



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Version 1

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische Herzinsuffizienz

Leitlinienreport

2. Auflage, 2017

Version 3

AWMF-Register:Nr.: nvl-006

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.versorgungsleitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

Impressum

HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK)
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

www.baek.de

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)

www.kbv.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

www.awmf.org

AUTOREN – LEITLINIENREPORT CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ, 2. AUFLAGE

Peggy Prien, Corinna Schaefer, Dr. Susanne Schorr, Isabell Vader, MPH
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. Monika Nothacker, MPH

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: versorgungsleitlinien@azq.de
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

ÄNDERUNGSPROTOKOLL

- **Version 3, April 2018:** redaktionelle Korrekturen
- **Version 2, September 2017:** Korrektur der Empfehlungsnummerierung in Anhang 3 (Abstimmungsergebnis der Empfehlungen); redaktionelle Korrekturen

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. NVL-Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- II. NVL-Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- III. NVL-Leitlinienreport (das vorliegende Dokument);
- IV. NVL-PatientenLeitlinie;
- V. NVL-Praxishilfen, wie z. B. Kitteltaschenversion, Entscheidungshilfen, Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms

www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000408.

www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de.

Internet: www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf.org

ersetzt durch 3. Auflage, Version 1

Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum.....	1
1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien.....	4
2 Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinien.....	5
3 Zielsetzung der NVL Chronische Herzinsuffizienz	5
4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe der NVL Chronische Herzinsuffizienz.....	6
5 Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung.....	8
6 Gliederung und Fragestellungen	8
7 Quellen	9
8 Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen.....	10
9 Entwicklung und Konsentierung	11
10 Externe Begutachtung.....	12
11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung	12
12 Anwendung und Verbreitung	13
13 Evaluation	13
14 Redaktionelle Unabhängigkeit	13
Tabellenverzeichnis	14
Anhang.....	15
Anhang 1 Recherche- und Evidenzübersichten.....	15
Anhang 2 Evidenztabelle.....	60
Anhang 3 Abstimmungsergebnis der Empfehlungen.....	148
Anhang 4 Darstellung von Interessenkonflikten.....	150
Anhang 5 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation	164
Anhang 6 Verwendete Instrumente zur methodischen Bewertung von Evidenz	184
Anhang 7 Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen	189
Literatur.....	190

1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben im Jahr 2003 die gemeinsame Trägerschaft über das „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien“ (NVL-Programm) sowie die gemeinsame Finanzierung vertraglich vereinbart [1].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- die NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen zu berücksichtigen;
- eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen zu unterstützen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet [2].

Der Entwicklungsprozess für die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde durch das ÄZQ im Auftrag von BÄK, KBV und AWMF zwischen Oktober 2015 und September 2017 organisiert. Methodik und Ablauf der Leitlinien-Entwicklung im Rahmen des NVL-Programms sind generell im NVL-Methodenreport [3] und für die NVL Chronische Herzinsuffizienz im vorliegenden Leitlinienreport beschrieben.

Die Erarbeitung der NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitliniennetzwerks G-I-N [4], der Leitlinienempfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [5], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [6], des AWMF-Regelwerks [7], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [8] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [9].

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [5].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [2].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelnen Leitlinienempfehlung muss in der individuellen Situation geprüft werden nach dem Prinzip der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [7].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [5].

2 Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinien

Die Empfehlungen der NVLs richten sich an

- alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind;
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von einer NVL angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Pflegekräfte, Apotheker);
- betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Partner) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen.

Die NVLs richten sich weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von Strukturierten Behandlungsprogrammen und Integrierten Versorgungsverträgen;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

3 Zielsetzung der NVL Chronische Herzinsuffizienz

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz möchte zur Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgung von Patienten chronischer Herzinsuffizienz beitragen. Dazu wird sowohl die Versorgung im gesamten ambulanten Bereich, als auch in Teilaspekten des stationären Bereichs (Behandlung der akuten Dekompensation, invasive Therapien) adressiert. Außerdem werden Übergänge zwischen primärärztlicher und spezialfachärztlicher Versorgung sowie zwischen ambulanter und stationärer Versorgung definiert.

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz soll dazu beitragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung (verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, gemeinsame Vereinbarung von Therapiezielen, Förderung der Therapieadhärenz, Behandlung am Lebensende gemäß den individuellen Bedürfnissen und Präferenzen des Patienten);
- adäquate Therapie der Grunderkrankungen zur Prävention des Entstehens oder der Progression einer chronischen Herzinsuffizienz;
- Implementierung wiederholter edukativer Elemente zur Verbesserung des Selbstmanagements und der Adhärenz der Patienten in der Langzeitbetreuung;
- Optimierung der Therapie zur Vermeidung von Dekompensationen und Krankenhauseinweisungen;
- verbesserte Koordination aller an der Versorgung Beteiligten (interdisziplinäre Versorgung, Palliativversorgung, sektorenübergreifende Versorgung).

4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe der NVL Chronische Herzinsuffizienz

Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinienautoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

Im Rahmen der Aktualisierung der NVL neu aufgenommene Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP);
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP);
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP).

In der ersten Sitzung zur Aktualisierung der NVL Chronische Herzinsuffizienz (2. Auflage) am 22. Februar 2016 wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Überarbeitung der NVL durch die Leitliniengruppe geprüft. In der Folge wurde eine Organisation nachbenannt:

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK).

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Aktualisierungsprozesses der NVL Chronische Herzinsuffizienz diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen der Leitliniengruppe als Beobachter entsandt.

In Tabelle 1 und Tabelle 2: Methodische Begleitung, Redaktion und Moderation werden alle Mitglieder der Leitliniengruppe aufgeführt, die an der Erstellung der 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren. Die Mitglieder der Leitliniengruppe der 1. Auflage sind im Leitlinienreport, 1. Auflage dokumentiert [10].

