird deshalb neben Knapp-Hartung auch ein Modell mit festem Effekt als Sensitivitätsanalyse berechnet.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Primäre Suchquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 10.08.2017 statt.

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

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 3 Designpublikationen identifiziert, die 3 Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.4).

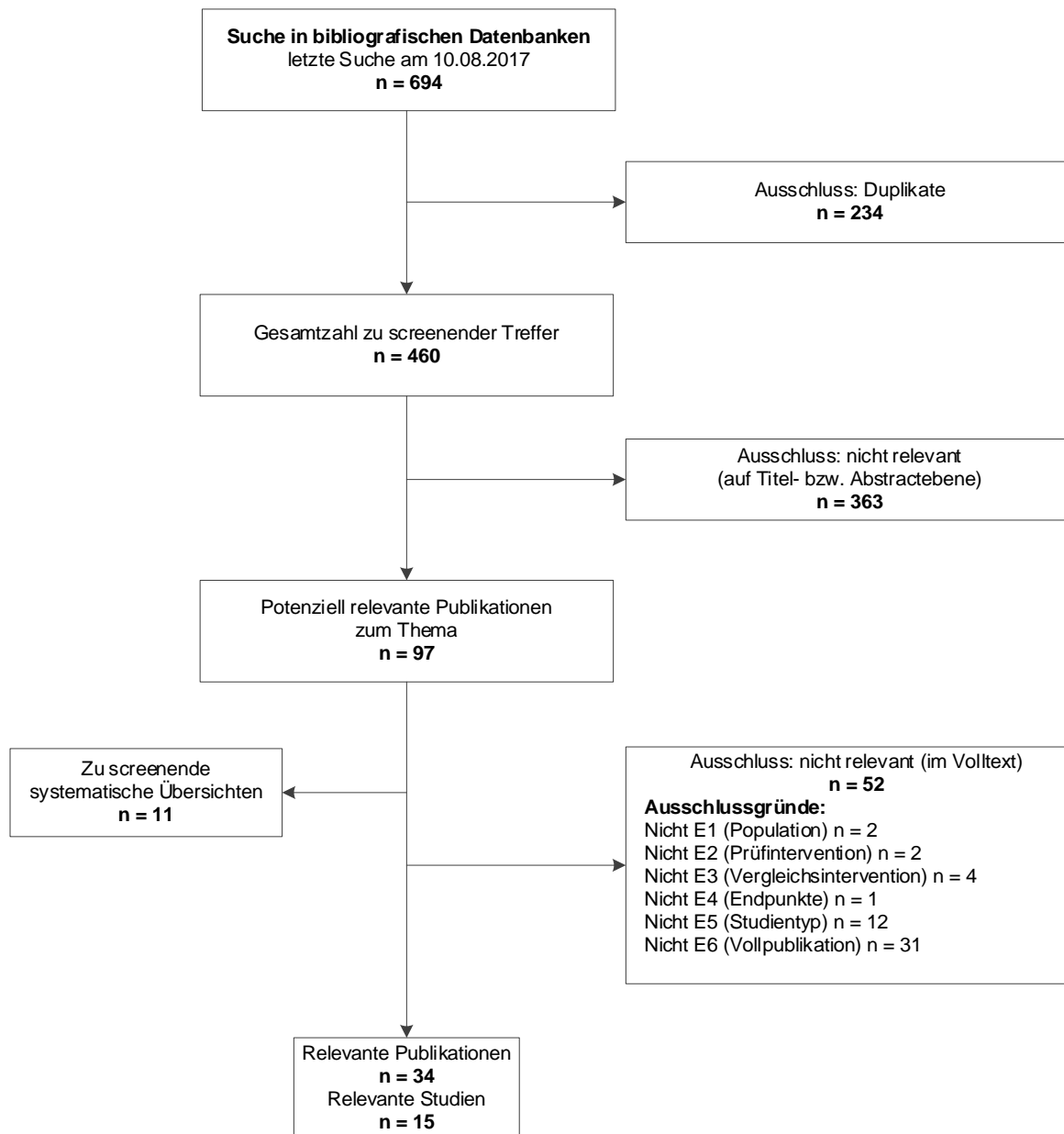


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

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

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00606567	Al Khatib	ClinicalTrials.gov [92]	nein
NCT00402246	CONNECT	ClinicalTrials.gov [93]	ja [94]
NCT00730548	Connect-OptiVol	ClinicalTrials.gov [95]	nein
NCT00989417	ECOST	ClinicalTrials.gov [96]	nein
NCT00811382	effecT	ClinicalTrials.gov [97]	ja [98]
NCT00776087	EuroEco	ClinicalTrials.gov [99]	nein
NCT00873899	EVOLVO	ClinicalTrials.gov [100]	nein
NCT00538356	IN-TIME	ClinicalTrials.gov [101]	nein
NCT00885677	MORE-CARE	ClinicalTrials.gov [102]	ja [103]
NCT00769457	OptiLink HF	ClinicalTrials.gov [104]	nein
NCT00325221	QUANTUM	ClinicalTrials.gov [105]	nein
NCT00354159	REDUCEhf	ClinicalTrials.gov [106]	ja [107]
ISRCTN96536028	REM-HF	ISRCTN [108]	nein
NCT00336284	TRUST	ClinicalTrials.gov [109]	ja [110]

In den Studienregistern wurden 3 laufende und 8 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Kapitel A7. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 09.08.2017 statt.

A3.1.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

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

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

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

Tabelle 7: Übersicht zu übermittelten Dokumenten herstellergesponserter relevanter Studien

Studie	Hersteller	Übermittelte Dokumente		
		Studienprotokoll	Studienbericht	Weitere Dokumente
Al Khatib ^a	Medtronic	-- ^b	-- ^b	--
CONNECT	Medtronic	ja [15]	ja [17]	--
Connect-OptiVol	Medtronic	ja [19]	-- ^c	--
ECOST	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [22]	-- ^d	--
effecT	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [26]	ja [27]	--
EuroEco	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [28]	ja [111]	Zusammenfassung Studienergebnisse [30]
EVOLVO	Medtronic	ja [31]	-- ^c	--
IN-TIME	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [35]	ja [36]	--
MORE-CARE	Medtronic	ja [39]	ja ^e [42]	--
OptiLink HF	Medtronic	ja [44]	ja [47]	Amendment Studienprotokoll [112] Statistical Analysis Plan [45] SAE Risk Assessment Summary [113]
QUANTUM	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [52]	ja [53]	--
REDUCEhf	Medtronic	ja [55]	ja [57]	--
TRUST	BIOTRONIK, Inc.	ja [114]	ja [115]	--
<p>a: Der Hersteller führt die Studie in der Liste der von ihm gesponserten Studien auf. In der Publikation [14] findet sich keine eindeutige Angabe zum Sponsoring, im Studienregistereintrag [92] ist der Hersteller nicht als Sponsor, sondern Collaborator genannt.</p> <p>b: Laut Herstellerangaben vom 11/2016 liegt kein separates Studienprotokoll vor und es wurde kein Studienbericht erstellt. Im gleichen Dokument wurde allerdings darauf verwiesen, dass auch für die Studien CONNECT, MORE-CARE und REDUCEhf kein Studienbericht erstellt wurde. Da die Studienberichte zu diesen 3 Studien vorlagen (siehe diese Tabelle), ist unsicher, ob für diese Studie kein Studienprotokoll und Studienbericht vorliegen.</p> <p>c: Der Hersteller gab 11/2016 zunächst an, dass kein separates Studienprotokoll vorliege und kein Studienbericht erstellt wurde. Im gleichen Dokument wurde allerdings darauf verwiesen, dass auch für die Studien CONNECT, MORE-CARE und REDUCEhf kein Studienbericht erstellt wurde. Da die Studienberichte zu diesen 3 Studien vorlagen (siehe diese Tabelle) und 12/2016 doch ein Studienprotokoll zu dieser Studie zugesandt wurde, ist unsicher, ob für diese Studie kein Studienbericht vorliegt.</p> <p>d: Der Hersteller gab an, dass für diese in Frankreich durchgeführte Studie kein „offizieller Abschlussbericht“ erstellt wurde, da dies nach französischem Recht zu diesem Zeitpunkt nicht erforderlich gewesen sei.</p> <p>e: patientenrelevante Endpunkte lediglich studienarmübergreifend berichtet</p>				

In den von Herstellern übermittelten Dokumenten wurden 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Herstellieranfragen

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

Tabelle 8: Übersicht zu Herstellieranfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
INDICATE HF ^a	<ul style="list-style-type: none"> Bitte senden Sie uns mindestens das Studienprotokoll und bei Vorliegen eines Studienberichts auch den dazugehörigen Studienbericht. Falls zu einer Studie kein Studienbericht vorliegt, bestätigen Sie uns dies bitte explizit. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie ist nicht publiziert. keine Begründung für die fehlende Zusendung des Studienprotokolls keine explizite Bestätigung, dass kein Studienbericht vorliegt
OptiLink HF	<ul style="list-style-type: none"> In der Designpublikation wird beschrieben, dass die Fragebögen EQ-5D und Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt werden sollen. Im Final Report zur OptiLink-HF-Studie finden sich jedoch keine Ergebnisse zu diesen Fragebögen. Gibt es noch zusätzliche Auswertungen zur Studie, in denen diese Daten separat dargestellt werden? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund des nicht signifikanten Ausgangs der Studie OptiLink HF wurde auf eine Auswertung der Fragebögen EQ-5D und Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) zur Lebensqualität auch aus Ressourcen- und Kostengründen verzichtet.
	<ul style="list-style-type: none"> In der Designpublikation wird die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen beschrieben. Liegen hierzu Auswertungen vor? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Zusendung einer Auswertung zu den systembezogenen UEs / SUEs
	<ul style="list-style-type: none"> Bitte um Zusendung der Ergebnisse der Gesamt-UE, da die Darstellung der systembezogenen UEs als nicht ausreichend eingeschätzt wurde. 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Verweis auf Tabellen 9 und 10 im bereits zugesandten Final Report, die jedoch Hospitalisierungsendpunkte darstellen
	<ul style="list-style-type: none"> Bitte um Zusendung aller verfügbaren Appendizes zum Final Report, auf welche in E-Mail verwiesen wurde. 	nein	<ul style="list-style-type: none"> keine Zusendung der Appendizes
<p>a: Die Studie INDICATE HF fehlte in der Übermittlung des Herstellers. Daher erfolgte eine Herstellieranfrage zu dieser Studie. EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

A3.1.2 Weitere Suchquellen

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

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

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

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

A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

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

A3.1.2.3 Anhörung

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

A3.1.2.4 Autorenanfragen

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

Zu den 5 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse, die zum Zeitpunkt der Anfragen als nicht herstellergesponsert eingeschätzt wurden (siehe Tabelle 9), wurden Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 9: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
EVATEL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wann werden die Ergebnisse veröffentlicht? ▪ Sind bereits vorläufige Ergebnisse verfügbar? 	nein	
PORTLink	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wann werden die Ergebnisse veröffentlicht? ▪ Sind bereits vorläufige Ergebnisse verfügbar? 	nein	
REM-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wann werden die Ergebnisse veröffentlicht? ▪ Sind bereits vorläufige Ergebnisse verfügbar? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation ist bereits eingereicht
SAN-REMO 2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Was waren die Interventionen in den Behandlungsgruppen und welche Endpunkte wurden erfasst? ▪ Wann sind die Ergebnisse voraussichtlich zu erwarten? 	nein	
Siebermair	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sind bereits Ergebnisse verfügbar? ▪ Gibt es schon vorläufige Ergebnisse? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einreichung einer Publikation für 2016 geplant

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 17 relevante Studien (64 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1. Alle Studien konnten aus öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Hersteller- gesponsert	Verfügbare Dokumente			
		Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fach- zeitschriften)	Ergebnis- bericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Hersteller- unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Studien- protokoll aus Hersteller- unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Al Khatib	Medtronic	ja [14]	nein	nein	nein
CONNECT	Medtronic	ja [16,18]	ja [94]	ja [17]	ja [15]
Connect- OptiVol	Medtronic	ja [20,21]	nein	nein	ja [19]
ECOST	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [23-25]	nein	nein	ja [22]
<i>effecT</i>	BIOTRONIK SE & Co. KG	nein	ja [98]	ja [27]	ja [26]
EuroEco	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [29]	nein	ja [30,111]	ja [28]
EVOLVO	Medtronic	ja [32-34]	nein	nein	ja [31]
IN-TIME	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [37,38]	nein	ja [36]	ja [35]
MORE-CARE	Medtronic	ja [40,41,43]	ja [103]	ja ^a [42]	ja [39]
OptiLink HF	Medtronic	ja [46,48]	nein	ja [47,113]	ja [44,45,112]
Osmera	nein	ja [49-51]	nein	--	--
<i>QUANTUM</i>	BIOTRONIK SE & Co. KG	nein	nein	ja [53]	ja [52]
REDUCEhf	Medtronic	ja [54,56]	ja [107]	ja [57]	ja [55]
REM-HF	nein	ja [58,59]	nein	--	--
SAVE-HM	nein	ja [60]	nein	--	--
TELECART	nein	ja [61]	nein	--	--
TRUST	BIOTRONIK, Inc.	ja [62-67]	ja [110]	ja [115]	ja [114]
<i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie --: nicht zutreffend a: patientenrelevante Endpunkte lediglich studienarmübergreifend berichtet					

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 11 und Tabelle 12 sind die durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse dargestellt. 8 Studien waren zum Zeitpunkt der Recherche bereits abgeschlossen, 3 laufend. Die Einschätzung des Status (abgeschlossen / laufend) erfolgte – falls nicht anders angegeben – anhand des Studienregistereintrags.

Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse

Für die 8 abgeschlossenen Studien waren auch nach Autoren- bzw. Herstelleranfragen keine Ergebnispublikationen oder Studienberichte verfügbar (siehe Abschnitte A3.1.2.4 und A3.1.1.3).

Herstellergesponserte abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse

5 der abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse waren herstellergesponsert. Die Studie **INDICATE HF** fehlte in der Übermittlung des Herstellers und konnte nur durch die Suche in Studienregistern identifiziert werden. Es erfolgte eine Herstelleranfrage zu dieser Studie (siehe Tabelle 8). Die Studie **PORTLink** fehlte ebenfalls in der Übermittlung des Herstellers und konnte durch die Suche in Studienregistern und durch die bibliografische Recherche identifiziert werden. Die Studie **Monitor-ICD** wurde sowohl durch die Übermittlung des Herstellers als auch durch die Suche in Studienregistern und die bibliografische Recherche identifiziert. Laut Hersteller konnte der Abschlussbericht nicht bis zur Frist vom 05.09.2017 fertiggestellt werden. Die Studie **SDD for ICD** wurde sowohl durch die Übermittlung des Herstellers als auch durch die Suche in Studienregistern identifiziert und ist laut Studienregistereintrag mittlerweile abgeschlossen [116]. Die Studie **TACTIC AF** fehlte in der Übermittlung des Herstellers und konnte nur durch die Suche in Studienregistern identifiziert werden. Sie ist laut Studienregistereintrag mittlerweile abgeschlossen [78]. 2 der 5 herstellergesponserten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse waren bereits seit mehr als 2 Jahren abgeschlossen (siehe Tabelle 11).

Einschätzung der Relevanz

Zu 3 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse liegt entweder eine Designpublikation [74] oder ein Studienprotokoll [76] oder beides [79,80] vor (siehe Tabelle 11). Anhand der verfügbaren Informationen kann davon ausgegangen werden, dass jede der 3 Studien alle in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) eindeutig erfüllt. Sie werden daher als wahrscheinlich relevant eingestuft.

Zu den übrigen 5 abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse liegt weder eine Designpublikation noch ein Studienprotokoll vor (siehe Tabelle 11). Diese 5 Studien verletzen keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar), auf Basis der vorliegenden Informationen sind jedoch nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt. Sie werden daher als Studien unklarer Relevanz eingestuft.

Die wahrscheinlich relevanten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse schlossen insgesamt 823 Patienten ein (siehe Tabelle 11), die abgeschlossenen Studien unklarer Relevanz lassen gemäß jeweils geplanter Fallzahl Daten von insgesamt 2619 Patienten erwarten.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien mit berichteten Daten schlossen 10 130 Patienten ein (siehe Tabelle 13).

Tabelle 11: Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Geplante Fallzahl ^a	Hersteller-gesponsert	Verfügbare Dokumente			Abschluss-datum ^a
			Eintrag in Studien-register	Design-publika-tion	Studienprotokoll aus Hersteller-unterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	
Wahrscheinlich relevant						
Monitor-ICD ^{b, c}	416	BIOTRONIK SE & Co. KG	ja [72]	ja [79]	ja [80]	12/2012
PORTLink	141	Medtronic	ja [117]	ja [74]	nein	10/2016
SDD for ICD	266	St. Jude Medical	ja [116]	nein	ja [76]	08/2016
gesamt	823					
Unklare Relevanz						
EVATEL	1501	nein	ja [73]	nein	nein	05/2011
INDICATE HF	136	Medtronic	ja [71]	nein	nein	02/2012
RESULT	600	nein	ja [77]	nein	nein	07/2017
Siebermair	182	nein	ja [75]	nein	nein	06/2014
TACTIC AF ^d	200	St. Jude Medical	ja [78]	nein	nein	06/2017
gesamt	2619					
<p>Wahrscheinlich relevant: Studie, für die anhand einer vorliegenden Designpublikation oder einem Studienprotokoll davon ausgegangen werden kann, dass alle in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) eindeutig erfüllt sind.</p> <p>Unklare Relevanz: Studie, für die keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind</p> <p>a: laut Studienregistereintrag</p> <p>b: Der Hersteller führt die Studie in der Liste der von ihm gesponserten Studien auf. In der Publikation [79] findet sich keine eindeutige Angabe zum Sponsoring. Der Hersteller gab im Rahmen der Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung an, dass der Abschlussbericht nicht bis zur Frist vom 05.09.2017 fertiggestellt werden könne.</p> <p>c: Studienende laut Studienregistereintrag 12/2012, sodass angenommen wird, dass die Studie abgeschlossen ist.</p> <p>d: lediglich ICD-Arm-relevant</p>						

Laufende Studien

Alle herstellergesponserten Studien wurden sowohl durch den Hersteller genannt als auch durch die Recherche in Studienregistern identifiziert.

Tabelle 12: Laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Geplante Fallzahl ^a	Geplantes Studienende ^a	Hersteller gesponsert	Verfügbare Dokumente		
				Eintrag in Studienregister	Designpublikation	Studienprotokoll aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
COR-HF	438	08/2018	St. Jude Medical	ja [68]	nein	nein
REMOTE-CIED	600	12/2017	Boston Scientific	ja [118]	ja [69]	nein
SAN-REMO 2	120	12/2017	nein	ja [70]	nein	nein
a: laut Studienregistereintrag						

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe- obachtungs- zeit	Relevante Endpunkte ^a
REM-HF	RCT, unverblindet, multizentrisch	1650	Patienten mit implantiertem ICD, CRT-D oder CRT-P	mindestens 6 Monate nach Implantation	Großbritannien (9. Z.), Rekrutierung: 09/2011– 03/2014	mindestens 24 Monate ^p	primär: kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen sekundär: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen, Herztransplantation, gesundheits- bezogene Lebensqualität
SAVE-HM ^q	RCT, unverblindet, monozentrisch	36	Patienten mit implantiertem ICD	3 Monate nach Implantation	Österreich k. A.	26,3 ± 8,6 Monate ^r	primär: Kostenersparnis, Reduktion persönlicher Nachsorgetermine sekundär: Schlaganfall
TELECART	RCT, unverblindet, multizentrisch	191	Patienten mit Indikation zur Implantation eines CRT-D	vor Implantation	Italien, Rekrutierung: 09/2010– 09/2014	12 Monate	primär: Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung gesamt sekundär: Schlaganfall, abgegebene Schocks

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Patienten- zahl (randomi- siert) N	Population	Zeitpunkt der Randomisierung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Geplante Nachbe- obachtungs- zeit	Relevante Endpunkte ^a
TRUST	RCT, unverblindet, multizentrisch	1508	Patienten mit Indikation zur Implantation eines ICD	vor Implantation oder bis zu 45 Tage nach Implantation	USA (102 Z.), Rekrutierung: 11/2005– 02/2008	15 Monate	primär: Anzahl Aggregatsnachsorgen in der Klinik, kombinierter Endpunkt aus: Gesamtmortalität, Schlaganfall und Ereignissen, die chirurgische Eingriffe erfordern sekundär: Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Schlaganfall, Hospitalisierung aus kardialen Gründen, Herztransplantation, SUE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

- a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
 - b: Im Mittel lagen zwischen Implantation und Studieneinschluss 1,4 Jahre (Kontrollgruppe) bzw. 1,5 Jahre (Interventionsgruppe).
 - c: Vermutlich handelt es sich um Hospitalisierung aus kardialen Gründen; dies ist den Publikationen aber nicht mit absoluter Sicherheit zu entnehmen.
 - d: Geplant war eine Randomisierung von 300 Patienten bis 08/2011. Ende 2012 waren nur 163 Patienten randomisiert (54 % der geplanten Anzahl) und es wurde entschieden, die Patientenrekrutierung abzubrechen.
 - e: Nach Zustimmung der Ethikkommission zum klinischen Prüfplan Version 1.2 sollte die Studie ab 04/2012 um einen CRT-D-Arm mit 104 Patienten erweitert werden (erwartetes Studienende im 1. Quartal 2017). Die Publikation [29] und die vorliegende Zusammenfassung der Studienergebnisse [30] stellen eine Interimsanalyse dar (finale Analyse des ICD-Arms), sodass lediglich die Daten des ICD-Arms berichtet werden.
 - f: keine Angaben, wann die Randomisierung erfolgte, die Randomisierung war jedoch u. a. stratifiziert nach Zeit nach Implantation (≤ 6 Monate und > 6 Monate).
 - g: Die Studie MORE-CARE bestand aus 2 Phasen: Phase 2 schloss mit 917 Patienten deutlich mehr Patienten ein als Phase 1 (154 Patienten) und beobachtete diese länger nach (Phase 2: 24 Monate Nachbeobachtung, Phase 1: 12 Monate Nachbeobachtung). Da Phase 2 alle patientenrelevanten Endpunkte der Phase 1 berichtete, werden lediglich die Daten der Phase 2 dargestellt.
 - h: Ursprünglich sollte die Studie 1720 Patienten einschließen. Da die Patientenrekrutierung jedoch langsamer war als erwartet, wurde 07/2014 entschieden, die Patientenrekrutierung abzubrechen.
 - i: Aufgrund von zu langsamer Rekrutierung erfolgte im 1. Quartal 2011 eine Protokolländerung, nach der bereits eingeschlossene Patienten nach Zustimmung so lange in der Studie verbleiben konnten, bis der letzte Patient 18 Monate nachbeobachtet worden war.
 - j: keine Aufteilung in primäre und sekundäre Endpunkte
 - k: berichtet als Hospitalisierungen mit Bezug zur kardialen Erkrankung zu Baseline
 - l: Die geplante Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate. Da jedoch die Patienten der Kontrollgruppe nach 9 Monaten ebenfalls durch Telemonitoring überwacht wurden, sind für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten zu 9 Monaten relevant.
 - m: Ursprünglich sollte die Studie 850 Patienten einschließen (nach einer Protokolländerung 1300 Patienten). Die Patientenrekrutierung wurde jedoch aufgrund einer erhöhten Rate an defekten Elektroden abgebrochen.
 - n: Nach einer Protokolländerung konnten in der REDUCEhf-Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Indikation zur Implantation eines hämodynamischen Überwachungssystems ohne ICD-Funktion hatten. Dies betraf jedoch nur 1 Patienten der Kontrollgruppe.
 - o: Zeitraum des randomisierten Vergleichs: 12 Monate
 - p: Die Studie sollte nach einer vorher festgelegten Anzahl aufgetretener Ereignisse zum primären Endpunkt beendet werden, die Patienten sollten jedoch mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden. Die tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,8 Jahre.
 - q: Die SAVE-HM-Studie besteht aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen (Modul A: Patienten mit Herzschrittmacher; Modul B: Patienten mit ICD). Lediglich die Indikation in Modul B entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass lediglich die Daten des Moduls B berichtet werden.
 - r: Es gibt keine Angaben zur geplanten Nachbeobachtungszeit. Die Angaben stellen die tatsächliche Nachbeobachtungszeit dar (vermutlich MW \pm SD). Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 13,0 Monate, die maximale Nachbeobachtungszeit 41,5 Monate.
- CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); CRT-P: Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker (kardiale Resynchronisationstherapie mit Herzschrittmacher); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; NYHA: New York Heart Association; PGA: Patient Global Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Z.: Zentren

