Stefanie Deckert, MPH
Daniel Richter, MSc
Prof. Dr. med. habil. Jochen Schmitt, MPH
Dr. rer. medic. Thomas Petzold

Unerwünschte Ereignisse bei telemedizinischen Anwendungen

Ein systematisches Review mit Meta-Analyse auf der Grundlage randomisierter und nicht-randomisierter Studien.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bedarfssichernde telemedizinische Versorgungskonzepte werden zunehmend (inter-)national angewandt. Deren Implementierung setzt neben klinischer und ökonomischer Effektivität auch den Nachweis der Patientensicherheit voraus. Ziel der Arbeit ist die systematische Aufbereitung der Definition und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (uE) in randomisierten und nicht-randomisierten Studien zur Telemedizin.

Methoden: Eine Literaturrecherche erfolgte in Medline und Embase (Januar 2005-Juni 2014). Studienselektion, Datenextraktion und Studienbewertung erfolgten unabhängig. Für die methodische Bewertung wurden das Risk of Bias Tool und die Downs & Black Skala herangezogen. Kumulative und absolute Häufigkeiten uE wurden extrahiert. Auf Grundlage eines Random Effects Models erfolgte die Ermittlung eines gewichteten relativen Risikos (RR, 95% Konfidenzintervall) telemedizinischer Interventionen vs. Standardtherapie.

Ergebnisse: 31 randomisierte und 9 nicht-randomisierte Studien wurden eingeschlossen, wovon keine in Deutschland durchgeführt wurde. Kumulativ wurden 2.018 uE (Spannweite 0 bis 672 uE/Studie) in telemedizinischen Interventions- und 2.085 uE (Spannweite 0 bis 759 uE/Studie) in Kontrollgruppen angegeben. Zusätzlich wurden 1,05 und 0,96 uE/Patient in Interventions- bzw. Kontrollgruppen erfasst. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens uE (8 Studien: RR 1,06; 95%-KI: 0,82-1,37) bei telemedizinischen Interventionen verglichen mit Standardtherapie.

Schlussfolgerung: Aufgrund der überwiegend fehlenden Definition und Berichterstattung uE ist die Ableitung relevanter Informationen von Versorgungsprozessen zur Aufrechterhaltung der Patientensicherheit im Rahmen telemedizinischer Versorgungskonzepte derzeit nur begrenzt möglich.

Schlüsselwörter

Unerwünschte Ereignisse, Telemedizin, Patientensicherheit, Systematisches Review

Die flächendeckende Sicherstellung der hochspezialisierten medizinischen Versorgung ist ein aktuelles gesundheitspolitisches Thema in Deutschland (1). Vor allem in strukturschwachen Regionen sind innovative Versorgungsmodelle erforderlich, um die fachärztliche Versorgung sicherzustellen (2). Aber auch für den Austausch relevanter Patientendaten von hochspezialisierten medizinischen Fachdisziplinen, wie bspw. Patienten mit seltenen Erkrankungen, sind neue Behandlungskonzepte erforderlich, um zeitnah Behandlungsentscheidungen treffen und kommunizieren zu können (3). Telemedizinische Anwendungen versprechen die Möglichkeit, diese Hürden zu überwinden und Patienten die benötigte medizinische Versorgung zu gewährleisten (4).

>> In den USA wurden erstmals in den 70er Jahren telemedizinische Versorgungsmodelle eingesetzt, um über eine große räumliche Distanz einen Kommunikations- und Informationsaustausch zwischen Patient und medizinischem Leistungserbringer zu ermöglichen (5). Seitdem werden weltweit telemedizinische Versorgungsmodelle (weiter-)entwickelt und angewendet (6). Auch in Deutschland haben telemedizinische Versorgungsangebote eine hohe Bedeutung in der Routineversorgung erlangt (3, 7). Mit dem „Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen (eHealth Gesetz)" werden telemedizinische Leistungen seit 01.01.2016 deutschlandweit gefördert, um eine Telematikstruktur für eine sichere Kommunikation im Gesundheitswesen zu etablieren und die inter- und intrasektorale Kooperation von Leistungserbringern zum Nutzen des Patienten zu verbessern (8).

An die telemedizinische Versorgung werden, wie auch an andere Versorgungsmodelle, Erwartungen zur Sicherstellung der Patientensicherheit gestellt. Seit der Veröffentlichung „To Err is human" (9) werden Anforderungen und Konzepte zur Sicherung und Weiterentwicklung der Versorgungsqualität sowie die Etablierung einer Sicherheitskultur öffentlich diskutiert. In Deutschland erfolgt seit 1984 im Rahmen der externen stationären Qualitätssicherung für ausgewählte Leistungsbereiche, die Dokumentation von Daten zur Qualitätssicherung und ab 2005 deren Veröffentlichung (10). Ein zentraler Aspekt ist die Verringerung und Vermeidung unerwünschter Ereignisse der Behandlung (uE) für den Patienten (11). Diese prinzipielle Anforderung gilt es auch auf telemedizinische Versorgungskonzepte anzuwenden, um deren Patientensicherheit darzustellen.

