

## Pulmonale Druckmessung mit dem CardioMEMS™ HF-System

Enseleit Frank

Heart failure is a progressive disease with high morbidity and mortality. The prevalence of the disease depends on the definition, but it can be assumed that 1-2% of adults in developed countries suffer from heart failure. The prevalence of the disease in patients >70 years of age is ≥ 10%. As the patients are generally multimorbid, the clinical symptoms are accompanied by a low quality of life and frequent hospitalisations due to cardiac decompensation. In recent years, new insights into the pathophysiology of heart failure and into the progression from a compensated, stable clinical condition to decompensation, in particular, have been gained through the analysis of data collected by implantable medical devices. These pathophysiological considerations paved the way for the hypothesis that regular, frequent measurements of pulmonary arterial pressure in conjunction with an adapted pharmacological treatment strategy leads to fewer hospitalizations compared to daily weight measurement alone. The CardioMEMS™ HF-System is a permanently implantable pulmonary arterial pressure sensor, whose clinical effectiveness was investigated in the CHAMPION trial. This review discusses the clinical benefit, evidence, cost-effectiveness, and limitations of the pressure monitoring with CardioMEMS™ HF-System for patients with heart failure.

**Key words:** CardioMEMS™ HF-System, heart failure, treatment, pulmonary artery pressure

### Einleitung

Trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie ist die Herzinsuffizienz noch immer eine progressiv verlaufende Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität. Die Prävalenz der Erkrankung ist von der Definition abhängig, es ist jedoch davon auszugehen, dass 1–2% der Erwachsenen in entwickelten Ländern an einer Herzinsuffizienz leiden; bei den über 70 Jahre alten Patienten beträgt die Prävalenz ≥10% [1-5]. Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Alter von 55 Jahren beträgt 33% bei Männern und 28% bei Frauen [1]. Die Inzidenz ist weltweit steigend. Als Hauptgründe für diese Entwicklung werden der wachsende Anteil an älteren Menschen

und die verbesserte Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gesehen [6].

Da die Patienten in der Regel multimorbide sind, sind sie neben der klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz auch durch eine geringe Lebensqualität belastet, und es kommt zu häufigen Hospitalisationen wegen kardialer Dekompensationen [7, 8]. Diese sind ein herausragendes medizinisches und wirtschaftliches Problem [9]. So beträgt die Sterberate innerhalb von 30 Tagen nach einer Hospitalisation für Herzinsuffizienz in der Untersuchung von Krumholz et al. 16.6% und die Rehospitalisationsrate 24.4% [9]. In der retrospektiven Studie von Störk et al. wurden ca. 3,1 Mio. Patienten aus der Datenbank des «German Health Risk Institute» aus Deutschland eingeschlossen [10]. In der untersuchten Herzinsuffizienzpopulation betrug die Hospitalisationsrate über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren 55.1%, die Rehospitalisationsrate lag über den gleichen Zeitraum bei 17.2% [10]. In Deutschland ist Herzinsuffizienz der häufigste Grund für eine Hospitalisation [11], mit steigender Anzahl zwischen den Jahren 2000 (239'694 Hospitalisationen) und 2013 (396'380 Hospitalisationen) [12].

Die Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz stellen einen wichtigen Kostentreiber im Gesundheitswesen dar. Man geht davon aus, dass die direkten Kosten der Erkrankung ca. 1-2% der Gesamtausgaben des Gesundheitswesens in Industrienationen betragen, auch hier sind die Kosten für Hospitalisationen ein Haupttreiber [11]. Eine neuere Analyse aus der Schweiz kommt zum Schluss, dass die durchschnittlichen Kosten für eine Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz ca. 13.600 CHF betragen, hinzu kommen die weiteren Kosten der ambulanten Versorgung und die Kosten der Medikamente sowie die indirekten Kosten der Erkrankung (Arbeitsausfall usw.) [13].

### Pathophysiologie

In den vergangenen Jahren konnten durch die Analyse von Daten, die durch implantierbare medizinische Geräte erfasst wurden, neue Einblicke in die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und insbesondere in die Progression von einem kompensierten, stabilen klinischen Zustand zur Dekompensation gewonnen werden [14]. Die wichtigste

**Correspondence:**  
Korrespondenz: PD Dr.  
med. Frank Enseleit, eMBA  
HSG, FESC, Alwinen-  
strasse 16, DE-65193 Wies-  
baden, frank.ense-  
leit[at]uzh.ch

Erkenntnis aus diesen Analysen ist, dass der Körper bereits frühzeitig, also bereits länger vor Beginn von Gewichtsveränderungen durch Flüssigkeitsakkumulation, auf eine beginnende Dekompensation mit einer Erhöhung des intra-kardialen Drucks reagiert [15]. Eine Analyse der Daten, die aus der COMPASS-HF-Studie (Chronicle Of-fers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure) gewonnen wurden, zeigte, dass dieser Druckanstieg ca. 20–25 Tage vor einer Hospitalisation beginnt, noch bevor es zu einer neurohumoralen Anpassung, einem Anstieg der intrathorakalen Impedanz und einem Gewichtsanstieg kommt (Abb. 1) [15]. Dieser Druckanstieg ist in der Regel nur graduell, aber anhaltend und unabhängig davon, ob es sich um eine Herzinsuffizienz mit erhaltender (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) oder eingeschränkter systolischer Funktion (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) handelt. Obwohl die exakten Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, führt die andauernde, kleine Steigerung des pulmonal-kapillären hydrostatischen Drucks zu einer Überlastung der Anpassungsmechanismen der pulmonalen Kapillaren und damit zum Austritt von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum [16]. Aufgrund der besonderen Druck-Volumen-Beziehung bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen bereits kleine Volumenveränderungen zu grösseren Druckanstiegen. Diese Beobachtung erklärt möglicherweise auch, warum bei vielen Patienten keine grossen Gewichtsanstiege vor einer Hospitalisation zu beobachten sind. Diese Druckanstiege sind mit einer nachfolgenden Hospitalisation wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz eng verknüpft. Nach einer erfolgreichen Rekompensation der Patienten kehren die Druckwerte in der Regel auf die Ausgangswerte zurück. Darüber hinaus sind die pulmonal-arteriellen Drücke bei kompensierten Patienten im Zeitverlauf stabil [15, 17]. Diese pathophysiologischen Überlegungen bilden den Ausgangspunkt für die Hypothese, dass eine regelmässige, häufige Messung des pulmonal-arteriellen Drucks in Verbindung mit einer angepassten Behandlungsstrategie die Anzahl Hospitalisationen im Vergleich zur täglichen Gewichtsmessung alleine senkt [14].