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Al Khatib	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre Implantation eines ICD oder CRT-D für eine gesicherte Indikation 	k. A.
CONNECT	<ul style="list-style-type: none"> De-novo-Implantation eines ICD oder CRT-D 	<ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Lebenserwartung ≤ 15 Monate vorherige Implantation eines ICD, CRT oder Herzschrittmachers permanentes Vorhofflimmern dauerhafte Behandlung mit Warfarin
CONNECT-OptiVol	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre Implantation eines ICD oder CRT-D mit Telemonitoring (Austausch eines ICD war gestattet, falls das vorherige Aggregat keine Telemonitoring-funktionalität hatte) 	<ul style="list-style-type: none"> permanentes Vorhofflimmern Lebenserwartung ≤ 15 Monate
ECOST	<ul style="list-style-type: none"> Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines ICD 	<ul style="list-style-type: none"> NYHA-Klasse IV Alter < 18 Jahre jegliche Krankheit (außer der kardialen), die mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit während der Studienlaufzeit verbunden ist
<i>effecT</i>	<ul style="list-style-type: none"> Indikation für ein CRT-D und <ul style="list-style-type: none"> (A) paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern innerhalb des letzten Jahres oder (B) paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation (Screening nach Studieneinschluss) optimierte Herzinsuffizienz-Medikation 	<ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre permanentes Vorhofflimmern Kontraindikation für Antikoagulation Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Wochen akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 2 Monate herzchirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 2 Monate akute Myokarditis Lebenserwartung ≤ 12 Monate
EuroEco	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines Einkammer- oder Zweikammer-ICD 	<ul style="list-style-type: none"> Indikation für ein CRT
EVOLVO	<ul style="list-style-type: none"> implantiertes ICD oder CRT-D mit Telemonitoringfunktionalität linksventrikuläre systolische Dysfunktion, LVEF ≤ 35 % 	<ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Lebenserwartung ≤ 12 Monate

(Fortsetzung)

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
IN-TIME	<ul style="list-style-type: none"> Indikation zur Implantation eines ICD oder CRT-D chronische Herzinsuffizienz (seit mindestens 3 Monaten) NYHA-Klasse II oder III seit 1 Monat vor Screening LVEF ≤ 35 % innerhalb 3 Monaten vor Screening Indikation zur Therapie mit Diuretika <p>Folgende Kriterien mussten nach Ende der 1-monatigen Run-in-Phase (vor Randomisierung) erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> stabile optimale Medikationstherapie erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung an ≥ 80 % aller Tage (oder korrigierende Maßnahme ergriffen) 	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≤ 18 Jahre unkontrollierter Bluthochdruck permanentes Vorhofflimmern Lebenserwartung < 1 Jahr restriktive, infiltrative oder hypertrophische Kardiomyopathie, konstriktive Perikarditis, akute Myokarditis <p>Folgendes Kriterium durfte nach Ende der Run-in-Phase (vor Randomisierung) nicht erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> akutes Koronarsyndrom, herzchirurgischer Eingriff oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Wochen
MORE-CARE	<ul style="list-style-type: none"> Indikation zur De-novo-Implantation eines CRT-D: <ul style="list-style-type: none"> LVEF ≤ 35 % NYHA-Klasse III-IV QRS-Komplex ≥ 120 ms optimierte medikamentöse Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Lebenserwartung ≤ 1 Jahr vorherige Implantation eines CRT/CRT-D permanentes Vorhofflimmern / -flattern
OptiLink HF	<ul style="list-style-type: none"> De-novo-Implantation oder Austausch eines ICD oder CRT-D stabile chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III) seit mindestens 30 Tagen LVEF ≤ 35 % optimal therapiert mit oder maximal tolerierte Herzinsuffizienz-Medikationstherapie eins der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> mindestens eine herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie 1-malige ambulante Gabe von Diuretika (oral oder intravenös) BNP > 400 pg/ml NT-proBNP > 450 pg/ml (bei Patienten < 50 Jahre); > 900 pg/ml (bei Patienten 50–75 Jahre); > 1800 pg/ml (bei Patienten > 75 Jahre) innerhalb 30 Tage nach Einschluss 	<ul style="list-style-type: none"> Lebenserwartung ≤ 18 Monate Herzinfarkt innerhalb 40 Tage vor Implantation Schlaganfall innerhalb 40 Tage vor Randomisierung herzchirurgischer Eingriff innerhalb 90 Tage vor Randomisierung
Osmera	<ul style="list-style-type: none"> Indikation zur Implantation eines Einkammer- oder Zweikammer-ICD zur Primär- oder Sekundärprävention 	<ul style="list-style-type: none"> Indikation für ein CRT Lebenserwartung ≤ 1 Jahr

(Fortsetzung)

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<i>QUANTUM</i>	<ul style="list-style-type: none"> Indikation zur De-novo-Implantation eines ICD 	<ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Indikation zur CRT ICD-Implantation im Rahmen einer Austauschimplantation psychische Störungen, die psychiatrische oder psychotherapeutische Behandlung erforderten Lebenserwartung ≤ 1 Jahr
REDUCEhf ^a	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre Indikation zur De-novo-Implantation oder Austausch eines Einkammer-ICD NYHA-Klasse II oder III Herzinsuffizienz-Diagnose mindestens 3 Monate vor Screening stabile, maximierte Herzinsuffizienz-Medikationstherapie seit mindestens 30 Tagen vor Baseline mindestens 1 der folgenden Ereignisse innerhalb der 12 Monate vor Screening: <ul style="list-style-type: none"> herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung herzinsuffizienzbedingtes Aufsuchen einer Notaufnahme oder herzinsuffizienzbedingter dringender Arztbesuch, das bzw. der eine intravenöse Therapie der Herzinsuffizienz erforderte 	<ul style="list-style-type: none"> vorherige Implantation eines Herzschrittmachers, Zweikammer-ICD, CRT oder CRT-D Indikation zur CRT oder für einen Herzschrittmacher Lebenserwartung ≤ 12 Monate Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina, akuter Herzinfarkt, aortokoronarer Bypass oder perkutaner koronarer Eingriff innerhalb der 40 Tage vor Screening kontinuierliche oder geplante intermittierende intravenöse Gabe von vasoaktiven und / oder positiv inotropen Substanzen primäre pulmonale arterielle Hypertonie erwartete Herztransplantation innerhalb der 12 Monate nach Implantation
REM-HF	<ul style="list-style-type: none"> vor mindestens 6 Monaten implantiertes ICD, CRT-P oder CRT-D (optimal programmiert) stabile Medikationstherapie für chronische Herzinsuffizienz seit 6 Wochen vor Einschluss (optimale Medikationstherapie nach Leitlinien) symptomatische Herzinsuffizienz (d. h. NYHA-Klasse II–IV) bei Einschluss seit mindestens 30 Tagen keine Änderung an Aggregat oder Ersatz der Elektrode seit mindestens 3 Monaten kein herzchirurgischer Eingriff und kein akuter Herzinfarkt 	<ul style="list-style-type: none"> Alter < 18 Jahre Lebenserwartung < 1 Jahr (aus nicht kardiovaskulären Gründen) aktuelle aggregatbezogene Komplikationen (z. B. Wundinfektion oder Hämatom, Bruch der Elektrode) auf Liste für Herztransplantation
SAVE-HM ^b	<ul style="list-style-type: none"> implantiertes ICD Indikation für ein ICD beschränkt auf Primärprävention von plötzlichem Herztod bei Patienten mit chronischer, systolischer Herzinsuffizienz 	k. A.

(Fortsetzung)

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

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
TELECART	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikation zur Implantation eines CRT-D ▪ chronische Herzinsuffizienz seit mindestens 3 Monaten ▪ NYHA-Klasse II oder III ▪ Linksschenkelblock ▪ LVEF < 35 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 18 oder > 75 Jahre ▪ vorherige Implantation eines ICD, CRT-D oder Herzschrittmachers ▪ vorheriger herzchirurgischer Eingriff ▪ Lebenserwartung ≤ 1 Jahr
TRUST	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Indikation zur Implantation eines ICD 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abhängigkeit von Herzschrittmachern
<p><i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i></p> <p>a: Nach einer Protokolländerung konnten in der REDUCEhf-Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Indikation zur Implantation eines hämodynamischen Überwachungssystems ohne ICD-Funktion hatten. Da diese nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen, werden lediglich die Einschlusskriterien der Patienten mit Indikation zur Implantation ICD dargestellt.</p> <p>b: Die SAVE-HM-Studie besteht aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen (Modul A: Patienten mit Herzschrittmacher; Modul B: Patienten mit ICD). Lediglich die Indikation in Modul B entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass lediglich die Einschlusskriterien des Moduls B berichtet werden.</p> <p>BNP: Brain natriuretic Peptide; CRT: Cardiac Resynchronization Therapy (kardiale Resynchronisationstherapie); CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); CRT-P: Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker (Schrittmacher zur kardialen Resynchronisationstherapie); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNPW: N-Terminal pro-brain natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association</p>		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär- prävention, %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung [ja / nein], %	Studien- abbrecher, n (%)
Al Khatib										
Intervention	76	63 [54; 70] ^a	28 ^b / 72	k. A.	25 [20; 35] ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 20 ▪ II: 75 ▪ III: 5 ▪ IV: 0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 83^c ▪ CRT-D: 17^b 	k. A.	k. A.	3 (3,9 ^b)
Vergleich	75	63 [54– 72] ^a	27 ^b / 73	k. A.	28 [20; 35] ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 20 ▪ II: 80 ▪ III: 0 ▪ IV: 0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 80^c ▪ CRT-D: 20^b 	k. A.	k. A.	2 (2,7 ^b)
CONNECT										
Intervention	1014	65,2 (12,4)	29,5 / 70,5	k. A.	28,6 (10,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 3,9^d ▪ II: 40,9^d ▪ III: 48,5^d ▪ IV: 1,5^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 63,4^b ▪ CRT-D: 36,4^b 	k. A.	63,3 / 36,7 ^b	282 (27,8) ^b
Vergleich	983	64,9 (11,9)	28,3 / 71,7	k. A.	29,2 (10,3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 4,7^d ▪ II: 39,5^d ▪ III: 47,5^d ▪ IV: 1,5^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 64,1^b ▪ CRT-D: 35,3^b 	k. A.	61,5 / 38,5 ^b	292 (29,7) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär- prävention, %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung [ja / nein], %	Studien- abbrecher, n (%)
Connect-OptiVol										
Intervention	87 ^{e, f}	66,0 (12,0)	19,5 ^b / 80,5	k. A.	32,7 (11,4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 14,9 ▪ II: 46,0 ▪ III: 36,8 ▪ IV: 1,1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 49,4^b ▪ CRT-D: 50,6 	81,6	58,6 / 41,4 ^b	k. A.
Vergleich	89 ^{e, f}	65,9 (12,1)	25,8 ^b / 74,2	k. A.	31,1 (10,2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 6,8 ▪ II: 45,5 ▪ III: 44,3 ▪ IV: 3,4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 50,6^b ▪ CRT-D: 49,4 	87,6	43,8 / 56,2 ^b	k. A.
ECOST										
Intervention	221 ^g	62,0 (13,0)	12,7 / 87,3	k. A.	34,7 (13,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 27,1^d ▪ II: 62,9^d ▪ III: 6,4^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer- ICD: 72,9 ▪ Zweikammer- ICD: 27,1 	53,8	k. A.	10 (4,5 ^b)
Vergleich	212 ^g	61,2 (12,0)	10,8 / 89,2	k. A.	35,1 (13,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 25,0^d ▪ II: 60,8^d ▪ III: 11,8^d 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer- ICD: 66,5 ▪ Zweikammer- ICD: 33,5 	53,3	k. A.	9 (4,2 ^b)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär- prävention, %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung [ja / nein], %	Studien- abbrecher, n (%)
OptiLink-HF										
Intervention	505	66,1 (10,1)	22,8 ^b / 77,2	28 (5)	26,7 (6,1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 19,6 ▪ III: 80,4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer-ICD: 22,0 ▪ Zweikammer-ICD: 14,1 ▪ CRT-D: 64,0 	85,0	54,3 / 45,7 ^b	70 (13,9 ^b) ^k
Vergleich	497	66,4 (10,7)	17,7 ^b / 82,3	28 (5)	26,7 (6,1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 19,1 ▪ III: 80,9 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer-ICD: 24,5 ▪ Zweikammer-ICD: 14,3 ▪ CRT-D: 61,2 	85,7	54,5 / 45,5 ^b	69 (13,9 ^b) ^k
Osmera										
Intervention	97	66 (11)	16,5 / 83,5	k. A.	41 (15)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 20,6 ▪ II: 48,5 ▪ III: 20,6 ▪ IV: 10,3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer-ICD: 89,7 ▪ Zweikammer-ICD: 10,3 	39,2	9,3 / 90,7 ^b	k. A. ¹
Vergleich	101	68 (12)	21,8 / 78,2	k. A.	39 (14)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 18,8 ▪ II: 42,6 ▪ III: 27,7 ▪ IV: 10,9 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer-ICD: 75,2 ▪ Zweikammer-ICD: 24,8 	36,6	11,7 / 88,3 ^b	k. A. ¹

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m ²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär- prävention, %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung [ja / nein], %	Studien- abbrecher, n (%)
QUANTUM										
Intervention	70	62,3 (12,1)	23 ^b / 77	k. A.	33,2 (14,3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 16^m ▪ II: 67^m ▪ III: 17^m ▪ IV: 0^m 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer-ICD: 77 ▪ Zweikammer-ICD: 21 ▪ Dreikammer-ICD: 1 	100,0	59 / 39	10 (14,3)
Vergleich	78	63,7 (11,0)	13 ^b / 87	k. A.	30,5 (14,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 18ⁿ ▪ II: 58ⁿ ▪ III: 24ⁿ ▪ IV: 0ⁿ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer-ICD: 74 ▪ Zweikammer-ICD: 26 	100,0	56 / 41	7 (9,0)
REDUCEhf										
Intervention	202	54,8 (14,7)	30 / 70	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 30: 52,5 %^b ▪ > 30: 47,5 %^b 	22,6 (7,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 53 ▪ III: 47 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 100,0 	k. A.	45 / 55	15 (7,4) ^b
Vergleich	198 ^o	54,7 (14,8)	33 / 67	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 30: 48,0 %^b ▪ > 30: 52,0 %^b 	23,4 (7,5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 45 ▪ III: 55 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 100,0 	k. A.	44 / 56	13 (6,6) ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär- prävention, %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung [ja / nein], %	Studien- abbrecher, n (%)
REM-HF										
Intervention	824	69,5 (10,3)	14,2 ^b / 85,8	28,9 (5,7)	29,9 (10,2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 71,0 ▪ III: 28,9 ▪ IV: 0,1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 33,4 ▪ CRT-D: 53,6 ▪ CRT-P: 13,0 	k. A.	68,7 / 31,3 ^b	228 ^{b, p} 27,7 ^b)
Vergleich	826	69,5 (10,0)	14,3 ^b / 85,7	28,8 (5,5)	30,0 (9,8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 67,9 ▪ III: 31,8 ▪ IV: 0,2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD: 33,4 ▪ CRT-D: 53,0 ▪ CRT-P: 13,6 	k. A.	67,0 / 33,0 ^b	231 ^{b, p} (28,0 ^b)
SAVE-HM										
Intervention	18	62,1 (8,4)	16,7 ^b / 83,3	k. A.	k. A.	k. A.	▪ ICD: 100,0 ^a	100,0	k. A.	k. A.
Vergleich	18	63,3 (12,8)	11,1 ^b / 88,9	k. A.	k. A.	k. A.	▪ ICD: 100,0 ^a	100,0	k. A.	k. A.
TELECART										
Intervention	89 ^{e, r}	71,8 (8,5)	28,1 ^b / 71,9	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 41,6^b ▪ III: 58,4^b 	▪ Zweikammer- CRT-D: 100,0	k. A.	k. A.	2 (2 ^b)
Vergleich	94 ^{e, r}	72,6 (5,7)	20,2 ^b / 79,8	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ II: 48,9^b ▪ III: 51,1^b 	▪ Zweikammer- CRT-D: 100,0	k. A.	k. A.	6 ^b (6 ^b)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	BMI [kg/m²], MW (SD)	LVEF [%], MW (SD)	NYHA- Klasse, %	Aggregatstyp, %	Aggregat zur Primär- prävention, %	Koronare / ischämische Herz- erkrankung [ja / nein], %	Studien- abbrecher, n (%)
TRUST										
Intervention	908 ^s	63,3 (12,8)	28,0 ^b / 72,0	k. A.	29,0 (10,7)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 13,8 ▪ II: 55,9 ▪ III: 29,7 ▪ IV: 0,4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer- ICD: 42,2^b ▪ Zweikammer- ICD: 57,8 	72,2	64,8 / 35,2 ^b	222 ^b (21,9 ^t)
Vergleich	431 ^s	64,0 (12,1)	26,9 ^b / 73,1	k. A.	28,5 (9,8)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I: 8,4 ▪ II: 60,4 ▪ III: 30,2 ▪ IV: 0,9 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einkammer- ICD: 43,4^b ▪ Zweikammer- ICD: 56,6 	73,8	71,7 / 28,3 ^b	145 ^b (29,4 ^t)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

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

b: eigene Berechnung

c: In der Studie wurden am häufigsten Zweikammer-ICDs eingesetzt (> 90 %).

d: Die angegebenen Prozentzahlen addieren sich zu weniger als 100 %.

e: Anzahl ausgewertete Patienten

f: 2 randomisierte Patienten, die zeitnah zur Implantation aus der Studie ausschieden, nicht mit ausgewertet

g: Anzahl randomisierte Patienten ohne 40 Patienten, die zu Beginn der Studie aufgrund von defekten Elektroden ausgeschlossen wurden

h: 9 zusätzliche Patienten, von denen nach Randomisierung keine Daten vorlagen, nicht mit dargestellt

i: 23 Patienten wurden zusätzlich ausgeschlossen. Verteilung auf die beiden Behandlungsgruppen unklar.

j: zu 27 zusätzlichen, randomisierten Patienten der Kontrollgruppe und 25 zusätzlichen, randomisierten Patienten in der Interventionsgruppe, die entweder die Ein- / Ausschlusskriterien nicht erfüllten oder zu denen keine Einverständniserklärung vorlag, lagen keine Daten vor

k: widersprüchliche Angaben

l: 1 Patient der Interventionsgruppe und 3 Patienten der Kontrollgruppe waren Lost to Follow-up.

m: Im Interventionsarm lagen für 7 zusätzliche Patienten keine Informationen vor.

n: Im Kontrollarm lagen für insgesamt 4 zusätzliche Patienten keine Informationen vor.

o: Davon erhielt 1 Patient kein ICD, sondern ein implantiertes hämodynamisches Überwachungssystem.

p: enthält Todesfälle

q: Laut Publikation wurden insgesamt wurden 37 Einkammer-ICD und 1 Zweikammer-ICD implantiert (Widerspruch zu Anzahl randomisierter Patienten).

r: Angaben liegen von den 191 randomisierten nur für insgesamt 183 Patienten vor.

s: Angaben lagen für den Vorbericht nur für insgesamt 1339 von 1450 ausgewerteten Patienten vor. 111 Patienten beendeten die Studie vor dem ersten Follow-up aus folgenden Gründen: Tod (Interventionsgruppe: 16; Kontrollgruppe: 5), Abbruch (Interventionsgruppe: 31; Kontrollgruppe: 14), Lost to Follow-up (Interventionsgruppe: 19; Kontrollgruppe: 20), andere (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 3). Im Studienbericht zur TRUST-Studie [115], der nach Fertigstellung des Vorberichts vorlag, lagen Angaben zu 1450 ausgewerteten Patienten vor. Es ergaben sich jedoch keine wesentlichen Abweichungen.

t: Prozentzahl bezogen auf alle randomisierten Patienten (1015 Patienten in der Interventionsgruppe und 493 in der Kontrollgruppe) (eigene Berechnung)

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

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich
Al Khatib	Implantat ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	Implantat ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung durch Patienten Fernnachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übertragung der Daten alle 3 Monate ▪ übermittelte Daten wurden innerhalb von 2 Werktagen überprüft und eine Kontakttierung des Patienten erfolgte nur, wenn eine weitere Beurteilung erforderlich war ▪ dringende Fälle wurden überprüft, sobald die Daten empfangen wurden^a 	
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge (aus aggregatstechnischen Gründen) möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge (aus aggregatstechnischen Gründen) möglich
CONNECT	Implantat ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	Implantat ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung Fernnachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu geplanten Zeitpunkten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten ▪ zusätzlicher telefonischer Kontakt innerhalb von 7 Tagen Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Warnsignale sollten ambulant reaktiviert werden (sonst kein Wiederauslösen möglich) ▪ Die Zentren durften die Benachrichtigungen zu Warnsignalen auf die Geschäftszeiten einschränken. ▪ mindestens 1-mal täglich sollte geprüft werden, ob Daten übermittelt wurden 	
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ nach 15 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
CONNECT-OptiVol	Implantat Zweikammer-ICD oder -CRT-D (Aggregat von Medtronic)	Implantat Zweikammer-ICD oder -CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung Fernnachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Daten alle 3 Monate ▪ Kontaktierung des Patienten innerhalb 7 Tagen nach Datenübermittlung Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern (inkl. intrathorakalen Impedanzwerten) und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Übermittlungen wurden innerhalb der Geschäftszeiten (montags bis freitags zwischen 8 Uhr und 16 Uhr) bearbeitet ▪ Handlungsanweisungen zum Umgang mit Warnsignalen 	Spezifika der Vergleichsintervention <ul style="list-style-type: none"> ▪ akustisches Warnsignal bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ nach 15 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1 Monat zur Überprüfung der Wunden ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
ECOST	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK) 	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung ▪ tägliche Datenübertragung Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ E-Mail-Benachrichtigung des behandelnden Arztes, Überprüfung des Warnsignals durch den Arzt während der Arbeitszeit ▪ je nach Art des Ereignisses verpflichtender zusätzlicher Nachsorgetermin 	Spezifika der Vergleichsintervention <ul style="list-style-type: none"> ▪ Warnsignal bei geringem Batteriestatus^b

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Monat 1–3, 15 und 27 ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Monat 1–3, 9, 15, 21 und 27 ▪ zusätzliche (begründete) Nachsorge möglich
<i>effect</i>	Implantat CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)	Implantat CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung ▪ tägliche Datenübertragung Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ die Überprüfung von übertragenen Ereignisdaten hatte innerhalb von 2 Werktagen zu erfolgen ▪ die Patienten wurden beim Auftreten eines Warnsignals kontaktiert 	Spezifika der Vergleichsintervention <ul style="list-style-type: none"> ▪ E-Mail an Prüfarzt bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1, 3, 6 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1, 3, 6 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
EuroEco	Implantat Einkammer- oder Zweikammer-ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)	Implantat Einkammer- oder Zweikammer-ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung ▪ tägliche Datenübertragung ▪ Trenddaten sollten alle 3 Monate überprüft werden Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Nach Benachrichtigung über ein Ereignis sollten die Daten schnellstmöglich während der Geschäftszeiten überprüft werden. ▪ bei bestimmten Warnsignalen zusätzlicher Nachsorgetermin empfohlen ▪ Reaktion auf Warnsignale nach Maßgabe des Prüfarztes 	