Bisher liegt keine systematische Aufbereitung zu der Häufigkeit uE im telemedizinischen Kontext vor. Daher ist es Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit, die Terminologie und Definition uE gegenüberzustellen und deren Inzidenz bei telemedizinischen Anwendungen zu ermitteln. Darüber hinaus soll das Risiko für das Auftreten uE bei telemedizinischen Interventionen im Vergleich zu anderen Interventionsformen (häufig Standardtherapie) mittels einer Meta-Analyse quantifiziert werden.

Methode

Das systematische Review wurde nach den Vorgaben des PRISMA Statements (12) angefertigt. Vorab wurde das Review im International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) veröffentlicht (Registrierungsnummer des Reviewprotokolls CRD42014014334)(13).

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden deutsch- und englischsprachige randomisierte (randomisiert kontrollierte Studien (RCT) und Open Label Studien) und nicht-randomisierte Interventionsstudien, die präventiv und kurativ stationär, ambulant, rehabilitativ, palliativ oder in einem nicht klinischem Setting telemedizinisch versorgten Patienten / Individuen untersuchten. Dabei wurden alle telemedizinischen Versorgungsformen eingeschlossen, die zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Pflege eingesetzt werden und eine räumliche Distanz zwischen Leistungserbringer und Patienten überbrücken. Zwingend erforderlich war eine Leistungserbringer-Patienten-Interaktion, die sowohl ärztliche als auch pflegerische Tätigkeiten umfasst. Als Vergleichsgruppe dienten sogenannte Standardtherapien („usual care") der nicht-telemedizinischen Versorgung sowie andere telemedizinische Anwendungen ohne direkte Leistungserbringer-Patienten-Interaktion. Outcomes der eingeschlossenen Studien stellten unerwünschte Ereignisse (uE) und andere unerwartete, nicht durch die Krankheit bedingte Ereignisse wie bspw. Schäden, Verletzungen, Behinderungen oder medizinische Fehler die durch Diagnose, Therapie oder Behandlung aufgetreten sind, dar.

Literaturrecherche, Studienselektion und Datenextraktion

Eine systematische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medline und EMBASE im Suchzeitraum vom Januar 2005 bis Juni 2014.

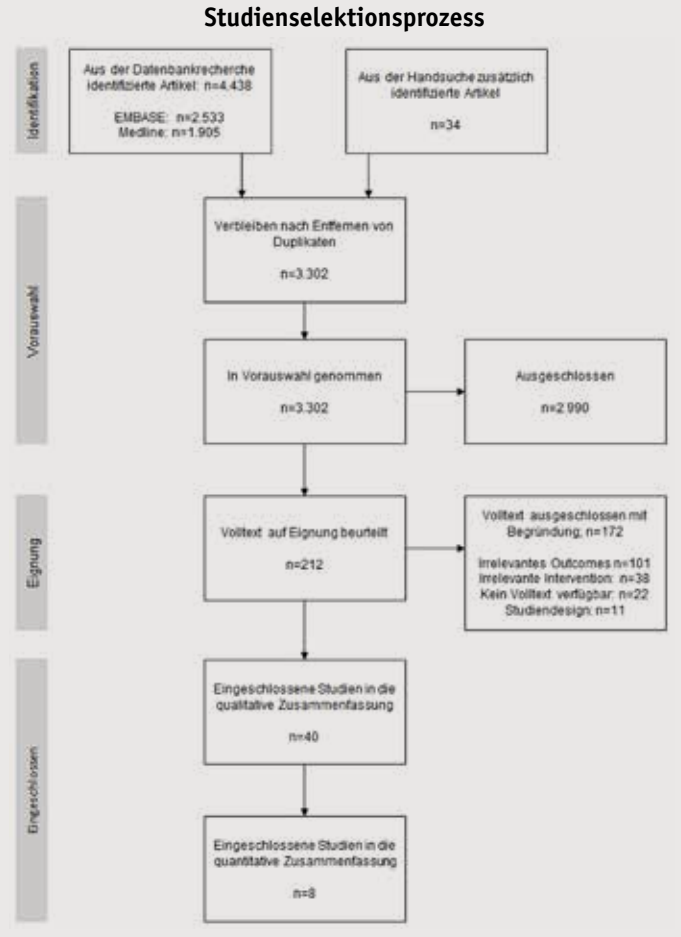


Abb. 1: Studienselektionsprozess (nach PRISMA Statement (12))

Der umfassende Suchstring ist im Reviewprotokoll dargestellt. Ergänzend dazu wurde eine Handsuche auf Webseiten von relevanten Institutionen durchgeführt. Dies beinhaltete die World Health Organization (WHO), das Institut of Medicine (IOM), die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sowie das Aktionsbündnis Patientensicherheit (APS).

Die Studienselektion und Datenextraktion wurde unabhängig durch zwei Reviewer durchgeführt. Die Datenextraktion erfolgte anhand a priori definierter Kriterien (siehe Reviewprotokoll (13)). So wurde bspw. neben der allgemeinen Studiencharakteristik auch die in den Studien verwendete Terminologie und Definition für uE extrahiert. Da in der Literatur unterschiedliche Definitionen für uE genutzt werden (14, 15), soll im Rahmen der Studie die Bandbreite möglicher Definitionen dargestellt werden. Die kumulativen Häufigkeiten der aufgetretenen uE pro Studienarm bzw. die absoluten Häufigkeiten der von neu aufgetretenen uE betroffenen Studienteilnehmer (Inzidenzrate) wurden getrennt für die Interventions- und Kontrollgruppe aufbereitet.

