

Aus der

Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Zentrum
für kardiovaskuläre Telemedizin des CharitéCentrums 11

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Adhärenz zur telemedizinischen Mitbetreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – eine retrospektive Analyse der randomisierten, kontrollierten Studien TIM-HF und TIM-HF2

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Prescher

aus Bautzen

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1. Zusammenfassung	1
1.2. Abstract.....	2
1.3. Einführung	3
1.4. Zielstellung	5
1.5. Methodik.....	5
1.6. Ergebnisse.....	10
1.6.1 Adhärenz TIM-HF	10
1.6.2 Adhärenz TIM-HF2	12
1.7. Diskussion	14
1.8. Literaturverzeichnis	21
2. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG.....	23
3. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....	24
4. DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN	26
5. LEBENSLAUF	54
6. PUBLIKATIONSLISTE.....	57
7. DANKSAGUNG	60

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde die männliche Sprachform gewählt. In diesem Zusammenhang wird darauf verwiesen, dass mit der verwendeten männlichen Sprachform alle Geschlechter gleichermaßen angesprochen werden.

1. ZUSAMMENFASSUNG

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund: In der Betreuung von Herzinsuffizienzpatienten werden zunehmend telemedizinische Anwendungen eingesetzt. Das Telemonitoring bildet dabei eine Teilkomponente innerhalb eines holistischen Betreuungskonzeptes (Remote Patient Management), das die ambulante Präsenzbetreuung und Patientenschulung ergänzt. Die Rationale der telemedizinischen Mitbetreuung besteht insbesondere in der Früherkennung kardialer Funktionsverschlechterungen und daraus abgeleiteter frühzeitiger Intervention, um Hospitalisierungen zu vermeiden und Mortalität zu senken. In den vergangenen 15 Jahren wurden mehrere randomisierte, klinische Telemedizinstudien mit sehr uneinheitlichen Ergebnissen durchgeführt. Als eine der Hauptursachen wird die Adhärenz angesehen.

Methode: Die eigenen Adhärenzuntersuchungen beziehen sich auf zwei randomisierte, klinische, nicht-invasive Telemedizinstudien mit Herzinsuffizienzpatienten im Stadium NYHA II/III. In den Jahren 2008 bis 2010 wurde die TIM-HF-Studie (Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure) mit 710 Patienten durchgeführt. Zwischen 2013 und 2018 wurde die TIM-HF2-Studie (Telemedical Interventional Management in Heart Failure II) mit 1.538 Patienten nach einem stationären Aufenthalt wegen hydropischer Dekompensation durchgeführt. Die primären Endpunkte waren in TIM-HF „Tod jeder Genese“ und in TIM-HF2 „Verlorene Tage wegen ungeplanter kardiovaskulärer Krankenhausaufenthalte und durch Tod jeder Genese im einjährigen Follow-up“. In beiden Studien sollten die Patienten der Interventionsgruppe täglich Vitalwerte mittels einer Waage, eines Blutdruckmessgeräts und eines EKG-Geräts messen sowie eine Selbsteinschätzung zum körperlichen Befinden an das Telemedizinzentrum (TMZ) übermitteln. Post-hoc wurde die Adhärenz zu den Messungen erhoben und zwischen täglicher Messung mindestens eines Vitalwertes (relative Adhärenz) und aller Vitalwerte (absolute Adhärenz) unterschieden. Anschließend wurden die Adhärenzeinflussfaktoren gemäß WHO-Definition anhand der Studiendaten sowie Fragebögen zur Patientenzufriedenheit untersucht.

Ergebnisse: Es zeigten sich sehr hohe Adhärenzwerte (TIM-HF: absolute Adhärenz $81,8 \pm 22,8$ %, relative Adhärenz $88,9 \pm 21,5$ %; TIM-HF2: absolute Adhärenz $89,1 \pm 14,1$ %, relative Adhärenz $94,6 \pm 10,1$ %), die im Studienverlauf konstant hoch waren.

Es gab keine signifikanten Adhärenzunterschiede zwischen der Nutzung der Messgeräte zur Messung der Vitalparameter. Bei der Analyse der WHO-Einflussfaktoren - sozioökonomische Faktoren sowie Art und Schwere der Erkrankung - ließen sich keine spezifischen Ursachen für die hohe Adhärenz sichern. Die beiden Post-hoc-Befragungen deuten darauf hin, dass die Adhärenz von einfacher Messgerätebedienbarkeit, regelmäßigen Telefonkontakten mit dem TMZ sowie einem guten Zusammenwirken zwischen TMZ und primär behandelnden Haus- und Fachärzten abhängt. Weiterhin sind die Erwartung des Patienten an einen individuellen und unmittelbaren medizinischen Nutzen sowie die enge Verbindung zum primär betreuenden Arzt relevant (WHO-Faktoren „Gesundheitssystem“, „Patient“ sowie „Therapiekomplexität“).

Schlussfolgerung: Bei vergleichbar hoher Adhärenz in beiden Studien wurde nur in der TIM-HF2-Studie ein positiver primärer Endpunkt erreicht. Die Adhärenz zur täglichen Vitaldatenmessung ist deshalb eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für das klinische Interventionsergebnis.

1.2. Abstract

Background: Telemedical applications are increasingly being used in medical care for heart failure (HF) patients. Telemonitoring is one aspect within a holistic care concept (Remote Patient Management/RPM) that completes outpatient care and patient training. The rationale of RPM is the early detection of cardiac deterioration and intervention derived therefrom to avoid hospitalization and reduce mortality. Over the past 15 years, several randomized controlled trials (RCT) have been conducted with very inconsistent results. The lack of adherence is considered as one of the main reasons.

Methods The adherence analysis relates to two RCTs in non-invasive telemedicine with HF patients. In 2008-2010, the TIM-HF (Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure) trial was performed with 710 HF patients. Between 2013 and 2018, the TIM-HF2 trial (Telemedical Interventional Management in Heart Failure II) was performed with 1,538 HF patients. The primary endpoint in TIM-HF was "all-cause death" and in TIM-HF2 "days lost due to unplanned cardiovascular hospital admissions and all-cause death". In both studies, RPM-patients were instructed to measure and transmit vital signs daily using a scale, a blood pressure monitor, an ECG device, and to report a self-rated health status to the telemedicine centre (TMC). The adherence to the measurements was determined post-hoc, distinguishing between daily measurement of at least

one (relative adherence) and all vital parameters (absolute adherence). Subsequently, the adherence factors according to the WHO-definition were examined based on the study data as well as from post-hoc surveys on patient satisfaction received.

Results: Both studies showed very high adherence rates (TIM-HF: absolute adherence $81.8 \pm 22.8 \%$, relative adherence $88.9 \pm 21.5 \%$, TIM-HF2: absolute adherence $89.1 \pm 14.1 \%$, relative adherence $94.6 \pm 10.1 \%$), which were consistently high during the study course. There were no significant differences between the adherence of the various vital signs. The WHO factors analysis - socioeconomic, type and severity of the disease -) did not identify specific causes for high adherence. Two post-hoc surveys suggest that adherence is strongly dependent on ease of device usability, regular phone contact with the TMC, and good interaction between TMC and primary care physicians. Furthermore, the patient expectation on individual and immediate physical benefit is relevant (WHO factors "health system", "patient" and "therapy complexity").

Conclusion: Despite of high adherence rates in both telemedical studies, only TIM-HF2 achieved a positive primary endpoint. Adherence to daily telemonitoring is therefore a necessary but not sufficient requirement regarding the clinical outcome of the intervention.

1.3. Einführung

Die Rationale einer telemedizinischen Mitbetreuung bei chronischer Herzinsuffizienz (HI) bildet die Früherkennung eines sich verschlechternden Krankheitszustandes durch das tägliche Messen und Übersenden von Vitaldaten an ein Telemedizinzentrum, um frühzeitig – idealerweise vor dem Einsetzen von Symptomen – intervenieren zu können. Die telemedizinische Mitbetreuung ist ein IT-unterstütztes Betreuungsprogramm mit krankheitsbezogenen Schulungselementen. Es stellt per se keine spezifische Therapie dar, wie etwa eine Medikation, die direkten Einfluss auf die Entwicklung einer Erkrankung nehmen kann.

Zunehmend wird die telemedizinische Mitbetreuung als Teilkomponente eines holistischen ambulanten Betreuungskonzeptes angesehen, für welches der Begriff „Remote Patient Management (RPM)“ eingeführt wurde [1, 2]. Neben dem elektronischen Vitaldatentransfer beinhaltet das RPM-Konzept eine strukturierte Patientenedukation zur Erhöhung der krankheitsbezogenen Selbstmanagementfähigkeit sowie die weiterhin uneingeschränkte leitliniengerechte ambulante Betreuung durch Haus- und Facharzt.

Bezüglich der Umsetzung des täglichen Vitaldatentransfers wird zwischen vier technisch-organisatorischen Formen unterschieden (sogenannte „Generationen telemedizinischer Systeme“) [2]. Basis dieser Einteilung sind die unterschiedlichen Formen des afferenten bzw. efferenten Informationsflusses zwischen Patienten und der (tele-)medizinischen Entscheidungsebene sowie die Datenverarbeitung der technischen Einzelkomponenten. Diese Kategorisierung soll eine Vergleichbarkeit der heterogenen Telemedizintechnologien und -konzepte ermöglichen.

Zur telemedizinischen Mitbetreuung von Herzinsuffizienzpatienten wurden in den vergangenen 15 Jahren mehrere randomisierte klinische Studien mit sehr uneinheitlichen Ergebnissen durchgeführt [1]. Neben den unterschiedlichen Generationen der eingesetzten Telemedizinsysteme gilt die Adhärenz zum telemedizinischen Mitbetreuungsprogramm als zentrale Ursache für diese unterschiedlichen Studienergebnisse [3-5]. Dabei fehlen bisher Untersuchungen zu möglichen Einflussfaktoren auf die Adhärenz.

Adhärenz ist definiert als der Grad der Einhaltung von in einem Dialog zwischen Arzt und Patient vereinbarten Therapiemaßnahmen [6]. Das Adhärenzkonzept entstand ursprünglich in der Pharmakotherapie zur Charakterisierung der Einnahmetreue des Patienten für eine ärztlich verordnete Medikation. Bei einem telemedizinischen Mitbetreuungsprogramm entspricht die Adhärenz der Anzahl der tatsächlich erfolgten Vitaldatenmessungen im Vergleich zu einer im Messplan vorgegebenen und theoretisch möglichen Messhäufigkeit. Die Telemedizin-Adhärenz lässt sich aufgrund der elektronisch dokumentierten Datenübertragung einfach bestimmen, jedoch gibt es keine quantitative Definition für eine (Mindest-)Adhärenz zum Erreichen eines bestimmten klinischen Endpunkts bei telemedizinischer Mitbetreuung.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat fünf Haupteinflussfaktoren auf die Adhärenz definiert [6-8]:

1. Art und Schweregrad einer Erkrankung einschließlich der Auswirkungen von eventuell vorhandenen Komorbiditäten,
2. Art und Komplexität der eingeleiteten Therapie (z. B. Therapiedauer, Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen sowie der subjektiv vom Patienten wahrgenommene Therapieerfolg),
3. Persönlichkeitsmerkmale des Patienten (z. B. Einstellung zur Therapie, Erfahrung in der Betreuung),
4. Gesundheitssystem (z. B. Zugang zu medizinischen Ressourcen),
5. sozioökonomische Faktoren (z. B. Alter, Bildung).

In der Arbeit wurde retrospektiv die Adhärenz zur telemedizinischen Mitbetreuung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in den Studien „Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure“ (Akronym: TIM-HF) und „Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (Akronym: TIM-HF2) – zwei randomisierte, kontrollierte, klinische, offene, prospektive Telemedizinstudien, untersucht.

1.4. Zielstellung

Ziel der Arbeit war die quantitative Beschreibung von Adhärenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Bezug auf die speziellen telemedizinischen Mitbetreuungsprogramme der Studien TIM-HF und TIM-HF2. Darüber hinaus wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz gemäß der WHO-Definition anhand der Baseline-Daten sowie durch Post-hoc-Befragungen mittels eines Fragebogens analysiert.

Hierfür wurden zwei Untersuchungen durchgeführt:

1. Die Bestimmung der Adhärenz zur täglichen Messung von vier Vitalparametern (EKG, Blutdruck, Gewicht, Selbsteinschätzung) in der Häuslichkeit der Patienten bei TIM-HF und TIM-HF2). Die Ergebnisse wurden in zwei Originalarbeiten publiziert (Publikationen 1-3).
2. Die Post-hoc-Befragungen zum telemedizinischen Mitbetreuungskonzept von Patienten und primär betreuenden Ärzten der TIM-HF-Studie sowie von Patienten der TIM-HF2-Studie. Die Ergebnisse zu TIM-HF wurden bereits in einer Originalarbeit publiziert [9]; die Publikation der Ergebnisse der TIM-HF2 Studie wird noch vorbereitet.

1.5. Methodik

Die Untersuchungen zur Adhärenz sind retrospektive, nicht prästratifizierte Analysen zu den multizentrischen, parallelen, offenen, prospektiven, randomisierten klinischen Studien

- TIM-HF (Antragsnummer der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin: EA1/052/07, NCT00543881)
- TIM-HF2 (Antragsnummer der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin: EA2/065/13, NCT01878630, DRKS0001023).

Beide Studien untersuchten den Einfluss der telemedizinischen Mitbetreuung auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Zusätzlich wurde in der

TIM-HF2-Studie evaluiert, ob regionale Unterschiede in der Herzinsuffizienzversorgung (Stadt/Land) durch (zusätzliche) Telemedizin ausgeglichen werden können. Für dieses Studienziel wurden die Patienten bei der Randomisierung hinsichtlich des Sitzes des einschließenden Arztes nach Land- und Metropolregion stratifiziert. Als Metropolregionen wurden Städte oder Regionen mit direktem Übergang der Stadtgrenzen mit > 500.000 Einwohnern (z. B. Mannheim/Ludwigshafen) und/oder alle universitären Studienzentren definiert [10].