Der «Chronicle Implantable Hemodynamic Monitor» wurde zu Beginn des Jahrtausends entwickelt, um den rechtsventrikulären Druck und die Herzfrequenz zu messen. Der diastolische pulmonal-arterielle Druck konnte damit abgeschätzt werden [17]. Dieses Gerät wurde im Rahmen der COMPASS-HF-Studie an 274 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III-IV) getestet. Den Pa-

tienten wurde das Gerät implantiert, anschliessend wurden sie in zwei Gruppen randomisiert, von denen eine Gruppe ein intensiviertes Behandlungsprogramm erhielt, basierend auf den durch das Gerät gewonnenen Daten [17]. Die andere Gruppe erhielt die übliche Standardbehandlung. Der Einsatz des Gerätes führte nach 6 Monaten nicht zu einer signifikanten Reduktion der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz [18]. Als Ursachen für das Ergebnis der Studie gelten die zu geringe Grösse der Studienpopulation und die damit einhergehende unzureichende statistische Teststärke (Power) sowie eine nicht ausreichende Therapie durch die behandelnden Ärzte [19].

## Das CardioMEMS™ HF-System

Im Gegensatz zum oben beschriebenen rechtsventrikulären Drucksensor handelt es sich beim CardioMEMS™ HF-System um ein Mehrkomponenten-System, bestehend aus einem dauerhaft implantierbaren pulmonal-arteriellen Drucksensor, der Patienteneinheit und der Internetplattform «merlin.net».

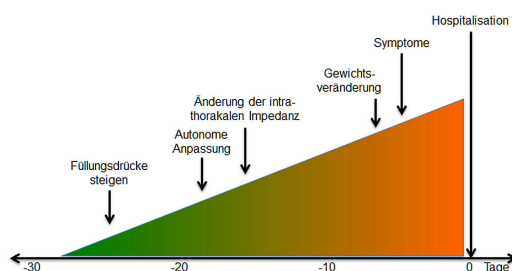
Der Drucksensor besteht aus einer induzierbaren Spule in einem Silikongehäuse, einem sogenannten «mikro-elektromechanisches System (MEMS)» mit den Abmessungen 15×3×2 mm, sowie zwei Nitinol-Schleifen, die den Sensor in einer pulmonalen Segmentarterie fixieren [20]. Der Kondensator (Patienteneinheit), auf dem der Patient zur Messung liegt, bildet zusammen mit der Spule, die sich im implantierten Drucksensor befindet, einen elektrischen Kreislauf, der druckabhängig eine Resonanz erzeugt.

Die Patienteneinheit konvertiert die übermittelte Frequenz in den entsprechenden pulmonal-arteriellen Druck. Der Kondensator der Patienteneinheit ist in einem Kissen integriert, auf das sich der Patient zur Messung legen muss. Der Kondensator ist mit einer Steuereinheit verbunden, mit der die Daten über das Mobilfunknetz fernübertragen werden. Die Messung wird durch den Patienten über einen Handschalter manuell ausgelöst. Da es sich beim CardioMEMS™ HF-System also um ein passives Instrument handelt, bei dem nur ein momentaner Druckverlauf über wenige Sekunden übermittelt wird, kann damit keine Dauermonitorisierung erfolgen, was hinsichtlich der Compliance eine Herausforderung darstellen kann.

Die Druckwerte werden mittels Datenfernübertragung an die Internetplattform «merlin.net» weitergeleitet. Über die Internetplattform können die Daten mit einem Internetbrowser abgefragt werden. Die Daten lassen sich graphisch darstellen, damit die Druckverläufe der Patienten für das Behandlungsteam leicht auszuwerten sind. Es lassen sich ferner Daten zur Therapie eintragen, damit der gesamte Behandlungsverlauf ersichtlich wird. Der behandelnde Arzt bespricht die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie dann telefonisch oder persönlich mit dem Patienten. Das CardioMEMS™ HF-System kann den behandelnden Ärzten also lediglich pulmonal-arterielle Drücke zur Entscheidungsfindung liefern, eine direkte Therapie der Patienten ist über das System nicht möglich.

Zur Implantation wird ein 7F-pulmonal-arterieller Katheter in die linke Pulmonalarterie eingelegt. An einer geeigneten Implantationsstelle in einer Segmentarterie, mit einem Durchmesser von 7–15 mm wird der Sensor über einen Führungsdraht in das Gefäss eingebracht und freige-

**Abbildung 1:** Die vereinfachte Darstellung der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. Der Anstieg der pulmonal-arteriellen Füllungsdrücke beginnt bereits 2–3 Wochen vor einer kardialen Dekompensation. Nach Adamson [14].



setzt. Anschliessend wird der Drucksensor mittels wiederholter Druckmessungen in der Pulmonalarterie kalibriert.

Nach der Implantation wird für einen Monat eine duale Plättchenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel begonnen, gefolgt von einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. Patienten welche bereits wegen einer anderen Indikation antikoaguliert sind, benötigen keine zusätzliche plättchenhemmende Therapie.