Methodische Studienbewertung

Randomisierte Interventionsstudien

Für die Bewertung systematischer Fehler (Bias) der inkludierten RCTs und Open Label Studien wurde das Risk of Bias (RoB) Tool der Cochrane Collaboration (16) angewendet. Eine ausführliche Beschreibung der Bewertungskriterien finden Sie im online Supplement.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Die Downs & Black Skala (17) stellt mit insgesamt 27 Kriterien ein geeignetes Instrument dar, um einerseits die Berichtsqualität (Kriterien: 1 bis 10) und andererseits die methodische Qualität (Kriterien: 11-27) nicht-randomisierter Interventionsstudien mit dem Fokus Gesundheitsversorgung zu beurteilen (17). Für das vorliegende systematische Review wurde ausschließlich die methodische Studienqualität bewertet. Weitere Ausführungen zu den Bewertungskriterien finden sich gleichfalls im online Supplement.

Meta-Analyse

Anhand der Inzidenzraten (absolute Häufigkeit der von neu aufgetretenen uE betroffenen Studienteilnehmer) wurden mit Hilfe des Softwareprogramms R, auf der Grundlage eines Random Effects Models relative Risiken (RR mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI)) sowie der daraus resultierende (gepoolte) Gesamtrisikoschätzer ermittelt.

Ergebnisse

Anhand der systematischen Literatursuche sowie der Handsuche konnten 3.302 potentiell relevante Artikel identifiziert werden. 31 randomisierte Studien (25 RCT (18-42) sowie 6 Open Label-Studien (43-48)) und 9 nicht-randomisierte Studien (49-57) wurden in die Untersuchung eingeschlossen (Abb. 1, Tab. 1). Eine Liste der ausgeschlossenen Studien kann bei dem korrespondierenden Autor erfragt werden.

21 der 40 Studien (53%) wurden in den USA, neun (22%) in Europa, vier (10%) in Kanada, zwei (5%) in Australien und zwei weitere (5%) in Asien durchgeführt. In zwei Studien (5%) wurde keine Landesangabe dokumentiert. Keine der eingeschlossenen Studien wurde in Deutschland durchgeführt.

Die Interventionsdauer variierte in den eingeschlossenen Studien zwischen zwei Wochen (21) und sieben Jahren (50). Insgesamt wurden 19.937 Personen in den Studien untersucht, wovon 10.370 den Interventionsgruppen entfallen und 9.567 den Kontrollgruppen. Die Erkrankungen, die mit Hilfe telemedizinischer Anwendungen therapiert oder betreut wurden sind heterogen. Die häufigste Entität in den eingeschlossenen Untersuchungen stellten kardiovaskuläre Erkrankungen (n=10 Studien, 25%) sowie Tumorerkrankungen dar (n=4 Studien, 10%). Als häufigste Interventionsform wurden telefonische Anwendungen genutzt (n=28 Studien, 70%) (Tab. 1).

Terminologie und Definition der berichteten unerwünschten Ereignisse

Der Terminus unter dem uE berichtet werden variiert zwischen den eingeschlossenen Studien. In 36 von 40 Studien (90%) wurden „adverse events" bzw. „adverse effects" berichtet. Fünf Untersuchungen (13%) nutzten andere Bezeichnungen, wie „undesirable outcome" (20), „adverse health outcomes" (29), „adverse neonatal outcome" (31), „acut event" (41) oder „physician-related error" (50). Eine Definition der in den Studien untersuchten uE erfolgte lediglich in sieben Studien (18%) (18, 20, 29, 41, 44, 46, 52).

Häufigkeit unerwünschter Ereignisse

Die Häufigkeit uE in der telemedizinischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde in 32 von 40 Studien (80%) berichtet (Tabelle 3). Davon haben 28 Studien die Häufigkeit der uE pro Studienarm (kumulative Häufigkeit) angegeben. Demnach wurden in Interventionsgruppen mit telemedizinischen Anwendungen 2.018 uE (Spannweite 0 bis 672 uE je Studie) und in Kontrollgruppen insgesamt 2.085 uE (Spannweite 0 bis 759 uE je Studie) erfasst und berichtet. Das Verhältnis uE zur Studiendauer und der Teilnehmerzahl der jeweiligen Studie kann in

Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse (uE)							
Erstautor, Jahr	**TM und uE**	**keine TM, aber uE**	**TM ohne uE**	**weder TM noch uE**		**Weight in %**	**RR (95% CI)**
Alibhau, 2013	0	0	21	17		0,44	0.82 (0,37, 39,23)
Halini,2008	37	37	147	158		39,54	10.06 (0,0, 1,59)
Jackson, 2012	1	0	12	8		0,69	1.93 (0,37, 42,35)
Leu, 2005	0	0	25	25		0,44	1.00 (0,37, 48,52)
Mabo, 2011	43	47	205	199		47,19	0.91 (0,62, 1,32)
Rinfret, 2009	15	8	96	104		9,90	1.89 (0,84, 4,28)
Salisbury, 2013	0	0	1506	743		0,43	0.49 0,37, 24,86)
Spaeder, 2006	3	1	22	23		1,37	2.88 (0,37, 25,80)
Random Effects Model*						**100**	**1.06 (0,82, 1,37)**
Test for overall effect:							
Heterogenity:					0.37 1.00 2.72 7.39 20.09 54.60		**Relatives Risiko**