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen

Experte(in)	Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der NVL-Gruppe	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Prof. Dr. Martin Schulz	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination, Medikamentöse Therapie
Univ.-Prof. Dr. Ulrich Laufs	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Stellvertreter des Erstbenannten	
Prof. Dr. Klaus Mörike	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie
Dr. Gisela Schott, MPH	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Stellvertreter des Erstbenannten	
Roland Keuchen	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination
Prof. Dr. Diethelm Tschöpe	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination
Dr. Christiane Muth, MPH	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Martin Scherer	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Versorgungskoordination
Prof. Dr. Roland Hardt	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination, Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie

Experte(in)	Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der NVL-Gruppe	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
PD Dr. Philipp Bahrmann	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Rolf Wachter	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Univ.-Prof. Dr. Frank Edelmann	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Georg Ertl	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination, Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Stefan Störk	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)	Stellvertreter des Erstbenannten	Versorgungskoordination, Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Gunnar Heine	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
PD Dr. Sarah Seiler-Mußler	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Bernd Alt-Epping	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination
Nina Kolbe, MScN	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination
PD Dr. Mathias M. Borst	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Axel Schlitt, MHA	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Univ.-Prof. Dr. Martin Halle	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	Stellvertreter des Erstbenannten	
Prof. Dr. Jan Gummert	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Christoph Knosalla	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG)	Stellvertreter des Erstbenannten	Versorgungskoordination, Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie
Prof. Dr. Christiane Waller	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Versorgungskoordination, Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie

Tabelle 2: Methodische Begleitung, Redaktion und Moderation

Name	Organisation	Funktion
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation
Peggy Prien	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion, Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion Patientenmaterialien
Dr. Susanne Schorr	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation
Dr. Sabine Schwarz	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenmaterialien
Svenja Siegert	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenmaterialien
Isabel Vader, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung

5 Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung

Ziel der Beteiligung von Patienten am Programm für NVL ist einerseits die Berücksichtigung der Patientensicht bei der Erstellung der NVL und andererseits die Erarbeitung von Patientenversionen der NVL.

Die Interessenvertretung der von chronischer Herzinsuffizienz betroffenen Personen übernahm im Rahmen der Aktualisierung der NVL Chronische Herzinsuffizienz Herr Roland Keuchen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG).

6 Gliederung und Fragestellungen

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz wird kapitelweise aktualisiert. Für die 2. Auflage wurden die Kapitel Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie und Versorgungskoordination aktualisiert. Zudem wurde die Leitlinie neu strukturiert und redaktionell überarbeitet:

- Die Teile A (Empfehlungen und Stellungnahmen) und H (Hintergrund und Evidenz) wurden zusammengeführt.
- Die Therapiekapitel wurden neu gegliedert.
- Das Kapitel Qualitätsmanagement, Qualitätsindikatoren und Leitlinien-Implementierung wurde gestrichen.
- Die Anhänge zu Arzneimittelinformationen wurden gestrichen.
- Alle Kapitel sowie die aktualisierten Empfehlungen wurden mit dem Erstellungsjahr gekennzeichnet.

Fragestellungen

Die NVL Chronische Herzinsuffizienz nimmt unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- In welcher Abfolge sollten diagnostische und therapeutische Schritte erfolgen?
- Welche Therapien haben prognostische Relevanz und welche zielen auf die Verbesserung von Symptomen?
- Wie sollen Patienten mit fortgeschrittenem Alter und/oder mit Komorbiditäten behandelt werden?
- Was können Patienten selbst beitragen?
- Wie sollte die Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen primär- und fachspezifischen Ärzten und anderen an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen koordiniert werden?
- Welche Maßnahmen können am Übergang zwischen ambulantem und stationärem Sektor zur Verbesserung der Versorgung beitragen?
- Was können strukturierte Konzepte zur Betreuung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beitragen?

7 Quellen

Quell- und Referenzleitlinien

Die erste Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz basierte auf einer Leitliniensynopse nationaler und internationaler Leitlinien. Auf eine neue eigene Leitlinienrecherche und -bewertung für die 2. Auflage wurde verzichtet und auf eine aktuelle und methodisch hochwertige Leitliniensynopse zurückgegriffen, die vom IQWiG im Rahmen der Aktualisierung des DMP Chronische Herzinsuffizienz erstellt worden war [11]. Zudem wurde eine Aktualisierungsrecherche durchgeführt, in deren Folge anstelle der in der IQWiG-Synopse enthaltene ESC-Leitlinie von 2012 [12] die Neuauflage dieser Leitlinie [13] verwendet und einer strukturierten methodischen Bewertung mithilfe von AGREE [14; 15] unterzogen wurde. Die Quelleitlinien wurden unter Berücksichtigung von Aktualität, methodischer Qualität und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgewählt.

Folgende Leitlinien wurden als Quelleitlinien für die Aktualisierung dieser NVL herangezogen:

- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 [13];
- ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure 2013 [16].

Zu den Ergebnissen der IQWiG-Leitlinienrecherche und der Aktualisierungrecherche, zur methodischen Bewertung sowie zur Begründung der Auswahl der Quelleitlinien siehe Anhang 1.1.

Im weiteren Prozess der Erstellung der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurden zusätzlich folgende Referenzleitlinien eingeschlossen:

- Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention [17];
- Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage, Version 1. 2016 [18];
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [19].

Diese Leitlinien wurden mithilfe von DELBI (Domäne 3 und 6) [20] einer strukturierten methodischen Bewertung unterzogen (siehe Anhang 1.1).