Die TIM-HF-Studie wurde mit 710 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz aus Berlin, Brandenburg, Baden-Württemberg und Sachsen-Anhalt durchgeführt. TIM-HF war eine hypothesengenerierende Phase-II-Studie, auf deren Ergebnissen die TIM-HF2-Studie aufbaute. Die TIM-HF2-Studie wurde mit 1.538 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bundesweit durchgeführt. Beide Studien wurden gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki und der Guten Klinischen Praxis in den jeweils damals gültigen Fassungen umgesetzt [10, 11].

Die Patientenrekrutierung erfolgte in beiden Studien in kardiologischen oder hausärztlichen Praxen. Alle Patienten litten an einer chronischen Herzinsuffizienz im funktionellen Stadium II-III der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).

In der TIM-HF-Studie wiesen die Patienten eine reduzierte echokardiografisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ auf. Diese Patienten waren mindestens einmalig aufgrund von Herzinsuffizienz zwischen minimal sieben Tagen und maximal 24 Monaten vor der Randomisierung hospitalisiert. Patienten mit einer LVEF unter $\leq 25\%$, nachgewiesen in zwei Untersuchungen im Mindestabstand von sechs Monaten, mussten vor Studieneinschluss nicht zwingend wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert gewesen sein. In der TIM-HF2-Studie wurden Patienten mit einer LVEF $\leq 45\%$ oder mit einer LVEF $> 45\%$ plus mindestens einem Diuretikum in der medikamentösen Dauertherapie eingeschlossen. Die Patienten der TIM-HF2-Studie durften zudem keine depressive Symptomatik – gemessen mit dem Patient Health Questionnaire (PHQ-9D) [12] von < 10 Punkten – aufweisen und mussten zwischen minimal sieben Tagen und maximal zwölf Monaten vor Randomisierung mindestens einmal wegen hydropischer Dekompensation stationär behandelt worden sein.

Der primäre Endpunkt der TIM-HF-Studie war „Gesamt mortalität“; der primäre Endpunkt der TIM-HF2-Studie war „Verlorene Tage aufgrund ungeplanter kardiovaskulärer Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache (in %)“. Das Studiendesign und die primären Studienergebnisse beider

Studien wurden bereits veröffentlicht [10, 11, 13, 14]. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien im Verhältnis 1:1 in die Studienarme *Standardtherapie + telemedizinisches Monitoring* (Telemedizin-Gruppe, TIM-HF: n=354, TIM-HF2: n=765) sowie *Standardtherapie* (Kontrollgruppe, TIM-HF: n=356; TIM-HF2: n=773).

Der erste TIM-HF-Studienpatient wurde am 8. Januar 2008 randomisiert. Die Studie endete am 30. April 2010 (fixed stopping date). Aus diesem Studiendesign resultierte für jeden Studienpatienten ein individuelles Follow-up, das gemäß Studienprotokoll mindestens zwölf Monate umfasste. Im Durchschnitt wurden die Patienten über einen Zeitraum von $21,5 \pm 7,2$ (12-28) Monate nachverfolgt. In TIM-HF2 wurde der erste Studienpatient am 13. August 2013 randomisiert. Der letzte Patient verließ am 17. Mai 2018 die Studie. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patienten für mindestens 365 Tage, maximal 393 Tage, nachverfolgt werden. Das durchschnittliche Follow-up betrug $355,1 \pm 68,1$ (4-433) Tage. In beiden Studien waren vierteljährliche Studienvisiten – ambulante Vorstellungen beim Prüfarzt – während der ersten zwölf Monate vorgesehen; in der Studie TIM-HF erfolgten anschließend halbjährliche Studienvisiten.

	TIM-HF	TIM-HF2
first patient in	08.01.2008	13.08.2013
last patient out	30.04.2010 (fixed)	17.05.2018
Anzahl Patienten	710	1538
Telemedizin-Gruppe	354	765
Kontrollgruppe	356	773
Durchschnittliches Follow-up	$355,1 \pm 68,1$ Tage (4-433)	$21,5 \pm 7,2$ Monate (12-28)

Tabelle: Übersicht Studiendaten TIM-HF/TIM-HF2

Die Patienten der Telemedizin-Gruppe der beiden Studien erhielten ein telemedizinisches Geräteset, bestehend aus einem Dreikanal-Elektrokardiogramm-Gerät (EKG) mit Fingerclip zur Messung der Sauerstoffsättigung (SpO₂), einem Blutdruckmessgerät, einer Körperwaage und einem Smartphone bzw. Tablet zur Eingabe des subjektiven Befindens und zur Übertragung der Mess-

daten [15]. Die Einweisung in die Nutzung der Messgeräte erfolgte in der Häuslichkeit des Patienten durch hierfür speziell geschultes Pflegepersonal. Der Patient wurden aufgefordert, mindestens einmal am Tag eine Messung mit allen vier Messgeräten durchzuführen. Darüber hinaus war es dem Patienten jederzeit möglich, zusätzliche Messungen aufzuzeichnen. Alle gemessenen Vitaldaten wurden automatisch an ein Telemedizinzentrum (TMZ) übertragen (TIM-HF: Berlin + Stuttgart; TIM-HF2: Berlin). Der Vitaldatentransfer wurde auf der gesamten Übertragungstrecke von der Häuslichkeit des Patienten zum TMZ mit Zeitstempeln elektronisch protokolliert. Beim Patienten der Telemedizingruppe wurde im Rahmen der Schulung zu den Messgeräten ein Pflegeassessment sowie eine Pflegeberatung durchgeführt.

Wenn keine Vitaldaten im TMZ eingegangen waren und keine anderweitigen Informationen zur Abwesenheit des Patienten vorlagen, wurde der Patient innerhalb von 24 Stunden durch das TMZ kontaktiert.

Die übermittelten Vitaldaten wurden durch das medizinische Personal im TMZ zeitnah befundet. Dazu wurde ein Dienstsysteem mit durchgehender ärztlicher Anwesenheit im TMZ etabliert (24/7). Kritische Abweichungen der täglich eingegangenen Messwerte lösten unmittelbar medizinische Maßnahmen aus, z. B. eine Anpassung der Medikation oder stationäre Einweisung. Bei der TIM-HF2-Studie erfolgte zusätzlich eine Risikostratifizierung der Patienten aufgrund der bei den Studienvisiten erhobenen Werte für den Biomarker MR-proADM bei einem Cut-off-Wert von 1,2 nmol/l. Patienten mit einem MR-proADM-Wert $\leq 1,2$ nmol/l wurden der Niedrigrisikogruppe und Patienten mit einem MR-proADM Wert $> 1,2$ nmol der Hochrisikogruppe zugeordnet. In der Hochrisikogruppe erfolgte eine intensivere ärztliche TMZ-Betreuung.

Die Adhärenz zu allen vier täglich geforderten Vitaldatenmessungen [13, 16] wurde als Verhältnis zwischen der Anzahl der Tage mit komplett erfolgter Vitaldatenmessung geteilt durch die Anzahl der möglichen Messtage berechnet. Die Anzahl der möglichen Messtage umfasst den Zeitraum vom Tag nach der Geräteeinweisung bis zum individuellen Studienende jedes Patienten. Die Anzahl der möglichen Messtage wurde bereinigt um jene Tage, an denen keine Messungen vom Patienten durchgeführt werden konnten, z. B. aufgrund von Hospitalisierungen oder angekündigter Urlaubsreisen. Wurde vom Patienten mehrmals am Tag gemessen, wurde dies in der Adhärenzanalyse nur als eine Messung gewertet.

Die vier Vitaldatenmessungen unterscheiden sich hinsichtlich der Komplexität der Messdurchführung und des zeitlichen und kognitiven Aufwands erheblich. So musste der Patient für die tägliche

Selbsteinschätzung des subjektiven Gesundheitsempfindens lediglich einen einzigen Zahlenwert auf einer Likert-Skala zwischen 1 und 5 auf dem Display eintippen. Die tägliche EKG-Messung umfasste dagegen sechs Einzelvorgänge (vom Herausnehmen aus bis zur Ablage des Gerätes in die Ladeschale). Dieser für den Patienten unterschiedliche Messaufwand kann einen Einfluss auf die Adhärenz haben. Deshalb wurden als Maß für Adhärenz die Begriffe „relative“ und „absolute“ Adhärenz eingeführt. Die relative Adhärenz (RA) eines Patienten bezeichnet die Messung mindestens eines der vier Vitalparameter pro Tag. Die absolute Adhärenz (AA) beschreibt die tägliche Messung aller vier Parameter (EKG, Blutdruck, Gewicht, Selbsteinschätzung).

Zwei Monate nach Ende der Studie TIM-HF (Juli 2010) wurden alle Telemedizinpatienten und deren Studienärzte mit einem nicht-validierten Fragebogen zur Perzeption der telemedizinischen Mitbetreuung befragt [9]. Der Patientenfragebogen enthielt sieben geschlossene Fragen sowie ein Kommentarfeld und wurde an 279 Patienten verschickt. Der Ärztefragebogen enthielt drei geschlossene Fragen sowie ein Kommentarfeld und wurde an 165 Prüfarzte versandt. Die Beantwortung der Fragen erfolgte anonym. Der Fragebogen wurde mit einem vorfrankierten Rückumschlag versandt. Die Perzeption des Programms wurde unter drei Aspekten betrachtet: dem Einfluss auf den Informationsstand des Patienten zur Erkrankung und deren Management; die Benutzerfreundlichkeit der Geräte sowie die Kommunikation zwischen Patienten, primär betreuenden Ärzten sowie dem TMZ-Personal.

Auch im Anschluss an die TIM-HF2-Studie wurde an alle Patienten (n=708) der Telemedizingruppe bei der Abholung der Geräte ein Fragebogen mit fünf geschlossenen und zwei offenen Fragen zur Zufriedenheit mit der telemedizinischen Mitbetreuung zusammen mit einem vorfrankierten Briefumschlag ausgegeben.

Die Analyse von Einflussfaktoren auf die Adhärenz zum Telemonitoring entsprechend der WHO-Definition erfolgte für die krankheitsbezogenen und sozioökonomischen Einflussfaktoren anhand der Baseline-Daten beider Studien. So wurden z. B. als krankheitsbezogene Einflussfaktoren die Merkmale der NYHA-Klasse, des NT-proBNP-Levels sowie der Score im PHQ-9-Fragebogen im Screening auf das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik (depressive Symptomatik nur für TIM-HF) betrachtet. Für die sozioökonomische Betrachtung wurde nach Alter, Geschlecht und Beziehungsstatus (allein bzw. in einer Gemeinschaft lebend) differenziert.

Für die Analyse der Einflussfaktoren zur Komplexität der Therapie, zu den Persönlichkeitsmerkmalen und zur Rolle des vorhandenen Gesundheitssystems wurden die Antworten im Fragebogen

herangezogen (nur in TIM-HF). So wurde die Einschätzung der Benutzerfreundlichkeit der telemedizinischen Geräte als Maß für die Komplexität der Therapie betrachtet.

Statistische Analyse

Es wurde die Software IBM SPSS Statistics (Version 20 in TIM-HF, Version 24 in TIM-HF2, IBM Corp.) verwendet. Die Daten wurden deskriptiv analysiert und als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau betrug jeweils 0,05 und es wurden keine Korrekturen für multiples Testen durchgeführt. Für Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test sowie der T-Test (auch bei nicht normal verteilten Werten aufgrund der Stichprobengröße) und für Unterschiede bei Messwiederholungen die Varianzanalyse angewandt.

1.6. Ergebnisse

1.6.1 Adhärenz TIM-HF

Insgesamt wurden 201.877 Gewichtsmessungen, 208.630 EKG-Ableitungen, 215.602 Blutdruckmessungen und 192.432 Angaben zur Selbsteinschätzung von 342 von 354 Patienten durchgeführt. 12 von 354 Patienten haben nie gemessen (Adhärenz = 0 %). Über den gesamten individuellen Studienzeitraum zeigte sich in einer Intention-to-Treat-Analyse eine absolute und relative Adhärenz von >80 % (AA: $81,8 \pm 22,8$ %, RA: $88,9 \pm 21,5$ %, siehe Abb. 1). Adhärenzunterschiede zwischen den einzelnen Messparametern waren nicht signifikant [16].

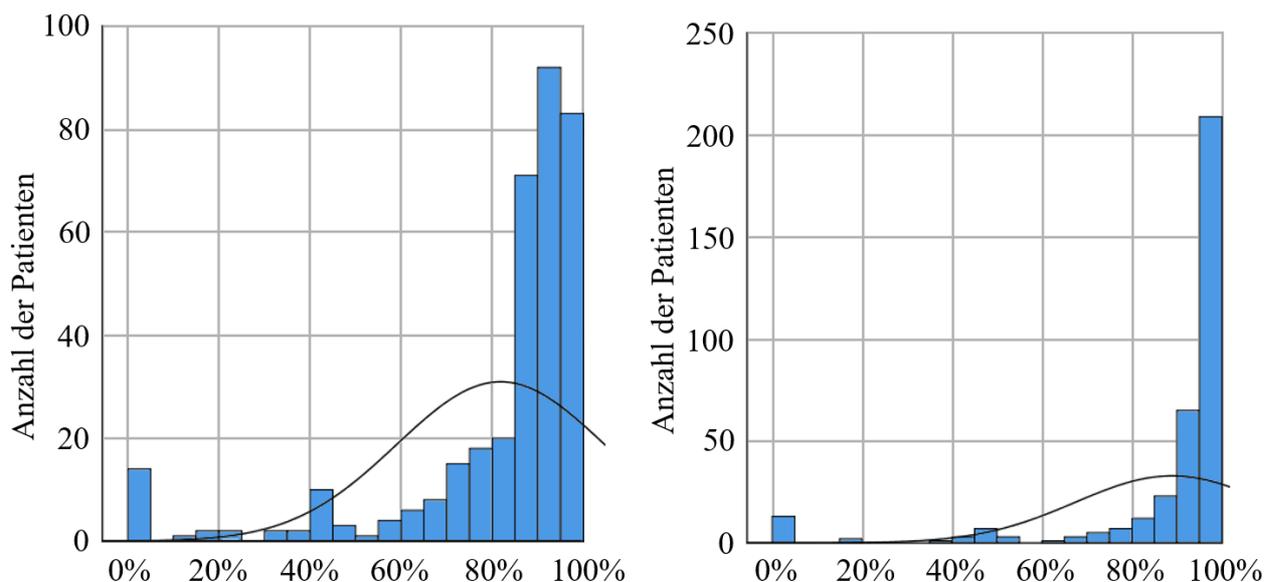


Abb. 1: Absolute (links) und relative (rechts) Adhärenz für die gesamte Studiendauer (TIM-HF)

Insgesamt brachen 19 Patienten im Studienverlauf das Telemonitoring ab, nahmen aber weiter an den Studienvisiten teil bzw. hatten bereits alle Studienvisiten absolviert (n=11, aber Abbruch Telemonitoring vor fixed stopping date). Weitere Gründe waren die Verschlechterung des Gesundheitszustandes (n=4), technische oder zeitliche Überforderung (n=3) und weil der Patient sich durch das tägliche Messen gestört fühlte (n=1). Die Adhärenz dieser 19 Patienten war signifikant niedriger als die der nicht abbrechenden Patienten (AA: $53 \pm 29,1$ % vs. $83,6 \pm 21,7$ %, $p < 0,001$; RA: $58 \pm 30,3$ % vs. $90,7 \pm 19,9$ % $p < 0,001$).

