

Effekte von Telemedizin auf depressive Symptome und Lebensqualität
bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – eine prästratifizierte
Subgruppenanalyse der Telemedical Interventional Monitoring in
Heart Failure (TIM-HF) study

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Johanna Elisabeth Köhler, geb. am 22.11.1992 in Berlin
angefertigt an: Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig
Betreuer: Prof. Dr. Ulrich Laufs
Ko-Betreuer: Prof. Dr. Andreas Stengel
(Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Charité -
Universitätsmedizin Berlin)

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 14.12.2021

Inhaltsverzeichnis

A	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	2
B	EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK.....	3
1.	HERZINSUFFIZIENZ UND DEPRESSION	3
1.1.	<i>Epidemiologie.....</i>	3
1.2.	<i>Wechselwirkungen zwischen Depression und Herzinsuffizienz</i>	3
1.3.	<i>Screening Tools</i>	4
1.3.1.	Personal Health Questionnaire (PHQ-9).....	5
1.4.	<i>Lebensqualität.....</i>	5
1.4.1.	36-item Short Form health survey of the Medical Outcome Study (SF-36)	6
1.5.	<i>Aktuelle Therapiesituation</i>	6
1.5.1.	Antidepressiva	6
1.5.2.	Psychotherapie.....	7
1.5.3.	Aktivität	8
1.5.4.	Collaborative Care	8
1.5.5.	Alternative Ansätze	9
2.	TELEMEDIZIN UND HERZINSUFFIZIENZ	9
2.1.	<i>Die TIM-HF Studie</i>	11
3.	TELEMEDIZINISCHE BETREUUNG HERZINSUFFIZIENTER PATIENTEN MIT DEPRESSIVER SYMPTOMATIK	12
4.	ABLEITUNG DER FORSCHUNGSFRAGE	13
C	ORIGINALPUBLIKATION.....	15
D	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	24
1.	EINLEITUNG.....	24
2.	METHODEN.....	25
3.	ERGEBNISSE.....	26
4.	DISKUSSION.....	27
E	LITERATURVERZEICHNIS	29
F	ANLAGEN	35
1.	GESUNDHEITSFRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN	35
2.	INTERVENTION	36
G	DARSTELLUNG DES EIGENEN BEITRAGS	37
H	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	38
I	VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN	39
1.	PUBLIKATIONEN	39
2.	POSTER	39

A Abkürzungsverzeichnis

CBT	Cognitive Behavioral Therapy
CCM	Collaborative Care Management
CHF	Chronic Heart Failure
CRT	Cardiale Resynchronisations-Therapie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KI	Konfidenz-Intervall
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MICE	Multiple Imputation by Chained Equations
NYHA	New York Heart Association
PHQ-9	9-Item Personal Health Questionnaire
QoI	Quality of life
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TIM-HF	Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure
TMZ	Telemedizinzentrum

B Einführung in die Thematik

1. Herzinsuffizienz und Depression

1.1. Epidemiologie

1-2% der erwachsenen Bevölkerung in den westlichen Industrienationen und bis zu 10% der über 70-jährigen leiden an einer Herzinsuffizienz (CHF)¹. In Deutschland stellt CHF einen der häufigsten Gründe für einen krankheitsbedingten stationären Krankenhausaufenthalt dar und geht mit hohen Behandlungskosten einher. Aufgrund steigender Lebenserwartung wird zudem ein deutlicher Anstieg der Prävalenz der CHF erwartet². Laut statistischem Bundesamt nimmt die Erkrankung unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen den dritten Platz unter den häufigsten Todesursachen 2018 in Deutschland ein³.

Eine der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit CHF sind Depressionen. Diese betreffen je nach Quelle im Durchschnitt 21,5% (9-60%) der CHF-Patienten^{4 5}, insbesondere jüngere Patienten und Frauen⁶. Eine Depression geht bei CHF-Patienten mit erhöhter Mortalität⁷ und einer starken Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) einher^{5 8}. Außerdem steigt das Risiko für Hospitalisierungen, längere Krankenhausaufenthalte und die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems. Häufige Krankenhausbesuche können außerdem die depressive Erkrankung verstärken^{9 10 11 12 13}. Mit Fortschreiten der CHF z.B. steigender New York Heart Association (NYHA)-Klasse steigt auch die Prävalenz von Depressionen¹⁴. In einer Studie des Kompetenznetzwerkes Herzinsuffizienz entwickelten 12,9% der initial nicht-depressiven Patienten mit CHF innerhalb eines Jahres eine Depression. Prädiktoren waren u.a. NYHA Klasse und häufige Arztbesuche, also eine hohe persönliche Belastung durch die Erkrankung¹⁵. Patienten mit moderaten bis schweren depressiven Symptomen haben ein höheres Risiko dafür, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken¹⁶.

1.2. Wechselwirkungen zwischen Depression und Herzinsuffizienz

Mögliche Wechselwirkungen zwischen den beiden Erkrankungen sowie die Bedeutung der einzelnen Aspekte auf den Krankheitsverlauf werden aktuell nur unzureichend verstanden.

Einerseits werden bei beiden Erkrankungen ähnliche pathophysiologische Abläufe beobachtet, welche wiederum über Feedbackschleifen zum Krankheitsprogress beitragen.¹⁷ Eine besondere Rolle spielt dabei vermutlich eine Dysregulation im autonomen Nervensystem, wobei es unter anderem zu einer gesteigerten Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und zu einem erhöhten Sympathikotonus kommt^{18 19}. Außerdem werden sowohl bei Patienten mit CHF als auch bei Patienten mit Depressionen erhöhte Spiegel von Entzündungsmediatoren wie z.B. von proinflammatorischen Zytokinen und eine Neigung zu Arrhythmien beobachtet^{20 21}. Auch wenn keine signifikante Korrelation von Depression und kardialer autonomer Dysregulation nach Adjustierung für Antidepressiva aufgezeigt werden konnte²², verschlechtern systematische Inflammationsprozesse und Sympathikusaktivierung über Plättchenaktivierung und Endothelschädigung die Herzinsuffizienz. So wird auch die Depression über humorale und neuronale Wege beeinflusst²³.

Andererseits erweisen sich verhaltensbezogene Faktoren bei depressiven Patienten als nicht förderlich für den Krankheitsverlauf. Eine komorbide Depression hat einen negativen Einfluss auf die Medikamentenadhärenz bei CHF^{24 25}. Weiterhin ist sie mit dem schlechteren Einhalten von Lebensstilempfehlungen wie Nikotinabstinenz, gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität²⁶ assoziiert. Die krankheitsbezogene Handlungsunfähigkeit stellt hierbei vermutlich das Kernproblem dar, da sie in einen Circulus vitiosus mit der daraus resultierenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz tritt.

Pathophysiologische Mechanismen und gesundheitsschädigendes Verhalten sind demnach bei der komplexen Interaktion von CHF und Depression sowohl in der Krankheitsentstehung als auch im Verlauf von Bedeutung^{17 26}.

1.3. Screening Tools

Aufgrund der Überschneidung von Symptomen beider Erkrankungen wie z.B. Fatigue, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Lustlosigkeit und Veränderungen des Appetits fällt die eindeutige Zuordnung ebendieser zur Herzinsuffizienz oder zur Depression Behandelnden wie auch Patienten häufig schwer. Dies resultiert darin, dass Depressionen bei Patienten mit CHF häufig unbemerkt bleiben^{5 27}. Daher wird in den aktuellen Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz, herausgegeben durch die European Society of Cardiology (ESC), zu einem

Screening für Depression geraten, vorzugsweise mit Fragebögen wie dem Beck Depression Inventory oder der Cardiac Depression Scale¹.

1.3.1. Personal Health Questionnaire (PHQ-9)

Der PHQ-9 wurde für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz validiert²⁸ und wird von der American Heart Association als Screening-Instrument für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen empfohlen²⁹. Der Fragebogen, welcher verschiedene psychische Störungsbilder wie Angst, Depression und Somatisierung erfassen soll, repräsentiert das Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D). Die neun Fragen decken hierbei die DSM-IV-Kriterien für Depression ab³⁰. Hierfür sollen Patienten die Beschwerden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in den vergangenen zwei Wochen beurteilen. Für jede Frage gibt es zwischen null („nie“) und drei („beinahe jeden Tag“) Punkten. Ein Score von ≥ 10 Punkten hat eine Sensitivität und Spezifität von 88% für das Vorliegen einer schweren Depression³¹. Eine weitere Einteilung korreliert eine Summe von 5-9 Punkten mit einer milden Depression, 10-14 Punkten mit einer moderaten Depression, 15-19 Punkten mit einer moderat schweren Depression und 20-27 Punkten mit einer sehr schweren Depression. Die Kurzvariante des Fragebogens, der PHQ-2, stellt ein vergleichbares Screeningtool zur Identifikation von Risikopatienten dar³².

1.4. Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit CHF unabhängig von ihrer Ejektionsfraktion deutlich erniedrigt³³. Den entscheidenden Einflussfaktor stellt hierbei eine depressive Begleiterkrankung dar⁸. Weitere Risikofaktoren sind vor allem hohes Alter, fortgeschrittene Erkrankung (NYHA III-IV, höhere BNP-Level, lang bestehende Erkrankung und häufige Hospitalisierungen) und weitere chronische Erkrankungen wie Diabetes, COPD oder Niereninsuffizienz^{34 35}. Eine niedrige QoL ist ein Prognosefaktor für eine höhere Sterblichkeit bei Patienten mit CHF³⁴.

1.4.1. 36-item Short Form health survey of the Medical Outcome Study (SF-36)

Der SF-36 ist ein international anerkannter, krankheitsunspezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität³⁶. Er beinhaltet acht unterschiedliche Domänen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionstüchtigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Aus diesen Domänen kann ein körperlicher und ein mentaler Summenscore erhoben werden. Eine Formel für die Berechnung eines Gesamtsummenscores wird von den Herausgebern des Fragebogens nicht zur Verfügung gestellt und auch nicht empfohlen. Dennoch wird häufig ein Gesamtsummenscore errechnet³⁷.

1.5. Aktuelle Therapiesituation

Trotz der hohen Prävalenz und der schlechteren Prognose von komorbiden Depressionen bei Patienten mit CHF mangelt es bisher an etablierten Therapiestrategien. Laut ESC-Leitlinie soll nach positivem Screening für eine Depression eine psychosoziale Intervention und eine pharmakologische Therapie durchgeführt werden. Bei schweren Depressionen wird hierbei auf die nachweislich positiven Effekte einer kognitive Verhaltenstherapie und eines strukturierten Patientenschulungsprogramms verwiesen¹.

Eine kleine, patientenzentrierte Studie beschreibt, dass Patienten mit CHF und Depressionen vor allem unterstützende Gespräche und Herzinsuffizienzgruppen bevorzugen. Dagegen steht etwa die Hälfte der Patienten einer Therapie mit Antidepressiva oder einer wöchentlichen Psychotherapie eher ablehnend gegenüber³⁸.

1.5.1. Antidepressiva

In den Leitlinien gibt es keine spezifische Empfehlung für die Wahl eines Antidepressivums. Für die klassische Antidepressionstherapie mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) gibt es bisher keine klare Evidenz für die Verbesserung der Depression oder des kardiovaskulären Outcomes. 2007 zeigten Gottlieb et al. anhand einer kleinen Patientenpopulation eine signifikante Rückbildung depressiver Symptome und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der psychischen Dimension nach

zwölfwöchiger Einnahme von Paroxetin im Vergleich zur Placebogruppe³⁹. Für andere SSRIs ließ sich das Ergebnis nicht reproduzieren, insbesondere Escitalopram⁴⁰ und Sertralin⁴¹ zeigten in großen Studien keinen Vorteil im Vergleich zu Placebo. Generell gelten SSRIs als verhältnismäßig sicher, aber Nebenwirkungen wie das Long-QT-Syndrom insbesondere in Verbindung mit Amiodaron und manchen Beta-Blockern sollten bei der Verschreibung beachtet werden. Trizyklische Antidepressiva sollen bei Patienten mit CHF nicht zur Anwendung kommen, da diese durch Neigung zu Hypotension und Verstärkung von Arrhythmien zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz beitragen können^{42 43}.

Browsers et al. zeigten in einem großen Patientenkollektiv, dass die Einnahme von Antidepressiva bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer Depression im Vergleich zu Patienten ohne pharmakologische Antidepressionstherapie mit einer erhöhten kardiovaskulären und einer ähnlich hohen Gesamtmortalität verbunden ist⁴⁴. Diese Erkenntnisse unterstützen die o.g. Annahme, dass sich die Pathogenese der komorbiden Depression bei Herzinsuffizienz von primären Depressionen bei ansonsten herzgesunden Patienten unterscheidet.