Systematische Evidenzrecherche

Zu 14 Themen wurden ergänzende systematische Recherchen durchgeführt:

- Sacubitril/Valsartan (siehe Anhang 1.2);
- Ivabradin (siehe Anhang 1.3);
- Spironolacton bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) (siehe Anhang 1.4);
- Strukturierte Versorgungskonzepte (siehe Anhang 1.5);
- Strukturierte Versorgungskonzepte in Deutschland (siehe Anhang 1.6);
- Komplikationen von ICD und CRT (siehe Anhang 1.7);
- Registerdaten ICD und CRT (siehe Anhang 1.8);
- ICD und CRT bei älteren Patienten (siehe Anhang 1.9);
- CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern (siehe Anhang 1.10);
- ICD in der Sekundärprävention (siehe Anhang 1.11);
- Vergleich von Einkammer- vs. Zweikammer-ICD (siehe Anhang 1.12);
- Vergleich von CRT-P und CRT-D (siehe Anhang 1.13);
- Herzunterstützungssysteme (siehe Anhang 1.14);
- Operative/katheterbasierte Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz (siehe Anhang 1.15).

Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bezüglich ihrer methodischen Qualität bewertet und extrahiert. In den Evidenztabelle wurde die empfehlungsrelevante Evidenz ausführlich dargestellt. Detaillierte Informationen zu Recherchestrategien, Screening und methodischer Bewertung der Quellen sowie Evidenztabelle siehe Anhang 1 und Anhang 2.

8 Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

Evidenzbewertung

Die Einordnung der Quellen anhand der Fragestellung im Rahmen der systematischen Literaturrecherche erfolgte anhand der Evidenzgraduierung (LoE) des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM, www.cebm.net) (siehe Anhang 6.1).

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR-Tool (siehe Anhang 6.2) [21]. Bewertet werden elf Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien ja, nein, nicht anwendbar und nicht beantwortbar. Gezählt werden die Ja-Antworten, wobei von den Entwicklern kein Cut-off-Wert für methodisch gute Arbeiten festgelegt wurde. Innerhalb der Leitliniengruppe wurde ein Cut-off-Wert von 6 für den Einschluss einer Arbeit festgelegt.

Die methodische Bewertung der recherchierten Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten (siehe Anhang 6.3) [22]. Bewertet werden Verzerrungsrisiken anhand von Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden, Vollständigkeit der Berichterstattung u. a.

Die Evidenzbewertung sowie Angaben zu eingeschlossenen Studien (z. B. systematischer Review, RCT oder Kohortenstudie), Endpunkten und zu Verzerrungsrisiken (z. B. aufgrund methodischer Schwächen) können den Evidenztabelle (siehe Anhang 2) entnommen werden.

Empfehlungsgrade

Die systematische Berücksichtigung der Evidenz zur Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [3], grundsätzlich an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen [23; 24]. Dies beinhaltet die folgenden Schritte:

1. Bewertung der Evidenz hinsichtlich der methodischen Qualität in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte;
2. Darlegung der Evidenz zu einer Fragestellung;
3. Ableitung des Inhaltes der Empfehlung aus der ausgewählten, dargelegten und bewerteten Evidenz;
4. Graduierung der Empfehlung hinsichtlich der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen (klinische Beurteilung, „considered judgement“);
5. getrennte Darstellung der methodischen Qualität der berücksichtigten Literatur (Evidenzstärke) und der Graduierung der Empfehlung (Empfehlungsstärke).

Tabelle 3: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	Soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	Sollte (nicht)	↑ (↓)
0	offen	kann	↔

Die Vergabe der Empfehlungsgrade (siehe Tabelle 3) berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz definierte Kriterien der klinischen Beurteilung, z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien und der Effektstärken, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2]. Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens (siehe Kapitel 9 Entwicklung und Konsentierung) vor.

Ab der 2. Auflage wird der Überarbeitungsstand der Empfehlungen mit „bestätigt“, „modifiziert“ oder „neu“ sowie dem Jahr der letzten Aktualisierung gekennzeichnet. Dabei enthalten modifizierte Empfehlungen im Vergleich zur Vorversion inhaltliche Änderungen, während bestätigte Empfehlungen nicht oder lediglich redaktionell geändert wurden.

9 Entwicklung und Konsentierung

Entwicklung

Zwischen Oktober 2015 und September 2017 wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte der NVL in mehreren Sitzungen und Telefonkonferenzen der Arbeitsgruppen (siehe Tabelle 4) diskutiert und erarbeitet. Zudem wurden Themen für Praxishilfen vorgeschlagen und priorisiert.

Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Diskussion der Empfehlungen und Hintergrundtexte
Versorgungskoordination	3 Telefonkonferenzen
Medikamentöse Therapie	4 Telefonkonferenzen
Invasive Therapie	3 Telefonkonferenzen
Medikamentöse/Invasive Therapie	1 Telefonkonferenz

Konsentierung

Alle Texte, Tabellen und Abbildungen wurden während der Erstellung der Leitlinie in der Leitliniengruppe abgestimmt. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zu.

Die formale Abstimmung der Empfehlungen erfolgte im Rahmen einer Konsensuskonferenz am 7. März 2017. Sechs Empfehlungen, die aus zeitlichen Gründen auf dieser Sitzung nicht abgestimmt werden konnten, wurden anschließend mittels eines formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahrens unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert.

Bei der Konsensuskonferenz wurden die Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses von Frau Dr. Nothacker, Frau Schaefer und Frau Dr. Schorr moderiert. Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen;
- stille Notiz: Alternativvorschläge (jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung;
- Vorabstimmung zur Diskussion – Erstellen einer Rangfolge;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige Abstimmung.

