

DISSERTATION

Der Einfluss von telemedizinischem Interventionsmanagement
bei Patienten mit Herzinsuffizienz:
eine gesundheitsökonomische Sekundärdatenanalyse

The influence of telemedical intervention management in
patients with heart failure: a health economic secondary data
analysis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Winkler (geb. Sydow)

Erstbetreuer: Prof. Dr. Thomas Reinhold

Datum der Promotion: 20.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1. Epidemiologische und ökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz	5
1.2. Diagnose und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	6
1.3. Einsatz von Telemonitoring bei chronischer Herzinsuffizienz	9
1.4. Zielstellung	11
2. Methodik	13
2.1. Studiendesign der TIM-HF2-Studie	13
2.2. Operationalisierung der Kosteneffektivität und Datengrundlagen	15
2.2.1. Operationalisierung der Kostenmaße	16
2.2.2. Operationalisierung der Effektmaße	17
2.2.3. Bestimmung der Kosteneffektivität	18
2.2.4. Definition von Subgruppen	19
2.3. Datenvalidierung und -aufbereitung der Routinedaten und Verknüpfung mit den Primärstudien- daten	20
2.4. Gewichtung	23
2.5. Statistische Methodik	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Beschreibung der Studienpopulation	26
3.2. Ergebnisse zu den Kosten	28
3.3. Ergebnisse zur Effektivität	32
3.4. Ergebnisse zur Kosteneffektivität	32

3.5.	Subgruppenanalysen	33
3.6.	Sensitivitätsanalysen.....	34
4.	Diskussion.....	36
4.1.	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	36
4.2.	Interpretation der Ergebnisse	36
4.3.	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	37
4.4.	Stärken und Schwächen der Studie	40
4.5.	Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung.....	42
5.	Schlussfolgerungen.....	45
	Literaturverzeichnis	47
	Eidesstattliche Versicherung	51
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	52
	Druckexemplare der Publikationen.....	53
	Lebenslauf.....	76
	Komplette Publikationsliste.....	77
	Danksagung	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die häufigsten Probleme bei den initialen Datenlieferungen (Mehrfachnennungen möglich).....	22
Tabelle 2: Charakteristika der Patient:innen der gesundheitsökonomischen Analyse zu Studienbeginn.....	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Prävalenz, Inzidenz, Mortalität und Kosten der Herzinsuffizienz	5
Abbildung 2: Krankheitsverlauf der chronischen Herzinsuffizienz	7
Abbildung 3: Studiendesign der TIM-HF2-Studie	14
Abbildung 4: Übersicht zur Berechnung der Kosteneffektivität	16
Abbildung 5: 4-Quadranten-Schema zur Bewertung der Kosteneffektivität	18
Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienpopulation	26
Abbildung 7: Darstellung der mittleren Kosten je Kostenart pro Teilnehmendenjahr (mit 95%-Konfidenzintervall).....	29
Abbildung 8: Violinplot der Krankenhaustage pro Teilnehmendenjahr bei Teilnehmenden mit mindestens einer stationären Behandlung.....	30
Abbildung 9: Ergebnisse der Bootstrap-Analyse zu Kosten- und DAOH-Unterschieden zwischen den Studiengruppen.....	35

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse (analysis of covariance)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
DAOH	Tage, die die Patient:innen lebend und außerhalb des Krankenhauses verbringen (days alive and out of hospital)
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen (diagnosis related groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HFpEF	Herzschwäche mit erhaltener Pumpfunktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzschwäche mit eingeschränkter Pumpkraft (heart failure with reduced ejection fraction)
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator)
ICER	inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (incremental cost-effectiveness ratio)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
QALY	qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RPM	Patientenfernüberwachung (remote patient monitoring)
RSAV	Risikostruktur-Ausgleichsverordnung
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronische Herzinsuffizienz ist aufgrund zunehmender Prävalenz und steigender Behandlungskosten, insbesondere im stationären Bereich, ein Krankheitsbild mit hoher Relevanz. Neben der Prävention ist die Verbesserung der Behandlung eine zentrale Stellschraube zur Reduktion der Krankheitslast. Der Einsatz innovativer Technologie, wie dem Telemonitoring, stellt eine vielversprechende Ergänzung der konventionellen Versorgung dar. Die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter ermöglicht die frühzeitige Detektion und Intervention bei kritischen Gesundheitszuständen. Dies kann ungeplante Hospitalisierungen vermeiden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Kosten und damit verbunden die Kosteneffektivität des Einsatzes von einem, die bisherige Standardversorgung ergänzenden Telemonitoring aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu ermitteln und die sich aus der Kostenbestimmung auf Basis von GKV-Routinedaten ergebenden methodischen Herausforderungen darzustellen.

Methoden: Die Analyse zur Kosteneffektivität des zusätzlichen Telemonitorings bei chronischer Herzinsuffizienz basierte auf der randomisierten, kontrollierten und multizentrischen Studie „TIM-HF2“ (Telemedical Interventional Management in Heart Failure II). Über Untersuchungs- und Befragungsdaten der 1.538 Studienteilnehmenden wurden zwei Effektivitätsparameter bestimmt: (1) Tage, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten (DAOH), sowie (2) qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs). Zur Kostenermittlung aus GKV-Perspektive wurden die Abrechnungsdaten der gesetzlich versicherten Teilnehmenden mit den Primärstudienaten verknüpft. Zusammenhänge mit patientenspezifischen Merkmalen wurden in Subgruppenanalysen bewertet. Die Robustheit der Ergebnisse wurde mittels Sensitivitätsanalysen überprüft.

Ergebnisse: Abrechnungsdaten wurden für die Analyse von 49 verschiedenen GKVen geliefert, wobei es in der Datenaufbereitung und Plausibilisierung am häufigsten zu Problemen mit der maschinellen Lesbarkeit der Daten kam. Dennoch konnten für die Kosteneffektivitätsanalyse insgesamt Abrechnungsdaten von 1.450 Teilnehmenden (n=715 Telemedizinische Gruppe, n=735 Kontrollgruppe) analysiert werden (94,3 % der Gesamtteilnehmendenzahl). Es konnten gegenüber der Kontrollgruppe sowohl eine Kosteneinsparung in Höhe von 1.758 € (p=0,048) pro Teilnehmenden und Jahr gezeigt werden als auch eine höhere Effektivität von zusätzlichen 7 Tagen (p=0,045), die die Teilnehmenden der

Telemedizingruppe lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten. Kosteneinsparungen waren hauptsächlich bei den Krankenhauskosten zu beobachten.

Schlussfolgerung: Das im Rahmen der TIM-HF2-Studie durchgeführte zusätzliche Telemonitoring erwies sich bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz sowohl als effektiver als auch kostensparend gegenüber der alleinigen Standardbehandlung. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist der Einsatz dieses Verfahrens als kosteneffektiv zu bewerten.

Abstract

Background: Chronic heart failure is a highly relevant disease due to its increasing prevalence and rising treatment costs, particularly in the inpatient sector. In addition to prevention, improving treatment is a key factor in reducing the burden of disease. The use of innovative technology, such as telemonitoring, is a promising addition to standard care. Continuous monitoring of vital signs enables early detection and intervention in the event of critical health conditions. This can prevent unplanned hospitalizations. The aim of this study is to determine the costs and the associated cost-effectiveness of the use of telemonitoring to supplement existing standard care from the perspective of statutory health insurance (SHI) and to present the methodological challenges arising from cost determination based on health claims data.

Methods: The analysis of the cost-effectiveness of additional telemonitoring in chronic heart failure was based on the randomized, controlled and multicenter study "TIM-HF2" (Telemedical Interventional Management in Heart Failure II). Two effectiveness parameters were determined using examination and survey data from the 1,538 study participants: (1) days spent alive and out of hospital (DAOH) and (2) quality-adjusted life years (QALYs). Health claims data of participants were linked to the primary study data to analyse costs from the SHI perspective. Associations with patient-specific characteristics were evaluated in subgroup analyses. The robustness of the results was checked using sensitivity analyses.

Results: Health claims data for the analysis were obtained from 49 different SHIs, whereby problems with the machine readability of the data occurred most frequently during data preparation and plausibility checks. Nevertheless, a total of health claims data from 1,450 participants (n=715 telemedicine group, n=735 control group) could be analyzed for the cost-effectiveness analysis (94.3 % of the total number of participants). Compared to the control group, cost savings of €1,758 (p=0.048) per participant and year were shown, as well as a higher effectiveness of additional 7 days (p=0.045) that participants in the telemedicine group spent alive and outside the hospital. Cost savings were mainly observed in hospital costs.

Conclusion: The additional telemonitoring conducted as part of the TIM-HF2 study has proved to be both more effective and cost-saving than standard care alone in patients

with chronic heart failure. From a health economics perspective, telemonitoring can be assessed as cost-effective.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologische und ökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist mit einer geschätzten Prävalenz von 3 bis 5 % für Deutschland und aufgrund der mit dieser Erkrankung einhergehenden hohen Morbiditäts- und Mortalitätslast ein Krankheitsbild mit großer medizinischer Bedeutung [1] [2] [3]. Sowohl die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz als auch die daraus folgende Prävalenz sind in hohem Maße altersabhängig und nehmen ab dem 60. Lebensjahr deutlich zu. Das Durchschnittsalter der Erkrankten wird auf etwa 76 Jahre geschätzt und ca. 55 % der Betroffenen sind weiblich [3]. Auch Geschlechterunterschiede sind zu erkennen: während die Erkrankungsprävalenz bei Männern in Europa bis ca. zum 80. Lebensjahr über der von Frauen liegt, ist sie ab dem 85. Lebensjahr bei Frauen höher im Vergleich zu Männern. Während von einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion¹ (HFrEF) deutlich häufiger Männer betroffen sind, zeigt sich bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ein leicht höherer Anteil an Frauen [4].

Insgesamt ist die Inzidenz der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren in den westlichen Industrienationen gesunken, jedoch erhöhte sich die Prävalenz aufgrund der steigenden Lebenserwartung weiter (siehe Abbildung 1) [5].

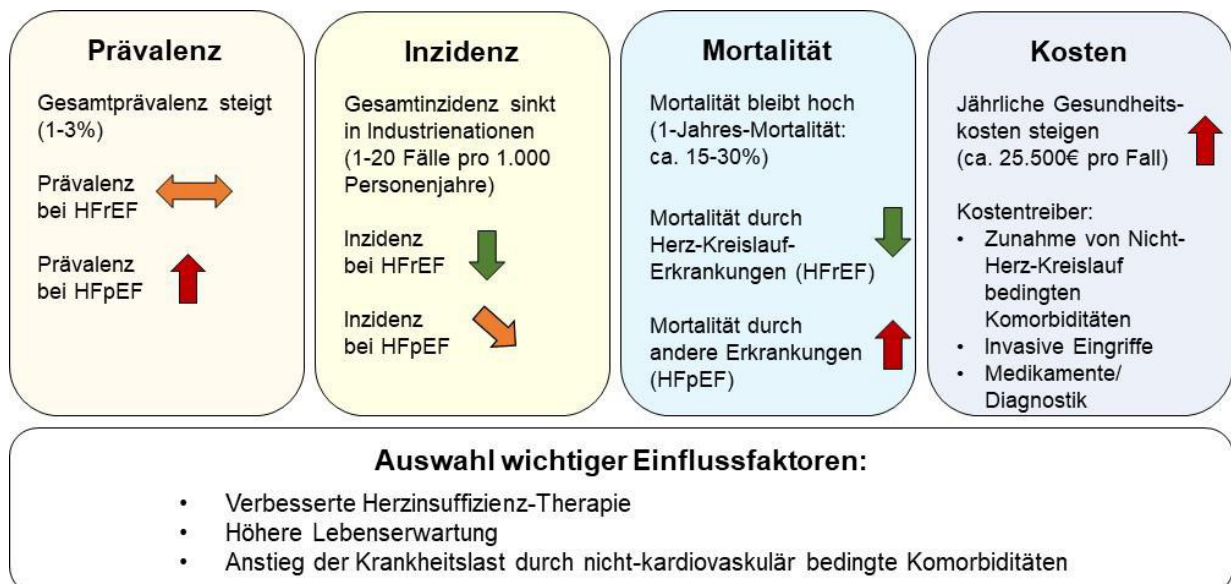


Abbildung 1: Entwicklung der Prävalenz, Inzidenz, Mortalität und Kosten der Herzinsuffizienz
 Quellenangabe: Eigene Darstellung in Anlehnung an Savarese et al. (2023) [5]

¹ Die Ejektionsfraktion beschreibt die Pumpfunktion des Herzens. Sie gibt den Anteil des Blutvolumens an, der bei einer Herzaktion ausgeworfen wird, gemessen am Gesamtvolumen der Herzkammer.

Im Jahr 2020 war Herzinsuffizienz die sechsthäufigste Todesursache in Deutschland mit einem Anteil von 3,5 % gemessen an allen Verstorbenen [6].

Auch ist Herzinsuffizienz seit vielen Jahren eine der häufigsten Gründe für stationäre Krankenhausbehandlungen in Deutschland [7]. Hospitalisierungen im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz erfolgen meist im Rahmen einer kardialen Dekompensation – dem plötzlichen Auftreten oder der wesentlichen Verschlechterung von Herzinsuffizienz-Symptomen – und dienen der Rekompensation und Stabilisierung der Betroffenen. Die Krankenhaussterblichkeit akuter kardialer Dekompensationen liegt bei 8 bis 10 % [8].

Auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive fällt der Herzinsuffizienz eine hohe Relevanz zu, da die krankheitsbezogenen Kosten mit 1,7 % an den gesamten Krankheitskosten in Deutschland ähnlich hoch sind, wie die von Diabetes mellitus oder des ischämischen Schlaganfalls, obwohl diese beiden Erkrankungen wesentlich häufiger sind [9]. Beim Vergleich der jährlichen Krankheitskosten von Patient:innen mit und ohne Herzinsuffizienz wurde ermittelt, dass das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz die Kosten der Versorgung um den Faktor 2,3 erhöht [10].

Weltweit wurden die jährlichen Gesamtkosten der Herzinsuffizienz auf 108 Milliarden US-Dollar geschätzt. Dabei entfielen 60 % auf direkte Kosten, wie beispielsweise die Kosten für stationäre Behandlungen, und 40 % auf indirekte Kosten, wie Produktivitätsverluste durch den Arbeitsausfall von erwerbstätigen Patient:innen [11]. In einer Vergleichsstudie zu den jährlichen prävalenzbasierten Krankheitskosten zwischen zehn Nationen wies Deutschland mit durchschnittlich 25.532 € die höchsten Kosten auf [12]. Sowohl national als auch international nahmen Krankenhauskosten mit 50 bis 70 % den größten Anteil an den gesamten direkten Kosten der Herzinsuffizienz ein [13, 14]. Für die Zukunft wird erwartet, dass die Kosten der Herzinsuffizienz durch die Zunahme an Krankenhausbehandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz und den demografischen Wandel weiter steigen werden [5].

1.2. Diagnose und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Diagnose „Chronische Herzinsuffizienz“ subsumiert entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinie [15] ein klinisches Syndrom, dass sich durch Symptome wie Dyspnoe, Leistungsminderung und Flüssigkeitsretention und/ oder klinischen Zeichen wie erhöhtem Jugular-

venendruck oder verlagertem Herzspitzenstoß kennzeichnet. Die Ursache der chronischen Herzinsuffizienz kann in einer strukturellen und/oder funktionellen Anomalie des Herzens begründet liegen, die zu einem erhöhten intrakardialen Druck und/oder einer unzureichenden Herzleistung im Ruhezustand und/oder bei Belastung führt. Zur Sicherung der Diagnose und Bestimmung der passenden Therapie ist, neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, die Durchführung von Labordiagnostik, EKG und Echokardiografie angezeigt. Die Krankheitsschwere der Herzinsuffizienz wird häufig mittels der NYHA-Klassifikation bestimmt und dokumentiert. Die von der New York Heart Association (NYHA) entwickelte Klassifikation unterscheidet vier Graduierungen, die die Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Betroffenen ausdrücken: von Symptomen bei starker Belastung bis zu Ruhedyspnoe. Die vier NYHA-Klassen sind wie folgt definiert:

- NYHA I: keine Einschränkung der Belastbarkeit.
- NYHA II: leichte Einschränkung der Belastbarkeit.
- NYHA III: starke Einschränkung der Belastbarkeit.
- NYHA IV: dauerhafte Symptomatik auch in Ruhe.

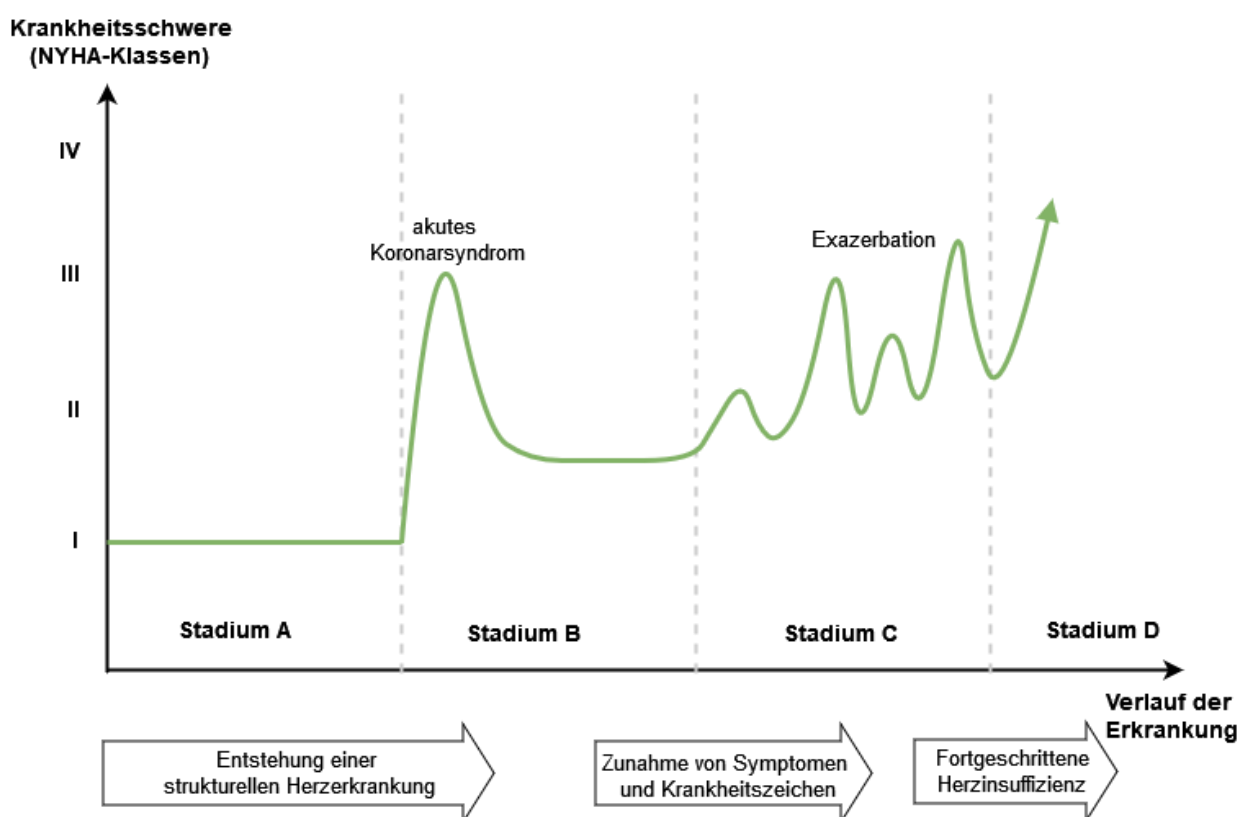


Abbildung 2: Krankheitsverlauf der chronischen Herzinsuffizienz
 Quellenangabe: Eigene Darstellung in Anlehnung an Kato (2018) [16]

Der Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz lässt sich nach Kato (2018)[16] in 4 Stadien aufteilen, wobei die Dauer der einzelnen Stadien sehr individuell ist. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, handelt es sich bei Stadium A um eine Phase in der Patient:innen, die aufgrund von Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, Koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Diabetes Mellitus ein erhöhtes Risiko besitzen im Folgenden eine chronische Herzinsuffizienz zu entwickeln. Im Stadium B liegt bereits eine strukturelle Herzerkrankung vor, die aber zunächst symptomlos verläuft. Eine Verschlechterung der Herzerkrankung kann sich als zunehmende Pumpstörung manifestieren. Nach dem ersten Akuterignis (akutes Koronarsyndrom) können bleibende Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz auftreten. Im Stadium C fühlen sich die Betroffenen meist nur bei starker Belastung in ihrer Lebensqualität und Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Es kann in diesem Stadium wiederholt zu einem akuten Koronarsyndrom kommen. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf (Stadium D) treten durch die zunehmende Schwächung des Herzens die Beschwerden auch bei geringer Belastung und in Ruhe auf. Dieses Stadium ist von Episoden plötzlich auftretender Verschlechterung geprägt (kardialen Dekompensationen), die meist intensive und häufige stationäre Behandlungen erfordern.

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zielt auf die Verlangsamung des Krankheitsfortschritts, die Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Betroffenen, die Vermeidung von Hospitalisierungen, aber auch auf die Reduktion der Krankheitslast und Mortalität ab. Je nach Ursache der zugrundeliegenden Herzfunktionsstörung kommen entsprechend der ESC-Leitlinie verschiedene Therapieoptionen infrage. Die Therapien teilen sich auf in nicht-medikamentöse Therapie-Ansätze wie Schulungen oder körperliches Training und medikamentöse Therapie sowie apparative und operative Therapie wie beispielsweise die Implantation eines Defibrillators. Bei der Therapieplanung ist zu berücksichtigen, dass viele Betroffene aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters an Komorbiditäten wie der Koronaren Herzkrankheit (KHK), einer chronischen Nierenerkrankung und/oder Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Aus diesem Grund ist es empfohlen, dass Behandelnde und Betroffene gemeinsam abwägen, welche Beschwerden bzw. Erkrankungen im Vordergrund stehen und prioritär behandelt werden sollten [17]. Aufgrund der hohen Relevanz der chronischen Herzinsuffizienz sowohl für die Betroffenen durch die Einschränkung ihrer Lebensqualität und Verkürzung der Lebensdauer als auch für die Solidargesellschaft in Bezug auf den hohen monetären und personellen Ressourceneinsatz für die Therapie, sind strukturierte Versorgungskonzepte und innovative

Therapieansätze notwendig. Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie [17] ist bei Patient:innen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz neben einer intensiven hausärztlichen Betreuung, eine Betreuung durch spezialisierte Pflegekräfte, eine strukturierte telefonische Betreuung oder ein Telemonitoring empfohlen. Diese Komponenten können die Versorgung sinnvoll ergänzen, indem beispielsweise die multidisziplinäre und sektübergreifende Versorgung der Betroffenen koordiniert wird, Zustandsverschlechterungen frühzeitig detektiert werden und/oder die Betroffenen kontinuierliche im Selbstmanagement ihrer Erkrankung geschult werden. Ein entsprechendes Disease-Management-Programm für chronische Herzinsuffizienz wurde folgend der Nationalen Versorgungsleitlinie zwar bereits entwickelt, jedoch bisher noch nicht in die Versorgung eingeführt.

1.3. Einsatz von Telemonitoring bei chronischer Herzinsuffizienz

Der Bereich der Telemedizin umfasst allgemein medizinische Leistungen, die mithilfe von Informations- und Kommunikationstechnologien erbracht werden. Dabei ergeben sich unterschiedliche Anwendungsfelder und Verfahren wie zum Beispiel Telesprechstunden zwischen Patient:innen und Behandelnden, Telekonsile zwischen zwei Behandelnden oder das Telemonitoring, dass der Überwachung des Gesundheitszustands von Patient:innen durch das Messen von medizinischen Parametern aus der Ferne dient.

Der Einsatz des Telemonitorings bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz hat zum Ziel, die leitliniengerechte ambulante Versorgung zu ergänzen, indem frühzeitig kritische Veränderungen des Gesundheitszustandes und insbesondere erste Anzeichen einer kardialen Dekompensation erkannt werden. Damit bietet sich ein Ansatz, Komplikationen und damit verbundenen Krankenhausaufenthalten präventiv zu begegnen. Eine regelmäßige, idealerweise kontinuierliche Erfassung von Vitalparametern, verbunden mit der zeitnahen Übermittlung und Auswertung dieser Daten ermöglicht die Überwachung des Gesundheitszustands der Patient:innen im häuslichen Umfeld und überwindet so die räumliche und zeitliche Distanz zwischen Patient:innen und ihren behandelnden Ärzt:innen. Im Falle einer akuten Verschlechterung des Gesundheitszustandes, wie sie für die chronische Herzinsuffizienz oft charakteristisch ist, kann zeitnah interveniert oder eine bestehende Therapie angepasst werden. Für das Telemonitoring bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz können verschiedene Technologien eingesetzt werden [18]. Zum einen kann mittels eines implantierbaren physiologischen Sensors, der Pulmonalarteriendruck kontinuierlich

gemessen und ausgewertet werden. Alternativ bietet sich die Datenübermittlung von implantierten Herzschrittmachern und Defibrillatoren. Diese Verfahren werden auch als invasives Monitoring bezeichnet, da das entsprechende Gerät zuvor im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs implantiert werden muss. Im Gegensatz dazu setzen nicht-invasive Monitoringverfahren auf das Messen von Vitalparametern wie z. B. Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und Körpergewicht durch medizinische Geräte, die die Patient:innen selbständig anwenden können. Daneben gehört auch die strukturierte telefonische Unterstützung durch speziell geschultes Herzinsuffizienz-Fachpflegepersonal zu den nicht-invasiven Monitoringverfahren.

Sowohl bei invasiven als auch bei nicht-invasiven Technologien können die erhobenen Daten entweder simultan und in Echtzeit von medizinischem Personal eingesehen und ausgewertet oder zunächst asynchron auf einem Medium gespeichert und zu einem späteren Zeitpunkt übermittelt oder abgerufen werden.

Im Rahmen der hier vorgelegten Dissertationsschrift sollen nicht-invasive Monitoringverfahren im Fokus stehen. In zahlreichen systematischen Reviews und Metaanalysen wurde die Evidenz zur Wirksamkeit dieses Verfahrens bei chronischer Herzinsuffizienz anhand einer großen Zahl an vorhandenen klinischen Studien untersucht [19-21]. Diese Übersichtsarbeiten ergaben ein uneinheitliches Bild: Einige Studien resümieren eine den Vergleichsgruppen überlegene Effektivität der Monitoringverfahren [20], andere wiederum konnten keine Evidenz für die Wirksamkeit des Telemonitorings bestätigen [19, 21]. Im Gegensatz zur Effektivität ist die Kosteneffektivität des Telemonitorings bei chronischer Herzinsuffizienz, im Sinne des Verhältnisses von Wirksamkeit und aufzuwendenden monetären Ressourcen, dagegen bisher noch selten untersucht. Auf der Ebene aller Monitoringverfahren zeigt sich, dass die bisherigen Erkenntnisse zur Kosteneffektivität nur auf wenige Studien mit zumeist schwacher Evidenz basieren [22]. Für Deutschland ist bisher nur die CardioBBEAT-Studie bekannt und veröffentlicht, die als primären Endpunkt die Kosteneffektivität eines nicht-invasiven Telemonitorings im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) untersucht hat. In dieser Studie erwies sich das Telemonitoring im Vergleich zur Regelversorgung nicht als kosteneffektiv. Es konnte kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe im Effekt - gemessen in Tagen, die lebend und außerhalb des Krankenhauses verbracht wurden - nachgewiesen werden. Zusätzlich überstiegen jedoch die Gesamtkosten der Interventionsgruppe deutlich die Kosten der Kontrollgruppe [23]. Da die Studie nicht deutschlandweit durchgeführt wurde,

überwiegend männliche Patienten (88 %) eingeschlossen wurden und die Teilnehmenden im Durchschnitt deutlich jünger (63 Jahre) waren als das Durchschnittsalter der Patient:innen mit Herzinsuffizienz in der deutschen Bevölkerung, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der an Herzinsuffizienz erkrankten Bevölkerung in Deutschland eingeschränkt.

Um die begrenzten Ressourcen bei diesem sowohl epidemiologisch als auch wohlfahrtsökonomisch relevanten Krankheitsbild möglichst optimal einzusetzen und aufgrund der bislang unzureichenden Studienlage, besteht der Bedarf nach weiteren aussagekräftigen Untersuchungen zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen des Einsatzes von Telemonitoring bei chronischer Herzinsuffizienz.

1.4. Zielstellung

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Kosteneffektivität von Telemonitoring bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz auf Basis der randomisiert-kontrollierten, multizentrischen klinischen Studie „TIM-HF2“ (Telemedical Interventional Management in Heart Failure II).

Dabei standen die folgenden Forschungsfragen im Mittelpunkt der Analyse:

1. Welche Kosten sind mit der Anwendung von telemedizinischen Verfahren bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz im Vergleich zur Standardversorgung assoziiert?
2. Wie ist das Verhältnis von aufzuwendenden Kosten und erreichbaren Effekten des telemedizinischen Verfahrens im Vergleich zur Standardversorgung (Kosteneffektivität)?

Als Datenbasis für die Untersuchung der oben genannten Studienziele dienten Erkenntnisse der klinischen Studie zur Wirksamkeit, kombiniert mit der Nutzung von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) zur Kostenbestimmung. Gerade letztere sind in der gesundheitsökonomischen Analytik eine zunehmend genutzte Datenquelle, um für Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen kostenseitige Ergebnisse zu liefern. Da die hier durchgeführte Kosteneffektivitätsanalyse Daten mehrerer gesetzlicher Krankenkassen zusammenführt, war es ein weiteres Ziel der vorgelegten Arbeit, das Vorgehen in der Datenaufbereitung und die dabei gesammelten Erfahrungen bezüglich der Datenqualität zu skizzieren. Daraus ergab sich eine weitere Forschungsfrage:

3. Welche Erkenntnisse mit Fokus auf methodische Herausforderungen lassen sich über die Nutzung von GKV-Routinedaten unterschiedlicher gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland gewinnen?