Die hohe Adhärenz der Mehrzahl der Patienten war im Studienverlauf stabil und unabhängig von Alter, Geschlecht oder der Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn. Insgesamt 227 Patienten haben Messwerte zu allen Studienvisiten. Auch im Langzeitverlauf jener Patienten, welche die Studienvisiten nach zwölf Monaten (n=322) bzw. nach 24 Monaten (n=235) absolvierten, wurden Werte über 80 % der relativen Adhärenz erreicht (siehe Abb. 2).

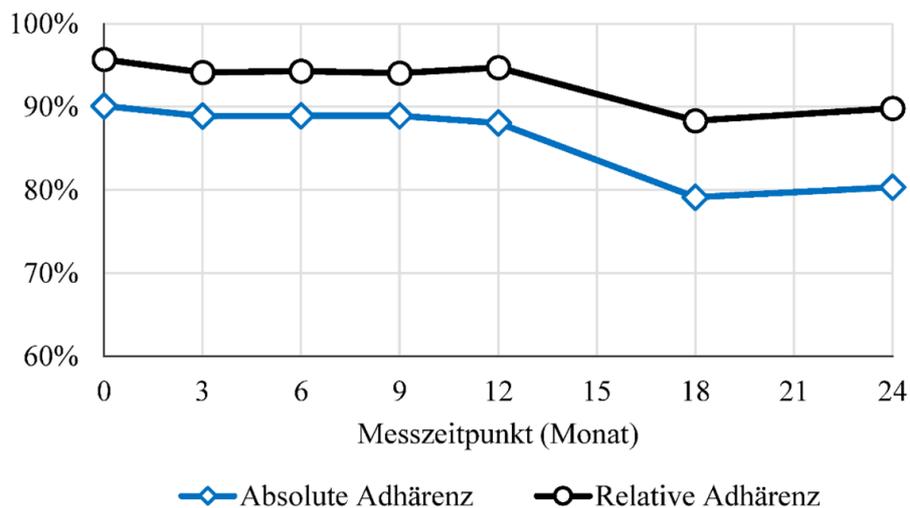


Abb. 2: Adhärenz der Patienten, die zu jeder Visite gemessen haben (Durchschnittswerte ± 7 Tage zur jeweiligen Visite)

Eine depressive Symptomatik (erhoben mit dem PHQ-9D) im Verlauf der Betreuung – zeigte keinen Einfluss auf die Messungen. Die identifizierte Subgruppe von Patienten mit einer Herzinsuffizienzhospitalisierung maximal zwölf Monate vor Randomisierung (n=164, [17]) zeigte ebenfalls keinen signifikanten Adhärenzunterschied im Vergleich zu den Patienten ohne oder mit länger zurückliegender Herzinsuffizienzhospitalisierung (AA: $p=0,915$, RA: $p=0,337$).

Der Fragebogen zur Perception der telemedizinischen Mitbetreuung wurde von 82 % der angeschriebenen Patienten (n=228) und 62 % der angeschriebenen Prüfarzte (n=102) beantwortet. Die Patienten fühlten sich mehrheitlich durch die täglichen Messungen selbstsicherer im Umgang mit ihrer Erkrankung im Vergleich zur Situation vor der Studienteilnahme (n=195; 85,5 %). Dabei

wurden die zusätzlichen Informationen zur Erkrankung (n=198; 86,8 %) sowie die tägliche Verfügbarkeit von medizinischem Personal im TMZ (n=193, 84,6 %) als besonders bedeutsam betont. Auch die Benutzung der Geräte wurde als einfach (n=224; 98,6 %) und die Messgeräte als robust (n=202; 88,8 %) beschrieben. In den offenen Kommentarfeldern gaben 13 Ärzte an, dass sich ihre Patienten aufgrund der telemedizinischen Mitbetreuung besser unterstützt fühlten und eine höhere Medikamentenadhärenz aufweisen würden. Sowohl die Patienten als auch die Ärzte beurteilten die Kommunikation mit dem medizinischen Personal im TMZ als professionell (Einschätzung durch die Patienten: n=210; 92,1 % bzw. n=205; 89,9 %; Einschätzung durch die Prüfarzte: n=92; 90,2 %), freundlich (Einschätzung durch die Patienten n=218; 95,6 % bzw. n=212; 93,0 %) und engagiert (Einschätzung durch die Prüfarzte: n= 84; 82,4 %). Zudem verbesserte sich nach Ansicht der Patienten die Kommunikation mit ihrem primär betreuenden Arzt (n=120; 52,6 %) oder blieb gleich (n=105; 46 %). Insgesamt zeigten sowohl die ergänzenden Kommentare der Patienten als auch die Einschätzung der betreuenden Ärzte, dass die Patienten mit der telemedizinischen Mitbetreuung mehrheitlich zufrieden waren [9].

1.6.2 Adhärenz TIM-HF2

Insgesamt wurden 247.996 Gewichtsmessungen, 240.710 EKG-Ableitungen, 272.095 Blutdruckmessungen und 238.568 Angaben zur Selbsteinschätzung von 764 Patienten durchgeführt. Ein Patient hat aufgrund einer hypoxischen Hirnschädigung am Tag nach der Randomisierung nie gemessen. Die absolute Adhärenz lag bei $89,1 \pm 14,1$ %; die relative Adhärenz bei $94,6 \pm 10,1$ %. Mindestens 70 % der möglichen Messungen wurde von 743 Patienten (97 %) durchgeführt [13].

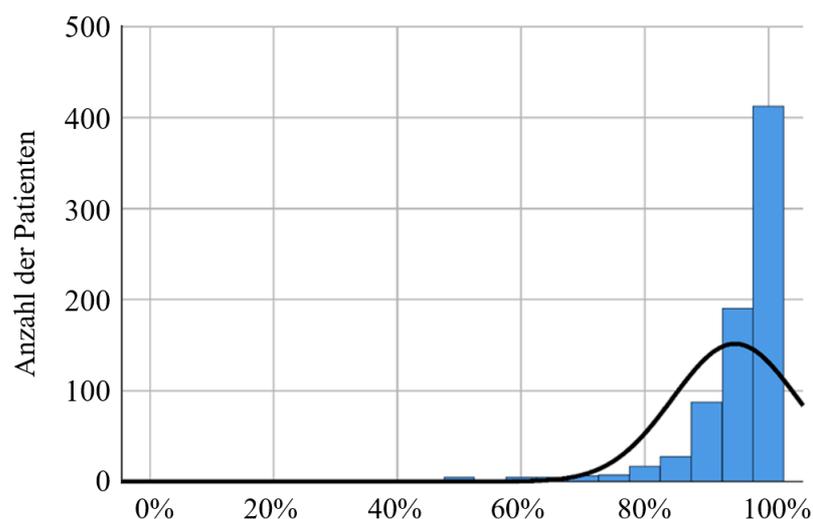


Abb. 3: Relative Adhärenz für die gesamte Studiendauer (TIM-HF2)

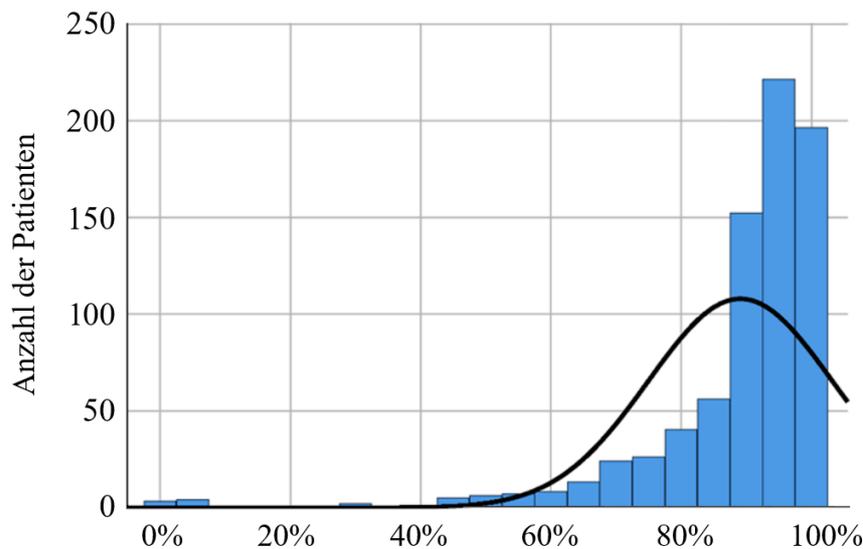


Abb. 4: Absolute Adhärenz für die gesamte Studiendauer (TIM-HF2)

Die Studienteilnahme wurde von 37 Patienten vorzeitig beendet (vorzeitiges Studienende zwischen fünf und 385 Tagen nach Randomisierung). Als Grund gaben 18 von 37 Personen an, dass sie keine Messungen mehr durchführen möchten und 11 von 37 Patienten teilten mit, dass sie körperlich nicht mehr dazu in der Lage sind. Weitere Gründe waren z. B. Umzug oder langfristiger Aufenthalt im Ausland (8 von 37 Patienten). Die Spannweite der Adhärenz reichte von 5 % bis 100 %, so dass ein vorzeitiger Studienabbruch keinen Beleg für eine signifikante Veränderung der Adhärenz gegenüber nicht-abbrechenden Patienten darstellt.

Es gab signifikante Unterschiede der absoluten Adhärenz zwischen Patienten im Alter von <70 Jahren (n=294; AA: 88,0 %, RA: 93,3 %) und ≥ 70 Jahren (n= 471; AA: 89,8 %, RA: 95,5 %; AA: p=0,004; RA: p=0,094) sowie zwischen Patienten wohnhaft im ländlichen Raum (n=457; AA: 90,0 %; RA: 95,0 %) und in Metropolregion (n=308; AA: 87,8 %; RA: 94,0 %; AA: p=0,041; RA: p=0,216). Die Patienten ohne implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD, n=541, AA: 89,6%; RA: 95,1%), vs. Patienten mit ICD (n= 224; AA: 88,0%, RA: 93,5%, AA: p= 0,202, RA: p= 0,044) hatten eine signifikant erhöhte relative Adhärenz. Da auch diese Subgruppen insgesamt eine hohe Adhärenz aufweisen, kann nicht von einer klinischen Relevanz des Ergebnisses ausgegangen werden.

Es gab kein Messgerät, das signifikant seltener oder häufiger genutzt wurde als ein anderes. Blutdruckmessungen wurden maximal bis zu 10-mal täglich und die Einschätzung zum allgemeinen Befinden maximal 7-mal täglich durchgeführt.

An der anonymisierten Befragung nach Studienende nahmen 566 Patienten teil (Rücklaufquote: 79,9 %). Insgesamt gaben die Patienten darin an, dass sie „sehr zufrieden“ (>75 %) und „eher zufrieden“ (ca. 20 %) waren mit der Handhabung der Geräte. Die Analyse dieses Fragebogens ist noch nicht publiziert.

Die Adhärenz der Patienten mit regulärem Studienende (n=670) war im Verlauf stets >85 %, sowohl bei relativer als auch absoluter Adhärenz (siehe Abb. 5).

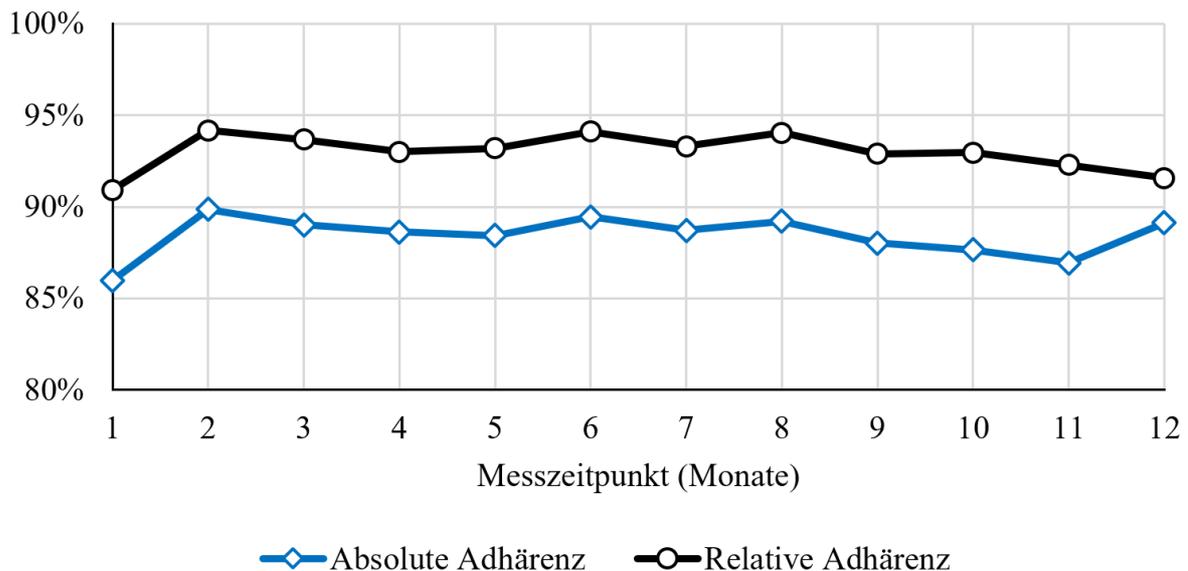


Abb. 5: Adhärenz im Verlauf TIM-HF2 (Patienten mit regulärem Studienende)

Die hohe Adhärenz der Mehrzahl der Patienten war im Studienverlauf stabil und unabhängig von Alter, Geschlecht oder Schwere der Erkrankung (NYHA-Klasse, NT-proBNP) zu Studienbeginn.