Das elektronisch basierte, formalisierte, schriftliche Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik wurde wie folgt durchgeführt:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen in einer schriftlichen Umfrage;
- schriftliche Abstimmung der Empfehlungen mit der Möglichkeit, Alternativvorschläge einzubringen;
- Zusammenfassen der Ergebnisse.

Dabei wurde bereits in der ersten Runde des Delphi-Verfahrens für alle Empfehlungen ein Konsens erzielt.

Abstimmungsergebnisse und Abstimmungsart der einzelnen Empfehlungen sind im Anhang 3 dargestellt.

Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen haben der Veröffentlichung der NVL zugestimmt und werden im Impressum als Mitherausgeber aufgeführt.

Patientenmaterialien

Als integraler Bestandteil der NVL wurden gemeinsam mit der Leitliniengruppe Patientenmaterialien für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen entwickelt. Die Materialien sollen die behandelnden Ärzte bei der Implementierung der Empfehlungen der NVL in der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared-decision-making) beitragen. Die Patientenmaterialien wurden basierend auf der NVL und der besten verfügbaren Evidenz und gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [25] entwickelt.

Folgende Themen wurden von der Leitliniengruppe per elektronischer Umfrage für die 2. Auflage der NVL priorisiert:

- Medikamente, die negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben können;
- ICD-Implantation;
- ICD-Reimplantation/Batteriewechsel;
- CRT-Implantation;
- Gerätewahl bei CRT-Indikation: CRT-D oder CRT-P.

Die Patientenmaterialien werden als integraler Bestandteil der Langfassung der NVL veröffentlicht sowie unter www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de zur Verfügung gestellt.

Nach Veröffentlichung der NVL werden die Patientenleitlinie „Herzschwäche“ und die Kurzinformation „Herzschwäche“ aktualisiert. Die Patientenleitlinie übersetzt die ärztliche Leitlinie in eine allgemeinverständliche Sprache und stellt analog zur NVL umfassend alles Wesentliche zur Herzschwäche dar. In der Kurzinformation werden die wichtigsten Informationen zum Krankheitsbild übersichtlich auf zwei DIN-A4-Seiten zusammengefasst. Patientenleitlinie (siehe Methodenreport Patientenleitlinie [26]) und Kurzinformationen (siehe Methodenreport Kurzinformationen [27]) werden nach einer definierten Methodik entwickelt und erfüllen die Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [25].

10 Externe Begutachtung

Vor der Veröffentlichung der endgültigen Version der NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage wurde diese öffentlich zugänglich unter www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de vier Wochen lang (23. Mai 2017 bis 20. Juni 2017) zur Kommentierung bereitgestellt. Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens im Rahmen einer Konsultationsphase wurde über eine Pressemitteilung bekannt gegeben.

Beiträge der interessierten Fachöffentlichkeit, von Vertretern verschiedener Interessengruppen und individuelle Beiträge wurden durch die NVL-Redaktion gesammelt und anonymisiert an den Expertenkreis zur Stellungnahme weitergeleitet.

Insgesamt gingen 100 Kommentare ein. Davon bezogen sich 43 Kommentare auf nicht-überarbeitete Kapitel und wurden – mit Ausnahme redaktioneller Fehlerkorrekturen – für die 3. Auflage vorgemerkt. 57 Kommentare betrafen die aktualisierten Kapitel. Diese wurden durch die Leitlinienautoren diskutiert und daraus resultierende Änderungen bzw. die Feststellung keines Änderungsbedarfs mit Begründungen beschlossen (siehe Anhang 51/Anhang 5). Eine erneute Abstimmung von Empfehlungen war nicht erforderlich. Die Änderungen bezogen sich ausschließlich auf Hintergrundtexte und begleitende Tabellen.

11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde am 31. August 2017 publiziert. Die Gültigkeit der NVL ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (www.versorgungsleitlinien.de) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF (www.awmf.org/leitlinien).

Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden im Impressum der Langfassung protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen im Archiv auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/archiv.

12 Anwendung und Verbreitung

Die Verbreitung der NVL Chronische Herzinsuffizienz liegt in der Verantwortung der Herausgeber. Die elektronische Version der Leitlinie steht auf www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de zur Verfügung. Dort stehen auch die Kurzfassung mit den wesentlichen Schlüsselempfehlungen und die gemeinsam mit den Patientenvertretern erstellte PatientenLeitlinie zur Verfügung.

Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

- Publikation als „Leitlinien-Set“ (Kurzfassung + Langfassung + Leitlinienreport + Patientenleitlinie + Praxishilfen);
- angestrebte Publikation im Deutschen Ärzteblatt;
- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme (z. B. QEP).

13 Evaluation

Die Evaluierung der NVL Chronische Herzinsuffizienz hinsichtlich ihres Einflusses auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung, Erreichen der Versorgungsziele, Ressourcenverbrauch und Kosteneffektivität sowie ihrer Auswirkungen auf Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) oder Verträge zur integrierten Versorgung wird angestrebt. Wichtigster Bestandteil dieser Evaluierung sind leitlinienbezogene Qualitätsindikatoren. Dabei sollen soweit wie möglich bereits bestehende Qualitätsindikatoren genutzt werden.

14 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Chronische Herzinsuffizienz erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Die Koordination und methodische Unterstützung der Leitlinienentwicklung wird im Rahmen des Programms für Nationale Versorgungs-Leitlinien durch BÄK und KBV finanziert. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften getragen, die Arbeit der Leitlinienautoren erfolgt ehrenamtlich und ohne Honorar.