Die Erkenntnisse zu den ersten beiden Forschungsfragen wurden im Rahmen der Publikation zu den gesundheitsökonomischen Ergebnissen der TIM-HF2-Studie [24] veröffentlicht. Der Erfahrungsbericht zur Datennutzung von GKV-Routinedaten vieler verschiedener Krankenkassen zum Zweck der Kostenbestimmung im Rahmen der TIM-HF2-Studie (Forschungsfrage 3) wurde in einer weiteren Publikation [25] dargelegt.

2. Methodik

2.1. Studiendesign der TIM-HF2-Studie

Die TIM-HF2-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer telemedizinischen Mitbetreuung von Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz durch den Einsatz eines nicht-invasiven Telemonitoring-Verfahrens. Wie in Abschnitt 1.2. beschrieben, liegt der Fokus bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unter anderem auf der Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und auf der Reduktion der Sterblichkeit. Daraus wurden die primären Studienziele der TIM-HF2-Studie abgeleitet: Durch die Anwendung des Telemonitorings sollten ungeplante stationäre Aufenthalte kardiovaskulärer Ursache vermieden und die Mortalität gesenkt werden. Operationalisiert wurden beide Ziele durch den kombinierten Endpunkt: Anteil der verlorenen Lebensstage durch ungeplante kardiovaskuläre Hospitalisierung oder Tod bezogen auf die Studiendauer. Als ungeplante Hospitalisierungen galten Krankenhausaufenthalte, bei denen die Zeit zwischen der Diagnosestellung und stationärer Aufnahme weniger als 72 Stunden betrug. Ob die Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache stattfand, wurde von einem klinischen Endpunkt-Komitee anhand der Studiendokumentation und der Krankenkassendaten über stationäre Behandlungen bewertet.

Zu den sekundären Endpunkten der Studie gehören neben den weiteren mortalitäts- und hospitalisierungsbezogenen Parametern auch die selbstberichtete Lebensqualität der Patient:innen und die entstandenen Versorgungskosten aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung.

Für die TIM-HF2-Studie wurden zwischen 2013 und 2018 deutschlandweit in teilnehmenden kardiologischen und hausärztlichen Praxen (die als Studienzentren fungierten) Patient:innen rekrutiert. Die Teilnehmenden wurden basierend auf folgenden Einschlusskriterien für die Studie ausgewählt:

- Vorhandensein einer chronischen Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen II oder III
- Mindestens eine Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation in den 12 Monaten vor Studieneinschluss
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von $\leq 45\%$ oder LVEF $> 45\%$ mit oraler Diuretika-Einnahme

Ausschlusskriterien waren unter anderem, das Vorliegen einer Depression, die Notwendigkeit der Hämodialyse, eine stationäre Behandlung innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung, eine Restlebenserwartung von weniger als 12 Monaten aufgrund einer Erkrankung und die mangelnde Bereitschaft oder das Unvermögen zur Durchführung des Telemonitorings im Sinne der täglichen Messung der Vitalparameter. Eine Studienteilnahme war nur nach schriftlicher Einwilligung in die Studie möglich. Unabhängig davon wurde bei GKV-versicherten Patient:innen eine Zustimmung zur Übermittlung der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen für die Kostenbestimmung eingeholt; diese war ebenfalls freiwillig.

Zu Studienbeginn fand eine 1:1-Randomisierung in die Interventionsgruppe oder die Kontrollgruppe statt. Die Interventionsgruppe wird im Folgenden als Telemedizingruppe bezeichnet. Die individuelle Studiendauer betrug 12 Monate nach Studieneinschluss.

Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, fanden während des Studienzeitraums im 3-monatigen Abstand Studienvisiten in den Studienzentren statt.

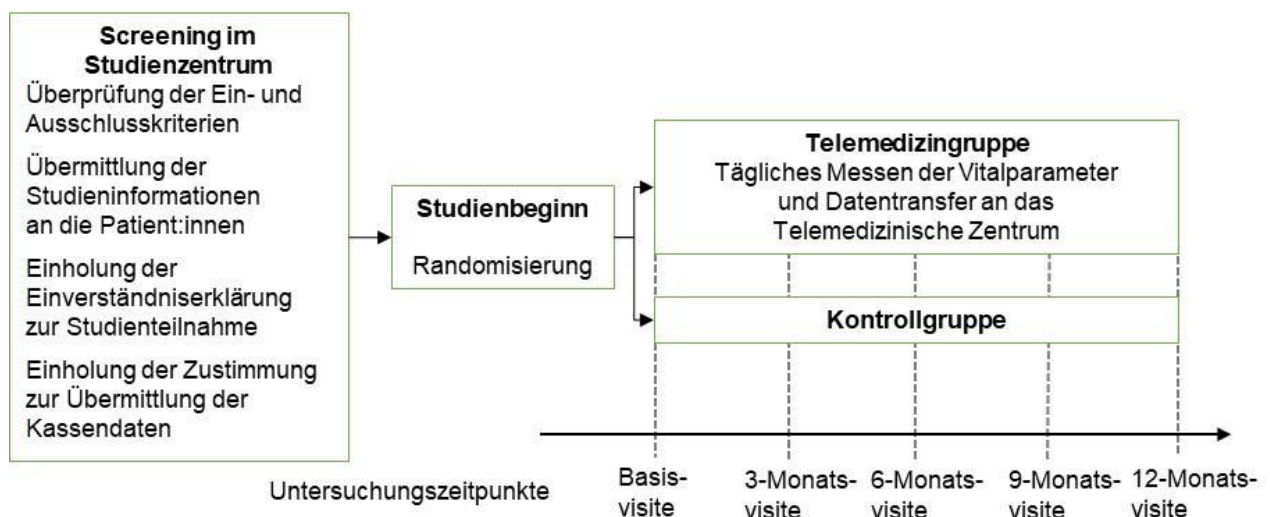


Abbildung 3: Studiendesign der TIM-HF2-Studie

Quellenangabe: Eigene Darstellung in Anlehnung an Köhler et al. (2018) [26]

Während die Teilnehmenden in der Kontrollgruppe ausschließlich die leitliniengerechte Regelversorgung erhielten, wurde die Telemedizingruppe zusätzlich telemedizinisch überwacht. Dabei wurde auf das Konzept des sogenannten „remote patient monitoring“ (RPM) gesetzt. Die Teilnehmenden der Telemedizingruppe erhielten vier Geräte: ein Elektrokardiogramm-Gerät mit Fingerclip zur Messung der Sauerstoffsättigung, eine Körperwaage, ein Blutdruckmessgerät und ein Tablet zur Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes sowie zur Übertragung der Messdaten. Die Teilnehmenden wurden

vor der Anwendung der Geräte von spezialisiertem Pflegepersonal geschult, um einmal täglich die Messung mit allen Geräten eigenständig durchzuführen.

Alle Messdaten wurden automatisch an das Zentrum für kardiovaskuläre Telemedizin der Charité transferiert und in einer elektronischen Patientenakte gespeichert. Ein Team aus Ärzt:innen und Pflegekräften überprüfte durchgehend im Sinne eines 24/7-Services die übermittelten Daten und konnte bei Auffälligkeiten direkt intervenieren. Außerdem wurde den Teilnehmenden eine Notfallrufnummer angeboten, bei der sie im Fall einer akuten Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes proaktiv anrufen konnten. Alle behandelnden Ärzt:innen der Teilnehmenden der Telemedizingruppe konnten auf die zentrale elektronische Patientenakte zugreifen und die gesammelten Daten für ihre Therapieplanung und -optimierung nutzen. Eine ausführliche Beschreibung der Intervention und des Studiendesigns findet sich bei Koehler et al. (2018) [26].

Im Ergebnis der Studie zeigte die Auswertung des primären Endpunktes eine Reduktion verlorener Tage aufgrund ungeplanter kardiovaskulärer Hospitalisierungen und Sterblichkeit um 20 % bei der Telemedizingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [27].

Die telemedizinische Mitbetreuung von Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz mittels nicht-invasivem Telemonitoring konnte somit auf Basis der TIM-HF2-Studie als wirksam angesehen werden.

Davon ausgehend steht die gesundheitsökonomische Analyse zur Bewertung der Kosteneffektivität der telemedizinischen Mitbetreuung gegenüber der Regelversorgung im Fokus der vorliegenden Arbeit.

2.2. Operationalisierung der Kosteneffektivität und Datengrundlagen

Die Kosteneffektivität wurde im Rahmen der TIM-HF2-Studie anhand von zwei verschiedenen Endpunkten bewertet:

1. den Gruppenunterschieden bei den Gesamtkosten im Verhältnis zu den beobachtbaren Gruppenunterschieden hinsichtlich der Tage, die Studienteilnehmende lebend und außerhalb des Krankenhauses verbringen (Cost per DAOH) sowie
2. den Gruppenunterschieden bei den Gesamtkosten im Verhältnis zu den beobachtbaren Gruppenunterschieden bei den qualitätsadjustierten Lebensjahren (Cost per QALY).

Für die Analysen zur Kosteneffektivität wurden, wie in Abbildung 4 dargestellt, zunächst die Kostenparameter und die Effektivitätsparameter getrennt betrachtet.

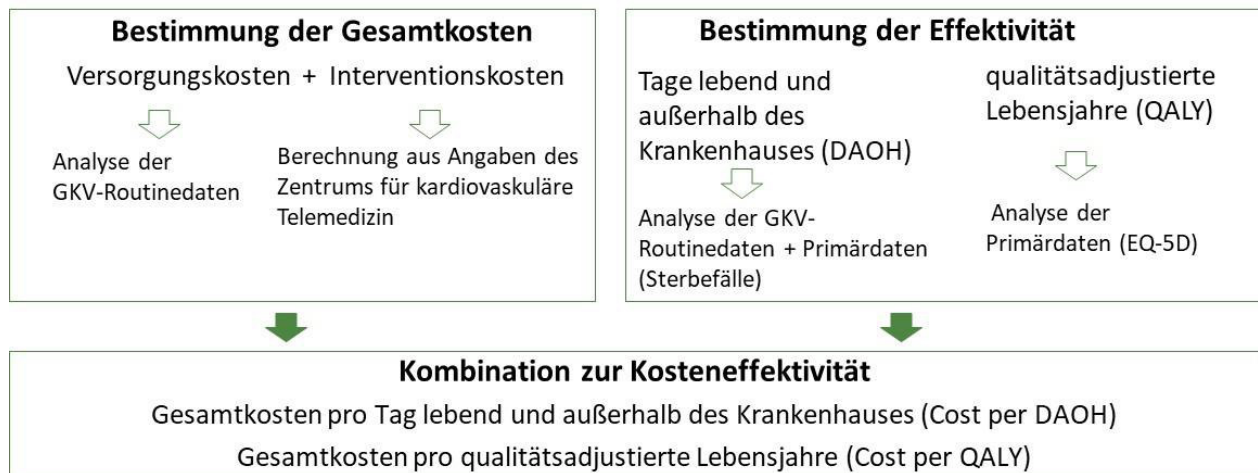


Abbildung 4: Übersicht zur Berechnung der Kosteneffektivität
Quellenangabe: Eigene Darstellung

2.2.1. Operationalisierung der Kostenmaße

Die Gesamtkosten aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung bestehen zum einen aus den Versorgungskosten, die für die medizinische Regelversorgung während des Studienzeitraums von den gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet wurden und zum anderen aus den Kosten, die für die Durchführung des Telemonitorings in der Telemedizinerguppe angefallen sind (nachfolgend Interventionskosten). Die Versorgungskosten konnten aus den Abrechnungsdaten der beteiligten gesetzlichen Krankenversicherungen ermittelt werden. Nach dem Datenaufbereitungsprozess wurden die Kostendaten auf Individualebene für die folgenden Teilbereiche ausgewertet und anschließend zu Versorgungskosten summiert:

- ambulante (ärztliche) Behandlungen,
- stationäre Behandlungen,
- Arzneimittelverordnungen,
- Hilfsmittel- und Heilmittelverordnungen,
- Verordnungen zur häuslichen Krankenpflege,
- Leistungen zur Rehabilitation nach SGB V,
- Krankengeld (Arbeitsunfähigkeit) und
- Fahrtkosten.

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurden die Ausgaben für die Durchführung des Telemonitorings herangezogen, sie beruhen auf Angaben des Zentrums für kardiovaskuläre Telemedizin der Charité. Berücksichtigt wurden dabei folgende Gemeinkosten: die Beschaffungskosten für die Messgeräte der Patient:innen, Kosten für den Betrieb der technischen Infrastruktur und die Personalkosten für die an der Studiendurchführung beteiligten Ärzt:innen und Pflegekräfte. Da insbesondere der Personaleinsatz nicht auf Patient:innen-Ebene ermittelt werden konnte, wurden die Interventionskosten mittels Top-Down-Ansatz auf Gesamtebene ermittelt und anschließend entsprechend der individuellen Studiendauer gewichtet auf die Teilnehmenden der Telemedizingruppe verteilt.

2.2.2. Operationalisierung der Effektmaße

Als einer von zwei Effektivitätsparameter wurden die Tage, die die Teilnehmenden während des Studienzeitraumes lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten (days alive and out of hospital - DAOH), betrachtet. Dieser Parameter vereint sowohl Aspekte der Morbidität als auch der Mortalität und wird deshalb häufig in klinischen Studien [28] zur Wirksamkeit von Interventionen bei Herzinsuffizienz genutzt. Als Datenquelle für die Ermittlung der Zahl der Krankenhaustage dienten die GKV-Routinedaten der Teilnehmenden. Die Sterbedaten wurden in der Primärdatenerhebung erfasst. Die Primärstudienumfassen alle klinischen Parameter, die vom Studienpersonal zu Studienbeginn und Studienende sowie zu Notfallvisiten und Hospitalisierungen erhoben wurden, als auch die Informationen aus der Befragung der Teilnehmenden zur Lebensqualität, Depressivität und zum Selbstpflegeverhalten, welche ebenfalls zu Studienbeginn und Studienende durchgeführt wurde. Aus Angaben zu den Krankenhaustagen und zum Sterbezeitpunkt wurde unter Berücksichtigung der individuellen Studiendauer die Anzahl an Tagen bestimmt, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten.

Der zweite Effektivitätsparameter war die Anzahl der qualitätsadjustierten Lebensjahre (quality-adjusted life years – QALYs). Dieser Parameter findet häufig Anwendung in der internationalen gesundheitsökonomischen Begleitforschung klinischer Studien. Er gibt Hinweise, inwiefern sich die Intervention auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Mortalität im Studienzeitraum auswirkt und ermöglicht, anders als DAOH, indikationsübergreifende Vergleiche zur patientenberichteten Lebensqualität. Zur Bestimmung

der QALYs wurde zunächst die Lebensqualität mittels des validierten generischen Lebensqualitätsfragebogens „EQ-5D-3L“ [29] bei den Teilnehmenden zu Studienbeginn und zu Studienende abgefragt. Aus den Befragungsergebnissen lassen sich beide Befragungszeitpunkte mit einem Algorithmus der EuroQol entsprechende Nutzwerte berechnen [30]. Diese nehmen typischerweise jeweils Werte zwischen 0 und 1 an, wobei der Wert 1 einen Zustand von perfekter Gesundheit definiert und der Wert 0 dem Tod entspricht. Anschließend wurde zwischen den beiden Nutzenwerten eine lineare Veränderung angenommen und der QALY-Wert als Fläche unter dieser Nutzenkurve (zwischen Studienbeginn und Studienende) für die Teilnehmenden individuell berechnet.

2.2.3. Bestimmung der Kosteneffektivität

Zur Bestimmung der Kosteneffektivität wurden die Primärstudien- und die Routinedaten verknüpft, um auf Individualebenen die Gesamtkosten und die Effektivitätsparameter zueinander in Relation zu setzen. Das heißt, es wurden für jeden Teilnehmenden die Gesamtkosten pro Tag, den die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten (Cost per DAOH) und die Gesamtkosten pro QALY (Cost per QALY) bestimmt. Für die Bewertung der Kosteneffektivität der Intervention wurden anschließend die durchschnittlichen Gesamtkosten pro DAOH (bzw. QALY) auf Ebene der beiden Gruppen bestimmt, woraus sich folgende vier verschiedene Ergebniskonstellationen ergeben:

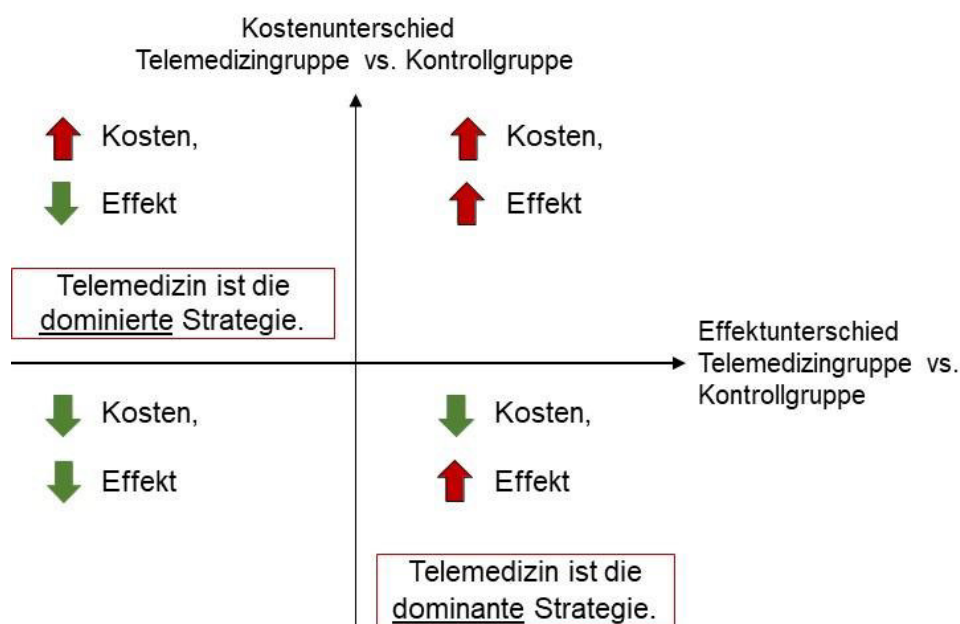


Abbildung 5: 4-Quadranten-Schema zur Bewertung der Kosteneffektivität
 Quellenangabe: Eigene Darstellung

Falls die Intervention zu höheren Kosten und zu einer höheren Effektivität im Vergleich zur Regelversorgung führt (1. Quadrant), wird zusätzlich das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) bestimmt. Hierzu wird der Quotient aus dem Gesamtkostenunterschied und dem Effektivitätsunterschied zwischen den Studiengruppen wie folgt gebildet:

$$ICER = \frac{Kosten_{Teledizingruppe} - Kosten_{Kontrollgruppe}}{Effekt_{Teledizingruppe} - Effekt_{Kontrollgruppe}}$$

Das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis gibt an, wie hoch die Zusatzkosten wären, um in der Teledizingruppe eine zusätzliche Einheit DAOH (bzw. QALY) gegenüber der Kontrollgruppe zu erreichen. Ob die telemedizinische Mitbetreuung als kosteneffektiv angesehen werden kann, ist maßgeblich von der gesamtgesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft abhängig. Bei der Entscheidungsfindung über die Kosteneffektivität einer Intervention finden in Deutschland bisher keine Schwellenwerte im Sinne einer gesamtgesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft Anwendung. In Großbritannien wird ein Schwellenwert von 30.000 Britische Pfund pro gewonnenem QALY zugrunde gelegt [31]. In der internationalen Literatur werden zumeist 50.000 US-Dollar als Schwellenwert genutzt [32].

Im Fall einer niedrigeren Effektivität der Intervention im Vergleich zur Regelversorgung (2. und 3. Quadrant) wäre die Betrachtung der Kosteneffektivität unerheblich, da die Intervention das Primärziel - die Verbesserung der Versorgung von Patient:innen mit Herzinsuffizienz - verfehlt hätte.

Ergeben sich beim Vergleich zwischen den Gruppen niedrigere Kosten und eine höhere Effektivität zugunsten der Teledizingruppe (4. Quadrant), so ist die Intervention als kosteneffektiv zu bewerten und es wird die Kostenersparnis und der Effektivitätsgewinn der Intervention gegenüber der Regelversorgung berichtet.

2.2.4. Definition von Subgruppen

Neben der Betrachtung der Studiengruppen insgesamt wurden auch Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich bei bestimmten Personengruppen Unterschiede in der Kosteneffektivität der telemedizinischen Mitbetreuung zeigen. Auf diese Weise können Erkenntnisse gewonnen werden, ob bestimmte Merkmalsträger mehr oder weniger von der Intervention profitieren. Es wurde die Kosteneffektivität in Bezug auf folgende Unterschiede analysiert:

- das biologische Geschlecht (männlich/weiblich)

- die Versorgungssituation im Wohnumfeld (in ländlichen Regionen oder in der Stadt wohnend)²
- die Krankheitsschwere der Herzinsuffizienz zu Studienbeginn (in NYHA-Klassen).

2.3. Datenvalidierung und -aufbereitung der Routinedaten und Verknüpfung mit den Primärstudien­daten

Für die Durchführung der gesundheitsökonomischen Analyse war es notwendig, patientenindividuelle Primärstudien­daten und Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen miteinander verknüpft auszuwerten. Die Primärstudien­daten und auch die Basisdokumentation zur Ermittlung der Interventionskosten lagen bereits aufbereitet vor, sodass der Schwerpunkt in der Vorbereitung der gesundheitsökonomischen Analyse in der Validierung und Aufbereitung der Routinedaten lag.

Für die valide Bestimmung der Versorgungskosten war das Vorliegen möglichst vollständiger Routinedaten essenziell. Die Vollständigkeit bezieht sich dabei nicht nur auf das Vorhandensein der Routinedaten für möglichst alle Teilnehmenden. Vielmehr war es auch notwendig, dass alle Angaben zu Teilkostenbereichen für die individuellen Studienzeiträume der Teilnehmenden lückenlos zur Verfügung stehen. Andernfalls kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Teilnehmenden in der TIM-HF-2-Studie wurden unabhängig von ihrer Krankenkassenzugehörigkeit rekrutiert. Für die 1.450 gesetzlichen versicherten Teilnehmenden mussten Routinedaten von 49 unterschiedlichen Krankenkassen angefragt werden. Alle gesetzlichen Krankenkassen sind im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs verpflichtet, die Routinedaten ihrer Versicherten dem Bundesamt für Soziale Sicherung entsprechend den Vorgaben der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) zu übermitteln. Aus diesem Grund könnte angenommen werden, dass diese Daten bei allen Krankenkassen in Deutschland standardisiert zur Verfügung stehen und auch in dieser Weise für Forschungszwecke selektiert werden können. Nach der Durchsicht der ersten Datenlieferungen zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede in der maschinellen Lesbarkeit der Daten, der Verknüpfbarkeit mit Primärstudien­daten, der Vollständigkeit der Daten, der Verknüpfbarkeit der einzelnen Datentabellen zu den Teilkostenbereichen und hinsichtlich der

² Die Zuordnung der Teilnehmenden erfolgte über die Lokalisation des rekrutierenden Studien­zentrums. Das heißt, Teilnehmende, die über ein Studien­zentrum rekrutiert wurden, das im ländlichen Raum angesiedelt war, wurden der Subpopulation „im ländlichen Raum lebend“ zugeordnet.

Plausibilität der Daten. In der Literatur ist dieses Problem bisher nur selten beschrieben [33], da viele Studien, die als Datengrundlage GKV-Routinedaten nutzen, ex ante Kooperationen mit einzelnen oder einiger weniger Krankenkassen vereinbaren und die Studienteilnehmenden oftmals auch nur aus dem Versichertenpool dieser Krankenkassen rekrutieren. Diese Vorgehensweise wird häufig im Rahmen der Evaluationsstudien, der durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderten „Neuen Versorgungsformen“, praktiziert. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass bei der Studienplanung mit den beteiligten Krankenkassen vorab genaue Absprachen über die zu liefernden Daten sowie die Möglichkeit von Testdatenlieferungen und festen Lieferzeitpunkten getroffen werden können. Je nachdem wie repräsentativ das Versichertenklientel der einzelnen Krankenkasse die Merkmalsverteilung (z. B. Alter, Geschlecht, Morbidität) der Gesamtpopulation der gesetzlich Versicherten in Deutschland abbildet, können die Studienergebnisse dann jedoch lediglich eingeschränkt auf die Gesamtpopulation bezogen werden. Eine kassenunabhängige Rekrutierung von Studienteilnehmenden lässt vermuten, dass sich die Teilnehmenden zufällig über die in Deutschland vorhandenen Krankenkassen verteilen und somit eine Verzerrung durch mögliche kassenspezifische Merkmale nicht auftreten kann. Nachteilig ist jedoch, wie bereits erwähnt, die bisher mangelnde Einheitlichkeit der Datenlieferungen unterschiedlicher Krankenkassen. Mit den nach und nach eintreffenden Datenlieferungen wurden unterschiedlichste Herausforderungen sichtbar, die eine intensive Prüfung und Aufbereitung der Daten unabdingbar machten. In Orientierung an allgemeinen Empfehlungen zur Datenprüfung und Datenaufbereitung von GKV-Routinedaten [34] wurde ein Prüfprozess definiert, der auf jede Datenlieferung angewendet wurde.

Der Datenprüfprozess bestand aus den folgenden fünf Schritten [25]:

1. formale Prüfung der Daten in Bezug auf ...
 - ... datenschutzrechtlichen Vorgaben,
 - ... korrekte Studienteilnehmenden mit richtigen individuellen Studienzeiträumen,
 - ... korrekte Pseudonymisierung und
 - ... Maschinenlesbarkeit,
2. Prüfung der Verknüpfbarkeit mit den Primärstudienaten,
3. Vollständigkeitsprüfung der Daten in Bezug auf alle Leistungsbereiche und für alle Studienteilnehmenden und für den gesamten Studienzeitraum,
4. Übertragbarkeit in eine vordefinierte Datensatzstruktur und
5. Plausibilitätsprüfung.

Die im Rahmen des Prüfprozesses aufgetretenen Probleme wurden dokumentiert und entsprechende Lösungsansätze entwickelt. Dabei war abzuwägen, ob sich das Problem durch Maßnahmen der Kommunikation mit dem entsprechenden Datenlieferanten oder Aufbereitungs- und Plausibilisierungstechniken lösen ließ oder eine Neulieferung der Daten erforderlich war. Die drei häufigsten aufgetretenen Probleme sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Die häufigsten Probleme bei den initialen Datenlieferungen (Mehrfachnennungen möglich)

Problembezeichnung	Anzahl und Anteil der betroffenen Krankenkassen (n=49)	Anzahl und Anteil der betroffenen Studienteilnehmenden (n=1.450)
<i>Lieferung in nicht-maschinenlesbarem Datenformat oder ohne Datenbankstruktur</i>	17 (35 %)	91 (7 %)
<i>Fehlende Datentabellen für einzelne Leistungsbereiche (insgesamt)</i>	11 (22 %)	256 (18 %)
Nach Leistungsbereich:		
- Häusliche Krankenpflege nach SGB V	6	
- Rehabilitation nach SGB V	5	
- stationäre Behandlungen	2	
- Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld	2	
- ambulante Behandlungen	1	
- Arzneimittelverordnungen	1	
- Fahrkosten	1	
<i>Fehlerhafte oder fehlende Variablen</i>	8 (16 %)	175 (13 %)

Quelle: Winkler et al. 2023 [25]

Datenlieferungen in einem nicht-maschinenlesbaren Datenformat oder ohne vorhandene Datenbankstruktur traten am häufigsten auf. Dieses Problem wurde durch eine manuelle Datenerfassung im Falle der fehlenden Maschinenlesbarkeit gelöst bzw. durch entsprechende Extraktion und Formatierung der Daten bei fehlender Datenbankstruktur.

Das zweithäufigste Problem war das Nicht-Vorhandensein von Daten aus einzelnen Leistungsbereichen, insbesondere aus dem Bereich der häuslichen Krankenpflege. Die betroffenen Krankenkassen wurden in diesem Fall um eine Nachlieferung gebeten. Fehlten lediglich einzelne Variablen oder stellten sich in der Plausibilitätsprüfung als fehlerhaft dar, wurden Variablen, die für die Kosteneffektivitätsanalyse essenziell waren, bei den Krankenkassen nachgefordert. Ziel des gesamten Prozesses der Datenprüfung, Problemdektion und -lösung war es eine möglichst hohe Datenqualität zu erzielen.