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb der ersten 6 Wochen ▪ nach 12 und 24 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorgetermine, die vom Patienten oder behandelnden Arzt initiiert wurden, waren jederzeit möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb der ersten 6 Wochen ▪ nach 12 und 24 Monaten ▪ weitere geplante Nachsorgetermine je nach klinischer Routine des Arztes ▪ zusätzliche Nachsorgetermine, die vom Patienten oder behandelnden Arzt initiiert wurden, waren jederzeit möglich
EVOLVO	Implantat ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)	Implantat ICD oder CRT-D (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung Fernnachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übertragung der Daten alle 4 Monate Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern (inkl. intrathorakaler Impedanzwerte) (ohne akustisches Warnsignal) und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen (mit akustischem Warnsignal) ▪ Die Zentren durften den Empfang von Warnsignal-Benachrichtigungen auf die Geschäftszeiten einschränken. ▪ mindestens 1-mal täglich sollte geprüft werden, ob Daten übermittelt wurden ▪ bei bestimmten Warnsignalen telefonische Abfrage zu Symptomen und Medikationsadhärenz sowie ggf. zusätzlicher Nachsorgetermin 	Spezifika der Vergleichsintervention <ul style="list-style-type: none"> ▪ akustisches Warnsignal bei klinischen Warnsignalen (inkl. intrathorakalen Impedanzwerten) und bei Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 8 und nach 16 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 4 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
IN-TIME	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK) 	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICD oder CRT-D (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung ▪ tägliche Datenübertragung Warnsignalunabhängiges, engmaschiges Datenreview <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überprüfung bestimmter Trenddaten mindestens wöchentlich durch zentrale Überwachungseinheit, je nach klinischer Routine durch den Prüfarzt Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ sofortige Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen ▪ Der behandelnde Arzt erhielt bei Warnsignalen ein Fax, eine E-Mail oder eine SMS und kontaktierte den Patienten am selben Tag telefonisch (standardisiertes Interview). ▪ Reaktion nach Maßgabe des Prüfarztes ▪ an Werktagen tägliche Überprüfung von Warnsignalen durch eine zentrale Überwachungseinheit zentrale Überwachungseinheit <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Warnsignalen / vorher festgelegten Trendnachrichten: Kontaktierung des behandelnden Arztes innerhalb von 1 Stunde ▪ Rückmeldung an zentrale Überwachungseinheit innerhalb von 48 Stunden, sonst erneute Kontaktierung des Prüfsentrums 	
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Monate nach Randomisierung ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Monate nach Randomisierung ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
Osmera	Implantat ▪ ICD mit Telemonitoringfunktionalität (Aggregat von BIOTRONIK)	Implantat ▪ ICD ohne Telemonitoringfunktionalität (entweder Aggregat von BIOTRONIK mit inaktivierter Telemonitoring-funktionalität oder Aggregat eines anderen Herstellers)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ▪ tägliche Datenübertragung ▪ falls keine Warnsignale übermittelt wurden, wurde monatlich ein intrakardiales EKG beurteilt Warnsignale ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen ▪ an Werktagen während der Geschäftszeiten tägliche Überwachung der übermittelten Warnsignale ▪ falls nötig, wurde der Patient (oder bei Nichterreichen sein Arzt) telefonisch kontaktiert	Spezifika der Vergleichsintervention ▪ akustische Warnsignale waren aktiviert (falls vom Aggregat unterstützt)
	persönliche Nachsorge ▪ nach 1 Monat, dann alle 12 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	persönliche Nachsorge ▪ nach 1 Monat, dann alle 3 bzw. 6 Monate nach aktuellen Empfehlungen ▪ zusätzliche Nachsorge möglich
QUANTUM	Implantat ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	Implantat ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ▪ tägliche Datenübertragung Warnsignale ▪ bei Vorliegen bestimmter vom Arzt ausgewählter Ereignisse sofortige Zusendung der wichtigsten Informationen als Fax an den Arzt ▪ Analyse der übertragenen Daten im Rahmen der Sprechzeiten des Arztes ▪ telefonische Kontaktierung des Patienten, falls aufgrund der übermittelten Daten eine zusätzliche persönliche Nachsorge nötig erscheint	
	persönliche Nachsorge ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich	persönliche Nachsorge ▪ alle 3 Monate ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
REDUCEhf	Implantat^d <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination aus ICD und hämodynamischem Überwachungssystem (Aggregat von Medtronic) 	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination aus ICD und hämodynamischem Überwachungssystem (Aggregat von Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung durch Patienten Warnsignalunabhängiges, engmaschiges Datenreview <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens wöchentliche Übermittlung von hämodynamischen Daten (Daten zu Arrhythmien konnten nur ambulant ausgelesen werden) ▪ mindestens wöchentliche Überprüfung durch Prüfarzt mit präspezifiziertem Patientenmanagement (ggf. standardisierte Telefonanrufe zur Abfrage von Symptomen) ▪ bei einem Schock sollte der Patient innerhalb von 24 Stunden erneut Daten übertragen und den Prüfarzt kontaktieren ▪ telefonische Kontaktierung des Patienten, falls Daten nicht wöchentlich übertragen wurden Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklar, ob akustisches Warnsignal bei Aggregatsfehlfunktionen erfolgte 	Spezifika der Vergleichsintervention <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens wöchentliche Übermittlung durch Patienten, der Prüfarzt konnte jedoch nicht auf die Daten zugreifen ▪ telefonische Kontaktierung des Patienten, falls Daten nicht wöchentlich übertragen wurden ▪ regelmäßige, standardisierte Telefonanrufe zur Abfrage von Symptomen ▪ unklar, ob akustisches Warnsignal bei Aggregatsfehlfunktionen erfolgte
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten ▪ zusätzliche Nachsorge möglich

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
REM-HF	Implantat ▪ ICD, CRT-P oder CRT-D (Implantat je nach üblicher Praxis des Studienzentrums)	Implantat ▪ ICD, CRT-P oder CRT-D (Implantat je nach üblicher Praxis des Studienzentrums)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ Übermittlung durch Patienten Warnsignalunabhängiges, engmaschiges Datenreview ▪ wöchentliche Übermittlung ▪ wöchentliche Überprüfung der übertragenen Daten durch geschulten Studienmonitor (ggf. zusätzliche Telefonanrufe) ▪ Der Studienmonitor konnte auch eine zusätzliche persönliche Nachsorge anbieten. Warnsignale^e ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen (jedoch Deaktivierung durch Prüfarzt erlaubt) ▪ bei nicht automatischer Übertragung sollte der Patient die Studienschwester innerhalb der Geschäftszeiten kontaktieren und eine Übermittlung auslösen ▪ Die Studienschwester sollte den verantwortlichen Arzt über alle aufgetretenen Warnsignale informieren.	Spezifika der Vergleichsintervention ▪ Fernnachsorge zur technischen Überprüfung des Implantats üblicherweise alle 3 oder 6 Monate
	persönliche Nachsorge ▪ gemäß Leitlinien alle 6 Monate	persönliche Nachsorge ▪ gemäß Leitlinien alle 6 Monate
SAVE-HM ^f	Implantat ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	Implantat ▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings ▪ automatische Übermittlung ^g ▪ tägliche Datenübertragung Warnsignale ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen ▪ Warnsignale erhielten die Prüfarzte via Fax oder E-Mail ▪ Warnsignale wurden täglich während der Öffnungszeiten der Klinik überprüft	

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach 12 Monaten ▪ Weitere Nachsorgetermine fanden auf Nachfrage des Patienten oder des behandelnden Arztes statt oder aufgrund prädefinierter Ereignisse, die durch das Telemonitoring entdeckt wurden. 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 6 Monate
TELECART	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRT-D mit Telemonitoringfunktionalität (Aggregat von BIOTRONIK) 	Implantat <ul style="list-style-type: none"> ▪ CRT-D ohne Telemonitoringfunktionalität (Aggregat von Boston Scientific, St. Jude Medical oder Medtronic)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none"> ▪ automatische Übermittlung Warnsignale <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen ▪ übermittelte Daten wurden vom Prüfarzt je nach klinischer Routine überwacht ▪ Kontaktierung des Patienten mithilfe von standardisiertem Telefonat gefolgt von klinischer Untersuchung ▪ Reaktion nach Maßgabe des Prüfarztes ▪ parallele Überwachung der übermittelten Daten durch zentrale Überwachungseinheit zentrale Überwachungseinheit <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei prädefinierten Ereignissen: redundante Weiterleitung dieses Ereignisses an den behandelnden Arzt (an Werktagen) ▪ behandelnder Arzt musste Erhalt der Nachricht innerhalb von 48 Stunden bestätigen 	
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Monat 1, 3, 6 und 12 nach Implantation 	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Monat 1, 3, 6 und 12 nach Implantation

(Fortsetzung)

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

Studie	Intervention	Vergleich
TRUST	Implantat <ul style="list-style-type: none">▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)	Implantat <ul style="list-style-type: none">▪ ICD (Aggregat von BIOTRONIK)
	Spezifika des Telemonitorings <ul style="list-style-type: none">▪ automatische Übermittlung▪ tägliche Datenübertragung	
	Fernnachsorge <ul style="list-style-type: none">▪ Übertragung der Daten zu Monat 6, 9 und 12	
	Warnsignale <ul style="list-style-type: none">▪ sofortige Übermittlung von Warnsignalen zu klinischen Parametern, zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen▪ Warnsignale sollten umgehend überprüft werden	
	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none">▪ nach 3 und nach 15 Monaten▪ bei Warnsignalen oder bei Beschwerden des Patienten war ein zusätzlicher Nachsorgetermin möglich, zunächst sollte jedoch eine telemedizinische Nachsorge erfolgen	persönliche Nachsorge <ul style="list-style-type: none">▪ alle 3 Monate▪ unplanmäßige weitere Nachsorgetermine möglich
<p>Fernnachsorge: Datenübertragung, die zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) eine persönliche Nachsorge ersetzen sollte; <i>Studienbezeichnung kursiv</i>: unpublizierte Studie.</p> <p>a: Laut Publikation wurde zwischen dringenden Fällen und nicht dringenden Fällen unterschieden. Es bleibt unklar, ob in dringenden Fällen eine zusätzliche Datenübertragung (zur regulären Datenübertragung alle 3 Monate) erfolgte.</p> <p>b: Es ist unklar, ob der behandelnde Arzt bei einem Warnsignal in der Kontrollgruppe ebenfalls eine E-Mail erhielt. In beiden Armen war die Telemonitoringfunktion aktiviert, der Arzt konnte jedoch lediglich auf die Telemonitoringdaten der Interventionsgruppe zugreifen.</p> <p>c: Es gibt widersprüchliche Angaben dazu, ob geplante Fernnachsorgen auch als persönliche Nachsorgen erfolgen konnten.</p> <p>d: Nach einer Protokolländerung konnten in der REDUCEhf-Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Indikation zur Implantation eines hämodynamischen Überwachungssystems ohne ICD-Funktion hatten. Da diese nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen, wird nur der ICD-Arm dargestellt.</p> <p>e: abweichende Angaben in Ergebnispublikation [59]</p> <p>f: Die SAVE-HM-Studie besteht aus 2 Modulen zu unterschiedlichen Indikationen (Modul A: Patienten mit Herzschrittmacher; Modul B: Patienten mit ICD). Lediglich die Indikation in Modul B entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, sodass lediglich die Daten des Moduls B berichtet werden.</p> <p>g: unklar, ob automatische Übermittlung oder durch Patienten (da jedoch Warnsignale übermittelt wurden, ist von automatischer Übermittlung auszugehen).</p> <p>CRT-D: Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator); CRT-P: Cardiac Resynchronization Therapy Pacemaker (Schrittmacher zur kardialen Resynchronisationstherapie); ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)</p>		

Tabelle 17: Übersicht der Telemonitoringinterventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Fern-nachsorge ^a	Fernüberwachung			Tägliche Daten-übertragung	Übertragungsart		Zentrale Überwachungs-einheit	Handlungs-anweisungen (siehe Tabelle 18)
		Warnsignale		Warnsignal-unabhängiges, engmaschiges ^b Datenreview		auto-matisch	durch Patienten		
		zu klinischen Parametern	zu Aggregats- / Elektroden-fehlfunktionen						
Al Khatib	x ^c	--	--	--	--	--	x	--	--
CONNECT	x	x	x ^d	--	--	x	--	--	--
Connect-OptiVol	x	x	x	--	--	x	--	--	x
ECOST	--	x	x	--	x	x	--	--	x
<i>effecT</i>	--	x	x	--	x	x	--	--	x
EuroEco	--	x	x	--	x	x	--	--	x
EVOLVO	x	x	x	--	--	x	--	--	x
IN-TIME	--	x	x	x	x	x	--	x	x
MORE-CARE	x	x	x ^d	--	--	x	--	--	x
OptiLink HF	x ^e	x ^d	x ^d	--	--	x	--	--	x
Osmera	--	x	x	--	x	x	--	--	--
<i>QUANTUM</i>	--	k. A. ^f	k. A. ^f	--	x	x	--	--	--
REDUCEhf	--	--	-- ^g	x ^h	--	--	x	--	x
REM-HF	--	x ⁱ	x ⁱ	x	--	--	x	--	x
SAVE-HM	--	x	x	--	x	x ^j	--	--	x
TELECART	--	x	x	--	--	x	--	x	x
TRUST	x	x	x	--	x	x	--	--	--

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Übersicht der Telemonitoringinterventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

--: nicht zutreffend; x: zutreffend

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: Fernnachsorge: Datenübertragung, die zu geplanten Zeitpunkten (im Abstand von mehreren Monaten) eine persönliche Nachsorge ersetzen sollte

b: engmaschig: mindestens wöchentlich

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

d: zusätzlich akustische Warnsignale

e: Es gibt widersprüchliche Angaben dazu, ob geplante Fernnachsorgen auch als persönliche Nachsorge erfolgen konnten.

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

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

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

i: Deaktivierung durch Prüfarzt erlaubt; bei nicht automatischer Übertragung sollte der Patient die Studienschwester innerhalb der Geschäftszeiten kontaktieren und eine Übermittlung auslösen

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

Tabelle 18: Übersicht zu vordefinierten Handlungsanweisungen und vorgegebenen Reaktionszeiten im Telemonitoringarm der eingeschlossenen Studien

Studie	Vordefinierte Handlungsanweisungen	Vorgegebene Reaktionszeiten
Al Khatib	k. A.	--
CONNECT	k. A.	--
Connect-OptiVol	beim Auftreten spezifischer Warnsignale präspezifizierte Interventionsalgorithmen [19]	Bearbeitung der Warnsignale innerhalb der Geschäftszeiten Montag – Freitag
ECOST	beim Auftreten spezifischer Warnsignale verpflichtender zusätzlicher Nachsorgetermin [22]	Analyse der Warnsignale so bald wie möglich während der Geschäftszeiten
<i>effecT</i>	beim Auftreten spezifischer Warnsignale präspezifizierte Interventionsalgorithmen [26]	Analyse der Telemonitoringdaten zum Verifizieren des Warnsignals innerhalb von 2 Tagen
EuroEco	beim Auftreten spezifischer Warnsignale zusätzlicher Arztbesuch empfohlen [28]	Analyse so bald wie möglich während der Geschäftszeiten
EVOLVO	Beim Auftreten spezifischer Warnsignale sollten nach Review der klinischen Daten eine telefonische Abfrage zu Symptomen und Medikationsadhärenz sowie ggf. zusätzlicher Arztbesuch erfolgen [32].	Überprüfen der Webseite auf Warnsignale mindestens 1-mal täglich während der Geschäftszeiten empfohlen
IN-TIME	Beim Auftreten spezifischer Warnsignale sollte der Patient am gleichen Tag mithilfe eines standardisierten Fragebogens telefonisch kontaktiert werden [35,38].	tägliche Überprüfung von Warnsignalen durch eine zentrale Überwachungseinheit, Rückmeldung von Prüfarzt innerhalb 48 h
	Beim Auftreten spezifischer Trends sollte der Patient am gleichen Tag mithilfe eines standardisierten Fragebogens telefonisch kontaktiert werden [35,38].	mindestens wöchentlich Überprüfung von Trendnachrichten durch eine zentrale Überwachungseinheit, Rückmeldung von Prüfarzt innerhalb 48 h
MORE-CARE	Beim Auftreten spezifischer Warnsignale sollte nach Review der klinischen Daten ein telefonischer Kontakt (je nach Warnsignal mit Abfrage zu Symptomen und Medikationsadhärenz) und ggf. ein zusätzlicher Arztbesuch erfolgen [39].	Überprüfen der Webseite auf Warnsignale mindestens 1-mal täglich während der Geschäftszeiten empfohlen
OptiLink HF	Beim Auftreten eines spezifischen Warnsignals sollte der Patient mithilfe eines standardisierten Fragebogens kontaktiert werden [44].	Kontaktierung des Patienten innerhalb von 2 Arbeitstagen

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Übersicht zu vordefinierten Handlungsanweisungen und vorgegebenen Reaktionszeiten im Telemonitoringarm der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Vordefinierte Handlungsanweisungen	Vorgegebene Reaktionszeiten
Osmera	k. A.	--
QUANTUM	k. A.	--
REDUCEhf	je nach Volumenstatus des Patienten (hypervolemisch, optivolemisch, hypovolemisch) präspezifizierte Interventionsalgorithmen [55]	mindestens wöchentliche Analyse der übertragenen Daten
REM-HF	Handbuch zur Interpretation der übertragenen Daten; z. B. Vorgaben, welche Daten analysiert werden sollten und wann die weitere Behandlung mit dem Prüfarzt diskutiert werden sollte [59]	wöchentliche Analyse der übertragenen Daten
SAVE-HM	beim Auftreten spezifischer Warnsignale zusätzlicher Arztbesuch [60]	Überprüfung auf Warnsignale täglich (morgens) während der Geschäftszeiten
TELECART	Beim Auftreten prädefinierter Warnsignale sollte der Patient mithilfe eines standardisierten Fragebogens telefonisch kontaktiert werden [61].	an Werktagen tägliche Überprüfung von Warnsignalen durch eine zentrale Überwachungseinheit, Rückmeldung von Prüfarzt innerhalb 48 h
TRUST	k. A.	--
k. A.: keine Angabe		

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Al Khatib	unklar	ja	nein	nein	unklar ^a	nein ^b	hoch
CONNECT	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Connect-OptiVol	unklar	ja	nein	nein	nein ^c	ja	hoch
ECOST	unklar	ja	nein	nein	unklar ^d	ja	hoch
<i>effecT</i>	unklar	unklar	ja ^e	nein	unklar ^d	ja	hoch
EuroEco	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
EVOLVO	unklar	ja	nein	nein	nein ^d	ja	hoch
IN-TIME	ja	ja	nein	nein	nein ^f	nein ^g	hoch
MORE-CARE	ja	ja	nein	nein	nein ^c	nein ^g	hoch
OptiLink HF	ja	ja	nein	nein	nein ^c	ja	hoch
Osmera	unklar	ja	nein	nein	unklar ^h	ja	hoch
<i>QUANTUM</i>	unklar	unklar	nein	nein	unklar ⁱ	ja	hoch
REDUCEhf	ja	ja	ja	nein	ja	nein ^j	hoch
REM-HF	ja	ja	nein	nein	nein	nein ^g	hoch
SAVE-HM	ja	unklar	nein	nein	unklar ^k	nein ^l	hoch
TELECART	ja	ja	unklar	nein	unklar ^m	ja	hoch
TRUST	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
<p><i>Studienbezeichnung kursiv</i>: unpublizierte Studie</p> <p>a: keine Fallzahlplanung berichtet</p> <p>b: intransparenter Patientenfluss, unklare Auswertung der Daten zu Lebensqualität</p> <p>c: Erhebung der Daten zu Lebensqualität und zu SUE geplant, aber unzureichend bzw. gar nicht berichtet</p> <p>d: Erhebung der Daten zu Lebensqualität geplant, aber unzureichend bzw. gar nicht berichtet</p> <p>e: unklar, wie lange Verblindung für alle Patienten aufrechterhalten werden konnte</p> <p>f: ungeplante Interimsanalyse, die zu einer Erhöhung der Fallzahl führte</p> <p>g: intransparenter Patientenfluss</p> <p>h: keine Angaben zur Fallzahlplanung, zum Patientenfluss, zu vorab geplanten Endpunkten und zu vorab geplanter Beobachtungsdauer</p> <p>i: geänderte Auswertung der fehlenden Werte (vermutlich nach Interimsanalyse festgelegt)</p> <p>j: zusätzliche Telefonbetreuung in Kontrollgruppe</p> <p>k: keine Angaben zur Fallzahlplanung und zu vorab geplanten Endpunkten</p> <p>l: widersprüchliche Angaben z. B. zu Patientenzahlen</p> <p>m: keine Fallzahlplanung berichtet</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
Connect-OptiVol	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EVOLVO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>QUANTUM</i>	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
TRUST	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Dabei ist zu beachten, dass sich eine fehlende Verblindung von Patient und behandelnden Personen (siehe Tabelle 19) nicht auf Mortalitätsendpunkte auswirkt. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

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

Tabelle 21: Ergebnisse – Gesamtmortalität

Studie Auswer- tungs- zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
AI Khatib					
12 Monate	76	4 (5)	75	3 (4)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
CONNECT					
15 Monate	1014	62 (6,1)	983	58 (5,9)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
Connect-OptiVol					
15 Monate	87	8 (9,2 ^a)	89	6 (6,7 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
ECOST					
27 Monate	211	20 (9,5)	203	20 (9,9)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
effecT					
12 Monate	88	9 (10,2 ^a)	75	6 (8,0 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
EuroEco					
24 Monate	159	13 (8,2 ^a)	144	9 (6,3 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
EVOLVO					
16 Monate	99	7 (7,1 ^a)	101	8 (7,9 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
IN-TIME					
12 Monate	333	10 (3,0)	331	27 (8,1)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
MORE-CARE					
24 Monate	437	40 (9,2)	428	34 (7,9)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
OptiLink HF					
18 Monate	505 ^b	59 (11,7)	497 ^b	63 (12,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
Osmera					
36 Monate	97	29 (29,9)	101	28 (27,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
QUANTUM					
9 Monate	70	2 (2,9 ^a)	78	2 (2,6 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
REDUCEhf					
12 Monate	202	7 (3,5 ^a)	198	9 (4,5 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
REM-HF					
24 Monate	824	128 (15,5)	826	152 (18,4)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
TELECART					
12 Monate	89	7 (7,9)	94	8 (8,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)
TRUST					
15 Monate	977	52 (5,3)	473	26 (5,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 2)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fortsetzung)

Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie

a: eigene Berechnung der Prozentangaben

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

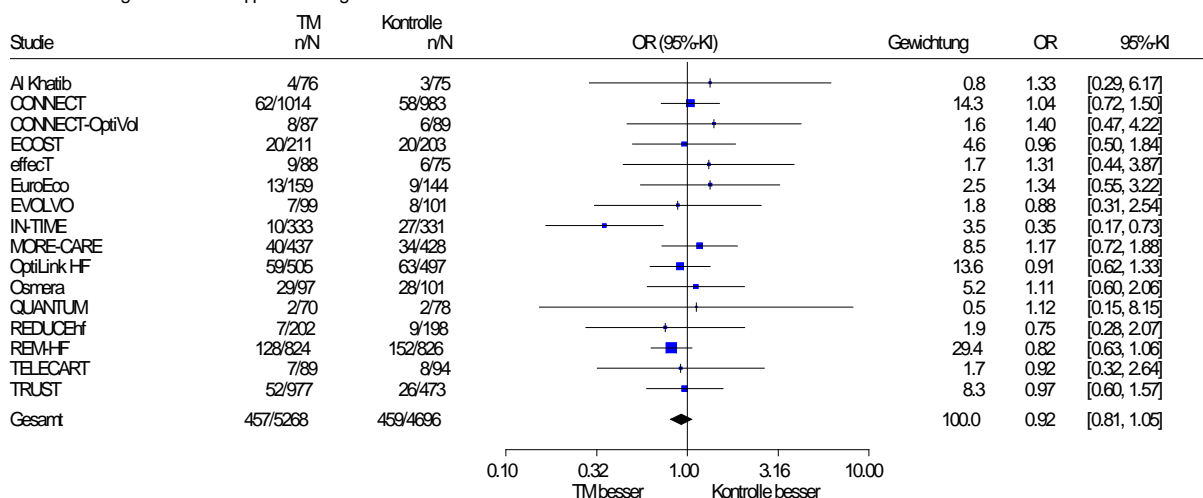
KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Metaanalysen

Telemonitoring vs. Kontrolle

Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=11.27$, $df=15$, $p=0.733$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.29, $p=0.218$, Tau(Paulie-Mandel)=0

Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zur Gesamtmortalität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,92 (95 %-KI [0,81; 1,05]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Krankheitsschwere, Indikation für Aggregat, automatisches Telemonitoring, zentrale Überwachungseinheit, tägliche und automatische Übermittlung, warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview, Handlungsanweisungen sowie Fernnachsorge lagen Daten vor.