Die gesamte Evidenzrecherche, -bewertung und -aufbereitung wurde durch das ÄZQ durchgeführt, die Arbeitsgruppen wurden vom ÄZQ geleitet und die Konferenzen gemeinsam von ÄZQ und AWMF moderiert. Die Leitlinienerstellung erfolgte in einer repräsentativen, interdisziplinären Gruppe, die sich aus Vertretern von Fachgesellschaften und Organisationen zusammensetzt, die für die Diagnostik, Therapie und Rehabilitation von chronischer Herzinsuffizienz relevant sind. Bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft bzw. Organisation eine Stimme. Dadurch werden die Einflüsse von Interessenkonflikten einzelner Beteiligter oder Fachgruppen minimiert.

Umgang mit Interessenkonflikten

Seit Juni 2010 findet die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten bei der Erstellung der NVL Anwendung [28] (Fragebogen siehe Anhang 4.1). Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Aktualisierung der NVL Chronische Herzinsuffizienz gegenüber den Herausgebern sowie gegenseitig am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offen gelegt. Die Ergebnisse sind im Anhang 4.2 zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Alle Interessenkonflikterklärungen wurden im Vorfeld zur Auftaktkonferenz am 22.02.2016 als vorbereitende Materialien der Leitliniengruppe übermittelt. Die Interessenkonflikte wurden in der Sitzung von der Leitliniengruppe und den Koordinatoren offen diskutiert und bewertet. Die Leitliniengruppe beschloss, dass sich Stimmberechtigte grundsätzlich enthalten sollen, wenn Interessenkonflikte der Kategorie „bezahlte Gutachter-, Berater- und Vortragstätigkeit“ bezüglich eines Themas vorliegen. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten anderer Kategorien (z. B. berufspolitische Interessen) sollten individuell abgewogen und in Eigenverantwortung entschieden werden. Ausschlüsse aus der Leitliniengruppe wurden als nicht erforderlich angesehen.

Bei der Abstimmung der in der 2. Auflage der NVL überarbeiteten Empfehlungen kam es bei acht verschiedenen Empfehlungen zu insgesamt 14 Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten (siehe Anhang 3).

Bewertung des Verzerrungsrisikos

Aufgrund der schützenden Faktoren (unabhängige Koordination, Moderation und Leitung von Arbeitsgruppen, Evidenzaufbereitung durch Methodiker, multidisziplinäre Leitliniengruppe mit einer Stimme pro Fachgesellschaft/Organisation, strukturierter Konsensprozess, festgeschriebene Leitlinienmethodik) und der Enthaltung bei Interessenkonflikten ist das Risiko einer Verzerrung des Gruppenurteils weitestmöglich reduziert.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen.....	6
Tabelle 2: Methodische Begleitung, Redaktion und Moderation.....	8
Tabelle 3: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)	10
Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen	11

Anhang

Anhang 1 Recherche- und Evidenzübersichten

Anhang 1.1 Leitlinienrecherche und -bewertung

Übersicht und Bewertung der Leitlinien aus der IQWiG-Leitliniensynopse [11] und aus der Aktualisierungsrecherche des ÄZQ

Kurz- titel	Titel	Herausgeber	Land	Recherche	AGREE-II Gesamt	AGREE-II Domäne 3*	AGREE-II Domäne 6**	Jahr	Ein-/Aus- schluss
ACC/AHA/HFSA 2016	2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure	American College of Cardiology Foundation (ACC), American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA)	US	ÄZQ: Aktualisierungsrecherche	entfällt (Focus-Update)	entfällt (Focus-Update)	entfällt (Focus-Update)	2016	Aq (Focus-Update, keine systematische Recherche)
AHA 2015	Heart failure management in skilled nursing facilities: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America.	American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA)	US	IQWiG	4	26%	79%	2015	Aq
ESC 2016	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure	European Society of Cardiology (ESC)	EU	ÄZQ: Aktualisierungsrecherche	4***	36%***	69%***	2016	Quelleitlinie
ESC 2012	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC	European Society of Cardiology (ESC)	EU	IQWiG	5	69%	88%	2012	Az (Update 2016 publiziert)
ACCF 2013	2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)	US	IQWiG	5,5	85%	88%	2013	Quelleitlinie

Kurz- titel	Titel	Herausgeber	Land	Recherche	AGREE-II Gesamt	AGREE-II Domäne 3*	AGREE-II Domäne 6**	Jahr	Ein-/Aus- schluss
ACCF 2009	2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines	American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACCF/AHA)	US	IQWiG	4,5	56%	50%	2009	Az (Update 2013 publiziert)
ACCP 2012	Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	American College of Chest Physicians (ACCP)	US	IQWiG	5,5	76%	92%	2012	Aa
CCS 2009	Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	2,5	21%	17%	2009	Az, Aq
CCS 2010	The 2010 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of heart failure update: Heart failure in ethnic minority populations, heart failure and pregnancy, disease management, and quality improvement/assurance programs	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	3	19%	29%	2010	Az, Aq
CCS 2011	The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	3,5	38%	63%	2011	Az
CCS 2012	Canadian Cardiovascular Society focused position statement update on assessment of the cardiac patient for fitness to drive: fitness following left ventricular assist device implantation	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	2,5	22%	21%	2012	Az, Aq
CCS 2013 Child	Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	5	71%	67%	2013	Aa (Kinder nicht Thema der NVL)