1.7. Diskussion

Die Adhärenz zur telemedizinischen Mitbetreuung war in den Studien TIM-HF und TIM-HF2 sehr hoch (81,8 % bzw. 89,1 %). Die Teilnahmedauer betrug in beiden Studien (mindestens) zwölf Monate, das maximale individuelle Follow-up war jedoch verschieden (bei TIM-HF maximal 27 Monate). Die Adhärenz blieb dennoch in beiden Studien während des individuellen Follow-ups der Patienten durchgehend stabil auf hohem Niveau und gehört zu den höchsten Adhärenzraten im Vergleich mit anderen randomisierten, kontrollierten Telemedizinstudien mit vergleichbarem, nicht-invasivem Telemonitoring. Dazu zählen die Studien TEN-HMS[18] und BEAT-HF [5] (NCT01360203).

Alle vier betrachteten Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien

sowie der Follow-up-Dauer (zwischen sechs und 28 Monaten). Zudem wurden nur bei TIM-HF und TIM-HF2 die Messwerte in einem ärztlich und pflegerisch besetzten TMZ rund um die Uhr (24/7) bewertet. In den beiden anderen Studien erfolgte das Review der Vitaldaten nur zu Bürozeiten und ausschließlich durch Pflege- bzw. Studienpersonal. Bei relevanten Grenzwertverletzungen gemäß dem Studienprotokoll wurde der ambulant behandelnde Arzt kontaktiert.

In der TEN-HMS-Studie führten 81 % der 168 Telemonitoring-Patienten an ≥ 80 % der Studientage mindestens einmal täglich und an ≥ 55 % der Studientage zweimal täglich eine Gewichts- oder Blutdruckmessung durch (EKG-Messungen wurden nicht in die Analyse einbezogen) [18].

In der BEAT-HF Studie (n=1.437) zeigte sich eine niedrige Adhärenz. Von den 715 Patienten der Interventionsgruppe nutzten nur 82,7 % mindestens einmal die Messgeräte. Über den gesamten Studienzeitraum (180 Tage) lag die Telemonitoring-Adhärenz der Patienten, die mindestens 50 % der Messungen durchführten, bei 51,7 % [5]. Die Intervention bestand aus einer krankheitsbezogenen Initialschulung im Krankenhaus durch einen Studienassistenten, regelmäßigen, strukturierten Coachingtelefonaten sowie aus täglichen Vitaldatenmessungen (Gewicht, Blutdruck, Symptome) zuhause. Primäres Ziel der Studie war die Unterstützung des Patienten beim Selbstmanagement der Erkrankung. Selbstmanagement ist definiert als die Fähigkeit zur Symptomerkennung und -interpretation sowie dem entsprechenden Handlungswissen, um mit solchen Veränderungen umzugehen [19]. Pflegekräfte in einem Call-Center bewerteten die Messdaten gemäß der im Studienprotokoll definierten Grenzwerte und informierten bei Grenzwertverletzungen den Patienten. Gegebenenfalls empfahlen sie eine Terminvereinbarung beim betreuenden Arzt, der zu Studienbeginn eine Information über die Teilnahme seiner Patienten an diesem Programm erhalten hatte.

Bereits beim Studiendesign von BEAT-HF wurden die erheblichen Adhärenz-Probleme der Tele-HF-Studie (NCT00303212) berücksichtigt. Dort kam ein Anrufbeantworter zum Einsatz und die Adhärenz betrug in der ersten Studienwoche 90,2 % und sank bis Studienende nach sechs Monaten auf 55,1 % [20]. Wie in der Tele-HF-Studie wurden die niedrigen Adhärenzwerte in der BEAT-HF-Studie als Hauptursache für die neutralen Studienergebnisse angesehen [3-5]. Die Autoren der BEAT-HF-Studie vermuteten, dass die eingesetzten Messgeräte ursächlich für die geringe Adhärenz waren und neuere Technologien wie Tablets diese erhöhen würde. Die fehlende Einbindung von Pflegefachkräften in das tägliche Review der Vitaldaten und die fehlende Zusammenarbeit mit primär betreuenden Ärzten wurden als weitere Ursachen für den Studienausgang angesehen.

Ein weiterer Unterschied zwischen BEAT-HF und den drei Studien mit hoher Adhärenz (TIM-

HF, TIM-HF2, TEN-HMS) bestand bezüglich Geräteinstallation und Patientenschulung. Bei diesen Studien erfolgten Installation und Schulung durch Pflegekräfte in der Häuslichkeit des Patienten. In BEAT-HF erfolgte die Schulung im Krankenhaus, anschließend wurden die Messgeräte durch einen Paketdienst ausgeliefert und mussten vom Patienten installiert werden.

Zudem bestand ein Unterschied bezüglich der Art der Kontaktaufnahme des Personals im TMZ und der Patienten. Zusätzlich zu den Telefonaten bei relevanten Grenzwertüberschreitungen von Vitaldaten, die in allen vier Studien durchgeführt wurden, gab es in TIM-HF2 und BEAT-HF monatlich ein planmäßiges Patientengespräch. Dieses strukturierte Telefonat erfolgte in der TIM-HF2-Studie in der Regel durch dieselbe Pflegefachkraft, die auch die häusliche Schulung durchgeführt hatte.

Diese Vorgehensweise steht in Übereinstimmung mit den Empfehlungen von **Unverzagt et al.**, die regelmäßige strukturierte Telefonkontakte und Telemonitoring als Maßnahmen zur Verbesserung der Medikamentenadhärenz und Lebensstilmodifikation bei Herzinsuffizienz ansehen [21].

Aus hohen Adhärenzwerten zum telemedizinischen Programm lässt sich jedoch nicht direkt eine hohe Medikamentenadhärenz ableiten. Dies ist nur indirekt am Ergebnis der Therapie ablesbar, z. B. der Verbesserung der Vitaldaten nach vorheriger telemedizinisch initiiertes Medikationsanpassung. In der Post-hoc-Befragung zur TIM-HF-Studie gaben die Prüfarzte an, dass RPM zu einer Erhöhung der Medikamentenadhärenz ihrer Patienten führte. Diese Annahme bedarf jedoch weiterer prospektiver Untersuchungen [9]. Erstmals bei Telemedizinstudien wurde für TIM-HF und TIM-HF2 eine Post-hoc-Analyse der Einflussfaktoren für Adhärenz nach den fünf WHO-Adhärenzkriterien durchgeführt [8].

Sozioökonomische Faktoren

Aus den erhobenen sozioökonomischen Einflussfaktoren ließ sich kein Effekt auf die Adhärenz sichern. Es kann deshalb kein sozioökonomisches Patientenprofil mit besonders hoher oder mit niedriger Adhärenz zum Telemonitoring definiert werden. Telemonitoring scheint damit ohne Beschränkung auf ein Patientenalter anwendbar. Diese Feststellung bestätigt die Ergebnisse anderer Untersuchungen [22-24].

Art und der Schweregrad der Erkrankung und eventuell vorhandene Komorbiditäten

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Adhärenz zwischen den Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Klassen II / III. Weiterhin zeigte sich auch keine Abhängigkeit der Adhärenz vom Bio-

marker NT-proBNP als Surrogatparameter für den Schweregrad der Erkrankung. Die Komorbidität Depression, die für die Medikationsadhärenz einen wichtigen Einflussfaktor darstellt [25], war in der TIM-HF2-Studie ein Ausschlusskriterium. In der TIM-HF-Studie wurden dagegen auch Patienten mit leichter bis mittelschwerer depressiver Symptomatik eingeschlossen. Diese Patienten unterschieden sich in der Adhärenz nicht von denen ohne depressive Symptomatik.

Gesundheitssystem

Die Erstansprache des Patienten scheint entscheidend zu sein, sowohl für eine Bereitschaft zur Teilnahme an einem telemedizinischen Betreuungsprogramm als auch für die Adhärenz. In den untersuchten Studien erfolgte der Patienteneinschluss durch die behandelnden Haus- und kardiologischen Fachärzte. Maßnahmen der Krankenkassen, wie z. B. postalisches Anschreiben betroffener Patienten, die Werbung in Mitgliedermagazinen oder die Bekanntgabe einer Studie in Printmedien, Radioprogrammen oder (über-)regionalen TV-Beiträgen, hatten keine erwähnenswerte Resonanz interessierter Patienten zur Folge.

Trotz der Patientenansprache des primär behandelnden Arztes in der TIM-HF2-Studie lehnten mehr als ein Drittel der gescreenten Patienten (823 von 2.423) eine Studienteilnahme ab. Es ließen sich keine spezifischen Merkmale für diese Patienten definieren. Gemäß den Leitlinien der Good Clinical Practice war nicht vorgesehen, die Gründe für die Ablehnung einer Studienteilnahme zu erfassen.

Art und Komplexität der Therapie

Als Variable für den therapieeigenen Einfluss wurde die Benutzerfreundlichkeit der Geräte gewählt. In Post-hoc-Befragungen nach beiden Studien schätzten die Patienten die Geräte als einfach zu bedienen ein [9] bzw. waren zufrieden bis sehr zufrieden mit den Geräten (TIM-HF2: unpublished data).

Als eine der Ursachen für die hohe Telemonitoring-Adhärenz in TIM-HF und TIM-HF2 kann das Feedback durch das Personal im TMZ gelten. Es erfolgten Rückmeldungen des TMZ beim Patienten sowohl bei Veränderungen der Werte als auch beim Ausbleiben der Messungen. In TIM-HF2 wurden die Patienten insgesamt 2.070-mal aufgrund fehlender Messwerte kontaktiert (Durchschnitt: 2,7 Anrufe je Patient in zwölf Monaten).

Der nicht-signifikante Unterschied zwischen relativer und absoluter Adhärenz legt nahe, dass eine Ausweitung der Messparameter möglich wäre. Der zeitliche Aufwand, täglich nicht nur ein Mess-

gerät zu benutzen, sondern mehrere Messungen trotz unterschiedlicher Komplexität in der Anwendung der Messgeräte durchzuführen, scheint nur geringfügig höher. Es wäre deshalb denkbar, künftig auch Messgeräte für die Komorbiditäten der Herzinsuffizienz mit einzubeziehen. Dennoch ist die weitere Verbesserung der Benutzerfreundlichkeit der Messgeräte eine zwingende Voraussetzung für die Ausweitung des Multiparameter-Telemonitorings.

Weitere therapieeigene Einflussfaktoren auf die Adhärenz stellen mögliche Nebenwirkungen dar. Für die beiden telemedizinischen Betreuungsprogramme kann diese Kategorie vernachlässigt werden. Es gab keinen einzigen gemeldeten „Serious Adverse Event“ (z. B. Sturz von der Waage) durch das Vitaldatenmonitoring.

Patienteneigener Faktor

Als patienteneigene Einflussfaktoren gelten die Einstellung des Patienten zur Therapie sowie seine Erfahrungen in der Betreuung. Die Kommunikation zwischen Patient und TMZ-Personal wurde in der Post-hoc-Befragung der TIM-HF-Studie durchweg als gut bis sehr gut bewertet [9]. Der Patient konnte jederzeit Rücksprache mit dem TMZ-Personal halten, ohne Praxisöffnungszeiten berücksichtigen oder möglicherweise lange auf ambulante Termine warten zu müssen. Zudem war der Patient durch das notwendige Eigenengagement stärker in das Therapiemanagement eingebunden und erhielt eine zeitnahe Rückmeldung durch das medizinische Personal des TMZs auf die Veränderungen ihres Gesundheitszustandes. Die tägliche Anforderung einer Messung stellte zudem eine direkte Kontrolle der Adhärenz dar [26]. Diese intensive Mitbetreuung durch das TMZ wirkte sich nicht negativ auf die Beziehung zwischen Patient und primär behandelndem Arzt aus. Dieses Ergebnis wurde in Post-hoc-Befragungen nach TIM-HF sowohl von Patienten als auch von primär behandelnden Ärzten bestätigt.

Zusammenfassend lässt sich eine hohe Adhärenz zur täglichen telemedizinischen Messung auf die hohe Akzeptanz der Geräte (inkl. Schulung in der Häuslichkeit), regelmäßige Telefonkontakte mit dem TMZ und eine guten TMZ-Arzt-Patienten-Beziehung als Kategorien des Adhärenzfaktors „Therapieeinfluss“ zurückführen. Die Patientenerwartung eines individuellen und unmittelbaren medizinischen Nutzens sowie die engere Verbindung zu den primär betreuenden Ärzten stellen die relevanten Kategorien der Adhärenzfaktoren „Patienteneinstellung“ und „Gesundheitssystem“ dar [27-30]. Die sozioökonomischen Faktoren, die nur sehr begrenzt in den beiden Studien abgebildet waren, sowie die Schwere der Erkrankung, scheinen einen untergeordneten Einfluss auf die Adhärenz zu haben.

Bisher erreichte nur die TIM-HF2-Studie unter den nicht-invasiven Telemedizinstudien bei chronischer Herzinsuffizienz einen positiven primären Endpunkt. TEN-HMS konnte nur in den sekundären Endpunkten nachweisen, dass strukturiertes telemedizinisches Monitoring die Dauer und Rate von Krankenhausaufenthalten und die kardiovaskuläre Sterblichkeit reduzieren kann. Bis zu welchem Grad von einer klinisch ausreichenden Adhärenz ausgegangen werden kann, kann nicht definiert werden.