Es ist zu erwarten, dass die extremen Ergebnisse der Studie IN-TIME – die mit einem OR von 0,35 auffällig von den Ergebnissen der anderen Studien abweichen (siehe Abbildung 2) – die

Ergebnisse der Subgruppenanalysen stark beeinflussen. Das führt dazu, dass sich nicht entscheiden lässt, ob das Subgruppenmerkmal oder allein die Studie IN-TIME den Ausschlag gibt, wenn sich eine Interaktion zwischen Subgruppen oder signifikante Effekte in einzelnen Subgruppen, die die IN-TIME-Studie enthalten, zeigen. Insbesondere im Fall, dass die Studie IN-TIME in mehrere Subgruppenanalysen eingeht, die Interaktion mit der Behandlung zeigen, ergibt sich ein Interpretationsproblem: Es bliebe unklar, welches Subgruppenmerkmal oder welche Kombination aus Subgruppenmerkmalen ausschlaggebend ist.

Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen zeigte sich tatsächlich, dass in allen Subgruppenanalysen, in denen Interaktion gefunden wurde, die Studie IN-TIME einer Subgruppe zugeteilt wurde und die Effektschätzung der jeweiligen Subgruppe wesentlich bestimmte. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht zur Nutzenableitung herangezogen.

Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen trotzdem dargestellt.

Bei Betrachtung der Studien mit zentraler Überwachungseinheit stimmen die Ergebnisse des Verfahrens nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel nicht überein hinsichtlich der statistischen Signifikanz und die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Das Ergebnis der Metaanalyse der Studien ohne zentrale Überwachungseinheit war nicht statistisch signifikant. Das OR lag bei 0,96 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,87; 1,05].

Bei den Studien mit warnsignalunabhängigem und engmaschigem Datenreview stimmen die Ergebnisse des Verfahrens nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel nicht überein hinsichtlich der statistischen Signifikanz und die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Das Ergebnis der Metaanalyse der Studien ohne warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview war nicht statistisch signifikant. Das OR lag bei 1,04 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,87; 1,23].

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hätten somit dem Ergebnis auf Gesamtstudienebene nicht widersprochen.

Weitere Operationalisierungen

Es lagen weitere Operationalisierungen zu Gesamtmortalität vor, die die Nutzenaussage zu Gesamtmortalität jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

Nutzenaussage zur Gesamtmortalität

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

A3.3.2 Kardiovaskuläre Mortalität

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

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Tabelle 22: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT ^b	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
Connect-OptiVol ^b	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ECOST ^b	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	nein ^c	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM^b</i>	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART ^b	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
TRUST ^b	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
<i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Dabei ist zu beachten, dass sich eine fehlende Verblindung von Patient und behandelnden Personen (siehe Tabelle 19) nicht auf Mortalitätsendpunkte auswirkt. b: kardiale Mortalität; hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse c: Endpunkt post hoc definiert ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

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

Tabelle 23: Ergebnisse – kardiovaskuläre Mortalität

Studie Auswer- tungs- zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
<i>effect</i>					
12 Monate	88	7 (8,0 ^a)	75	6 (8,0 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
IN-TIME					
12 Monate	333	8 (2,4 ^a)	331	21 (6,3 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
MORE-CARE					
24 Monate	437	k. A. ^b	428	k. A. ^b	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
OptiLink HF					
18 Monate	505 ^c	46 (9,1)	497 ^c	48 (9,7)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
REDUCEhf					
12 Monate	202	3 ^d (1,5 ^a)	198	6 ^d (3,0 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
REM-HF					
48 Monate	824	107 ^e (13,0)	826	120 ^e (14,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
<i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i> a: eigene Berechnung der Prozentangaben b: Kaplan-Meier-Schätzung zum Zeitpunkt 24 Monate in der Interventionsgruppe 8,2 % [5,7 %; 11,7 %] und der Kontrollgruppe 7,8 % [5,4 %; 11,1 %], p-Wert Log-Rank-Test: 0,87 c: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate. d: eigene Berechnung (zusammengesetzt aus kardialen, vaskulären sowie herzinsuffizienzbedingten Toden) e: widersprüchliche Angaben in Ergebnispublikation [59] KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet					

Ergebnisse zu kardialer Mortalität wurden in den Studien CONNECT, Connect-OptiVol, ECOST, QUANTUM, REDUCEhf, TELECARD und TRUST berichtet.

Tabelle 24: Ergebnisse – kardiale Mortalität

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
CONNECT					
15 Monate	1014	36 ^{a, b} (3,6 ^c)	983	42 ^{a, b} (4,3 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
Connect-OptiVol					
15 Monate	87	4 ^{a, d} (4,6 ^c)	89	4 ^a (4,5 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
ECOST					
27 Monate	211	10 ^{e, f} (4,7 ^c)	203	10 ^{e, f} (4,9 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
QUANTUM					
9 Monate	70	1 ^g (1,4 ^c)	78	2 (2,6 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
REDUCEhf^h					
12 Monate	202	1 (0,5 ^c)	198	3 (1,5 ^c)	n. b.
TELECART					
12 Monate	89	3 (3,4)	94	5 (5,3)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
TRUST					
12 Monate	908 ⁱ	9 ^j (1,0 ^c)	431 ⁱ	7 ^j (1,6 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 3)
<p><i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i></p> <p>a: zusammengesetzt aus plötzlichen kardialen sowie nicht plötzlichen kardialen Toden</p> <p>b: ohne 4 Patienten in Interventionsgruppe und 2 Patienten in Kontrollgruppe, deren Todesursache nicht bekannt war</p> <p>c: eigene Berechnung der Prozentangaben</p> <p>d: ohne 3 Patienten in Interventionsgruppe, deren Todesursache nicht bekannt war</p> <p>e: eigene Berechnung (zusammengesetzt aus Tod durch Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, ventrikuläre Tachyarrhythmie)</p> <p>f: ohne 2 Patienten in Interventionsgruppe und 2 Patienten in Kontrollgruppe, deren Todesursache nicht bekannt war</p> <p>g: Für 1 zusätzlichen Patienten in der Interventionsgruppe war die Todesursache unbekannt.</p> <p>h: Aus der Studie REDUCEhf gingen die Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität in die Metaanalyse ein.</p> <p>i: Von den 1450 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 1339 ausgewertet. 111 Patienten beendeten die Studie vor dem ersten Follow-up aus den folgenden Gründen: Tod (Interventionsgruppe: 16; Kontrollgruppe: 5), Widerruf der Einwilligungserklärung (Interventionsgruppe: 31; Kontrollgruppe: 14), Lost to Follow-up (Interventionsgruppe: 19; Kontrollgruppe: 20), andere (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 3)</p> <p>j: Bei weiteren 8 Patienten in der Interventionsgruppe und weiteren 6 Patienten in der Kontrollgruppe war die Todesursache nicht bekannt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet</p>					

Metaanalysen

Telemonitoring vs. Kontrolle - ohne Effekt

kardiovaskuläre Mortalität

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

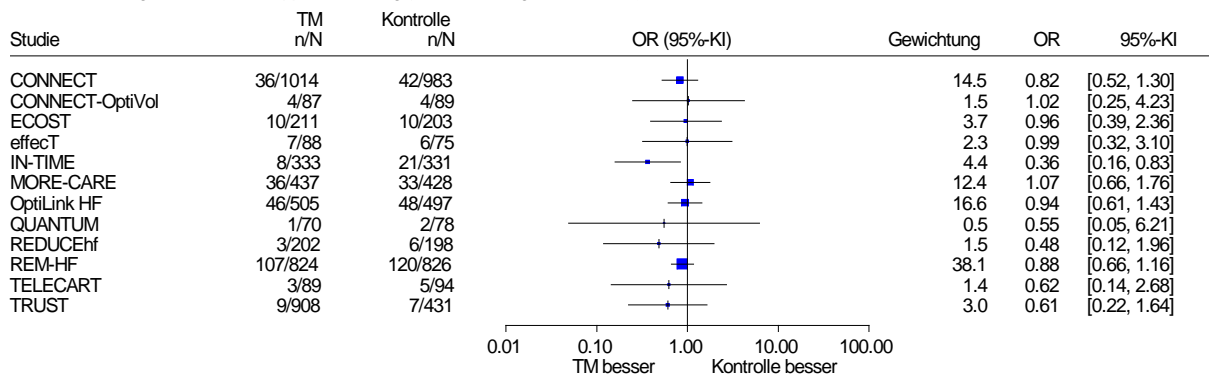


Abbildung 3: Kardiovaskuläre Mortalität (Metaanalyse)

Bei Verwendung des Modells nach Knapp-Hartung ergab sich aufgrund der homogenen Studienlage und der unterschiedlichen Präzisionen zwischen den Studien (siehe Abbildung 3) ein zu schmales Konfidenzintervall: Das 95 %-KI lag bei [0,73; 0,99]; bei der Absicherung der Effektschätzung (siehe Abschnitt A2.2) über ein Modell mit festem Effekt ergab sich mit einem OR von 0,85 (95 %-KI [0,71; 1,01]) kein statistisch signifikanter Effekt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Krankheitsschwere, Indikation für Aggregat, automatisches Telemonitoring, zentrale Überwachungseinheit, tägliche und automatische Übermittlung, warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview, Handlungsanweisungen sowie Fernnachsorge lagen Daten vor.

Es ist zu erwarten, dass die extremen Ergebnisse der Studie IN-TIME – die mit einem OR von 0,36 auffällig von den Ergebnissen der anderen Studien abweichen (siehe Abbildung 3) – die Ergebnisse der Subgruppenanalysen stark beeinflussen. Das führt dazu, dass sich nicht entscheiden lässt, ob das Subgruppenmerkmal oder allein die Studie IN-TIME den Ausschlag gibt, wenn sich eine Interaktion zwischen Subgruppen oder signifikante Effekte in einzelnen Subgruppen, die die IN-TIME-Studie enthalten, zeigen. Insbesondere im Fall, dass die Studie IN-TIME in mehrere Subgruppenanalysen eingeht, die Interaktion mit der Behandlung zeigen, ergibt sich ein Interpretationsproblem: Es bliebe unklar, welches Subgruppenmerkmal oder welche Kombination aus Subgruppenmerkmalen ausschlaggebend ist.

Bei der Durchführung der Subgruppenanalysen zeigte sich tatsächlich, dass in der einzigen Subgruppenanalyse, in der Interaktion gefunden wurde, die Studie IN-TIME einer Subgruppe

zugeteilt wurde und die Effektschätzung der jeweiligen Subgruppe wesentlich bestimmte. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nicht zur Nutzenableitung herangezogen.

Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse trotzdem dargestellt.

Bei Betrachtung der Studien mit zentraler Überwachungseinheit stimmen die Ergebnisse des Verfahrens nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel nicht überein hinsichtlich der statistischen Signifikanz. Zusätzlich sind die Effekte nicht gleichgerichtet. Das Ergebnis der Metaanalyse der Studien ohne zentrale Überwachungseinheit war statistisch signifikant. Das Odds Ratio lag bei 0,89 und das zugehörige 95 %-KI bei [0,80; 0,99] (siehe Abbildung 4).

Telemonitoring vs. Kontrolle - Subgruppe: keine zentrale Überwachungseinheit
kardiovaskuläre Mortalität
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

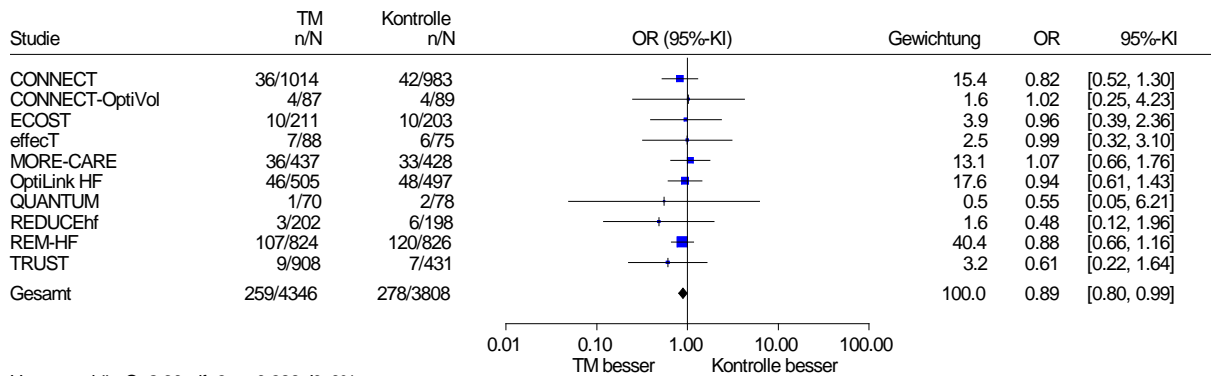


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität – Subgruppe keine zentrale Überwachungseinheit

Weitere Operationalisierungen

Es lagen weitere Operationalisierungen zu kardiovaskulärer Mortalität vor, die die Nutzensaussage zu kardiovaskulärer Mortalität jedoch nicht relevant beeinflusst hätten.

Nutzensaussage zur kardiovaskulären Mortalität

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

A3.3.3 Hospitalisierung gesamt

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt

Tabelle 25: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen gesamt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Hospitalisierung gesamt

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

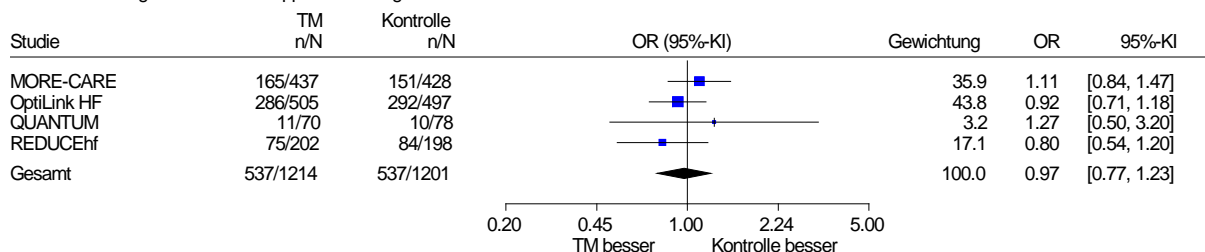
Tabelle 26: Ergebnisse – Hospitalisierung gesamt

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswer- tungs- zeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
MORE-CARE					
24 Monate	437	165 (37,8 ^a)	428	151 (35,3 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 5)
OptiLink HF					
18 Monate	505 ^b	286 (56,6)	497 ^b	292 (58,8)	s. Metaanalyse (Abbildung 5)
QUANTUM					
9 Monate	70	11 ^c (15,7 ^a)	78	10 ^c (12,8 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 5)
REDUCEhf					
12 Monate	202	75 (37,1 ^a)	198	84 (42,4 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 5)
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie					
a: eigene Berechnung der Prozentangaben					
b: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate.					
c: eigene Berechnung					
KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Metaanalysen

Die Ergebnisse der Verfahren nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und der Richtung des Effekts überein. Daher wird zur Illustration der Ergebnisse die Effektschätzung nach Knapp-Hartung dargestellt: Die Metaanalyse zu Hospitalisierung gesamt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,97 (95 %-KI [0,77; 1,23]; siehe Abbildung 5).

Telemonitoring vs. Kontrolle
Hospitalisierung gesamt
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=2.33$, $df=3$, $p=0.507$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.40, $p=0.716$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 5: Hospitalisierung gesamt (Metaanalyse)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Indikation für Aggregat, Fernnachsorge sowie automatisches Telemonitoring, tägliche und automatische Übermittlung, warnsignal-unabhängiges und engmaschiges Datenreview und Handlungsanweisungen lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Es zeigten sich keine Interaktionen mit der Intervention.

Weitere Operationalisierungen

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

Nutzenaussage zu Hospitalisierung gesamt

Es ergibt sich für den Endpunkt Hospitalisierung gesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.4 Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

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

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib ^b	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Connect-OptiVol ^c	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	Daten nicht verwertbar				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME ^c	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
Osmera ^b	hoch	nein	nein	nein ^d	ja	hoch
<i>QUANTUM^b</i>	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Daten nicht verwertbar				
TELECART ^c	hoch	unklar	ja	ja	nein ^e	hoch
TRUST ^b	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
<p><i>Studienbezeichnung kursiv</i>: unpublizierte Studie</p> <p>a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>b: Hospitalisierungen aus kardialen Gründen; hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse</p> <p>c: herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen; hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse</p> <p>d: Endpunkt nicht präspezifiziert</p> <p>e: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde)</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

Ergebnisse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

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

Tabelle 28: Ergebnisse – kardiovaskuläre Hospitalisierung

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
CONNECT^a					
15 Monate	1005 ^b	136 (13,5 ^c)	975 ^b	135 (13,8 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
<i>effect</i>					
12 Monate	88	22 (25,0 ^c)	75	19 (25,3 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
MORE-CARE					
24 Monate	437	111 (25,4 ^c)	428	112 (26,2 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
OptiLink HF					
18 Monate	505 ^d	214 (42,4)	497 ^d	221 (44,5)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
REDUCEhf					
12 Monate	202	58 (28,7 ^c)	198	62 (31,3 ^c)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
REM-HF					
24 Monate	824	315 (38,2)	826	297 (36,0)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
<i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i> a: Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen mit einer Mindestdauer von 3 Tagen b: nur Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, gingen in die Auswertung mit ein c: eigene Berechnung der Prozentangaben d: 175 (35 %) Patienten der Interventionsgruppe und 167 (34 %) der Kontrollgruppe stimmten einem längeren Verbleib in der Studie zu. Für diesen Endpunkt sind Daten des gesamten Beobachtungszeitraums eingegangen (bis zu 67 Monate), im Median aber ca. 18 Monate. KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 29: Ergebnisse – kardiale Hospitalisierung

Studie Auswer- tungs- zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Al Khatib^a					
12 Monate	76	k. A. ^b (23)	75	18 ^c (24)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
Osmera^d					
36 Monate	76 ^e	50 (65,8 ^f)	73 ^e	49 (67,1 ^f)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
QUANTUM					
9 Monate	70	6 ^c (8,6 ^f)	78	5 ^c (6,4 ^f)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
TRUST					
15 Monate	977	45 (4,6)	473	31 (6,6)	s. Metaanalyse (Abbildung 6)
<i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i> a: Vermutlich handelt es sich um Hospitalisierung aus kardialen Gründen; dies ist den Publikationen aber nicht mit absoluter Sicherheit zu entnehmen. b: widersprüchliche Angaben (es gibt keine Anzahl von Patienten (mit Ereignis), die die in der Publikation angegebenen 23 % ergäbe. $17/76 = 22,4\%$, $18/76 = 23,7\%$.) c: eigene Berechnung d: Hospitalisierungen mit Bezug zur kardialen Erkrankung zu Baseline e: nur für Patienten angegeben, deren Krankenkassendaten vorlagen (149/198 Patienten) f: eigene Berechnung der Prozentangaben k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

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

Tabelle 30: Ergebnisse – herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

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

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

Metaanalysen

Telemonitoring vs. Kontrolle
kardiovaskuläre Hospitalisierung
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

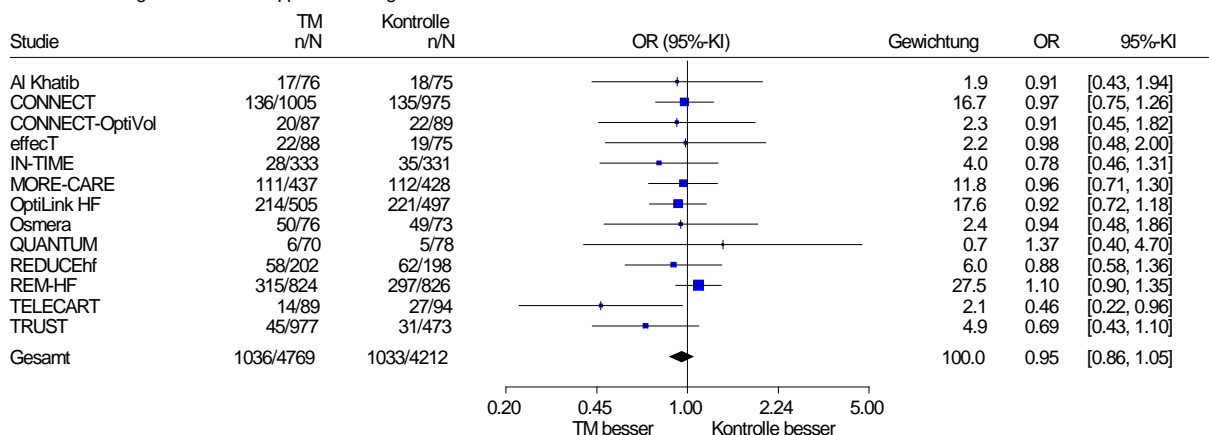


Abbildung 6: Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen (Metaanalyse)

Die Metaanalyse zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,95 (95 %-KI [0,86; 1,05]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Krankheitsschwere, Indikation für Aggregat, Fernnachsorge, zentrale Überwachungseinheit, tägliche und automatische Übermittlung, warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview, Handlungsanweisungen sowie automatisches Telemonitoring lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Es zeigte sich keine Interaktion mit der Intervention.

Weitere Operationalisierungen

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

Nutzenaussage zu Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.5 Schlaganfall

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schlaganfall

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Schlaganfall

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	nein ^b	hoch
TRUST	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. b: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde) ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Schlaganfall

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

Tabelle 32: Ergebnisse – Schlaganfall

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
ECOST^a					
27 Monate	211	4 (1,9)	203	0 (0)	8,83 [0,47; 164,99] ^b
SAVE-HM					
26 Monate	18	0 (0 ^c)	18	0 (0 ^c)	nicht berechenbar
TELECART					
12 Monate	89	3 ^d (3,4 ^c)	94	4 ^d (4,3 ^c)	0,87 [0,17; 3,61] ^b
TRUST					
12 Monate	908 ^e	3 (0,3)	431 ^e	5 (1,2)	0,28 [0,07; 1,19] ^b
a: Schlaganfälle, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden b: eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119]) c: eigene Berechnung der Prozentangaben d: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind e: Von den 1450 randomisierten Patienten wurden insgesamt nur 1339 ausgewertet. 111 Patienten beendeten die Studie vor dem ersten Follow-up aus den folgenden Gründen: Tod (Interventionsgruppe: 16; Kontrollgruppe: 5), Widerruf der Einwilligungserklärung (Interventionsgruppe: 31; Kontrollgruppe: 14), Lost to Follow-up (Interventionsgruppe: 19; Kontrollgruppe: 20), andere (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 3) KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio					

Metaanalysen

Die Ergebnisse der Verfahren nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel und die Ergebnisse des Beta-Binomial-Modells stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz überein – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Außerdem sind die Effekte nicht gleichgerichtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter, Patienten mit guter vs. Patienten mit schlechter Anbindung an ärztliche Versorgung (z. B. ländlicher Wohnsitz), Krankheitsschwere, automatisches Telemonitoring und warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview lagen keine Daten vor. Für die potenziellen Effektmodifikatoren Indikation für Aggregat, Handlungsanweisungen, tägliche und automatische Übermittlung, zentrale Überwachungseinheit sowie Fernnachsorge lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Es zeigte sich keine Interaktion mit der Intervention.