2.4. Gewichtung

Die Studiendauer war für alle Teilnehmenden auf ein Jahr festgesetzt. In der praktischen Studiendurchführung zeigte sich jedoch aufgrund von vorzeitigen Studienabbrüchen und Mortalität eine sehr unterschiedliche, individuelle Studiendauer. Die Versorgungskosten als auch die Interventionskosten wären so zwischen den Studienteilnehmenden nicht vergleichbar, da eine längere Studiendauer naturgemäß auch mit höheren Interventionskosten assoziiert ist. Es ist außerdem anzunehmen, dass bei einer längeren Studiendauer mehr Versorgungsleistungen in Anspruch genommen werden als bei kürzerer Studiendauer und sich somit auch die Versorgungskosten in Abhängigkeit der Studiendauer unterscheiden. Aus diesem Grund wurden die Kosten jeweils mit der individuellen Studiendauer der Teilnehmenden gewichtet. Auf diese Weise wurden, trotz individuell unterschiedlicher Dauer der Studie, die Kosten pro Jahr ermittelt (annualisiert). Dieser Vorgehensweise liegt die Annahme zugrunde, dass die beobachteten Kosten für den individuellen Studienzeitraum übertragbar und skalierbar auf andere Zeiträume sind. Bei einer individuellen Studiendauer von beispielsweise drei Monaten würde folglich angenommen werden, dass die Kosten pro Jahr dem Vierfachen der beobachteten 3-Monats-Kosten entsprechen. Durch die kontinuierlichen Abläufe ist diese Annahme für die Interventionskosten zutreffend. Bei den Versorgungskosten ist dies bei einer kontinuierlichen Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen auch gegeben. Akute Krankheitsereignisse, die zu einer kurzfristigen Erhöhung der Inanspruchnahme führen und somit auch zu einer Veränderung der Versorgungskosten, laufen der Annahme jedoch zuwider. Da bekannt ist, dass die Versorgungskosten am Lebensende keinen gleichmäßigen, sondern einen steigenden Verlauf aufweisen, wurden bei Studienteilnehmenden, die während des Studienzeitraums verstarben, keine Gewichtung der Kosten vorgenommen. Bei allen anderen Studienteilnehmenden wurden sowohl die Interventionskosten als auch die Versorgungskosten mit der individuellen Studiendauer gewichtet, wissend, dass auch bei diesen Teilnehmenden aufgrund von Schwankungen in der Inanspruchnahme die berechneten Kosten nicht den tatsächlichen Kosten entsprechen. Diese Unschärfe wird jedoch geringer bewertet als jene, die durch individuell unterschiedliche Studiendauer entstanden ist.

2.5. Statistische Methodik

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden die Daten nach dem Intention-to-treat-Ansatz (ITT) ausgewertet. Das bedeutet, es wurden alle Studienteilnehmenden in die Analyse eingeschlossen, auch wenn sie die Studienteilnahme vorzeitig abgebrochen haben oder von den Vorgaben des Studienprotokolls abgewichen sind. Die Charakteristika der Teilnehmenden zu Studienbeginn wurden bei kategorialen Variablen als Anteile in Prozent und bei metrischen Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichungen bzw. Mediane mit Interquartilsabständen dargestellt. Für die Analyseergebnisse wurden zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle bestimmt. Die Durchschnittskosten wurden für zwei verschiedenen Bezugspopulationen ermittelt: Zunächst wurden die Mittelwerte in Bezug auf die gesamte Studienpopulation (einschließlich derjenigen, die keine Inanspruchnahme und somit auch keine Kosten in der entsprechenden Kostenkategorie hatten, sog. Nullkostenfälle) bestimmt. Um aber auch Aussagen darüber zu machen, wie hoch die Durchschnittskosten derjenigen Studienteilnehmenden waren, die tatsächlich Leistungen der entsprechenden Kategorie in Anspruch genommen haben, wurden die mittleren Kosten zusätzlich in Bezug auf diese Teilpopulation dargestellt.

Des Weiteren wurde der mittlere Kostenunterschied zwischen den Gruppen adjustiert nach möglichen Gruppenunterschieden in den Baseline-Variablen bestimmt. Hierzu wird bei Vorliegen einer normalverteilten Ergebnisvariablen eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) durchgeführt. Da die Versorgungskosten eine sehr rechtsschiefe Verteilung aufwiesen, war die Annahme der Normalverteilung jedoch nicht zutreffend. Als Lösungsansatz wurde ein verallgemeinertes lineares Modell mit Gamma-Verteilung und logarithmischer Verknüpfungsfunktion geschätzt. Diese Modellspezifikation wird in der gesundheitsökonomischen Literatur präferiert, da hierbei die Schiefe der Kostendaten berücksichtigt werden kann und auch Nullkosten durch eine Adjustierung für Nullwerte miteinbezogen werden können [35]. Mittels dieses Regressionsmodells wurden die mittleren Kosten, die 95 %-Konfidenzintervalle und die mittleren Gruppenunterschiede zwischen der Telemedizingruppe und der Kontrollgruppe geschätzt. Für alle statistischen Analysen wurde SPSS (Version 27, IBM Inc.) verwendet. Alle Ergebnisse wurden mit der Statistiksoftware R (Version 4.0.3) zusätzlich überprüft.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden darüber hinaus Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Als mögliche Faktoren, die bei der vorliegenden Analyse ex ante die Ergebnisse beeinflusst haben können, wurden einerseits das Gewichtungungsverfahren und

andererseits die Heterogenität der Patientenstichprobe hinsichtlich der Ausprägung der Zielparameter identifiziert. Um festzustellen, ob die Art der Kostengewichtung die Ergebnisse beeinflusst hat, wurden in der Sensitivitätsanalyse nicht nur die Kosten aller überlebenden Studienteilnehmenden mit ihrer individuellen Studiendauer gewichtet, sondern auch die Kosten der verstorbenen Studienteilnehmenden.

Zusätzlich wurde eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit die Heterogenität innerhalb der Studienpopulation die Ergebnisse beeinflusst hat. Mittels einer Bootstrap-Analyse wurden aus den individuellen Kosten- und Effektivitätsergebnissen der Studienpopulation 1.000 zufällige Wiederholungsstichproben (bootstrap samples) mit Zurücklegen gezogen. Eine starke Abweichung der mittleren Gesamtkosten bzw. Gesamteffekte der bootstrap samples gegenüber den Ergebnissen der Hauptanalyse wäre ein Hinweis dafür, dass die Ergebnisse durch die Heterogenität innerhalb der Studienpopulation beeinflusst wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Studienpopulation

Von den insgesamt 1.571 Personen, die in die TIM-HF2-Studie eingeschlossen und randomisiert wurden, konnten für 1.538 Personen (Telemedizinerguppe: n=765, Kontrollgruppe: n=773) eine Analyse der primären medizinischen Endpunkte vorgenommen werden [27]. Nach erfolgter Datenvalidierung und -aufbereitung der GKV-Routinedaten und Verknüpfung mit den Primärstudien-daten, konnten für die gesundheitsökonomische Analyse aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung Daten von 1.450 Studienteilnehmenden (Telemedizinerguppe: n=715; Kontrollgruppe: n=735) ausgewertet werden. Dies entspricht einem Anteil von 94,3 % an allen Fällen der Gesamtanalysepopulation. Die Differenz zur Gesamtteilnehmendenzahl erklärt sich durch 81 privat krankenversicherten Teilnehmende und 7 gesetzlich krankenversicherten Teilnehmende, für die keine Kostendaten geliefert wurden oder die keine Zustimmung zur Übermittlung ihrer Abrechnungsdaten gegeben haben (siehe Abbildung 6).

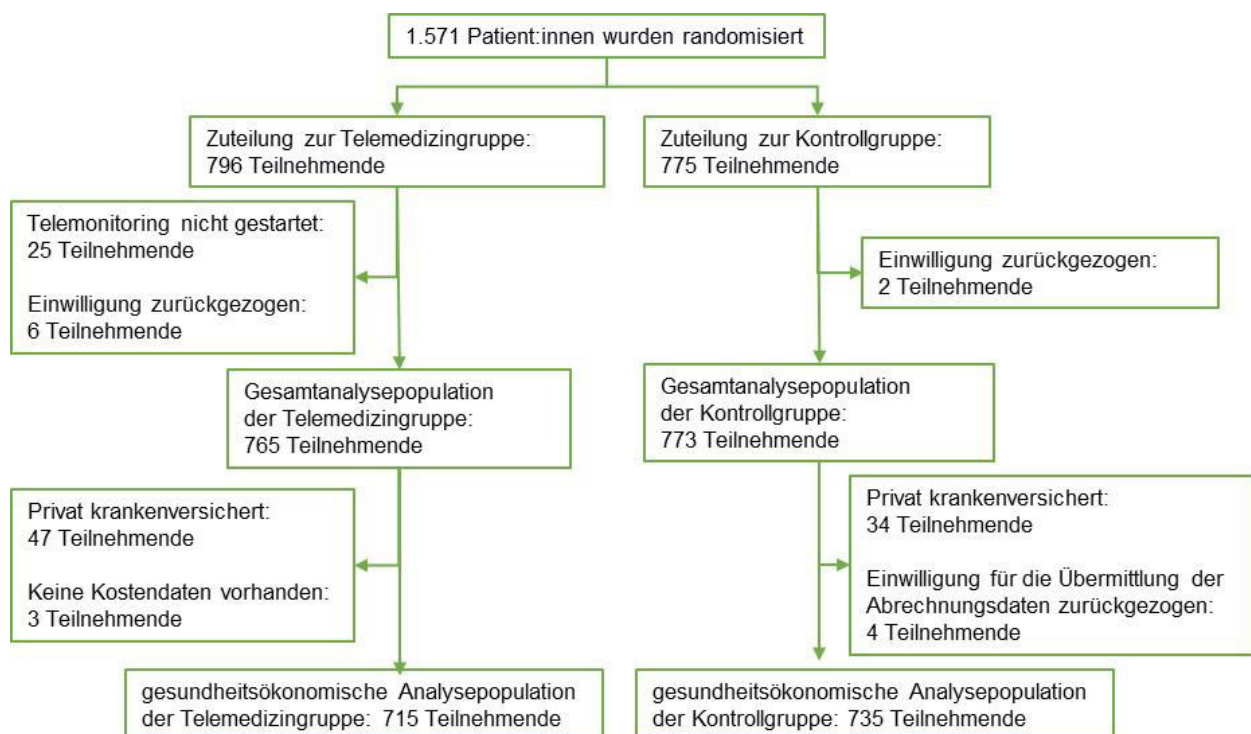


Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienpopulation

Quellenangabe: Eigene Darstellung in Anlehnung an Sydow et al. (2021) [24]

Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, gab es bei einigen Datenlieferungen Probleme mit der Datenvollständigkeit, die zum Ausschluss von Fällen in einzelnen Leistungsbereichen führten. Von den 1.450 gesetzlich versicherten Studienteilnehmenden konnten 1.391 Fälle vollständig in die Bestimmung der Versorgungskosten eingehen. Das entspricht einem Anteil von 96 %. Die 4 % unvollständigen Fälle konnten nur bei der Analyse einzelner Teilkostenbereiche berücksichtigt werden.

Die zu Studienbeginn erhobenen soziodemografischen und krankheitsbezogenen Merkmale waren über die beiden Gruppen weitestgehend gleichverteilt ohne relevante Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Charakteristika der Patient:innen der gesundheitsökonomischen Analyse zu Studienbeginn

		Telemedizin-Gruppe (n=715)		Kontrollgruppe (n=735)	
		N	%	N	%
Biologisches Geschlecht	Männlich	492	68,8%	504	68,6%
	Weiblich	223	31,2%	231	31,4%
Im städtischen oder ländlichen Raum wohnend	Ländlich	431	60,3%	437	59,5%
	Städtisch	284	39,7%	298	40,5%
Hyperlipidämie	Nein	283	39,6%	303	41,3%
	Ja	393	55,0%	395	53,8%
	Unbekannt	39	5,5%	36	4,9%
Raucherstatus	Nicht-Raucher	353	49,4%	367	49,9%
	Frühere Raucher	266	37,2%	291	39,6%
	Raucher	75	10,5%	54	7,3%
	Unbekannt	21	2,9%	23	3,1%
Diabetes mellitus	Nein	388	54,3%	392	53,3%
	Ja	327	45,7%	343	46,7%
NYHA-Klasse	I	2	0,3%	6	0,8%
	II	364	50,9%	374	50,9%
	III	347	48,5%	353	48,0%
	IV	2	0,3%	2	0,3%
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Alter		70,5	10,5	70,5	10,5
BMI (kg/m ²)		29,8	6,4	29,8	6,1
Körpergewicht (kg)		87,2	20,3	87,4	19,7
Blutdruck (mm HG)	Systolisch	125,7	18,7	125,3	19,9
	Diastolisch	73,9	11,3	73,8	11,4
Puls (Schläge pro Minute)		72,6	13,8	72,1	13,9
LVEF		41,4	13,4	40,7	13,5

Quellenangabe: Sydow et al. (2021) [24]

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden betrug zu Beginn der Studie 70,5 Jahre. Mit 69 % war der Anteil an männlichen Studienteilnehmenden deutlich höher als der Anteil an weiblichen Teilnehmenden. Etwa 60 % der Studienteilnehmenden lebten in

ländlichen Gegenden, die restlichen 40 % waren in Städten wohnhaft. Hinsichtlich der Krankheitsschwere der Herzinsuffizienz zu Studienbeginn, gemessen in NYHA-Klassen, verteilen sich die Studienteilnehmenden nahezu identisch auf die NYHA-Klassen II und III (NYHA-Klasse II: 51 %, NYHA-Klasse III: 48 %). Resultierend aus dem vorab definierten Einschlusskriterium, wonach sich die Studie ausschließlich an Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz in NYHA-Klasse II oder III richtet, stellen Studienteilnehmende in den NYHA-Klassen I und IV ein Artefakt dar, das bedingt ist durch zwei unterschiedliche Evaluationszeitpunkte (das Einschlusskriterium bei Randomisierung und die differenzierte NYHA-Einteilung bei der Basisvisite).

Von einem begleitenden Diabetes mellitus Typ 2 waren etwa 46 % der Studienteilnehmenden betroffen; eine Hyperlipidämie als Komorbidität konnte bei ca. 54 % beobachtet werden. Die durchschnittliche individuelle Studiendauer lag in der Telemedizin-Gruppe bei 11,6 Monate, in der Kontrollgruppe betrug sie 11,7 Monate.

Darüber hinaus konnten beim Vergleich der Verteilungen der Baseline-Charakteristika zwischen der Studiengesamtpopulation und der Teilpopulation, auf der die gesundheitsökonomische Analyse basiert, keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

3.2. Ergebnisse zu den Kosten

Die durchschnittlichen Versorgungskosten aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung lagen bei den Teilnehmenden der Telemedizin-Gruppe bei 14.412 € und bei der Kontrollgruppe bei 17.537 € pro Teilnehmendenjahr (siehe Abbildung 7). Damit entstanden in der Telemedizin-Gruppe im Durchschnitt 3.125 € niedrigere Versorgungskosten pro Teilnehmendenjahr als in der Kontrollgruppe. Dieser Kostenunterschied erwies sich sowohl als statistisch signifikant ($p=0,001$) als auch aus ökonomischer Perspektive als relevant. Die Kosteneinsparung gemessen an den Versorgungskosten der Kontrollgruppe beträgt etwa 18 %.

Die Interventionskosten, die für den Betrieb des telemedizinischen Zentrums, die technische Infrastruktur und die Geräteausstattung der Studienteilnehmenden notwendig waren, beliefen sich auf 1.364 € pro Teilnehmendenjahr. Diese Kosten wurden ausschließlich bei den Teilnehmenden der Telemedizin-Gruppe angesetzt. Für die Kontrollgruppe wurden keine zusätzlichen Interventionskosten berücksichtigt, da diese ausschließlich im Rahmen der Regelversorgung behandelt wurden.

Zur Bestimmung der Gesamtkosten wurden die Versorgungskosten und die Interventionskosten aufsummiert. Auf diese Weise ergaben sich mittlere Gesamtkosten von 15.779 € pro Teilnehmendenjahr in der Telemedizinerguppe und 17.537 € pro Teilnehmendenjahr in der Kontrollgruppe. Nach Berücksichtigung der Interventionskosten reduziert sich die mittlere Kostenersparnis zugunsten der Telemedizin auf 1.758 € pro Teilnehmendenjahr. Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,048$).

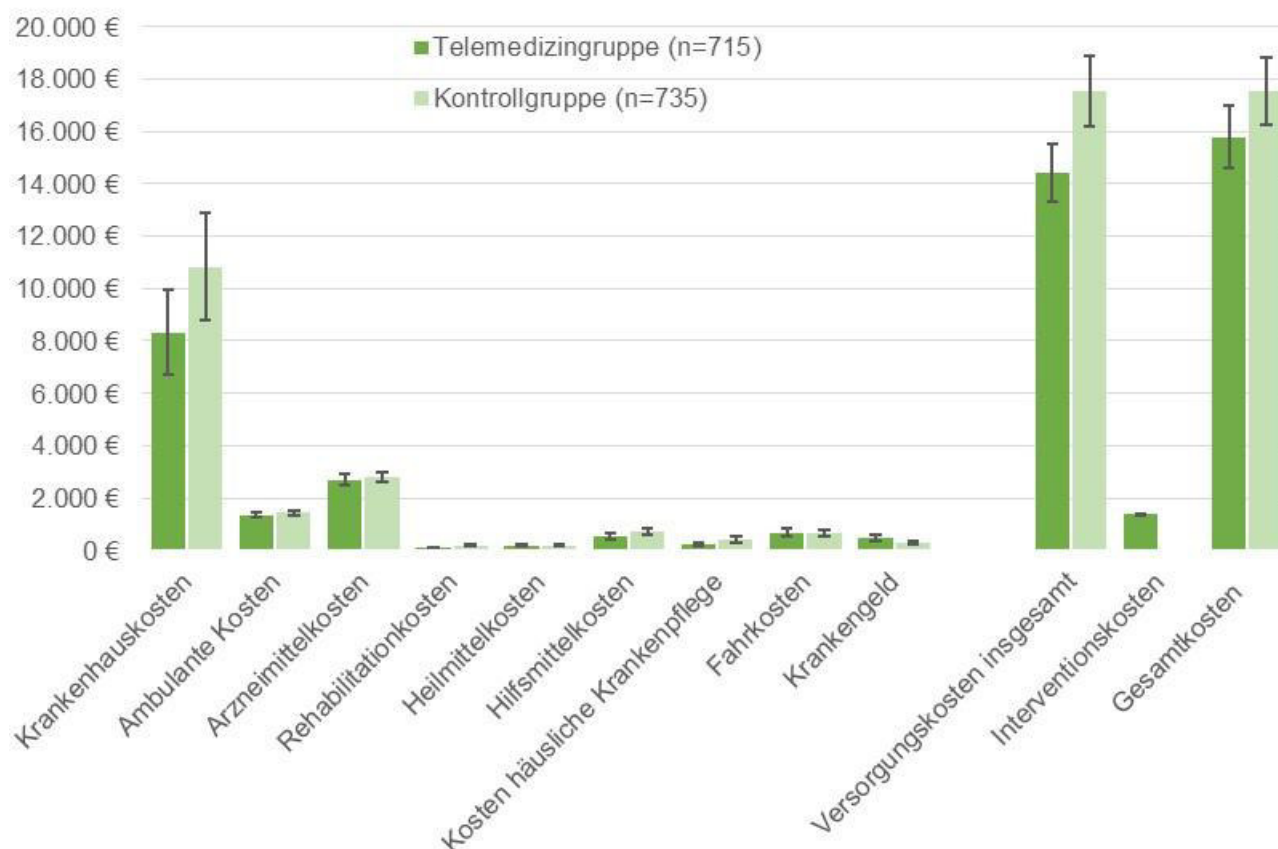


Abbildung 7: Darstellung der mittleren Kosten je Kostenart pro Teilnehmendenjahr (mit 95%-Konfidenzintervall)

Quellenangabe: Eigene Darstellung

Krankenhauskosten sind aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung die Kostenkategorie mit dem höchsten Ausgabenvolumen bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz. Dies bestätigte sich auch bei den Teilnehmenden der TIM-HF2-Studie. Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, hatten die Patient:innen in der Telemedizinerguppe durchschnittliche Krankenhauskosten von 8.329 € pro Teilnehmendenjahr, das entspricht einem Anteil an den Versorgungskosten von 58 %. In der Kontrollgruppe wurden durchschnittliche Krankenhauskosten von 10.817 € pro Teilnehmendenjahr beobachtet. Der Anteil der Krankenhauskosten an den Versorgungskosten beläuft sich damit auf 62 %.

Die Telemedizinerguppe hatte pro Teilnehmendenjahr um 2.488 € ($p=0,058$) niedrigere Krankenhauskosten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die niedrigeren mittleren Krankenhauskosten in der Telemedizinerguppe könnten durch zwei Faktoren bedingt sein: einen höheren Anteil an Teilnehmenden ohne Krankenhausbehandlungen (Nullkosten-Fälle) und/oder im Durchschnitt niedrigere Behandlungskosten im Vergleich zur Kontrollgruppe im Falle einer Krankenhausbehandlung. Der Anteil der Nullkosten-Fälle (ohne Krankenhausbehandlung) lag in der Telemedizinerguppe geringfügig höher (39 % vs. 35 %) als in der Kontrollgruppe, sodass sich der Kostenunterschied zwischen beiden Gruppen nicht allein dadurch erklären lässt. Werden nur Fälle mit mindestens einer Krankenhausbehandlung analysiert, so ergibt sich eine Kostendifferenz zugunsten der Telemedizinerguppe von 3.002 € ($p=0,010$). Das bedeutet, die Telemedizinerguppe hatte nicht nur niedrigere mittlere Krankenhauskosten durch einen leicht höheren Anteil an Patient:innen, die keinerlei Krankenhausbehandlung innerhalb des Studienzeitraums benötigten, sondern bei Patient:innen, die mindestens einmal im Studienzeitraum hospitalisiert wurden, zeigen sich geringe Kosten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Median hatten die Studienteilnehmenden mit mindestens einer Krankenhausbehandlung zwei Krankenhausaufenthalte, lediglich die Streuung ist in der Kontrollgruppe etwas größer. Ähnlich verhielt es sich mit der Zahl der Krankenhaustage pro Teilnehmendenjahr bei Patient:innen mit mindestens einer Krankenhausbehandlung; Teilnehmende in der Telemedizinerguppe verbrachten im Median 12 Tage in stationärer Behandlung und die Kontrollgruppe 13 Tage.

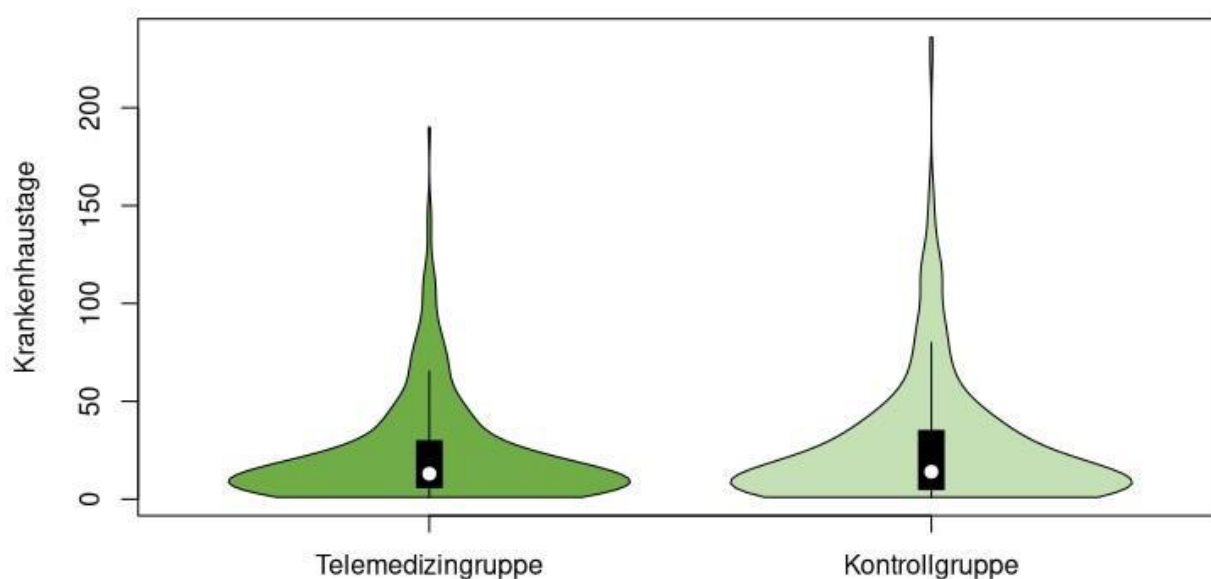


Abbildung 8: Violinplot der Krankenhaustage pro Teilnehmendenjahr bei Teilnehmenden mit mindestens einer stationären Behandlung

Anmerkung: weißer Punkt=Median, schwarzes Rechteck=Interquartilsabstand

Quellenangabe: Eigene Darstellung

Wie aus Abbildung 8 hervorgeht, weist jedoch die Kontrollgruppe eine deutlich breitere Streuung mit einem Interquartilsabstand von 28 (im Vergleich zur Telemedizin-Gruppe mit einem Interquartilsabstand von 21) auf. Die beobachteten Gruppenunterschiede in den Kosten könnten folglich zum Teil auch durch eine deutlich breitere Streuung der Krankenhaustage bedingt sein.

Da die Vermeidung ungeplanter kardiovaskulärer Krankenhausaufenthalte durch das Telemonitoring eines der Hauptziele der TIM-HF2-Studie gewesen ist, wurden auch die Kosten für diese Aufenthalte einer separaten Analyse unterzogen. Ein Drittel aller Patient:innen hatte mindestens einen ungeplanten Krankenhausaufenthalt aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Hierbei zeigten sich allerdings nur sehr geringe Unterschiede zwischen den Gruppen (Telemedizin-Gruppe: 32 % vs. Kontrollgruppe: 34 %).

Die Kosten für ungeplante kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte machten, unter Einbezug der Nullkostenfälle, ungefähr die Hälfte der Krankenhauskosten aus (Telemedizin-Gruppe: 47 % vs. Kontrollgruppe: 53 %). Der mittlere Gruppenunterschied betrug hier 1.772 € pro Teilnehmendenjahr ($p=0,029$) zugunsten der Telemedizin-Gruppe. Werden nur die Fälle mit ungeplanten kardiovaskulären Krankenhausaufenthalten betrachtet, so ist die mittlere Kostendifferenz mit 4.520 € pro Teilnehmendenjahr ($p=0,001$) noch einmal deutlich höher. Obwohl die beiden Gruppen sich im Anteil der Teilnehmenden mit mindestens einem ungeplanten kardiovaskulären Krankenhausaufenthalt kaum unterscheiden, zeigen sich in der Kontrollgruppe deutlich höhere Durchschnittskosten. Eine Ursache für diesen Unterschied ist ein höherer Anteil an zwei und mehr ungeplanten kardiovaskulären Krankenhausaufenthalten: während in der Telemedizin-Gruppe nur 35 % der Teilnehmenden zwei oder mehr dieser ungeplanten Aufenthalte aus der Subpopulation mit mindestens einem ungeplanten kardiovaskulären Krankenhausaufenthalt hatten, lag dieser Anteil in der Kontrollgruppe bei 46 %.

Als Untergruppe der ungeplanten kardiovaskulären Krankenhausaufenthalte wurden zudem die ungeplanten Krankenhausaufenthalte analysiert, die durch Herzinsuffizienz bedingt waren. Hierbei zeigte sich, dass der Anteil von Patient:innen mit mindestens einem dieser Aufenthalte in der Telemedizin-Gruppe deutlich geringer war als in der Kontrollgruppe (Telemedizin-Gruppe: 18 % vs. Kontrollgruppe: 25 %). Die mittlere Kostendifferenz zwischen den beiden Gruppen betrug 964 € pro Teilnehmendenjahr ($p=0,047$) für alle Fälle und fiel wiederum zugunsten der Telemedizin-Gruppe aus. Beim Vergleich zwischen

den Teilnehmenden mit mindestens einem ungeplanten Krankenhausaufenthalt aufgrund der Herzinsuffizienz zeigte sich ein mittlerer Kostenunterschied von 523 € pro Teilnehmendenjahr zugunsten der Telemedizingruppe, dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,733$).

Wie aus Abbildung 7 ersichtlich wird, zeigen sich in den anderen Kostenbereichen der gesetzlichen Krankenversicherung wie zum Beispiel den Arzneimittelkosten und den ambulanten Behandlungskosten nur geringfügige absolute Kostenunterschiede zwischen der Telemedizingruppe und der Kontrollgruppe.

3.3. Ergebnisse zur Effektivität

Zur Messung der Effektivität wurden die Tage, die Teilnehmende lebend und außerhalb des Krankenhauses (DAOH) verbracht haben, analysiert. Zusätzlich wurden die qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) der Teilnehmenden bestimmt. In der Telemedizin-Gruppe verbrachten die Teilnehmenden im Durchschnitt 339 Tage pro Teilnehmendenjahr lebend und außerhalb eines Krankenhauses, in der Kontrollgruppe waren es 332 Tage. Im Umkehrschluss heißt das, dass die Teilnehmenden der Telemedizingruppe im Mittel pro Jahr 26 Tage durch Tod und/oder Hospitalisierungen verloren hat, die Kontrollgruppe dagegen mit 33 Tagen pro Jahr etwas mehr. Es zeigt sich folglich ein Unterschied von 7 Tagen zwischen den beiden Gruppen, der sich als statistisch signifikant erwies ($p=0,045$).

Die Bestimmung der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) ergab hingegen weder einen statistisch signifikanten noch einen relevanten Unterschied mit einer mittleren nominalen QALY-Differenz von 0,013 zugunsten der Telemedizingruppe.

3.4. Ergebnisse zur Kosteneffektivität

Die Betrachtung der Kosten ergab eine Ersparnis von 1.761 € bei einer besseren Effektivität von 7 zusätzlichen Tagen, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbracht haben zugunsten der Telemedizingruppe. Zur Bestimmung der Kosteneffektivität wurde der Quotient aus den durchschnittlichen Gesamtkosten und den durchschnittlichen Tagen, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verweilt haben auf Gruppen-Ebene berechnet. So lagen die Kosten pro Tag lebend und außerhalb des Krankenhauses in der Telemedizingruppe bei 45 €. In der

Kontrollgruppe war dieser Wert mit 50 € etwas höher. Die Kosten pro QALY betragen in der Telemedizingruppe 22.741 € und 25.890 € in der Kontrollgruppe.