Schlussfolgerungen

Da das telemedizinische Mitbetreuungskonzept eine aktive Beteiligung des Patienten voraussetzt, ist die hohe Adhärenz zur täglichen Messung ausschlaggebend für den medizinischen Nutzen. Da Adhärenz jedoch kein prästratifizierter Endpunkt in beiden Studien war, lässt sich kein Cut-Off-Wert für endpunktrelevante Adhärenz benennen. Insgesamt sprechen die hohen Adhärenzwerte zusammen mit den positiven Studienergebnissen von TIM-HF2 für die Anwendbarkeit und Nützlichkeit des Konzepts der telemedizinischen Mitbetreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Da sich keine eindeutigen Einflussfaktoren bestimmen ließen, ist dieses solches Konzept bei allen Patienten einsetzbar, die bereit sind zu messen.

Da sowohl die vollständige als auch einfache Messung hoch adhärent waren, ist der Einsatz weiterer Messgeräte zur Betreuung von Komorbiditäten denkbar.

Beim Einsatz in der Regelversorgung sollte Adhärenz weiterhin betrachtet werden. Ebenso muss geschaut werden, wie die Adhärenz bei vielleicht lebenslanger Mitbetreuung stabil hochgehalten werden kann.

Limitationen

Bei beiden Studien liegt ein Selektionsbias durch frühzeitige Ablehnungen einer Studienteilnahme im ärztlichen Erstgespräch, im weiteren Screeningprozess sowie frühzeitigem Studienende (unmittelbar nach der Randomisierung) vor. Da das Screeningverfahren der TIM-HF-Studie nicht vollständig dokumentiert wurde, kann nicht nachvollzogen werden, wie viele der angesprochenen Patienten die Studienteilnahme ablehnten und aus welchen Gründen sie das taten. In der TIM-HF2-Studie wurde das Screeningverfahren zwar exakt dokumentiert, aber es gab keine Erfassung

von Gründen für Ablehnungen der Studienteilnahme. Die in beiden Studien letztlich eingeschlossenen Patientenkollektive waren wahrscheinlich a priori positiver gegenüber einer telemedizinischen Mitbetreuung eingestellt als die Patienten, die die Studienteilnahme ablehnten.

Da bei beiden Studien keine sozioökonomischen Daten wie Schulbildung, Beruf oder Einkommen erfasst wurden, ist ein Bias dieser Einflüsse nicht auszuschließen.

Zudem wurde eine nicht abschätzbare Zahl von Herzinsuffizienzpatienten, deren Komorbiditäten oder bisheriges Therapieverhalten das tägliche Vitalmonitoring aus Sicht der einschließenden Ärzte absehbar erschweren würden, gar nicht erst gescreent. Besonders deutlich wird das an der Komorbidität Depression. Die TIM-HF-Studienpopulation wies eine niedrigere Prävalenz schwerer Depression auf als andere Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien [31]. Gemäß der Post-hoc-Analyse der TIM-HF-Studienpopulation waren Patienten mit depressiver Symptomatik in der TIM-HF2-Studie a priori von der Studienteilnahme ausgeschlossen [17].

Die zehn Patienten der TIM-HF-Studie, die ein tägliches Telemonitoring bereits bei Studienbeginn ablehnten, aber weiterhin an den Studienvisiten teilnahmen, wurden nicht in der Post-hoc-Befragung zur Zufriedenheit mit der telemedizinischen Mitbetreuung befragt. Dadurch konnten deren Gründe für die Ablehnung des Telemonitorings nicht erfasst werden. Auch konnte zwar eine hohe, aber keine vollständige Rücklaufquote bei beiden Post-hoc-Befragungen der Telemedizinpatienten erzielt werden. Es erscheint damit möglich, dass jene Patienten mit negativen Wahrnehmungen nach Studienende nicht geantwortet haben.

In TIM-HF2 war keine Studienteilnahme ohne prinzipielle Bereitschaft zur täglichen Vitaldatenerfassung möglich. Anderenfalls wurde die Studie vorzeitig beendet und die Adhärenz wurde nur bis zu diesem Zeitpunkt berechnet.

1.8. Literaturverzeichnis

1. Inglis, S.C., et al., *Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure*. Heart, 2017. **103**(4): p. 255-257.
2. Anker, S., F. Koehler, and W. Abraham, *Telemedicine and remote management of patients with heart failure*. Lancet, 2011. **378**(9792): p. 731-9.
3. Swedberg, K., A. Wolf, and I. Ekman, *Correspondence. Telemonitoring in Patients with Heart Failure*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 1078-80.
4. Everett W, Kvedar JC, and Nesbitt TS, *Telemonitoring in patients with heart failure*. N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. author reply 1079-80.
5. Ong MK, et al., *Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: The better effectiveness after transition–heart failure (beat-hf) randomized clinical trial*. JAMA Intern Med, 2016. **176**(3): p. 310-8.
6. Laufs, U., et al., *Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten*. Dtsch Med Wochenschr, 2011. **136**(31-32): p. 1616-21.
7. Morisky, D.E., et al., *Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2008. **10**(5): p. 348-54.
8. Sabaté E, W.H.O., *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action 2003*, Geneva (Switzerland): World Health Organization.
9. Prescher, S., et al., *Telemedical care: feasibility and perception of the patients and physicians: a survey-based acceptance analysis of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) trial*. Eur J Prev Cardiol, 2013. **20**(2 Suppl): p. 18-24.
10. Koehler, F., et al., *Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in heart failure patients: study design and description of the intervention*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(10): p. 1485-1493.
11. Koehler F, et al., *Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(12): p. 1354-62.
12. Kroenke, K. and R. Spitzer, *The PHQ-9: a new depression and diagnostic severity measure*. Psychiatr Ann, 2002. **32**: p. 509-21.
13. Koehler, F., et al., *Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial*. Lancet, 2018. **392**(10152): p. 1047-1057.
14. Koehler, F., et al., *Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study*. Circulation, 2011. **123**(17): p. 1873-80.
15. Winkler, S., et al., *A new telemonitoring system intended for chronic heart failure patients using mobile telephone technology - feasibility study*. Int J Cardiol, 2011. **153**(1): p. 55-8.
16. Prescher, S., et al., *[Will telemonitoring be adopted by patients with chronic heart failure?]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(16): p. 829-34.
17. Koehler, F., et al., *Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial*. Int J Cardiol, 2012. **161**(3): p. 143-50.

18. Cleland, J.G., et al., *Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(10): p. 1654-64.
19. Hagglund, E., et al., *Patient-centred home-based management of heart failure*. Scand Cardiovasc J, 2015. **49**(4): p. 193-9.
20. Chaudhry, S.I., et al., *Telemonitoring in patients with heart failure*. N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2301-9.
21. Unverzagt, S., et al., *Verbesserung der Adhärenz bei Herzinsuffizienz. Systematisches Review und Metaanalyse zu Interventionen bei medikamentöser Therapie und Lebensstilmodifikationen*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(25): p. 423-30.
22. Pedone, C., et al., *Efficacy of a Physician-Led Multiparametric Telemonitoring System in Very Old Adults with Heart Failure*. J Am Geriatr Soc, 2015. **63**(6): p. 1175-80.
23. Or, C.K. and B.T. Karsh, *A systematic review of patient acceptance of consumer health information technology*. J Am Med Inform Assoc, 2009. **16**(4): p. 550-60.
24. Inglis, S.C., et al., *Is age a factor in the success or failure of remote monitoring in heart failure? Telemonitoring and structured telephone support in elderly heart failure patients*. Eur J Cardiovasc Nurs, 2015. **14**(3): p. 248-55.
25. Corotto, P.S., et al., *Heart Failure Patient Adherence: Epidemiology, Cause, and Treatment*. Heart Fail Clin, 2013. **9**(1): p. 49-58.
26. Lambert-Kerzner, A., et al., *Perspectives of patients on factors relating to adherence to post-acute coronary syndrome medical regimens*. Patient Prefer Adherence, 2015. **9**: p. 1053-9.
27. Fairbrother, P., et al., *Telemonitoring for chronic heart failure: the views of patients and healthcare professionals - a qualitative study*. J Clin Nurs, 2014. **23**(1-2): p. 132-44.
28. Radhakrishnan, K., et al., *Barriers and Facilitators for Sustainability of Tele-Homecare Programs: A Systematic Review*. Health Serv Res, 2016. **51**(1): p. 48-75.
29. Guzman-Clark, J.R., et al., *Predictors and outcomes of early adherence to the use of a home telehealth device by older veterans with heart failure*. Telemed J E Health, 2013. **19**(3): p. 217-23.
30. Rogers EM, *Diffusion of Innovations*. Vol. 5. 2003, New York: Free Press.
31. Angermann, C.E., et al., *Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure*. Int J Cardiol, 2011. **147**(1): p. 66-73.

2. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Sandra Prescher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Adhärenz zur telemedizinischen Mitbetreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – eine retrospektive Analyse der randomisierten, kontrollierten Studien TIM-HF und TIM-HF2* 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 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 Betreuer/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 mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Berlin, den

Sandra Prescher

3. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Sandra Prescher hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B, Winkler S, Baumann G, Koehler F. Wird Telemonitoring von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angenommen? Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2014.

Beitrag im Einzelnen:

- Konzeptionierung und Design der Studie: Vollständig selbständige Erarbeitung der Studienkonzeption der post-hoc Analyse.
- Selbstständige Aufbereitung der täglich durch den Patienten gemessenen Vitalparameter mit Zeitstempel (>400.000 Einzeldaten) und Abgleich mit patientenindividuellen Studienzeitraum und Abwesenheiten im Studienverlauf (z. B. Hospitalisierungen, angekündigter Urlaub)
- Datenanalyse und -interpretation: Durchführung der Datenanalyse und -interpretation
- Erstellung der statistischen Analyse: vollständig selbständige Durchführung der statistischen Analyse; aus dieser Analyse sind alle Tabellen und Abbildungen der Publikation entstanden
- Erstellung und kritische Revision des Manuskripts

Publikation 2:

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, **Prescher S**, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF 2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in HF patients: study design and description of the intervention, European Journal of Heart Failure, 2018.

Beitrag im Einzelnen

- Konzeptionierung und Design der Studie: Mitarbeit am Studienprotokoll sowie am primären Ethikantrag, Einreichung von Ethikanträgen bei 15 weiteren Ethikkommissionen für Sekundärvoten
- Einwerbung von Drittmitteln: Zusammen mit dem Projektleiter Prof. Dr. Friedrich Köhler stellte ich den Vollertrag in eigenständiger Verantwortung für die Antragsteile „fachlicher Antrag und finanzielle Kalkulation“ für das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Projekt “Gesundheitsregion der Zukunft Nordbrandenburg – Fontane”. Innerhalb dieses Projektrahmens wurde die Studie TIM-HF2 umgesetzt. Ich stellte zwei Aufstockungsanträge und beantwortete alle Rückfragen des Projektträgers. Zudem führte ich selbstständig die finanzielle Projektplanung sowie die Kommunikation mit dem Projektträger bezüglich Mittelverschiebungen, -entsperrungen und -umwidmungen und das jährliche Berichtswesen durch.

- Datenakquise: Koordination der Datenlieferung von 70 gesetzlichen Krankenkassen und privaten Krankenversicherungen zum Abgleich von Hospitalisierungen und Todesdaten aller TIM-HF2 Patienten sowie komplette Durchführung dieses Datenabgleichs in Übereinstimmung mit dem Datenschutzkonzept der Studie.
- Datenanalyse und -interpretation: Unterstützung bei der Datenanalyse und -interpretation
- Erstellung und kritische Revision des Manuskripts: Unterstützung bei der Erstellung und kritische Revision des Manuskripts sowie bei der Bearbeitung der Rückfragen des Editors

Publikation 3:

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, **Prescher S**, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Störk S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of Telemedical Interventional Management in Heart Failure Patients II (TIM-HF2): a randomised controlled trial, The Lancet. 2018.

Beitrag im Einzelnen

- Konzeptionierung und Design der Studie: Mitarbeit am Studienprotokoll sowie am primären Ethikantrag, Einreichung von Ethikanträgen bei 15 weiteren Ethikkommissionen für Sekundärvoten
- Datenakquise: Koordination der Datenlieferung von 70 gesetzlichen Krankenkassen und privaten Krankenversicherungen zum Abgleich von Hospitalisierungen und Todesdaten aller TIM-HF2 Patienten sowie komplette Durchführung dieses Datenabgleichs in Übereinstimmung mit dem Datenschutzkonzept der Studie.
- Datenanalyse und -interpretation: Unterstützung bei der Datenanalyse und -interpretation
- Erstellung und kritische Revision des Manuskripts: Unterstützung bei der Erstellung und kritische Revision des Manuskripts sowie bei der Bearbeitung der Rückfragen des Editors

Doktorandin: Sandra Prescher

Betreuender Hochschullehrer: Prof. Dr. Friedrich Köhler

4. DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN

Publikation 1:

Erstautorenschaft

Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B, Winkler S, Baumann G, Koehler F. Wird Telemonitoring von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angenommen? Dtsch Med Wochenschr. 2014 Apr;139(16):829-34 Epub 2014 Apr 10.

Impact-Factor: 0,542

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1369849>

Publikation 2:

Ko-Autorenschaft

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, **Prescher S**, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF 2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in HF patients: study design and description of the intervention, *Eur J Heart Fail.* 2018 Oct;20(10):1485-1493 Epub 2018 Sep 19.