Nutzaussage zu Schlaganfall

Beim Endpunkt Schlaganfall konnte keine Effektschätzung zur Nutzenableitung herangezogen werden und die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich für den

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

A3.3.6 Thromboembolische Ereignisse

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

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – thromboembolische Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effect</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen

Prozedurbezogene venöse Thrombose

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

Tabelle 34: Ergebnisse – prozedurbezogene venöse Thrombose

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
ECOST^a					
27 Monate	211	0 (0)	203	2 (0,9)	0,19 [0,01; 3,99]; 0,159 ^b
a: prozedurbezogene venöse Thrombosen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119]) KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio					

Pulmonale Embolie

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

Tabelle 35: Ergebnisse – pulmonale Embolie

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
REDUCEhf^a					
12 Monate	202	4 (2,0 ^b)	198	3 (1,5 ^b)	1,31 [0,29; 5,94]; 0,804 ^c
a: pulmonale Embolien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119]) k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio					

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Weitere Operationalisierungen

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

Nutzaussage zu thromboembolischen Ereignissen

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

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

A3.3.7 Kardiale Dekompensation

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kardialer Dekompensation

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – kardiale Dekompensation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Daten nicht verwertbar				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Daten nicht verwertbar				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu kardialer Dekompensation

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

Tabelle 37: Ergebnisse – kardiale Dekompensation

Studie Auswertungszeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
REDUCEhf^a					
12 Monate	202	42 (20,8 ^b)	198	46 (23,2 ^b)	0,87 [0,54; 1,39]; 0,601 ^c
a: kardiale Dekompensationen, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden					
b: eigene Berechnung					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119])					
KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio					

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzensaussage zu kardialer Dekompensation

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

A3.3.8 Herzinfarkt

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Herzinfarkt

Tabelle 38: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herzinfarkt

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Herzinfarkt

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

Tabelle 39: Ergebnisse – Herzinfarkt

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
ECOST^a					
27 Monate	211	0 (0,0)	203	1 (0,5)	0,32 [0,01; 7,88] ^b
REDUCE^c					
12 Monate	202	3 (1,5) ^d	198	2 (1,0) ^d	1,48 [0,24; 8,94] ^b
a: Herzinfarkte, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden b: eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119]) c: Nicht-ST-Hebungsinfarkte, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurden d: eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Metaanalysen

Die Ergebnisse der Verfahren nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz überein – es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Außerdem sind die Effekte nicht gleichgerichtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzaussage zu Herzinfarkt

Beim Endpunkt Herzinfarkt konnte keine Effektschätzung zur Nutzenableitung herangezogen werden und die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Daher ergibt sich für den Endpunkt Herzinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.9 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen

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

A3.3.9.1 Ventrikuläre Arrhythmien

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien

Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – ventrikuläre Arrhythmien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	nein ^b	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	nein ^c	hoch
TRUST	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. b: Episoden nicht ausdrücklich „persistierend“ c: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde), zusätzlich widersprüchliche Angaben ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu ventrikulären Arrhythmien

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

Tabelle 41: Ergebnisse – ventrikuläre Arrhythmien

Studie Auswer- tungs- zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Al Khatib^b					
12 Monate	76	8 ^c (11)	75	k. A. ^d (14)	0,68 [0,26; 1,81]; 0,531 ^e
ECOST					
27 Monate	211	9 ^f (4,3)	203	5 ^f (2,5)	1,76 [0,58; 5,36]; 0,367
	211	11 ^g (5,2)	203	12 ^g (5,9)	0,88 [0,38; 2,03]; 0,809
Osmera^h					
36 Monate	97	4 (4,1 ⁱ)	101	5 (5,0 ⁱ)	0,83 [0,22; 3,17]; 0,830
REDUCE^{h,f}					
12 Monate	202	28 (13,9 ⁱ)	197	24 (12,2 ⁱ)	1,16 [0,65; 2,08]; 0,683
TELECART^k					
12 Monate	89	6 ^l (6,7 ^{i,m})	94	11 ^l (11,7 ^{i,m})	0,55 [0,19; 1,54] ^m ; 0,262 ⁿ
TRUST^o					
15 Monate	977	99 (10,1 ^c)	473	35 (7,4 ^c)	
a: Eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119])) b: Ereignis operationalisiert als persistierende Kammertachykardie / persistierendes Kammerflimmern, das durch den ICD behandelt wurde c: eigene Berechnung d: widersprüchliche Angaben (es gibt keine Anzahl von Patienten (mit Ereignis), die die in der Publikation angegebenen 14 % ergäbe. 10/75 = 13,3 %, 11/75 = 14,7 %.) e: zur eigenen Berechnung von 11 Patienten mit Ereignis im Vergleichsarm ausgegangen f: Ereignis operationalisiert als Kammertachykardie mit Schockabgabe, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurde g: Ereignis operationalisiert als elektrischer Sturm (als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet) h: Ereignis operationalisiert als Hospitalisierungen aufgrund eines elektrischen Sturms i: eigene Berechnung der Prozentangaben j: Ereignis operationalisiert als behandelte Kammertachykardie / behandeltes Kammerflimmern k: Ereignis operationalisiert als persistierende Kammertachykardie / persistierendes Kammerflimmern l: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind m: eigene Berechnung unter der Annahme, dass die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen wären n: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119]) o: Ereignis operationalisiert als Kammerflimmern, das durch Schockabgabe behandelt wurde ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio					

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

A3.3.9.2 Supraventrikuläre Arrhythmien

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu supraventrikulären Arrhythmien

Tabelle 42: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – supraventrikuläre Arrhythmien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu supraventrikulären Arrhythmien

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

Tabelle 43: Ergebnisse – supraventrikuläre Arrhythmien

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ECOST^b					
27 Monate	211	5 (2,4)	203	1 (0,5)	4,90 [0,57; 42,34]; 0,128
REDUCE^{hf}					
12 Monate	202	2 ^c (1,0 ^d)	198	6 ^c (3,0 ^d)	0,32 [0,06; 1,61]; 0,151
	202	1 ^e (0,5 ^d)	198	0 ^e (0)	2,96 [0,12; 72,98]; 0,515
a: Eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [119])). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. b: Ereignis operationalisiert als supraventrikuläre Arrhythmien, die als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurden c: Ereignis operationalisiert als Vorhofflimmern, das als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurde d: eigene Berechnung e: Ereignis operationalisiert als Vorhofflattern, das als schweres unerwünschtes Ereignis berichtet wurde k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio					

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

A3.3.9.3 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen

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

A3.3.10 Herztransplantation

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Herztransplantation

Tabelle 44: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Herztransplantation

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EVOLVO	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Daten nicht verwertbar				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
<i>QUANTUM</i>	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	Daten nicht verwertbar				
REM-HF	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Herztransplantation

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

Tabelle 45: Ergebnisse – Herztransplantation

Studie Auswer- tungs- zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
EuroEco					
24 Monate	159	1 (0,6 ^a)	144	2 (1,4 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
EVOLVO					
16 Monate	99	0 (0)	101	2 (2,0 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
Osmera					
36 Monate	97	0 ^b	101	1 (1,0 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
QUANTUM					
9 Monate	70	1 (1,4 ^a)	78	0 ^c	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
REM-HF					
24 Monate	824	5 (0,6 ^a)	826	3 (0,4 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
TRUST					
15 Monate	977	1 (0,1)	473	0 (0)	s. Metaanalyse (Abbildung 7)
<i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i> a: eigene Berechnung der Prozentangaben b: keine explizite Angabe c: unklar, ob erschöpfende Darstellung KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Metaanalysen

Telemonitoring vs. Kontrolle

Herztransplantation

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

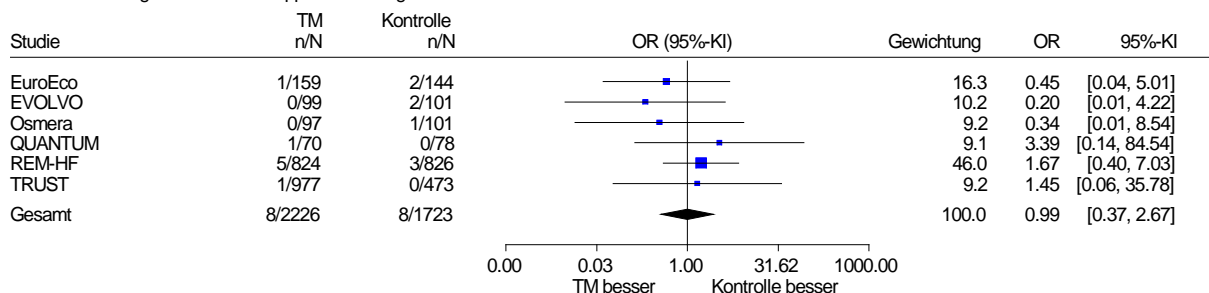


Abbildung 7: Herztransplantation (Metaanalyse)

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

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzaussage zu Herztransplantation

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

A3.3.11 Abgegebene Schocks

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu abgegebene Schocks

Tabelle 46: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – abgegebene Schocks

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Daten nicht verwertbar				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	unklar	ja	ja	nein ^b	hoch
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
b: unklare Berichterstattung (es geht nicht eindeutig aus den Angaben hervor, ob die Anzahl der Patienten mit Ereignis oder die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde)						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu abgegebene Schocks

Für den Endpunkt abgegebene Schocks (operationalisiert als Patienten mit Schocks) konnten Ergebnisse aus den Studien Connect-OptiVol, ECOST, Osmera und TELECARD herangezogen werden.

Tabelle 47: Ergebnisse – Patienten mit Schock

Studie	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
Auswertungszzeitpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Connect-OptiVol					
15 Monate	87	13 (14,9 ^a)	89	10 (11,2 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
ECOST					
27 Monate	221	47 (21,3)	212	56 (26,4)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
Osmera ^b					
36 Monate	97	21 (22)	101	29 (29)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
TELECART					
12 Monate	89	10 ^c (11,2 ^a)	94	16 ^c (17,0 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 8)
a: eigene Berechnung der Prozentangaben					
b: Schocks, die während des ambulanten Monitorings auftraten					
c: unklar, ob die angegebenen Zahlen Patienten mit Ereignissen oder Anzahl der Ereignisse sind					
KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 48: Ergebnisse – Anzahl Schocks (ergänzende Darstellung)

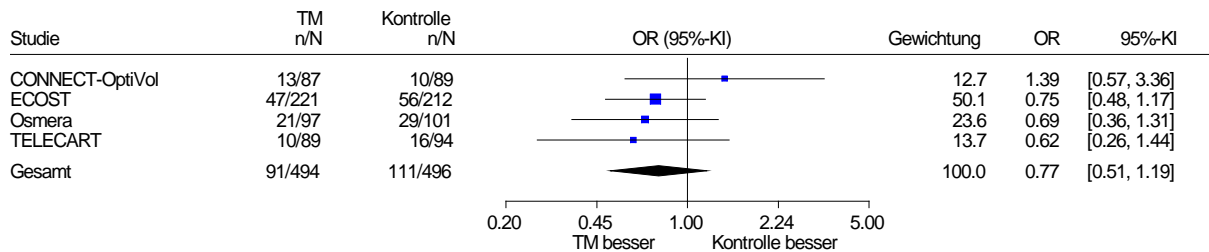
Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
	N	Anzahl Schocks (Min; Max)	N	Anzahl Schocks (Min; Max)	
Connect-OptiVol					
15 Monate	87	k. A.	89	k. A.	k. A.
ECOST					
27 Monate	221	193 [0;33]	212	657 [0; 116]	k. B.
Osmera ^a					
36 Monate	97	46 ^b (k. A.)	101	109 ^b (k. A.)	k. B.
TELECART					
12 Monate	89	k. A.	94	k. A.	k. A.
a: Schocks, die während des ambulanten Monitorings auftraten b: eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; k. B.: keine Berechnung, da lediglich ergänzende Darstellung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Metaanalysen

Die Ergebnisse der Verfahren nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und der Richtung des Effekts überein. Daher wird zur Illustration der Ergebnisse die Effektschätzung nach Knapp-Hartung dargestellt: Die Metaanalyse zu Patienten mit Schock zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,77 (95 %-KI [0,51; 1,19]; siehe Abbildung 8).

Telemonitoring vs. Kontrolle
Schocks (Anzahl Patienten)
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=2.10$, $df=3$, $p=0.552$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.91, $p=0.153$, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 8: Patienten mit Schock (Metaanalyse)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Indikation für Aggregat, Fernnachsorge, tägliche und automatische Übermittlung, Handlungsanweisungen sowie zentrale Überwachungseinheit lagen Daten vor und es wurden Interaktionstests durchgeführt. Es zeigte sich keine Interaktion mit der Intervention.

Weitere Operationalisierungen

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

Nutzensaussage zu Patienten mit Schock

Es ergibt sich für den Endpunkt Patienten mit Schock kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.12 SUE**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu SUE**

Tabelle 49: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – SUE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
<i>effect</i>	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EuroEco	hoch	Daten nicht verwertbar				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	ja	nein	ja	nein ^b	hoch
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. b: unklar, ob erschöpfende Darstellung ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Ergebnisse zu SUE

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

Tabelle 50: Ergebnisse – SUE

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ECOST					
27 Monate	211	85 (40,3)	203	88 (43,3)	0,88 [0,60; 1,30]; 0,551
<i>effecT</i>					
12 Monate	88	45 (51,1)	75	41 (54,7)	0,87 [0,47; 1,61]; 0,674
IN-TIME					
12 Monate	333 ^b	145	331 ^b	160	n. b.
MORE-CARE					
24 Monate	462	184 (39,8)	455	168 (36,9)	1,13 [0,87; 1,48]; 0,530
<i>QUANTUM</i>					
9 Monate	70	11 (15,7 ^c)	78	11 (14,1 ^c)	1,14 [0,46; 2,81]; 0,804
REDUCEhf					
12 Monate	202	97 (48,0 ^c)	198	107 (54,0 ^c)	0,79 [0,53; 1,16]; 0,247
TRUST^d					
15 Monate	977	124 (12,7)	473	74 (15,6)	0,78 [0,57; 1,07]; 0,127
<p><i>Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie</i></p> <p>a: eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [119]])</p> <p>b: darüber hinaus 52 zusätzliche Patienten, deren Randomisierungszuteilung nicht angegeben war, in Auswertung mit enthalten.</p> <p>c: eigene Berechnung der Prozentangaben</p> <p>d: UE wurden nach Maßgabe des Arztes berichtet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzenaussage zu SUE

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

A3.3.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 51: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Daten nicht verwertbar				
CONNECT	hoch	Daten nicht verwertbar				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Daten nicht verwertbar				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EVOLVO	hoch	nein	unklar	nein ^b	ja	hoch
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Daten nicht verwertbar				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. b: nur zum Fragebogen MLHF Ergebnisse berichtet, nicht zum Fragebogen STAI ITT: Intention to treat; MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; STAI: State-Trait Anxiety Inventory						

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

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

Tabelle 52: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Fragebogen	Studie (Auswertungszeitpunkt) Subskala	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Differenz der Änderungen [95 %-KI]; p-Wert ^a
MLHF ^b	EVOLVO (16 M.)					
	Intervention	k. A. ^c	19 [9; 40] ^d	k. A.	-2 [-17;8] ^d	k. B.
	Vergleich	k. A. ^c	20 [9; 35] ^d	k. A.	2 [-7;10] ^d	
	REDUCEhf (12 M.)					
	Intervention	177	49,7 (26,4)	34,0 (25,6)	-15,7 (27,3)	-0,10 [-5,45; 5,25]; 0,971
	Vergleich	176	52,7 (28,0)	37,2 (25,9)	-15,6 (23,7)	
SF-12 ^e	QUANTUM (9 M.)					
	Summenscore PCS					
	Intervention	53	38,5 (9,4)	40,7 (11,0) ^f	2,7 (10,6)	0,80 [-2,52; 4,12]; 0,634
	Vergleich	65	37,3 (9,7)	39,6 (10,2) ^f	1,9 (7,6)	
	Summenscore MCS					
	Intervention	53	41,6 (10,6)	44,4 (11,6) ^f	3,2 (10,1)	0,50 [-3,14; 4,14]; 0,786
	Vergleich	65	44,5 (11,1)	46,6 (11,0) ^f	2,7 (9,8)	
SF-36	EuroEco (12 M.) ^g					
	Summenscore PCS					
	Intervention	137	44,7 (9,3) ^h	43,9 (11,1) ^h	-0,8 (8,9)	1,00 [-1,16; 3,16]; 0,362
	Vergleich	110	45,2 (9,7) ^h	45,1 (10,2) ^h	-1,8 (8,1)	
	Summenscore MCS					
	Intervention	137	48,8 (10,6) ^h	49,3 (10,2) ^h	1,1 (11,8)	-0,30 [-3,32; 2,72]; 0,845
Vergleich	109	46,8 (11,3) ^h	48,9 (10,2) ^h	1,4 (12,1)		
Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie						
a: Effekt, KI und p-Wert (t-Test): eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen verglichen zu Studienbeginn						
b: Größere Werte bedeuten eine Verschlechterung der Lebensqualität.						
c: Es gibt keine Angaben dazu, wie viele der 99 randomisierten Patienten der Interventionsgruppe bzw. 101 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe den Fragebogen ausgefüllt haben. Es gab jedoch nur 3 (Intervention) bzw. 6 (Kontrolle) Studienabbrecher.						
d: Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]						
e: Größere Werte bedeuten eine Verbesserung der Lebensqualität.						
f: Werte zu Studienende lagen für 68 Patienten der Interventionsgruppe und 76 Patienten der Kontrollgruppe vor.						
g: Zum Auswertungszeitpunkt 24 Monate betrug der Anteil nicht berücksichtigter Patienten über 30 %, daher werden die 12-Monats-Daten dargestellt.						
h: keine Angabe, auf wie viele Patienten sich die Angaben beziehen						
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; k. B.: keine Berechnung; KI: Konfidenzintervall; M: Monate;						
MCS: Mental Health Composite Scale; MLHF: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire;						
MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: Physical Composite Scale;						
SD: Standardabweichung; SF-12: Short Form 12 Health Survey; SF-36: Short Form 36 Health Survey						

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzenaussage zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

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

A3.3.14 Gesundheitszustand

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

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesundheitszustand

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Gesundheitszustand

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
CONNECT	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	Daten nicht verwertbar				
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Gesundheitszustand

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

Tabelle 54: Ergebnisse – Verschlechterung in Patient Global Assessment

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

Tabelle 55: Ergebnisse – EQ-5D VAS

Studie	N	Werte Studien- beginn Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]	Werte Studien- ende Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]	Änderung verglichen zu Studienbeginn Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]	Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Al Khatib					
12 Monate					
Intervention	76	84 [70; 90]	80 [70; 90]	k. A.	k. A. [k. A.]; > 0,05 ^a
Vergleich	75	80 [60; 93]	80 [65; 92]	k. A.	
a: Wilcoxon-Rangsummentest					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Metaanalysen / Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzaussage zu Gesundheitszustand

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

A3.3.15 Herzinsuffizienzbedingte Morbidität

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

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

Tabelle 56: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – herzinsuffizienzbedingte Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	Daten nicht verwertbar				
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	nein	unklar	ja	ja	hoch
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REDUCEhf	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv</i> : unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

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

Tabelle 57: Ergebnisse – Verschlechterung in NYHA-Klasse

Studie Auswer- tungszeit- punkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
IN-TIME					
12 Monate	333	29 (8,7 ^a)	331	35 (10,6 ^a)	s. Metaanalyse (Abbildung 9)
REDUCEhf					
12 Monate	177	k. A. ^b (12 %)	173	k. A. ^c (10 %)	s. Metaanalyse (Abbildung 9)
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung aus angegebenen Prozentzahlen: 21 oder 22 Patienten c: eigene Berechnung aus angegebenen Prozentzahlen: 17 oder 18 Patienten k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Tabelle 58: Ergebnisse – 6-Minuten-Gehtest (ergänzende Darstellung)

Studie	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Intervention vs. Vergleich Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
REDUCEhf					
12 Monate					
Intervention	157	313,2 (124,8)		41,3 (160,5)	0,996 ^a
Vergleich	153	308,7 (133,5)		38,5 (154,3)	
a: p-Wert aus „repeated measures analysis of variance“					
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung					

Metaanalysen

Die Ergebnisse der Verfahren nach Knapp-Hartung und Mantel-Haenszel stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und der Richtung des Effekts überein. Aufgrund der sehr unpräzisen Schätzung bei Verwendung des Verfahrens Knapp-Hartung wird zur Illustration der Ergebnisse die Effektschätzung nach Mantel-Haenszel dargestellt. Die Metaanalyse zur herzinsuffizienzbedingten Morbidität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Das Odds Ratio lag bei 0,97 (95 %-KI [0,64; 1,45]; siehe Abbildung 9).

Telemonitoring vs. Kontrolle
Verschlechterung in NYHA-Klasse
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

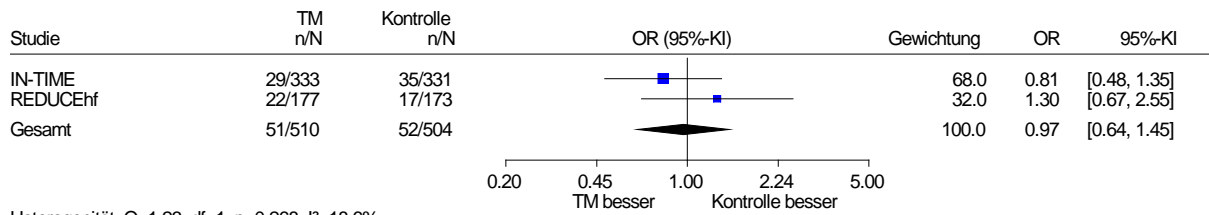


Abbildung 9: Herzinsuffizienzbedingte Morbidität (Metaanalyse)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Nutzaussage zu herzinsuffizienzbedingter Morbidität

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

A3.3.16 Psychische Morbidität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischer Morbidität

Tabelle 59: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – psychische Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ^a
Al Khatib	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
CONNECT	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
Connect-OptiVol	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
ECOST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>effecT</i>	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EuroEco	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
EVOLVO	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
IN-TIME	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
MORE-CARE	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
OptiLink HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
Osmera	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>QUANTUM</i>	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
REDUCEhf	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
REM-HF	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
SAVE-HM	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TELECART	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
TRUST	hoch	Endpunkt nicht berichtet				
<i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie						
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu psychischer Morbidität

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

Tabelle 60: Ergebnisse – STAI (Subskala State)

Studie	Auswertungszeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich
		N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
CONNECT	15 Monate	719	32 (12,6)	k. A.	692	32 (12,3)	k. A.	siehe Metaanalyse (Abbildung 10)
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; STAI: State-Trait Anxiety Inventory								

Tabelle 61: Ergebnisse – HADS (Subskala Anxiety)

Studie	Auswertungszeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich
		N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
QUANTUM^{a,b}	9 Monate	68	25,4 (18,5)	k. A.	76	24,5 (18,8)	k. A.	siehe Metaanalyse (Abbildung 10)
<p><i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie</p> <p>a: lineare Skalierung der Werte auf das Intervall [0, 100]</p> <p>b: Zu Baseline betrug der MW (SD) bei 61 Patienten in der Interventionsgruppe 29,7 (19,7), bei 68 Patienten in der Kontrollgruppe 28,9 (18,2).</p> <p>HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>								

Metaanalysen

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Fragebögen erfolgte mittels Hedges' g. Die Ergebnisse der Verfahren nach Knapp-Hartung und der inversen Varianz stimmen hinsichtlich der statistischen Signifikanz und der Richtung des Effekts überein. Daher wird zur Illustration der Ergebnisse die Effektschätzung nach Knapp-Hartung dargestellt. Die Metaanalyse zur psychischen Morbidität zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Hedges' g lag bei 0,0 (95 %-KI [-0,17; 0,18]; siehe Abbildung 10).

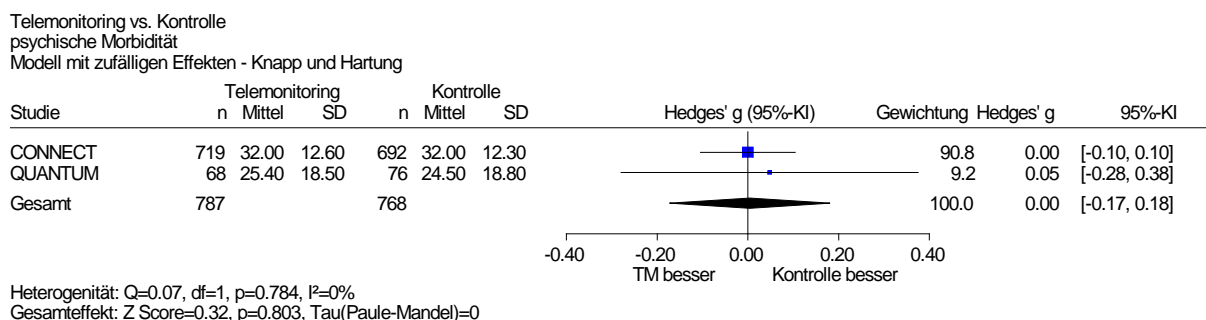


Abbildung 10: Psychische Morbidität (Metaanalyse)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Weitere Operationalisierungen

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

Nutzensaussage zu psychischer Morbidität

Aus der metaanalytischen Zusammenfassung mittels Hedges' g ließ sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Es ergibt sich für den Endpunkt psychische Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings.