Kurz- titel	Titel	Herausgeber	Land	Recherche	AGREE-II Gesamt	AGREE-II Domäne 3*	AGREE-II Domäne 6**	Jahr	Ein-/Aus- schluss
CCS 2013 CRT	Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: evidence and patient selection	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	4,5	51%	67%	2013	Az
CCS 2013 CRT Impl	Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: implementation	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	4,5	41%	63%	2013	Az
CCS 2013 HF	The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	3,5	37%	63%	2013	Az
CCS 2013 Reha	The 2013 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: focus on rehabilitation and exercise and surgical coronary revascularization	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	4	37%	58%	2013	Az
CCS 2015	The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: Anemia, Biomarkers, and Recent Therapeutic Trial Implications	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	IQWiG	4	29%	58%	2014	Aq
CSNZ 2009	New Zealand [Guideline] for the Management of Chronic Heart Failure Update 2009	Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSNZ)	NZ	IQWiG	3,5	28%	0%	2009	Az, Aq
ESC 2010	2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy.	European Society of Cardiology (ESC)	EU	IQWiG	4%	52%	17%	2010	Az (Update 2012 und 2016 publiziert)
ESC 2013	2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC).	European Society of Cardiology (ESC)	INT	IQWiG	5,5	70%	88%	2013	Az

Kurz- titel	Titel	Herausgeber	Land	Recherche	AGREE-II Gesamt	AGREE-II Domäne 3*	AGREE-II Domäne 6**	Jahr	Ein-/Aus- schluss
HFSA 2010	HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline	Heart Failure Society of America (HFSA)	US	IQWiG	4,5	59%	75%	2010	Az
ICSI 2013	Health Care Guidelines. Heart Failure in Adults	Institute for Clinical Systems Integration (ICSI)	US	IQWiG	4,5	67%	88%	2013	Az
MQIC 2013	Heart Failure - Systolic Dysfunction	Michigan Quality Improvement Consortium	US	IQWiG	3	42%	29%	2013	Az, Aq
NICE 2010	Chronic heart failure: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	GB	IQWiG	6,5	95%	83%	2010	Az
NICE 2011	Evidence Update November 2011 A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 108 'Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care' (2010)	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	GB	ÄZQ: Aktualisierungs- recherche	entfällt	entfällt	entfällt	2011	Ap
NICE 2014	Recommendation for Guidance Executive - CG108: Chronic heart Failure	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	GB	ÄZQ: Aktualisierungs- recherche	entfällt	entfällt	entfällt	2014	Ap

* standardisierter Domänenwert für die Domäne „methodische Exaktheit“

** standardisierter Domänenwert für die Domäne „redaktionelle Unabhängigkeit“;

*** Bewertung durch ÄZQ

Ausschlussgründe: Aa: thematisch nicht passend; Ap: keine Leitlinie; Aq: mangelhafte methodische Qualität (AGREE-II, Domäne 3 < 33%); Az: veraltet/Update bzw. jüngere Leitlinie zum gleichen Thema liegt vor

Übersicht und Bewertung der zusätzlich eingeschlossenen Referenzleitlinien

Kurztitel	Titel	Herausgeber	Land	Jahr	DELBI Domäne 3*	DELBI Domäne 6**	Ein-/Ausschluss, Begründung
ESC/EACTS 2014	2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization	European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)	EU	2014	62%	83%	Referenzleitlinie
NVL KHK 2016	Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016	Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	D	2016	71%	100%	Referenzleitlinie
S3 Pneumonie 2016	S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Kompetenznetzwerk CAPNETZ, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie, Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie	D, AUS, CH	2016	62%	100%	Referenzleitlinie

* standardisierter Domänenwert für die Domäne „methodische Exaktheit“

** standardisierter Domänenwert für die Domäne „redaktionelle Unabhängigkeit“

Anhang 1.2 Recherche zum Thema „Sacubitril/Valsartan“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz

I ARNI

C alle

O alle

Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT

Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (15. März 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	74
#3	Search ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]))	3615626
#2	Search ((Sacubitril[Title/Abstract] AND Valsartan[Title/Abstract]) OR Entresto[Title/Abstract] OR LCZ696[Title/Abstract] OR ARNI[Title/Abstract] OR angiotensin?receptor?neprilysin?inhibitor[Title/Abstract])	136
#1	Search ("heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency")	166374

Datenbanken der Cochrane Library (15. März 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#3 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	30
#7	#4 or #5 or #6	63
#6	ARNI:ti,ab,kw or angiotensin?receptor?neprilysin?inhibitor?:ti,ab,kw	23
#5	Entresto:ti,ab,kw or LCZ696:ti,ab,kw	60
#4	Sacubitril:ti,ab,kw and Valsartan:ti,ab,kw	18
#3	#1 or #2	16772
#2	"heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency"	16764
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6486

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	0
• Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	0
Trials	29
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	1
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz/RCTs	74	30	104
Sonstige Primärliteratur			

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 13

A2 (nicht englisch/deutsch): 4

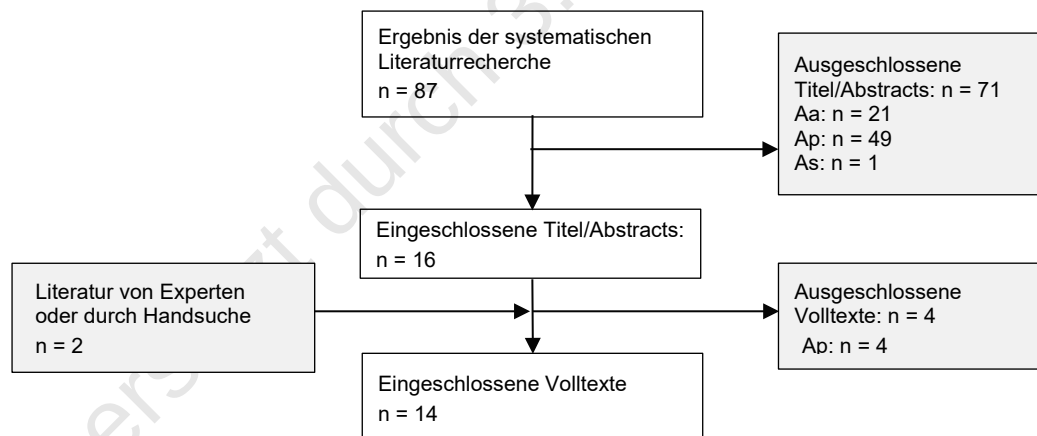
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 87

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Systematic Review Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Die 14 in die qualitative Synthese einbezogenen Volltexte umfassen 2 RCT, 10 Subanalysen dieser RCT sowie EMA-Dokumente und Unterlagen aus dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Entresto® (Sacubitril/Valsartan).