1.5.2. Psychotherapie

Auch bezüglich des Einflusses der Psychotherapie auf die Prognose von Patienten mit CHF gestaltet sich die Studienlage divers. In der ENRICHD-Study von 2003 konnte durch kognitive Verhaltenstherapie (Engl: Cognitive Behavioral Therapy, CBT) in Einzel- und Gruppensitzungen eine Verbesserung der Depression und der sozialen Isolation, nicht aber eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden⁴⁵. Freedland et al. (2015) konnten durch CBT und Anpassung der Herzinsuffizienztherapie nach sechs Monaten ebenfalls eine Reduktion der Depressivität, Fatigue, Angst, sozialer Funktionsfähigkeit und Lebensqualität feststellen, aber keine Änderung in der Körperfunktion und dem Selbstmanagement der Patienten⁴⁶. Dekker et al. führten eine kurze durch eine Pflegekraft geleistete kognitive therapeutische Intervention während des Krankenhausaufenthaltes durch und einen Anruf in der Woche nach Entlassung. Es zeigte sich hierbei zwar kein Unterschied bezüglich Depressivität und Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber eine Verbesserung des ereignislosen Überlebens⁴⁷. Besonders in Kombination mit körperlichem Training scheint CBT einen positiven Effekt auf Lebensqualität, Depressivität und die physische Leistungsfähigkeit zu zeigen⁴⁸. Auch

internetbasierte, pflegebegleitete CBT kann die Depressivität und Lebensqualität bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zu einem Online Diskussionsforum verbessern. Dies lässt sich mutmaßlich darauf zurückführen, dass Patienten von zu Hause aus und zu selbstgewählten Zeitpunkten ihre Depressionsbehandlung durchführen können⁴⁹.

1.5.3. Aktivität

Körperliches Training verringert signifikant depressive Symptome bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion^{50 51}. Bewegung zeigt ebenfalls positive Effekte auf kognitive Funktionen. Allerdings stellt hierbei die Umsetzung aufgrund der krankheitsbedingten Aktivitätseinschränkung beispielsweise durch Belastungs- oder Ruhedyspnoe, etwaigen Komorbiditäten am Bewegungsapparat und mangelnde Compliance durchaus eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Zusammen mit der obengenannten CHF-Gruppentherapie könnten adaptierte Herzsportgruppen also eine patientenakzeptiere Option bilden.

1.5.4. Collaborative Care

Eine vielversprechende Therapiestrategie für Depressionen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stellt Collaborative Care Management (CCM) dar.

In der CASA-Studie konnte CCM, bestehend aus einer Pflegekraft, einem Sozialarbeiter, Hausarzt, Kardiologen und Palliativmediziner Depressivität und Fatigue reduzieren⁵². In der INH-Studie konnte pflegekoordiniertes, telefonbasiertes CCM basierend auf einem 19-teiligen Fragebogen u.a. zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Medikation, Stimmung und des Wohlbefindens und entsprechender Medikationsanpassung signifikant die Mortalität senken und das Wohlbefinden positiv beeinflussen⁵³. Die PAL-HF-Studie zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und einen Rückgang der depressiven Symptome durch eine interdisziplinäre Intervention bestehend aus Palliativmedizinern und Pflege, den behandelnden Kardiologen und den Patienten selbst⁵⁴. Ein wichtiges Element stellt hierbei auch eine individualisierte Patientenschulung dar, welche sich positiv auf depressive Symptome auswirkt^{55 56}.

1.5.5. Alternative Ansätze

In der SEARCHStudy konnte nach acht Wochen wöchentlichen Trainings in Form von achtsamkeitsbasierter Meditation eine Verbesserung der Bewältigungskompetenz erreicht werden. Außerdem wurden durch unterstützenden Gruppengesprächen nach zwölf Monaten niedrigere Angst-, Depressions- und CHF-Symptomscores bei Patienten mit CHF gemessen. Ein Einfluss auf die die Mortalitäts- und Rehospitalisierungsraten ließ sich nicht nachweisen⁵⁷. Es scheint außerdem einen positiven Einfluss von Tai Chi auf die Lebensqualität und die Stimmung zu geben⁵⁸.

Zusammenfassend bedarf es Behandlungsstrategien, die die Depression nicht als separate Erkrankung betrachten, sondern in einem ganzheitlichen Betreuungskonzept die Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, die körperliche Aktivierung des Patienten, eine gesundheitsfördernde Verhaltensänderung und multidisziplinäre, interaktive und individuelle Betreuung des Patienten anstreben.

2. Telemedizin und Herzinsuffizienz

Telemedizinische Maßnahmen als Ergänzung zur klassischen Herzinsuffizienztherapie in der ambulanten Versorgung gewinnen zunehmend an Bedeutung⁵⁹. Das Ziel ist hierbei die Früherkennung von Dekompensationen und gegebenenfalls rechtzeitige Durchführung von Interventionen. Beispiele dafür können eine Anpassung der Diuretikatherapie zur Reduktion von Krankenhausaufenthalten sowie im Allgemeinen die Verbesserung der Adhärenz zur Medikamenteneinnahme und Förderung von Lebensstilanpassungen sein. Metaanalysen zeigen, dass Patienten in telemedizinischen Interventionen signifikant bezüglich der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, der Hospitalisierungen und Länge der Krankenhausaufenthalte sowie ihrer Lebensqualität im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe profitieren⁶⁰. Die zentralen Forschungsschwerpunkte untersuchen die optimale Form der Intervention und die Identifikation desjenigen Patientenkollektivs, welches am ehesten eine Prognoseverbesserung erreichen könnte.

Zunächst gilt es invasives von nicht-invasivem Telemonitoring zu unterscheiden. Beispielsweise konnten bei Patienten mit CHF in der CHAMPION-Studie durch eine tägliche,

automatische Messung des Pulmonalendrucks mit Hilfe eines implantierten, kabellosen Systems über sechs Monate die Krankenhausaufenthalte im Vergleich zur Kontrollgruppe um 39% reduziert werden⁶¹. Auch längerfristig blieb dieser Effekt bestehen⁶². Die IN-TIME-Studie konnte zeigen, dass eine tägliche, automatische Datenübertragung und -auswertung von Patienten mit CHF durch deren implantierte cardioverter-defibrillators (ICDs) und cardiac resynchronisation defibrillators (CRT-Ds) signifikant zur Mortalitätssenkung beitrug⁶³. Unter Berufung auf diese Studien findet sich in den aktuellen ESC-Leitlinien eine Klasse IIb-Empfehlung für invasives Telemonitoring¹.

Nicht-invasives Telemonitoring beinhaltet in der Regel variable Formen der Heimmessung von Gewicht, EKG, Puls und Blutdruck, eine Übermittlung an ein telemedizinisches Zentrum und die Auswertung dieser Daten durch geschultes Personal sowie strukturierte Telefoninterviews. Erste kleinere Studien wie die TEN-HMS-Studie ergaben neutrale Ergebnisse bezüglich Mortalität und Krankenhaustagen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei zweimaliger Vitaldatenmessung und -transferierung pro Tag⁶⁴. Die groß angelegte Tele-HF Studie konnte ebenfalls keinen signifikanten Effekt einer täglichen Übermittlung und Auswertung von Symptomen und Gewicht über ein telefonbasiertes Sprachausgabesystem bei Patienten, die gerade erst aufgrund von CHF stationär behandelt worden waren, auf die Rehospitalisierungsrate und Mortalität feststellen⁶⁵. Die CardioBBeat-Studie untersuchte den Einsatz von Telemedizin bezüglich Kostenreduktion und Verbesserung der Lebensqualität und ergab ebenfalls ein neutrales Ergebnis bei Patienten in NYHA-Klasse III-IV⁶⁶. Die BEAT-HF-Studie ergänzte Telemonitoring durch telefonische Gesundheitsberatung über sechs Monate hinweg und konnte keine Überlegenheit dieses Konzepts gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich der Rehospitalisierungen zeigen⁶⁷.

HerzMobil hingegen, ein kleineres Tiroler Telemedizinprojekt mit Heimmessungen und engmaschiger Betreuung, konnte nach drei Monaten bereits einen verbesserten Gesundheitsstatus und verbessertes Selbstmanagement zeigen, allerdings ohne eine Vergleichsgruppe zu untersuchen⁶⁸. Die TIM-HF II-Studie schaffte es schließlich erstmals im großen Rahmen die deutliche Überlegenheit eines Netzwerks bestehend aus Telemonitoring, einem telemedizinischen Zentrum (TMZ) mit geschulten Pflegekräften und permanenter Verfügbarkeit von ärztlichem Personal und regelmäßiger Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärzten gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich der Mortalität und verlorenen

Tagen durch Krankenhausaufenthalte und Tod zu zeigen⁶⁹. Zugrunde liegend war hierbei eine sorgfältige Auswahl der Patientenkohorte, welche durch Subgruppenanalysen der Vorgängerstudie – Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) – unterstützt wurde⁷⁰.

2.1. Die TIM-HF Studie

Die TIM-HF-Studie war eine randomisierte, prospektive, multizentrische Studie, die den Einfluss einer telemedizinischen Intervention auf die Mortalität bei Patienten mit CHF untersucht hat⁷¹. Einschlusskriterien beinhalteten neben einer gut eingestellten Grunderkrankung der Klassifizierung NYHA II-III auch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 25\%$ mindestens zweimal in sechs Monaten gemessen oder eine LVEF $\leq 35\%$ und mindestens einer kardialen Dekompensation mit Hospitalisierung oder intravenösen Diuretikatherapie innerhalb von 24 Monaten vor Einschluss. Patienten < 18 Jahren, Patienten mit einer anderen Diagnose, welche die Lebenserwartung unter ein Jahr senkt, insuffizienter Compliance oder geplanter Revaskularisationstherapie, instabiler Angina Pectoris, angeborenen Herzfehlern, Herzklappenerkrankung, hypertropher oder restriktiver Kardiomyopathie oder chronischer Niereninsuffizienz wurden ausgeschlossen⁷². Zwischen Januar 2008 und Juni 2009 wurden 710 Patienten rekrutiert und gleichmäßig auf die Telemedizin- oder Kontrollgruppe verteilt. Die Hauptverantwortung für die CHF-Therapie der Patienten blieb in beiden Gruppen bei den behandelnden Hausärzten. Bei den Patienten der Telemedizingruppe wurden zu Hause Geräte inklusive eines Dreikanal-EKGs, einer Waage, einem Blutdruckmessgerät, einem Notfalltelefon und einem persönlichen digitalen Assistenten installiert. Die Patienten wurden angewiesen, täglich eigenständige Messungen von EKG, Gewicht und Blutdruck durchzuführen und eine Auskunft über ihren Gesundheitsstatus zu geben. Im Telemedizinischen Zentrum der Charité wurden die übermittelten Daten täglich von Pflegekräften und Ärzten ausgewertet. Im Falle von fehlenden Werten oder ungewöhnlichen Veränderungen wurden die Patienten direkt kontaktiert. Außerdem war das TMZ 24 Stunden am Tag, sieben Tage die Woche, inklusive Feiertagen, für die Patienten erreichbar. Zusätzlich wurde einmal pro Monat durch Mitarbeiter des TMZ ein strukturiertes Telefongespräch durchgeführt, wobei der Gesundheitsstatus abgefragt und eine Beratung bezüglich Verschlechterung der Erkrankung gegeben wurde. Regelmäßige Visiten mit körperlicher Untersuchung, Blutentnahmen und

Erhebungen zu Depression und Lebensqualität wurden im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate durchgeführt. Initial war ein zwölfmonatiger Beobachtungszeitraum geplant, aber aufgrund zu niedriger Ereignisrate wurde zur Erhöhung der statistischen Power der Studienzeitraum verlängert und ein festes Enddatum bestimmt. Demnach hatte jeder Patient ein individuelles Follow-up mit einem Minimum von zwölf Monaten. Den primären Endpunkt bildete die Gesamtmortalität. Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und verlorene Tage aufgrund von ebendiesen.