Abb. 2: Relatives Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse in den Gruppen „Telemedizin" (TM) gegenüber „keine Telemedizin / Standardtherapie"

Tabelle 1 nachgelesen werden. Die am häufigsten berichteten uE sind in diesem Zusammenhang ungeplante Krankenhausaufnahmen und körperliche Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Diarrhö (Tab. 2). Daten zur absoluten Häufigkeit der von uE betroffenen Patienten liegen ausschließlich für 14 Studien vor (Tab. 2). In Interventionsgruppen wurden 138 Patienten mit uE (0 bis 43 Patienten mit uE je Studie) und in Kontrollgruppen 118 Patienten (0 bis 47 Patienten mit uE je Studie) berichtet. Demzufolge sind 1,05 uE je Patient in Interventions- und 0,96 uE pro Patient in Kontrollgruppen aufgetreten.

Eine Angabe von Signifikanzniveaus zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen erfolgte lediglich in 11 (27,5%) Studien. Dass signifikant weniger uE in den Interventionsgruppen auftreten, konnte in drei Studien beobachtet werden (20, 29, 47). Die darüber hinaus berichteten Effektschätzer waren nicht signifikant.

Methodische Studienbewertung

Die Ergebnisse der unabhängigen Bewertung des Risikos für Bias mit Hilfe des RoB-Tools und der Downs & Black-Skala sind ebenfalls in Tabelle 3 dargestellt. Eine gesonderte Ergebnisübersicht der methodischen Studienbewertung pro Studie ist zusätzlich in der Online-Tabelle 1 einsehbar.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen randomisierten Studien (RCT und Open Label-Studien) ist sehr heterogen. Lediglich bei 8 (26%) von 31 Studien wurde ein adäquates methodisches Verfahren angewendet, um einen Selection Bias zu vermeiden. Die angemessene Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance Bias) sowie die Verblindung der Endpunkterhebung (Detection Bias) erfolgten ausschließlich in 6 (19%) Untersuchungen. Lediglich in 6 (19%) der 31 randomisierten Studien ist das Risiko eines Attrition Bias sowie Reporting Bias als „niedrig" einzustufen.

Die kritische Bewertung des Risikos für Bias sowie der externen Validität in nicht-randomisierten Interventionsstudien anhand der Downs & Black Skala zeigt hingegen ein homogenes Bild.

In 8 (89%) von 9 Studien wurde das Risiko eines Selection Bias als „hoch" eingestuft. Keine der 9 Studien hat weder die Studienteilnehmer und das -personal noch die Endpunkterhebung verblindet. Während bei einer Studie (54) das Risiko für einen Attrition Bias als „hoch" eingeschätzt wurde, weisen alle 9 inkludierten nicht-randomisierten Interventionsstudien eine „unklare" externe Validität auf. Weitere Kriterien der angewendeten Downs & Black Skala sind in der verfügbaren online Tabelle 2 illustriert.

Meta-Analyse

Für die Meta-Analyse wurden zunächst alle 14 Arbeiten berücksichtigt, die die absolute Häufigkeit der von uE betroffenen Patienten berichteten. Um eine Vergleichbarkeit des Studientyps zu erzielen, wurden ausschließlich randomisierte Studien (n=13) einbezogen und gleichfalls nur solche Studien berücksichtigt, die vollständige Angaben zur Berechnung der Inzidenzrate machten und telemedizinische Interventionen im Vergleich zu Standardtherapien untersuchten.

In die Meta-Analyse konnten demnach 8 Studien mit 3.547 Studienteilnehmern eingeschlossen werden (5 RCT (18, 30, 32, 38, 40) und 3 Open Label-Studien (44, 46, 48)). Im Gruppenvergleich zeigten sich in der Gesamtbeurteilung keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens uE (gewichtetes RR 1,06; 95%-KI 0,82-1,37; p=0,67). Die RR der eingeschlossenen Studien reichen von 0.82 (95% KI 0.37-39.23) und 2.88 (95% KI 0.37-25.80) (Abb. 2).

Diskussion

Nur wenige methodisch hochwertige Studien konnten identifiziert werden, die uE als Kriterium der Patientensicherheit bei telemedizinischen Anwendungen untersuchten. Der Großteil der Studien wurde in den USA und Kanada durchgeführt und lediglich 9 in Europa (22%). Entgegen der existierenden politischen Anstrengungen den eHealth- und Telematikbereich in Deutschland zu stärken, wurde keine der Studien, die den Such- und Einschlusskriterien dieses systematischen Reviews entsprechen, in Deutschland durchgeführt. Arbeiten wie bspw. (58, 59) wurden demnach für die Aufbereitung der Evidenz nicht berücksichtigt. Auch wenn in der Meta-Analyse dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen telemedizinischer Anwendung und Standardtherapie nachgewiesen werden konnte, bleibt ein großes Maß an Unsicherheit, wie telemedizinische Anwendungen hinsichtlich deren Sicherheit für den Patienten zu bewerten sind. Das Risiko für Bias bleibt insgesamt sowohl für randomisierte als auch für nicht-randomisierte Studien aufgrund einer unzureichenden Berichterstattung des methodischen Vorgehens „unklar".