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.1

Anhang 1.3 Recherche zum Thema „Ivabradin“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I Ivabradin
C alle
O alle
Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT
Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (14. März 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	Search (#8 AND (#6 OR #7))	260
#8	Search (#1 AND #5)	357
#7	Search systematic[sb]	277870
#6	Search ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]))	3614812
#5	Search (#2 OR #3 OR #4)	1430
#4	Search (Procoralan OR ivabradin*)	855
#3	Search ivabradine [Supplementary Concept]	583
#2	Search ((inhibit*[tiab] OR antagonist[tiab] OR block*[tiab]) AND (("I(f)*channel"[tiab] OR "if*channel"[tiab]) OR ("funny?channel"[tiab] OR "funny?current"[tiab] OR HCN[tiab])))	674
#1	Search "heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency"	166326

Datenbanken der Cochrane Library (14. März 2016)

Nr.	Suchanfrage	Anzahl
#9	#3 and #8 in in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	119
#8	#6 or #7	247
#7	Procoralan:ti,ab,kw or ivabradin*:ti,ab,kw	247
#6	#4 and #5	4
#5	"I(f)*channel":ti,ab,kw or "if*channel":ti,ab,kw or "funny?channel":ti,ab,kw or "funny?current":ti,ab,kw or HCN:ti,ab,kw	7
#4	inhibit*:ti,ab,kw or antagonist:ti,ab,kw or block*:ti,ab,kw	116706
#3	#1 or #2	16771
#2	"heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency"	16763
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6486

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	0
• Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	1
Trials	116
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	2
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz/RCTs	260	119	379
Sonstige Primärliteratur	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 44

A2 (nicht englisch/deutsch): 49

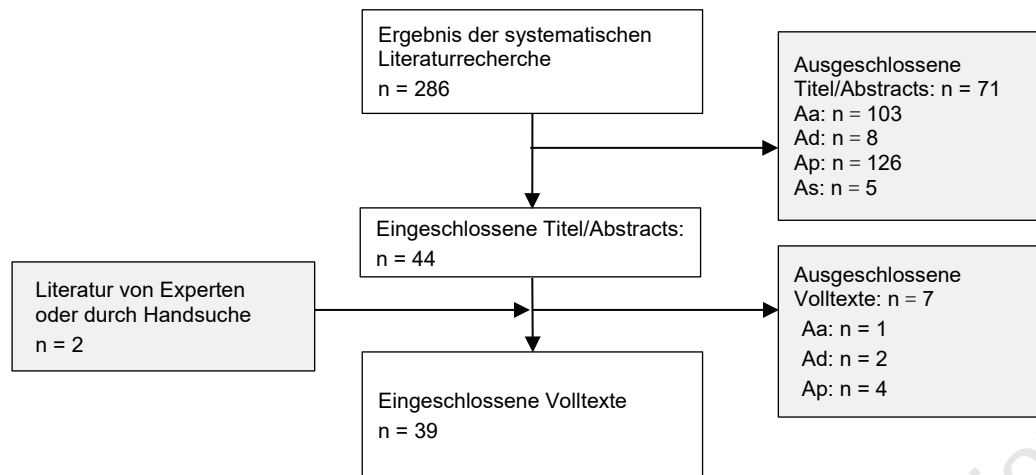
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 286

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Systematic Review Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Die 39 in die qualitative Synthese einbezogenen Volltexte umfassen 3 Metaanalysen, 10 RCT, 24 Subanalysen von RCT sowie EMA-Dokumente und einen Rote-Hand-Brief.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.2

Anhang 1.4 Recherche zum Thema „Spironolacton bei HFpEF“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)

I Spironolacton

C alle

O alle

Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT

Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (28. April 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#17	#14 OR #16	205
#16	#13 AND #15	191
#15	(((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])	1025555
#14	#13 AND systematic[sb]	30
#13	#5 AND #12	485
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #11	14436
#11	#9 AND #10	7402
#10	Aldosterone[tiab] OR mineralocorticoid[tiab]	35337
#9	antagonis*[tiab] OR blockade[tiab] OR blocker[tiab]	428469
#8	"Mineralocorticoid Receptor Antagonists" [Pharmacological Action] OR "Mineralocorticoid Receptor Antagonists"[Mesh]	8413
#7	eplerenone[supplementary concept] OR Eplerenon*[tiab]	1080
#6	"Spironolactone"[Mesh] OR Spironolacton*[tiab]	7870
#5	#3 OR #4	24082
#4	"Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "diastolic dysfunction" [tiab] OR HfpEF[tiab]	7856
#3	#1 AND #2	21174
#2	preserved[tiab] OR diastol*[tiab]	185143
#1	"heart failure"[MeSH Terms] OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh] OR "heart failure"[tiab] OR "cardiac failure"[tiab] OR "myocardial failure"[tiab] OR "heart insufficiency"[tiab] OR "cardiac insufficiency"[tiab] OR "myocardial insufficiency"[tiab] OR "left ventricular dysfunction"[tiab]	186054

Datenbanken der Cochrane Library (28. April 2016)