Der Patient wird nach der Implantation instruiert, den pulmonal-arteriellen Druck täglich mittels der «Patienteneinheit» im Liegen zu messen. Obwohl die eigentliche Messung nur ca. 20 Sekunden dauert, werden für einen gesamten Messvorgang (Aufbau des Gerätes, Einschalten der Abfrageeinheit, Plazierung des Kissens an der richtigen Stelle unter dem Thorax und Datenübermittlung) mehrere Minuten benötigt.

### Klinische Studien mit dem CardioMEMS™ HF-System

#### CHAMPION-Studie

Die CHAMPION-Studie (CardioMEMS™ HF Sensor Allows Monitoring of Pressures to Improve Outcomes in NYHA Functional Class III Heart Failure Patients) – Studie war eine grosse, prospektive, randomisierte, multizentrische, einfach-verblindete, kontrollierte Studie, in der die Behandlung der Herzinsuffizienz mittels des CardioMEMS™ HF-Systems bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III) an 64 US-amerikanischen Studienzentren untersucht wurde [21]. Patienten, die in den vorangehenden 12 Monaten mindestens einmal wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert worden waren, wurden unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz eingeschlossen [21]. Weitere Einschlusskriterien waren eine Dauer der Herzinsuffizienz von über 3 Monaten und eine etablierte optimierte Herzinsuffizienztherapie. Ausschlusskriterien waren rezidivierende thrombo-embolische Ereignisse, Beginn mit kardialer Resynchronisationstherapie in den 3 Monaten vor Studienbeginn, chronische Nierenerkrankungen (glomeruläre Filtrationsrate  $<25$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), sowie Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den 2 Monaten vor Studieneinschluss [21]. 575 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen; sie erhielten eine pulmonal-arterielle Katheterisierung, gefolgt von einer Implantation des CardioMEMS™ HF-Systems. Bei 25 (4.3%) dieser Patienten konnte das Gerät aufgrund anatomischer und physiologischer Gegebenheiten nicht implantiert werden [22]. Die restlichen 550 Patienten wurden zentral 1:1 randomisiert der Interventionsgruppe mit CardioMEMS™ HF-System oder der Kontrollgruppe mit konventioneller Behandlung zugewiesen. Alle Patienten waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit geblindet und erhielten das CardioMEMS™ HF-System implantiert. Die Studie wurde zwischen September 2007 und März 2010 durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz 6 Monate nach der Implantation [23]. Beide Patientengruppen wurden angewiesen, tägliche Messungen mit dem CardioMEMS™ HF-System durchzuführen, und sie wurden von dem Behandlungsteam kontaktiert. Das Behandlungsteam hatte in der Interventionsgruppe Zugriff auf die hämodynamischen Daten und

hatte allgemeine Instruktionen zur Behandlung der Patienten erhalten [21]. Hämodynamisches Behandlungsziel war eine Einstellung des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks zwischen 10 und 25 mmHg, des pulmonal-arteriellen systolischen Drucks zwischen 15 und 35 mmHg sowie des pulmonal-arteriellen diastolischen Drucks zwischen 8 und 20 mmHg [23]. Der Frauenanteil in der Studie betrug lediglich 27%, das mittlere Alter der Patienten betrug 62 Jahre. 78% der Studienteilnehmer hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)  $<40\%$ , im Durchschnitt betrug die LVEF 23%. Die Patienten litten mehrheitlich an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) als Ursache für die Herzinsuffizienz. Die medikamentöse Behandlung der randomisierten Patienten beinhaltete einen ACE-Hemmer / Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) bei 77.6% der Patienten, Betablocker bei 90.7%, einen Aldosteron-Antagonisten bei 42%, und ein Diuretikum bei allen Patienten. Eine Therapie mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT-D) / implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) hatten 66% in der Interventionsgruppe und 70,4% in der Kontrollgruppe [22].

Sechs Monate nach Beginn der Behandlung konnten in der Interventionsgruppe 83 Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz (n = 270) dokumentiert werden, während es in der Kontrollgruppe (n = 280) zu 120 Hospitalisationen kam [23]. Es ergibt sich damit eine signifikante Reduktion der Hospitalisationen für Herzinsuffizienz in der Interventionsgruppe (Risikoquotient [hazard ratio, HR] 0.70, 95%-Vertrauensintervall 0.60–0.84, p  $<0.0001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe [23]. Während des gesamten Beobachtungszeitraums von  $15\pm 7$  Monaten konnte eine 39-prozentige Reduktion der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden [23]. Hinsichtlich Hospitalisation aus anderen Gründen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In der Gruppe der älteren Patienten ( $>65$  Jahre) war die Hospitalisationsrate in der Interventionsgruppe um 49% geringer, ebenso die Rate an kurzfristigen Rehospitalisationen wegen Herzinsuffizienz, d.h. innerhalb von 30 Tagen ( $-58\%$ ) [24]. Es konnte keine Reduktion der Mortalität in der Studie nachgewiesen werden (HR 0.77, 95%-Vertrauensintervall 0.40–1.51 über 6 Monate) [23]. Die Testschärfe («Power») war jedoch für diese Fragestellung nicht ausreichend. In den Subgruppenanalysen zeigten sich interessanterweise Differenzen in der Rate der Hospitalisationen für Herzinsuffizienz bei Patienten mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (HFpEF) im Vergleich zu Patienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (HFrEF). Bei letzterer Patientengruppe konnte eine Reduktion der Herzinsuffizienzhospitalisationen von 24%, in der HFpEF-Population eine Reduktion um 46% erreicht werden [23]. Die Resultate der Studie beruhen auf einer signifikant häufigeren Anpassung der medikamentösen Therapie in der Interventionsgruppe [25]. In dieser Gruppe wurden häufiger Veränderungen an der Dosis der Diuretika, aber auch Dosissteigerungen der neurohumoral-wirksamen Therapie (ACE-Hemmer/ARB und Betablocker) vorgenommen [23]. Darüber hinaus erhielten die Patienten im Interventionsarm vermehrt Vasodilatoren (Hydralazin und Nitrate) [23].