Grundlegende Studiencharakteristika								
Erstautor, Jahr	**Land der Studiendurchführung**	**Studiendesign**	**Anzahl Teilnehmer**		**Interventionsdauer (in Mon.)**	**Beschreibung der Studienteilnehmer**	**Beschreibung der Inhalte**	
			Interventionsgruppe	**Kontrollgruppe**			**Interventionsgruppe (IG)**	**Kontrollgruppe (KG)**
Randomisierte Studien								
Alibhai, 2013 (18)	Kanada	RCT*	n=21	n=17	3	Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	Telefonsupport (Heimbasiertes Übungsprogramm)	Standardtherapie
Ang, 2013 (19)	USA	RCT*	n1=20 n2=19	n=19	2	Patienten mit Fibromyalgie	Telefonbasierte kognitive Verhaltenstherapie	Telefonischer Schulungssupport
Balaban, 2008 (20)	USA	RCT	n=47	n=49	unklar	Patienten nach stationärer Entlassung	Telefonischer Support durch einen Krankenpfleger	Standardtherapie
Bruera, 2013(21)	USA	RCT	n1=45 n2=47	n1=50 n2=48	0,5	Krebsassoziierte Müdigkeit nach dem Einsatz von Methylphenidat	1. Telefonische Intervention durch Krankenpfleger (Symptomassessment, Dosierung der Arzneimittel und psychosoziale Unterstützung) + Methylphenidat 2. Telefonische Kontrollintervention (Symptomassessment und Dosierung der Medikation) + Methylphenidat	1. Telefonische Intervention durch Krankenpfleger (siehe IG) + Placebo 2. Telefonische Kontrollintervention (siehe KG) + Placeb
Digenio, 2009 (43)	USA	Open Label	n1=76 n2=74	n1=74 n2=76 n3=76	6	Patienten mit Adipositas	1. Häufige telefonische Nachfrage durch Ernährungsberater 2. Häufige schriftliche Nachfrage per Mail durch Ernährungsberater	1. Häufig durchgeführte persönliche Gespräche durch Ernährungsberater 2. Selten durchgeführte persönliche Gespräche durch Ernährungsberater 3. Selbsthilfe
Eakin, 2012 (22)	Australien	RCT*	n=73	n=70	8	Frauen mit Brustkrebs	Telefonsupport / Beratung durch geschulten Arzt	Standardtherapie
Ebbert, 2010 (23)	USA	RCT*	n=30	n=30	3	Tabaknutzer	Telefonsupport / Beratung + 4mg Nicotine Pastille	Telefonsupport / Beratung + Placebo
Fagerstrom, 2011 (24)	USA	RCT	n=125	n=125	7	Tägliche Raucher	Telefonische Beratung + Schnupftabak	Telefonische Beratung + Placebo
Green, 2008 (25)	USA	RCT	n1=259 n2=261	n=258	13	Patienten mit Bluthochdruck unter Blutdrucksenkender Arzneimitteltherapie	1. Blutdruckmessung (via Internet) 2. Blutdruckmessung (via Internet) und Beratung durch Pharmakologen	Standardtherapie
Halimi, 2008 (44)	Frankreich / Belgien	Open Label	n=184	n=195	1	Patienten mit Herzerkrankung und implantiertem Defibrillator	Home monitoring telekardiologisches System	Standardtherapie
Hardy, 2013 (26)	USA	RCT*	n=13	n=13	1-2	Patienten mit pädiatrischen Kopftumoren und akuter lymphoblastischer Leukämie	Telefonsupport (Gedächtnistraining)	Telefonischer Support

Tab. 1: Übersicht der grundlegenden Studiencharakteristika in Randomisierten (n=31). Liste der nicht-randomisierten Studien (n=9) bei den Autoren.