Impact-Factor: 13,965

DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1300>

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

Friedrich Koehler^{1*}, Kerstin Koehler¹, Oliver Deckwart¹, Sandra Prescher¹, Karl Wegscheider², Sebastian Winkler³, Eik Vettorazzi², Andreas Polze⁴, Karl Stangl⁵, Oliver Hartmann⁶, Almuth Marx⁷, Petra Neuhaus⁸, Michael Scherf⁹, Bridget-Anne Kirwan¹⁰, and Stefan D. Anker¹¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Centre for Cardiovascular Telemedicine, Department of Cardiology and Angiology Campus Mitte, Berlin, Germany; ²Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Eppendorf, Hamburg, Germany; ³Unfallkrankenhaus Berlin, Clinic for Internal Medicine, Berlin, Germany; ⁴Hasso Plattner Institute gGmbH, Digital Engineering Faculty, University Potsdam, Potsdam, Germany; ⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Cardiology and Angiology Campus Mitte, Berlin, Germany; ⁶Frankfurt am Main, Germany; ⁷Nuremberg, Germany; ⁸University of Leipzig, Faculty of Medicine, Clinical Trial Centre Leipzig - KKS, Leipzig, Germany; ⁹GETEMED Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow, Germany; ¹⁰London School of Hygiene and Tropical Medicine, Faculty of Epidemiology and Public Health, London, UK; and ¹¹Department of Cardiology (CVK) and Berlin- Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT); German Centre for Cardiovascular Research (DZHK) partner site Berlin; Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

Received 11 July 2018; revised 20 July 2018; accepted 23 July 2018; online publish-ahead-of-print 19 September 2018

Background

Heart failure (HF) is a complex, chronic condition that is associated with debilitating symptoms, all of which necessitate close follow-up by health care providers. Lack of disease monitoring may result in increased mortality and more frequent hospital readmissions for decompensated HF. Remote patient management (RPM) in this patient population may help to detect early signs and symptoms of cardiac decompensation, thus enabling a prompt initiation of the appropriate treatment and care before a manifestation of HF decompensation.

Objective

The objective of the present article is to describe the design of a new trial investigating the impact of RPM on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in HF patients.

Methods

The TIM-HF2 trial is designed as a prospective, randomised, controlled, parallel group, open (with randomisation concealment), multicentre trial with pragmatic elements introduced for data collection. Eligible patients with HF are randomised (1:1) to either RPM + usual care or to usual care only and are followed for 12 months. The primary outcome is the percentage of days lost due to unplanned cardiovascular hospitalisations or all-cause death. The main secondary outcomes are all-cause and cardiovascular mortality.

*Corresponding author. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Centre for Cardiovascular Telemedicine, Department of Cardiology and Angiology Campus Mitte, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany. Tel: +49 30 450 514184, Fax: +49 30 450 7 514112, Email: friedrich.koehler@charite.de

Conclusion

The TIM-HF2 trial will provide important prospective data on the potential beneficial effect of telemedical monitoring and RPM on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in HF patients.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier NCT01878630.

Keywords

Chronic heart failure • Telemonitoring • Remote patient management • Hospitalisation

Introduction

Modern heart failure (HF) care programmes focus on the improvement of ambulatory HF care to reduce the risk of recurrent HF hospitalisations.¹ In the year following a HF hospitalisation, the rate of hospital readmission is approximately 50% and the 1-year mortality rate is 15–20%.^{1,2} Current telemedicine HF concepts are holistic programmes which include telemonitoring and telemedical interventions, guideline-based ambulatory care and structured patient education grouped together and known as remote patient management (RPM).³

Many randomised controlled trials have investigated the impact of RPM in HF patients on different clinical outcomes — including BEAT-HF,⁴ CardioBBEAT,⁵ TIM-HF,^{6,7} REM-HF,⁸ OptiLink HF,⁹ IN-TIME,¹⁰ and CHAMPION.¹¹ The results from these studies are not consistent between each other with respect to morbidity and mortality. This may be explained by the differences in RPM interventions used and the nature of the heterogeneous patient populations included in the studies. Despite the differences in the study designs and the RPM interventions used (including invasive or non-invasive telemonitoring), one suggestion is that unstable HF patients with a recent (i.e. ≤ 12 months) hospitalisation for HF before starting RPM appear to have a subsequent lower HF readmission rate, have reduced mortality and an improvement in quality of life. A recent meta-analysis suggests that nurse home visits and disease management clinics can decrease all-cause mortality and readmissions after a recent hospitalisation for HF.¹²

In 2016, the European Society of Cardiology (ESC) recommended class IIb for telemonitoring with invasive telemedical devices in the actual guidelines for the treatment of acute and chronic HF.¹³ A meta-analysis of data from completed clinical trials evaluating haemodynamic-guided care for HF patients concluded that haemodynamic-guided HF management using permanently implanted sensors and frequent evaluation of filling pressures was superior to traditional clinical management strategies in reducing the risk of hospitalisations in patients who remain symptomatic.¹⁴

The TIM-HF trial^{6,7} enabled us to critically appraise the procedures and processes which were implemented for this trial, and based on the lessons learnt, we proceeded to design the Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2) trial. The TIM-HF2 trial is designed to assess the impact of RPM on mortality and morbidity in a HF population, also taking into consideration regional settings (i.e. rural vs. metropolitan). We present the design of the TIM-HF2 trial in addition to providing a description of the RPM system and approach which we plan to use in this study.

Study design

The TIM-HF2 trial is a prospective, randomised, controlled, parallel group, open (with randomisation concealment), multicentre trial with pragmatic elements introduced for data collection (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01878630). The study conduct is guided by good clinical practice (GCP), in accordance with the Declaration of Helsinki and the laws and regulations applicable in Germany. Written approval from the appropriate Ethics Committees is required and each patient must provide written informed consent. The TIM-HF2 Steering Committee (see online supplementary *Appendix S1*) and TMC staff members designed the trial and wrote the study protocol. An independent Data Safety Monitoring Board (DSMB) reviewed patient data periodically, as defined in the DSMB charter. A Clinical Endpoint Committee (CEC), blinded to treatment allocation, is appointed to adjudicate all deaths and hospitalisations using pre-defined criteria as detailed in the CEC charter (see online supplementary *Appendix S2*).

Study population, recruitment and randomisation

Eligible patients are patients with HF, with a history of a HF hospitalisation within 12 months prior to randomisation. At the time of randomisation, patients must be in New York Heart Association (NYHA) class II or III with either left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 45\%$ or, if LVEF $> 45\%$, patients must be treated with oral diuretics. The inclusion and exclusion criteria are shown in *Table 1*.

In total, 113 sites located in 14 metropolitan areas with more than 200 000 inhabitants and/or with a medical university (i.e. Berlin, Dresden, Hamburg, Stuttgart, Frankfurt am Main, Leipzig, Hannover), and in 11 rural areas in Germany (namely: Brandenburg, Bavaria, Thuringia, Saxony, Saxony-Anhalt, Hesse, Baden-Württemberg, Lower Saxony, Mecklenburg-Western Pomerania, North Rhine-Westphalia, Saarland) are included. Forty-three sites are hospitals, 10 sites are university hospitals, and 60 sites are local cardiologist practices. In addition, 87 general practitioners (GPs) collaborate in the study by screening and following up their patients (for the list of all involved primary site investigators, see online supplementary *Appendix S3*).

Patients are randomised to either RPM+usual care (RPM group) or to usual care only (UC group) via a secure web-based randomisation system located at the Clinical Trial Centre Leipzig (CTC). To achieve a balance of potential risk factors in the treatment arms, Pocock's minimisation algorithm was used,¹⁵ utilizing 12 baseline variables with 10% residual randomness (see online supplementary *Table S1*).

Table 1 Main inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosed with HF – NYHA class II or III • Echocardiographically determined left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$ or $> 45\%$ + oral diuretic prescribed • Hospitalisation due to decompensated HF within the last 12 months before randomisation • Depression score PHQ-9 < 10 • Written informed consent obtained 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation within the last 7 days before randomisation • Implanted cardiac assist system • Acute coronary syndrome within the last 7 days before randomisation • High urgent listed for heart transplantation • Planned revascularisation, transcatheter aortic valve implantation, MitraClip and/or CRT implantation within 3 months after randomisation • Revascularisation and/or CRT implantation within 28 days before randomisation • Known alcohol or drug abuse • Terminal renal insufficiency with haemodialysis • Impairment or unwillingness to use the telemonitoring equipment (e.g. dementia, impaired self-determination, lacking ability to communicate) • Existence of any disease reducing life expectancy to less than 1 year • Age < 18 years • Pregnancy • Participation in other treatment studies or remote patient management programmes (register studies possible)

CRT, cardiac resynchronisation therapy; HF, heart failure; NYHA, New York Heart Association; PHQ, Patient Health Questionnaire.

The RPM intervention consists of the following elements:

- A daily transfer of body weight, blood pressure (systolic/diastolic), heart rate, analysis of the heart rhythm as derived from a 2 min 3-channel electrocardiogram (ECG), peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) and a self-rated health status (scale range 1–5)
- Identification of a patient risk category using the baseline and follow-up visit biomarker values
- Patient education, and
- Cooperation between the telemedical centre (TMC), the patient's GP and cardiologist ('doc-to-doc telemedical scenario') with respect to patient management.

Patients randomised to the UC group are followed in accordance with the current standards (i.e. ESC guidelines for HF management) at the discretion of their treating physicians.¹³

Study assessments and follow-up

The planned follow-up per patient is 365 days and five outpatient visits are scheduled over this time period. After randomisation, outpatient visits are planned at 3, 6, and 9 months and the final study visit should be performed at 365 + 28 days — i.e. up to maximally 393 days post-randomisation (Figure 1). The assessments performed at each visit are displayed in Table 2.

Home telemonitoring system

In accordance with the study protocol, the home telemonitoring system should be installed in the patient's home within 7 days of randomisation. The RPM system used is based on a Bluetooth system with a digital tablet (Physio-Gate® PG 1000, GETEMED Medizin- und Informationstechnik AG) as the central structural element to transmit vital measurements from the home of the patient to the TMC at the Charité - Universitätsmedizin Berlin. Four measuring devices are part of the system: a 3-channel ECG device to collect a 2 min or streaming ECG measurement (PhysioMem® PM 1000 GETEMED Medizin- und Informationstechnik AG), a device to collect peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2 ; Masimo Signal Extraction Technology (SET®)), a system to collect blood pressure (UA767PBT, A&D Ltd.) and a body weighing scales (Seca 861, seca GmbH & Co KG). Each device is equipped with a Bluetooth chip and connected to the digital tablet.

The TMC software used is 'Fontane' (eHealth Connect 2.0, T-Systems International GmbH), which was specifically developed for use in the TIM-HF2 study. The key innovation of Fontane is a novel self-adapting TMC middleware, which consists of three key components:

- An algorithm for the transmitted patient data to identify critical values or missing data, which allows for an immediate identification of the patients requiring immediate (medical) attention,
- Telecommunication software for a direct communication between TMC staff, patients, GPs, and local cardiologists, as well as
- Electronic health records for all relevant medical information (e.g. medication plan; reports about previous hospitalisation; laboratory data).

Patients are provided with a mobile phone (DORO Easy 510/Doro HandlePlus 334gsm, Doro AB) to call the TMC directly in case of emergency. In such situations, it is also possible to initiate a live ECG stream using the ECG device. The tablet uses the mobile network to transmit the patient data automatically in an encrypted manner (GSM-encryption via VPN-Tunnel) to a central server of the TMC in Berlin provided by project partner Deutsche Telekom AG. The combination of measurements and personal data

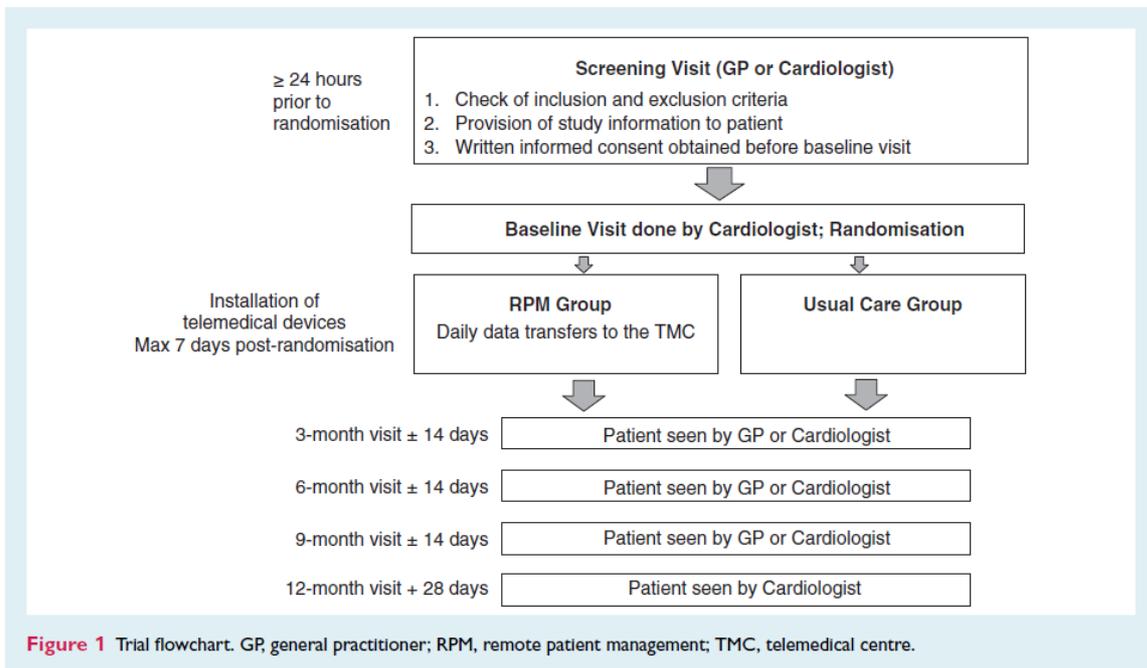


Figure 1 Trial flowchart. GP, general practitioner; RPM, remote patient management; TMC, telemedical centre.

with distinct information codes are only executed at a server at the Charité - Universitätsmedizin Berlin. To ensure patient safety, it is required a priori that the average transmission time to get the data to the TMC must be < 90 s. The availability of the mobile network connection is provided by the provider Deutsche Telekom AG. The complete data collection process, transmission and processing is done in strict compliance with state-of-the-art confidentiality and technical standards as agreed with and certified by the relevant data protection officer. For authentication of the individual measurements, all data transmissions incorporated unique device identification information. A service level agreement with the technical provider is concluded for first and second level support and corresponding service and escalation concepts.