Es zeigt sich folglich eine bessere Effektivität bei niedrigeren Kosten. Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, ist die Bestimmung des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses in diesem Fall nicht angezeigt.

3.5. Subgruppenanalysen

Bei der Analyse von Geschlechterunterschieden zeigte sich, dass die mittlere Kostenersparnis zwischen Telemedizingruppe und Kontrollgruppe bei den männlichen Teilnehmenden mit 1.802 € etwas höher war als bei den weiblichen Teilnehmenden mit 1.639 €. In Bezug auf die Effektivität konnte beobachtet werden, dass der Unterschied in den zusätzlichen Lebenstagen, die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbracht haben (DAOH) bei Männern deutlich größer war im Vergleich zu Frauen (9 Tage vs. 3 Tage). Dies scheint bedingt dadurch, dass die weiblichen Teilnehmenden in beiden Gruppen ohnehin deutlich niedrigere Kosten bzw. mehr DAOH zu verzeichnen hatten als männliche Teilnehmende. Aus diesem Ergebnis kann deshalb nicht gefolgert werden, dass Frauen weniger von der telemedizinischen Mitbetreuung profitiert haben. Beim Blick auf die relativen Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Gesamtkosten und durchschnittliche DAOH der Frauen und Männer beider Gruppen wurde ersichtlich, dass dies ungefähr gleich sind: Sowohl die Männer als auch die Frauen der Telemedizin-Gruppe verursachten etwa 10 % weniger durchschnittliche Gesamtkosten im Vergleich zu den Teilnehmenden mit gleichem biologischem Geschlecht in der Kontrollgruppe.

Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen in der Stadt lebenden Teilnehmenden und im ländlichen Raum lebenden Teilnehmenden fällt auf, dass sich sowohl in den Gesamtkosten als auch in den DAOH kein wesentlicher Unterschied in der Telemedizingruppe zwischen Stadtbewohnenden und im ländlichen Bereich Wohnenden zeigte. In der Kontrollgruppe waren jedoch bei den Stadtbewohnenden sowohl höhere Gesamtkosten als auch ein etwas größerer Verlust an Lebenstagen durch Tod und Hospitalisierungen im Vergleich zu im ländlichen Raum lebenden Teilnehmenden erkennbar.

Hinsichtlich der Krankheitsschwere ihrer Herzinsuffizienz lassen sich die Teilnehmenden in zwei Subpopulationen einteilen: NYHA-Klasse I/II und NYHA-Klasse III/IV³. Beide Subpopulationen waren in der Telemedizingruppe als auch in der Kontrollgruppe in etwa gleich groß. Es zeigte sich in beiden Studiengruppen, dass Teilnehmende mit NYHA-Klasse III/IV sowohl deutlich höhere Kosten verursachten als auch mehr Lebensstage durch Tod und Hospitalisierungen verloren haben als Teilnehmende mit NYHA-Klasse I/II. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Telemedizingruppe eine Kostenersparnis von 1.925 € für Teilnehmende mit NYHA-Klasse I/II und 1.570 € für Teilnehmende mit NYHA-Klasse III/IV. In Bezug auf die Effektivität wurde ersichtlich, dass die Teilnehmende mit NYHA-Klasse III/IV der Telemedizingruppe mit durchschnittlich 10 zusätzlichen Lebensstagen (DAOH) eine höhere Differenz gegenüber der Kontrollgruppe aufwiesen als die Teilnehmende mit NYHA-Klasse I/II (DAOH-Differenz: 4 Tage). Beide Subpopulationen haben von der Intervention profitiert.

3.6. Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse konnte festgestellt werden, dass die Art der Kostengewichtung die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst hat. Die in der Hauptanalyse durchgeführte Gewichtung beruhte auf der Standardisierung der Kosten aller überlebenden Studienteilnehmenden mit ihrer individuellen Studiendauer. Abweichend davon wurde überprüft, ob sich die Ergebnisse verändern, wenn die Kosten aller Studienteilnehmenden, ungeachtet, ob sie während des Studienzeitraums verstorben sind oder nicht, mit ihrer individuellen Studiendauer gewichtet werden. Es zeigte sich, dass der mittlere Unterschied zwischen den Gesamtkosten der Telemedizingruppe und der Kontrollgruppe mit den Ergebnissen der Hauptanalyse vergleichbar blieb und die Kosteneinsparung in der Telemedizingruppe bestätigt wurde.

Die Bootstrap-Analyse zeigte, dass 89,5 % aller replizierten Ergebnisse niedrigere Gesamtkosten und einen höheren DAOH-Wert zugunsten der Telemedizingruppe aufweisen (siehe Abbildung 9). Basierend auf diesen Erkenntnissen gibt es keinen Hinweis, dass die Heterogenität innerhalb der Studienpopulation einen Einfluss auf die Ergebnisse der Hauptanalyse hatte. Die Ergebnisse können auf dieser Basis als robust angesehen werden.

³ Aufgrund der artifiziellen Besetzung der NYHA-Klassen I und IV (siehe Abschnitt 3.1) werden die NYHA-Klassen I und II und die Klassen III und IV für die Subgruppen-Analyse zusammengefasst.

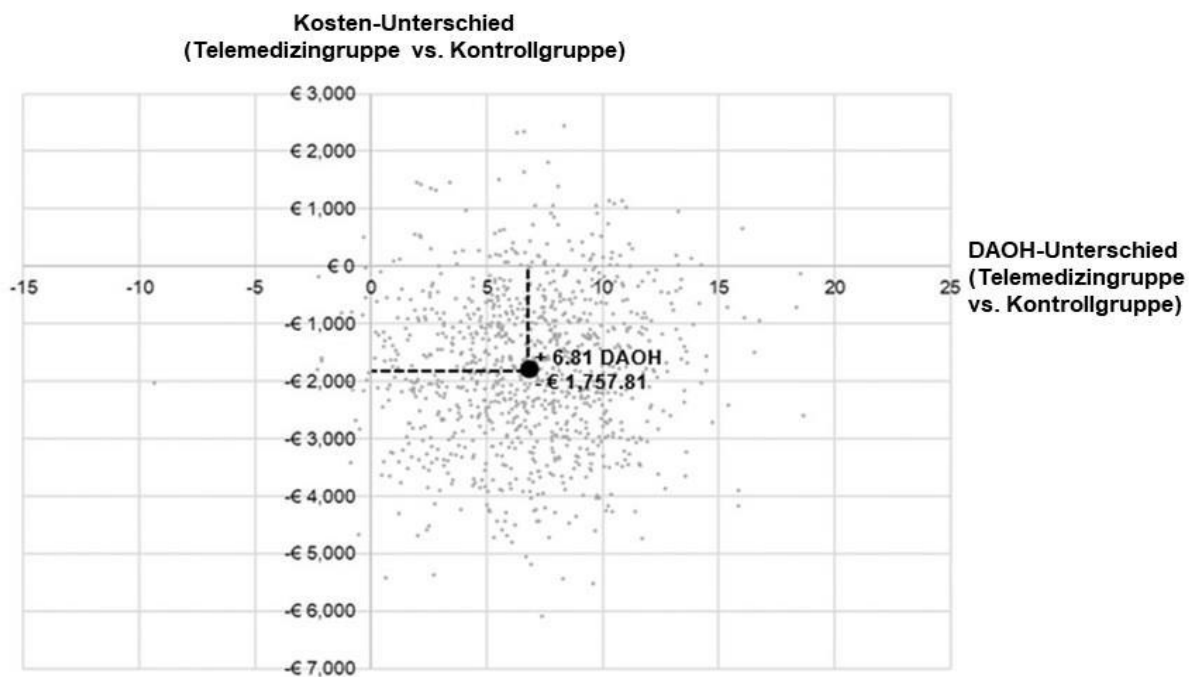


Abbildung 9: Ergebnisse der Bootstrap-Analyse zu Kosten- und DAOH-Unterschieden zwischen den Studiengruppen

Anmerkung: graue Punkte=Ergebnisse der zufälligen Wiederholungstichproben, schwarzer Punkt=mittleres Gesamtergebnis

Quellenangabe: Sydow et al. (2021) [24]

4. Diskussion

4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die zusätzliche telemedizinische Mitbetreuung von Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz erwies sich in der TIM-HF2-Studie sowohl aus Patientensicht als wirksam, als auch aus Kostenperspektive der gesetzlichen Krankenkassen als kostensparend gegenüber der alleinigen Regelversorgung [24]. Die Kosteneinsparungen sind vor allem auf die deutlich niedrigeren Krankenhauskosten in der Telemedizingruppe zurückzuführen. Etwa die Hälfte der mittleren Krankenhauskosten ist durch ungeplante kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte erklärbar. In der Kontrollgruppe war der Anteil der Patient:innen mit mindestens einem ungeplanten kardiovaskulär – und vor allem auch ungeplanten Herzinsuffizienz – bedingten Krankenhausaufenthalt höher, aber auch die Anzahl dieser Aufenthalte war in der Kontrollgruppe größer als in der Telemedizingruppe. In den anderen Leistungsbereichen der gesetzlichen Krankenkasse zeigten sich zwischen den Gruppen nur geringe Kostenunterschiede. Auch in Bezug auf die Kosteneffektivität stellte sich die Intervention als vorteilhaft heraus: Die mittleren Kosten pro Tag, den die Patient:innen lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten, waren in der Telemedizingruppe geringer als in der Kontrollgruppe. In der Analyse von Subgruppen zeigte sich, dass sowohl männliche als auch weibliche Teilnehmende sowohl im ländlichen Raum als auch in der Stadt lebende Teilnehmende aber auch Teilnehmende mit einer Krankheitschwere der Herzinsuffizienz von NYHA-Klasse I/II und NYHA-Klasse III/IV von der telemedizinischen Mitbetreuung profitiert haben. Allerdings waren zum Teil deutliche Unterschiede in der Höhe der Kosteneinsparung und in der Effektivitätsdifferenz zur Kontrollgruppe erkennbar.

4.2. Interpretation der Ergebnisse

Die Überlegenheit der telemedizinischen Mitbetreuung gegenüber der Regelversorgung allein, die sich aus gesundheitsökonomischer Perspektive sowohl in niedrigeren Gesamtkosten pro Teilnehmendenjahr als auch in einer besseren Effektivität gemessen in Tagen, die lebend und außerhalb eines Krankenhauses verbracht wurden, zeigt, ist vor allem zurückzuführen auf die Vermeidung von ungeplanten kardiovaskulären und insbesondere

Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalten. Die gesundheitsökonomischen Ergebnisse stehen somit auch im Einklang mit den klinischen Ergebnissen [27]. Das Hauptziel der TIM-HF2-Studie, durch die telemedizinische Mitbetreuung bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz ungeplante kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte und die Gesamtmortalität zu reduzieren, kann als erreicht angesehen werden.

Dass Unterschiede in den Versorgungskosten zwischen der Telemedizin-Gruppe und der Kontrollgruppe fast ausschließlich im Bereich der Krankenhauskosten zu beobachten waren, liegt in der Ausgestaltung der Intervention begründet, die darauf ausgerichtet war, durch eine regelmäßige Überwachung der Vitalparameter im häuslichen Umfeld und eine durchgehende telefonische Notfallhotline, akute Verschlechterungen des Gesundheitszustands frühzeitig zu diagnostizieren und eine adäquate Behandlung zu initiieren. Die Intervention diente ausschließlich als Ergänzung der ambulanten haus- und fachärztlichen Betreuung und sollte diese nicht ersetzen. So erscheint es plausibel, dass sich die beiden Studiengruppen in den Versorgungskosten z. B. für die ambulanten ärztlichen Behandlungen und die Arzneimittelverordnungen nicht wesentlich unterscheiden.

4.3. Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Studien zu den Kosten bzw. zur Kosteneffektivität von nicht-invasivem Telemonitoring bei Herzinsuffizienz sind bisher nur selten publiziert. Aus Europa sind nur drei vergleichbare Studien bekannt. In Deutschland wurde mit der CardioBBEAT-Studie eine ähnliche Intervention zum nicht-invasiven Telemonitoring untersucht wie in der TIM-HF2-Studie. In beiden Studien erhielt die Interventionsgruppe Messgeräte für die tägliche Anwendung zu Hause, die Daten wurden automatisch an ein telemedizinisches Zentrum übertragen, in dem qualifiziertes Personal die Messwerte überwachte und bei Auffälligkeiten die Betroffenen kontaktierte. Im Gegensatz zur TIM-HF2-Studie gab es jedoch bei der CardioBBEAT-Studie keine 24/7-Notfallhotline, an die sich die Teilnehmenden bei einer akuten Verschlechterung ihres Gesundheitszustands proaktiv wenden konnten. Beide Studien waren als RCT designt. Die Endpunkte hinsichtlich der gesundheitsökonomischen Analyse waren gleich: Beide Studien bestimmten die Gesamtkosten auf Basis von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung und die Effektivität wurde gemessen als Tage, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten (DAOH). Auch der Beobachtungszeitraum war in beiden Studien mit 12 Monaten identisch. In der CardioBBEAT-Studie konnte im

Gegensatz zur TIM-HF2-Studie keine Kosteneffektivität des nicht-invasiven Telemonitorings gegenüber der Regelversorgung nachgewiesen werden. Obwohl sich der Unterschied nicht als statistisch signifikant erwies, verbrachten die Patient:innen der Kontrollgruppe im Vergleich zur Telemedizinerguppe durchschnittlich 5 Tage mehr lebend und außerhalb des Krankenhauses (341 vs. 346 Tage). Die durchschnittlichen Gesamtkosten waren in der Telemedizinerguppe mit etwa 18.500 € signifikant höher als in der Kontrollgruppe (ca. 12.800 €) [23]. Im Vergleich zu den Ergebnissen der hier dargestellten TIM-HF2-Studie fällt auf, dass die Teilnehmenden der CardioBBEAT-Studie in Summe mehr Tage lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten. In der TIM-HF2-Studie lag dieser Parameter in der Telemedizinerguppe bei 339 Tagen und in der Kontrollgruppe bei 332 Tagen. Die durchschnittlichen Gesamtkosten beliefen sich bei der TIM-HF2-Studie auf 15.779 € für die Telemedizinerguppe und auf 17.537 € für die Kontrollgruppe. Damit liegen sie zwischen den Gesamtkosten der beiden Gruppen aus der CardioBBEAT-Studie. Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Resultate zwischen den Studien sind potenziell vielfältig: einerseits gab es wie oben beschrieben Variation in den Interventionen in Bezug auf das Vorhandensein eines telefonischen Notfallservices. Andererseits unterschieden sich die Studienpopulationen der beiden Studien deutlich sowohl in den soziodemografischen als auch in den krankheitsspezifischen Merkmalen. Im Vergleich zur TIM-HF2-Studie waren die Teilnehmenden der CardioBBEAT-Studie im Durchschnitt jünger (63 Jahre), der Anteil von männlichen Teilnehmenden war mit 88 % deutlich höher. Des Weiteren zeigte sich, dass der Anteil von Teilnehmenden mit leichten Herzinsuffizienz-Symptomen (NYHA-Klasse II) bei Studieneinschluss in der CardioBBEAT-Studie größer war als in der TIM-HF2-Studie (CardioBBEAT: 69 % vs. TIM-HF2: 51 %). Dies könnte darauf hinweisen, dass die Teilnehmenden der CardioBBEAT-Studie im Durchschnitt weniger stark durch die Herzinsuffizienz eingeschränkt waren und erklären, warum die Zahl an Tagen, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten, höher war als in der TIM-HF2-Studie. Die Unterschiede in den Gesamtkosten lassen sich damit jedoch nicht erklären. Informationen zur Höhe der Interventionskosten und eine Differenzierung der Kosten nach Versorgungsbereichen wurden für die CardioBBEAT-Studie bisher nicht publiziert, somit ist ein detaillierter Vergleich der beiden Studien nicht möglich.

Mit der OSICAT-Studie wurde die Wirksamkeit und die entstandenen Versorgungskosten eines nicht-invasivem Telemonitoring bei Herzinsuffizienz im Rahmen es weiteren RCTs

im französischen Gesundheitssystem untersucht. Im Vergleich zur TIM-HF2-Studie betrug die Beobachtungsdauer 18 Monate. Die Versorgungskosten wurden über eine Verknüpfung der Studiendaten mit dem französischen Gesundheitsdatensystem bestimmt. Gemessen an der Gesamtsterblichkeit und den ungeplanten Krankenhausaufenthalten konnte hier keine klinische Überlegenheit der Intervention gegenüber der Standardversorgung [36] festgestellt werden. In den Versorgungskosten zeigten sich zwar, analog zur TIM-HF2-Studie, Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant [37]. Im Gegensatz zur TIM-HF2-Studie umfasste das Telemonitoring ausschließlich die tägliche Messung des Körpergewichtes mittels einer Waage und die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands. Außerdem hatten mitbehandelnde Ärzt:innen keine Möglichkeit die Daten einzusehen und ihrerseits für die Verbesserung der Behandlung zu nutzen. Zusätzlich zum Telemonitoring erhielten die Teilnehmenden der OSICAT-Studie aber ein Patienten-Edukationsprogramm.

Bei einer weiteren Studie, der TeleCare North HF-Studie, handelt es sich um eine Kosteneffektivität-Untersuchung eines nicht-invasiven Telemonitoring-Programms bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz in Norddänemark. Die dort erprobte Intervention erwies sich als effektiv gemessen an qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) und als kostensparend gegenüber der Standardversorgung [38]. Die Ausgestaltung des Telemonitorings unterschied sich zur TIM-HF2-Studie insoweit, als ausschließlich Gewicht und Blutdruck sowie Gesundheitszustand ein- bis zweimal pro Woche von den Teilnehmenden erhoben wurden. Die Messwerte wurden von einer örtlichen, speziell ausgebildeten Pflegefachkraft überwacht, die im Bedarfsfall die Therapie, insbesondere die Medikation, eigenständig anpassen durfte und sich im Zweifelsfall mit den behandelnden Ärzt:innen abstimmte. Die Studie war wie die TIM-HF2-Studie als RCT designt und der Beobachtungszeitraum betrug ebenfalls 12 Monate. Die Kostenbestimmung erfolgte auf Basis von Registerdaten.

Auch wenn die drei beschriebenen Studien sowohl vom Studiendesign, den Endpunkten, der Intervention und der Art der Kostenbestimmung und Datengrundlagen ähnliche Charakteristika aufweisen, sind ihre Ergebnisse doch sehr verschieden. Dies könnte einerseits an der unterschiedlichen Ausgestaltung des Telemonitorings im Sinne des Messumfangs und der Messfrequenz als auch der Einbindung und Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzt:innen durch den Informations- und Datenaustausch über die telemedizinische Infrastruktur liegen. Andererseits wiesen die einzelnen Studienpopulationen

zum Teil sehr starke Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung, aber auch in der Verteilung der Krankheitsschwere (NYHA-Klassen) auf. Auch in den zugrundeliegenden Fallzahlen unterschieden sich die Studien sehr stark (CardioBBeat: n= 621; OSICAT: n=745; TeleCare North HF: n= 274) und lagen deutlich unter der Fallzahl von TIM-HF2 (n=1.571). Bei der CardioBBeat-Studie und bei der OSICAT-Studie waren darüber hinaus nur für etwa 80 % der Studienteilnehmenden Kostendaten verfügbar. In allen drei Studien wurden die Kosten aus Perspektive des Staates bzw. der gesetzlichen Krankenversicherung bestimmt. Es muss jedoch bei der französischen und dänischen Studie berücksichtigt werden, dass sie in Gesundheitssystemen durchgeführt wurden, die sich strukturell vom deutschen System unterscheiden. Des Weiteren sind auch die Kosten zwischen den Ländern schwer vergleichbar, da unterschiedliche Vergütungssysteme angewendet werden [39].

Neben Kosteneffektivitätsanalysen, die ausschließlich auf empirisch erhobenen Studiendaten beruhen und deren Ergebnisse sich ausschließlich auf den Zeitraum der Studiedauer beziehen, gibt es einige Studien [40-42], die mithilfe von Simulationsmodellen die Kosteneffektivität des Telemonitorings bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz über einen langen Zeithorizont von 20 bis 25 Jahren in Bezug auf die Kosten pro QALY untersucht haben. Diese Studien kamen alle zu dem Ergebnis, dass das Telemonitoring bei Herzinsuffizienz kosteneffektiv gegenüber der Standardversorgung ist.

4.4. Stärken und Schwächen der Studie

Die gesundheitsökonomische Analyse im Rahmen der TIM-HF2-Studie zeichnet sich neben dem randomisiert-kontrollierten Design sowie einer vergleichsweise großen Fallzahl durch eine hohe Datenqualität und Datenverfügbarkeit aus. So war es möglich, für 1.450 von den 1.538 Teilnehmenden die Kostendaten der gesetzlichen Krankenversicherung zu erhalten. Dies entspricht einem Anteil von 94,3 %. Sowohl in den soziodemografischen als auch in den krankheitsspezifischen Merkmalen zeigten sich, auch als Folge der randomisierten Gruppenzuordnung, keine relevanten Unterschiede, weder zwischen der Gesamtpopulation und der Analysepopulation für die gesundheitsökonomischen Auswertungen noch für die Telemedizinerguppe gegenüber der Kontrollgruppe. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass die präsentierten Unterschiede in der Effektivität und in den Kosten in einem kausalen Zusammenhang mit der Intervention stehen.

Der Analysedatensatz wies eine hohe Datenqualität auf, da die der Kostenanalyse zugrundeliegenden Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen automatisierten Prozessen entstammen und Leistungserbringende im Sinne einer leistungsgerechten Vergütung einen Anreiz haben, vollständige und korrekte Angaben zu den erbrachten Leistungen zu übermitteln. Nur 4 % der gesundheitsökonomischen Analysestichprobe (von insgesamt $n=1.450$) konnten aufgrund fehlender Werte in einer oder mehreren Kostenkategorien nicht in die Berechnung der Gesamtkosten einbezogen werden [25].

Als Alternative zur Generierung von Kostendaten steht die Kostenerhebungen durch Patienten-Befragung oder Leistungserbringenden-Befragung zur Verfügung, diese kann jedoch vor allem bei umfangreicher Leistungsanspruchnahme und längeren Beobachtungszeiträumen zu Problemen in der Vollständigkeit und Genauigkeit der Angaben bei den Befragten führen und somit die Datenqualität deutlich reduzieren. Da jedoch die Nutzung von Abrechnungsdaten im Rahmen von RCTs bei denen die Teilnehmenden-Rekrutierung unabhängig von der Krankenkassenzugehörigkeit durchgeführt wird, administrativ sehr aufwändig und mit dem Risiko verbunden ist, dass nicht alle Kassen die benötigten Daten zur Verfügung stellen, werden in diesen Studien häufig Teilnehmenden-Befragungen zur Art und Häufigkeit der in Anspruch genommenen medizinischen Leistungen durchgeführt. Aus diesen Angaben lassen sich durch die Anwendung von Kostensätzen je Leistung wiederum die Versorgungskosten pro Teilnehmenden bestimmen.

Die TIM-HF2-Studie hatte einen multizentrischen Charakter und so wurden deutschlandweit Teilnehmende rekrutiert und in die Studie eingeschlossen. Dabei wurde beachtet, dass Teilnehmende sowohl aus ländlichen als auch aus urbanen Regionen partizipieren. Es kann somit angenommen werden, dass die Studienergebnisse auch für gesetzlich versicherte Patient:innen mit Herzinsuffizienz in Deutschland, die den Studieneinschlusskriterien entsprechen, repräsentativ sind.

Neben den Stärken weist diese Arbeit jedoch auch Limitationen auf. Auf Basis der Studienergebnisse können keine Aussagen über langfristige Effekte einer telemedizinischen Mitbetreuung bei Herzinsuffizienz abgeleitet werden, da sich die individuelle Studiedauer auf ein Jahr beschränkte.

Auch sind die hier präsentierten Versorgungskosten abhängig von den Vergütungssystematiken und administrativen Vergütungssätzen (z. B. DRGs), die teils zwischen Leistungserbringenden und gesetzlicher Krankenversicherung ausgehandelt wurden und

zum Teil jährlich angepasst werden. Diese Vergütungssätze können somit nicht zwingend als tatsächliches Abbild des durch die Leistungserbringung entstandenen Ressourcenaufwands verstanden werden. Sie stellen die Kosten der zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechneten Leistungen der Studienteilnehmenden entsprechend den im Teilnahmejahr gültigen Vergütungssätzen dar. Informationen zu in Anspruch genommenen Selbstzahler-Leistungen liegen in den Daten nicht vor, genauso wenig wie möglicherweise entstandene Kosten auf Seiten weiterer Kostenträger (z. B. die gesetzliche Rentenversicherung).

Die Versorgungskosten von privat versicherten Teilnehmenden wurden in dieser Analyse nicht ausgewertet, da für die Abrechnung von privat Versicherten zum Teil andere Vergütungssysteme und Vergütungssätze als bei gesetzlich Versicherten gelten und außerdem Art und Umfang der Kostenübernahme durch die private Krankenversicherung maßgeblich vom individuellen Versicherungsvertrag der Teilnehmenden abhängig ist. Somit wären die ermittelten Versorgungskosten weder innerhalb der Gruppe der privat Versicherten noch mit den Ergebnissen der gesetzlich Versicherten vergleichbar. Aus diesem Grund ist es auf Basis der ermittelten Versorgungskosten nicht möglich, für die gesetzlich Versicherten Rückschlüsse auf die gesamte Studienpopulation zu ziehen.

Aufgrund der spezifischen Bestimmungen und Rahmenbedingungen zur Vergütung der medizinischen Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland, die in der Regel nicht an marktwirtschaftliche Preisbildungsmechanismen gekoppelt ist, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Länder und Gesundheitssysteme begrenzt.

4.5. Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Im Dezember 2020 beschloss der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) den Regelleistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung um das Telemonitoring bei Patient:innen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II oder III) mit verringerter Pumpleistung des Herzens, die entweder wegen einer kardialen Dekompensation im vergangenen Jahr stationär behandelt werden mussten oder bereits ein kardiales implantiertes Aggregat (ICD) erhalten haben, zu erweitern [43]. Diese Definition der Zielpopulation entspricht weitgehend den Einschlusskriterien der TIM-HF2-Studie. Auch flossen die Ergebnisse der TIM-HF2-Studie in die wissenschaftliche Begutachtung [44] des Nutzens

des Telemonitorings mit ein, das vom IQWiG im Auftrag des G-BA im Vorfeld der Entscheidungsfindung durchgeführt wurde. Seit 2022 sind entsprechende Abrechnungsziffern im EBM-Katalog vorhanden und es ist eine Qualitätssicherungsvereinbarung [45] in Kraft getreten, die die fachlichen und technischen Voraussetzungen für die Durchführung als auch die Abrechnung des Telemonitorings in der Versorgung regelt. Im Wesentlichen fußt diese Ergänzung der stehenden Behandlung von Patient:innen mit Herzinsuffizienz auf einer engen Zusammenarbeit der primär behandelnden Ärzt:innen und dem telemedizinischen Zentrum. Alle Therapieentscheidungen liegen weiterhin bei den primär behandelnden Ärzt:innen. Das telemedizinische Zentrum ist ausschließlich für die technische Ausstattung der Patient:innen, die dauerhafte und kontinuierliche Erfassung, Überwachung und Beurteilung der erhobenen Vitalparameter zuständig. Bei Abweichungen der Vitalparameter von im Vorfeld patientenindividuell definierten Referenzbereichen ist das telemedizinische Zentrum verpflichtet, zeitnah die primär behandelnden Ärzt:innen zu kontaktieren. Außerdem gehört auch bei unauffälligem Verlauf die Übermittlung von regelmäßigen Berichten über die erhobenen Daten an die primär behandelnden Ärzt:innen zu den Aufgaben des telemedizinischen Zentrums. Die primär Behandelnden haben die Möglichkeit mit dem telemedizinischen Zentrum eine Kooperationsvereinbarung über ein sogenanntes intensiviertes Telemonitoring abzuschließen. Hierbei verpflichtet sich das telemedizinische Zentrum auch am Wochenende und an Feiertagen die erhobenen Vitalparameter zu sichten. Im Unterschied zur Durchführung des Telemonitorings in der TIM-HF2-Studie, sieht die Qualitätsrichtlinie keinen Rund-um-die-Uhr-Betrieb des telemedizinischen Zentrums vor und auch keine Notfallhotline, die die Patient:innen bei akuter Zustandsverschlechterung kontaktieren können. Somit kann durch die bisher getroffenen Regelungen für die vertragsärztliche Versorgung im Zweifelsfall viel Zeit zwischen dem Auftreten von Abweichungen in den Vitalparametern über die Informationsübermittlung zwischen telemedizinischem Zentrum und primär Behandelnden bis hin zur Kontakttierung der betroffenen Person vergehen, da sowohl die Öffnungszeiten der ambulant tätigen primär behandelnden Ärzt:innen als auch die Verfügbarkeit der telemedizinischen Zentren begrenzt ist. Auf diese Weise scheint eine zeitlich durchgängige Überwachung der Vitalparameter und im Notfall eine zeitnahe Therapiemodifikation nicht umsetzbar. Es wäre folglich die Durchführung einer wissenschaftlichen Begleitevaluation wünschenswert, um festzustellen, ob sich trotz abweichende Interventionssettings die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit als auch zur Kosteneffektivität im Versorgungsalltag mit den Ergebnissen aus der TIM-HF2-Studie decken. Bisher gibt es noch keine Informationen

über die Inanspruchnahme dieser neuen Versorgungsleistung. Jedoch sind zumindest die telemedizinischen Zentren seit 2023 verpflichtet, eine Jahresstatistik über die von ihnen überwachten Patient:innen zu führen und den zuständigen Kassenärztlichen Vereinigungen zur Verfügung zu stellen.