Die Studie konnte keinen signifikanten Vorteil bezüglich der oben genannten Endpunkte für die Telemedizinerguppe aufzeigen⁷¹. In der nachfolgenden Subgruppenanalyse hingegen konnte die Gruppe derjenigen Patienten, die von der Intervention profitiert hatten, identifiziert werden: Patienten, die zur Basisvisite nicht depressiv waren, definitionsgemäß also einen PHQ-9 < 10 hatten, und kürzlich eine Episode dekompensierter Herzinsuffizienz mit Krankenhausaufenthalt erlebt hatten⁷⁰. In der Folgestudie TIM-HF II wurden demnach depressive Patienten und Patienten ohne kürzlich zurückliegende Hospitalisierung ausgeschlossen. Hier konnte dann eine deutliche Mortalitätssenkung in der Telemedizinerguppe nachgewiesen werden⁶⁹.

3. Telemedizinische Betreuung herzinsuffizienter Patienten mit depressiver Symptomatik

Unklar ist bisher, inwiefern sich Telemonitoring auf Depression und Lebensqualität bei Patienten mit CHF auswirkt.

Bei Patienten mit CHF und ICD lässt sich zumindest keine Verschlechterung durch invasives Remote Patient Monitoring (RPM) erkennen. Einige Studien berichten über neutrale Ergebnisse. Leppert et al. konnten beispielsweise bei Patienten mit CHF und ICD keine Verbesserung der Depression und Lebensqualität durch invasives Remote Patient Monitoring (RPM) feststellen⁷³, ebenso die MORE-CARE-Studie⁷⁴ und die REMOTE-Studie⁷⁵. Im Gegensatz dazu wurde in der EVOLVO-Studie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch ein Internet-basiertes Fernüberwachungssystem von Patienten mit CHF und ICD beobachtet⁷⁶. Die REFORM-Studie ergänzte, dass die Verlängerung der Nachbeobachtungsintervalle von drei auf zwölf Monate in Ergänzung von RPM bei Patienten mit CHF und ICD vergleichbar sicher bezüglich Mortalität und Lebensqualität war⁷⁷.

Zum Einfluss von nicht-invasivem Telemonitoring auf die Lebensqualität gestaltet sich die Datenlage spärlich. Kasper et al. beschrieben eine verbesserte Lebensqualität für ein sechsmonatiges multidisziplinäres Versorgungskonzept⁷⁸. Die MOSAIC-Studie erreichte durch eine halbjährliche, niedrig intensive, telefonbasierte, mehrere Komponenten enthaltende Collaborative Care-Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verbesserung der Lebensqualität, Depressivität und der generellen Körperfunktion⁷⁹. Seto et al. konnten durch Mobiltelefon-basiertes Telemonitoring über sechs Monate mit einem täglichen Transfer von Gewicht, Blutdruck, EKG und einem Fragebogen ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität beobachten⁸⁰.

In der TIM-HF Studie selbst zeigte sich, dass Patienten mit komorbider Depression bezüglich ihrer CHF-Prognose nicht von Telemedizin profitieren. Diese spezielle Patientengruppe und die Entwicklung der Depressivität selbst wurden bisher nicht diffizil untersucht⁶⁰.

4. Ableitung der Forschungsfrage

Bei der Suche nach angemessenen Therapiestrategien für Depressionen bei Patienten mit CHF ergibt sich schnell ein komplexes Interaktionsgebilde zwischen den beiden Erkrankungen, wobei sich die klassische Depressionsbehandlung als unzureichend erwiesen hat. Vielmehr scheint ein ganzheitliches Konzept mit optimierter Herzinsuffizienztherapie und persönlicher Betreuung mit Beratung und Motivation der Patienten zu gesundheitsförderndem Verhalten und Krankheitsmanagement eine vielversprechende Therapieoption darzustellen.

Obwohl die TIM-HF-Studie keine direkte antidepressive Maßnahme in die Intervention integriert hatte, greift das Behandlungskonzept der täglichen Messungen und direkten Feedbackschleifen mit persönlichen Ansprechpartnern in die depressionseigene Handlungsunfähigkeit der Patienten ein. Unabhängig von der Depressivität war die Adhärenz zu der Intervention hoch⁸¹. Sie wurde außerdem von den Patienten gut angenommen und führte mutmaßlich zu einer höheren Medikamenten-Compliance⁸².

Diese Arbeit soll den Einfluss der oben beschriebenen telemedizinischen Intervention auf Depressivität und Lebensqualität bei Patienten mit CHF in der TIM-HF-Studie untersuchen. Die Analyse war im statistischen Analyseplan der TIM-HF-Studie prästratifiziert⁷². Diese Untersuchung leistet einen wissenschaftlichen Beitrag zur Frage, ob die große Gruppe

derjenigen Patienten, die unter einer komorbiden Depression leiden, in telemedizinische Interventionen aufgenommen werden sollten und inwiefern diese Patienten speziell bezüglich ihrer Erkrankung davon profitieren könnten.



Telemonitoring in patients with chronic heart failure and moderate depressed symptoms: results of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) study

Johanna Koehler^{1,2,*†}, Andreas Stengel^{3,4†}, Tobias Hofmann³, Karl Wegscheider⁵, Kerstin Koehler¹, Susanne Sehner⁵, Matthias Rose³, Oliver Deckwart¹, Stefan D. Anker^{6,7}, Friedrich Koehler¹, and Ulrich Laufs⁸

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medical Department, Division of Cardiology and Angiology, Centre for Cardiovascular Telemedicine, Berlin, Germany; ²Universität Leipzig - Faculty of Medicine, Leipzig, Germany; ³Charité Center for Internal Medicine and Dermatology, Department for Psychosomatic Medicine; Charité Universitätsmedizin Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ⁴Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany; ⁵Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Germany; ⁶Department of Cardiology (CVK); and Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT); German Centre for Cardiovascular Research (DZHK) partner site Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁷Department of Cardiology and Pneumology, University Medical Center Göttingen, Georg-August University, Göttingen, Germany; and ⁸Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany

Received 8 April 2020; revised 18 September 2020; accepted 9 October 2020

Aims

Depression is a frequent comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF). Telemonitoring has emerged as a novel option in CHF care. However, patients with depression have been excluded in most telemedicine studies. This pre-specified subgroup analysis of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) trial investigates the effect of telemonitoring on depressive symptoms over a period of 12 months.

Methods and results

The TIM-HF study randomly assigned 710 patients with CHF to either usual care (UC) or a telemedical intervention (TM) using non-invasive devices for daily monitoring electrocardiogram, blood pressure and body weight. Depression was evaluated by the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) with scores ≥ 10 defining clinically relevant depressive symptoms. Mixed model repeated measures were performed to calculate changes in PHQ-9 score. Quality of life was measured by the Short Form-36. At baseline, 156 patients had a PHQ-9 score ≥ 10 points (TM: 79, UC: 77) with a mean of 13.2 points indicating moderate depressiveness. Patients randomized to telemedicine showed an improvement of their PHQ-9 scores, whereas UC patients remained constant ($P = 0.004$). Quality of life parameters were improved in the TM group compared to UC. Adjustment was performed for follow-up, New York Heart Association class, medication, age, current living status, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine. In the study population without depression, the PHQ-9 score was similar at baseline and follow-up.

Conclusion

Telemedical care improved depressive symptoms and had a positive influence on quality of life in patients with CHF and moderate depression.

Keywords

Heart failure • Depression • Telemedicine • Quality of life

*Corresponding author: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Zentrum für kardiovaskuläre Telemedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. Tel: +49 30 450514184, Fax: +49 30 4507514440, Email: JohannaElisabeth.Koehler@mri.tum.de

†These authors contributed equally.

Introduction

Depression is common and affects ~20% of patients with chronic heart failure (CHF).¹ Depression in CHF is associated with higher mortality, higher risk for hospitalizations and an increased utilization of healthcare. CHF events such as hospitalizations worsen depressive symptoms.² Therefore, the guidelines of the European Society of Cardiology recommend screening and — if positive for major depression — a combination of psychosocial interventions and pharmacological treatment, as well as cognitive behavioural therapy.³ However, evidence-based treatment options are very limited.^{4–6} Indeed, an association between the prescription of anti-depressants and higher cardiovascular mortality has been discussed.⁷ Additional therapeutic options such as collaborative care management, physical training and internet-based cognitive behavioural therapy on depressive symptoms appear to be promising but are inconclusive in terms of effectiveness on clinical outcomes. Furthermore, quality of life is reduced in patients with CHF.^{8–11}

Remote patient management using telemedicine has emerged as a tool to optimize therapy, improve compliance, and enable detection of signs and symptoms of cardiac decompensation in CHF.^{12,13} However, there are very limited data available on the effects of a telemedicine programme on depressive symptoms and quality of life. The complex intervention interferes with patients' daily life and thus could potentially exert positive effects but also may induce or increase both depressiveness and quality of life.

The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) trial was a randomized, multicentre, controlled intervention study designed to investigate the effects of telemonitoring in patients with stable CHF in New York Heart Association (NYHA) functional class II and III and with a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 25\%$ measured at least twice within the past 6 months or a LVEF $\leq 35\%$ and at least one cardiac decompensation with hospitalization due to CHF or therapy with intravenous diuretics within 24 months prior enrolment. Depressive symptoms were prospectively assessed in TIM-HF using the well-established Patient Health Questionnaire (PHQ-9) at baseline as well as after 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months.¹⁴ Overall, TIM-HF did not show a positive effect in the primary endpoint of all-cause mortality.¹⁵

The impact of the telemedical intervention used in the TIM-HF trial on depressive symptoms and quality of life were pre-specified endpoints of the TIM-HF trial. Therefore, the aim of this analysis was to characterize the time course of depressive symptoms in patients with CHF receiving telemedical intervention compared to usual care in the TIM-HF study.

Methods

Study design/the TIM-HF study

TIM-HF was a randomized, prospective multicentre clinical trial investigating the impact of telemonitoring on mortality in ambulatory patients with CHF (NCT00543881).¹⁵ Between January 2008 and June 2009, 710 patients were enrolled by 165 cardiology, internal medicine or general medicine practices in Germany. To fulfil the inclusion criteria, CHF symptoms had to be stable and patients had to receive optimal

medical treatment according to the current guidelines. Furthermore, all patients had to meet NYHA class II or III criteria and to be diagnosed with a LVEF $\leq 25\%$ measured at least twice within the past 6 months or a LVEF $\leq 35\%$ and at least one cardiac decompensation with hospitalization due to CHF or therapy with intravenous diuretics within 24 months prior enrolment.

Exclusion criteria were age < 18 years, diagnosis of any disease reducing life expectancy to less than one year, insufficient compliance and planned revascularization or cardiac resynchronization therapy. Further exclusion criteria were unstable angina pectoris, congenital heart defect, primary heart valve disease, hypertrophic or restrictive cardiomyopathy and chronic kidney disease.

Intervention and follow-up

Patients were randomized (1:1) to receive usual care (UC group) or a telemedical intervention (TM group). In both groups the main responsibility for patients' therapy was taken by their primary care physicians.

Patients of the TM group had a telemonitoring system installed at home to perform daily measurements of a 3-lead electrocardiogram, blood pressure and their weight by themselves additionally to usual care. The devices were connected by secure Bluetooth™ to a personal digital assistant which transferred the data via an integrated cell phone module to the telemedical centre (TMC). The data were accessible to the primary care physicians.