In February 2013, the system was successfully tested in terms of safety, stability and performance during a pilot study done over 1 month in healthy volunteers at 50 different sites in rural (Brandenburg) and metropolitan areas (Berlin). The main outcome of the pilot study was a total system availability > 99%. The Fontane system obtained a European Conformity marking (CE) in 2013.

Registered nurses of the TMC install the telemonitoring equipment and train the patients and their families during home visits within 7 working days after randomisation. In addition, the nurses assess patients' self-care capabilities, give them information about their chronic disease (nursing assessment) and initiate a HF patient education programme, which is continued with monthly structured telephone interviews. According to the study protocol, the patients are instructed to measure daily, blood pressure, ECG tracing SpO₂, body weight and self-rated health status

on a 5-point Likert scale using the tablet interface at defined time intervals.

All patients receive UC for the treatment and management of HF at the discretion of their treating physician.¹³

24/7 Telemedical support

The TMC provides physician-led medical support 24/7 for the entire study period according to standard operating procedures.

Within the Fontane system, algorithms are programmed and run on the transmitted data. The output is used by the TMC physicians and nurses to prioritise the workload and workflow so that patients presenting with any of the data cut-off limits as shown in Table 3 are managed with priority.

Monthly, a structured telephone contact between the nurses and the patient is planned to discuss disease status, assess symptoms of depression or any other illness. In addition, the telemedical staff members initiate telephone contact when deemed appropriate — e.g. when there are changes in disease status, in case of technical problems, to verify vital sign measurements, to give advice, or to institute or change concomitant treatments.

Biomarker-guided approach

At the baseline visit and at each follow-up visit, biomarkers are taken and analysed by an independent laboratory. The results are sent to the CTC and the TMC. According to defined cut-off values for mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), patients are risk categorised as follows: low risk patients (MR-proADM ≤ 1.2 nmol/L) and high risk patients (MR-proADM > 1.2 nmol/L).

Table 2 Study flow

	Screening	Baseline	3-Month visit	6-Month visit	9-Month visit	Final visit (365 days or within + 28 days)
Informed consent and patient information	X	X				
Review inclusion/exclusion criteria	X	X				
Randomisation		X				
Physical examination		X				X
Registration medication		X				X
Echocardiography		X				
12-channel ECG		X				X
Laboratory tests: haemoglobin, haematocrit, leucocytes, thrombocytes, sodium, potassium, creatinine		X	X	X	X	X
Cardiac biomarkers: NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP, procalcitonin		X	X	X	X	X
Health questionnaires: MLHFQ, EQ-5D-3 L, PHQ-9D, G9-EHFScBS		X				X
Registration of events: hospitalisation, emergency, death			X	X	X	X

EQ-5D-3 L, EuroQol-5 Dimensions-3 Levels; G9-EHFScBS, German 9-Item European Heart Failure Self-care Behaviour Scale; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin; MR-proANP, mid-regional pro-A type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; PHQ-9D, Patient Health Questionnaire nine questions in German.

Table 3 Algorithm-guided prioritisation rules of the incoming vital parameters in the Fontane software

- Bradycardia, heart rate < 50 b.p.m.
- Tachycardia, heart rate > 100 b.p.m.
- Ventricular tachycardia
- New-onset atrial fibrillation
- PQ interval > 200 ms
- QRS duration \geq 120 ms
- QTc interval > 460 ms
- SpO₂ < 94%
- Body weight (weight gain > 1 kg in 1 day, > 2 kg in 3 days; > 2.5 kg in 8 days)
- Blood pressure systolic: < 90 or > 140 mmHg; diastolic < 40 or > 90 mmHg
- Self-rated health status (grades from 1-very good to 5-very bad): deterioration of about 2 grades starting from 1, or grade 4 or 5)

SpO₂, peripheral capillary oxygen saturation.

High risk patients are primarily followed by TMC physicians ('doctors care'), and low risk patients by registered TMC nurses ('nurse care'). After each follow-up visit, patients are categorised in accordance with the new biomarker sample results.

Concomitant medication review

Patients allocated to the RPM group undergo a daily structured review of their concomitant medications based on the transmitted data. In consent with the study site physicians, the TMC physicians will optimise concomitant treatments as appropriate to achieve the following targets:

- Heart rate < 75 b.p.m. for patients in sinus rhythm.
- Blood pressure control: systolic < 140 mmHg and diastolic < 90 mmHg.
- Patients with new-onset atrial fibrillation: use of anticoagulant therapy as a long-term treatment and antiarrhythmic therapy.
- Patients in NYHA class II–IV: instigate the use of mineralocorticoid receptor antagonists where possible.

The aim is to ensure that patients are prescribed the maximally tolerated doses to achieve these targets and, in addition, diuretic doses are adapted in case of weight gain and worsening symptoms.

The telemedical team informs the patients' GP or caring physician by telephone, fax or email about any new events or important clinical findings from the monthly telephone contact, contacts with the emergency doctor, or any intervention made to the patients' therapy as a result of measured telemedical vital parameters. The TMC only advises the patient's primary physician — it is the latter who has the overall responsibility to instigate the medical management of the patients.

Other data collection processes

To avoid information collection bias, given the daily contact with patients in the RPM group, we have implemented a quality control process to ensure the accurate and complete reporting of hospitalisations in both the RPM and UC groups. Patients are asked to sign an informed consent including their permission for the TMC to contact their health insurance company to cross check the hospitalisations reported by the investigators with those on file in the health insurance records. This process was approved by the German Federal Social Insurance Office, Bonn.

Study outcomes

The primary outcome is the days lost (%) due to unplanned cardiovascular hospitalisations or all-cause death, comparing RPM with UC only during the individual follow-up time.

The main secondary outcomes include:

- All-cause mortality during the individual follow-up time (+ 28 days from the final study visit to a maximum of 393 days).
- Cardiovascular mortality during the individual follow-up time (+ 28 days from the final study visit to a maximum of 393 days).
- Days (%) lost due to unplanned cardiovascular hospitalisations during the individual follow-up time.
- Days (%) lost due to HF hospitalisations during the individual follow-up time.
- Change in the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) Global score between baseline and 365 days.
- Change in the levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and of MR-proADM between baseline and 365 days.

The following recurrent event analyses will be performed:

- Unplanned cardiovascular hospitalisations and cardiovascular mortality.
- Unplanned cardiovascular hospitalisations and all-cause mortality.
- Unplanned HF hospitalisations and cardiovascular mortality.
- Unplanned HF hospitalisations and all-cause mortality.

Pre-specified subgroups

Subgroup analyses will be performed for the primary outcome to assess the consistency of intervention effects across the following subgroups:

- Metropolitan vs. rural area of medical care.
- Male vs. female.
- Above/below median age.
- LVEF \leq 45% vs. LVEF $>$ 45%.
- NYHA functional class I/II vs. III/IV.
- Cardiac resynchronisation therapy (CRT) at baseline yes/no.
- Implantable cardioverter defibrillator (ICD) at baseline yes/no.
- MR-proADM at baseline \leq 1.2 nmol/L vs. $>$ 1.2 nmol/L.

- Tertiles of NT-proBNP baseline levels.
- Estimated glomerular filtration rate groups $<$ 30/30–60/ $>$ 60 mL/min.

Statistical considerations

Sample size

The sample size calculation was based on a subgroup of 333 patients of the TIM-HF trial (NCT00543881) with Patient Health Questionnaire (PHQ-9D) score $<$ 10 and a hospitalisation due to decompensated HF within 12 months before randomisation.⁷ At month 6, this subgroup of patients showed a 55% difference in the endpoint days lost due to unplanned cardiovascular hospitalisations and death in favour of the telemedical patients while at the 12-month follow-up time point, this difference was 36%. Based on these results of TIM-HF, a sample size of 1500 patients is planned for TIM-HF2 with an equal group size of 750 patients in the RPM and UC groups to detect a reduction in the primary outcome of 38% with a two-sided alpha of 5% with a power of 80%.

Statistical analyses

All analyses will be performed using the Full Analysis Set (FAS) in accordance with the intention-to-treat principle. Patients who are randomised to the RPM group, but for whom the RPM intervention was not installed, will be replaced.

The per protocol population will be a subset of the FAS population and will only include those patients with no major protocol deviation.

Analysis methods

Due to the expected skewed distribution, the primary outcome will be tested using a permutation test with weighting for the amount of follow-up time. All-cause and cardiovascular mortality will be analysed by Kaplan–Meier curves and log-rank tests. Cardiovascular mortality will be analysed taking competing risks into account with cumulative incidence curves and cause-specific hazard ratios. Recurrent events will be analysed by negative binomial tests, with sensitivity analysis according to WLW method or joint frailty models. Quality of life and biomarkers will be analysed by analysis of covariance. Further details will be given in a separate statistical analysis plan.

Individual patient follow-up will be defined as the time between randomisation and the actual or planned final study visit, which should take place plus maximally 28 days after day 365, i.e. a maximum of 393 days after randomisation. For patients who die before day 365, their intended follow-up will be calculated up to day 365. For patients who withdraw from follow-up prematurely — i.e. withdraw consent for further participation — their intended follow-up will be calculated up to the day of withdrawal of informed consent.

For the mortality-related secondary outcomes, the expanded individual follow-up time is defined as the time as of randomisation to the final study visit date + 28 days to a maximum of 393 days.

Discussion

The TIM-HF2 trial can be categorised as an RPM trial using non-invasive multi-parameter telemonitoring technology. The home telemonitoring devices for vital parameter measurement we implement for this trial have already been used in the TIM-HF study.^{6,7}

Remote patient management devices come in different ways. Some implantable devices (e.g. CRT/ICD devices) today have remote data transfer functionality and these data can be used for RPM. Several other systems exist that use body weight or blood pressure data for RPM purposes. The home monitoring devices we use in TIM-HF2 are commercially available, but the system of systematic data processing and the TMC infrastructure we use is innovative. To the best of our knowledge, the combination of a vital parameter transfer from the home of the patient to an analytical machine in a TMC is used for the very first time under the conditions of a RPM clinical trial. In this setting, the TMC staff collaborates with a multidisciplinary team of health care providers (including cardiologists, nurses, and GPs) as well as the patient. The identification of high and low risk patients is supported by the use of biomarker data. This holistic approach also aims to increase adherence to the pharmacologic HF treatment.¹⁶

Selection of the population to be included in the TIM-HF2 trial

Based on our experiences in the TIM-HF study,^{6,7} we extensively evaluated the data to identify the most optimal HF subpopulation that could potentially best benefit from this type of health care management, and the best endpoint to study. In the TIM-HF trial, the patients that seemed to fair better were patients who had a recent hospitalisation for HF and who did not present with major depression as defined by the German Version of the PHQ-9 (PHQ-9D) score. The patient selection criteria in the TIM-HF2 trial reflect these findings.

Another important factor of consideration when determining the best treatment strategy for HF patients is their domicile — i.e. rural or urban. In contrast to metropolitan areas with relatively easy access to a high number of cardiologists, rural area HF care in Germany is dominated by GPs.¹⁷ Stakeholders have the expectation that RPM will be able to provide the same level of care and access to specialised care as that easily accessible in a metropolitan setting. We took this factor into consideration when designing the TIM-HF2 trial, and hence we aim to have a proportion of more than 60% of sites located in rural areas.

Rationale for the selection of the primary outcome

We selected the primary outcome as days (%) lost due to unplanned cardiovascular hospitalisations and all-cause mortality for two reasons. It is an appropriate outcome in RPM trials in HF patients, which was first used as a primary endpoint

in the Trans-European Network Home-Care Management System (TEN-HMS) study.¹⁸ Moreover, the primary outcome of TIM-HF2 is a patient centric outcome by definition, reflecting the most key patient expectations for his/her HF care, i.e. to be alive and to remain outside the hospital.

If this primary endpoint is positive, the TIM-HF2 trial would demonstrate that RPM with integrated biomarker assessment is beneficial for a large subgroup of HF patients following recent hospitalisation and excluding those with evidence of major depression. Importantly, the study includes patients with reduced, mid-range and preserved LVEF.^{19,20}

We believe that this real-time approach to the management of specific HF populations is the way forward to provide timely, personalised and quality care to this chronically ill patient population. Both the education and the involvement of patients in the HF management and treatment strategy may also help in preventing a ‘full-blown’ manifestation of a worsening HF episode as patients will be able to identify worsening signs and symptoms early. The results of our study are expected in 2018.

Supplementary Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Appendix S1. Study Committees.

Appendix S2. Clinical event classification criteria.

Appendix S3. List of primary site investigators, nurses and study management.

Table S1. Stratification factors for the minimisation process in randomisation as per Pocock’s minimisation algorithm for TIM-HF2.

Acknowledgements

We thank the study committee members (*Appendix S1*), study coordinators, physicians, (study) nurses, and staff at the investigator sites (*Appendix S3*) and especially all of the patients involved in the trial.

We like to acknowledge Dr. Gerhard Stumm, Senior Consultant from the Research Funding Consultancy Health Industry Berlin, and Dr. Anja Hillekamp from the German Aerospace Center (DLR) Bonn, both Project Management Agencies on behalf of the German Federal Ministry Education and Research.

The authors thank Bernd Pilgermann (former Chief Data Security Officer at Charité - Universitätsmedizin Berlin) for support in the data protection concept.

The authors thank Benjamin Westerhoff of BARMER, Wuppertal (nationwide health insurance fund) and Stefanie Kornek of AOK Nordost, Berlin (health insurance fund) for supporting the plan for the health economic analysis.

Furthermore, the authors thanks Michael Zaske und Petra Pravemann from the Brandenburg Ministry of Labour, Social Affairs, Health, Women and Family Affairs, Potsdam for a continuous support in the cooperation with the Brandenburg caregivers.

We thank Dr. Axel Wehmeier, German Association of Family Doctors, e.V., Berlin/Cologne, for a great support in concept phase of the project.

The authors thanks Undine Schubert for architecture and software development of the electronic health record and Horst Bidiak for quality management, both from T-Systems International GmbH, Berlin; and Marc Droste-Franke for Project Management at the Deutsche Telekom Healthcare and Security Solutions GmbH, Berlin.