Aufgrund der hohen Prävalenz der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz in Deutschland und den Erfahrungen aus der TIM-HF2-Studie, dass die Kapazitätsgrenze pro telemedizinischem Zentrum bei ca. 500 zu überwachenden Patient:innen liegt, bräuchte es in Deutschland einige hundert telemedizinische Zentren, um flächendeckend allen betreffenden Patient:innen ein Telemonitoring anbieten zu können [46]. Der limitierende Faktor ist der hohe Personalaufwand, der notwendig ist, um eine kontinuierliche Überwachung der Patient:innen zu gewährleisten. In Zukunft könnte durch den Einsatz künstlicher Intelligenz das Personal in den telemedizinischen Zentren entlastet werden. Dies könnte beispielsweise durch die Implementierung eines Entscheidungsunterstützungssystems geschehen. Mittels Methoden des maschinellen Lernens können auf Basis der Vitalparameter und ihrer Veränderung über die Zeit patientenindividuell Risiko-Scores ermittelt werden, die das Personal dabei unterstützen kann, die Patient:innen entsprechend ihrer Dringlichkeit zu priorisieren [47, 48]. Auf Basis der gesammelten Vitalparameter-Daten lassen sich bereits heute schon gute Ergebnisse in der Vorhersage von ungeplanten Krankenhausaufenthalten aufgrund von akuter kardialer Dekompensation erzielen und ermöglichen somit die Zahl von Akutereignissen durch frühzeitige und präventive Maßnahmen zu reduzieren [49]. Die stetige Weiterentwicklung dieser Methoden und ihre Translation aus der Forschung in die Praxis der telemedizinischen Zentren sowie eine digitale Vernetzung und eine enge Zusammenarbeit unter den telemedizinischen Zentren, aber auch mit den an der Behandlung der Patient:innen beteiligten Akteuren (Hausärzt:innen, Kardiolog:innen, Krankenhäusern etc.) könnte in Zukunft sowohl die Versorgung der Betroffenen verbessern als auch Kosten auf Ebene des Gesundheitssystems sparen.

5. Schlussfolgerungen

Der Einsatz von Telemonitoring bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz gegenüber der alleinigen Standardbehandlung ist in Bezug auf die Effektivität in zahlreichen nationalen und internationalen Studien hinreichend untersucht und belegt. Bei der Betrachtung der Kosteneffektivität war die wissenschaftliche Evidenz jedoch bisher mangelhaft und sehr heterogen einerseits in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Studien und andererseits auf die Studienmethodik, da die gesundheitsökonomische Evaluation selten bei der Konzeption der klinischen Studien zum Wirksamkeitsbeleg mitgedacht und prospektiv in die Studienplanung integriert wird. Für die Translation der Ergebnisse klinischer Studien in den Versorgungsalltag ist jedoch neben dem Wirksamkeitsnachweis auch eine Bewertung der Kosteneffektivität relevant, um eine Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung und somit eine Integration in die Regelversorgung zu erlangen. Die vorliegende Dissertation mit den enthaltenen Publikationen leistet einen wichtigen Beitrag, um die Versorgung bei chronischer Herzinsuffizienz effizienter zu gestalten und die knappen Ressourcen für eine Verbesserung der Behandlung umzuverteilen.

Methodisch zeigt diese Arbeit Potenziale und Herausforderungen bei der Nutzung von Abrechnungsdaten vieler verschiedener gesetzlicher Krankenkassen zum Zweck der Kostenbestimmung auf. Die gesammelten Erfahrungen können nicht nur für kommende Studien, sondern auch auf die Zusammenführung der Abrechnungsdaten aller gesetzlichen Krankenkassen beim Aufbau des Forschungsdatenzentrums Gesundheit wichtige Hinweise auf potenzielle Herausforderungen und Probleme liefern. So erwies sich die Abstimmung, Akquise, Aufbereitung und Plausibilisierung der Daten zwar sehr zeit- und ressourcenaufwendig, jedoch ermöglichte dieses Vorgehen eine fast vollständige Abbildung aller gesetzlich versicherten Studienteilnehmenden und eine hohe Datenqualität, die eine wichtige Voraussetzung für belastbare Studienergebnisse ist.

Für eine dauerhafte Verankerung und Verzahnung des Telemonitorings in der Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz sind beispielsweise eine Erhöhung der Kapazitäten und eine Ausweitung des Services der telemedizinischen Zentren und die Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Hausärzt:innen, Kardiolog:innen und telemedizinischen Zentren sowie eine Weiterentwicklung und Teilautomatisierung der Monitorings wünschenswert. Darüber hinaus könnten durch die

Ausweitung des Indikationsgebietes auf andere chronische Erkrankungen, wie zum Beispiel die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Skaleneffekte realisiert werden. Die Kosteneffektivität des Telemonitorings in der Regelversorgung zu evaluieren, um auch Erkenntnisse über die langfristigen Effekte zu gewinnen, sollte Bestandteil zukünftiger Forschungsvorhaben sein.

Literaturverzeichnis

1. Holstiege, J., M.K. Akmatov, S. Störk, A. Steffen, and J. Bätzing, *Higher prevalence of heart failure in rural regions: a population-based study covering 87% of German inhabitants*. Clin Res Cardiol, 2019. 108(10): p. 1102-06.
2. Kaduszkiewicz, H., B. Gerste, M. Eisele, I. Schäfer, and M. Scherer. *Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung*. 2014.
3. Störk, S., R. Handrock, J. Jacob, J. Walker, F. Calado, R. Lahoz, S. Hupfer, and S. Klebs, *Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study*. Clin Res Cardiol, 2017. 106(11): p. 913-922.
4. Magnussen, C., T.J. Niiranen, F.M. Ojeda, F. Gianfagna, S. Blankenberg, E. Vartiainen, S. Sans, G. Pasterkamp, M. Hughes, S. Costanzo, M.B. Donati, P. Jousilahti, A. Linneberg, T. Palosaari, G. de Gaetano, M. Bobak, H.M. den Ruijter, T. Jørgensen, S. Söderberg, K. Kuulasmaa, T. Zeller, L. Iacoviello, V. Salomaa, and R.B. Schnabel, *Sex-Specific Epidemiology of Heart Failure Risk and Mortality in Europe: Results From the BiomarCaRE Consortium*. JACC Heart Fail, 2019. 7(3): p. 204-213.
5. Savarese, G., P.M. Becher, L.H. Lund, P. Seferovic, G.M.C. Rosano, and A.J.S. Coats, *Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology*. Cardiovasc Res, 2023. 118(17): p. 3272-3287.
6. *Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik*. 2022: Wiesbaden.
7. *Deutscher Herzbericht, Deutsche Herzstiftung e.V., Frankfurt am Main*. 2019.
8. Nieminen, M.S., D. Brutsaert, K. Dickstein, H. Drexler, F. Follath, V.P. Harjola, M. Hochadel, M. Komajda, J. Lassus, J.L. Lopez-Sendon, P. Ponikowski, and L. Tavazzi, *EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population*. Eur Heart J, 2006. 27(22): p. 2725-36.
9. *Statistisches Bundesamt, Krankheitskosten*. 2020: Wiesbaden.
10. Zugck, C., A. Müller, T.M. Helms, H.J. Wildau, T. Becks, J. Hacker, S. Haag, K. Goldhagen, and J.O. Schwab, *Gesundheitsökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz: Analyse bundesweiter Daten*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. 135(13): p. 633-8.
11. Cook, C., G. Cole, P. Asaria, R. Jabbour, and D.P. Francis, *The annual global economic burden of heart failure*. Int J Cardiol, 2014. 171(3): p. 368-76.
12. Lesyuk, W., C. Kriza, and P. Kolominsky-Rabas, *Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016*. BMC Cardiovasc Disord, 2018. 18(1): p. 74.
13. Neumann, T., J. Biermann, R. Erbel, A. Neumann, J. Wasem, G. Ertl, and R. Dietz, *Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives*. Dtsch Arztebl Int, 2009. 106(16): p. 269-75.
14. Biermann, J., T. Neumann, C.E. Angermann, R. Erbel, B. Maisch, D. Pittrow, V. Regitz-Zagrosek, T. Scheffold, R. Wachter, G. Gelbrich, J. Wasem, and A. Neumann, *Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs*. Int J Cardiol, 2012. 156(3): p. 323-5.
15. McDonagh, T.A., M. Metra, M. Adamo, R.S. Gardner, A. Baumgartner, M. Böhm, H. Burri, J. Butler, J. Čelutkienė, and O. Chioncel, *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the*

- European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal*, 2021. 42(36): p. 3599-3726.
16. Kato, M., *The Concept of Heart Failure: Chronic Diseases Accompanied by an Attack of Acute Exacerbation*, in *Therapeutic Strategies for Heart Failure*, N. Sato, Editor. 2018, Springer Japan: Tokyo. p. 1-15.
 17. *Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport*. 2021.
 18. Planinc, I., D. Milicic, and M. Cikes, *Telemonitoring in Heart Failure Management. Card Fail Rev*, 2020. 6: p. e06.
 19. Drews, T.E.I., J. Laukkanen, and T. Nieminen, *Non-invasive home telemonitoring in patients with decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail*, 2021. 8(5): p. 3696-3708.
 20. Inglis, S.C., R.A. Clark, R. Dierckx, D. Prieto-Merino, and J.G. Cleland, *Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. Heart*, 2017. 103(4): p. 255-257.
 21. Diedrich, L., C. Dockweiler, A. Kupitz, and C. Hornberg, *Telemonitoring bei Herzinsuffizienz: Update der gesundheitlichen und ökonomischen Implikationen. Herz*, 2018. 43(4): p. 298-309.
 22. Grustam, A.S., J.L. Severens, J. van Nijnatten, R. Koymans, and H.J. Vrijhoef, *Cost-effectiveness of telehealth interventions for chronic heart failure patients: a literature review. Int J Technol Assess Health Care*, 2014. 30(1): p. 59-68.
 23. Völler, H., D. Bindl, K. Nagels, R. Hofmann, E. Vettorazzi, K. Wegscheider, E. Fleck, S. Störk, and E. Nagel, *The First Year of Noninvasive Remote Telemonitoring in Chronic Heart Failure Is not Cost Saving but Improves Quality of Life: The Randomized Controlled CardioBBEAT Trial. Telemed J E Health*, 2022. 28(11): p. 1613-22.
 24. Sydow, H., S. Prescher, F. Koehler, K. Koehler, M. Dorenkamp, S. Spethmann, B. Westerhoff, C.J. Wagner, S. Liersch, H. Rebscher, S. Wobbe-Ribinski, H. Rindfleisch, F. Müller-Riemenschneider, S.N. Willich, and T. Reinhold, *Cost-effectiveness of noninvasive telemedical interventional management in patients with heart failure: health economic analysis of the TIM-HF2 trial. Clin Res Cardiol*, 2021.
 25. Winkler, H., F. Koehler, T. Reinhold, S.N. Willich, and S. Prescher, *Nutzung von Routinedaten unterschiedlicher gesetzlicher Krankenkassen: Ein Erfahrungsbericht aus der TIM-HF2-Studie zur Datenerschließung, -validierung und -aufbereitung. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2023.
 26. Koehler, F., K. Koehler, O. Deckwart, S. Prescher, K. Wegscheider, S. Winkler, E. Vettorazzi, A. Polze, K. Stangl, O. Hartmann, A. Marx, P. Neuhaus, M. Scherf, B.A. Kirwan, and S.D. Anker, *Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. Eur J Heart Fail*, 2018. 20(10): p. 1485-1493.
 27. Koehler, F., K. Koehler, O. Deckwart, S. Prescher, K. Wegscheider, B.A. Kirwan, S. Winkler, E. Vettorazzi, L. Bruch, M. Oeff, C. Zugck, G. Doerr, H. Naegele, S. Störk, C. Butter, U. Sechtem, C. Angermann, G. Gola, R. Prondzinsky, F.

- Edelmann, S. Spethmann, S.M. Schellong, P.C. Schulze, J. Bauersachs, B. Wellge, C. Schoebel, M. Tajsic, H. Dreger, S.D. Anker, and K. Stangl, *Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial*. *Lancet*, 2018. 392(10152): p. 1047-1057.
28. Chen, Y., J. Lawrence, and N. Stockbridge, *Days alive out of hospital in heart failure: Insights from the PARADIGM-HF and CHARM trials*. *Am Heart J*, 2021. 241: p. 108-119.
29. Brooks, R., *EuroQol: the current state of play*. *Health Policy*, 1996. 37(1): p. 53-72.
30. Claes, C., W. Greiner, A. Uber, and J. Graf von der Schulenburg. *An interview-based comparison of the TTO and VAS values given to EuroQol states of health by the general German population*. in *Proceedings of the 15th Plenary Meeting of the EuroQol Group. Hannover, Germany: Centre for Health Economics and Health Systems Research, University of Hannover*. 1999.
31. Claxton, K., S. Martin, M. Soares, N. Rice, E. Spackman, S. Hinde, N. Devlin, P.C. Smith, and M. Sculpher, *Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold*. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2015. 19(14): p. 1.
32. Neumann, P.J., J.T. Cohen, and M.C. Weinstein, *Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold*. *N Engl J Med*, 2014. 371(9): p. 796-7.
33. March, S., L. Zimmermann, D. Kubat, A. Neumann, J. Schmitt, F. Baum, O. Schoffer, K. Arnold, M. Seifert, R. Kliemt, D. Häckl, A. Pfennig, and E. Swart, *Methodische Herausforderungen bei der Nutzung von Daten von mehr als 70 gesetzlichen Krankenkassen – Ein Werkstattbericht aus der EVA64-Studie*. *Gesundheitswesen*, 2020. 82(S 01): p. 4-12.
34. Swart, E., H. Gothe, S. Geyer, J. Jaunzeme, B. Maier, T. Grobe, and P. Ihle, *Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen*. *Das Gesundheitswesen*, 2015. 77(02): p. 120-126.
35. Gregori, D., M. Petrinco, S. Bo, A. Desideri, F. Merletti, and E. Pagano, *Regression models for analyzing costs and their determinants in health care: an introductory review*. *Int J Qual Health Care*, 2011. 23(3): p. 331-41.
36. Galinier, M., F. Roubille, P. Berdague, G. Brierre, P. Cantie, P. Dary, J.M. Ferradou, O. Fondard, J.P. Labarre, J. Mansourati, F. Picard, J.E. Ricci, M. Salvat, L. Tartièrre, J.B. Ruidavets, V. Bongard, C. Delval, G. Lancman, H. Pasche, J.F. Ramirez-Gil, and A. Pathak, *Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial*. *Eur J Heart Fail*, 2020. 22(6): p. 985-994.
37. Pathak, A., P. Levy, F. Roubille, G. Chatellier, G. Mercier, S. Alami, G. Lancman, H. Pasche, C. Laurelli, C. Delval, J.F. Ramirez-Gil, and M. Galinier, *Healthcare costs of a telemonitoring programme for heart failure: indirect deterministic data linkage analysis*. *ESC Heart Fail*, 2022. 9(6): p. 3888-3897.
38. Vestergaard, A.S., L. Hansen, S.S. Sørensen, M.B. Jensen, and L.H. Ehlers, *Is telehealthcare for heart failure patients cost-effective? An economic evaluation alongside the Danish TeleCare North heart failure trial*. *BMJ Open*, 2020. 10(1): p. e031670.
39. Reinhold, T., B. Brüggjenjürgen, M. Schländer, S. Rosenfeld, F. Hessel, and S.N. Willich, *Economic analysis based on multinational studies: methods for adapting findings to national contexts*. *Journal of Public Health*, 2010. 18(4): p. 327-335.

40. Boodoo, C., Q. Zhang, H.J. Ross, A.C. Alba, A. Laporte, and E. Seto, *Evaluation of a Heart Failure Telemonitoring Program Through a Microsimulation Model: Cost-Utility Analysis*. J Med Internet Res, 2020. 22(10): p. e18917.
41. Grustam, A.S., J.L. Severens, D. De Massari, N. Buyukkaramikli, R. Koymans, and H.J.M. Vrijhoef, *Cost-Effectiveness Analysis in Telehealth: A Comparison between Home Telemonitoring, Nurse Telephone Support, and Usual Care in Chronic Heart Failure Management*. Value Health, 2018. 21(7): p. 772-782.
42. Jiang, X., J. Yao, and J.H. You, *Telemonitoring Versus Usual Care for Elderly Patients With Heart Failure Discharged From the Hospital in the United States: Cost-Effectiveness Analysis*. JMIR Mhealth Uhealth, 2020. 8(7): p. e17846.
43. *Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Telemonitoring bei Herzinsuffizienz*, in *Bundesanzeiger (BAnz AT 30.03.2021 B4)*. 2021.
44. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Datengestütztes, zeitnahes Management in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum für Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz - Rapid Report*. 2019.
45. *Kassenärztliche Bundesvereinigung und GKV-Spitzenverband. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zum Telemonitoring bei Herzinsuffizienz (Qualitätssicherungsvereinbarung Telemonitoring bei Herzinsuffizienz „QS-V TmHi“)*. 2022.
46. Spethmann, S. and F. Köhler, *Telemedizin bei chronischer Herzinsuffizienz – von klinischen Studien zur Regelversorgung*. Der Internist, 2022. 63(3): p. 266-273.
47. Wrazen, W., K. Gontarska, F. Grzelka, and A. Polze. *Explainable AI for Medical Event Prediction for Heart Failure Patients*. in *Artificial Intelligence in Medicine*. 2023. Cham: Springer Nature Switzerland.
48. Gontarska, K., W. Wrazen, J. Beilharz, R. Schmid, L. Thamsen, and A. Polze. *Predicting Medical Interventions from Vital Parameters: Towards a Decision Support System for Remote Patient Monitoring*. in *Artificial Intelligence in Medicine*. 2021. Cham: Springer International Publishing.
49. Croon, P.M., J.L. Selder, C.P. Allaart, H. Bleijendaal, S.A.J. Chamuleau, L. Hofstra, I. Išgum, K.A. Ziesemer, and M.M. Winter, *Current state of artificial intelligence-based algorithms for hospital admission prediction in patients with heart failure: a scoping review()*. Eur Heart J Digit Health, 2022. 3(3): p. 415-425.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hanna Winkler versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der Einfluss von telemedizinischem Interventionsmanagement bei Patienten mit Herzinsuffizienz: eine gesundheitsökonomische Sekundärdatenanalyse“ (The influence of telemedical intervention management in patients with heart failure: a health economic secondary data analysis) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Hanna Winkler (geb. Sydow) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Sydow, H., Prescher, S., Koehler, F., Koehler, K., Dorenkamp, M., Spethmann, S., Westerhoff, B., Wagner, C.J., Liersch, S., Rebscher, H., Wobbe-Ribinski, S., Rindfleisch, H., Müller-Riemenschneider, F., Willich, S.N., Reinhold, T.: Cost-effectiveness of noninvasive telemedical interventional management in patients with heart failure: health economic analysis of the TIM-HF2 trial. Clin Res Cardiol. 2022;111(11):1231.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Erstellung eines Analyseplans, Erstellung eines Auswertungsdatensatzes (siehe Publikation 2), Durchführung der statistischen Analysen mit SPSS und R, Erstellung der Ergebnistabellen 1 und 2 und der Abbildung 1, Interpretation der Ergebnisse, Verfassen des Manuskriptes, Einreichung und Revision des Manuskriptes entsprechend der Gutachterkommentare

Publikation 2:

Winkler, H., Koehler, F., Reinhold, T., Willich, S.N., Prescher, S.: Nutzung von Routinedaten unterschiedlicher gesetzlicher Krankenkassen: Ein Erfahrungsbericht aus der TIM-HF2-Studie zur Datenerschließung, -validierung und -aufbereitung. Bundesgesundheitsbl. 2023, 66:1000–1007.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Konzeption und Durchführung der Datenaufbereitung und -plausibilisierung der GKV-Routinedaten (bestehend aus der formalen Prüfung der einzelnen Datenlieferungen in Bezug auf die Einhaltung von datenschutzrechtlichen Vorgaben, die Korrektheit der Datenzeiträume, der Pseudonymisierung und Beurteilung der Maschinenlesbarkeit, der Verknüpfbarkeit mit den Primärdaten und der Vollständigkeit; Übertragung der Einzeldatenlieferungen in eine einheitliche Datenstruktur; Verknüpfung mit den Primärdaten; Plausibilisierung und Validierung der einzelnen Variablen), Erstellung eines einheitlichen Gesamtdatensatzes (siehe Publikation 1), deskriptive Auswertung der Auffälligkeiten, Erstellung der Tabelle 1 und der Abbildung 1, Interpretation der Ergebnisse und Verfassen des Manuskriptes, Einreichung und Revision des Manuskriptes entsprechend der Gutachterkommentare

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Druckexemplare der Publikationen



Cost-effectiveness of noninvasive telemedical interventional management in patients with heart failure: health economic analysis of the TIM-HF2 trial

Hanna Sydow¹ · Sandra Prescher² · Friedrich Koehler² · Kerstin Koehler² · Marc Dorenkamp³ · Sebastian Spethmann⁴ · Benjamin Westerhoff⁵ · Christoph J. Wagner⁶ · Sebastian Liersch⁶ · Herbert Rebscher^{7,8} · Stefanie Wobbe-Ribinski⁹ · Heike Rindfleisch¹⁰ · Falk Müller-Riemenschneider^{1,11} · Stefan N. Willich¹ · Thomas Reinhold¹

Received: 28 June 2021 / Accepted: 24 November 2021 / Published online: 11 December 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Background Noninvasive remote patient management (RPM) in patients with heart failure (HF) has been shown to reduce the days lost due to unplanned cardiovascular hospital admissions and all-cause mortality in the Telemedical Interventional Management in Heart Failure II trial (TIM-HF2). The health economic implications of these findings are the focus of the present analyses from the payer perspective.

Methods and results A total of 1538 participants of the TIM-HF2 randomized controlled trial were assigned to the RPM and Usual Care group. Health claims data were available for 1450 patients ($n = 715$ RPM group, $n = 735$ Usual Care group), which represents 94.3% of the original TIM-HF2 patient population, were linked to primary data from the study documentation and evaluated in terms of the health care cost, total cost (accounting for intervention costs), costs per day alive and out of hospital (DAOH), and cost per quality-adjusted life year (QALY). The average health care costs per patient year amounted to € 14,412 (95% CI 13,284–15,539) in the RPM group and € 17,537 (95% CI 16,179–18,894) in the UC group. RPM led to cost savings of € 3125 per patient year ($p = 0.001$). After including the intervention costs, a cost saving of € 1758 per patient year remained ($p = 0.048$).

Conclusion The additional noninvasive telemedical interventional management in patients with HF was cost-effective compared to standard care alone, since such intervention was associated with overall cost savings and superior clinical effectiveness.

✉ Hanna Sydow
hanna.sydow@charite.de

¹ Division of Health Economics and Health Services Research, Institute of Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Germany

² Centre for Cardiovascular Telemedicine, Medical Department, Division of Cardiology and Angiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³ Department of Cardiology (Campus Virchow-Klinikum), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴ Department of Cardiology and Angiology (Campus Charité Mitte), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁵ BARMER, Wuppertal, Germany

⁶ AOK Nordost-Die Gesundheitskasse, Health Services Management, Berlin, Germany

⁷ IGVresearch-Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Hamburg, Germany

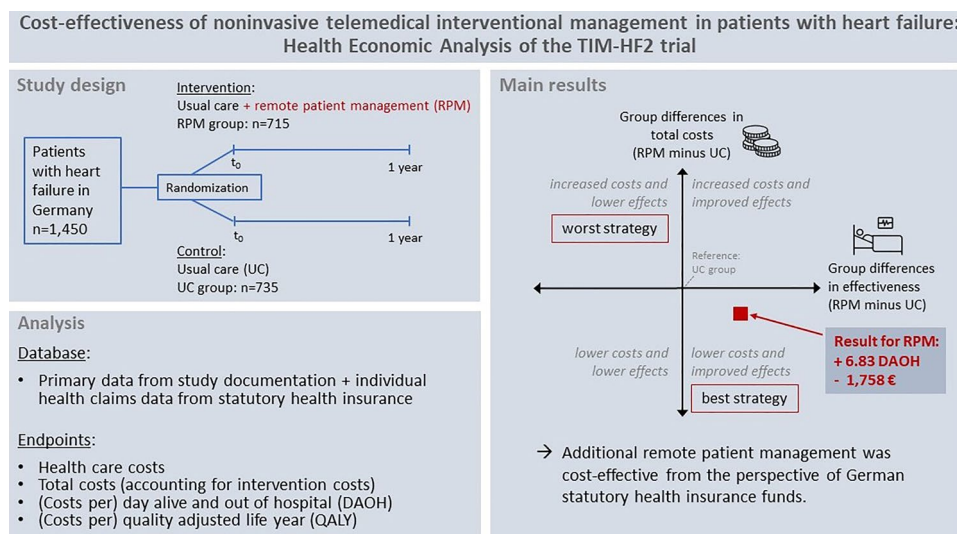
⁸ Faculty of Law, Business and Economics, University of Bayreuth, Bayreuth, Germany

⁹ DAK Gesundheit, Health Services Research and Innovation, Hamburg, Germany

¹⁰ Internal Medicine with Gastroenterology and Nephrology (CC 13), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

¹¹ Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore, Singapore, Singapore

Graphical abstract



Keywords Heart failure · Cost-effectiveness · Health economics · Telemedicine · Remote patient management

Introduction

The prevalence of heart failure (HF) is estimated to be 3–4%, and it has an incidence of approximately 6 per 1000 persons per year [1, 2]. Approximately 456,012 patients had to be hospitalized for HF in Germany in 2018 [3]. For many years, HF has been one of the most common reasons for inpatient treatment in Germany, and there is still an increasing trend in the number of new cases each year. Approximately 1.6% (€ 5277 Mill.) of the total German health care expenditure was spent for the treatment of HF in 2015 [4].

As innovative therapies and new approaches to health care are required according to the high and rising relevance of HF, telemedicine is considered an important option [5]. Compared with face-to-face medicine, telemedicine uses information technologies to overcome spatial and temporal distances between patients and physicians. Telemonitoring enables patients to be diagnosed and monitored remotely by those who are treating them and to react immediately. Different technologies can be used, from invasive approaches such as implantation of a physiologic sensor to noninvasive approaches. For the latter, patients usually receive specific medical devices for monitoring relevant vital parameters at home. To transmit the measured data to a telemedicine center or to the attending physician, information and communication technologies are used. Trained staff are able to detect critical changes in a patient's health condition at an early stage and initiate the required interventions in time. Furthermore, telemedicine likely enhances the collaboration of different health care providers (e.g., hospitals, general

practitioners, cardiologists, and nephrologists) to create an entire health database that enables an interdisciplinary, cross-sectorial, well-coordinated, and clearly structured therapy concept for each patient.

Numerous RCTs have examined the use of telemedicine in HF with different technologies and intensities of intervention. Several systematic reviews [6–9] were published, and they summarized the evidence about the effectiveness of telemedicine in HF. These reviews did not find consistently positive results, but some of the analysed intervention studies did show beneficial effects of telemedical interventions, especially on mortality and HF-related hospitalizations.

Furthermore, the cost-effectiveness of noninvasive telemedical interventions has been investigated in several studies that have generated inconsistent evidence, with certain studies [10, 11] not showing any cost savings in favour of telemedical intervention compared to the controls. However, Vestergaard et al. [12] found that the Danish TeleCare North HF trial led to cost savings and was cost-effective in terms of health-related quality of life in favour of the intervention. Isaran et al. [13] studied remote patient monitoring in HF and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and found that the cost of emergency room visits and hospitalizations were reduced. For Germany, the CardioB-BEAT trial investigated the cost-effectiveness of noninvasive telemonitoring as a primary endpoint. No incremental cost-effectiveness with respect to usual care was observed, although an improvement in quality of life in favour of the intervention group was found [14]. In addition to studies on noninvasive telemedical interventional management, the

cost-effectiveness of invasive remote cardiac monitoring was also investigated. Based on data from the CHAMPION trial, the cost-effectiveness of a pulmonary artery pressure monitoring system was analysed. A simulation study [15] found that this intervention was cost-effective and presented an incremental cost-effectiveness ratio of €23,814 per quality-adjusted life year (QALY) gained in Germany.

The present analysis is based on the TIM-HF2 trial, which was designed to assess the impact of noninvasive structured remote patient management (RPM) on the morbidity and mortality in patients with HF in Germany. Koehler et al. [16] demonstrated that TIM-HF2 was effective in terms of reducing the percentage of days lost due to unplanned cardiovascular hospital admissions as well as all-cause mortality. The primary objective of the present health economic analysis was to assess the cost-effectiveness of telemedical interventional management in patients with HF based on the TIM-HF2 patient sample.

Methods

The empirical health economic analysis was a prespecified secondary endpoint of the TIM-HF2 trial, and it used the clinical effectiveness data in combination with statutory health insurance (SHI) claims data provided by the participating patients' SHI funds. The analysis is restricted to participating patients insured by one of the German statutory health insurance funds ($n = 48$) who had to obtain approval from their regulation authorities. Patients with private stand-alone health insurance were excluded due to considerable differences in reimbursement structures. Nevertheless, the share of patients with statutory health insurance in TIM-HF2 amounted to 94.7% of the entire study population.