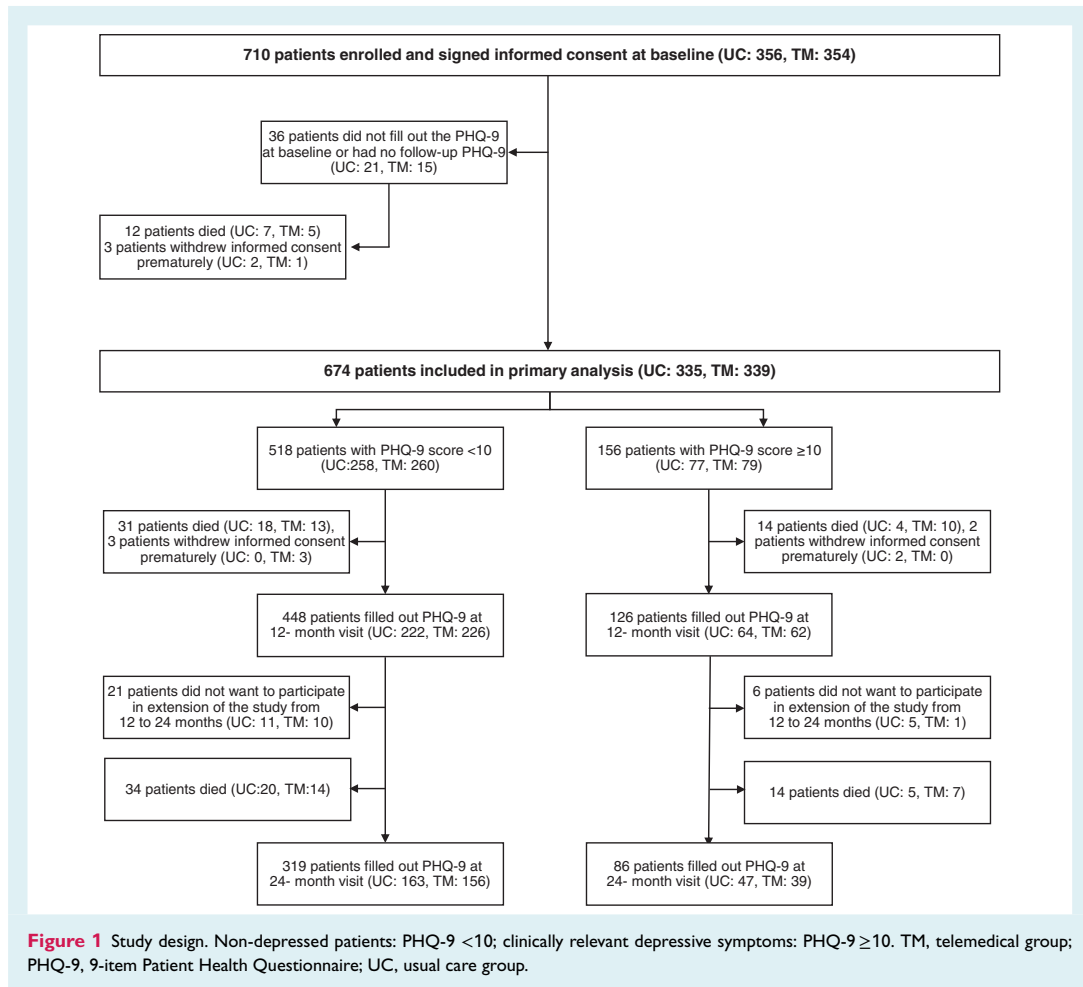
A home emergency call system provided the possibility to contact the TMC where physicians ensured medical support for 24 h a day, 7 days a week. Patients were regularly contacted by a member of the TMC on a monthly basis and in case of requests by the patient or in case adaptations were necessary.

The first patient was randomized on 10 January 2008. The follow-up period of the study stopped at a fixed stopping date (30 April 2010). Therefore, every patient had an individual follow-up period with a minimum of 12 months and a maximum of 28 months. The impact of the intervention on depressive symptoms and quality of life was investigated for the first 12 months since the number of missing values increased after 12 months (Figure 1 and online supplementary Table S2).

Outpatient visits were scheduled every 3 months during the first year and every 6 months during the second year. During visits a blood sampling and physical examination was performed as well as the assessment of symptoms of depression and quality of life.

Assessment of depressive symptoms and quality of life

Depressive symptoms were prospectively evaluated by the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in self-administration at baseline and on every follow-up visit (months 3, 6, 9, 12, 18, 24). The PHQ-9 represents the 9-item depression module of the PHQ, a questionnaire used to screen for the five most common mental health disorders in primary care. Every item corresponds to one of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) criteria for depression.¹⁶ The PHQ-9 scale ranges from 0 to 27. A score ≥ 10 has a sensitivity of 88% and a specificity of 88% for the diagnosis of major depression.¹⁴ Therefore, this cut-off was prospectively defined in the statistical analysis plan.¹⁷ Referring to this scale, 5–9 points reflect 'mild depression', 10–14 points 'moderate depression', 15–19 points 'moderately severe' and 20–27 points 'severe depression'.¹⁴ The PHQ-9 has been validated for detection of depressive symptoms in patients with



CHF.¹⁸ According to the rules of the manual of PHQ-9, scores with a maximum of two missing items were augmented by the average of the completed items. All others were set missing, and sum scores were replaced by imputed values by multiple imputation.

Additionally health-related quality of life was measured by the 36-item Short Form health survey of the Medical Outcome Study (SF-36) in self-administration at every visit. The SF-36 represents an internationally well-established instrument and contains eight different scales including limitations in physical activities because of health problems, limitations in social activities because of physical or emotional problems, limitations in usual role activities because of physical health problems, bodily pain, general mental health (psychological distress and well-being), limitations in usual role activities because of emotional problems, vitality (energy and fatigue) and general health perceptions. These domains can be summarized in physical (PCS) and mental component scores (MCS). The scale ranges between 0 and 100 points, whereas lower scores reflect higher impairment.¹⁹

Statistical analysis

All analyses were conducted using IBM SPSS Statistics (version 25) and StataCorp. 2019 (Stata Statistical Software: Release 16; StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Patients without complete PHQ-9 at baseline or without any follow-up PHQ-9 were excluded from analysis ($n = 36$, 5.1%). Included were all patients who completed the questionnaire at baseline and on at least one further visit regardless if the last visit was missed.

Categorical baseline characteristics were described by frequencies and percentages and compared using χ^2 test. Continuous variables were reported as means with standard deviation using independent samples t -test. Missing values were imputed using chained equations (MICE) with 50 imputations. The imputation model includes the following variables (at all described time points): PHQ (baseline up to 24 months), SF-36 components (baseline up to 24 months), NYHA class (baseline, 3 months, 6 months), dyspnoea on exertion (baseline

and 3 months); furthermore sex, age, body mass index, living alone, number of hospitalizations within the last 12 months, alcohol consumption, baseline creatinine serum level and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), LVEF, diabetes, right ventricular and biventricular pacemaker, implantable cardioverter defibrillator, peripheral artery disease, history of myocardial infarction, dyspnoea at rest, medication with statins, antidepressants or sedatives at baseline. Imputation was performed stratified by treatment. PHQ and SF-36 components as well as alcohol consumption and NT-proBNP were imputed by predictive mean matching with the 10 nearest neighbours; for all other variables, we used a parametric approach depending on the measurement level of the variable.²⁰ Mixed model repeated measures were used to compare mean changes in the PHQ-9 score. Study group and depressive symptoms at baseline were modelled as fixed effects as well as their two-way interaction and their three-way interaction with the effect over time. For adjustment, baseline characteristics were added to the model that were prospectively expected to potentially affect depressiveness. Age, NYHA class, depression level at baseline, dyspnoea on exertion, hospitalizations within the last 12 months, current living situation, baseline creatinine serum level and medication with statins, antidepressants or sedatives were included in the statistical model. Two-sided *P*-values below $\alpha = 0.05$ were considered significant.

Results

Clinical characteristics

Out of 710 patients, 674 patients completed at least seven out of nine items of the PHQ-9 at baseline and at least one additional PHQ-9 questionnaire during follow-up. The median follow-up was 25.0 months (mean 21.5). The mean age was 67.0 ± 10.8 years and 81.3% of the patients were male.

Figure 1 depicts the numbers of TIM-HF patients divided into two groups with and without a depression score of at least 10 points at baseline. In 156 patients, the PHQ-9 score was 10 points or above (TM: 79, UC: 77). The mean PHQ-9 score in those 156 patients was 13.2 ± 3.2 points (median 12.0 points TM 12.9 ± 3.0 , median 12.0 points vs. UC 13.4 ± 3.3 , median 12.0 $P = 0.360$), presenting moderate but clinically relevant depressive symptoms at baseline. Patients in the non-depressed groups presented mean PHQ-9 scores of 4.5 ± 2.5 points in the TM group vs. 4.6 ± 2.6 points in the UC group ($P = 0.560$, median 4.0 vs. 4.0). Overall, 124 TM patients and 122 UC patients were mildly depressed (mean 6.7 ± 1.3 vs. 6.9 ± 1.4), 59 TM patients and 57 UC patients were moderately depressed (mean 11.4 ± 1.3 vs. 11.7 ± 1.4), 17 TM patients and 16 UC patients were moderately severely depressed (mean 16.5 ± 1.3 vs. 17.1 ± 1.4) and 3 TM patients and 4 UC patients were severely depressed (mean 21.7 ± 0.6 vs. 22.0 ± 2.2).

There was no significant difference at baseline in PCS between groups (TM 36.6 ± 10.2 vs. UC 36.7 ± 10.7 , $P = 0.848$) and MCS (TM 48.5 ± 11.0 vs. UC 48.9 ± 10.7 , $P = 0.707$).

Patients in the TM group reporting depressive symptoms at baseline were characterized by older age (68.3 ± 9.1 years vs. UC 64.3 ± 11.4 years, $P = 0.017$), higher prevalence of NYHA class III (74.7% vs. UC 55.8%, $P = 0.013$), higher serum creatinine levels (117.0 ± 47.3 vs. UC 103.0 ± 34.6 $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.037$), mid-regional pro-adrenomedullin levels (1.2 ± 0.6 vs. UC 1.0 ± 0.5 nmol/L, $P = 0.013$) and more frequent prescription of cardiac glycosides

(39.2% vs. UC 23.4%, $P = 0.033$; online supplementary Table S1). In 518 patients without depressive symptoms, there were no significant differences in baseline characteristics between both study arms except hyperlipidaemia, baseline serum sodium and haemoglobin levels at baseline.

Depressive symptoms

The questionnaire was completed by 574 patients (85%) after 12 months, 78.5% of the TM patients vs. 83.1% of the UC patients with depressive symptoms at baseline (Figure 2B and online supplementary Table S2). After 12-month follow-up, 10 patients (12.7%) in the TM group and 4 patients (5.2%) in the UC group of these patients have died (Figure 1). Mortality was significantly higher in patients with comorbid depression at baseline in the TM group compared to UC ($P = 0.004$), but this effect did not persist after adjustment for NYHA class, age and serum creatinine levels ($P = 0.147$). Patients who died during follow-up were included in the analysis of PHQ-9 and quality of life.

The data show a significant interaction of randomization and depression level at baseline on changes in PHQ-9 scores during follow-up. The effects persisted with $P = 0.004$ after adjustment for baseline NYHA class, dyspnoea on exertion, medication of statins, sedatives, antidepressants, current living situation, age, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine.

Patients with depressive symptoms at baseline in the TM group showed an improvement of mean change [-1.6 points, 95% confidence interval (CI) -2.4 to -0.7 , $P < 0.001$], whereas PHQ-9 score in the UC group showed no significant change (-0.2 points, 95% CI -1.05 to 0.74) (Table 2 and Figure 2A). Thirty-three patients (11.5%) in the TM group and 32 patients (11.2%) in the UC group of the depressed patients at baseline reported an improvement of depression status measured by PHQ-9 < 10 points after 12 months.

In both study groups without depression at baseline, depression levels remained constant over time (change from baseline: TM -0.3 , 95% CI -0.7 to 0.1 , $P = 0.170$ vs. UC -0.02 , 95% CI -0.41 to 0.38 , $P = 0.930$). However, the differences between groups did not reach statistical significance ($P = 0.312$) (Table 2 and Figure 2A).

The estimated marginal means in Figure 2B show a constant benefit of the telemedicine intervention over time in patients with depressive symptoms. Trends were not significantly different.

Quality of life

There is a significant difference in mean change of the physical and mental component summary in favour of the TM group regardless of the level of depression at baseline (PCS 1.34 points, 95% CI 0.30 to 2.38, $P = 0.011$ and MCS 1.29 points, 95% CI 0.17 to 2.41, $P = 0.024$; Table 3 and Figure 2B).