A3.3.17 Kombinierte Endpunkte

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

A3.3.18 Sensitivitätsanalysen

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

A3.3.19 Ergebnisse der Studie IN-TIME

Aufgrund der extremen Ergebnisse der Studie IN-TIME für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht zur Nutzenableitung herangezogen (siehe Abschnitte A3.3 und A3.3.2).

Aufgrund der extremen Ergebnisse und der erkennbaren Unterschiede hinsichtlich der Telemonitoringintervention werden die Ergebnisse der Studie IN-TIME separat betrachtet.

Design der Studie IN-TIME

In der Studie IN-TIME war die Telemonitoringintervention durch eine spezifische Kombination aus Telemonitoringcharakteristika gekennzeichnet, die sich so nur in dieser Studie findet (siehe Abschnitt 4.2). Die Telemonitoringintervention war u. a. durch eine Kombination der folgenden Merkmale charakterisiert:

- automatische und tägliche Übertragung,
- zentrale Überwachungseinheit,
- warnsignalunabhängiges und engmaschiges Datenreview.

Die Studie IN-TIME wies ein zusätzliches Einschlusskriterium auf. Um eingeschlossen zu werden, musste bei den Patienten nach Ende der 1-monatigen, vor Randomisierung liegenden Run-in-Phase bei täglicher Datenübermittlung an ≥ 80 % aller Tage eine erfolgreiche telemedizinische Datenübertragung erfolgt sein oder eine korrigierende Maßnahme ergriffen worden sein. Der Einfluss dieses zusätzlichen Einschlusskriteriums auf die Ergebnisse ist jedoch als sehr gering einzuschätzen.

Denn weder wurde aufgrund dieses Einschlusskriteriums eine bedeutsame Anzahl an Patienten ausgeschlossen (nur 0,5 %), noch zeigte sich durch die ggf. korrektiven Maßnahmen in der Studie IN-TIME eine im Vergleich zu anderen Studien besonders hohe Übertragungsrate. In der Studie IN-TIME erfolgten an 85 % aller Tage pro Patientenjahr Übertragungen [38]. Die Übertragungsraten in den Studien MORE-CARE (87 %) [43], TRUST (87 %) [18] und OptiLink HF (76 %) [47] waren vergleichbar. Lediglich bei der Studie CONNECT zeigte sich mit 55 % aller übertragenen Alarmer eine deutliche Abweichung. Laut Publikation [18] lag dies in den meisten Fällen daran, dass der Home-Monitor nicht angeschlossen war.

Während der Studienlaufzeit war eine persönliche Nachsorge für Patienten der Kontrollgruppe erst nach 12 Monaten obligatorisch. Das vorgegebene Mindestnachsorgeintervall weicht deutlich von denen anderer Studien ab. Die geplanten und tatsächlich erfolgten

Nachsorgetermine in der Kontrollgruppe sind daher weniger engmaschig als im deutschen Versorgungskontext üblich [7]. Einer engmaschigen Nachsorge wurde in der Erörterung zum Vorbericht eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Es ist daher möglich, dass ein Unterschied zugunsten der Prüfintervention nicht allein aus den spezifischen Charakteristika der Prüfintervention, sondern zumindest teilweise auch durch die vergleichsweise weniger intensive Nachsorge im Sinne einer Unterversorgung der Kontrollgruppe resultiert.

Ergebnisse der Studie IN-TIME

Statistisch signifikante Ergebnisse zeigten sich bei den Endpunkten Gesamtmortalität (siehe Abbildung 2) und kardiovaskuläre Mortalität (siehe Abbildung 3). Bei den Endpunkten kardiovaskuläre Hospitalisierung (siehe Abbildung 6), herzinsuffizienzbedingte Morbidität (siehe Abbildung 9) und Gesundheitszustand (siehe Tabelle 54) zeigten sich keine Unterschiede.

Zu SUE konnte kein OR berechnet werden, da in der Auswertung 52 zusätzliche Patienten, deren Randomisierungszuteilung nicht angegeben war, mit enthalten waren (siehe Tabelle 50). Zudem lässt sich aus den Angaben schlussfolgern, dass die gerätebedingten schweren unerwünschten Ereignisse (Serious adverse Device Effects [SADE]) in die Auswertung der SUE nicht mit eingingen. Wie viele Patienten insgesamt mindestens 1 schweres unerwünschtes Ereignis – entweder mit oder ohne Bezug zum Gerät – hatten, lässt sich daraus nicht ermitteln, da ein Patient auch mehrere Ereignisse haben konnte.

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor.

Nutzenableitung der Studie IN-TIME

Bei den Endpunkten Gesundheitszustand, herzinsuffizienzbedingte Morbidität und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen zeigte sich kein Vor- oder Nachteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Aufgrund von nicht verwertbaren Daten war keine Aussage zu SUE möglich.

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich ein Vorteil des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME. Es ist jedoch unklar, ob hierfür die Charakteristika des Telemonitorings in der Studie IN-TIME oder die im Vergleich zu den anderen Studien weniger intensive Nachsorge im Sinne einer Unterversorgung der Kontrollgruppe ausschlaggebend ist. Daher bleibt der Nutzen des Telemonitorings, wenn es so umgesetzt wird wie in der Studie IN-TIME, ebenfalls unklar.

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.3 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 und A4.2 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

2 aktuelle systematische Übersichten von Parthiban 2015 [120] und Klersy 2016 [121] untersuchen sehr ähnliche Fragestellungen wie diese Nutzenbewertung. Bei Parthiban [120] (welche die Studie IN-TIME miteinbezog) zeigte sich jedoch bezüglich der Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied, falls nur diejenigen Studien ausgewertet wurden, die die tägliche Übermittlung von Daten sicherstellten. In der vorliegenden Bewertung wurden jedoch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen beim Endpunkt Gesamtmortalität nicht zur Nutzenableitung herangezogen (siehe Abschnitt A3.3). Im Unterschied zu Parthiban 2015 konnten in der vorliegenden Bewertung zusätzliche Studien eingeschlossen werden, die entweder neueren Datums oder bisher unveröffentlicht sind. Beide systematische Übersichten werten keine SUE und keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Ansonsten ergeben sich keine weiteren Abweichungen zu den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung.

Wenige der systematischen Übersichten gehen auf das Problem der nicht publizierten Studien ein. Keine bezog Herstelleranfragen als weitere Suchquelle ein. Klersy 2016 [121] verweist zwar darauf, dass Funnel Plots zur Abschätzung eines möglichen Publication Bias erzeugt werden sollten, geht jedoch nicht auf deren Ergebnisse ein. Inglis [122] schloss keine RCTs mit Telemonitoring mithilfe von ICD / CRT ein, fand aber ebenfalls Hinweise auf Publication Bias.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Umgang mit potenziellem Publication Bias

Eine wesentliche Voraussetzung für die Validität einer Nutzenbewertung ist die möglichst vollständige Verfügbarkeit aller Ergebnisse aller durchgeführten Studien. Insbesondere ist eine Verzerrung durch das systematische Fehlen von Studien oder Teilergebnissen zu befürchten, die einen Nachteil eines Telemonitorings zeigen (Publication Bias).

Um auch unpublizierte Studien oder unpublizierte Teilergebnisse heranziehen zu können, wurden in der vorliegenden Bewertung Herstelleranfragen gestellt. Dass mit fast allen Herstellern, die anhand von Studienregistereinträgen als Sponsoren bekannt waren, Vereinbarungen zur Übermittlung von Studiendaten abgeschlossen werden konnten, ist ein wichtiger Schritt, um eine größtmögliche Vollständigkeit der verfügbaren Ergebnisse zu erreichen. Dennoch konnten wesentliche Datenlücken nicht geschlossen werden. Zu 5 herstellergesponserten abgeschlossenen Studien (INDICATE HF, Monitor-ICD und PORTLink,

SDD for ICD sowie TACTIC AF) lagen keine Ergebnisse vor. Dass Studienberichte gemäß ICH E3 [81] deutlich umfangreichere Informationen bereitstellen als Publikationen, ist hinlänglich bekannt [123]. Anders als bei Arzneimittelstudien gibt es bisher im Medizinproduktebereich (und allgemein bei nicht medikamentösen Interventionen) keine Verpflichtung der Sponsoren, Studienberichte (mit ähnlichen Anforderungen wie bei Studien zu Arzneimitteln) zu erstellen. Daher konnte nicht davon ausgegangen werden, dass zu allen durchgeführten Studien tatsächlich Studienberichte existieren. Daher erscheinen verbindliche Regelungen angebracht, die dafür sorgen, dass alle Studienergebnisse in geeigneter Form verfügbar gemacht werden.

Aber auch zu herstellerunabhängigen Studien fehlen Ergebnisse. So liegt beispielsweise zu der seit 6 Jahren abgeschlossenen Studie EVATEL, die mit ca. 1500 eingeschlossenen Patienten die drittgrößte bekannte Studie ist, keine Vollpublikation vor. Lediglich eine online verfügbare Präsentation stellt Ergebnisse dar [124].

Erfreulicherweise haben die Anforderungen hinsichtlich der Registrierung klinischer Studien [125] offenbar in diesem Themenfeld dazu geführt, dass die überwiegende Zahl der relevanten Studien registriert wurden. Positiv zu bewerten ist insbesondere, dass alle bekannten herstellergesponserten Studien in Studienregistern auffindbar waren. Gleichzeitig werden aber noch immer Studien – in dieser Nutzenbewertung ausschließlich Investigator initiated Trials – ohne Eintrag in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt und von manchen Fachzeitschriften publiziert. Es liegt daher der Schluss nahe, dass die derzeitige Regelung nicht ausreicht, um eine umfassende Registrierung aller RCTs zu erreichen.

Darstellung aller abgegebenen Schocks

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde statt einer separaten Darstellung von adäquaten und inadäquaten Schocks die Gesamtzahl der durch das Aggregat abgegebenen Schocks dargestellt. Die Einschätzung, ob ein Schock als adäquat oder inadäquat einzustufen ist, beruht dabei auf der Beurteilung der vom Aggregat gespeicherten EKG-Veränderungen, die aber nicht die Patientenrelevanz eines Schocks bestimmen. In der Erörterung wurde ebenfalls verdeutlicht, dass die Einschätzung eines Schocks als adäquat oder inadäquat nicht immer eindeutig zu treffen und daher fehleranfällig sei. Außerdem würden durch eine verbesserte Programmierung der Geräte heutzutage weniger inadäquate Schocks auftreten als noch vor einigen Jahren. Die Anzahl der inadäquaten Schocks in den Studien bilde somit nicht mehr die heutige Situation ab. Insgesamt erscheint die separate Darstellung der inadäquaten Schocks nicht sinnvoll.

Erhebung von SUE

SUE wurden nur in 10 der 17 relevanten Studien erhoben (siehe Tabelle 1). Aktive kardiale Aggregate sind zwar als Therapie etabliert und ihr Nutzen im Wesentlichen bekannt. Das Telemonitoring mithilfe dieser Aggregate ist jedoch eine neue Methode, sodass eine Bewertung von Nutzen und Schaden angezeigt ist. Um den Nutzen und Schaden des

Telemonitorings adäquat bewerten zu können, müssen in künftigen Studien auch SUE erhoben und auf adäquate Weise berichtet werden.

Ergänzende Darstellung Studie REACT

Die Studie REACT [126] wurde durch die Übermittlung des Herstellers identifiziert. Da in der Kontrollgruppe Fernnachsorgen erfolgten, erfüllte die Studie nicht die in Tabelle 4 definierten Einschlusskriterien. Die Ergebnisse werden aber ergänzend dargestellt, um so einen weiteren Eindruck über den alleinigen Effekt von Fernüberwachung zu gewinnen.

Die Studie von 2015 schloss 219 Patienten mit kürzlich implantiertem ICD oder CRT-D ein, die 12 Monate nachbeobachtet wurden. Sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe erfolgten Fernnachsorgen. In der Interventionsgruppe wurden zusätzlich Warnsignale zu klinischen Parametern und zu Aggregats- / Elektrodenfehlfunktionen an den Prüfarzt übermittelt. Die Charakteristika der Patienten unterschieden sich nicht wesentlich von denen der eingeschlossenen Studien; so waren z. B. 64 % der Interventionsgruppe und 69 % der Kontrollgruppe der NYHA-Klasse I oder II zugeordnet.

Berichtete patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, psychische Morbidität (HADS-Fragebogen) sowie SUE. Bei keinem der Endpunkte zeigten sich relevante Unterschiede.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich der von den Stellungnehmenden als zentral herausgestellte Unterschied zwischen reiner Fernnachsorge und Fernüberwachung – die hier im direkten Vergleich gegenübergestellt sind – nicht bestätigt.

Verzicht auf Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der großen Menge an fehlenden Daten besteht eine hohe Unsicherheit, ob die Ergebnisse den wahren Effekt darstellen. Daher wurde auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen verzichtet.

A4.3 Würdigung der Anhörung

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan N16-02) [127]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Abschnitt A4.2 adressiert wurden:

- Darstellung aller abgegebenen Schocks

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.3.1 bis A4.3.8 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 bzw. A2.2 dargestellt.

A4.3.1 Weitere Kategorien des Subgruppenmerkmals Telemonitoringstrategie

Mehrere Stellungnahmen schlagen alternative potenzielle Effektmodifikatoren vor. Da es aus Multiplizitätsgründen nicht sinnvoll ist, unbegrenzt viele Subgruppenanalysen zu berechnen, wurden die Stellungnehmenden in der Erörterung gebeten, den aus ihrer Sicht wichtigsten und in den bisherigen Subgruppenanalysen noch nicht abgebildeten Aspekt zu benennen. Ein Stellungnehmender schlug daraufhin vor, den kombinierten Effektmodifikator „engmaschige Übertragung kompletter Datendownloads bei gleichzeitiger Vorgabe klar strukturierter Konsequenzen aus spezifischen Befundkonstellationen“ zu berücksichtigen, ein anderer Stellungnehmender nannte die Aspekte „automatische, tägliche Datenübertragung“ zur Sicherstellung der Übertragung von Alarmen, „Zuverlässigkeit der Datenübertragung“, das „Parameterset“ sowie „genaue Vorgaben“ zum Umgang mit übertragenen Nachrichten.

Die Interpretation kombinierter Effektmodifikatoren ist schwierig, da unklar ist, ob ein möglicher unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen tatsächlich durch die Kombination der Effektmodifikatoren bedingt ist oder durch einen in der Kombination enthaltenen einzelnen potenziellen Effektmodifikator – und wenn ja, durch welchen. Zudem lässt sich die Auswahl der jeweils zu kombinierenden Merkmale nicht inhaltlich begründen. Daher wird in der Regel auf eine Untersuchung von kombinierten Effektmodifikatoren verzichtet.

3 zusätzliche Subgruppenanalysen wurden als sinnvoll erachtet. 2 davon können als Kombinationen aus jeweils 2 Merkmalen betrachtet werden, die jeweils inhaltlich zusammenhängen:

Um auf vom Gerät ausgesandte Warnsignale reagieren zu können, müssen Übertragungslücken zeitnah erkannt werden. Dies kann nur durch eine tägliche, automatische Übertragung (statt ereignisbasierter Übertragung) gewährleistet werden, da das Telemonitoringsystem so erkennen kann, dass ein Problem bei der Übertragung besteht. Auch eine Darstellung von Trenddaten wird hierdurch ermöglicht. Daher wurde der potenzielle Effektmodifikator **tägliche und automatische Übertragung** zusätzlich untersucht.

In Abgrenzung zum warnsignalbasierten Telemonitoring könnte auch eine regelmäßige und warnsignalunabhängige Kenntnisnahme der Daten des Patienten sinnvoll sein, um den Patienten engmaschig zu überwachen. Um dies zu untersuchen, wurde der potenzielle Effektmodifikator **engmaschiges und warnsignalunabhängiges Datenreview** herangezogen.

Auch **Handlungsanweisungen** könnten zu einem intensiveren Telemonitoring beitragen und wurden daher als potenzieller Effektmodifikator herangezogen. Als Beispiele für Studien mit Handlungsanweisungen nannte eine stellungnehmende Organisation die Studien Connect-OptiVol, ECOST, EVOLVO, IN-TIME, MORE-CARE, OptiLink-HF, REDUCEhf, REM-HF und TELECARD; in der Erörterung präzisierte der Stellungnehmende, dass Vorgaben allein zur Häufigkeit des Datenreviews nicht ausreichend seien. Ein anderer Stellungnehmender nannte in der Erörterung als Mindestanforderungen, um eine Handlungsanweisung als solche zu charakterisieren, Vorgaben zum Zeitraum der Verarbeitung für vorab festgelegte Ereignisse sowie zur Kontaktierung der Patienten. Im Rahmen dieser Bewertung werden Handlungsanweisungen daher verstanden als Vorgaben zum Umgang mit vorab festgelegten Ereignissen.

Nicht berücksichtigt wurden die vorgeschlagenen potenziellen Effektmodifikatoren „Parameterset“ und „Zuverlässigkeit der Datenübertragung“. Anhand des potenziellen Effektmodifikators „Parameterset“ sollten die Studien laut Darstellung in der Erörterung aufgeteilt werden in Studien mit nur einem übertragenen Parameter und Studien mit mehreren übertragenen Parametern. Da lediglich in einer Studie (REDUCEhf) ein einzelner Parameter übermittelt wurde, wurde auf die Durchführung einer solchen Subgruppenanalyse verzichtet. Der potenzielle Effektmodifikator „Zuverlässigkeit der Datenübertragung“ eignet sich – wie in der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan N16-02 [127] beschrieben – nur dann für eine Subgruppenanalyse, wenn die Merkmalsausprägung bereits vor Randomisierung feststeht. Dies trifft nur auf 1 Studie (IN-TIME) zu, daher wurde auf eine solche Subgruppenanalyse verzichtet. Des Weiteren wird die zeitnahe Erkennung von Übertragungslücken bereits durch den potenziellen Effektmodifikator „tägliche und automatische Übertragung“ abgedeckt.

Eigene Metaanalysen einer stellungnehmenden Organisation

1 Stellungnahme stellt Subgruppenanalysen zum potenziellen Effektmodifikator „engmaschige Übertragung kompletter Datendownloads bei gleichzeitiger Vorgabe klar strukturierter Konsequenzen aus spezifischen Befundkonstellationen“ dar.

Laut Stellungnahme erfüllen die 6 Studien ECOST, IN-TIME, REDUCEhf, REM-HF, TELECARD und TRUST alle Kriterien dieses potenziellen kombinierten Effektmodifikators. Die metaanalytische Zusammenfassung dieser 6 Studien ergibt für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität statistisch signifikante Ergebnisse.

Die Zuteilung der Studien in die Subgruppen ist jedoch anhand der vorliegenden Dokumente unklar: So findet sich in der Publikation zur Studie TELECARD [60] kein Hinweis darauf,

dass Daten engmaschig übertragen wurden, und im Studienprotokoll zur TRUST-Studie [114] finden sich keine Angaben zu Handlungsanweisungen. Des Weiteren wurden die 3 Studien effectT, EuroEco und SAVE-HM in dieser Subgruppe nicht mitberücksichtigt, sie sind jedoch sowohl durch tägliche komplette Datenübertragung als auch durch vorgegebene Handlungsanweisungen charakterisiert und erfüllen somit alle Kriterien dieses potenziellen kombinierten Effektmodifikators.

Zudem fehlen Angaben zu Interaktionstests. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

A4.3.2 Definition der Intervention

Mehrere Stellungnahmen fordern eine Differenzierung von Fernüberwachung und Fernnachsorge. Einige Stellungnehmende verweisen darauf, dass für die Nutzenbewertung allein die im Antrag der GKV beschriebene kontinuierliche Fernüberwachung relevant sei, und argumentieren, dass Fernnachsorge mit der für den Bericht nicht relevanten Funktionsanalyse gleichzusetzen sei; hiermit wird auch die Ausschlussforderung der Studie Al Khatib begründet. Des Weiteren ging 1 stellungnehmende Organisation darauf ein, dass Fernüberwachung auch aktiv durch den Patienten bewerkstelligt werden kann. Ebenfalls wird angemerkt, dass eine genaue Definition von Kontinuität der Überwachung fehle.

Aus der Konkretisierung geht eine Eingrenzung auf Fernüberwachung, wie von den Stellungnehmenden vorgeschlagen, nicht hervor [128]. Die zu bewertende Intervention bezieht sich – wie in Kapitel 3 dargestellt – auf ein Telemonitoring, das physiologische Daten beinhaltet [10]. Aus der Fragestellung des Berichts auszuklammern ist demnach eine Managementstrategie, die sich allein auf eine Übertragung rein technischer Parameter beschränkt.

Die Begrifflichkeiten zur Beschreibung des Bewertungsgegenstands wurden entsprechend in Kapitel 3 präzisiert. Des Weiteren wurde in Kapitel 3 verdeutlicht, dass auch eine aktiv durch den Patienten bewerkstelligte Fernüberwachung relevant ist. Diese Anpassungen waren rein redaktionell und führten zu keiner inhaltlichen Änderung des Berichts und zu keiner Änderung im Studienpool: Da in der Studie Al Khatib auch klinische Parameter übertragen wurden, sind für diese Studie die in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss erfüllt. Eine Definition von Kontinuität der Übertragung war daher zur Abgrenzung der zu bewertenden Intervention nicht notwendig, weil auch eine Übertragung mit größeren Intervallen als bewertungsrelevant betrachtet wurde, solange sie physiologische Parameter beinhaltete. Die Kontinuität der Übertragung wurde jedoch im Rahmen von Subgruppenanalysen abgebildet und für diesen Zweck eine entsprechende Festlegung getroffen (siehe Kapitel 3).

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.3 Verständnis der täglichen Übertragung

1 Stellungnahme merkte ein aus Sicht der Stellungnehmenden falsches Verständnis der täglichen Übertragung an – die Aussage, dass „in allen [einbezogenen] Studien mit routinemäßig übermittelten Daten (bis auf die Studie REDUCEhf) diese Übermittlung täglich erfolgte“ sei nicht korrekt. In einem erheblichen Teil der einbezogenen Studien sei ausschließlich eine ereignisbezogene statt einer täglichen Datenübertragung zur Anwendung gekommen.

Die von den Stellungnehmenden zitierte Aussage bezieht sich offenbar auf Tabelle 17 des Vorberichts.

Eine erneute Prüfung der Einteilung der Studien hinsichtlich des Merkmals regelmäßige Datenübertragung ergab, dass – bis auf die Studie REDUCEhf mit wöchentlicher Datenübermittlung – alle der in Tabelle 17 als Studien mit routinemäßiger Datenübertragung eingestuften Studien eine regelmäßige, tägliche Datenübermittlung gewährleisteten.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.4 Nichtberücksichtigung des statistisch signifikanten Ergebnisses bei Subgruppenanalyse zur kardiovaskulären Mortalität

1 Stellungnahme kritisiert, dass das statistisch signifikante Ergebnis der Metaanalyse der Studien mit zentraler Überwachungseinheit zum Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität nicht für die Beurteilung der Nutzaussage herangezogen worden sei.

Die Nichtberücksichtigung des statistisch signifikanten Ergebnisses der Metaanalyse der Studien mit zentraler Überwachungseinheit zum Endpunkt kardiovaskulären Mortalität wurde im Vorbericht ausführlich begründet: Es ist unklar, ob der statistisch signifikante Effekt auf das Subgruppenmerkmal „zentrale Überwachungseinheit“ zurückzuführen ist oder auf die anteilig hohe Gewichtung einer einzelnen Studie (IN-TIME) mit strengeren Einschlusskriterien und engen zeitlichen Vorgaben an den Prüfarzt. Daher wurde das Ergebnis auf Gesamtstudienebene für die Nutzaussage herangezogen.