We thank Robert Downes and Carsten Axmann from GETEMED Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow, for the technical support of the non-invasive telemedical devices.

We thank Sören Mews, Double Skill Concepts und Solutions GmbH, Berlin, for the technical operation support. We thank Christiane Dinter, Head of Global Medical Affairs of Brahms GmbH, part of Thermo Fisher Scientific, Henningsdorf, for her support in the biomarker project.

Funding

This work was supported by a research grant of the German Federal Ministry of Education and Research (grant numbers 13KQ0904A, 13KQ0904B, 13KQ1104A). The TIM-HF2 study was a part of the research and development project 'Gesundheitsregion der Zukunft – Nordbrandenburg'.

The Fontane system was developed in private public partnership (PPP) supported by research and development grants of the German Federal Ministry of Education and Research, of the European Regional Development Fund and of the Federal State of Brandenburg. The following German companies participated in this PPP: GETEMED Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow; Hasso-Plattner-Institut für Softwaresystemtechnik GmbH, Potsdam; Thermo Fisher Scientific Clinical Diagnostics Brahms GmbH, Henningsdorf; Deutsche Telekom Healthcare & Security Solutions GmbH, Bonn; and, Zentrum für kardiovaskuläre Telemedizin GmbH, Berlin.

Conflict of interest: F.K.: research grants from German Federal Ministry of Education and Research; personal fees from Novartis (presentation/lecture), Abbott (Scientific Advisory Board), Medtronic International (presentation/lecture). K.V.V.: grants from Resmed (statistical analysis), Biotronik (statistical analysis and board membership) and Boston Scientific (for teaching statistics). A.P.: research grants from Zukunftsagentur Brandenburg (local GOV) during the conduct of the study. A.M.: personal fees from Charité - Universitätsmedizin Berlin during the conduct of the study. S.D.A.: personal fees from Vifor Int (Trial Steering Committee), Bayer (Trial Steering Committee), Boehringer Ingelheim (Trial Steering Committee), Novartis (Advisory Committee work), Servier (Registry Steering Committee), CVRx (Trial Steering Committee). The other authors have nothing to declare.

References

- Cowie MR, Anker SD, Cleland JG, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, Jourdain P, Knight E, Massie B, Ponikowski P, López-Sendón J. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail* 2014;1:110–145.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–252.
- Anker S, Koehler F, Abraham W. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011;378:731–739.
- Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT, De Marco T, Escarce JJ, Evangelista LS, Hanna B, Ganiats TG, Greenberg BH, Greenfield S, Kaplan SH, Kimchi A, Liu H, Lombardo D, Mangione CM, Sadeghi B, Sadeghi B, Sarrafzadeh M, Tong K, Fonarow GC; Better Effectiveness After Transition–Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalised patients with heart failure: The Better Effectiveness After Transition–Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:310–318.
- Hofmann R, Voeller H, Nagels K, Bindl D, Vettorazzi E, Dittmar R, Wohlgemuth W, Neumann T, Stork S, Bruder O, Wegscheider K, Nagel E, Fleck E. First outline and baseline data of a randomized, controlled multicenter trial to evaluate the health economic impact of home telemonitoring in chronic heart failure - CardioBBEAT. *Trials* 2015;16:343.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD; Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalisations in ambulatory patients with chronic heart failure: the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure study. *Circulation* 2011;123:1873–1880.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Bohm M, de Brouwer S, Perrin E, Baumann G, Gelbrich G, Boll H, Honold M, Koehler K, Kirwan BA, Anker SD. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. *Int J Cardiol* 2012;161:143–150.
- Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J, Roderick P, Seed A, Williams SG, Witte KK, Wright DJ, Harris S, Cowie MR. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017;38:2352–2360.
- Böhm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, Klein G, Gerritse B, Monteiro J, Israel C, Bimmel D, Käab S, Huegl B, Brachmann J; OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:3154–3163.
- Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P; IN-TIME Study Group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583–590.
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelaguru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS, CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658–666.
- Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundaramette C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1427–1443.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
- Adamson PB, Ginn G, Anker SD, Bourge RC, Abraham WT. Remote haemodynamic-guided care for patients with chronic heart failure: a meta-analysis of completed trials. *Eur J Heart Fail* 2017;19:426–443.
- Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975;31:103–115.
- Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1414–1423.
- Meinertz T, Hamm C, Schlessak C, Fleck E, Cremer J, Stiller B, Schmalz AA, Wegscheider K, Friede T, Heinemann M, Kelm M, Welz A, Ertl G, Gummert J, Kuck KH, Markewitz A, Voller H, Weinbrenner S, Falk J, Stang A, Stang M, Ensminger S, Dewald O, Eschenhagen T. *Deutscher Herzbericht 2017. 29. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und*

- Kinderherzmedizin in Deutschland*. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung; 2018.
18. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1654–1664.
 19. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585.
 20. Delepaul B, Robin G, Delmas C, Moine T, Blanc A, Fournier P, Roger-Rolle A, Domain G, Delon C, Uzan C, Boudjellil R, Carrie D, Roncalli J, Galinier M, Lairez O. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail* 2017;4:99–104.

Publikation 3:

Ko-Autorenschaft

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, **Prescher S**, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Störk S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of Telemedical Interventional Management in Heart Failure Patients II (TIM-HF2): a randomised controlled trial, Lancet. 2018 Sep 22;392(10152):1047-1057 Epub 2018 Aug 25.

Impact-Factor: 59,102

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31880-4)

5. LEBENSLAUF

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

6. PUBLIKATIONSLISTE

Original-Arbeiten in Erstautorenschaft

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

Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B, Winkler S, Baumann G, Koehler F. Wird Telemonitoring von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angenommen? *Dtsch Med Wochenschr.* 2014 Apr;139(16):829-34.

Prescher S, Deckwart O, Winkler S, Koehler K, Honold M, Koehler F. Telemedical care: feasibility and perception of the patients and physicians: a survey-based acceptance analysis of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) trial, *Eur J Prev Cardiol.* 2013 Jun;20(2 Suppl):18-24.

Prescher S, Bourke AK, Koehler F, Martins A, Sereno Ferreira H, Boldt Sousa T, Castro RN, Santos A, Torrent M, Gomis S, Hospedales M, Nelson J. A Ubiquitous Ambient Assisted Living Solution to Promote Safer Independent Living in Older Adults Suffering from Co-morbidity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012: 5118-21.

Original-Arbeiten in Ko-Autorenschaft

Koehler F, Koehler K, **Prescher S**, Kirwan BA, Wegscheider K, Vettorazzi E, Lezius S, Winkler S, Moeller V, Fiss G, Schleider J, Koehler M, Zugck C, Störk S, Butter C, Prondzinsky R, Spethmann S, Angermann C, Stangl S, Halle M, von Haehling S, Dreger H, Stangl K, Deckwart O, Anker SD. Mortality and morbidity 1 year after stopping a remote patient management intervention: extended follow-up results from the telemedical interventional management in patients with heart failure II (TIM-HF2) randomised trial; *Lancet Digital health* 2019, accepted.

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, **Prescher S**, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Störk S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of Telemedical Interventional Management in Heart Failure Patients II (TIM-HF2): a randomised controlled trial, *Lancet.* 2018 Sep 22;392(10152):1047-57.

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, **Prescher S**, Wegscheider K, Winkler S, Vettorazzi E, Polze A, Stangl K, Hartmann O, Marx A, Neuhaus P, Scherf M, Kirwan BA, Anker SD. Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF 2), a randomised, controlled trial investigating the impact of telemedicine on unplanned cardiovascular hospitalisations and mortality in HF patients: study design and description of the intervention, *Eur J Heart Fail.* 2018 Oct;20(10):1485-93.

Spethmann S, **Prescher S**, Dreger H, Nettleau H, Baumann G, Knebel F, Koehler F. Electrocardiographic monitoring during marathon running: a proof of feasibility for a new telemedical approach. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Nov;21(2 Suppl):32-7.

Jehn M, **Prescher S**, Koehler K, von Haehling S, Winkler S, Deckwart O, Honold M, Sechtem U, Baumann G, Halle M, Anker SD, Koehler F. Tele-accelerometry as a novel technique for assessing functional status in patients with heart failure: Feasibility, reliability and patient safety. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):4723-8.

Bourke AK, **Prescher S**, Koehler F, Cionca V, Tavares C, Gomis S, Garcia V, Nelson J Embedded Fall and Activity Monitoring for a Wearable Ambient Assisted Living Solution for Older Adults. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012:248-51.

Conference Proceedings

Köhler F, Wegs C, **Prescher S**. Partnership for the Heart - Trotz Herzschwäche sicher zuhause leben, In: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Hrsg. ITAFORUM 2009 Tagungsband/Conference Transcript. Bonn/ Berlin, 2009:24-5.

Buchbeiträge

Gálvez-Barrón CP, Boulos MNK, **Prescher S**, Abellán Cano C, Suárez Ortega E, Font Tió A, Morales Gras J, O'Donovan K, Díaz Boladeras M, Köhler F and Rodríguez-Molinero A. Telemedicine Scenario for Elderly People with Comorbidity, In: Garcia N, P.C. Rodrigues JJ (Hrsg.). Ambient Assisted Living, CRC Press London, 2015.

Prescher S, Koehler F. Telemedizinische Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz im ländlichen Raum. Das Forschungs- und Entwicklungsprojekt FONTANE, In: Kunze H, Mutze S, Hrsg. Telemedizin, Oldenbourg Wissenschaftsverlag München, 2012:109-14.

Koehler F, Koehler K, Haug M, **Prescher S**. Telemonitoring bei internistischen Erkrankungen. In: Heuschmann BB, ed. Report Versorgungsforschung Band 4 Telemedizinische Methoden in der Patientenversorgung. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2012:21-34.

Kerlen C, **Prescher S**, Wiedemer V. Hochtechnologie-Gründungen - Gründungsgeschehen und Gründungsunterstützung unter besonderer Berücksichtigung des Bereichs Multimedia, Institut für Innovation und Technik (IIT) im VDI/VDE-IT, Berlin, 2010.

Beiträge in Zeitschriften und Broschüren, Übersichtsarbeiten

Köhler F, **Prescher S**, Köhler K. Telemedizin bei Herzinsuffizienz. Internist (Berl). 2019 Apr;60(4):331-8.

Koehler F, Koehler K, **Prescher S**. Telemonitoring in der Kardiologie. Applikationen und Sensorik: Welche gibt es, welche kommen noch und welche sind wünschenswert? Aktuel Kardiol 2016; 5(02): 123-8.

Prescher S. Telemedizinische Mitbetreuung durch FONTANE.E-Health-Compass. Kardiologie, HEALTH -CARE-COM GmbH, Offenbach. 2013.

Köhler F, **Prescher S**, Braecklein M, Botthof A, Kind S. Partnership for the Heart. Good Practice: Innovation im Gesundheitswesen - Telemedizin auf Rezept. Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie Hrsg. Niesetal: Silber Druck oHG, 2012.

Koehler F, **Prescher S**. Telemedizin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – Ein Konzept für den demographischen Wandel. Die Krankenversicherung, 2011;7/8:211-4.

Kerlen C, **Prescher S**. Gründungswettbewerbe als Instrument der Gründungsförderung, Institut für Innovation und Technik (IIT) im VDI/VDE-IT Berlin, VDI/VDE-IT, Berlin, 2010.

Abschlussberichte

Köhler F, **Prescher S**. Sachbericht des Verbundprojektes "Gesundheitsregion der Zukunft Nordbrandenburg - Fontane", Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 2019.

Köhler F, **Prescher S**. Sachbericht des Verbundprojektes "Gesundheitsregion der Zukunft Nordbrandenburg - Fontane" Teilvorhaben: Gesundheitsregion Fontane - Projektsteuerung (Teilprojekt Z), Zentrum für kardiovaskuläre Telemedizin, Berlin, 2014.

Köhler F, Dziurla R, **Prescher S**, Licht S. Nanoelectronics for Mobile Ambient Assisted Living (AAL) Systems (MAS) Teilvorhaben: Einsatz neuartiger diagnostischer Systeme zur Aufnahme und Analyse von Patientendaten durch autonome, energie-effiziente AAL-Systeme im Klinikumfeld, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 2013.

Prescher S, Köhler F, Deckwart O. Enhanced complete ambient assisted living experiment: Schlussbericht; Teilprojekt: Klinische Erstanwendung; Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2010 - 30.06.2012, Zentrum für Kardiovaskuläre Telemedizin, Berlin, 2012.

Köhler F, **Prescher S**. Partnership for the Heart, Teilvorhaben: Klinische Erprobung: Sachbericht des ngm-Verbundprojektes; Laufzeit: 01. Oktober 2005 bis 31. März 2011, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 2011.

7. DANKSAGUNG

Mein erster Dank gilt Professor Dr. med. Friedrich Köhler für die Betreuung dieser Arbeit, seine wissenschaftliche Begeisterung und Unermüdlichkeit und seine stete Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen und beruflichen Weiterentwicklung.

Weiterhin gilt mein Dank dem ganzen Team des Zentrums für kardiovaskuläre Telemedizin für die kollegiale Zusammenarbeit und die (tele-)medizinische Betreuung der Patientinnen und Patienten der klinischen Studien TIM-HF und TIM-HF2, ohne deren Einsatz es keine Adhärenz-Werte zum Auswerten gegeben hätte. Insbesondere möchte ich hier namentlich Oliver Deckwart, Gunnar Fiss, Judith Schleder und Dr. med. Kerstin Köhler nennen.

Für das kritische Korrekturlesen und häufige Nachhaken möchte ich Verena Manhart und Nadine Urban danken.

Ich danke meiner Familie, vor allem meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Großeltern, für ihre Liebe, Motivation, ihren Rückhalt und ihre unermüdliche Unterstützung in jeglichen Lebensphasen.

Schließlich möchte ich meinen Partner Volker Möller für seine Unterstützung, Motivation und seinen Rückhalt in dieser langen Zeit der Dissertation – beruflich und privat – danken. Ein besonderer Dank geht an meine beiden Söhne Florian und Tobias, die mich täglich daran erinnern, was im Leben wichtig ist und mir dadurch viel Kraft und Freude schenken.