Discussion

In patients with CHF, the specific telemedical intervention used in TIM-HF improved pre-existing depressive symptoms. This positive effect was observed as early as 3 months after starting the

Table 1 Baseline demographic data and clinical characteristics

	PHQ-9 <10 (n = 518)		PHQ-9 ≥10 (n = 156)	
	Usual care (n = 258)	Telemedicine (n = 260)	Usual care (n = 77)	Telemedicine (n = 79)
Demographics and history				
Sex				
Male	220 (85.3)	211 (81.2)	56 (72.7)	61 (77.2)
Female	38 (14.7)	49 (18.8)	21 (27.3)	18 (22.8)
Age, years	67.64 ± 10.31	66.77 ± 11.41	64.34 ± 11.35	68.30 ± 9.13*
Living alone	45 (17.4)	53 (20.4)	23 (29.9)	17 (21.5)
NYHA class				
II	139 (53.9)	149 (57.3)	34 (44.2)	20 (25.4)
III	119 (46.1)	111 (42.7)	43 (55.8)	59 (74.7)*
Left ventricular ejection fraction, %	26.93 ± 5.78	27.02 ± 5.74	27.16 ± 6.28	26.68 ± 5.37
Duration of heart failure, years	6.83 ± 6.29	6.61 ± 6.82	7.00 ± 7.19	6.86 ± 5.80
Body mass index, kg/m ²	28.00 ± 4.87	28.31 ± 5.31	29.35 ± 6.56	28.65 ± 5.73
Blood pressure, mmHg				
Systolic	123.00 ± 17.15	120.80 ± 16.44	116.86 ± 15.54	119.57 ± 15.98
Diastolic	74.76 ± 9.42	74.46 ± 10.12	73.09 ± 10.87	73.77 ± 9.92
History of myocardial infarction	129 (51.8)	129 (50.6)	39 (51.3)	39 (50.0)
History of PCI	109 (42.2)	110 (42.3)	30 (39.0)	30 (38.0)
Implantable cardioverter defibrillator	111 (43.0)	121 (46.5)	38 (49.4)	35 (44.3)
History of CABG	67 (26.0)	74 (28.5)	23 (29.9)	23 (29.1)
Alcohol, drinks per week	3.07 ± 6.20	2.34 ± 3.91	2.41 ± 4.97	1.98 ± 3.88
Current smoker	31 (12.0)	38 (14.6)	11 (14.3)	5 (6.3)
Comorbidities				
Diabetes mellitus	97 (37.6)	97 (37.5)	33 (42.9)	36 (45.6)
Hyperlipidaemia	190 (73.6)	182 (70.0)*	56 (72.7)	56 (70.9)
History of depression	10 (4.0)	5 (2.0)	12 (16.9)	15 (20.3)
Laboratory values at baseline				
Haemoglobin, mmol/L	8.6 ± 1.5	8.3 ± 1.8*	8.2 ± 1.5	8.4 ± 1.6
Serum creatinine, µmol/L	108.28 ± 33.53	108.77 ± 40.94	103.02 ± 34.63	117.00 ± 47.25*
Uric acid, µmol/L	432.56 ± 125.54	429.59 ± 146.97	412.93 ± 141.02	436.13 ± 157.08
Serum sodium, mmol/L	139.14 ± 3.27	139.73 ± 3.00*	139.44 ± 3.76	138.97 ± 3.21
Potassium, mmol/L	4.62 ± 0.60	4.62 ± 0.62	4.54 ± 0.53	4.57 ± 0.53
Total cholesterol, mmol/L	4.69 ± 1.53	4.66 ± 1.52	4.89 ± 1.54	4.61 ± 1.57
Haematocrit, %	42.20 ± 3.86	41.40 ± 4.68*	40.95 ± 4.21	41.43 ± 4.80
C-reactive protein, mg/L	4.76 ± 6.13	5.21 ± 6.70	5.46 ± 7.76	8.95 ± 15.56
Thyroid-stimulating hormone, mU/L	1.50 ± 1.28	1.61 ± 1.50	2.23 ± 2.68	1.76 ± 1.86
NT-proBNP, pg/mL	2107.36 ± 3381.85	2279.01 ± 3028.66	2676.26 ± 4557.62	3086.79 ± 3915.92
MR-proADM, nmol/L	0.93 ± 0.45	0.93 ± 0.43	0.97 ± 0.49	1.18 ± 0.56*

Data are presented as mean ± standard deviation.

CABG, coronary artery bypass grafting; MR-proADM, mid-regional pro-adrenomedullin; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention; PHQ-9, 9-item Patient Health Questionnaire.

*Statistically significant differences between study groups at $P < 0.05$.

intervention and persisted to the end of the follow-up. Secondly, in CHF patients without depressive symptoms at baseline, telemedical monitoring did not cause depressive symptoms. In addition, patients randomized to telemedicine show better quality of life compared to patients receiving usual care regardless the level of depression (Table 3 and Figure 3).

In the study population in TIM-HF, 22% of the CHF patients (n = 156) exhibited clinically relevant depressive symptoms at baseline, which is consistent with other HF studies.¹ During follow-up none of the patients underwent psychological treatment. The pre-defined subgroup of the TIM-HF patients with PHQ-9

scores ≥10 at baseline suffered from higher rates in mortality and hospitalizations.¹⁷ TIM-HF confirmed the negative impact of comorbid depression on clinical outcomes.^{1,2}

There are many studies investigating the effect of conventional psychiatric therapy strategies for patients suffering from depression in the subgroup of depressive patients with CHF but the results of these trials are inconsistent. For example, the benefit of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) on depressive symptoms in CHF is uncertain. Both escitalopram⁴ and sertraline⁵ did not provide greater reduction of depressive symptoms than placebo. The use of tricyclic antidepressants is not recommended since they

Table 2 Estimated adjusted mean changes in 9-item Patient Health Questionnaire and between-group differences

Level of depression at baseline	Change from baseline			Between-group differences		
	Adjusted mean (95% CI)	SE	P-value	Adjusted mean (95% CI)	SE	P-value
Non-depressed (PHQ-9 <10)						
Telemedicine	-0.28 (-0.68 to 0.12)	0.21	0.170	0.26 (-0.25 to 0.77)	0.26	0.312
Usual care	-0.02 (-0.41 to 0.38)	0.20	0.930			
Depressed (PHQ-9 ≥10)						
Telemedicine	-1.57 (-2.44 to -0.70)	0.44	<0.001	1.42 (0.46 to 2.37)	0.49	0.004
Usual care	-0.15 (-1.05 to 0.74)	0.46	0.741			

Mixed model repeated measures, autoregressive model, dependent variables: mean change of PHQ-9, adjusted for follow-up, New York Heart Association class, dyspnoea on exertion, medication of statins, sedatives, antidepressants, current living situation, age, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine. Missing values were imputed using the multiple imputation method.

CI, confidence interval; PHQ-9, 9-item Patient Health Questionnaire; SE, standard error.

Table 3 Estimated adjusted mean changes in Short Form-36 and between-group differences

SF-36	Change from baseline			Between-group differences		
	Adjusted mean (95% CI)	SE	P-value	Adjusted mean (95% CI)	SE	P-value
Physical component summary						
Telemedicine	1.713 (0.980 to 2.447)	0.374	<0.001	1.34 (0.30 to 2.38)	0.53	0.011
Usual care	0.372 (-0.384 to 1.128)	0.386	0.335			
Mental component summary						
Telemedicine	1.286 (0.462 to 2.110)	0.420	0.002	1.29 (0.17 to 2.41)	0.57	0.024
Usual care	-0.005 (-0.806 to 0.797)	0.409	0.991			

Mixed model repeated measures, dependent variables: mean change in SF-36 physical component summary and mental component summary, adjusted for follow-up, New York Heart Association class, dyspnoea on exertion, medication of statins, sedatives, antidepressants, current living situation, age, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine. Missing values were imputed using the multiple imputation method.

CI, confidence interval; SE, standard error; SF-36, Short Form-36.

can worsen CHF due to causing hypotension and worsening of arrhythmias.^{3,21} In fact, the prescription of antidepressants may be associated with higher cardiovascular mortality.⁷ Similarly, the evidence for positive effects of psychotherapy on clinical outcomes in patients with CHF is inconclusive.⁶ Physical training is able to improve depressive symptoms, but this approach is limited by the decreased exercise capacity in particular in patients with advanced CHF and represents a challenge to implement in routine care.^{9,22} The inconsistent results using conventional psychiatric therapy in patients with CHF can be explained by the complex interactions between CHF and depression.²³ Therefore optimizing CHF therapy as well as addressing inactivity and the inability to engage in effortful behaviour could represent an approach to improve both CHF and depression as well as their interaction.²⁴ The telemedical care intervention used in TIM-HF aimed to reduce all-cause mortality and hospitalization rates. There was no specific antidepressant treatment intended. Nonetheless, the data showed significant differences in depression levels within the study period between the UC and TM groups in patients with depressive symptoms at baseline. Although the observed mean changes in the TM group did not reach the minimal clinically important difference in PHQ-9 scores of 5 points defined by Löwe *et al.*,²⁵ the data suggest that this kind of telemedical care does not worsen depressive

symptoms. Furthermore, the level of depressiveness in patients receiving usual care remained constant, while in comparison the TM group showed a consistent improvement. The range of change is consistent with other studies investigating therapy effects on depression, for example in the CASA trial,¹⁰ which showed significant mean differences in PHQ-9 between intervention and control groups of not more than 1.6 points and is also considered a positive study on treating depression in CHF. Huffman *et al.*⁸ reported significant improvements of a collaborative care management intervention in patients with CHF of 2.05 points in the MOSAIC trial.⁸

There are several aspects of the specific telemedical intervention used in TIM-HF that may explain the positive effect on depressive symptoms. First of all, patients were encouraged to perform daily measurements. When patients did not send the vital parameters, they were called the same day by a member of the TMC for further investigation. By this strategy high adherence to telemonitoring was achieved regardless of the level of depression.²⁶ In addition, another trial observed also higher adherence to medical therapy by using telemedicine.²⁷ Furthermore, this intervention includes a collaborative care management component, which has been shown to improve depressive symptoms in several previous studies.^{8,10,28} A network between general practitioner, cardiologist, TMC and patient was established. Beyond the daily transfer of vital

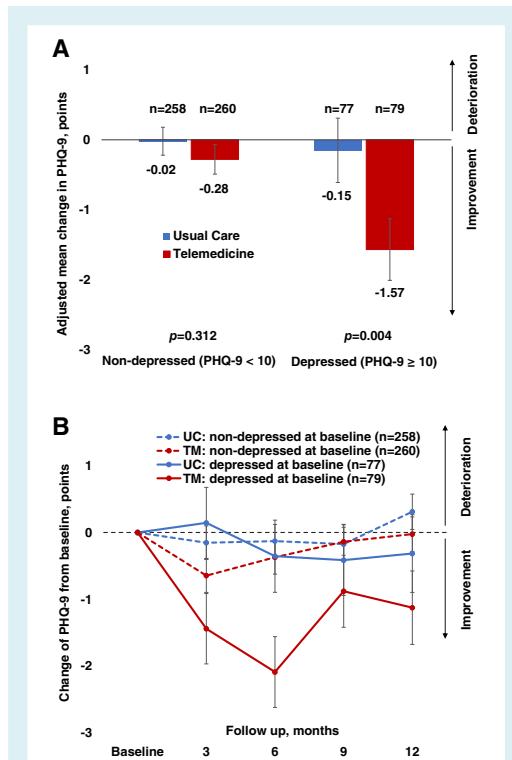


Figure 2 (A) Estimated adjusted mean changes in 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) scores from baseline. Mixed model repeated measures, dependent variable: mean change in PHQ-9, adjusted for follow-up, New York Heart Association class, dyspnoea on exertion, medication of statins, sedatives, antidepressants, current living situation, age, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine. Missing values were imputed using the multiple imputation method. (B) Mean changes in PHQ-9 score over time. Mixed model repeated measures, autoregressive model, dependent variable: mean change in PHQ-9, triple interaction 'follow-up, depression level at baseline and randomization'; adjusted for follow-up, New York Heart Association class, dyspnoea on exertion, medication of statins, sedatives, antidepressants, current living situation, age, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine. Missing values were imputed using the multiple imputation method. Trends were not significantly different.

parameters, there was a monthly structured telephone interview provided by the heart failure nurse of the TMC, which included also questions about the mood of the patient. A unique part of the telemedical intervention in TIM-HF was a 24/7 emergency service provided by physicians of the TMC. A specific consultation with regard to depressive symptoms was not included.

Despite these positive effects on depressive symptoms, patients in the intervention group with depression at baseline showed

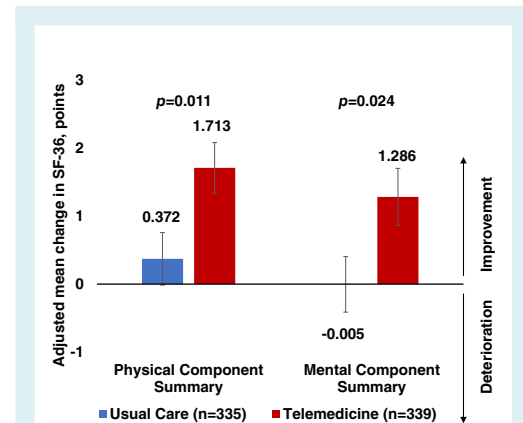


Figure 3 Estimated adjusted mean changes in Short Form-36 (SF-36). Mixed model repeated measures, dependent variables: mean change in SF-36 physical component summary and mental component summary, adjusted for follow-up, New York Heart Association class, dyspnoea on exertion, medication of statins, sedatives, antidepressants, current living situation, age, number of hospitalizations within the last 12 months and serum creatinine. Missing values imputed using the multiple imputation method.

higher mortality and more days lost due to hospitalization and death compared to patients with depressive symptoms in the usual care group.¹⁷ Our analysis explains this discrepancy of positive effects on depression and adverse clinical outcomes. PHQ-9 score was not part of the randomization process. Patients with depressed symptoms in the TM group were 4 years older, had higher serum creatinine levels and 74.7% were in NYHA class III, compared to 55.3% of the UC patients. After adjustment for these variables, differences between groups were not significant anymore.