Study design and participants

The prospective, randomized, controlled, multicentre TIM-HF2 trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01878630; DRKS-ID: DRKS00010239) included patients with New York Heart Association (NYHA) class II or III HF, a history of HF hospitalization within 12 months prior to randomization, and either a reduced left-ventricular ejection fraction (LVEF) of $\leq 45\%$ or with preserved LVEF of $> 45\%$ together with chronic therapy with oral diuretics. The main exclusion criteria were (1) haemodialysis, (2) major depression with a score higher than 9 on the PHQ-9 questionnaire at baseline, (3) hospitalization for HF within seven days prior to randomization, left-ventricular assist device, or coronary revascularisation and/or CRT implantation 28 days prior to randomization or scheduled coronary revascularisation, (4) transcatheter aortic valve implantation (TAVI),

and (5) MitraClip and/or cardiac resynchronisation therapy (CRT) implantation 3 months after randomization.

Patients were randomized to either the RPM intervention in addition to usual care (RPM group) or to usual care only (UC group). The patients in the RPM group received four measuring devices for daily transmission: an ECG monitoring unit with a finger clip to measure oxygen saturation, a blood pressure monitor, a scale to measure body weight, and a tablet computer to record self-reported health status. All patient data were transferred automatically via a mobile phone network in an encrypted manner from the tablet computer to the Centre for Cardiovascular Telemedicine at Charité-Berlin (TMC), where a team of medical doctors and nurses was permanently available (24/7) to review the incoming data. Abnormalities in vital signs led to appropriate interventions (e.g., changing the patient's medication, recommending an outpatient visit or inpatient treatment). Furthermore, the TMC provided an emergency call system and service. Further elements of the RPM intervention included an HF patient education programme initiated on the day of device installation followed by monthly patient telephone interviews and cooperation among the TMC, the patient's general practitioner (GP), and cardiologist with respect to holistic patient management. The duration of the study was scheduled for 12 months, and the individual patient follow-up period extended up to 393 days after study onset for clinical endpoints.

The study complied with good clinical practice in accordance with the Declaration of Helsinki and the laws and regulations applicable in Germany. Written approval from the appropriate ethics committees was obtained. Patients provided written informed consent and granted permission for the TMC to contact their health insurance fund to receive health claims data. This process was approved by the German Federal Social Insurance Office and local authorities and performed for patients in both study groups.

Further details regarding the underlying study design, intervention, data collection, and primary clinical results have previously been reported by Koehler et al. [16, 17].

Cost assessment

The health economic analyses were focused on resource consumption and costs from the perspective of German statutory health insurance. The total costs consist of the health care costs during the study period and the intervention costs for telemedical interventional management in the RPM group.

The health care costs during the study were calculated based on the costs for hospital treatment [total hospitalizations, unplanned cardiovascular (CV) hospitalizations, and unplanned HF hospitalizations], outpatient treatment, therapeutic appliances, health care products, rehabilitation treatment, medications, home nursing care, transportation

costs, and sickness leave payments, which were billed at the expense of statutory health insurance for a disease-related work incapacity period longer than 6 weeks in Germany. These cost items were calculated based on the individual patient data provided by SHI funds.

Because the SHI data did not distinguish between planned and unplanned hospitalizations, the cost analysis used the hospitalization adjudications of the clinical endpoint committee, which was blinded to study group assignment, adjudicated all hospitalizations using prospectively defined criteria. A hospitalization was considered as cardiovascular, if the admission reason was clearly associated with a deterioration of a cardiovascular condition (e.g., newly occurred or recurrent arrhythmia, acute coronary syndrome, myocardial infarction, worsening of heart failure, myocarditis, and endocarditis) or with the need of inpatient cardiological diagnostics. Additionally, heart failure hospitalizations were examined, which were defined as a subcategory of cardiovascular hospitalizations. Unplanned hospitalizations were characterized by an occurrence of new symptoms and/or worsening of existing symptoms with the need for immediate admission to a hospital for intensified diagnostics and therapy, while planned hospitalizations were those for diagnostic procedures, elective interventions (like a device battery change), or planned operations. Further information on these criteria were published in the clinical endpoint committee charter (see Koehler et al., Appendix S2 [17]).

The RPM intervention costs were solely observed in the RPM group. The intervention costs mainly included the costs for technical infrastructure (6%) and patients measuring devices (16%) and personnel costs for running the TMC Berlin (78%). The share of personnel costs appears to be high, which is based on the 24/7 accessibility of the TMC. The average annual intervention costs per participant in the RPM group were estimated at € 1413.54.

Effectiveness measures

To estimate the cost-effectiveness of telemedical interventional management, the individual days alive and out of hospital (DAOH) during the study period was predefined as the primary effectiveness measure for the present health economic analysis. This information was derived from SHI claims data. Information on mortality was obtained from the primary study documentation.

According to common international health economic cost-effectiveness literature, quality-adjusted life years (QALYs) were defined as a further secondary effectiveness measure. The calculation of QALYs was based on the results of the German EQ-5D-3L questionnaire, a generic instrument for measuring health-related quality of life [18]. Patients were asked to complete this questionnaire at baseline and at the end of the study. The resulting health state

utility indices for each time point were used for the QALY measurements. Therefore, the area under the curve was calculated individually, with linear changes assumed between both longitudinal utility values [19]. QALYs could only be calculated if both the baseline value and the last value were available, except for deceased patients. For participants who died during the study follow-up, a health state utility of 0 (zero) was assumed for the date of death, which was considered in the QALY calculation.

Cost-effectiveness

For the cost-effectiveness analyses, the results for the total costs and effectiveness were combined separately. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was only calculated in case of additional total costs and superior effects in terms of the DAOH or QALY for the RPM group, and it showed the additional costs for reaching one additional effectiveness unit gained. Other outcome constellations were assessed qualitatively and by calculating the cost per outcome unit to obtain information on the cost-effectiveness.

Statistical analysis

Data were analysed based on the intention-to-treat (ITT) approach. Since costs were investigated from an SHI perspective, only patients with SHI claims data were included. To account for individual variations in the study duration, the costs were weighted with the study duration to derive the total cost per year. If patients had died during the study period, no weighting of costs was applied. Since the share of missing values was smaller than 2% for every single cost category and equally distributed between the RPM group and the UC group, missing values were not replaced. Baseline characteristics are presented as proportions (%) or mean values with standard deviations (SD). The results are described as the means, standard deviations (SD), and 95% confidence intervals (95% CIs). Mean costs were presented in two ways. First, the mean values are reported in relation to the total population (including those who had no costs in this area), and second, the means are presented relative to those patients who are actually affected by resource consumption. Since the distribution of health care costs is usually very skewed, a normal distribution assumption is violated. To consider the skewness of the cost data, a generalized linear model with gamma distribution and log-link function [20, 21] was used to estimate the mean costs, 95% confidence intervals (95% CIs), and mean group differences between the RPM and usual care group. Effectiveness measures were compared using Student's t test. No adjustment for multiple testing was conducted [22]. For all statistical analyses, SPSS version 27 (IBM Inc.) was used. All results were verified using R version 4.0.3.

Sensitivity analysis

Sensitivity analyses were conducted to evaluate the level of confidence that may be associated with the results and conclusion of the cost analysis. Uncertainties in the cost analysis were mainly associated with two factors: the assumption of weighting by the individual study duration and the heterogeneity of the patient sample. To determine whether the results are sensitive to the weighting procedure, the costs of the deceased patients were also weighted by their individual duration of study participation. Additionally, a probabilistic sensitivity analysis was used to account for heterogeneity of the study population in terms of health care resource consumption and effectiveness. Therefore, a bootstrap analysis of the original population sample with 1000 random resamplings with replacement was performed to assess the extent to which the results may change. The results were plotted into a cost-effectiveness plane to obtain a graphical overview of the variance of our results.

Results

Study sample and baseline characteristics

From the original study sample (full analysis set) of $n = 1538$ patients ($n = 765$ RPM group, $n = 773$ UC group), a total of $n = 1450$ patients (94.3%) were considered based on SHI claims data from 48 different SHIs in the present health

economic analysis ($n = 715$ RPM group 93.5%, $n = 735$ UC group 95.1%). For further details, see Fig. 1. The patient baseline characteristics were well balanced between both groups (Table 1), and compared to the original slightly larger study sample, no relevant differences were observed. The mean age of the patients at study onset was 70.5 years (SD 10), and 69% were male. Both groups had comparable distributions of cardiovascular risk factors, such as smoking status, hyperlipidaemia, diabetes, and NYHA classes. The actual mean individual study duration was 11.6 months in the RPM group and 11.7 months in the UC group.

Cost results

From the SHI perspective, patients in the RPM group had lower health care costs than patients in the UC group (Table 2). The average total health care costs amounted to € 14,412 in the RPM group and € 17,537 in the UC group. A mean cost difference of € 3125 per patient year in favour of the RPM group was observed, which is economically relevant and statistically significant ($p = 0.001$). Group cost savings favouring the RPM group tended to be lower for those patients with preserved LVEF ($\geq 50\%$) compared to those with reduced ($\leq 40\%$) or mid-range LVEF (41–49%). Even after including the intervention costs, the total cost of the RPM group (mean: € 15,779) remained lower than the total cost of the UC group (mean: € 17,537). The resulting saving of € 1758 for the RPM group was statistically significant, as well ($p = 0.048$).

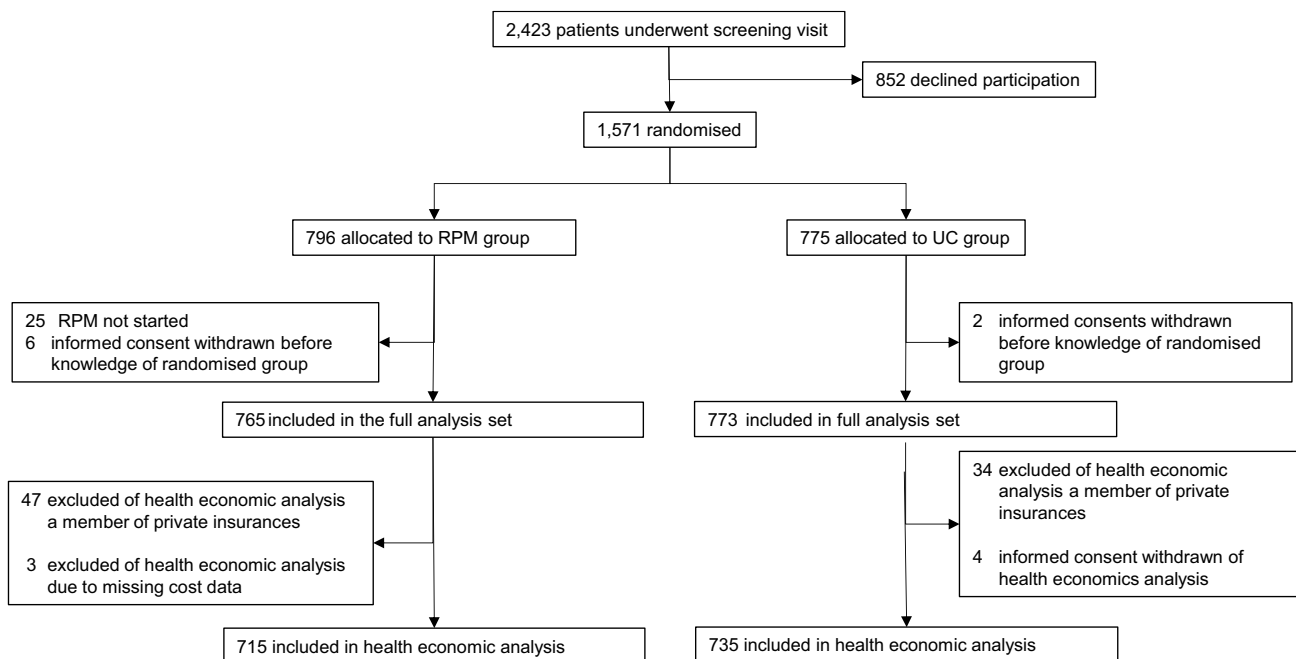


Fig. 1 Analysis flowchart

Table 1 Baseline characteristics

	RPM group (<i>n</i> = 715)		UC group (<i>n</i> = 735)		Group differences (RPM minus UC)
Sex					
Male	492	68.8%	504	68.6%	Δ pp 0.2
Female	223	31.2%	231	31.4%	Δ pp −0.2
Living in an urban area vs. rural area					
Rural	431	60.3%	437	59.5%	Δ pp 0.8
Urban	284	39.7%	298	40.5%	Δ pp −0.8
Hyperlipidaemia					
No	283	39.6%	303	41.3%	Δ pp −1.7
Yes	393	55.0%	395	53.8%	Δ pp 1.2
Unknown	39	5.5%	36	4.9%	Δ pp 0.6
Smoking status					
Non-smoker	353	49.4%	367	49.9%	Δ pp −0.5
Former smoker	266	37.2%	291	39.6%	Δ pp −2.4
Smoker	75	10.5%	54	7.3%	Δ pp 3.2
Unknown	21	2.9%	23	3.1%	Δ pp −0.2
Diabetes mellitus					
No	388	54.3%	392	53.3%	Δ pp 1.0
Yes	327	45.7%	343	46.7%	Δ pp −1.0
NYHA class					
I	2	0.3%	6	0.8%	Δ pp −0.5
II	364	50.9%	374	50.9%	Δ pp 0.0
III	347	48.5%	353	48.0%	Δ pp 0.5
IV	2	0.3%	2	0.3%	Δ pp 0.0
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	70.5	10.5	70.5	10.5	Δ mean 0.0
BMI [kg/m ²]	29.8	6.4	29.8	6.1	Δ mean 0.0
Bodyweight (kg)	87.2	20.3	87.4	19.7	Δ mean −0.2
Blood pressure (mm HG)					
Systolic	125.7	18.7	125.3	19.9	Δ mean 0.4
Diastolic	73.9	11.3	73.8	11.4	Δ mean 0.1
Pulse (beats per min)	72.6	13.8	72.1	13.9	Δ mean 0.5
LVEF	41.4	13.4	40.7	13.5	Δ mean 0.7
Primary cause of heart failure					
Ischaemic cause (coronary artery disease or myocardial infarction)	284	39.7%	308	41.9%	Δ pp −2.2
Hypertension	122	17.1%	139	18.9%	Δ pp −1.8
Dilated cardiomyopathy	165	23.1%	164	22.3%	Δ pp 0.8
Other	144	20.1%	124	16.9%	Δ pp 3.2
Medical history					
Coronary revascularisation (PCI)	241	33.8%	281	38.2%	Δ pp −4.4
Coronary artery bypass surgery	128	17.9%	138	18.8%	Δ pp −0.9
TAVI	22	3.1%	26	3.5%	Δ pp −0.4
Mitral clip	25	3.5%	33	4.5%	Δ pp −1.0
Cardiac surgery for valves	82	11.5%	64	8.7%	Δ pp 2.8
Implantable cardioverter defibrillator	199	27.8%	224	30.5%	Δ pp −2.7
Cardiac resynchronisation therapy	105	14.7%	117	15.9%	Δ pp −1.2
Ablation of pulmonary veins	65	9.1%	49	6.7%	Δ pp 2.4

Table 1 (continued)

	Mean	SD	Mean	SD	
Concomitant treatment					
ACE inhibitors or ARBs	584	81.7%	612	83.3%	Δ pp − 1.6
ARN inhibitors	42	5.9%	44	6.0%	Δ pp − 0.1
β blockers	659	92.2%	676	92.0%	Δ pp 0.2
Aldosterone antagonists	408	57.1%	392	53.3%	Δ pp 3.8
Loop diuretics	674	94.3%	687	93.5%	Δ pp 0.8
Thiazides	180	25.2%	178	24.2%	Δ pp 1.0
Other diuretics	4	0.6%	1	0.1%	Δ pp 0.5
Vitamin K antagonists	257	35.9%	263	35.8%	Δ pp 0.1
Antiplatelet therapy	95	13.3%	120	16.3%	Δ pp − 3.0
NOACs	189	26.4%	194	26.4%	Δ pp 0.0
Lipid-lowering drugs	432	60.4%	432	58.8%	Δ pp 1.6
Insulin	162	22.7%	166	22.6%	Δ pp 0.1
Oral hypoglycaemic drugs	194	27.1%	178	24.2%	Δ pp 2.9
Ivabradine	21	2.9%	40	5.4%	Δ pp − 2.5
Calcium antagonists	157	22.0%	178	24.2%	Δ pp − 2.2
Nitrates	36	5.0%	47	6.4%	Δ pp − 1.4
Digitalis glycosides	110	15.4%	126	17.1%	Δ pp − 1.7
Antiarrhythmic drugs	90	12.6%	92	12.5%	Δ pp 0.1
Laboratory measurements					
	Median	IQR	Median	IQR	
Haemoglobin (mmol/L)	8	(7–9)	8	(8–9)	Δ median 0
Serum sodium (mmol/L)	140	(137–142)	140	(138–142)	Δ median 0
Potassium (mmol/L)	5	(4–5)	5	(4–5)	Δ median 0
Serum creatinine (μmol/L)	109	(87–143)	110	(88–149)	Δ median − 1
Estimated GFR (mL/min per 1.73 m ² of body surface area, Cockcroft-Gault)	62	(44–89)	62	(45–87)	Δ median 0
NT-proBNP (pg/mL)	1394	(622–3184)	1491	(594–3085)	Δ median − 97
MR-proADM (nmol/L)	1	(0.8–1.5)	1	(0.8–1.5)	Δ median 0

pp percentage points, SD standard deviation, IQR interquartile range

Hospital costs are the largest cost category from the perspective of statutory health insurance, and this was also observed in this study. Patients in the RPM group had an average hospital cost of € 8329 per patient year, and patients in the UC group had an average hospital cost of € 10,817 per patient year. Inferentially, the RPM group had a lower hospital cost by € 2488 per patient year ($p=0.058$) than the UC group. However, hospital costs were also lower when only hospital cases were considered. The resulting cost difference in this case was € 3002 ($p=0.010$), showing that the RPM group not only had lower costs due to more zero-cost cases but also had lower costs in the case of hospital treatment than the UC group. A large difference of € 1772 for the costs of unplanned CV hospitalizations was observed in favour of the RPM group. The costs of unplanned CV hospitalizations differed significantly ($p=0.029$) between the groups. Considering only the cases with unplanned CV hospitalizations, the mean difference of costs is notably higher (€ 4520) for the UC group ($p=0.001$). Regarding the costs of

unplanned HF hospitalizations, the mean difference between the groups amounted to € 964 for all cases, which significantly ($p=0.047$) favours the RPM group. Similarly, for cases of unplanned HF hospitalizations, a mean difference of € 523 in favour of the RPM group was observed, although this result was not statistically significant ($p=0.733$).

The costs of outpatient treatment were not significantly different in the RPM group compared to the UC group (€1346 vs. €1441, $p=0.147$).

Medication costs per patient year amounted to € 2701 in the RPM group and € 2789 in the UC group.

For inpatient and outpatient rehabilitation costs, a significant but rather small cost difference of € 86 ($p=0.001$) in favour of the RPM was observed. Considering only the cases with rehabilitation, it is apparent that the cost difference € 406 ($p=0.298$) was larger, but the proportion of patients with rehabilitation was low in both groups, with a slightly higher amount in the RPM group (RPM 6.1%; UC 8.9%).

Table 2 Health care costs and total costs (in €) of the intervention per patient year with confidence intervals and p values using gamma regression

	RPM group (n=715)				UC group (n = 735)				Mean difference (RPM minus UC)	p value
	n	Estimated mean	Asymptotic lower 95% CI	Asymptotic upper 95% CI	n	Estimated mean	Asymptotic lower 95% CI	Asymptotic upper 95% CI		
Hospital										
All cases	715	8328.92	6727.16	9930.67	735	10,816.99	8765.25	12,868.74	-2488.07	0.058
Only cases with costs	436	13,658.64	12,245.92	15,234.35	477	16,660.99	15,009.61	18,494.06	-3002.34	0.010
Unplanned CV hospitalisations										
All cases	715	3921.68	2990.70	4852.66	735	5693.63	4360.52	7026.74	-1771.95	0.029
Only cases with costs	232	12,086.19	10,512.60	13,895.33	252	16,606.40	14,526.12	18,984.60	-4520.21	0.001
Unplanned HF hospitalisations										
All cases	715	2256.25	1692.45	2820.06	735	3219.81	2426.25	4013.38	-963.56	0.047
Only cases with costs	130	12,409.34	10,350.95	14,877.06	183	12,931.99	11,098.80	15,067.97	-522.65	0.733
Outpatient										
All cases	708	1345.86	1257.22	1434.50	729	1441.11	1343.25	1538.96	-95.25	0.147
Only cases with costs	699	1363.18	1284.43	1446.75	725	1449.06	1366.82	1536.24	-85.88	0.151
Medication										
All cases	712	2700.64	2511.90	2889.38	732	2788.98	2596.75	2981.21	-88.34	0.520
Only cases with costs	708	2715.89	2547.24	2895.70	724	2819.79	2646.58	3004.34	-103.90	0.414
Rehabilitation										
All cases	701	107.84	81.80	133.88	716	193.42	147.21	239.62	-85.58	0.001
Only cases with costs	43	1757.86	1294.72	2386.66	64	2163.75	1684.02	2780.13	-405.89	0.298
Therapeutic appliances										
All cases	715	180.40	144.16	216.65	735	197.31	158.21	236.40	-16.90	0.534
Only cases with costs	277	465.64	409.88	528.98	294	493.24	435.80	558.25	-27.60	0.525
Health care products										
All cases	713	541.86	437.46	646.26	733	711.98	576.68	847.27	-170.12	0.048
Only cases with costs	375	1030.23	897.34	1182.81	414	1260.56	1105.30	1437.63	-230.33	0.039
Home nursing										
All cases	707	250.59	189.63	311.55	725	415.25	315.50	515.01	-164.67	0.004
Only cases with costs	82	2160.46	1611.86	2895.79	101	2980.70	2289.22	3881.05	-820.24	0.111

Table 2 (continued)

	RPM group (n=715)					UC group (n = 735)					Mean difference (RPM minus UC)	p value		
	n	Estimated mean	Asymptotic lower 95% CI	Asymptotic upper 95% CI	n	Estimated mean	Asymptotic lower 95% CI	Asymptotic upper 95% CI	n	Estimated mean			Asymptotic lower 95% CI	Asymptotic upper 95% CI
Transportation														
All cases	707	676.50	535.45	817.55	725	660.88	524.80	796.95	725	660.88	524.80	796.95	15.62	0.876
Only cases with costs	299	1599.60	1391.48	1838.84	322	1487.98	1300.96	1701.87	322	1487.98	1300.96	1701.87	111.62	0.465
Sickness leave payments														
All cases	703	488.56	363.75	613.38	725	296.29	221.76	370.83	725	296.29	221.76	370.83	192.27	0.006
Only cases with costs	41	8376.91	6251.18	11,225.48	28	7671.61	5383.44	10,932.34	28	7671.61	5383.44	10,932.34	705.30	0.706
Total health care costs	688	14,411.81	13,284.30	15,539.32	703	17,536.52	16,179.27	18,893.78	703	17,536.52	16,179.27	18,893.78	- 3124.72	0.001
Intervention costs	715	1366.37	1352.13	1380.62	735	-	-	-	735	-	-	-	1364.42	
Total costs (intervention costs + total health care costs)	688	15,778.72	14,649.68	16,994.77	703	17,536.52	16,179.27	18,893.78	703	17,536.52	16,179.27	18,893.78	- 1757.81	0.048

The costs of therapeutic appliances consist mainly of the cost of physiotherapy, occupational therapy, and speech therapy. Both groups had very similar costs of therapeutic appliances (RPM group: € 180; UC group: € 197; difference: €17, $p=0.534$). The same result was found when only cases that received therapeutic appliances were considered.

Another cost category is health care products, which include a wide range of different medical aids, such as visual, hearing, and orthopaedic aids, as well as technical products and devices. The costs of health care products amounted to € 542 in the RPM group and € 712 in the UC group (difference: € 170, $p=0.048$). When only the cost cases were compared, the cost difference was slightly higher at € 230 and remained significant ($p=0.039$).

The RPM group induced costs of € 251 for home nursing, while the UC group induced costs of € 415, for a difference of € 164 ($p=0.004$). Only 11.5% of the patients in the RPM group and 13.9% of patients in the UC group received home nursing. In these patients, a substantially higher but statistically insignificant cost difference of € 820 ($p=0.111$) in favour of the RPM group was observed.

Transport costs included the costs for ambulance services and patient transports. The cost amounted to € 676 in the RPM group and € 661 in the UC group. The cost difference was not statistically significant ($p=0.876$). Forty-two percent of the RPM group and 44% of the UC group used medical transportation services. In this subpopulation, the RPM group had a € 112 ($p=0.465$) higher cost than the UC group, which resulted from a higher proportion of expensive transport services (for example, by ambulance helicopter) in the RPM group.

The last cost category consisted of sickness leave payments, which were covered by statutory health insurance from the 7th week of the patient’s incapacity for work and were dependent on the individually earned income. In the RPM and UC group, sickness leave payments of € 489 and € 296 were found, respectively, which resulted in a mean difference of € 193 ($p=0.006$) in favour of the UC group. However, only a few patients received sickness leave payments (RPM group: 5.8%; UC group: 3.9%), because more than half of the participants were already retired.

Effectiveness

With regard to the effectiveness measure of this health economic analysis, an improvement in DAOH and QALY was observed. Compared to the UC group, patients in the RPM group experienced more days alive and out of hospital per patient year (RPM group mean DAOH of 339.08 (95% CI 334.66–343.5) vs. UC group mean DAOH of 332.25 (95% CI 327.35–337.14), mean DAOH difference 6.83, $p=0.045$). For the QALY values, a nonsignificant difference of 0.13 was found (RPM group mean QALY of 0.709 (95% CI

0.690–0.728) vs. UC group mean QALY of 0.696 (95% CI 0.677–0.715), $p=0.347$). These results are in line with the results of the Minnesota Living for Heart Failure Questionnaire already published by Koehler et al. [16].

Cost-effectiveness

After combining the cost and the effectiveness results, the overall treatment of the RPM group was associated with cost savings of € 1761 and superior clinical effectiveness relative to the UC group. Dividing the total cost by the total number of DAOH per group, the cost per DAOH was lower in the RPM group (€ 45) than the UC group (€ 50). The same applies to the cost per QALY, with € 22,741 for the RPM group and € 25,890 for the UC group. In light of this result, it is not indicated to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (see “Methods”).

These results proved to be robust in the sensitivity analyses. Weighting by individual study duration demonstrated that the mean differences in the total costs were comparable with the results of the base-case analysis and demonstrated the advantage of RPM. Furthermore, bootstrap analyses showed that the majority of resampled results were found within the lower down quadrant (89.5% for cost/DAOH, 76.4% for cost/QALY), thus showing lower total costs and superior effectiveness, particularly for the effect on DAOH (Fig. 2).

Discussion

Key results

From the statutory health insurance perspective, the RPM group had significantly lower health care costs per patient year than the UC group, even if the intervention costs were included. The present health economic analysis is also largely confirmed superior effectiveness with regard to primary clinical endpoints that were previously published [16].

Observed cost savings were mainly driven by significantly lower hospital costs in the RPM group, primarily as a result of the lower share of unplanned CV and HF-related hospitalizations in the RPM group compared to the UC group. This finding is consistent with the main clinical findings of TIM-HF2 reported by Koehler et al. [16] and the main objective of the trial, which was to reduce unplanned cardiovascular hospitalization and all-cause mortality. A relation can also be seen with regard to home nursing costs, which were significantly lower in the RPM group. Home nursing is often provided after discharge from the hospital to shorten hospital stays or even to avoid hospitalization. Since hospitalizations were less frequent

in the RPM group, it is conceivable that the costs and the utilization of home nursing were also lower due to the intervention. In contrast, we did not observe a meaningful effect of the intervention on outpatient costs, which can be explained by the fact that nearly all HF patients required regular outpatient monitoring and only very few patients without documented outpatient treatment were found in the insurance data. In addition, outpatient doctors' visits in Germany are remunerated with flat rates in many cases; therefore, possible differences in service utilization between the groups are not necessarily reflected in the costs. According to standard pharmacological therapy after a diagnosis of HF, we did not find differences in medication costs. Similarly, cost differences for therapeutic appliances were not observed.

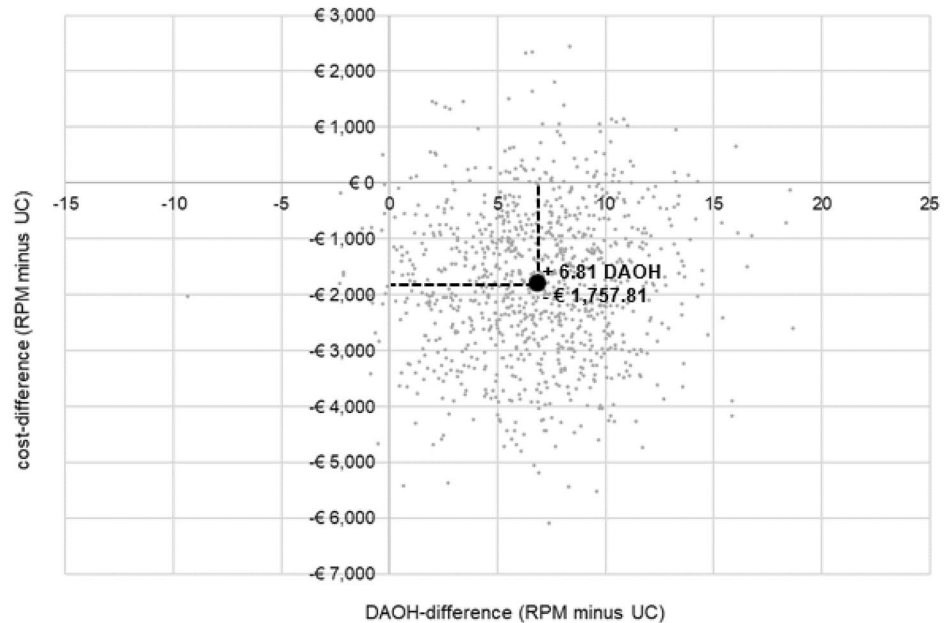
Our findings are mainly in line with the results of a previous study from Denmark [12] that demonstrated a reduction in total health care costs from the public payer perspective for a noninvasive telemonitoring intervention in HF. Studies such as Blum et al. [10], which found no cost saving effects of noninvasive telemedicine in HF, were mostly older and had a comparatively small number of participants. The scope and mode of intervention also varied between studies. In particular, it was notable that not all interventions provided a 24/7 accessibility. Especially, an emergency service was offered only in our study. The effect of this service was already investigated by Winkler et al. [23], who showed that the total number of unplanned cardiovascular hospitalizations can be reduced by 24/7 remote patient management due to a reduction in emergency visits following emergency calls to the TMC. For an invasive telemonitoring intervention, cost-effectiveness but no cost savings were observed, which might be the consequence of the high intervention costs and potentially associated complications of an implantable device [15]. However, when comparing our study with those already published, it must be considered that most of the studies originate from health care systems that are structurally different from the German system. Due to differences of reimbursement systems between the countries, comparability in terms of costs is therefore limited [24].