In der primären Analyse der Sicherheit zeigte sich, dass von den 575 Patienten, die ein Gerät erhielten, bei 8 Patienten (1.4%) eine Geräte-/oder Systemkomplikation und bei 7 (1.2%) eine implantationsbezogene Komplikation auftrat [22]. Darunter war ein Patient mit Hämoptysis, ein Patient mit TIA, ein Patient mit arteriellen Embolien in den oberen Extremitäten und ein Patient mit pulmonal-arteriellem Thrombus [22]. Ein Patient starb an einer Sepsis und ein Patient starb wegen Arrhythmie [22]. Bei einer Implantation konnte das Gerät nicht korrekt in der Pulmonalarterie abgesetzt werden, es konnte jedoch interventionell geborgen werden.

Nach Abschluss dieser Studie, die für die Zulassung des Systems bei der amerikanischen «Food and Drug Administration» (FDA) eingereicht wurde, tauchten Hinweise auf, dass es Kommunikation zwischen den an der Studie beteiligten, nicht-geblindeten, Untersuchern und den lokalen Behandlern der Patienten gab [26]. FDA-Audits zeigten, dass der Sponsor und die nationalen Hauptprüfer die lokalen Behandler regelmässig kontaktiert hatten und spezifische Behandlungsempfehlungen aussprachen. Dabei wurden nach FDA-Angaben Dosierungsanpassungen, das Ansetzen oder Absetzen verschiedener Medikamente, Empfehlungen hinsichtlich der intravenösen Therapie von nicht-hospitalisierten Patienten, der Beginn von nicht im Studienprotokoll vorgesehenen Medikamenten und die Verwendung von Daten aus einer Schlafstudie ausgetauscht [26]. Diese zusätzlichen, nicht protokoll-konformen Interventionen geschahen nur im Behandlungsarm der Studie, weshalb das positive Resultat der Studie überschätzt sein könnte [26]. Hinzu kamen Hinweise, dass die Endpunkte der Studie nicht richtig präspezifiziert waren, was die Bewertung der Daten zusätzlich erschwerte [27].

Neben dieser Diskussion über die regelrechte Durchführung der Studie gab es Zweifel an der Effizienz des Gerätes im Rahmen der Versorgung der Herzinsuffizienzpatienten. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass mit dem CardioMEMS™ HF-System keine Behandlung, sondern lediglich eine Überwachung der Patienten möglich ist. Die Effizienz des Gerätes ist also abhängig von der Interpretation der gemessenen Daten und den anschliessenden Therapieänderungen bei den einzelnen Patienten. Die FDA war der Meinung, dass das statistische Modell, das den Effekt des Einsatzes des Gerätes zeigte, nicht die grössere als erwartete Variabilität im Datensatz der Studie hinsichtlich der Hospitalisationen berücksichtigte. Die beobachtete Varianz war grösser als der beobachtete Mittelwert. Die FDA legte dar, dass unter bestimmten Umständen keine statistische Signifikanz des primären Endpunktes gegeben sein könnte [26]. Darüber hinaus gab es Kontroversen über die Wirksamkeit bei bestimmten Untergruppen von Patienten. Die Daten zeigten eine signifikante Interaktion zwischen dem Geschlecht und der Behandlung. So konnte gezeigt werden, dass in der Behandlungsgruppe die Hospitalisationsrate bei Männern reduziert war, dies galt jedoch nicht für Frauen [26]. Aufgrund dieser Bedenken wurde das CardioMEMS™ HF-System im Jahr 2012 nicht durch die FDA zugelassen.

Um weitere Daten für eine Zulassung zu generieren, wurden die Patienten im Kontrollarm der CHAMPION-Studie in den Behandlungsarm überführt und die Verblindung damit aufgehoben. Während des 13-monatigen Nach-

beobachtungszeitraums kam es nicht mehr zu einer Kommunikation zwischen den Untersuchern und den lokalen Behandlern. Insgesamt komplettierten 347 Patienten (177 Patienten aus dem ursprünglichen Interventionsarm und 170 Patienten aus dem Kontrollarm) die Nachbeobachtungsperiode. Die Hospitalisationsrate war im Nachbeobachtungszeitraum um 48% reduziert (HR 0.52, 95%-Vertrauensintervall 0.40–0.69,  $p < 0.0001$ ), verglichen mit der Kontrollgruppe während der randomisierten Studie [25]. Aufgrund dieser Datenlage wurde das CardioMEMS™ HF-System, entgegen der Meinung des Expertenrats der FDA, durch die Behörde mit der Auflage der Durchführung einer weiteren Studie zugelassen [22].

### Studien nach Marktzulassung

In einer Beobachtungsstudie nach Marktzulassung wurden die Daten von 1114 Patienten, bei denen zwischen dem 01.06.2014 und dem 31.12.2015 ein CardioMEMS™ HF-System implantiert wurde, retrospektiv analysiert [28]. Die Studie zeigte eine 45-prozentige Reduktion der Kombination von Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Tod und Implantation eines Herzunterstützungssystems und / oder Transplantation [28]. In dieser Untersuchung an US-amerikanischen Medicare-Patienten wurde ebenfalls untersucht, wie sich die Implantation des Systems auf die Kosten der Behandlung nach 6 Monaten auswirkte. Die Autoren errechneten eine Reduktion der herzinsuffizienzbedingten Behandlungskosten in Höhe von 7433 USD pro Patient [28]. Eine wichtige Limitation dieser Untersuchung ist sicherlich das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie die Tatsache, dass zusätzliche Änderungen der Therapie nach der Index-Hospitalisation für den Rückgang der Rehospitalisationen verantwortlich sind [29].