Nevertheless, in the depressed TM group, the number of missing values was higher due to higher mortality compared to UC. To avoid a survivor bias, we included patients who died by imputation of missing values in the analysis of PHQ-9 and quality of life.

Besides the strengths of the study described above, several limitations should be considered. Regression towards the mean may have influenced the changes from baseline, although it seems unlikely if one considers the results of the UC sub-group in Figure 2B. For treatment group comparisons, regression towards the mean is anyway controlled by randomization. We cannot exclude a selection bias by the physicians neglecting the severe clinically depressed patients of participating in clinical studies. The analysis, despite being pre-defined, has also the caveats of a retrospective view. In the mixed model repeated measures procedure, data were assumed to be missing at random. A selection bias with regard to depression cannot be excluded with regard to missing questionnaires at different time points. We tried to address this problem by imputation of missing values by use of the multiple imputation method. Also the PHQ-9 itself — although validated for patients with CHF¹⁸ — and especially its cut-off of 10 points

for clinical depression as a screening tool for CHF patients in telemedical studies can be discussed. For example, the PHQ-9 contains two items which are not only typical for depression but also symptoms in CHF: 'feeling tired or having little energy' and 'significant weight change or change in appetite'. In some studies investigators deleted these items to minimize bias. On the other hand, patients tend to misinterpret the item considering trouble staying asleep asking for nycturia. Therefore, patients may present higher levels of depressiveness in PHQ-9 compared to their actual clinical status. Thus, the cut-off of 10 points may need re-assessment when used to select patients profiting from a telemedical intervention. The SF-36 represents not a disease specific tool to evaluate quality of life. Therefore, it did not include questions on specific CHF symptoms. The minimal clinically important difference in SF-36 is described with five points.²⁹ In our analysis the estimated mean change difference between groups in PCS is 1.34 points ($P = 0.011$) and in MCS 1.29 points ($P = 0.024$). Though statistically significant, the clinical relevance is doubtful.

In summary, the study shows for the first time that telemedicine treatment has no negative impact on depressive symptoms in patients with CHF with or without depressive symptoms. The analysis provides evidence that in patients with CHF and clinically relevant depressiveness, telemedical care is able to improve depressive symptoms. Patients receiving telemedical care reported significantly better quality of life compared to the UC group, though of uncertain clinical relevance. As a consequence telemedical care can be offered to patients with CHF and moderate depression.

Supplementary Information

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

Acknowledgements

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Funding

The technology development as well as the clinical trial was funded in a public–private partnership through a research grant of the German Federal Ministry of Economics and Technology (01MG531) and by the following companies: Robert Bosch Healthcare GmbH, Waiblingen, Germany; InterComponentWare AG, Walldorf, Germany; and Aipermon GmbH & Co KG, Munich, Germany.

Conflict of interest: A.S. has worked as consultant for a + r Berlin, Boehringer Ingelheim, Dr. Wilmar Schwabe and Takeda. S.D.A. reports receiving fees from Abbott, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardiac Dimension, Impulse Dynamics, Novartis, Servier, and Vifor Pharma, and grant support from Abbott Vascular and Vifor Pharma. F.K. reports receiving fees from Novartis, Abbott, Boston Scientific, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Linde/Saúde, Amgen GmbH, and Roche Pharma AG. U.L. has received honoraria for lectures from Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis and Servier. All other authors have nothing to disclose.

References

- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1527–1537.
- Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, de Vries GJ, Riistama JM, Tesanovic A, Kazmi S, Pellicori P, Cleland JG, Clark AL. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail* 2018;**20**:689–696.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-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. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891–975.
- Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Erdl G; MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**315**:2683–2693.
- O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R; SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:692–699.
- Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1773–1782.
- Brouwers C, Christensen SB, Damen NL, Denollet J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Pedersen SS. Antidepressant use and risk for mortality in 121,252 heart failure patients with or without a diagnosis of clinical depression. *Int J Cardiol* 2016;**203**:867–873.
- Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, Suarez L, Rollman BL, Januzzi JL. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:927–935.
- Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;**308**:465–474.
- Bekelman DB, Allen LA, McBryde CF, Hattler B, Fairclough DL, Havranek EP, Turvey C, Meek PM. Effect of a collaborative care intervention vs usual care on health status of patients with chronic heart failure: the CASA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;**178**:511–519.
- Johansson P, Westas M, Andersson G, Alehagen U, Broström A, Jaarsma T, Mourad G, Lundgren J. An internet-based cognitive behavioral therapy program adapted to patients with cardiovascular disease and depression: randomized controlled trial. *JMIR Ment Health* 2019;**6**:e14648.
- Ammerwerth E, Modre-Osprian R, Fetz B, Gstrein S, Krestan S, Dörler J, Kastner P, Welte S, Rissbacher C, Pölzl G. HerzMobil, an integrated and collaborative telemonitoring-based disease management program for patients with heart failure: a feasibility study paving the way to routine care. *JMIR Cardio* 2018;**2**:e11.
- 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 patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;**392**:1047–1057.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;**16**:606–613.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan BA, Anker SD. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure. *Circulation* 2011;**123**:1873–1880.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm 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.

18. Bhatt KN, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Butler J, Georgiopoulou VV. Depression in heart failure: can PHQ-9 help? *Int J Cardiol* 2016;**221**:246–250.
19. Ware JE Jr. *SF-36 Health Survey, The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment*, 2nd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1999. pp 1227–1246.
20. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;**30**:377–399.
21. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;**108**:2–8.
22. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, Wu WF, Lu YJ, Bo ZD, He Y, Huang WQ, Yao LM. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:749–757.
23. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;**15**:398–410.
24. Gathright EC, Dolansky MA, Gunstad J, Redle JD, Josephson RA, Moore SM, Hughes JW. The impact of medication nonadherence on the relationship between mortality risk and depression in heart failure. *Health Psychol* 2017;**36**:839–847.
25. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care* 2004;**42**:1194–1201.
26. Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B, Winkler S, Baumann G, Koehler F. Will telemonitoring be adopted by patients with chronic heart failure? *Dtsch Med Wochenschr* 2014;**139**:829–834.
27. 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;**20**:18–24.
28. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G; Competence Network Heart Failure. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:25–35.
29. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, Kroenke K, Wolinsky FD. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health Serv Res* 2005;**40**:577–591.

D Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Titel: Effekte von Telemedizin auf depressive Symptome und Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – eine prästratifizierte Subgruppenanalyse der Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) study

eingereicht von: Johanna Elisabeth Köhler, geb. am 22.11.1992 in Berlin

angefertigt an: Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. Ulrich Laufs

Ko-Betreuer: Prof. Dr. Andreas Stengel
(Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Charité -
Universitätsmedizin Berlin)

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 14.12.2021

1. Einleitung

Im Vergleich zur Normalbevölkerung liegen komorbide Depressionen bei Patienten mit CHF überdurchschnittlich häufig vor^{4 5} und sind mit einem schlechteren Krankheitsverlauf und niedrigerer Lebensqualität assoziiert^{5 7 8}. In der Literatur werden für die klassischen Therapiestrategien bei Depressionen in der Anwendung bei Patienten mit CHF unterschiedliche Ergebnisse beschrieben, insbesondere für die medikamentöse Therapie mit Antidepressiva^{40 41 44} und für die Psychotherapie⁴⁶. Sowohl invasive als auch nicht-invasive telemedizinische Betreuung konnte in den letzten Jahren als mortalitätssenkende Ergänzung zur klassischen Herzinsuffizienztherapie etabliert werden. Depressive Patienten werden aus derartigen Programmen zumeist ausgeschlossen, da der konkrete Nutzen der Telemedizin bei dieser Gruppe unklar ist, so auch in der TIM-HF II-Studie⁶⁹.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, inwiefern eine telemedizinische Intervention depressive Symptome und Lebensqualität bei Patienten mit

CHF beeinflussen kann. Dafür wurden die Daten der TIM-HF-Studie⁷¹ im Rahmen einer prästratifizierten Subgruppenanalyse ausgewertet.

2. Methoden

In die TIM-HF-Studie wurden 710 Patienten eingeschlossen und 1:1 der Kontroll- oder der Interventionsgruppe zugeteilt. Im statischen Analyseplan wurden im Vorhinein Patienten ohne Depression mit einem PHQ-9 < 10 Punkten und Patienten mit klinisch relevanten depressiven Symptomen mit einem PHQ-9 ≥10 Punkten zum Studieneinschluss als separate Subgruppen definiert. In die Analyse wurde jeder Patient aufgenommen, der einen Fragebogen zur Basisvisite und mindestens einen weiteren im Verlauf ausgefüllt hat. Außerdem wurde jeder Fragebogen mit maximal zwei ausgelassen Fragen in die Auswertung integriert. Sämtliche Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 25 und Stata Version 16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC) durchgeführt. Bezüglich der Beschreibung der Patientenkohorte wurden kategorische Variablen in Häufigkeit und Prozent angegeben und mittels χ^2 -Test verglichen. Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben, wobei ein T-Test für unabhängige Stichproben verwendet wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Als statistischer Test für die Entwicklung der Depressivität wurden Mixed Models Repeated Measures angewandt. Es erfolgte eine Adjustierung des Modells für klinische Charakteristika zum Studieneinschluss, welche im Vorhinein nach ihrem potentiellen Einfluss auf die Depressivität nach klinischen Gesichtspunkten ausgewählt wurden. Eine Imputation fehlender Werte wurde mit der Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) Methode durchgeführt. Analog erfolgte die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die TIM-HF-Studie hatte ursprünglich einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr und eine Patientenzahl von 600 vorgesehen. Aufgrund zu niedriger Ereignisraten wurde allen Patienten eine Verlängerung des Studienzeitraums bis zu einem festen Enddatum angeboten und weitere 110 Patienten nachrekrutiert. Somit ergeben sich für alle Patienten individuelle Beobachtungszeiträume, aber stets mindestens zwölf Monate. Daher konzentrierten wir uns in der vorliegenden Analyse auf ebendiese ersten zwölf Monate.

3. Ergebnisse

674 Patienten erfüllten die oben genannten Kriterien und konnten in die Analyse aufgenommen werden. 79 Patienten in der Telemedizingruppe (TM) und 77 Patienten in der Kontrollgruppe (UC) erreichten zum Studieneinschluss einen PHQ-9 Summenwert von ≥ 10 Punkten. Die depressiven Patienten der TM-Gruppe waren im Durchschnitt signifikant älter ($68,3 \pm 9,1$ Jahre vs. UC $64,3 \pm 11,4$ Jahre, $p=0,017$), litten bereits an schwereren Formen der Herzinsuffizienz (Prävalenz der NYHA-Klasse III in der Telemedizingruppe 74,7% vs. UC 55,8%, $p=0,013$) und präsentierten höhere Serumkreatinin-Spiegel ($117,0 \pm 47,3$ vs. UC $103,0 \pm 34,6$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,037$). Die beschriebene höhere Mortalität in der Telemedizingruppe im Vergleich zur UC-Gruppe ließ sich nach Adjustierung für diese Faktoren nicht bestätigen.