In der Stellungnahme werden keine Argumente genannt, die gegen das beschriebene Vorgehen oder für eine andere Vorgehensweise sprechen. Zusätzlich liegt im Abschlussbericht eine andere Datenlage vor und es findet sich bei der Neuberechnung dieser Subgruppenanalyse kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Telemonitorings in dieser Subgruppe. Insgesamt ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.5 Studieneinschluss

A4.3.5.1 Kritik an erwähnten, aber nicht eingeschlossenen Studien ohne Ergebnisse

1 Stellungnahme merkt an, dass 3 der im Vorbericht angeführten Studien ohne berichtete Ergebnisse die Einschlusskriterien nicht erfüllen würden, und führt hierzu die 3 Studien

*INDICATE HF, TACTIC AF und SDD for ICD an. Aus Sicht der stellungnehmenden Organisation besteht die Intervention in der Studie **INDICATE HF** statt aus alleinigem Telemonitoring aus einer Kombination mehrerer „Werkzeuge“ und das Einschlusskriterium E2 sei nicht erfüllt. In der Studie **SDD for ICD** komme zwar in der Interventionsgruppe Fernnachsorge zum Einsatz, der eigentliche Zweck der Studie seien jedoch die Patientensicherheit und der ökonomische Nutzen einer früheren Entlassung (Zeitraumen jeweils 1 Woche). Daher seien die Einschlusskriterien nicht erfüllt. Die Studie **TACTIC AF** untersuche die Sicherheit einer pharmazeutischen Intervention. Die Fernüberwachung diene nur als „Werkzeug“, sei aber nicht die eigentliche Prüfintervention, sodass die Einschlusskriterien nicht erfüllt seien.*

Zur herstellergesponserten Studie **INDICATE HF** liegt kein Studienprotokoll vor, sodass zur Relevanzeinschätzung nur die Informationen aus dem Studienregistereintrag herangezogen werden können [71]. Laut Studienregistereintrag untersuchte die Studie ein „integriertes Diagnostiksystem“, das sich zusammensetzt aus „patient tools“ und einer Webseite mit Darstellung eines Risikowerts zu Herzinsuffizienz. Die Webseite sollte alle 2 Wochen überprüft werden, zusätzlich zu persönlichen Nachsorgeterminen alle 3 Monate. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten im Telemonitoringsystem registriert sein. Es ist möglich, dass die Beschreibung der Intervention Telemonitoring abbildet. Somit ist anhand der verfügbaren Informationen keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) verletzt und die Studie wird weiterhin als Studie unklarer Relevanz in Tabelle 11 gelistet. Die Studie **SDD for ICD** verglich Patienten, die nach Implantation 23 Stunden im Krankenhaus überwacht wurden, mit Patienten, die noch am gleichen Tag entlassen und 23 Stunden lang durch Fernnachsorgen überwacht wurden. Neben periprozeduralen Komplikationen innerhalb einer Woche nach Implantation und Kosten sollte auch die Komplikationsrate 6 Monate nach Implantation erhoben werden. Somit sind sowohl das Kriterium E4 (patientenrelevante Endpunkte) als auch das Kriterium E8 (Mindestbeobachtungsdauer 6 Monate) erfüllt. Anhand der verfügbaren Informationen ist keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) verletzt. Die Studie wird weiterhin als abgeschlossene, wahrscheinlich relevante Studie in Tabelle 11 gelistet.

Zur herstellergesponserten Studie **TACTIC AF** liegt kein Studienprotokoll vor, sodass zur Relevanzeinschätzung nur die Informationen aus dem Studienregistereintrag herangezogen werden können [78]. Laut Studienregistereintrag wurde die Antikoagulationsmedikation der Interventionsgruppe angepasst, indem der Arzt auf Informationen aus wöchentlicher Übertragung durch Herzschrittmacher oder ICD zurückgriff. Somit ist anhand der verfügbaren Informationen für den ICD-Arm der Studie keines der in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Kriteriums E6: Vollpublikation verfügbar) verletzt und die Studie wird weiterhin als Studie unklarer Relevanz in Tabelle 11 gelistet. Der Eintrag

zur Studie wurde dahin gehend präzisiert, dass lediglich die Ergebnisse der Patienten mit implantiertem ICD relevant sind.

Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.5.2 Einschluss weiterer Studien

1 Stellungnahme benennt die im Mai 2017 publizierte Metaanalyse TRUECOIN als zusätzliche und aus Sicht der Stellungnehmenden relevante Studie. Zur ebenfalls im Mai 2017 publizierten und daher im Vorbericht noch nicht eingeschlossenen Studie REM-HF werden Limitationen genannt, die diese Studie aus Sicht der Stellungnehmenden aufweist.

Die Studie REM-HF und die Metaanalyse TRUECOIN wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche für den Abschlussbericht identifiziert und hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die Studie REM-HF erfüllte die Kriterien für den Studieneinschluss und wurde für den Abschlussbericht herangezogen. Die Überprüfung der Metaanalyse TRUECOIN ergab keine zusätzlich verfügbaren Daten [129].

A4.3.5.3 Kritik am Einschluss einzelner Studien

*1 Stellungnahme kritisiert den Einschluss der Studien CONNECT, OptiLink HF sowie REDUCEhf, da diese das Einschlusskriterium E2 verletzen. Aus Sicht der stellungnehmenden Organisation wurde in den Studien **CONNECT** und **OptiLink HF** nicht alleiniges Telemonitoring untersucht, sondern zusätzlich der OptiVol-Algorithmus. Somit sei das Einschlusskriterium E2 (Prüfintervention) nicht erfüllt. In der Studie **REDUCEhf** sei die eigentliche Prüfintervention ein implantierbares hämodynamisches Monitoringsystem, das in Kombination mit einem ICD implantiert wurde. Die Information aus diesem zusätzlichen Monitoringsystem wurde lediglich für die Interventionsgruppe zugänglich gemacht, nicht jedoch für die Kontrollgruppe. Somit sei das Einschlusskriterium E2 (Prüfintervention) und evtl. auch das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention) nicht erfüllt.*

Die Studien CONNECT und OptiLink HF nutzen Telemonitoring, um u. a. auch Lungenimpedanzwerte zu übertragen. Die Übertragung dieser Parameter fällt jedoch auch unter die Prüfintervention, sodass auch für diese Studien die in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss erfüllt sind.

Der Einschluss der Studie REDUCEhf wurde aufgrund der schriftlichen Stellungnahmen zusätzlich in der Erörterung thematisiert. Auch wenn in der Studie ein spezieller ICD eingesetzt wurde, der lediglich den pulmonalarteriellen Druck misst, erfüllt diese Studie die in Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss. Dass genau diese Werte für die Kontrollgruppe nicht zur Verfügung standen, steht nicht im Widerspruch zu den in Tabelle 4 genannten Kriterien.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.6 Fazit des IQWiG-Berichts widerspricht Leitlinienempfehlungen

2 Stellungnahmen merken an, dass die Ergebnisse der Nutzenbewertung aktuellen Leitlinienempfehlungen bzw. internationalem Standard widersprechen würden, und berufen sich auf die Aussagen mehrerer Publikationen.

2 der von den Stellungnehmenden zitierten Leitlinien stellen einen Expertenkonsens dar [6,11], eine weitere Leitlinie bezieht sich im Abschnitt zum Telemonitoring ebenfalls auf einen Expertenkonsens [9]. Die ESC-Leitlinien von 2016 zitieren von den in dieser Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lediglich die IN-TIME-Studie, jedoch keine der anderen Telemonitoringstudien, sodass unklar ist, ob eine systematische Literaturrecherche erfolgte [130]. Auch bei der Publikation Müller et al. ist unklar, ob eine systematische Literaturrecherche erfolgte [13]. Der Expertenkonsens der Heart Rhythm Society beschreibt eine systematische Literaturrecherche, schloss aber mehrere zum Zeitpunkt der Erstellung bereits publizierte Studien nicht ein. Des Weiteren wurden auch Beobachtungsstudien eingeschlossen und es erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung [131]. Die Publikation Schneider beschäftigt sich mit zivilrechtlichen Haftungsrisiken beim Einsatz bzw. Nichteinsatz telemetrischer Fernüberwachung [132].

Eventuelle Unterschiede hinsichtlich der Empfehlung von Telemonitoring könnten sich also dadurch erklären, dass bis auf den Expertenkonsens der Heart Rhythm Society [131] unklar ist, ob für die zitierten Leitlinien jeweils eine systematische Literaturrecherche erfolgte. Beim Expertenkonsens der Heart Rhythm Society [131] erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.7 Kritik an Endpunkten

3 Stellungnahmen äußern sich zu den berücksichtigten Endpunkten. 1 Stellungnahme vertritt den Standpunkt, dass einige der untersuchten Ereignisse so selten auftreten, dass deren Untersuchung auch für eine Metaanalyse mit über 8000 Patienten „sinnlos“ sei, und nennt als Beispiele Schlaganfall, Herztransplantation, venöse Thromben und Lungenembolien. Eine 2. stellungnehmende Organisation schlägt vor, die Endpunkte Hospitalisierung und Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen nicht zu berücksichtigen, da Krankenhausaufenthalte aus Sicht der Stellungnehmenden nur dann einen sinnvollen Endpunkt abbilden, wenn diese Folge einer spät erkannten oder unabwendbaren Zustandsverschlechterung seien. Eine Krankenhausbehandlung als Reaktion auf ein früh detektiertes klinisches oder technisches Problem sei eher als angemessene Ressourcennutzung und nicht als adverse Ereignis zu sehen. Die 3. Stellungnahme schlägt vor, inadäquate Schocks separat darzustellen.

Unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens werden alle patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Unterscheidung von Krankenhausaufenthalten nach Ursache ist nicht möglich. Da sie jedoch unabhängig von der Ursache per se ein patientenrelevantes Ereignis darstellen, sind sie ein relevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung.

Zur separaten Darstellung inadäquater Schocks siehe Abschnitt A4.2.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.8 Mindestnachbeobachtungsdauer

1 Stellungnahme kritisiert die Beschränkung auf RCTs mit einer Mindestnachbeobachtungsdauer von 6 Monaten und begründet dies mit einer fehlenden validen Datengrundlage für diese Limitation.

Der Einschluss von Studien mit einer Mindestnachbeobachtungsdauer von 6 Monaten ist als klinisch sinnvoll anzusehen, um eine mindestens 6-monatige Beobachtungsphase bei Anwendung eines neuen Therapieprinzips auswerten zu können. Studien mit einer Laufzeit unter 6 Monaten gewährleisten keinen ausreichend langen Beobachtungszeitraum, um die gewählten Endpunkte ausreichend sicher erheben zu können. Unabhängig davon hat das Einschlusskriterium der Mindestnachbeobachtungsdauer nicht zum Ausschluss von Studien geführt.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A4.3.9 Weiterer Forschungsbedarf

1 Stellungnahme schlägt eine begleitende strukturierte Evaluation des Telemonitorings vor, um den Einsatz des Telemonitorings methodisch und organisatorisch zu optimieren. Eine weitere Stellungnahme schlägt vor, im Bericht weiteren Forschungsbedarf zu adressieren, und nennt dabei bestimmte Patientensubgruppen, die aus Sicht der stellungnehmenden Institution in besonderer Weise von einem Telemonitoring profitieren könnten. Dies könnten beispielsweise Patienten in abgelegenen Gegenden, mit eingeschränkter Mobilität oder größerem Überwachungsbedarf sein.

Falls der G-BA der untersuchten Intervention einen Nutzen zuspricht und das Telemonitoring in die Versorgung eingeführt wird, kann eine begleitende strukturierte Evaluation zur Optimierung des Einsatzes sinnvoll sein.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde untersucht, ob die von der stellungnehmenden Organisation genannten Patientensubgruppen in besonderer Weise von einem Telemonitoring profitieren könnten. Es ist unklar, wieso zu diesem Aspekt trotz der großen Anzahl an vorliegenden Studien keine Daten vorliegen. Sofern weitere Studien zur Untersuchung des Nutzens von Telemonitoring durchgeführt werden, erscheint es sinnvoll, die genannten Aspekte zu berücksichtigen.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichts.

A5 Literatur

1. Pschyrembel W. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter; 2014.
2. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014; 16(9): 1257-1283.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 119(14): e391-e479.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2009; (35): 1542-1569.
5. Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany; medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(16): 269-275.
6. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM et al. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. *Europace* 2008; 10(6): 707-725.
7. Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(12): 696-708.
8. Yancy CW, Jessup M, Chair V, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128(16): 1810-1852.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013; 34(29): 2281-2329.
10. Palaniswamy C, Mishkin A, Aronow WS, Kalra A, Frishman WH. Remote patient monitoring in chronic heart failure. *Cardiol Rev* 2013; 21(3): 141-150.
11. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace* 2012; 14(2): 278-293.
12. Burri H, Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009; 11(6): 701-709.

13. Müller A, Rybak K, Klingenheben T, Schumacher B, Israel C, Helms TM et al. Empfehlungen zum Telemonitoring bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern, Defibrillatoren und kardialen Resynchronisationssystemen. *Kardiologie* 2013; 7(3): 181-193.
14. Al-Khatib SM, Piccini JP, Knight D, Stewart M, Clapp-Channing N, Sanders GD. Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic: results from a randomized pilot clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(5): 545-550.
15. Medtronic. Clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: study CONNECT; clinical investigational plan [unveröffentlicht]. 2006.
16. Crossley G, Boyle A, Vitense H, Sherfese L, Mead RH. Trial design of the clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: the Clinical evaluation Of remote NotificationN to rEduCe Time to clinical decision (CONNECT) study. *Am Heart J* 2008; 156(5): 840-846.
17. Medtronic. Clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision: study CONNECT; final report [unveröffentlicht]. 2010.
18. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(10): 1181-1189.
19. Medtronic. Clinical evaluation to assess the effect of the combination of a pre-defined management pathway to reduce fluid overload in cardiac decompensation with Carelink remote management, Connexus remote telemetry and the OptiVol early warning system on health care utilization: study CONNECT OPTIVOL; clinical investigation plan; final version 3.0 [unveröffentlicht]. 2012.
20. Zabel M, Vollmann D, Luthje L, Seegers J, Sohns C, Zenker D et al. Randomized clinical evaluation of wireless fluid monitoring and remote ICD management using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. *Contemp Clin Trials* 2013; 34(1): 109-116.
21. Luthje L, Vollmann D, Seegers J, Sohns C, Hasenfuß G, Zabel M. A randomized study of remote monitoring and fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. *Europace* 2015; 17(8): 1276-1281.
22. Biotronik. Effectiveness and cost of ICD follow-up schedule with telecardiology: study ECOST; clinical investigation plan; version 1.4 [unveröffentlicht]. 2007.
23. Guedon-Moreau L, Kouakam C, Klug D, Marquie C, Brigadeau F, Boule S et al. Decreased delivery of inappropriate shocks achieved by remote monitoring of ICD: a substudy of the ECOST trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(7): 763-770.

24. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace* 2014; 16(8): 1181-1188.
25. Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J* 2013; 34(8): 605-614.
26. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation: study effectT; clinical investigation plan; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2009.
27. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation: study effectT; clinical investigation report; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2016.
28. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients: study EuroEco; clinical investigation plan; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2012.
29. Heidbuchel H, Hindricks G, Broadhurst P, Van Erven L, Fernandez-Lozano I, Rivero-Ayerza M et al. EuroEco (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. *Eur Heart J* 2015; 36(3): 158-169.
30. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD therapy; study EuroEco; summary of the clinical results [unveröffentlicht].
31. Regione Lombardia. Evoluzione tecnologica e valutazione organizzativa di modelli di cura per la prevenzione delle instabilizzazioni dello scompenso cardiaco in pazienti portatori di defibrillatori impiantabili: study EVOLVO; clinical investigational plan [unveröffentlicht]. 2008.
32. Marzegalli M, Landolina M, Lunati M, Perego GB, Pappone A, Guenzati G et al. Design of the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study to assess the ability of remote monitoring to treat and triage patients more effectively. *Trials* 2009; 10: 42.
33. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012; 125(24): 2985-2992.
34. Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, Lunati M, Perego GB, Guenzati G et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013; 15(5): e106.
35. Biotronik. Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with an impaired left ventricular function; study IN-TIME; protocol; version 1.2 [unveröffentlicht]. 2010.

36. Biotronik. Influence of home monitoring on mortality and morbidity in heart failure patients with an impaired left ventricular function; study IN-TIME; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2013.
37. Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mortel H, Sack S et al. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients: design and rationale of the IN-TIME study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(11): 1143-1148.
38. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9943): 583-590.
39. Medtronic. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients: study MORE-CARE; clinical investigation plan [unveröffentlicht]. 2009.
40. Burri H, Quesada A, Ricci RP, Boriani G, Davinelli M, Favale S et al. The MONitoring Resynchronization dEVICES and CARDiac patiEnts (MORE-CARE) study: rationale and design. *Am Heart J* 2010; 160(1): 42-48.
41. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G et al. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(3): 416-425.
42. Medtronic. The monitoring resynchronization devices and cardiac patients study: study MORE-CARE; final report [unveröffentlicht]. 2016.
43. Boriani G, Da Costa A, Ricci RP, Quesada A, Favale S, Iacopino S et al. The MONitoring Resynchronization dEVICES and CARDiac patiEnts (MORE-CARE) randomized controlled trial: phase 1 results on dynamics of early intervention with remote monitoring. *J Med Internet Res* 2013; 15(8): e167.
44. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; clinical investigation plan; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2008.
45. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
46. Bohm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37(41): 3154-3163.
47. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and Medtronic CareLink Network: study OptiLink HF; final report [unveröffentlicht]. 2016.

48. Brachmann J, Bohm M, Rybak K, Klein G, Butter C, Klemm H et al. Fluid status monitoring with a wireless network to reduce cardiovascular-related hospitalizations and mortality in heart failure: rationale and design of the OptiLink HF study (Optimization of Heart Failure Management using OptiVol Fluid Status Monitoring and CareLink). *Eur J Heart Fail* 2011; 13(7): 796-804.
49. Osmera O, Bulava A. The benefits of a remote monitoring system in longterm follow up of patients with implantable cardioverter defibrillators [Tschechisch]. *Vnitr Lek* 2013; 59(4): 269-276.
50. 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.
51. Bulava A, Osmera O, Snorek M, Novotny A, Dusek L. Cost analysis of telemedicine monitoring of patients with implantable cardioverter-defibrillators in the Czech Republic. *Cor Vasa* 2016; 58(3): e293-e302.
52. Biotronik. Lebensqualität, Angst und Depression bei ICD-Patienten mit Home Monitoring (quality-of-life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring); study QUANTUM; klinischer Prüfplan; Version 1.3 [unveröffentlicht]. 2008.
53. Biotronik. Quality-of-life, anxiety and depression in ICD patients using home monitoring: study QUANTUM; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2013.
54. Adamson PB, Conti JB, Smith AL, Abraham WT, Aaron MF, Aranda JM Jr et al. Reducing events in patients with chronic heart failure (REDUCEhf) study design: continuous hemodynamic monitoring with an implantable defibrillator. *Clin Cardiol* 2007; 30(11): 567-575.
55. Medtronic. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic HF: study REDUCEhf; clinical investigational plan; version 11 [unveröffentlicht]. 2008.
56. Adamson PB, Gold MR, Bennett T, Bourge RC, Stevenson LW, Trupp R et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of the Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. *Congest Heart Fail* 2011; 17(5): 248-254.
57. Medtronic. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic HF: study REDUCEhf; final report; version 2 [unveröffentlicht]. 2011.
58. Morgan JM, Dimitrov BD, Gill J, Kitt S, Ng GA, McComb JM et al. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(9): 1039-1045.
59. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017; 38(30): 2352-2360.

60. Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli-Monti M et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVE-HM trial). *Int J Cardiol* 2013; 169(6): 402-407.
61. Sardu C, Santamaria M, Rizzo MR, Barbieri M, Di Marino M, Paolisso G et al. Telemonitoring in heart failure patients treated by cardiac resynchronisation therapy with defibrillator (CRT-D): the TELECARD study. *Int J Clin Pract* 2016; 70(7): 569-576.
62. 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.
63. Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3(5): 428-436.
64. Varma N, Michalski J, Stambler B, Pavri BB. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial: testing execution of the recommendations. *Eur Heart J* 2014; 35(20): 1345-1352.
65. Varma N, Epstein AE, Schweikert R, Michalski J, Love CJ. Role of automatic wireless remote monitoring immediately following ICD implant: the lumos-T reduces routine office device follow-up study (TRUST) trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27(3): 321-326.
66. Varma N, Pavri BB, Stambler B, Michalski J. Same-day discovery of implantable cardioverter defibrillator dysfunction in the TRUST remote monitoring trial: influence of contrasting messaging systems. *Europace* 2013; 15(5): 697-703.
67. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122(4): 325-332.
68. St. Jude Medical. Clinical benefits in optimized remote HF patient management (COR-HF): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.03.2016 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01482598>.
69. Versteeg H, Pedersen SS, Mastenbroek MH, Redekop WK, Schwab JO, Mabo P et al. Patient perspective on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices: rationale and design of the REMOTE-CIED study. *Neth Heart J* 2014; 22(10): 423-428.
70. Deutsches Herzzentrum München. Treatment satisfaction in implantable cardioverter defibrillator recipients (SAN REMO 2): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01230073>.

71. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Feasibility study of an integrated diagnostic system to manage heart failure (INDICATE HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01045343>.
72. F. Mueller-Riemenschneider. Home-monitoring in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients (Monitor-ICD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00787683>.
73. Rennes University Hospital. Evaluation of "tele-follow-up" for the follow-up of implantable defibrillators (EVATEL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00598026>.
74. Oliveira M, Fernandes M, Primo J, Reis H, Nicola P. Remote versus face-to-face monitoring for implantable cardiac devices: rationale and design of the PORTLink (PORTuguese Research on Telemonitoring with CareLink) trial [Portugiesisch]. Rev Port Cardiol 2013; 32(12): 957-964.
75. Klinikum der Universitaet München. Quality of life and device acceptance in patients with ICD undergoing remote ICD FU: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.08.2016 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888028>.
76. St. Jude Medical. Safety and cost effectiveness of same day discharge after implantable cardioverter-defibrillator implant vs. next day discharge: study SDD for ICD; study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
77. Silesian Centre for Heart Diseases. Remote supervision to decrease hospitalization rate (RESULT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409225>.
78. St. Jude Medical. Safety study on stopping anticoagulation medication in patients with a history of atrial fibrillation (TACTIC AF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2015 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01650298>.
79. Zabel M, Muller-Riemenschneider F, Geller JC, Brachmann J, Kuhlkamp V, Dissmann R et al. Rationale and design of the MONITOR-ICD study: a randomized comparison of economic and clinical effects of automatic remote MONITORing versus control in patients with Implantable Cardioverter Defibrillators. Am Heart J 2014; 168(4): 430-437.
80. Biotronik. Home-Monitoring bei ICD-Patienten: study MONITOR-ICD; klinischer Prüfplan; Version 8.0 [unveröffentlicht]. 2010.
81. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

82. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
83. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2012; 127(3): e283-e352.
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
85. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
86. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
88. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
89. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
91. Wiksten A, Rucker G, Schwarzer G. Hartung-Knapp method is not always conservative compared with fixed-effect meta-analysis. *Stat Med* 2016; 35(15): 2503-2515.
92. Duke University. A randomized trial of remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic (Medusa SAK): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.07.2014 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606567>.
93. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.02.2011 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246>.

94. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246>.
95. Medtronic Bakken Research Center. Compare remote patient management and standard care in CRT-D and ICD-patients to assess the effect on heart failure (ConnectOptiVol): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.02.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730548>.
96. Biotronik. Benefits of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring (ECOST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2011 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00989417>.
97. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation (effect): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00811382>.
98. Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation (effect): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00811382>.
99. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients (EuroEco): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.07.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00776087>.
100. Regione Lombardia. Evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2009 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00873899>.
101. Biotronik. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients with an impaired left ventricular function (IN-TIME): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2014 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538356>.
102. Medtronic Bakken Research Center. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients (MORE-CARE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885677>.
103. Medtronic Bakken Research Center. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients (MORE-CARE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885677>.
104. Medtronic Bakken Research Center. OptiLink HF study: optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and CareLink Network (OptiLink-HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2016 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00769457>.