Strengths

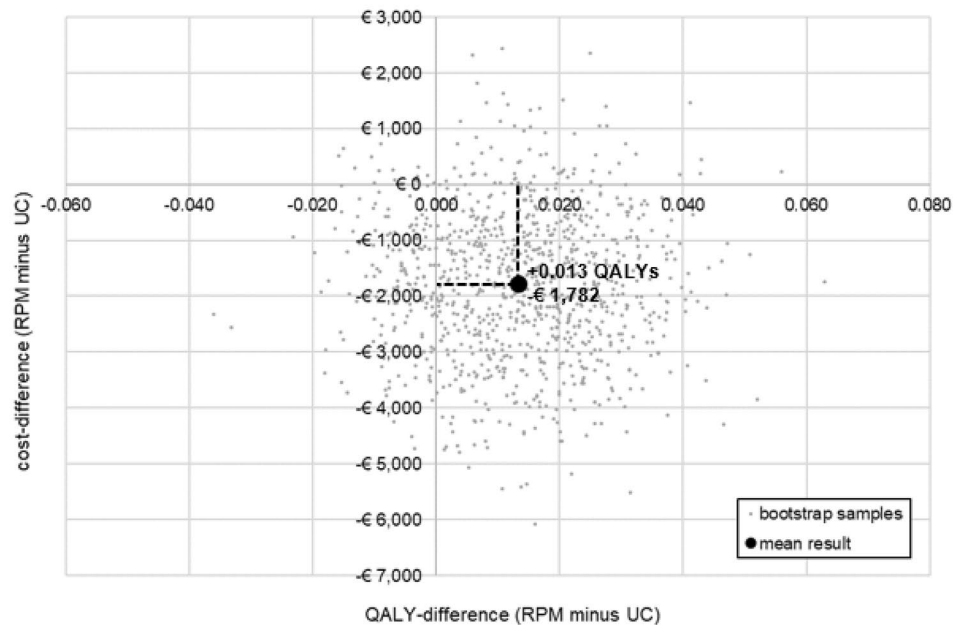
The present analysis has some valuable characteristics and strengths. One of the leading strengths is the fact that in addition to a large sample size in the TIM-HF2 trial, SHI claims data for cost analysis were obtained for 94.7% of participants from 48 different German statutory health insurances. Thus, biases due to specific characteristics in the population of one single statutory health insurance do not exist. Due to the nature of SHI claims data, cost information was highly complete, and only approximately 4% of our sample could not be included in the calculation of total

Fig. 2 Bootstrap-based sensitivity analyses

a Total cost differences compared to DAOH-differences



b Total cost differences compared to QALY-differences



costs caused by missing values in one or more cost categories. The almost complete availability of cost data for the study population could only be achieved, because the health economic analyses were planned during the initial study development phase and data deliveries were successively monitored. Another important strength of this study lies in the multicentre nature of the study, with participants from all over Germany, including both rural and urban regions.

Our findings can therefore be seen as applicable to Germany as a whole.

Limitations

Nevertheless, the analysis contains potential limitations. Health care costs from the perspective of statutory health

insurance depend on the administered prices of the reimbursement systems in Germany, and these prices are not comparable with market prices. For this reason, for many of the cost categories (e.g., medication costs and nursing home care costs), it was impossible to draw conclusions from the amount of costs to the quantity and scope of the utilized services.

Therefore, the transferability of our findings to other health care systems is limited, as national health systems differ structurally in many aspects by country. Furthermore, 5.3% of the study population had private health insurance and was therefore excluded from the analysis due to different reimbursement systems between private and statutory health insurance. Consequently, it is not possible to draw conclusions about the costs of the entire study population.

Even though completed data were received for health care utilization periods that overlapped the study period from most statutory health insurance but not all, it is possible that certain cost parameters (e.g., hospitalization) may be slightly underestimated. However, since the study participants were randomly distributed with respect to their statutory health insurance company, the results are not expected to be biased. The value of the QALY calculation was reduced, since quality of life (EQ-5D) was only assessed at two measurement points (beginning and follow-up). Although the study also used the Minnesota Living for Heart Failure Questionnaire to measure the disease-specific quality of life, in further studies, a larger number of measurement points and a more specific generic questionnaire would be useful to more accurately determine the overall quality of life. Since the underlying TIM-HF2 trial was performed to identify the primary clinical outcome and the present secondary analysis was not adjusted for multiple testing, the reader should keep in mind that the significant results for secondary outcomes presented are only explorative and used to generate hypotheses.

Outlook

Remote patient management for heart failure patients with noninvasive devices was published as a medical service in the Federal Gazette on March 30, 2021, and the procedures, costs, and quality standards will be defined by the Federal Joint committee (G-BA). In the future, technological progress (e.g., application of artificial intelligence) and interventions offered to a larger population could realize economies of scale, which might lead to a reduction in intervention costs and thus have an even higher potential for cost savings and associated cost-effectiveness of RPM. However, costs are driven by personnel costs, and relevant cost savings could especially be achieved by the integration of artificial intelligence in the prioritisation of a high number of patients or networking of telemedical centers for higher workloads outside business hours [25, 26].

Conclusion

In Germany, additional noninvasive telemedical interventional management in patients with heart failure was associated with overall cost savings for statutory health insurance and superior effectiveness in terms of lower mortality and a higher number of days without hospitalization due to CV and HF. According to these results, the investigated noninvasive telemedical interventional management was found to be cost-effective. These health economic results are robust, particularly due to the high level of completeness of the underlying cost data provided by participating statutory health insurance funds for the study participants.

Acknowledgements We especially thank all patients involved in this trial and the study committee members, study coordinators, and the physicians, (study) nurses, and staff at the investigated sites. Furthermore, we are grateful for the statutory health insurance funds that supported our health claims data analysis (in alphabetical order): AOK Baden-Württemberg, AOK Bayern, AOK Hessen, AOK—Die Gesundheitskasse für Niedersachsen (Dr. Jona Theodor Stahmeyer), AOK Nordost—Die Gesundheitskasse, AOK NordWest—Die Gesundheitskasse, AOK Rheinland/Hamburg (Dr. Christian G.G. Sorg), AOK Sachsen-Anhalt—Die Gesundheitskasse, Audi BKK, Bahn-BKK, BARMER, BIG direkt gesund (Norman Klinger), BKK24 (Sandy Battermann), BKK BMW, BKK Deutsche Bank AG (Thomas Enzmann), BKK Gildemeister Seidensticker (Marco Eltner), BKK Linde, BKK Mahle, BKK Pfalz (Michael Mülbart), BKK ProVita, BKK VBU, BKK ZF & Partner (Bernd Bleuel), Bosch BKK (Bereich Versorgungsmanagement), Daimler BKK, DAK-Gesundheit, Debeka BKK, Heimat Krankenkasse, HEK—Hanseatische Krankenkasse, IKK – Die Innovationskasse, IKK Brandenburg und Berlin, IKK classic, IKK gesund plus, Kaufmännische Krankenkasse—KKH, KNAPPSCHAFT, mhplus Betriebskrankenkasse (Stefan Montag), Mobil Betriebskrankenkasse, Novitas BKK, pronova BKK, R+V Betriebskrankenkasse, Salus BKK, SBK (Siemens-Betriebskrankenkasse), SECURVITA BKK, Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau, Techniker Krankenkasse (PD Dr. Udo Schneider), VIACTIV Krankenkasse, vivida bkk, and all other supporting statutory health insurance funds. We thank the native English-speaking editors at American Journal Experts for editing for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style (certificate verification code: A75E-B870-BB12-0EE4-8084).

Author contributions HS: data preparation and plausibility check, statistical analysis, analysis and interpretation of the data, and drafting the manuscript. SP: acquisition of data, interpretation of the data, obtaining funding, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. FK: conception and design of the research, acquisition of data, interpretation of the data, obtaining funding and supervising the clinical trial as principal investigator, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. KK: conception and design of the research and critical revision of the manuscript for important intellectual content. MD: critical revision of the manuscript for important intellectual content. SS: critical revision of the manuscript for important intellectual content. BW: conception and design of the research, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. CJW: compilation and provision of AOK Nordost claims data for health economic analysis and analysis of inpatient stays, and critical revision of manuscript for important intellectual content. SL: compilation and provision of AOK Nordost claims data for health economic analysis and inpatient stays, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. HR: critical revision of the

manuscript for important intellectual content. SW-R: critical revision of the manuscript for important intellectual content. HR: critical revision of the manuscript for important intellectual content. FM-R: conception and design of the research, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. SNW: conception and design of the research, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. TR: conception and design of the research, analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding The study was funded through a research grant of the German Federal Ministry Education and Research (13KQ0904A; 13KQ0904B. 13KQ1104A). The study (data collection, interpretation, and writing) and decision to submission was conducted independently from the funding sources. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Availability of data and materials To fulfil the legal requirements to obtain health claims data in Germany, researchers must obtain permission for a specific research question from the German Federal Office for Social Security. Additionally, researchers must conclude a contract with statutory health insurance regarding data access. Moreover, a request has to be approved by the data protection officer at both the statutory health insurance and the research institute as well as the local ethics committee.

Code availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest Hanna Sydow has nothing to declare. Sandra Prescher has nothing to declare. Friedrich Koehler reports grants from the German Federal Ministry of Education and Research and grants from the Federal Ministry of Economic Affairs and Energy for conducting the clinical trials. He reports personal fees for advisory boards from Abbott and Sanofi-Aventis. He received fees for lectures from Boston Scientific, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Novartis, Linde/Saúde, Roche Pharma AG, Amgen GmbH, and Astra Zeneca outside the submitted work. Kerstin Koehler has nothing to declare. Marc Dorenkamp has nothing to declare. Sebastian Spethmann reports personal fees for lectures from Pfizer, Novartis, Berlin Chemie AG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, BAYER VITAL GmbH and Astra Zeneca outside the submitted work. Furthermore, he is a member of the Commission Digital Health of the German Association for Internal Medicine (DGIM). Benjamin Westerhoff has nothing to declare. Christoph J. Wagner has nothing to declare. Sebastian Liersch has nothing to declare. Herbert Rebscher has nothing to declare. Stefanie Wobbe-Ribinski has nothing to declare. Heike Rindfleisch has nothing to declare. Falk Müller-Riemenschneider has no conflicts of interest to declare. Stefan N. Willich has no conflicts of interest to declare. Thomas Reinhold has nothing to declare.

Ethics approval Written approval from the appropriate ethics committees was obtained.

Consent to participate All patients provided written informed consent at the start of the TIM-HF2 trial to receive health cost claim data from their statutory health insurance.

Consent for publication Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source,

provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Störk S, Handrock R, Jacob J et al (2017) Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 106(11):913–922. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7> [published Online First: 2017/07/28]
2. Holstiege J, Akmatov MK, Störk S et al (2019) Higher prevalence of heart failure in rural regions: a population-based study covering 87% of German inhabitants. *Clin Res Cardiol* 108(10):1102–1106. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01444-8> [published Online First: 2019/02/25]
3. Deutscher Herzbericht, Deutsche Herzstiftung e.V., Frankfurt am Main, 2019
4. Statistisches Bundesamt, Krankheitskosten. Wiesbaden, 2015
5. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al (2019) Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 21(10):1169–1186. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531> (published Online First: 2019/05/28)
6. Gensini GF, Alderighi C, Rasoini R et al (2017) Value of telemonitoring and telemedicine in heart failure management. *Card Fail Rev* 3(2):116–121. <https://doi.org/10.15420/cfr.2017:6:2> (published Online First: 2018/02/02)
7. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA et al (2017) Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail* 19(3):304–306. <https://doi.org/10.1002/ejhf.759> (published Online First: 2017/03/03)
8. Diedrich L, Dockweiler C, Kupitz A et al (2018) Telemonitoring in heart failure: update on health-related and economic implications. *Herz* 43(4):298–309. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4579-9> (published online First: 2017/06/09)
9. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R et al (2017) Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart* 103(4):255–257. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309191> (published Online First: 2016/11/20)
10. Blum K, Gottlieb SS (2014) The effect of a randomized trial of home telemonitoring on medical costs, 30-day readmissions, mortality, and health-related quality of life in a cohort of community-dwelling heart failure patients. *J Card Fail* 20(7):513–521. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.04.016> (published Online First: 2014/04/29)
11. Villani A, Malfatto G, Compare A et al (2014) Clinical and psychological telemonitoring and telecare of high risk heart failure patients. *J Telemed Telecare* 20(8):468–475. <https://doi.org/10.1177/1357633x14555644> (published Online First: 2014/10/24)
12. Vestergaard AS, Hansen L, Sørensen SS et al (2020) Is telehealthcare for heart failure patients cost-effective? An economic evaluation alongside the Danish TeleCare North heart failure trial. *BMJ Open* 10(1):e031670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031670> (published Online First: 2020/01/30)
13. Isaranuwatthai W, Redwood O, Schauer A et al (2018) A remote patient monitoring intervention for patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure:

- pre-post economic analysis of the smart program. *JMIR Cardio* 2(2):e10319. <https://doi.org/10.2196/10319> (**published Online First: 2019/11/24**)
14. Voeller H, Bindl D, Nagels K et al (2017) Remote telemonitoring in chronic heart failure does not reduce healthcare cost but improves quality of life: Endpoints of the CARDIOBBEAT trial. *J Am Coll Cardiol* 69:672–772. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)34061-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)34061-5)
 15. Cowie MR, Simon M, Klein L et al (2017) The cost-effectiveness of real-time pulmonary artery pressure monitoring in heart failure patients: a European perspective. *Eur J Heart Fail* 19(5):661–669. <https://doi.org/10.1002/ejhf.747> (**published Online First: 2017/02/09**)
 16. Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al (2018) Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 392(10152):1047–1057. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31880-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31880-4) (**published Online First: 2018/08/30**)
 17. Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al (2018) Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 20(10):1485–1493. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1300> (**published Online First: 2018/09/20**)
 18. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS et al (2010) A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 8:13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-13> (**published Online First: 2010/01/30**)
 19. Richardson G, Manca A (2004) Calculation of quality adjusted life years in the published literature: a review of methodology and transparency. *Health Econ* 13(12):1203–1210. <https://doi.org/10.1002/hec.901> (**published Online First: 2004/09/24**)
 20. Gregori D, Petrinco M, Bo S et al (2011) Regression models for analyzing costs and their determinants in health care: an introductory review. *Int J Qual Health Care* 23(3):331–341. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzr010> (**published Online First: 2011/04/21**)
 21. Mihaylova B, Briggs A, O'Hagan A et al (2011) Review of statistical methods for analysing healthcare resources and costs. *Health Econ* 20(8):897–916. <https://doi.org/10.1002/hec.1653> (**published Online First: 2010/08/28**)
 22. Streiner DL, Norman GR (2011) Correction for multiple testing: is there a resolution? *Chest* 140(1):16–18. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0523> (**published Online First: 2011/07/07**)
 23. Winkler S, Koehler K, Prescher S et al (2021) Is 24/7 remote patient management in heart failure necessary? Results of the telemedical emergency service used in the TIM-HF and in the TIM-HF2 trials. *ESC Heart Fail*. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13413>
 24. Reinhold T, Brüggjenjürgen B, Schlender M et al (2010) Economic analysis based on multinational studies: methods for adapting findings to national contexts. *J Public Health* 18(4):327–335
 25. Gontarska K, Wrazen W, Beilharz J et al. (2021) Predicting medical interventions from vital parameters: towards a decision support system for remote patient monitoring. In: International Conference on Artificial Intelligence in Medicine, pp 293–97
 26. Hiddemann M, Prescher S, Koehler K, Koehler F (2021) Telemedizin bei Herzinsuffizienz—translation von klinischen Studien in die Regelversorgung. *Aktuelle Kardiologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1506-5821>

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:1000–1007
<https://doi.org/10.1007/s00103-023-03735-y>
Eingegangen: 27. Dezember 2022
Angenommen: 9. Juni 2023
Online publiziert: 30. Juni 2023
© Der/die Autor(en) 2023



Hanna Winkler¹ · Friedrich Koehler² · Thomas Reinhold¹ · Stefan N. Willich¹ · Sandra Prescher²

¹ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² CharitéCentrum 11 (CC 11) für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Arbeitsbereich kardiovaskuläre Telemedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Nutzung von Routinedaten unterschiedlicher gesetzlicher Krankenkassen: Ein Erfahrungsbericht aus der TIM-HF2-Studie zur Datenerschließung, -validierung und -aufbereitung

Hintergrund

Die Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) ist im deutschen Gesundheitswesen seit vielen Jahren eine in der Versorgungsforschung bewährte Methode, um Maßnahmen und Interventionen unter Alltagsbedingungen zu evaluieren. Der technische Fortschritt in der Datenverarbeitung hat nicht nur die Verwendung von Routinedaten der GKV erleichtert, sondern auch die Verknüpfung mit anderen Datenquellen wie Primär- oder Sekundärdaten anderer Dateneigner vereinfacht.

Viele Evaluationsstudien, insbesondere auch im Rahmen deutscher Innovationsfondsprojekte des Gemeinsamen Bundesausschusses, nutzen heute GKV-Routinedaten zumeist von einer einzigen oder einer geringen Zahl von Krankenkassen. Diese geringe Anzahl und die Tatsache, dass die teilnehmenden Krankenkassen im Vorfeld der Studiendurchführung bereits bekannt sind, ermöglicht dezidierte Absprachen zur Datenbereitstellung bereits in der Phase der Studienplanung. Erfahrun-

gen zur Nutzung von Routinedaten mit vielen unterschiedlichen Krankenkassen im Rahmen einer Evaluationsstudie sind bisher nur von March et al. (2020) [1] publiziert worden. In deren Arbeit werden Herausforderungen bei der Datennutzung von 71 Krankenkassen im Rahmen der EVA64-Studie beschrieben, einer sekundärdatenbasierten kontrollierten Kohortenstudie zur Evaluierung von Modellvorhaben zur sektorübergreifenden Versorgung in der Psychiatrie.

Da eine vergleichbare Veröffentlichung zur Verwendung von GKV-Routinedaten im Kontext einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie, bei der die Rekrutierung der Teilnehmenden unabhängig von der Krankenkassenzugehörigkeit stattfand, bisher nicht bekannt ist [1], soll der vorliegende Artikel als Erfahrungsbericht dienen. Die Herausforderungen bei der Datenakquise und -bereitstellung durch die verschiedenen Krankenkassen sowie bei der Datenprüfung, -aufbereitung und -verknüpfung mit den Primärdaten zu einem auswertbaren Gesamtdatensatz sollen beschrieben und diskutiert werden. Grundlage für diesen Artikel

sind die Erfahrungen einer gesundheitsökonomischen Analyse im Rahmen der klinischen Studie „TIM-HF2“ (Telemedical Interventional Management in Heart Failure 2).

Methodik

Studiendesign

In der randomisiert-kontrollierten, multizentrischen klinischen Studie „TIM-HF2“ (NCT01878630, DRKS00010239) wurde die Wirksamkeit einer telemedizinischen Mitbetreuung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht, die zwischen 2013 und 2018 in teilnehmenden kardiologischen und hausärztlichen Studienzentren bundesweit rekrutiert und ein Jahr nachverfolgt wurden. Die Interessierten wurden sowohl über die Inhalte und den Ablauf der Studie als auch über die Erhebung, Verarbeitung und Auswertung der Primär- und Sekundärdaten aufgeklärt und erhielten eine Studieninformation. Nach Einholung der schriftlichen Einwilligungserklärung fand zu Studieneinschluss eine 1:1-Randomisierung in die

Telemedizin-Gruppe oder die Kontrollgruppe statt. Die Haupthypothese der Studie war, dass durch die nicht-invasive telemedizinische Betreuung ungeplante kardiovaskuläre stationäre Aufenthalte vermieden und die Lebenserwartung sowie die Lebensqualität der Teilnehmenden gesteigert werden können. Die Teilnehmenden der Telemedizin-Gruppe erhielten Messgeräte zur täglichen Anwendung. Die erhobenen Studiendaten wurden verschlüsselt und automatisch an das Zentrum für kardiovaskuläre Telemedizin der Charité übermittelt und dort in einer elektronischen Patientenakte gesichert. Die Behandlung von Teilnehmenden der Kontrollgruppe erfolgte allein im Rahmen der Routineversorgung gemäß den aktuell gültigen Behandlungsleitlinien. Das komplette Studiendesign ist beschrieben bei Koehler et al. [2]. Basierend auf den klinischen Primärdaten der Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der telemedizinischen Mitbetreuung mit einer Reduktion der verlorenen Lebensstage durch ungeplante, kardiovaskuläre Klinikeinweisungen und Tod assoziiert war [3]. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser klinischen Studie wurde das Konzept der nicht-invasiven telemedizinischen Mitbetreuung zum 01.01.2022 in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen und ist damit Teil der Regelversorgung.

Im Rahmen der Studie wurde eine zusätzliche gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt, bei der die Kosten sowie die Kosteneffektivität der zusätzlichen Nutzung der telemedizinischen Versorgung im Vergleich zu alleinigen herkömmlichen Betreuungsansätzen bestimmt werden sollten. Die Versorgungskosten und die Tage, die die Teilnehmenden lebend und außerhalb des Krankenhauses verbrachten, wurden auf Basis der GKV-Routinedaten ermittelt. Zu diesem Zweck wurden die GKV-Routinedaten und die Primärdaten der Studie auf Teilnehmendenebene verknüpft. Die Intervention erwies sich aus GKV-Perspektive gegenüber der alleinigen Standardbehandlung als kosteneffektiv, da ein überlegener klinischer Outcome mit gleichzeitiger Kostenersparnis einherging [4].

Akquise der datenliefernden Krankenkassen

Da die Teilnehmenden über die hausärztlichen und kardiologischen Studienzentren deutschlandweit und ohne Berücksichtigung ihrer Krankenkassenzugehörigkeit rekrutiert wurden, ergab sich eine Vielzahl an potenziellen Datenlieferanten. Bei der Studienplanung war es somit vorab nicht möglich, mit allen Krankenkassen zielgerichtet die Datensatzbeschreibung für die Lieferung der Routinedaten abzustimmen. Die final zu berücksichtigenden Krankenkassen standen erst mit Abschluss der Rekrutierung fest. Da jedoch die Teilnahme von Versicherten großer Krankenkassen zu erwarten war, wurde im Rahmen der Studienplanung mit 2 als assoziierte Projektpartner beteiligten mitgliederstarken Krankenkassen eine Datensatzbeschreibung für die gesundheitsökonomische Analyse erarbeitet.

Für die Evaluation der klinischen Effektseite wurden die Anzahl und der Zeitraum der Hospitalisierungen zur Bestimmung des primären Endpunktes benötigt. Nach den Erfahrungen aus der Vorgängerstudie TIM-HF-Studie [5] wird ein Drittel der Hospitalisierungen von den Prüfbüros nicht ausreichend in der Studiendokumentation berichtet. Aus diesem Grund wurde in der TIM-HF2-Studie auf die Angabe zu den Krankenhausaufenthalten in den Routinedaten der Krankenkassen zurückgegriffen. Hierzu wurden im Laufe der Studie alle gesetzlichen Krankenkassen, bei denen Studienteilnehmende versichert waren, um Kooperation gebeten. Zum Teil wurde auf Strategien wie Unterstützungsschreiben von politischen Entscheidungsträgern gesetzt, da eine finanzielle Kompensation nicht vorgesehen war. Mit jeder einzelnen Krankenkasse wurde ein Kooperationsvertrag geschlossen. Zum Zweck der rechtskonformen Übermittlung der Routinedaten musste neben der Einwilligung der Patientinnen und Patienten in die Studienteilnahme, die bei Einschluss erfolgte, nachträglich eine zusätzliche Einwilligung zur Übermittlung der Kassendaten der Studienteilnehmenden eingeholt werden.

Zur Nutzung der Kassendaten musste für jede teilnehmende Krankenkasse ein Antrag auf Sozialdatenaustausch nach §75 SGB X bei den zuständigen Aufsichtsbehörden gestellt werden – dies betraf 9 Landesbehörden sowie für bundesmittelbare Krankenkassen das Bundesamt für soziale Sicherung (vormals Bundesversicherungsamt). Soweit möglich wurden die beteiligten Krankenkassen seitens der Studienleitung über den gesamten Prozess von der Antragstellung bis zur Genehmigung unterstützt. Privatversicherte Studienteilnehmende wurden in der gesundheitsökonomischen Analyse nicht berücksichtigt, weil die Versorgungskosten aufgrund der unterschiedlichen Vergütungsstrukturen systematisch von denen der gesetzlich Versicherten abweichen und nur eingeschränkt vergleichbar sind.

Datenanforderung der GKV-Routinedaten

Nach Abschluss der Studie wurden alle gesetzlichen Krankenkassen, die mindestens einen Studienteilnehmenden versichert hatten, gebeten, die erbrachten Leistungen über den individuellen Studienzeitraum aus den folgenden Versorgungsbereichen zu selektieren: ambulante und stationäre Behandlungen, Arzneimittelverordnungen, Hilfsmittel- und Heilmittelverordnungen, Verordnungen zur häuslichen Krankenpflege, Leistungen zur Rehabilitation nach SGB V, Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld sowie Fahrkosten. Eine detaillierte Beschreibung der Variablen dieser einzelnen Leistungsbereiche findet sich unter anderem bei Neubauer et al. [6].

Alle Leistungen, die nicht tagesgenau, sondern nur quartalsgenau dokumentiert werden oder die den Studienzeitraum überlappende Zeiträume betreffen (wie zum Beispiel stationäre Aufenthalte, die während des Studienzeitraums begannen, aber nach Ablauf des Studienzeitraums endeten), sollten mitgeliefert werden, wenn mindestens ein Tag des Leistungszeitraums im Studienzeitraum lag.

Da der Aufwand für die Datenselektion und -übermittlung bei den beteiligten Krankenkassen möglichst gering ge-

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:1000–1007 <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03735-y>
© Der/die Autor(en) 2023

H. Winkler · F. Koehler · T. Reinhold · S. N. Willich · S. Prescher

Nutzung von Routinedaten unterschiedlicher gesetzlicher Krankenkassen: Ein Erfahrungsbericht aus der TIM-HF2-Studie zur Datenerschließung, -validierung und -aufbereitung

Zusammenfassung

Hintergrund. Im Rahmen der randomisierten, kontrollierten und klinischen Studie „TIM-HF2“ wurde der Nutzen von Telemonitoring bei chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Die gesundheitsökonomische Evaluation dieser Intervention basierte auf Routinedaten von gesetzlichen Krankenkassen. Da die Teilnehmenden unabhängig von ihrer Krankenkassenzugehörigkeit rekrutiert wurden, ergab sich eine Vielzahl von potenziellen datenliefernden Krankenkassen. Daraus resultierten sowohl organisatorische als auch methodische Herausforderungen von der Mitwirkung der Datengeber bis hin zur Datenaufbereitung.

Methode. Von der Studienplanung über die Datenakquise bis hin zur Datenprüfung

und -aufbereitung wird die konkrete Vorgehensweise in der TIM-HF2-Studie beschrieben. Es werden mögliche Probleme für die Datenvollständigkeit und Datenqualität identifiziert und erfolgte Lösungsansätze dargestellt.

Ergebnisse. Insgesamt waren die Teilnehmenden bei 49 unterschiedlichen gesetzlichen Krankenkassen versichert, die für insgesamt 1450 Teilnehmende Routinedaten lieferten. Etwa die Hälfte aller initialen Datenlieferungen erfolgte korrekt. Die häufigsten Probleme in der Datenaufbereitung traten bei der maschinellen Lesbarkeit der Daten auf. Erfolgsfaktoren für eine hohe Datenvollständigkeit waren die engmaschige Kommunikation mit den datenliefernden

Krankenkassen sowie ein hoher zeitlicher und personeller Einsatz für intensive Datenprüfung und -aufbereitung.

Diskussion. Basierend auf den Erfahrungen der TIM-HF2-Studie ist eine große Heterogenität in der Vorhaltung und Übermittlung von Routinedaten erkennbar. Für einen effizienteren Datenzugang, zur Verbesserung der Datenqualität und zur schnelleren Nutzbarkeit für Forschungszwecke wäre eine allgemeingültige Datenbeschreibung wünschenswert.