Himelhoch, 2013 (27)	USA	RCT*	n=16	n=18	4	Depression bei Patienten mit HIV / AIDS	Telefonbasierte kognitive Verhaltenstherapie	Standardtherapie
Holland, 2008 (28)	Australien	RCT	n=30	n=27	2	Interstitielle Lungenerkrankung	Telefonsupport	Standardtherapie
Imhof, 2013 (29)	Schweiz	RCT	n=231	n=230	3-9	Patienten mit 80 Jahren und älter	Telefonsupport	Standardtherapie
Jackson, 2012 (30)	USA	RCT*	n=13	n=8	3	Patienten nach Aufenthalt auf Intensivstation und stationärer Entlassung	Telefonische und videotelefonische Intervention für körperliche und funktionelle Rehabilitation	Standardtherapie
Janssen, 2006 (31)	Kanada	RCT	n=731	n=728	9	Frauen nach Kaiserschnitt	Telefonische Triage	Standardtherapie
Jongste, 2009 (45)	unklar	Open Label	n=77	n=74	7	Asthma im Kindesalter	Telefonsupport + FEN_0<0,05 Telemonitoring	Telefonsupport
Killen, 2008 (42)	USA	RCT	n=147	n=154	3	Raucher	Telefonsupport	Standardtherapie
Leu, 2005 (32)	USA	RCT	n=25	n=25	3	Patienten mit Diabetes Mellitus Typ I/II	Automatisches kabelloses Benachrichtigungs-system zur Diabetesüberwachung	Standardtherapie
Mabo, 2011 (46)	Frankreich	Open Label	n=269	n=269	18	Patienten mit Herzschrittmacher	Telekardiologisches Home Monitoring System	Standardtherapie
Margolis, 2013 (33)	USA	RCT	n=228	n=222	13	Erwachsene mit Hypertonie	Pharmakologischer Telefonsupport	Standardtherapie
McKinstry, 2013 (34)	Schottland	RCT	n=182	n=177	6	Patienten mit Hypertonie	Telefonsupport und Beratung	Standardtherapie
Mohr, 2005 (35)	USA	RCT	Nicht berichtet		2	Patienten mit Multiple Sklerose	Telefonsupport + Selbstinjektionstraining	Telefonsupport
Perahia, 2008 (47)	unklar	Open Label	n=477	n=485	3	Patienten mit Depression	Psychoedukativer Telefonsupport	
Planer, 2011 (36)	Israel	RCT	n=74	n=75	2	Rauchentwöhnung bei Patienten mit akuten Koronarsyndrom	Telefonische Beratung + Bupropion	Standardtherapie
Rinfret, 2009 (48)	Kanada	Open Label	n=111	n=112	12	Patienten mit Hypertonie	Telefonische und IT Anwendung zur Blutdruckkontrolle	Standardtherapie
Rochette, 2013 (37)	Kanada	RCT	n=92	n=94	6	Patienten mit schwachem Schlaganfall	Telefon- und Internetanwendung	Standardtherapie
Salisbury, 2013 (38)	England	RCT	n=1.506	n=743	6	Patienten mit muskuloskelettalen Problemen	Telefonische Beratung	Standardtherapie
Shea, 2009 (39)	USA	RCT	n=844	n=821	65	Patienten mit Diabetes Mellitus	Telefon- und Internetanwendung zur Videokonferenz mit pflegerischen Experten	Standardtherapie
Spaeder, 2006 (40)	USA	RCT	n=25	n=24	3	Patienten mit Stauungsinsuffizienz	Telefonsupport	Standardtherapie
Staresinic, 2006 (41)	USA	RCT	n=98	n=94	26	Patienten mit langfristiger Warfarintherapie	Telefonsupport	Standardtherapie

Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse und Risiko für Bias							
Erstautor, Jahr	**Kumulative Häufigkeiten der uE pro Studienarm**		**Effektschätzer**	**Absolute Häufigkeit der von uE betroffenen Patienten**		**Effektschätzer**	**Risiko für Bias (und bei nicht-randomisierten Studien Externe Validität)**
	IG (n)	**KG (n)**		**IG (n)**	**KG (n)**		
Randomisierte Studien							
Alibhai, 2013 (18)	0	0	k. A.	0	0	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection Bias
Ang, 2013 (19)	n_1=43 n_2=20	40	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Reporting Bias Unklares Risiko: Selection & Attrition Bias Niedriges Risiko: Performance & Detection Bias
Balaban, 2008 (20)	41	46	p=0.003	k. A.	k. A	k. A	Hohes Risiko: - Unklares Risiko: Selection, Performance, Detection & Reporting Bias Niedriges Risiko: Attrition Bias
Bruera, 2013(21)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Reporting Bias Unklares Risiko: Selection & Attrition Bias Niedriges Risiko: Performance & Detection Bias
Digenio, 2009 (43)	n_1=4 n_2=5	n_1=2 n_2=7 n_3=1	k. A.	9	10	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung) & Detection Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz), Attrition & Reporting Bias
Eakin, 2012 (22)	3	0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung) & Reporting Bias Unklares Risiko: Performance & Detection Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) & Attrition Bias
Ebbert, 2010 (23)	3	3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Selection, Detection, Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: -
Fagerstrom, 2011 (24)	350	266	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: - Unklares Risiko: Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection, Performance, Detection & Reporting Bias
Green, 2008 (25)	n_1=6 n_2=4	2	k. A.	10	2	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Reporting Bias Unklares Risiko: - Niedriges Risiko: Selection, Detection & Attrition Bias
Halimi, 2008 (44)	40	38	k. A.	37*	37*	p=0.78	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Detection, Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection Bias
Hardy, 2013 (26)	0	0	k. A.	0	0	k. A.	Hohes Risiko: - Unklares Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung), Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz), Performance & Detection Bias
Himelhoch, 2013 (27)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Reporting Bias Unklares Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung) & Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) & Detection Bias
Holland, 2008 (28)	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) & Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung), Detection & Reporting Bias
Imhof, 2013 (29)	237	343	je nach uE variiert p-Wert von 0.03 und <0.001	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection Bias
Jackson, 2012 (30)	1	0	k. A.	1	0	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection & Detection Bias
Janssen, 2006 (31)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung), Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) Bias
Jongste, 2009 (45)	134	114	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Selection, Detection & Reporting Bias Niedriges Risiko: Attrition Bias
Killen, 2008 (42)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Unklares Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung), Attrition & Reporting Bias Unklares Risiko: - Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz), Performance & Detection Bias
Leu, 2005 (32)	0	0	k. A.	0	0	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection Bias
Mabo, 2011 (46)	54	50	k. A.	43	47	k. A.	Hohes Risiko: Performance, Detection & Reporting Bias Unklares Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung) & Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) Bias
Margolis, 2013 (33)	49	60	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Selection & Attrition Bias Niedriges Risiko: Reporting Bias