105. Biotronik. Psychosomatic effects of implantable cardioverter defibrillator with home monitoring function (QUANTUM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2013 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00325221>.
106. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159>.
107. Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159>.
108. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Remote monitoring in heart failure patients [online]. In: ISRCTN Registry. 05.06.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN96536028>.
109. Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284>.
110. Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284>.
111. Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD therapy: study EuroEco; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2014.
112. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; amendment to clinical investigation plan version 3.0 [unveröffentlicht]. 2011.
113. Medtronic. Optimization of heart failure management using Medtronic OPTIVol fluid status monitoring and Medtronic CareLINK Network: study OptiLink HF; SAE risk assessment summary [unveröffentlicht]. 2016.
114. Biotronik. The TRUST study (Lumos-T safely reduces routine office device follow-up): study TRUST; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2008.
115. Biotronik. The TRUST study: Lumos-T safely reduces routine office device follow-up; study TRUST; final clinical report [unveröffentlicht]. 2009.
116. St. Jude Medical. Same day discharge (SDD) after implantable cardioverter defibrillator (ICD) implant (SDD for ICD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01993862>.

117. Medtronic Bakken Research Center. PORTuguese research on telemonitoring with CareLink (PORTLink): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125382>.
118. UMC Utrecht. Patient perspective on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (REMOTE-CIED): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2016 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691586>.
119. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
120. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH et al. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(24): 2591-2600.
121. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(2): 195-204.
122. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients; abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(9): 1028-1040.
123. Wieseler B, McGauran N, Kerekes MF, Kaiser T. Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing. *Systematic Reviews* 2012; 1: 50.
124. Mabo P, Defaye P, Sadoul N, Davy JM, Deharo JC, Kcet S et al. Remote follow-up of patients implanted with an ICD: the prospective randomized EVATEL study [online]. [Zugriff: 21.11.2017]. URL: <http://socios.cardiol.br/noticias/hotsites/esc11/slides/EVATEL-PRESENTATION.pdf>.
125. Krleža-Jerić K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. *Croat Med J* 2009; 50(2): 105-110.
126. St. Jude Medical. Clinical evaluation of remote monitoring with direct alerts to reduce time from event to clinical decision: final report; study REACT; clinical investigation report; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2015.
127. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan; Auftrag N16-02 [online]. 21.02.2017 [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/N16-02_Telemonitoring-mithilfe-von-aktiven-kardialen-implantierbaren-Aggregaten_DWA-vorlaeufiger-Berichtsplan_V1-0.pdf.

128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung des Telemonitorings mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten, zum einen zur Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien sowie zum anderen bei Herzinsuffizienz [online]. 23.06.2016 [Zugriff: 10.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3862/2016-06-23_IQWiG-Beauftragung_Telemonitoring_Konkretisierung.pdf.
129. Hindricks G, Varma N, Kacet S, Lewalter T, Søgaaard P, Guédon-Moreau L et al. Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). *Eur Heart J* 2017; 38(22): 1749-1755.
130. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 37(27): 2129-2200m.
131. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12(7): e69-e100.
132. Schneider H, Bosch R, Ebermann T, Hansen C, Klingenheben T, Rybak K et al. Ist ein Kardiologe immer im Dienst?! Haftungsrisiken beim Einsatz und Nichteinsatz telemetrischer Fernüberwachung von Kardiodefibrillatoren und Herzschrittmachern. *Aktuelle Kardiologie* 2016; 5(2): 97-100.
133. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
134. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Al Khatib

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

Duke University. A randomized trial of remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators versus quarterly device interrogations in clinic (Medusa SAK): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.07.2014 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00606567>.

CONNECT

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

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

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

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

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246>.

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. CONNECT study: clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical decision (CONNECT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2011 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00402246>.

Connect-OptiVol

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

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

Medtronic Bakken Research Center. Compare remote patient management and standard care in CRT-D and ICD-patients to assess the effect on heart failure (ConnectOptiVol): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.02.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730548>.

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

ECOST

Biotronik. Benefits of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring (ECOST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.05.2011 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00989417>.

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

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

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

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

effecT

Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation (effecT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00811382>.

Biotronik. Clinical effect of heart failure management via home monitoring with a focus on atrial fibrillation (effecT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00811382>.

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

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

EuroEco

Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD and CRT-D patients (EuroEco): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.07.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00776087>.

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

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

Biotronik. European health economic trial on home monitoring in ICD therapy: study EuroEco; clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2014.

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

EVOLVO

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

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

Regione Lombardia. Evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.04.2009 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00873899>.

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

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

IN-TIME

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

Biotronik. Influence of home monitoring on the clinical status of heart failure patients with an impaired left ventricular function (IN-TIME): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.12.2014 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538356>.

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

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

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

MORE-CARE

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

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

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

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

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

Medtronic Bakken Research Center. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients (MORE-CARE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885677>.

Medtronic Bakken Research Center. Monitoring resynchronization devices and cardiac patients (MORE-CARE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885677>.

OptiLink HF

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

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

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

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

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

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

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

Medtronic Bakken Research Center. OptiLink HF study: optimization of heart failure management using Medtronic OptiVol fluid status monitoring and CareLink Network (OptiLink-HF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2016 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00769457>.

Osmera

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

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

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

QUANTUM

Biotronik. Psychosomatic effects of implantable cardioverter defibrillator with home monitoring function (QUANTUM): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.01.2013 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00325221>.

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

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

REDUCEhf

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

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

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

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

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.08.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159>.

Medtronic Cardiac Rhythm and Heart Failure. Reducing decompensation events utilizing intracardiac pressures in patients with chronic heart failure (HF) (REDUCEhf) (REDUCEhf): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.08.2012 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00354159>.

REM-HF

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

Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017; 38(30): 2352-2360.

University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Remote monitoring in heart failure patients [online]. In: ISRCTN Registry. 05.06.2017 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN96536028>.

SAVE-HM

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

TELECART

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

TRUST

Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284>.

Biotronik. TRUST: lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.07.2010 [Zugriff: 04.10.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336284>.

Biotronik. The TRUST study (Lumos-T safely reduces routine office device follow-up): study TRUST; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2008.

Biotronik. The TRUST study: Lumos-T safely reduces routine office device follow-up; study TRUST; final clinical report [unveröffentlicht]. 2009.

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

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

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

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

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

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

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a meta-analysis of completed trials. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(3): 426-433.
2. Blair TL. Device diagnostics and early identification of acute decompensated heart failure: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2014; 29(1): 68-81.
3. Hindricks G, Varma N, Kacet S, Lewalter T, Sogaard P, Guédon-Moreau L et al. Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). *Eur Heart J* 2017; 38(22): 1749-1755.
4. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients; abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(9): 1028-1040.
5. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, Mairesse GH, Braunschweig F, Scotti V et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(2): 195-204.
6. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Regoli F, Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(18): 1683-1694.
7. Medical Services Advisory Committee. Remote monitoring systems for patients with implanted cardiac device. Canberra: MSAC; 2008. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/\\$File/1111-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/497D392D6F456CB1CA25801000123B48/$File/1111-Assessment-Report.pdf).
8. Pandor A, Gomersall T, Stevens JW, Wang J, Al-Mohammad A, Bakhai A et al. Remote monitoring after recent hospital discharge in patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Heart* 2013; 99(23): 1717-1726.
9. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, Baalbaki H, Stevens JW, Wang J et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17(32): 1-207, v-vi.

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

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

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

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

E1

1. Hamm W, Rizas KD, Stulpnagel LV, Vdovin N, Massberg S, Kaab S et al. Implantable cardiac monitors in high-risk post-infarction patients with cardiac autonomic dysfunction and moderately reduced left ventricular ejection fraction: design and rationale of the SMART-MI trial. *Am Heart J* 2017; 190: 34-39.

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

E2

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

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

E3

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

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

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

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

E4

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

E5

1. Adelaide Health Technology Assessment. Remote monitoring systems for patients implanted with cardiac devices (cardioverter defibrillators and pacemakers) [online]. 03.2006 [Zugriff: 11.01.2017]. (AHTA - National Horizon Scanning Unit (NHSU) Prioritising Summaries; Band Volume 12, Number 1). URL: <http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/84C1091198F8C1CFCA2575AD0080F357/%24File/Remote%20monitoring%20systemes%20for%20patients%20implanted%20with%20cardiac%20devices%20March2006.pdf>.

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

3. Burri H, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Clementy N et al. Risk stratification of cardiovascular and heart failure hospitalizations using integrated device diagnostics in patients with a cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Europace* 30.06.2017 [Epub ahead of print].

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

5. Capucci A, De Simone A, Luzi M, Calvi V, Stabile G, D'Onofrio A et al. Economic impact of remote monitoring after implantable defibrillators implantation in heart failure patients: an analysis from the EFFECT study. *Europace* 2017; 19(9): 1493–1499.

6. D'Onofrio A, Palmisano P, Rapacciuolo A, Ammendola E, Calo L, Ruocco A et al. Effectiveness of a management program for outpatient clinic or remote titration of beta-blockers in CRT patients: the RESTORE study. *Int J Cardiol* 2017; 236: 290-295.
7. Maric B, Kaan A, Ignaszewski A, Lear SA. A systematic review of telemonitoring technologies in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(5): 506-517.
8. Medical Services Advisory Committee. Remote monitoring of patients with implanted cardiac devices (resubmission): application 1197.1; public summary document [online]. 11.2014 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/344342F96C2521B2CA25801000123BFC/\\$File/1197.1-FinalPSD-Remotemonitoringforimplantedcardiacdevices-accessible.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/344342F96C2521B2CA25801000123BFC/$File/1197.1-FinalPSD-Remotemonitoringforimplantedcardiacdevices-accessible.pdf).
9. Medical Services Advisory Committee. Remote monitoring of patients with implanted cardiac devices: application no. 1197; MASC public summary document [online]. 04.2014 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A14426B2BB46D65BCA25801000123BAC/\\$File/1197%20-%20MSACPSD-%20Remote%20monitoring%20of%20patients%20with%20cardiac%20devices.PDF](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A14426B2BB46D65BCA25801000123BAC/$File/1197%20-%20MSACPSD-%20Remote%20monitoring%20of%20patients%20with%20cardiac%20devices.PDF).
10. Ricci RP, Vicentini A, D'Onofrio A, Sagone A, Rovaris G, Padeletti L et al. Economic analysis of remote monitoring of cardiac implantable electronic devices: results of the Health Economics Evaluation Registry for Remote Follow-up (TARIFF) study. *Heart Rhythm* 2017; 14(1): 50-57.
11. Wang H, Hua W, Ding LG, Wang J, Chen KP, Zhang S. Home monitoring system improves the detection of ventricular arrhythmia and inappropriate shock. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(19): 3421-3424.
12. Yang H, Zhang FF, Peng XH, Zhao DH, Peng J. Efficacy of medication directed by home-monitoring cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients. *Chin Med Sci J* 2014; 29(1): 61-62.

E6

1. Amara, Montagnier, Cheggour, Boursier, Gully, Barnay et al. Strategy of early detection and active management of supraventricular arrhythmia with remote monitoring: the randomized, multicenter SETAM trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(16 Suppl): C160.
2. Chen Z, Hollowell Z, Pompei C, Ian B, Wilkinson P, Jacques A et al. Outcomes from remote monitoring technology for bradycardia-pacemaker follow-ups. *Circulation* 2012; 125(19): e852.
3. Giacomelli S, Marcon C, Penzo M, Zanoocco A, Marchese D, Anselmi M et al. The clinical impact of telemonitoring for chronic heart failure: the RENEWING HEALTH project. *Eur Heart J* 2014; 35(Suppl 1): 1132-1133.

4. Guedon Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C, Hermida JS et al. Costs of remote monitoring versus ambulatory follow-up of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ecost study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(10 Suppl 1): E392.
5. Hansen C, Loges C, Birkenhauer F, Weiss C. Investigation on routine follow-up in heart failure patients with remotely monitored implanted cardioverter defibrillators systems. *Europace* 2015; 17(Suppl 3): iii228.
6. Kacet S, Guedon L, Lacroix D, Sadoul N, Clementy J, Kouakam C et al. Safety and clinical efficacy of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote monitoring: a randomized controlled trial. *Heart Rhythm* 2012; 9(5 Suppl 1): S18.
7. Kacet S, Guedon-Moreau LG, Klug DK, Kouakam CK, Marquie CM, Brigadeau FB et al. Reduction of inappropriate shocks through remote monitoring in the ECOST study. *Eur Heart J* 2013; 34(Suppl 1): 181.
8. Kacet S, Guedon-Moreau LG, Lacroix DL, Sadoul NS, Clementy JC, Kouakam CK et al. Costs of remote monitoring versus ambulatory follow-up of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Eur Heart J* 2013; 34(Suppl 1): 262-263.
9. Lelakowski J, Rydlewska A, Lelakowska M, Pudlo J, Piekarz J. The evaluation of the ventricular arrhythmias and interventions of cardiac implantable electronic devices in patients with dilated cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death in ambulatory and telemetric follow-up [Polnisch]. *Pol Merkur Lekarski* 2017; 42(247): 13-20.
10. Leppert F, Siebermair J, Kaab S, Greiner W. Health related quality of life and device-acceptance in patients with implantable cardioverter-defibrillators and telemonitoring. *Value Health* 2013; 16(7): A535.
11. Luthje L, Vollmann D, Seegers J, Sohns C, Hasenfuss G, Zabel M. A randomized study of remote monitoring and wireless fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. *Heart Rhythm* 2015; 12(5 Suppl 1): S171.
12. McComb JM, Mullens W, Landolina M, Fernandez Lozano I, Specca G, Bosch R et al. Clinical evaluation of remote monitoring with direct alerts to reduce time from event to clinical decision: the REACT Study results. *Heart Rhythm* 2013; 10(5 Suppl 1): S296-S297.
13. National Horizon Scanning Centre. Remote monitoring of implantable cardiac devices: horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2003.
14. National Horizon Scanning Centre. Remote monitoring of implantable cardiac devices for cardiac arrhythmia: horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2006.
15. Oliveira M, Fernandes M, Primo J, Reis H, Nicola P. Remote versus face-to-face monitoring for implantable cardiac devices: rationale and design of the PORTLink (PORTuguese Research on Telemonitoring with CareLink) trial [Portugiesisch]. *Rev Port Cardiol* 2013; 32(12): 957-964.

16. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Remote monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIED) (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. 2016 [Zugriff: 11.01.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011000421/frame.html>.
17. Osmera O, Bulava A. Role of home monitoring in effective device management of patients with implantable cardioverter-defibrillators: a prospective randomized trial. *Eur Heart J* 2012; 33(Suppl 1): 704.
18. Perl S, Stiegler P, Rotman B, Prenner G, Lercher P, Anelli Monti M et al. Remote control of implanted cardioverter defibrillator devices in heart failure patients: a safe, efficient and cost-saving method to reduce routine device follow ups (the SAVE-Trial). *Eur J Heart Fail* 2011; 10(Suppl 1): S74.
19. Siebermair J, Martens E, Leppert F, Fichtner S, Sattler S, Estner HL et al. Influence of telemonitoring systems on quality of life and device-acceptance in patients with implantable cardioverter defibrillators: 12 months follow-up data. *Heart Rhythm* 2015; 12(5 Suppl 1): S422.
20. Siebermair J, Martens E, Leppert F, Fichtner S, Sattler S, Estner HL et al. Health-related quality of life and device-acceptance in patients with implantable cardioverter-defibrillators and telemonitoring. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39(1 Suppl 1): S29-S30.
21. Tang WHW, Small RS, Heywood JT, Andriulli J. Device-based remote monitoring as contemporary heart failure disease management: baseline characteristics of patients enrolled in the OptiVol Care Pathway study. *J Card Fail* 2010; 16(8 Suppl): S69.
22. Varma N, Michalski J. Does remote management of ICD patients induce a behavioral change with regard to follow up? Improvement of patient retention with home monitoring in the trust trial. *Heart Rhythm* 2014; 11(5 Suppl 1): S183.
23. Varma N, Michalski J. Prolonged remote monitoring without in-person evaluation in advanced heart failure patients: is there a risk? *J Card Fail* 2014; 20(8 Suppl 1): S67.
24. Varma N, Michalski J, Epstein A, Investigators T. Long term preservation of battery longevity (despite daily transmission load) with home monitoring-the TRUST trial. *Europace* 2013; 15(Suppl 2): ii192.
25. Varma N, Michalski J, Pavri B. Superiority of remote monitoring compared to in-person follow up for maintaining scheduled ICD follow up: results from the trust trial. *Heart Rhythm* 2013; 10(5 Suppl 1): S158.
26. Varma N, Pavri B, Michalski J. How well does remote monitoring reduce the burden of unnecessary hospital presentation? Results from the TRUST ICD trial. *Eur Heart J* 2011; 32(Suppl 1): 477.
27. Varma N, Pavri B, Michalski J, Stambler B. Do heart failure patients with ICDs managed remotely suffer increased adverse event rates? Automatic remote monitoring compared to conventional follow up in the TRUST trial. *Europace* 2011; 13(Suppl 3).

28. Varma N, Pavri B, Stambler B, Michalski J. Are problems occurring in ICD patients missed during remote management? Conventional follow up compared to automatic remote monitoring in the TRUST trial. Eur Heart J 2011; 32(Suppl 1): 312.
29. Varma N, Schweikert R, Michalski J. Role of automatic continuous monitoring immediately following ICD implant-the trust trial. Heart Rhythm 2015; 12(5 Suppl 1): S63.
30. Versteeg H, Pedersen SS, Mastenbroek MH, Redekop WK, Schwab JO, Mabo P et al. Patient perspective on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices: rationale and design of the REMOTE-CIED study. Neth Heart J 2014; 22(10): 423-428.
31. Zabel M, Vollmann D, Luthje L, Seegers J, Sohns C, Zenker D et al. Randomized Clinical evaluatiON of wireless fluid monitoriNg and rEmote ICD managemenT using OptiVol alert-based predefined management to reduce cardiac decompensation and health care utilization: the CONNECT-OptiVol study. Contemp Clin Trials 2013; 34(1): 109-116.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

E1

1. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). Eur Heart J 2012; 33(9): 1105-1111.

E2

1. Elsner C, Sommer P, Piorkowski C, Taborsky M, Neuser H, Bytesnik J et al. A prospective multicenter comparison trial of Home Monitoring against regular follow-up in MADIT-II-patients: additional visits and cost impact. Comput Cardiol 2006; 33: 241-244.

E6

1. Sutton BS, Zigler JD, Gopinathannair R, Deam AG, Graver RM. Improved health outcomes and cost-savings with remote monitoring of cardiac implantable electronic devices. Heart Rhythm 2013; 10(5): S455.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 4 2017
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 08, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 08, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 08, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [133] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [134] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Defibrillators, Implantable/
2	Cardiac Resynchronization Therapy Devices/
3	((implant* or (cardiac adj1 resynchroni#ation*)) adj4 (defibrillator* or device*)).ti,ab.
4	(resynchroni#ation* adj1 therapy*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Monitoring, Physiologic/
7	exp Monitoring, Ambulatory/
8	exp Telemetry/
9	exp Telemedicine/
10	Automation/
11	((remote* or home* or ambulatory*) adj3 monitoring*).ti,ab.
12	telemonitoring*.ti,ab.
13	(automatic* adj3 alert*).ti,ab.
14	or/6-13
15	5 and 14
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
19	drug therapy.fs.
20	or/16-19

#	Searches
21	exp animals/ not humans.sh.
22	20 not 21
23	Cochrane database of systematic reviews.jn.
24	meta analysis.pt.
25	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
26	or/23-25
27	22 or 26
28	15 and 27

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search ((implant* [TIAB] OR (cardiac [TIAB] AND (resynchronization* [TIAB] OR resynchronisation* [TIAB]))) AND (defibrillator* [TIAB] OR device* [TIAB]))
#2	Search ((resynchronization* [TIAB] OR resynchronisation* [TIAB]) AND therapy* [TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search ((remote* [TIAB] OR home* [TIAB] OR ambulatory* [TIAB]) AND monitoring* [TIAB])
#5	Search telemonitoring*[TIAB]
#6	Search (automatic* [TIAB] AND alert* [TIAB])
#7	Search (#4 OR #5 OR #6)
#8	Search (#3 AND #7)
#9	Search (clinical trial* [TIAB] OR random* [TIAB] OR placebo [TIAB] OR trial [TI])
#10	Search (search [TIAB] OR meta analysis [TIAB] OR MEDLINE [TIAB] OR systematic review [TIAB])
#11	Search (#9 OR #10)
#12	Search (#8 AND #11)
#13	Search (#12 NOT medline[sb])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 August 08

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [133] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [133] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	implantable cardioverter defibrillator/
2	cardiac resynchronization therapy device/
3	cardiac resynchronization therapy/
4	((implant* or (cardiac adj1 resynchroni#ation*)) adj4 (defibrillator* or device*)).ti,ab.
5	(resynchroni#ation* adj1 therapy*).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp remote sensing/
8	home monitoring/
9	exp telemedicine/
10	*patient monitoring/
11	ambulatory monitoring/
12	((remote* or home* or ambulatory*) adj3 monitoring*).ti,ab.
13	telemonitoring*.ti,ab.
14	(automatic* adj3 alert*).ti,ab.
15	or/7-14
16	6 and 15
17	(random* or double-blind*).tw.
18	placebo*.mp.
19	or/17-18
20	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
21	19 or 20
22	16 and 21
23	22 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
24	23 not medline*.cr.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 8 of 12, August 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 7 of 12, July 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015

ID	Search
#1	[mh ^"Defibrillators, Implantable"]
#2	[mh ^"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"]
#3	((implant* or (cardiac* near/1 resynchroni?ation*)) near/4 (defibrillator* or device*)):ti,ab
#4	(implant* or (cardiac* near/1 resynchroni?ation*)) near/4 (defibrillator* or device*)
#5	(resynchroni?ation* near/1 therapy*):ti,ab
#6	resynchroni?ation* near/1 therapy*
#7	#1 or #2 or #3 or #5
#8	#1 or #2 or #4 or #6
#9	[mh ^"Monitoring, Physiologic"]
#10	[mh "Monitoring, Ambulatory"]
#11	[mh Telemetry]
#12	[mh Telemedicine]
#13	[mh ^Automation]
#14	((remote* or home* or ambulatory*) near/3 monitoring*):ti,ab
#15	(remote* or home* or ambulatory*) near/3 monitoring*
#16	telemonitoring*:ti,ab
#17	telemonitoring*
#18	(automatic* near/3 alert*):ti,ab
#19	automatic* near/3 alert*
#20	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #16 or #18
#21	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #17 or #19
#22	#7 and #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#23	#7 and #20 in Trials
#24	#8 and #21 in Other Reviews

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Defibrillators, Implantable
2	MeSH DESCRIPTOR Cardiac Resynchronization Therapy Devices
3	((implant* OR (cardiac* AND (resynchronization* OR resynchronisation*))) AND (defibrillator* OR device*))
4	((resynchronization* OR resynchronisation*) AND therapy*)
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	MeSH DESCRIPTOR Monitoring, Physiologic
7	MeSH DESCRIPTOR Monitoring, Ambulatory EXPLODE ALL TREES
8	MeSH DESCRIPTOR Telemetry EXPLODE ALL TREES
9	MeSH DESCRIPTOR Telemedicine EXPLODE ALL TREES
10	MeSH DESCRIPTOR Automation
11	((remote* OR home* OR ambulatory*) AND monitoring*)
12	(telemonitoring*)
13	(automatic* AND alert*)
14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#5 AND #14
16	(#15) IN HTA

A7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(defibrillator OR resynchronization OR desynchronization OR ICD OR CRT OR CRT-D) AND (monitoring OR telemonitoring OR alert OR remote OR home OR ambulatory)
(heart failure OR tachycardia) AND (home monitoring OR remote monitoring OR telemonitoring)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
defibrillator OR defibrillators OR resynchronization OR desynchronization
remote monitoring AND heart failure OR home monitoring AND heart failure OR telemonitoring AND heart failure OR remote monitoring AND tachycardia OR home monitoring AND tachycardia OR telemonitoring AND tachycardia

A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ in der Version 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Glinz, Dominik	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Raatz, Heike	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Tebbe, Ulrich	nein	nein	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2013) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.