Im Rahmen der nicht-randomisierten Studie von Jermyn et al. erhielten 34 herzinsuffiziente Patienten (NYHA III) ein CardioMEMS™ HF-System und wurden aufgrund der hämodynamischen Parameter im Rahmen eines multidisziplinären Herzinsuffizienz-Behandlungsprogramms behandelt [30]. Diese Gruppe wurde prospektiv mit 32 Patienten ohne Geräteimplantation und mit Standard-Behandlung verglichen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 15 Monate. In der Interventionsgruppe fand sich eine Verbesserung der NYHA-Klasse um  $\geq 1$  bei 61.8% der Patienten, verglichen mit 12.5% der Patienten in der Kontrollgruppe ( $p < 0.001$ ) [30]. Die 6-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich in der Interventionsgruppe signifikant um 54.5 Meter. Darüber hinaus nahm die Rate der Hospitalisationen in der Behandlungsgruppe signifikant auf 19.4% ab, während in der Kontrollgruppe alle Patienten rehospitalisiert werden mussten [30]. In dieser Studie betrug der Zeitaufwand für die Nachbeobachtung der Patienten eine Stunde pro Tag für die Studienschwestern und 20 Minuten für das ärztliche Behandlungsteam [30].

Die Patienten führen die Messungen des pulmonal-arteriellen Drucks zu Hause selbstständig durch. Obwohl die eigentliche Messung  $< 20$  Sekunden dauert, ist eine gewisse Vorbereitung notwendig, weshalb sich schon früh die Frage nach der Patientencomplicance stellte. In der CHAMPION-Studie und der weiterführenden nicht verblindeten Beobachtungsstudie zogen 69 Patienten (12.5%) ihre Einwilligung für die Studie zurück, 28 (5.1%) Patienten hielten sich nicht an das Studienprotokoll und bei



17 (3.1%) verlor sich der Kontakt im Verlauf der Studie [31]. Für die Beurteilung eines anhaltenden Behandlungseffekts mit dem CardioMEMS™ HF-System ist die Behandlungstreue entscheidend, da mit abnehmender Compliance der Patienten die Effektivität des Systems stark abnimmt. Dies war auch ein zusätzlicher Grund für die Empfehlung des Expertenrates der FDA, das System nicht zuzulassen [32]. In der kürzlich publizierten retrospektiven Studie von Heywood et al. wurden die ersten kommerziell implantierten Patienten in den USA mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten eingeschlossen und mit der Kontrollgruppe aus der CHAMPION-Studie verglichen [33]. Die Autoren berichten konsistent gute Datenübermittlungsabstände von median 1.27 Tagen und einen deutlichen Rückgang der pulmonal-arteriellen Druckwerte im Vergleich zu historischen Kontrolle bei einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 11 Monaten [33]. Über 98% der Patienten in dieser Studie übermittelten die Daten mindestens einmal in der Woche [33].

Die offene, prospektive Beobachtungsstudie «CardioMEMS HF-System Post Approval Study» (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02279888) untersuchte 1200 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III) und mindestens einer Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten. Der Studienstart war im Januar 2015 und die 1-Jahres-Ergebnisse wurden im März 2019 anlässlich des Jahreskongresses des American College of Cardiology in New Orleans, USA, vorgestellt. In 104 Studienzentren in den USA konnten 1200 Patienten mit einem CardioMEMS™ HF-System versorgt werden. 52% der Patienten litten an Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF), ca. 30% hatten bei Einschluss eine HFpEF, die übrigen Patienten litten an einer mittelschweren Einschränkung der LVEF (HFmrEF). Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Hospitalisationen nach einem Jahr. Die Rate der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisation sank signifikant um 58% (HR 0.42, Vertrauensintervall 0.38–0.47,  $p < 0.0001$ ). Der Behandlungseffekt war in allen präspezifizierten Untergruppen nachweisbar [34].

In der kürzlich von Abraham et al. veröffentlichten retrospektiven Analyse wurden Medicare-Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen den Jahren 2014 und 2016 ein CardioMEMS™ HF-System implantiert wurde [35]. Diese Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die ähnliche Merkmale hinsichtlich der Demographie, der Anzahl der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz und der Anzahl der Gesamt-Hospitalisationen aufwies. Eine Propensity-Score-Analyse wurde verwendet um die Patienten hinsichtlich weiterer Merkmale (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Arrhythmien, Lungenerkrankungen und Nierenerkrankungen) zu vergleichen. Es wurden 1087 Patienten mit einem CardioMEMS™ HF-System mit 1087 Patienten in der Kontrollgruppe verglichen. 12 Monate nach der Implantation kam es zu 616 herzinsuffizienzbedingten Hospitalisationen in der Behandlungsgruppe, verglichen mit 784 Hospitalisationen in der Kontrollgruppe (HR 0.76, Vertrauensintervall 0.65–0.89,  $p < 0.001$ ) [35]. Es konnte darüberhinaus gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität nach 12 Monaten in der Behandlungsgruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe signifikant niedriger war (0,23 Sterbefälle/Jahr vs.

0,30 Sterbefälle/Jahr; HR 0.70, Vertrauensintervall 0.59–0.83;  $p < 0.001$ ) [35]. Obwohl es sich um eine Beobachtungsstudie mit relevanten Limitationen (fehlende Information über die medikamentöse Therapieänderungen, fehlende Sensordaten) handelt, zeigte diese Analyse, dass eine hämodynamisch geleitete Herzinsuffizienztherapie mit verbessertem Langzeitverlauf einhergehen kann.