Die Subgruppe der depressiven Telemedizinpatienten profitierte signifikant von der Intervention im Vergleich zur depressiven Kontrollgruppe bezüglich ihrer Depressivität ($p=0,004$). Eine Adjustierung wurde durchgeführt für die NYHA-Klasse zum Einschlusszeitpunkt, Belastungsdyspnoe, Statine, Beruhigungsmitteln und Antidepressiva in der Hausmedikation, aktuelle Wohnsituation, Alter, Zahl der Hospitalisierungen in den letzten zwölf Monaten und Kreatinin-Spiegel im Serum zum Einschluss. In der Patientenkohorte, die zum Studieneinschluss keine klinisch relevanten depressiven Symptome gezeigt hatte, blieb der PHQ-9 Summenwert über den Beobachtungszeitraum unabhängig von der Studiengruppenzugehörigkeit konstant (Veränderung zum Studieneinschluss TM $-0,28$ Punkte, 95%-Konfidenzintervall (KI) $-0,68$ bis $0,12$ vs. UC $-0,02$ 95%-KI $-0,41$ bis $0,38$, $p=0,312$). Patienten mit klinisch relevanten depressiven Symptomen zum Studieneinschluss verbesserten sich in der Telemedizingruppe im Mittel um $-1,57$ Punkte (95%-KI $-2,44$ bis $-0,70$ Punkte, $p<0,001$), während die Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung berichtete ($-0,15$ Punkte, 95%-KI $-1,05$ bis $0,74$, $p=0,741$). Die Länge des Interventionszeitraums beeinflusste den Depressivitätsverlauf nicht signifikant.

Die TM Gruppe berichtete stets im Mittel über bessere Lebensqualität sowohl in der körperlichen als auch in der mentalen Summenskala unabhängig von der Stärke der depressiven Symptome zum Studienbeginn (PCS $1,34$ Punkte, 95%-CI $0,3$ bis $2,3$, $p=0,011$ und MCS $1,29$ Punkte 95%-CI $0,17$ bis $2,41$, $p=0,024$).

4. Diskussion

In der TIM-HF-Studie zeigte sich bei denjenigen Patienten, welche mit Telemedizin betreut wurden, eine Verbesserung vorbestehender depressiver Symptome sowie eine minimal bessere Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin lässt sich ableiten, dass – ob initial depressiv oder nicht – die Telemedizin depressive Symptome nicht induziert oder verschlechtert hat.

In der Betrachtung der Depression als separate Komorbidität stößt man bezüglich traditioneller antidepressiver Behandlungskonzepte mit beispielsweise pharmakologischer Therapie alleine an Grenzen^{40 42 44}. Unter Rücksichtnahme auf potentielle Wechselwirkungen zwischen den Erkrankungen gibt es Bedarf nach ganzheitlichen Behandlungsstrategien, die sowohl die Herzinsuffizienz selbst verbessern als auch in die krankheitsspezifische Handlungsunfähigkeit des depressiven Patienten eingreifen und zu gesundheitsförderlichem Verhalten motivieren^{48 53}.

Die positiven Effekte der in TIM-HF verwendeten Intervention lassen sich auf diesen Ansatz zurückführen, wobei die Studie keine primär antidepressiv intendierte Komponente enthielt. Einmal konnte durch direkte Rückfragen durch Mitglieder des TMZ bei fehlender Messung eine hohe Adhärenz zur Intervention erreicht werden⁸¹. Die Antworten nach einer genaueren Befragung der Patienten deuteten außerdem auf eine erhöhte Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme hin⁸². Weiterhin enthielt die Intervention durch ihre Vernetzung von TMZ-Ärzten, Pflege, Hausarzt und Krankenhäusern eine Collaborative Care Management-Komponente. Diese können nachweislich depressive Symptome verbessern^{79 52 53}. Einmal im Monat wurde außerdem ein strukturiertes Telefongespräch zwischen dem Patient und einem Mitglied des TMZ durchgeführt, in welchem der Krankheitsstatus und die Stimmung erhoben und eine Beratung für Notfallsituationen durchgeführt wurde. Diese engmaschige Betreuung und Fürsorge entspräche dem oben genannten Patientenwunsch nach häufigen beratenden Gesprächen mit dem ärztlichen Personal³⁸.

Trotz allem zeigte die Interventionsgruppe mit depressiven Symptomen höhere Sterblichkeit und Hospitalisierungsraten verglichen zur depressiven Kontrollgruppe. Als Konsequenz wurden anschließend depressive Patienten von der Folgestudie TIM-HF II ausgeschlossen. Diese Diskrepanz erklärt die vorliegende Analyse. Da die Depressivität zur Basisvisite nicht Teil des Randomisationsalgorithmus war, unterschieden sich Interventions-

und Kontrollgruppe in prognostisch wichtigen Charakteristika. Nach Adjustierung für diese Parameter stellte die Telemedizin in der vorliegenden Analyse keinen signifikanten Einflussfaktor auf die Mortalität mehr dar.

Dennoch weist die Analyse die Schwächen einer retrospektiven Studie auf. In der hier angewandten statistischen Methode, den Mixed Model Repeated Measures Prozeduren, wurden fehlende Daten als zufällig fehlend definiert. Eine Selektionsverzerrung aufgrund von Depression bezüglich fehlender Fragebögen muss trotz Imputation in Betracht gezogen werden. Um einen Survivor-Bias zu minimieren, wurde eine Imputation der fehlenden Werte mit Hilfe von Chained Equations durchgeführt. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die einschließenden Ärzte Patienten mit schwerer Depression im Vorlauf von einer Studienteilnahme ausgeschlossen haben. Ebenso muss der PHQ-9-Fragebogen als Screeningtool selbst kritisch hinterfragt werden, obwohl eine Validierung für Patienten mit CHF bereits erfolgt ist²⁸. Beispielsweise wird bei selbstständigem Ausfüllen des Fragebogens durch die Patienten häufig die Frage nach Schlafstörungen missinterpretiert, nämlich als Frage nach Nykturie, worunter ein großer Teil der Patienten mit CHF leidet. Außerdem fragt der Bogen nach zwei Symptomen, welche auch typisch für Herzinsuffizienz sind: „Änderung von Gewicht und Appetit“ und „Müdigkeit oder das Gefühl, keine Energie zu haben“. Es gibt Studien, in denen Untersucher diese Fragen außen vor gelassen haben, um diesem Problem zu begegnen¹⁰. Daher gilt es, den Schwellenwert von 10 Punkten beim Screening von Patienten mit CHF für telemedizinische Studien zu überdenken. Bezüglich des SF-36 muss ergänzt werden, dass dieser keine herzinsuffizienzspezifischen Symptome berücksichtigt, sondern lediglich krankheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Auch sind die beobachteten Verbesserungen von unklarer klinischer Relevanz, da der minimal klinisch relevante Unterschied von fünf Punkten hier nicht erreicht werden konnte⁸³.

Zusammenfassend legt die Arbeit erstmalig dar, dass Telemedizin keinen negativen Effekt auf depressive Symptome bei Patienten mit CHF unabhängig vom Depressivitätsstatus hat. Vielmehr zeigt sich, dass eine telemedizinische Intervention vorbestehende depressive Symptome positiv beeinflussen kann und auch auf die Lebensqualität einen förderlichen Effekt zeigt, wenn auch von unklarer klinischer Relevanz. Demnach bekräftigt diese Arbeit, dass die große Gruppe derjenigen Patienten mit CHF und moderaten depressiven Symptomen ebenfalls in telemedizinische Interventionen aufgenommen werden kann.

E Literaturverzeichnis

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Meier P van der, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891–975.
2. Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, Erbel R. Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl International* 2009;**106**:269–275.
3. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-ingesamt.html> (17 April 2020)
4. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;**48**:1527–1537.
5. Piepenburg SM, Faller H, Störk S, Ertl G, Angermann CE. Symptom patterns and clinical outcomes in women versus men with systolic heart failure and depression. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:244–253.
6. Faller H, Störk S, Schowalter M, Steinbüchel T, Wollner V, Ertl G, Angermann CE. Depression and survival in chronic heart failure: does gender play a role? *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:1018–1023.
7. Freedland KE, Hesseler MJ, Carney RM, Steinmeyer BC, Skala JA, Dávila-román VG, Rich MW. Major Depression and Long-term Survival of Patients With Heart Failure. *Psychosomatic Medicine* 2016;**78**:896–903.
8. Schowalter M, Gelbrich G, Störk S, Langguth J-P, Morbach C, Ertl G, Faller H, Angermann CE. Generic and disease-specific health-related quality of life in patients with chronic systolic heart failure: impact of depression. *Clin Res Cardiol* 2013;**102**:269–278.
9. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, Vries G-J de, Riistama JM, Tesanovic A, Kazmi S, Pellicori P, Cleland JG, Clark AL. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *European Journal of Heart Failure* 2018;**20**:689–696.
10. Moraska AR, Chamberlain AM, Shah ND, Vickers KS, Rummans TA, Dunlay SM, Spertus JA, Weston SA, McNallan SM, Redfield MM, Roger VL. Depression, healthcare utilization, and death in heart failure: a community study. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:387–394.
11. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Skala JA, Davila-Roman VG. Depression and Multiple Rehospitalizations in Patients With Heart Failure. *Clin Cardiol* 2016;**39**:257–262.
12. Sayers SL, Hanrahan N, Kutney A, Clarke SP, Reis BF, Riegel B. Psychiatric comorbidity and greater hospitalization risk, longer length of stay, and higher hospitalization costs in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:1585–1591.
13. Albert NM, Fonarow GC, Abraham WT, Gheorghide M, Greenberg BH, Nunez E, O'Connor CM, Stough WG, Yancy CW, Young JB. Depression and Clinical Outcomes in Heart Failure: An OPTIMIZE-HF Analysis. *The American Journal of Medicine* 2009;**122**:366–373.
14. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1527–1537.
15. Lossnitzer N, Herzog W, Störk S, Wild B, Müller-Tasch T, Lehmkuhl E, Zugck C,

- Regitz-Zagrosek V, Pankuweit S, Maisch B, Ertl G, Gelbrich G, Angermann CE, Competence Network Heart Failure. Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013;**167**:502–507.
16. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, Dalen H, Bjerkeset O. Symptoms of anxiety and depression and risk of heart failure: the HUNT Study. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:861–870.
 17. Nair N, Farmer C, Gongora E, Dehmer GJ. Commonality Between Depression and Heart Failure. *The American Journal of Cardiology* 2012;**109**:768–772.
 18. Pepper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Arch Intern Med* 1999;**159**:225–234.
 19. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998;**21**:293–307.
 20. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 2001;**52**:15–27.
 21. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000;**140**:77–83.
 22. Hu MX, Milaneschi Y, Lamers F, Nolte IM, Snieder H, Dolan CV, Penninx BWJH, Geus EJC de. The association of depression and anxiety with cardiac autonomic activity: The role of confounding effects of antidepressants. *Depress Anxiety* 2019;**36**:1163–1172.
 23. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;**35**:1365–1372.
 24. Bane C, Hughes CM, McElnay JC. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. *Patient Educ Couns* 2006;**60**:187–193.
 25. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;**160**:2101–2107.
 26. Angermann CE, Ertl G. Depression, Anxiety, and Cognitive Impairment : Comorbid Mental Health Disorders in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018;**15**:398–410.
 27. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;**26**:175–184.
 28. Bhatt KN, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Butler J, Georgiopoulou VV. Depression in heart failure: Can PHQ-9 help? *Int J Cardiol* 2016;**221**:246–250.
 29. Lichtman Judith H., Bigger J. Thomas, Blumenthal James A., Frasure-Smith Nancy, Kaufmann Peter G., Lespérance François, Mark Daniel B., Sheps David S., Taylor C. Barr, Froelicher Erika Sivarajan. Depression and Coronary Heart Disease. *Circulation* 2008;**118**:1768–1775.
 30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
 31. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;**16**:606–613.
 32. Piepenburg SM, Faller H, Gelbrich G, Störk S, Warrings B, Ertl G, Angermann CE. Comparative Potential of the 2-Item Versus the 9-Item Patient Health Questionnaire to Predict Death or Rehospitalization in Heart Failure. *Clinical Perspective. Circulation: Heart Failure* 2015;**8**:464–472.
 33. Hoekstra T, Lesman-Leegte I, Veldhuisen DJ van, Sanderman R, Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2011;**13**:1013–1018.
 34. Hoekstra T, Jaarsma T, Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2013;**15**:94–102.
 35. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, Wikström G,

- Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Colet JC, Édes I, Gómez Mesa JE, Gorjup V, Garza EH, González Juanatey JR, Karanovic N, Karavidas A, Katsytadze I, Kivikko M, Matskeplishvili S, Merkely B, Morandi F, Novoa A, Oliva F, Ostadal P, Pereira-Barretto A, Pollesello P, Rudiger A, et al. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *International Journal of Cardiology* 2015;**191**:256–264.
36. Ware JE (1996) The SF-36 Health Survey. In: Spilker B (ed) *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Raven, Philadelphia, pp 337–346.
37. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med* 2016;**4**:2050312116671725.
38. Lossnitzer N, Herzog W, Schultz JH, Taeger T, Frankenstein L, Wild B. A patient-centered perspective of treating depressive symptoms in chronic heart failure: What do patients prefer? *Patient Educ Couns* 2015;**98**:783–787.
39. Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA, Katzen S, Vesely MR, Greenberg N, Marshall J, Cines M, Minshall S. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J* 2007;**153**:868–873.
40. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;**315**:2683–2693.
41. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure: Results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;**56**:692–699.
42. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;**108**:2–8.
43. Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2346–2359.
44. Brouwers C, Christensen SB, Damen NL, Denollet J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Pedersen SS. Antidepressant use and risk for mortality in 121,252 heart failure patients with or without a diagnosis of clinical depression. *Int J Cardiol* 2016;**203**:867–873.
45. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;**289**:3106–3116.
46. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive Behavior Therapy for Depression and Self-Care in Heart Failure Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:1773–1782.
47. Dekker RL, Moser DK, Peden AR, Lennie TA. Cognitive therapy improves three-month outcomes in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail* 2012;**18**:10–20.
48. Gary RA, Dunbar SB, Higgins MK, Musselman DL, Smith AL. Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure. *J Psychosom Res* 2010;**69**:119–131.
49. Johansson P, Westas M, Andersson G, Alehagen U, Broström A, Jaarsma T, Mourad G, Lundgren J. An Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy Program Adapted to

- Patients With Cardiovascular Disease and Depression: Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health* 2019;**6**:e14648.
50. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, Keteyian S, Landzberg J, Howlett J, Kraus W, Gottlieb S, Blackburn G, Swank A, Whellan DJ. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;**308**:465–474.
51. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, Wu W-F, Lu Y-J, Bo Z-D, He Y, Huang W-Q, Yao L-M. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Heart Failure* 2014;**16**:749–757.
52. Bekelman DB, Allen LA, McBryde CF, Hattler B, Fairclough DL, Havranek EP, Turvey C, Meek PM. Effect of a Collaborative Care Intervention vs Usual Care on Health Status of Patients With Chronic Heart Failure: The CASA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;**178**:511–519.
53. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G, Competence Network Heart Failure. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:25–35.
54. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, Adams PA, Speck A, Johnson KS, Krishnamoorthy A, Yang H, Anstrom KJ, Dodson GC, Taylor DH, Kirchner JL, Mark DB, O'Connor CM, Tulskey JA. The Palliative Care in Heart Failure (PAL-HF) Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:331–341.
55. Wang Q, Dong L, Jian Z, Tang X. Effectiveness of a PRECEDE-based education intervention on quality of life in elderly patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:262.
56. Chang Y-L, Chiou A-F, Cheng S-M, Lin K-C. Tailored educational supportive care programme on sleep quality and psychological distress in patients with heart failure: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2016;**61**:219–229.
57. Sullivan MJ, Wood L, Terry J, Brantley J, Charles A, McGee V, Johnson D, Krucoff MW, Rosenberg B, Bosworth HB, Adams K, Cuffe MS. The Support, Education, and Research in Chronic Heart Failure Study (SEARCH): a mindfulness-based psychoeducational intervention improves depression and clinical symptoms in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2009;**157**:84–90.
58. Yeh GY, McCarthy EP, Wayne PM, Stevenson LW, Wood MJ, Forman D, Davis RB, Phillips RS. Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011;**171**:750–757.
59. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote Management of Heart Failure: An Overview of Telemonitoring Technologies. *Card Fail Rev* 2019;**5**:86–92.
60. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2020;**25**:231–243.
61. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *The Lancet Elsevier*; 2011;**377**:658–666.
62. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;**387**:453–461.
63. 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, Søgaard 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.
64. Cleland JGF, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AHMM, 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.
65. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;**363**:2301–2309.
66. Hofmann R, Völler H, Nagels K, Bindl D, Vettorazzi E, Dittmar R, Wohlgemuth W, Neumann T, Störk S, Bruder O, Wegscheider K, Nagel E, Fleck E, CardioBBEAT Investigators. 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.
67. 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 Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:310–318.
68. Ammenwerth E, Modre-Osprian R, Fetz B, Gstrein S, Krestan S, Dörler J, Kastner P, Welte S, Rissbacher C, Pölzl G. HerzMobil, an Integrated and Collaborative Telemonitoring-Based Disease Management Program for Patients With Heart Failure: A Feasibility Study Paving the Way to Routine Care. *JMIR Cardio* 2018;**2**.
69. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan B-A, 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 patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *The Lancet* 2018;**392**:1047–1057.
70. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Brouwer S de, Perrin E, Baumann G, Gelbrich G, Boll H, Honold M, Koehler K, Kirwan B-A, Anker SD. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. *Int J Cardiol* 2012;**161**:143–150.
71. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Baumann G, Honold M, Koehler K, Gelbrich G, Kirwan B-A, Anker SD. Impact of Remote Telemedical Management on Mortality and Hospitalizations in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2011;**123**:1873.
72. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M, Boll H, Kim SS, Koehler K, Lücke S, Honold M, Heinze P, Schweizer T, Braecklein M, Kirwan B-A, Gelbrich G, Anker SD, TIM-HF Investigators. 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**:1354–1362.
73. Leppert F, Siebermair J, Wesemann U, Martens E, Sattler SM, Scholz S, Veith S, Greiner W, Rassaf T, Käab S, Wakili R. The INFLuence of Remote monitoring on Anxiety/depression, quality of life, and Device acceptance in ICD patients: a prospective, randomized, controlled, single-center trial. *Clin Res Cardiol* 2020;
74. Boriani G, Da Costa A, Ricci RP, Quesada A, Favale S, Iacopino S, Romeo F, Risi A, Mangoni di S Stefano L, Navarro X, Biffi M, Santini M, Burri H, MORE-CARE Investigators. The MONitoring Resynchronization dEVICES and CARDiac patiENTS (MORE-

CARE) randomized controlled trial: phase 1 results on dynamics of early intervention with remote monitoring. *J Med Internet Res* 2013;**15**:e167.

75. Versteeg H, Timmermans I, Widdershoven J, Kimman G-J, Prevot S, Rauwolf T, Scholten MF, Zitron E, Mabo P, Denollet J, Pedersen SS, Meine M. Effect of remote monitoring on patient-reported outcomes in European heart failure patients with an implantable cardioverter-defibrillator: primary results of the REMOTE-CIED randomized trial. *Europace* 2019;**21**:1360–1368.

76. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, Parati G, Borghi G, Zanaboni P, Valsecchi S, Marzegalli M. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012;**125**:2985–2992.

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

78. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, Van Anden E, Brinker JA, Thiemann DR, Terrin M, Forman S, Gottlieb SH. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:471–480.

79. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, Suarez L, Rollman BL, Januzzi JL. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:927–935.

80. Seto E, Leonard KJ, Cafazzo JA, Barnsley J, Masino C, Ross HJ. Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012;**14**:e31.

81. Prescher S, Deckwart O, Koehler K, Lücke S, Schieber M, Wellge B, Winkler S, Baumann G, Koehler F. [Will telemonitoring be adopted by patients with chronic heart failure?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;**139**:829–834.

82. 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;**20**:18–24.

83. Wyrwich KW, Tierney WM, Babu AN, Kroenke K, Wolinsky FD. A comparison of clinically important differences in health-related quality of life for patients with chronic lung disease, asthma, or heart disease. *Health Serv Res* 2005;**40**:577–591.

F Anlagen

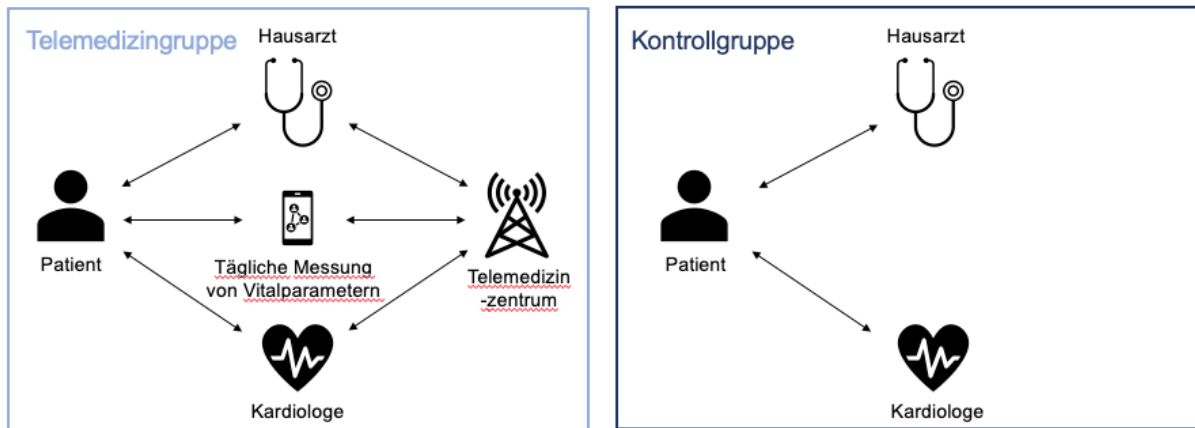
1. Gesundheitsfragebogen für Patienten

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
a. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Gesamtwert _____ = Addition _____ + _____ + _____
der Spaltensummen

2. Intervention



G Darstellung des eigenen Beitrags

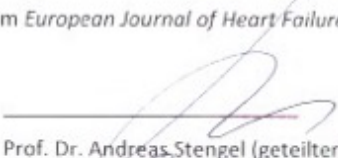
Darstellung des eigenen Beitrags

Beleg des wissenschaftlichen Beitrags der Promovierenden für die Publikation

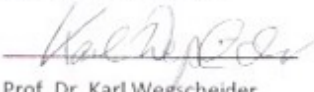
Promovierende: Johanna Köhler, geboren am 22.11.1992 in Berlin

Titel der Publikation: *Telemonitoring in patients with chronic heart failure and moderate depressed symptoms – results of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) study*

Frau Johanna Köhler ist in der oben aufgeführten Publikation die Erstautorin (geteilt mit Prof. A. Stengel). Sie hatte die Funktion der korrespondierenden Autorin inne. Sie war an der Konzeptualisierung der vorliegenden Subgruppenanalyse beteiligt. Sie hat die Literaturrecherche gemacht und die Daten in Zusammenarbeit mit Prof. Stengel, PD Hofmann und Prof. Wegscheider ausgewertet. Sie erstellte gemeinsam mit den Koautorinnen und Koautoren das Manuskript und war für die Einreichung, die Revision und anschließende Freigabe für die Publikation im *European Journal of Heart Failure* verantwortlich.

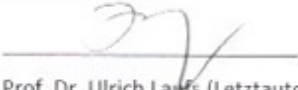
Berlin, 12 2021  Prof. Dr. Andreas Stengel (geteilter Erstautor)

Berlin, 2.3 2021  PD Dr. Tobias Hofmann

Berlin, 13 2021  Prof. Dr. Karl Wegscheider

Berlin, 28.2 2021  Prof. Dr. Friedrich Köhler

Berlin, 28.02 2021  Dr. Kerstin Köhler

Leipzig, 22.02 2020  Prof. Dr. Ulrich Laufs (Letztautor)

H Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....
Datum

.....
Unterschrift

I Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

1. Publikationen

Koehler J*, Stengel A*, Hofmann T, Wegscheider K, Koehler K, Sehner S, Rose M, Deckwart O, Anker SD, Koehler F, Laufs U. Telemonitoring in patients with chronic heart failure and moderate depressed symptoms: results of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) study. *Eur J Heart Fail* 2020

Prescher S, **Koehler J**, Koehler F. e-Health in cardiology: remote patient management of heart failure patients. *E-Journal of Cardiology Practice* 2020; Vol 18: N°26-30 Jun 2020

2. Poster

Köhler J, Stengel A, Hofmann T, Anker S, Koehler K, Deckwart O, Koehler F, Rose M, Laufs U. Effects of telemedicine on depressive symptoms in ambulatory patients with chronic heart failure.

ESC Heart Failure Congress, 26-29th of May 2018, Vienna, Austria

Köhler J, Hofmann T, Deckwart O, Koehler K, Rose M, Stengel A. Assessment of quality of life in patients with chronic heart failure under conditions of long-term telemonitoring - prespecified substudy of the randomized, controlled Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) study. *Journal of the International Society for Telemedicine and eHealth*. 2017.

4th European Congress on eCardiology and eHealth, 8.-10th of November 2017, Berlin, Germany