Schlüsselwörter

Routinedaten · Gesetzliche Krankenversicherung · Gesundheitsökonomische Evaluation · Herzinsuffizienz · Telemedizin

Utilization of routine data from different statutory health insurance funds: a practical report of experience from the TIM-HF2 study about data acquisition, validation, and processing

Abstract

Background. The randomized controlled clinical trial “TIM-HF2” investigated the benefit of telemonitoring in chronic heart failure. The health economic evaluation of this intervention was based on routine data from statutory health insurance (SHI) funds. Since participants were recruited independently of their SHI affiliation, there was a large number of potential data-providing SHI funds. This resulted in both organizational and methodological challenges, from participation of the data providers to data preparation.

Method. The procedures are described from study planning and data acquisition to data

review and processing in the TIM-HF2 trial.

Based on the identification of potential problems for data completeness and data quality, possible solutions have been derived.

Results. In total, participants were insured with 49 different SHI funds, which provided routine data for a total of 1450 participants. About half of all initial data deliveries were correct. The most common problems in data preparation occurred in the machine readability of the data. Success factors for a high level of data completeness were close communication with the SHI funds and a high

level of time and personnel commitment to intensive data checking and preparation.

Discussion. Based on the experience of the TIM-HF2 trial, a high heterogeneity has been detected in data management and transmission of routine data. Universally applicable data descriptions are desired to improve data access, quality, and usability for research purposes.

Keywords

Routine data · Statutory health insurance · Health economic evaluation · Heart failure · Telemedicine

halten werden sollte, beschränkten sich die Vorgaben für die Datenlieferung auf die festgelegten notwendigen Variablen, die damit verbundene Tabellenstruktur sowie die Pseudonymisierung der Daten. Die beteiligten Krankenkassen wurden gebeten die Daten nach Studienende an die Studienleitung zu übermitteln. Die Pseudonymisierung fand über die zu Studienbeginn generierten Studien-IDs statt, um die Verknüpfbarkeit mit den Primärdaten zu gewährleisten.

Datenprüf- und Aufbereitungsprozesse

Das Vorgehen bei der Datenprüfung und -aufbereitung orientierte sich an den Leitlinien und Empfehlungen „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ [7]. Nach erfolgter Datenlieferung der einzelnen Krankenkassen wurde zunächst eine Bewertung der Daten basierend auf nachfolgenden Kriterien vorgenommen: maschinelle Lesbarkeit, Einhaltung allgemeiner datenschutzrechtlicher Vorgaben, Verknüpfbarkeit mit Primärdaten,

Vollständigkeit der Daten, Verknüpfbarkeit der einzelnen Datentabellen und Plausibilität der Daten.

Der Prozess der Datenprüfung und -aufbereitung erfolgte in 5 Schritten:

1. **Formale Prüfung:** Zunächst wurde geklärt, ob die gelieferten Routinedaten den datenschutzrechtlichen Vorgaben entsprechen, den richtigen Studienteilnehmenden zugeordnet werden konnten und die korrekten individuellen Studienzeiträume abgedeckt waren. Damit in Verbindung stand die Prüfung der korrekten

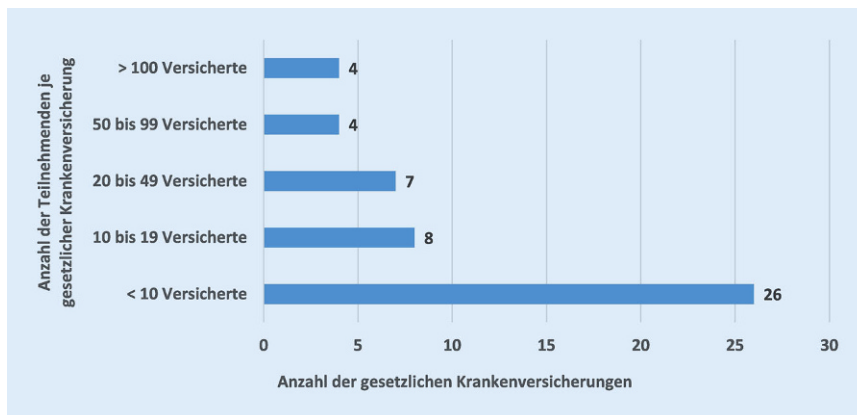


Abb. 1 ▲ Verteilung der Krankenkassen ($n = 49$) nach Anzahl der studienteilnehmenden Versicherten. (Quelle: eigene Abbildung)

- Pseudonymisierung und die Beurteilung der Maschinenlesbarkeit.
- Verknüpfbarkeit:** Es wurde überprüft, ob die übermittelten Routinedaten mit den Primärdaten verknüpfbar waren und hinsichtlich der Angaben in den Stammdaten (Alter, Geschlecht) übereinstimmten. Die Verknüpfbarkeit beider Datenquellen war für die geplante Kosteneffektivitätsanalyse essenziell.
 - Vollständigkeit:** Nun wurde untersucht, ob Daten für alle Leistungsbeiriche und für alle Versicherten und für den kompletten Studienzeitraum entsprechend der Datensatzbeschreibung geliefert wurden.
 - Übertragbarkeit:** Diese Prüfung umfasste die Beurteilung der Übertragbarkeit und die Aufbereitung der Daten in eine einheitliche vorab definierte Datensatzstruktur. Es wurde untersucht, ob bei der Lieferung von Untertabellen für einen Leistungsbereich entsprechende Schlüssel für die Verknüpfung der Tabellen vorlagen. Bei abweichender Variablenanzahl wurde zusätzlich geprüft, ob der Inhalt einer Variable auf mehrere Variablen verteilt wurde oder umgekehrt.
 - Plausibilität:** Es war zu prüfen, ob die Kodierung der Variablen eindeutig war und ob die gängigen Klassifizierungssysteme (ICD-10, EBM-GOP, DRG) eingehalten wurden. Darüber hinaus wurde die Validität der Leistungszeiträume geprüft und die Kosten als zentraler Para-

meter hinsichtlich Auffälligkeiten analysiert.

Ziel dieses Vorgehens war es, häufig auftretende Probleme zu identifizieren und auf dieser Grundlage Lösungsansätze für die Datenaufbereitung abzuleiten, die im Spannungsfeld zwischen optimaler Datenqualität und verfügbarem Zeit- und Ressourcenaufwand angemessen erschienen. Diese Lösungsansätze sind anschließend in den Prozess der Datenaufbereitung eingeflossen. Der Prozess der Datenaufbereitung fand in Tranchen statt, da seit Studienende bis zur Erlangung aller Datenlieferungen bis zu 3 Jahre vergingen.

Ergebnisse

Von den insgesamt 1538 Studienteilnehmenden waren 95 % gesetzlich krankenversichert. Diese verteilten sich auf 49 unterschiedliche gesetzliche Krankenkassen. Insgesamt konnte von allen gesetzlichen Krankenkassen eine Routinedatenlieferung für die bei ihnen versicherten Studienteilnehmenden realisiert werden, sodass finale Datenlieferungen für 1450 Teilnehmende der Studie vorlagen. Die gesetzlich krankenversicherten Studienteilnehmenden verteilten sich – im Sinne der Randomisierung auf Individualebene – nahezu paritätisch auf die beiden Gruppen ($n = 715$ Telemedizin-Gruppe 93,5 %, $n = 735$ Kontrollgruppe 95,1 %). Bezogen auf alle gesetzlichen Versicherten konnten für 99,2 % der Teilnehmenden Routinedaten geliefert

werden. Für die fehlenden 11 Teilnehmenden (0,8 %) war aus rechtlichen Gründen (z.B. fehlende Einwilligung der Teilnehmenden zur Datenübermittlung) die Lieferung der Routinedaten nicht möglich. Bei der Verteilung der teilnehmenden Versicherten je Krankenkasse fiel auf, dass mehr als die Hälfte der datenliefernden Krankenkassen weniger als 10 Studienteilnehmende versichert hatten (■ **Abb. 1**).

Erfahrungen aus dem Prozess der Datenakquise

Im Hinblick auf die Datenakquise zeigte sich, dass die einzelnen Krankenkassen zum Teil sehr unterschiedliche rechtliche Anforderungen hatten. So war es im Projekt nicht möglich, eine Standardversion für einen Kooperationsvertrag zu schaffen, der von allen Krankenkassen akzeptiert werden konnte. Deshalb waren mehrere krankenkassenindividuelle Anpassungen notwendig. Eine weitere Herausforderung waren die wechselnden Zuständigkeiten innerhalb der Krankenkassen über den langen Zeitraum der Datenerhebung.

Nur durch den regelmäßigen Kontakt mit allen beteiligten Krankenkassen, der schon während des gesamten Studienzeitraums bezüglich der Akquise der Daten zur Bestimmung der Hospitalisierungen erforderlich war, konnten strukturelle oder personelle Veränderungen bei den Krankenkassen schneller nachvollzogen werden und neue Ansprechpersonen identifiziert werden.

Erfahrungen aus dem Prozess der Datenprüfung und -aufbereitung

Bei der initialen Datenlieferung erfolgten die Übermittlungen bei 23 der 49 Krankenkassen (46,9 %) vollständig und korrekt gemäß der Datensatzbeschreibung, sodass die Daten ohne weitere Nachforderungen bei der Krankenkasse oder weitere Aufbereitungsarbeiten in die Analysedatenbank übernommen werden konnten.

Die 3 häufigsten Probleme, die sich im Rahmen der Prüfprozesse manifestierten, waren, wie in ■ **Tab. 1** dargestellt, (1) die Übermittlung der Daten in nicht-

Tab. 1 Die häufigsten Probleme bei den initialen Datenlieferungen (Mehrfachnennungen möglich). (Quelle: eigene Darstellung)

Problembezeichnung	Anzahl und Anteil der betroffenen Krankenkassen (n = 49); n (%)	Anzahl und Anteil der betroffenen Studienteilnehmenden (n = 1450); n (%)
Lieferung in nicht-maschinenlesbarem Datenformat oder ohne Datenbankstruktur	17 (35)	91 (7)
Fehlende Datentabellen für einzelne Leistungsbereiche (insgesamt)	11 (22)	256 (18)
<i>Nach Leistungsbereich</i>		
Häusliche Krankenpflege nach SGB V	6	
Rehabilitation nach SGB V	5	
Stationäre Behandlungen	2	
Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld	2	
Ambulante Behandlungen	1	
Arzneimittelverordnungen	1	
Fahrkosten	1	
Fehlerhafte oder fehlende Variablen	8 (16)	175 (13)

maschinenlesbaren Datenformaten oder ohne vorhandene Datenbankstruktur, (2) das Fehlen von Daten für einzelne Leistungsbereiche und (3) fehlende oder fehlerhafte Kostenvariablen. Insgesamt gab es bei 26 Krankenkassen solche Probleme. Davon gab es bei der Hälfte eines der aufgeführten Probleme, bei der anderen Hälfte 2 oder alle 3 Probleme.

Wenn im Rahmen der formalen Prüfung der Datenlieferung eine mangelnde oder mangelhafte Pseudonymisierung, falsche Datenzeiträume oder -lieferungen für Versicherte auffielen, die sich im Anschluss nicht eindeutig einem Studienteilnehmenden zuordnen ließen, führte dies gemäß der allgemeinen datenschutzrechtlichen Bestimmung zur unmittelbaren Löschung der Daten. Anschließend wurde das festgestellte Problem der betroffenen Krankenkasse mitgeteilt und um eine neue, korrekte Lieferung gebeten.

Daten, die in einem nicht-maschinenlesbaren Datenformat geliefert wurden oder keine Datenbankstruktur aufwiesen, wurden manuell erfasst bzw. formatiert. Dies war ausschließlich bei Datenlieferungen von Krankenkassen mit weniger als 15 versicherten Studienteilnehmenden erforderlich. Die manuelle Erfassung war insbesondere nach Übermittlung von eingescannten Abrechnungsnachweisen oder von Versicherten auskünften notwendig. Bei einer

Versicherten auskunft (auch „Patientenquittung“ genannt) handelt es sich um eine Auflistung aller Leistungen, die von der Kasse für den einzelnen Versicherten in einem vordefinierten Zeitraum erstattet wurden. Da dieses Dokument auch auf Nachfrage von den Versicherten angefordert werden kann, gibt es hierfür eine standardisierte Routine bei den Kassen.

Zum Teil wurde um die Lieferung von Versicherten auskünften ausdrücklich gebeten, insbesondere in Fällen, in denen aufgrund manueller Datenselektion (nicht-automatisierte Datenabfrage) Leistungsdaten in späteren Prüfschritten als offensichtlich unvollständig auffielen oder zu stark aggregiert wurden. Hier konnte durch die Erfassung von Versicherten auskünften die Datenqualität deutlich erhöht werden, auch wenn dies mit zusätzlichen zeitlichen und personellen Ressourcen in der Datenaufbereitung einherging.

Wurde bei der Überprüfung der Datenverknüpfbarkeit zwischen Routinedaten und Primärdaten festgestellt, dass Pseudonyme aus den Routinedaten mit den Angaben in den Primärdaten der Studie nicht deckungsgleich waren, wurde zunächst unter Zuhilfenahme von Alter und Geschlecht untersucht, ob es sich lediglich um die Übertragung eines falschen Pseudonyms handelte oder ob bei der Datenselektion ein Fehler

aufgetreten war. Je nach Ergebnis des Abgleichs wurde die betreffende Krankenkasse kontaktiert und dort ggf. Daten nachgefordert.

Auch wenn für einzelne Leistungsbereiche keine Daten übermittelt wurden oder einzelne für die spätere Kosteneffektivitätsanalyse unabdingbare Variablen fehlten, wurden die fehlenden Daten bei der betreffenden Krankenkasse nachgefordert. Da eine regelmäßige ambulante Betreuung und eine dauerhafte medikamentöse Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz notwendig sind, wurde beispielweise überprüft, ob für alle Versicherten in der Datenlieferung Leistungsdaten zu ambulanten Behandlungen und Arzneimittelangaben vorlagen. Wenn diese Informationen fehlten, konnte das mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Fehler im Selektionsprozess zurückgeführt werden. Bei Hinweisen auf fehlende Datensätze wurde der Kontakt zur Krankenkasse gesucht und bei Bedarf Daten nachgefordert.

Bei der Übertragung aller Daten in eine einheitliche Datenbankstruktur galt das Prinzip des kleinsten gemeinsamen Nenners. Das bedeutet, wenn Angaben einer Krankenkasse vertretbar weniger detailliert vorlagen als bei anderen Krankenkassen, wurde der Detailgrad im Gesamtdatensatz soweit vereinheitlicht bzw. vergrößert, dass die Angaben aller Krankenkassen gemeinsam analysiert werden konnten.

War die Bedeutung der Kodierung von Variablen unklar bzw. unbekannt, wurden verschiedene Validierungsoptionen geprüft. Im Idealfall konnten die Unklarheiten im direkten Kontakt mit der jeweiligen Krankenkasse geklärt werden. Falls nur einzelne bzw. wenige Merkmalsausprägungen in ihrer Kodierung unklar waren, konnte ein Vergleich der Häufigkeitsverteilungen dieser Variable verschiedener anderer Krankenkassen zur Validierung der Kodierung vorgenommen werden. Bei der Prüfung fiel zum Teil auf, dass der Inhalt mehrerer vordefinierter Variablen in einer einzigen der gelieferten Variablen zusammengefasst war (z. B. waren Krankenhaushauptdiagnose und Nebendiagnosen in einer einzigen Diagnose-Variable zusammengefasst) oder

dass umgekehrt der Inhalt einer vordefinierten Variable in mehreren Variablen geliefert wurde. In diesen Fällen fand vor der Übertragung in die Analysedatenbank eine Umkodierung der betroffenen zumeist nicht numerischen Variablen (z. B. bei Diagnosecodes, Datumsangaben oder Abrechnungsziffern) statt.

In der Plausibilitätsprüfung fand zunächst eine deskriptive Analyse aller relevanten Variablen statt. Der Fokus bei dieser Prüfung lag insbesondere auf den Kosten in den einzelnen Leistungsbereichen. So wurde bei negativen Beträgen, Nullkosten und Ausreißern geprüft, ob die Beträge unter Berücksichtigung der jeweiligen Leistungsart valide waren. Zum Beispiel wurden bei Auffälligkeiten in den Kosten für den stationären Leistungsbereich die einzelnen Kostangaben über die DRG (Diagnosis-related Groups)-Erlöse plausibilisiert. Der DRG-Erlös lässt sich für jeden stationären Aufenthalt über die in den Daten vorhandenen Angaben zur jeweiligen DRG bestimmen. Bei systematischen Auffälligkeiten auf Ebene einer einzelnen Krankenkasse wurde diese um Klärung gebeten. Wenn in Einzelfällen keine Validierung unplausibler Angaben vorgenommen werden konnte oder diese zu keinem Ergebnis führte, kam es zum Ausschluss des entsprechenden Falls aus dem Analysedatensatz des betroffenen Leistungsbereiches. Insgesamt konnten 96 % der gelieferten Fälle (1391 von 1450 gesetzlich versicherten Studienteilnehmenden) vollständig in die gesundheitsökonomische Analyse einbezogen werden. Die restlichen 4 % mussten aus Teilbereichen der Analyse ausgeschlossen werden.

Diskussion

Im Rahmen der TIM-HF2-Studie konnte festgestellt werden, dass der überwiegende Teil der Datenlieferungen von 49 gesetzlichen Krankenkassen von sehr guter Qualität war und der festgelegten Datensatzbeschreibung entsprach. Allerdings war trotz zahlreicher gesetzlicher Vorgaben zur Datennutzung und einer standardisierten Datenübermittlung zwischen Leistungserbringern und Krankenkassen keine Einheitlichkeit bei der

Datenhaltung, Selektion und Übermittlung der Daten zu Forschungszwecken erkennbar. Alle Krankenkassen sind verpflichtet im Rahmen des Verfahrens zum Risikostrukturausgleich ihre Routinedaten entsprechend den Vorgaben der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) dem Bundesamt für Soziale Sicherung zu liefern. Davon ausgehend könnte angenommen werden, dass dieselben Daten auch für Forschungszwecke standardisiert verfügbar sind. In unserer Studie zeigte sich eine Heterogenität zwischen den einzelnen Krankenkassen hinsichtlich der Qualität der Datenlieferungen. Die häufigsten Probleme betrafen die maschinelle Lesbarkeit, eine fehlende Datenbankstruktur sowie unvollständige Tabellen und Variablen. Unsere Erfahrungen decken sich größtenteils mit den bisher publizierten Erfahrungsberichten zur Validität und Aufbereitung von GKV-Routinedaten [1, 8]. So stellten Hartmann et al. [8] in Bezug auf die Datenqualität von GKV-Routinedaten einen geringen Anteil an unplausibler Information in den Daten fest, der sich zumeist durch eine differenzierte und pragmatische Validierung aufklären ließ. March et al. [1] berichten von kassenspezifischen Unterschieden hinsichtlich der übermittelten Routinedaten, die eine aufwendige und individuelle Prüfung der Daten aller Krankenkassen erforderten – Erfahrungen, die auch im vorliegenden Projekt bestätigt werden konnten.

Dass trotz der Nutzung von GKV-Routinedaten in einer großen multizentrischen Studie mit krankenkassenübergreifender Teilnehmenden-Rekrutierung für fast alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Routinedaten erhalten und verarbeitet wurden, ist ein Alleinstellungsmerkmal der TIM-HF2-Studie. Daraus ergibt sich für die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Analyse eine hohe Relevanz und Übertragbarkeit auf die Population der gesetzlich versicherten Herzinsuffizienz-Patientinnen und -Patienten in Deutschland.

Von den 110 gesetzlichen Krankenkassen, die in Deutschland zum Zeitpunkt des Studienendes im Jahr 2018 verfügbar waren, beteiligten sich

49 Krankenkassen mit Datenlieferungen an der TIM-HF2-Studie. Die beschriebenen Probleme beziehen sich folglich nur auf diese Krankenkassen und sind nicht zwingend auf die gesamte Kassenlandschaft übertragbar. Da die Rekrutierung der Teilnehmenden unabhängig von ihrer Krankenkassenzugehörigkeit stattfand, sind sowohl kleinere als auch mitgliedstarke sowie regionale als auch überregionale Krankenkassen vertreten.

Einige der identifizierten Probleme hätten im Vorfeld vermutlich schon durch die Lieferung von Testdatensätzen frühzeitig aufgedeckt und vor der Datenlieferung am Studienende behoben werden können. Aufgrund der Vielzahl von Krankenkassen und der Tatsache, dass bis zur Rekrutierung der letzten Teilnehmenden nicht genau bekannt war, welche Kassen final vertreten sind, wurde wegen des hohen Aufwands und der nicht vorhandenen Aufwandsentschädigung darauf verzichtet.

Auch war es z. B. aufgrund langwieriger Vertrags- und Antragsverfahren und auch Datenselektionsverfahren bei den Krankenkassen nicht möglich, die Daten von allen Krankenkassen innerhalb des ersten Jahres nach Studienende zu erhalten. So wurden viele Daten erst im Laufe des zweiten und dritten Jahres nach dem Ende der Studie geliefert. Aus diesem Grund wurden die Daten entsprechend dem Zeitpunkt ihrer Übermittlung in Tranchen validiert und aufbereitet. Aus den Erfahrungen der ersten Datenlieferungen wurde der oben beschriebene Prozess für die Datenaufbereitung entwickelt und im Laufe der Zeit durch neue Erkenntnisse erweitert und iterativ auf bestehende Daten übertragen.

Fazit

Die im Rahmen der TIM-HF2-Studie vorgesehene GKV-Routinedatenlieferung von 49 datenliefernden Krankenkassen zeigte einige administrative und methodische Herausforderungen, die in zukünftigen ähnlich ausgestalteten Studienvorhaben Beachtung finden sollten. Diese betrafen Abweichungen von der vorgegebenen Datensatzbeschreibung, die einen hohen zeitlichen und personellen Aufwand bei der Da-

tenaufbereitung nach sich ziehen. Die häufigsten Probleme in der Datenaufbereitung waren Lieferungen von Daten in einem nicht-maschinenlesbaren Datenformat oder ohne Datenbankstruktur. Bei auftretenden Problemen waren pragmatische Lösungsansätze notwendig, da die Neulieferung von Daten aus organisatorischen und zeitlichen Gründen oft nicht möglich war.

Aus den Erfahrungen der TIM-HF2-Studie lassen sich für ähnlich gelagerte kassenartenübergreifende Studien folgende Empfehlungen formulieren:

- Es ist empfehlenswert, frühzeitig den Kontakt zu den beteiligten Krankenkassen zu suchen, da die Motivation der Krankenkassen und die entsprechenden Vertragsverhandlungen zeitaufwendig sind.
- Für die Akquise, Erfassung, Aufbereitung, Validierung und Plausibilisierung der Daten, aber auch für Nachfragen und Nachforderungen sind ausreichende zeitliche und personelle Ressourcen einzuplanen, die idealerweise schon in der Studienplanung berücksichtigt werden sollten. Ratsam ist es, hinreichend zeitliche Reserven bei der Festlegung des Enddatums der Datennutzungsfrist einzukalkulieren, da die Beantragung einer nachträglichen Fristverlängerung aufwendig ist.
- Durch das Einholen von Testdatenlieferungen können wertvolle Erfahrungen zu Abweichungen von der definierten Datensatzstruktur und Probleme in der Datenqualität gesammelt werden, um bei Bedarf Anpassungen mit den Krankenkassen zu besprechen und die spätere Aufbereitung der Originaldaten zu beschleunigen. Alternativ kann auch schon eine Testdatenlieferung einzelner unterschiedlicher Krankenkassen hilfreich sein, um bereits vorab mögliche Probleme zu erkennen.
- Eine routinemäßige Anforderung von Code-Books für die gelieferten Daten kann Unklarheiten und Mehrdeutigkeiten in der Kodierung der Variablen verhindern und erspart Ressourcen für die Nachfragen zur Deutung.
- Bei Problemen hinsichtlich der Datenselektion und insbesondere bei unvollständigen Daten kann die Nutzung von Versichertenaskünften zur Erhöhung der Datenqualität in Erwägung gezogen werden. Dies ist jedoch nur bei Krankenkassen hilfreich, die vergleichsweise wenige Studienteilnehmende versichert haben, da die manuelle Extraktion der Daten aus den Versichertenaskünften sehr aufwendig ist.
- Im Sinne der zunehmenden Nutzung von GKV-Routinedaten und im Hinblick auf den Aufbau des Forschungsdatenzentrums Gesundheit, dass die Abrechnungsdaten aller gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland für die Forschung erschließen will, wäre eine kassenübergreifende Abstimmung für eine vereinheitlichte Datenbeschreibung anzustreben.

Korrespondenzadresse

Hanna Winkler

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Deutschland
hanna.winkler@charite.de

Danksagung. Wir danken insbesondere allen Teilnehmenden, den Mitgliedern der Studienkomitees, den Studienkoordinierenden, den Studienärztinnen und -ärzten, den Pflegekräften sowie den Studienassistentinnen und -assistenten. Darüber hinaus sind wir den beteiligten gesetzlichen Krankenkassen für die Unterstützung unserer GKV-Routinedatenanalyse dankbar.

Förderung. Die Studie wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (13K0904A; 13K0904B; 13K1104A).

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Winkler, T. Reinhold, S.N. Willich und S. Prescher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. F. Koehler hat Zuschüsse des deutschen Bundesministeriums für Bildung und Forschung und Zuschüsse des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie für die Durchführung von klinischen Studien erhalten. Er empfing persönliche Honorare für Beratungsgremien von Abbott und Sanofi-Aventis. Außerhalb der eingereichten Arbeit erhielt er Hono-

rare für Vorträge von Boston Scientific, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Novartis, Linde/Saúde, Roche Pharma AG, Amgen GmbH und Astra Zeneca.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. March S, Zimmermann L, Kubat D et al (2020) Methodische Herausforderungen bei der Nutzung von Daten von mehr als 70 gesetzlichen Krankenkassen – Ein Werkstattbericht aus der EVA64-Studie. *Gesundheitswesen* 82:54–512
2. Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al (2018) Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention. *Eur J Heart Fail* 20:1485–1493. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1300>
3. Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al (2018) Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 392:1047–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31880-4)
4. Sydow H, Prescher S, Koehler F et al (2021) Cost-effectiveness of noninvasive telemedical interventional management in patients with heart failure: health economic analysis of the TIM-HF2 trial. *Clin Res Cardiol.* <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01980-210.1007/s00392-021-01980-2>
5. Koehler F, Winkler S, Schieber M et al (2010) Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 12:1354–1362. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq199>
6. Neubauer S, Zeidler J, Lange A, Graf von der Schulenburg J-M (2014) Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien

-
7. Swart E, Gothe H, Geyer S et al (2015) Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. Gesundheitswesen 77:120–126
 8. Hartmann J, Weidmann C, Biehle R (2016) Validierung von GKV-Routinedaten am Beispiel von geschlechtsspezifischen Diagnosen. Gesundheitswesen 78:e162–e167

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Winkler, H., Koehler, F., Reinhold, T., Willich, S.N., Prescher, S.: Nutzung von Routinedaten unterschiedlicher gesetzlicher Krankenkassen: Ein Erfahrungsbericht aus der TIM-HF2-Studie zur Datenerschließung, -validierung und -aufbereitung. Bundesgesundheitsbl. 2023, 66:1000–1007.

Impact Factor (2022): 1,7

Schneider, A., Wagenknecht, A., **Sydow, H.**, Riedlinger, D., Holzinger, F., Figura, A., Deutschbein, J., Reinhold, T., Pigorsch, M., Stasun, U., Schenk, L., Möckel, M.: Primary and secondary data in emergency medicine health services research - a comparative analysis in a regional research network on multimorbid patients. BMC Med Res Methodol. 2023;23(1):34.

Impact Factor (2022): 4,6

Sydow, H., Prescher, S., Koehler, F., Koehler, K., Dorenkamp, M., Spethmann, S., Westerhoff, B., Wagner, C.J., Liersch, S., Rebscher, H., Wobbe-Ribinski, S., Rindfleisch, H., Müller-Riemenschneider, F., Willich, S.N., Reinhold, T.: Cost-effectiveness of noninvasive telemedical interventional management in patients with heart failure: health economic analysis of the TIM-HF2 trial. Clin Res Cardiol. 2022;111(11):1231.

Impact Factor (2022): 5,0

Altendorf, M.B., Möckel, M., Schenk, L., Fischer-Rosinsky, A., Frick, J., Helbig, L., Horenkamp-Sonntag, D., Huscher, D., Lichtenberg, L., Reinhold, T., Schindel, D., Stier, B., **Sydow, H.**, Wu, Y.N., Zimmermann, G., Slagman, A.: The Abdominal Pain Unit (APU). Study protocol of a standardized and structured care pathway for patients with atraumatic abdominal pain in the emergency department: A stepped wedged cluster randomized controlled trial. PLoS ONE. 2022;17(8):e0273115.

Impact Factor (2022): 3,7

von Korn, P., **Sydow, H.**, Neubauer, S., Duvinage, A., Mocek, A., Dinges, S., Hackenberg, B., Weichenberger, M., Schoenfeld, J., Amelung, V., Mueller, S., Halle, M.: Lifestyle Intervention in Chronic Ischaemic Heart Disease and Type 2 Diabetes (the LeIKD study): study protocol of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial. BMJ Open. 2021;11(2):e042818

Impact Factor (2021): 2,8

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist eine Teamleistung, aus diesem Grund möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Thomas Reinhold für die hervorragende Betreuung und Unterstützung, die produktiven Gespräche und Anregungen über den gesamten Prozess der Promotion.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für den wissenschaftlichen Austausch und die Unterstützung.

Mein Dank gilt an alle kritischen Korrekturleserinnen und Korrekturleser.

Auch meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Unterstützung und Ermutigung.