### Kosteneffektivität des CardioMEMS™ HF-Systems

Bereits früh stellte sich die Frage nach der Kosteneffektivität des Systems, zumal die Gerätekosten in den USA ca. 17.000 USD betragen, in der Schweiz geht man von Kosten für das System in Höhe von ca. 16.000 CHF aus. Dazu kommen die Kosten für die regelmäßige Datenanalyse und Behandlungsänderungen auf Seiten der Behandler. Diese Kosten müssen natürlich dem klinischen Nutzen für den Patienten und der Einsparung der (vor allem stationären) Behandlungskosten für die Herzinsuffizienz gegenübergestellt werden.

Entsprechende Analysen kommen für die Patienten, die im Rahmen der CHAMPION-Studie behandelt wurden, auf zusätzliche 71.462 USD pro qualitätsadjustiertes gewonnenes Lebensjahr [36]. Dieser Betrachtung liegt die Annahme von Kosten im Rahmen des Medicare-Programms sowie eine durchschnittliche Abnahme der Hospitalisationen um 0.94 und zusätzlich 0.28 gewonnene Lebensjahre zugrunde [36]. In der CHAMPION-Studie konnte keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden, es fehlte jedoch die erforderliche Testschärfe (Power). Das Modell in der Analyse von Sandhu et al. beruht jedoch auf der Annahme, dass sich neben der Verminderung der Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz zusätzlich eine Reduktion der Mortalität nachweisen lässt [25, 36]. Ergibt sich lediglich eine Reduktion der Hospitalisationen ohne Überlebensvorteil, betragen die Kosten je qualitätsadjustiertes, gewonnenes Lebensjahr mehr als 150.000 USD, was die Investition in das System deutlich weniger attraktiv macht [31].

Cowie et al. untersuchten die Kosteneffektivität des CardioMEMS™ HF-Systems mittels eines Markov-Modells auf Grundlage der Daten der CHAMPION-Studie und Kostenschätzungen basierend auf dem britischen Gesundheitssystem [37]. Die Autoren kommen in Ihrer Analyse auf eine inkrementale Kosteneffektivität von 19.274 GBP pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr. Damit handelt es sich gemäss dieser Analyse um eine sehr kostengünstige Intervention [37]. Die Autoren berechneten darüber hinaus in Ihrer Studie die Kosteneffektivität für andere europäische Länder und kamen zu einer ähnlich günstigen Kosteneffektivität [37].

Neben den unterschiedlichen Kosten in den verschiedenen Gesundheitssystemen sind vor allem methodologische Gründe für die erheblichen Differenzen zwischen den beiden vorgenannten Analysen für die genannten Unterschiede im Resultat verantwortlich [37]. In der Analyse von Sandhu et al. wurde der krankheitsspezifische Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF), der in der CHAMPION-Studie verwendet wurde, in den EQ-5D mittels eines Algorithmus umgewandelt, während in der Studie von Cowie et al. die EQ-5D Werte direkt aus den Studiendaten der CHAMPION-Studie extrahiert wurden,

was zu einer besseren Datenqualität in letzterer Studie führte [37]. Der EQ-5D ist ein fünfdimensionales, standardisiertes Messinstrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu beschreiben und zu messen [38]. Darüber hinaus wurde in beiden Analysen der Behandlungseffekt über 12 Monate hinaus berechnet, die Studie von Cowie et al. ging jedoch von einem abnehmenden Behandlungseffekt nach einem Jahr aus. Zusätzlich zeigen die MLWHF-Daten eine niedrigere Lebensqualität in beiden Therapiearmen der CHAMPION-Studie sowie eine geringere Verbesserung der Lebensqualität in der Behandlungsgruppe, verglichen mit den EQ-5D-Daten. Diese Annahmen erklären die Unterschiede in den qualitätskorrigierten Lebensjahren (quality-adjusted life years, QALYs) von 0.67 über 10 Jahre in der Studie von Cowie et al. verglichen mit 0.28 in der Analyse von Sandhu et al. [37].

Martinson et al. analysierten die Kosteneffektivität des CardioMEMS™ HF-Systems aus Sicht der Kostenträger über einen 5-Jahres-Zeitraum [39]. Die Lebensqualität wurde anhand der EQ-5D-Daten errechnet und eine 20%-prozentige Mortalitätsreduktion angenommen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass die Behandlung mit dem CardioMEMS™ HF-System zu zusätzlichen 0.4 QALYs führt, was einem inkrementalen Kosteneffektivitätsverhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) von 29.593 USD pro QALY entspricht [39].

Die Analyse von Schmier et al. kommt zum Schluss, dass das CardioMEMS™ HF-System kosteneffektiv ist. Die Autoren berechneten eine ICER von 44.832 USD pro gewonnenem QALY [40].

Aufgrund dieser sehr unterschiedlichen Analysen, die sich methodologisch unterscheiden, sind prospektive Studien hinsichtlich der Kosteneffektivität der Behandlung mit dem CardioMEMS™ HF-System notwendig. Dies ist insbesondere erforderlich, da der in einigen Kosteneffektivitätsanalysen unterstellte Mortalitätsvorteil bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

## Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund der derzeitigen Studienlage wurde das CardioMEMS™ HF-System durch die FDA in den USA für die kommerzielle Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz zugelassen. In Europa ist das System seit Oktober 2014 CE-zertifiziert und ebenfalls kommerziell erhältlich. Die erste kommerzielle Implantation in Europa fand im April 2015 am Universitätsspital in Zürich durch den Autor statt. Bisher wurden in der Schweiz 15 CardioMEMS™ HF-Systeme implantiert (Stand Mitte April 2019). Eine Erstattung der Kosten für die Implantation ist in der Schweiz möglich, jedoch ist die Kostenübernahme für die weitere Behandlung mit dem System derzeit in der Schweiz nicht geregelt. Gemäss den aktuellen Behandlungsleitlinien für Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie kann das CardioMEMS™ HF-System zur Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz erwogen werden (Empfehlung IIB, Evidenzlevel B) [41]. In den Behandlungsleitlinien der AHA oder des ACC wurde das System in der Vergangenheit bisher nicht diskutiert. Aktuell finden noch weitere Studien nach Marktzulassung in den USA statt.