McKinstry, 2013 (34)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Reporting Bias Unklares Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung) & Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) & Detection Bias
Mohr, 2005 (35)	0	0	k. A.	0	0	k. A.	Hohes Risiko: - Unklares Risiko: Selection, Performance, Detection, Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: -
Perahia, 2008 (47)	672	759	Je nach uE variiert p-Wert von 0.819 und <0.001	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Selection, Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: -
Planer, 2011 (36)	41	49	Je nach uE variiert p-Wert von 0.44 und 0.99	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: - Unklares Risiko: Selection (Randomisierungssequenz), Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung), Performance & Detection Bias
Rinfret, 2009 (48)	15	8	p=0.17	15	8	p=0.17	Hohes Risiko: Selection (verdeckte Gruppenzuteilung), Performance & Reporting Bias Unklares Risiko: Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz) & Detection Bias
Rochette, 2013 (37)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Attrition Bias Niedriges Risiko: Selection, Detection & Reporting Bias
Salisbury, 2013 (38)	0	0	k. A.	0	0	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Selection Bias (verdeckte Gruppenzuteilung) Niedriges Risiko: Selection (Randomisierungssequenz), Detection, Attrition & Reporting Bias
Shea, 2009 (39)	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance Bias Unklares Risiko: Selection & Attrition Bias Niedriges Risiko: Detection Bias
Spaeder, 2006 (40)	4	1	p=0.29	3	1	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Selection, Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: -
Staresinic, 2006 (41)	107	90	Je nach uE variiert p-Wert von 0.13 und 0.58	k. A.	k. A.	k. A.	Hohes Risiko: Performance & Detection Bias Unklares Risiko: Selection, Attrition & Reporting Bias Niedriges Risiko: -

Tab. 2: Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse und Risiko für Bias der eingeschlossenen Studien (n=40). Liste der nicht-randomisierten Studien (n=9) sowie Tabelle der verwandten Termini und Definition unerwünschter Ereignisse bei den Autoren.

Anhand der Arbeiten von Fagerstrom et al., 2011 (24) und Green et al., 2008 (25) wird ersichtlich, dass ein Design mit einem niedrigen Risiko für Bias möglich und umsetzbar ist. Einige Autoren erläuterten explizit, dass eine Verblindung aufgrund der offenen Intervention (Ärzte und Studienpersonal sind direkt bei der Umsetzung der telemedizinischen Intervention involviert) nicht machbar und gewollt sei.

In Rahmen der Qualitäts- und Implementierungsforschung werden uE in der medizinischen Versorgung bereits seit dem Jahr 2000 analysiert (9), um Versorgungsdefizite aufzuzeigen und Verbesserungsmöglichkeiten abzuleiten. Dabei stehen vor allem etablierte Versorgungsformen im Fokus von Analysen. In der stationären Versorgung variieren uE je nach Studienlage zwischen 0,4 und 16,6 je Patient (60, 61). Auch in der ambulanten Versorgung schwanken die berichteten uE zwischen 0,7 und 21,5 je behandelten Patienten (62). Die Studien zu uE in der stationären als auch ambulanten Versorgung erfordern, wie auch die eingeschlossenen Studien dieses systematischen Reviews eine Leistungserbringer-Patienten-Interaktion. Somit können die vorliegenden Ergebnisse als potentieller Vergleich zwischen unterschiedlichen Versorgungsformen betrachtet werden.

Anhand der eingeschlossenen Studien des Reviews geht hervor, dass ein heterogener Umgang mit der Terminologie, Definition und Berichterstattung uE in Studien existiert. Diese Informationen sind allerdings für die Interventionsbewertung sowie auch die darin untersuchten Versorgungskonzepte wichtig, um deren Patientensicherheit und Praktikabilität zu beschreiben. Hier bedarf es einer konsequent durchgeführten und standardisierten Evaluation telemedizinischer Anwendungen sowie einer umfassenden und nachvollziehbaren Berichterstattung (63, 64).

Stärken und Limitationen

Es handelt sich erstmalig um eine systematisch durchgeführte Aufbereitung von uE in der telemedizinischen Versorgung. Die umfassende Suche in Medline, EMBASE und einer zusätzlichen Handsuche sowie die hohe Sensitivität des Suchstrings sind Stärken dieser Arbeit. Darüber hinaus erfolgte eine unabhängige Studienselektion und Bewertung der Studienqualität mit standardisierten und validierten Checklisten sowie eine Meta-Analyse zur Quantifizierung uE in der telemedizinischen Versorgung gegenüber herkömmlicher therapeutischer Verfahren, was weitere Stärken der vorliegenden Arbeit darstellen.

Eine Limitation stellt der Einschluss von 8 der 40 Studien in die Meta-Analyse dar, da nur in diesen Studien absolute Häufigkeiten uE angegeben wurden, Inzidenzraten berechnet werden konnten, die Studientypen vergleichbar waren und telemedizinische Interventionen mit Standardtherapien verglichen wurden. Die Eingrenzung der Studiensprache auf Deutsch und Englisch stellt eine Limitation des systematischen Reviews dar. Die Studienhäufigkeit zu telemedizinischen Anwendungen sowie die Berichterstattung unerwünschter Ereignisse sind verglichen mit anderen Studien über uE in der Gesundheitsversorgung sehr gering. Als mögliche Ursache kann die fehlende einheitliche Definition von uE in den eingeschlossenen Studien angesehen werden. Ein Berichtsstandard zur Abbildung von Patientennutzen und Risiken (uE) beim Einsatz neuer (technischer) Interventionen stellt eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Berichterstattung dar. Ein richtungsweisendes Beispiel für eine standardisierte Berichterstattung uE in systematischen Reviews zu klinischen Endpunkten stellt die im Jahr 2014 veröffentlichte Reporting Guideline „PRISMA Harms“ (65) dar.