Bei der «Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure» (GUIDE-HF)-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03387813), die Mitte März dieses Jahres in den USA gestartet ist, soll bei 3600 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), mindestens einer Herzinsuffizienzhospitalisation in den vergangenen 12 Monaten und einem erhöhten NT-proBNP der Einfluss des CardioMEMS™ HF-Systems auf die Häufigkeit von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz, Häufigkeit von intravenöser Diuretikatherapie und Gesamtmortalität (kombinierter primärer Endpunkt), untersucht werden. Die Studie hat ein mehrarmiges Design inklusive zweier randomisierter Studienarme, in denen die Patienten entweder mit einer Standardtherapie oder einer Therapie basierend auf den durch das CardioMEMS™ HF-System gewonnenen Druckwerten behandelt werden. Die Studie erfolgt mit einfacher Verblindung. Darüber hinaus gibt es einen weiteren, nicht-randomisierten Behandlungsarm. Es ist geplant, die Studie an ca. 140 Zentren in den USA durchzuführen, das Studienende wird für April 2023 erwartet.

Eine prospektive Beobachtungsstudie (Registerstudie) mit 230 Teilnehmern findet in Deutschland statt, Studienstart war im Mai 2016, voraussichtliches Studienende ist im Dezember 2019 (CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02693691) [42].

Inwieweit die derzeit geplanten Studien die wichtigen offenen Fragen, u.a. nach einer Reduktion der Hospitalisationen, einer Verbesserung der Lebensqualität, Kosteneffektivität oder Verbesserung der Mortalität beantworten werden, ist zum jetzigen Zeitpunkt offen. Ob die Daten, welche in den o.g. Studien in den USA gewonnen werden, eine gute Grundlage für die Behandlung mit dem System in Europa darstellen, bleibt fraglich, da die Krankenversorgungssysteme sehr unterschiedlich sind. Erwähnenswert ist hier insbesondere die unterschiedliche Ärztedichte, verbunden mit unterschiedlichen ambulanten Behandlungsmöglichkeiten, sowie die allgemeine Versicherungspflicht in Europa.

Der Behandlungsvorteil des CardioMEMS™ HF-Systems gegenüber der konventionellen Therapie liegt wahrscheinlich in der Kombination aus der Verfügbarkeit der hämodynamischen Daten und des damit verbundenen besseren Arzt-Patienten-Kontaktes mit engmaschigerer und individuellerer Behandlung der Patienten. Das System erscheint gut für die Therapie bei häufiger kardialer (Linksherz-) Dekompensation geeignet, sofern die Patienten mit Diuretika ambulant gut zu behandeln sind.

Die Herausforderungen bei der Nutzung des Systems ergeben sich nicht aus der Implantation, sondern aus dem Aufbau der entsprechenden nachgelagerten Infrastruktur, um die von dem System gewonnenen Daten auszuwerten und entsprechende Behandlungsschritte zu einzuleiten. Die regelmässige, möglichst tägliche Erhebung der pulmonalarteriellen Drücke und die Übermittlung an die Internetplattform ist wesentlich für Behandlung der Patienten und setzt eine sehr gute Compliance von Seiten der Patienten voraus. Dies setzt insbesondere die Etablierung von geeigneter personeller Infrastruktur, vor allem den Einsatz von ausgebildeten Pflegenden für Herzinsuffizienz («heart

failure nurses»), sowie die Ausbildung des ärztlichen Personals für das System voraus.