Fragestellungen für weitere Forschung

Die absoluten Häufigkeiten uE wurden nur in 14 Studien berichtet. Häufig wurden auch mehrere uE je Studienteilnehmer berichtet. Die telemedizinischen Anwendungen der eingeschlossenen Studien wurden im Rahmen schwerer Erkrankungen oder starker Arzneimitteltherapien

angewandt. Die Schwere der uE variiert stark zwischen dem Versterben eines Patienten, einer ungeplanten Krankenhausaufnahme und vermeintlich leichten Symptomen, wie Kopfschmerzen. Dabei ist unklar, zu welchem Zeitpunkt das uE aufgetreten ist und ob es in direkten, kausalen Zusammenhang mit der telemedizinischen Intervention oder der Erkrankung an sich steht. Das Auftreten, die zeitliche Differenz zwischen Therapie und Auftreten des uE sowie der damit verbundene kausale Zusammenhang sind wichtige Informationen, die zur Analyse und Weiterentwicklung der Versorgungsqualität und Patientensicherheit im Rahmen der Qualitäts- und Implementierungsforschung benötigt werden. So mussten im Rahmen des Selektionsprozesses 101 Studien ausgeschlossen werden, da uE nicht berichtet wurden.

Fazit

Um uE vor der flächendeckenden Einführung neuer telemedizinischer Therapien zu ermitteln, sind Studien der Versorgungsforschung von hoher methodischer Güte notwendig. Diese Analyse und das Wissen um uE, die aus Versorgungsprozessen resultieren, sind entscheidende Faktoren zur Schaffung einer nachhaltigen Sicherheitskultur im Gesundheitswesen und der Weiterentwicklung der Versorgungsqualität. <<

Danksagung / Hinweise

Die Autoren danken Herrn Toni Lange, MPH (Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden) für die statistische Umsetzung der Meta-Analyse.

Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Die ausführliche Literaturliste sowie weiterführende Tabellen (Beschreibung der methodischen Studienbewertung / Bewertung der Kriterien des Risk of Bias (RoB)-Tools / Downs & Black-Skala) finden Sie im Online-Supplement unter www.m-vf.de

Adverse events in telemedicine applications - a systematic review with meta-analysis based on randomized and non-randomized trials

Background: The application of telemedicine healthcare concepts has (inter)nationally been increased to ensure patient's need for healthcare. However, implementation requires evidence regarding clinical and economic efficacy as well as patient's safety of telemedicine healthcare concepts. This study aims to prepare a systematic review on definitions and incidence of adverse events (uE) in randomized and non-randomized studies with focus on telemedicine.
Methods: A systematic literature search was carried out in Medline and Embase (January 2005 – June 2014). Study selection, data extraction and critical appraisal of study quality were done independently. For study quality assessment, the Risk of Bias Tool and the Downs and Black Scale were used. Cumulative and absolute frequencies of AE were extracted. Based on a random-effects model, weighted relative risks (RR) with 95% confidence interval (CI)) were calculated for telemedicine interventions vs. usual care.
Results: In total, 31 randomized and 9 non-randomized studies were included, whereas no study was conducted in Germany. The cumulative frequency of AE was 2,018 (range 0 to 672 AE per study) among telemedicine and 2,085 AE (range 0 to 759 AE per study) among control groups. The absolute frequency ranged between 1.05 and 0.95 AE per patient in the intervention and control group, respectively. Based on the meta-analysis, there were no differences regarding the incidence of uE in telemedicine interventions compared to usual care (8 studies: RR=1.06, 95% CI: 0.82-1.37) in telemedicine interventions compared to usual care.
Discussion: Given the lack of definition and reporting of uE in most cases of included studies, conclusions for telemedicine healthcare processes to maintain patient's safety is currently limited.

Keywords

adverse events, telemedicine, patient safety, systematic review

Stefanie Deckert, MPH
ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden. Der Schwerpunkt ihrer wissenschaftlichen Arbeit liegt im Bereich Outcomes Forschung der Evidenzbasierten Gesundheitsversorgung.
Kontakt: Stefanie.Deckert@uniklinikum-dresden.de



Daniel Richter, MSc
war im Rahmen des Projektes am Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden beschäftigt.

Kontakt: DRichter@kvbb.de



Prof. Dr. med. habil. Jochen Schmitt
ist Direktor des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden. Seit 2011 ist er W2-Professor für Sozialmedizin und Versorgungsforschung, Zuvor war er rund 10 Jahre klinisch als Dermatologe und Allergologe am Universitätsklinikum Dresden tätig. Kontakt: Jochen.Schmitt@uniklinikum-dresden.de



Dr. rer. medic. Thomas Petzold
war bis August 2016 am Zentralbereich Qualitäts- und Medizinisches Risikomanagement und dem Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden beschäftigt. Seit September 2016 ist er als Referent der Leitenden Ärztin beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung im Freistaat Sachsen e.V. tätig.
Kontakt: Thomas.Petzold@mdk-sachsen.de