#### Funding / potential competing interests

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

#### Referenzen

- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038>. PubMed.
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al.; EPI-CA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531–9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-9842\(02\)00034-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00034-X). PubMed.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>. PubMed PMID: 17699180; PubMed Central PMCID: PMC1955040.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.2.194>. PubMed.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–59. Epub 2013/08/31. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>. PubMed PMID: 23989710; PubMed Central PMCID: PMC3806290.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>. PubMed PMID: 21060326; PubMed Central PMCID: PMC3033496.
- Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leege I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):94–102. Published online September 20, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs148>. PubMed.
- Rustøen T, Stubhaug A, Eidsmo I, Westheim A, Paul SM, Miaskowski C. Pain and quality of life in hospitalized patients with heart failure. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(5):497–504. Published online July 16, 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.11.014>. PubMed.
- Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):407–13. Published online December 25, 2009. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256>. PubMed.
- Stork S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(11):913–22. Epub 2017/07/28. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7>. PubMed PMID: 28748265; PubMed Central PMCID: PMC5655572.
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(16):269–75. Epub 2009/06/24. doi: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0269>. PubMed PMID: 19547628; PubMed Central PMCID: PMC2689573.
- Christ M, Störk S, Dörr M, Heppner HJ, Müller C, Wachter R, et al.; Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):1009–18. Published online June 02, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.567>. PubMed.
- Ademi Z, Pfeil AM, Hancock E, Trueman D, Haroun RH, Deschaseaux C, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction. *Swiss Med Wkly*. 2017;147. Published online December 01, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2017.14533>. PubMed.
- Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(4):287–92. Published online December 02, 2009. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-009-0039-z>. PubMed.
- Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433–41. Published online September 17, 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910>. PubMed.
- Zile MR, Bourge RC, Bennett TD, Stevenson LW, Cho YK, Adamson PB, et al. Application of implantable hemodynamic monitoring in the management of patients with diastolic heart failure: a subgroup analysis of the COMPASS-HF trial. *J Card Fail*. 2008;14(10):816–23. Published online December 02, 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.07.235>. PubMed.
- Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, Böhm M, Reynolds D, Steinhaus D, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):565–71. Published online February 25, 2003. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02896-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02896-6). PubMed.
- Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM, Jr, Magalski A, et al.; COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1073–9. Published online March 18, 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.061>. PubMed.
- Abraham WT. Disease management: remote monitoring in heart failure patients with implantable defibrillators, resynchronization devices, and haemodynamic monitors. *Europace*. 2013;15(Suppl 1):i40–6. Published online June 14, 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut105>. PubMed.
- Abraham WT, Perl L. Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(3):389–98. Published online July 15, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.052>. PubMed.
- Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM, Jr, Bourge RC, Smith A, et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail*. 2011;17(1):3–10. Published online December 29, 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.08.002>. PubMed.
- Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED). [cited 2018 August 28]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100045B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100045B.pdf).
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al.; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658–66. Published online February 15, 2011. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60101-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60101-3). PubMed.
- Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW, Desai AS, Lindenfeld J, Bourge RC, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Heart Failure Management Reduces 30-Day Readmissions. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6). Published online May 26, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002600>. PubMed.
- 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(10017):453–61. Published online November 13, 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00723-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0). PubMed.
- Loh JP, Barbash IM, Waksman R. Overview of the 2011 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting on the CardioMEMS Champion Heart Failure Monitoring System. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1571–6. Published online January 29, 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1035>. PubMed.
- Dale A, Drysdale H, Heneghan C; COMPare project team. The CHAMPION trial outcomes were not adequately prespecified. *Lancet*. 2016;388(10044):564. Published online August 12, 2016. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31220-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31220-X). PubMed.
- Desai AS, Bhimaraj A, Bhatti R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, et al. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in “Real-World” Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2357–65. Published online March 24, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.009>. PubMed.
- Krumholz HM, Dhruva SS. Real-World Data on Heart Failure Readmission Reduction: Real or Real Uncertain? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2366–8. Published online March 24, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.019>. PubMed.
- Jermyn R, Alam A, Kvasic J, Saeed O, Jorde U. Hemodynamic-guided heart-failure management using a wireless implantable sensor: Infrastructure, methods, and results in a community heart failure disease-

- management program. *Clin Cardiol.* 2017;40(3):170–6. Published online November 24, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22643>. PubMed.
- 31 Dhruva SS, Krumholz HM. Championing Effectiveness Before Cost-Effectiveness. *JACC Heart Fail.* 2016;4(5):376–9. Epub 2016/04/04. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2016.02.001>. PubMed PMID: 27039130; PubMed Central PMCID: PMC5459398.
- 32 Executive Summary FDA. P100045/A004 CardioMEMS Champion HF Monitoring System. Prepared for the October 9, 2013 meeting of the Circulatory Systems Devices Panel 2013 [September 6, 2018]. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112232110/http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM370689.pdf>.
- 33 Heywood JT, Jermyn R, Shavelle D, Abraham WT, Bhimaraj A, Bhatt K, et al. Impact of Practice-Based Management of Pulmonary Artery Pressures in 2000 Patients Implanted With the CardioMEMS Sensor. *Circulation.* 2017;135(16):1509–17. Published online February 22, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026184>. PubMed.
- 34 Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure Patients in Clinical Practice: 1-Year Outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *American College of Cardiology 2019; New Orleans 2019.*
- 35 Abraham J, Bharmi R, Jonsson O, Oliveira GH, Artis A, Valika A, et al. Association of Ambulatory Hemodynamic Monitoring of Heart Failure With Clinical Outcomes in a Concurrent Matched Cohort Analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(6):556–63. Epub 2019/05/16. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1384>. PubMed PMID: 31090869; PubMed Central PMCID: PMC6537799.
- 36 Sandhu AT, Goldhaber-Fiebert JD, Owens DK, Turakhia MP, Kaiser DW, Heidenreich PA. Cost-Effectiveness of Implantable Pulmonary Artery Pressure Monitoring in Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(5):368–75. Epub 2016/02/15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.015>. PubMed PMID: 26874380; PubMed Central PMCID: PMC54851610.
- 37 Cowie MR, Simon M, Klein L, Thokala P. The cost-effectiveness of real-time pulmonary artery pressure monitoring in heart failure patients: a European perspective. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):661–9. Epub 2017/02/09. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.747>. PubMed PMID: 28176424; PubMed Central PMCID: PMC5434803.
- 38 Buchholz I, Janssen MF, Kohlmann T, Feng YS. A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(6):645–61. Epub 2018/03/25. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-018-0642-5>. PubMed PMID: 29572719; PubMed Central PMCID: PMC5954044.
- 39 Martinson M, Bharmi R, Dalal N, Abraham WT, Adamson PB. Pulmonary artery pressure-guided heart failure management: US cost-effectiveness analyses using the results of the CHAMPION clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):652–60. Epub 2016/09/21. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.642>. PubMed PMID: 27647784; PubMed Central PMCID: PMC5434920.
- 40 Schmier JK, Ong KL, Fonarow GC. Cost-Effectiveness of Remote Cardiac Monitoring With the CardioMEMS Heart Failure System. *Clin Cardiol.* 2017;40(7):430–6. Published online March 09, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22696>. PubMed.
- 41 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 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 Heart J.* 2016;37(27):2129–200. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>. PubMed.
- 42 Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Brachmann J, Ertl G, Köhler F, et al. Safety and feasibility of pulmonary artery pressure-guided heart failure therapy: rationale and design of the prospective CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Clin Res Cardiol.* 2018;107(11):991–1002. Published online May 20, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1281-8>. PubMed.