Nr.	Suchanfrage	Anzahl
#20	#11 and #19 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	185
#19	#12 or #13 or #14 or #15 or #18	2440
#18	#16 and #17	1697
#17	(aldosterone or mineralocorticoid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3635
#16	(antagonis* or blockade or blocker):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46140
#15	MeSH descriptor: [Mineralocorticoid Receptor Antagonists] explode all trees	402
#14	eplerenon*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	173
#13	spironolacton*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1186
#12	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	616
#11	#6 or #10	2657
#10	#7 or #8 or #9	580
#9	HFpEF:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	128
#8	"diastolic dysfunction":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	465
#7	MeSH descriptor: [Heart Failure, Diastolic] explode all trees	31
#6	#4 and #5	2461
#5	(preserved or diastol*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24699
#4	#1 or #2 or #3	16254
#3	("heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency" or "left ventricular dysfunction"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15489
#2	MeSH descriptor: [Ventricular Dysfunction, Left] explode all trees	1817
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6489

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	1
• Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	1
Trials	182
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	1
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz/RCTs	205	185	390
Sonstige Primärliteratur	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 74

A2 (nicht englisch/deutsch): 16

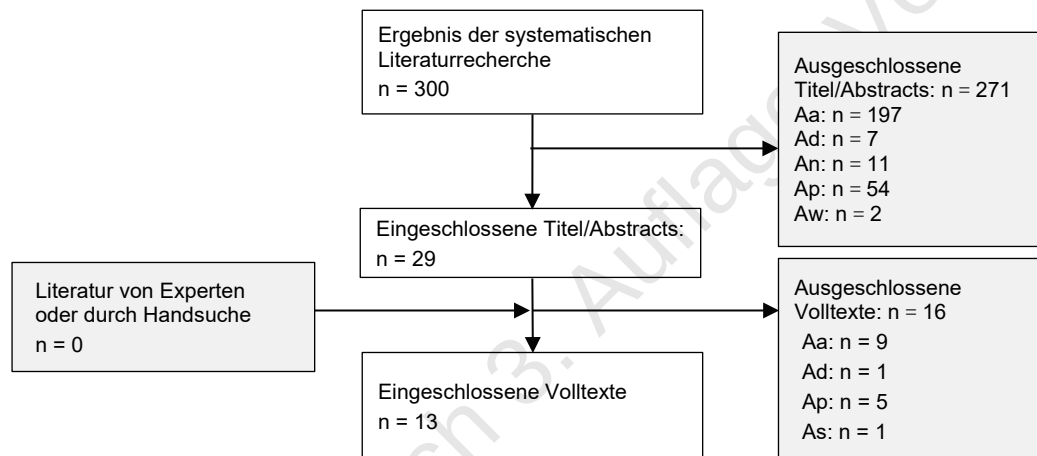
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 300

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E		- Fragestellung passend - Systematic Review - Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	An	Population zu klein (n≤50 Patienten insgesamt)
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Aw	Withdrawn (zurückgezogen, Vorversion)
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Die 13 in die qualitative Synthese einbezogenen Volltexte umfassen 2 Metaanalysen, 3 RCT und 8 Subanalysen dieser RCT.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.3

Anhang 1.5 Recherche zum Thema „Strukturierte Versorgungskonzepte“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I Strukturierte multidisziplinäre Versorgung/poststationäre Nachsorgeprogramme, insbesondere mit den Komponenten Telemedizin (Telemonitoring, Telefonmonitoring) und Spezialisierte Gesundheits- und Krankenpfleger)
C keine strukturierte multidisziplinäre Versorgung/poststationäre Nachsorgeprogramme
O Morbidität und Mortalität, (Re-)Hospitalisierungsrate, Lebensqualität
 Studientyp: aggregierte Evidenz
 Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (19. Januar 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#20	#17 AND #18 Filters: Publication date from 2011/01/01	409
#19	#17 AND #18	815
#18	Search systematic[sb]	272411
#17	#1 AND #16	12901
#16	#2 OR #7 OR #15	1649724
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1003096
#14	Case management[Mesh] OR "case management"	14032
#13	Managed Care Programs[Mesh] OR "managed care"	43774
#12	Disease Management[Mesh] OR "disease management"	52698
#11	self care[Mesh] OR self care OR self-management	156583
#10	#8 AND #9	802172
#9	program* OR approach OR care OR management OR intervention OR educat* OR re-admission OR discharg*	5373657
#8	outpatient OR home OR ambula* OR home-based OR structure* OR multidisciplin* OR integrat* OR transition*	2659637
#7	#6 OR #3	186105
#6	#4 AND #5	172537
#5	monitor* OR manage* OR intervent* OR interrogat* OR care OR support*	10819980
#4	internet* OR mobile OR remote OR telephone OR web-based OR "web based" OR wireless	261198
#3	Search telemedicine[MeSH] OR eHealth* OR mHealth* OR telehealth* OR telemanage* OR telemedic* OR telemonitor*	23498
#2	Nurse[Mesh] OR nurs*[tw]	622703
#1	"heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency"	164648

Die Begriffe „management“ und „intervention“ wurden bewusst ohne Trunkierung gesucht, da es sich um feststehende Begriffe handelt und sonst die Suche zu unspezifisch werden würde.

Anzahl der Treffer: 409

Datenbanken der Cochrane Library (20. Januar 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#33	#3 AND #32 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews, Other Reviews AND Technology Assessments	69
#32	#7 OR #13 OR #31	82702
#31	#18 OR #21 OR #24 OR #27 OR #30	64109
#30	#28 OR #29	1394
#29	"case management":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1394
#28	MeSH descriptor: [Case Management] explode all trees	667
#27	#25 OR #26	1035
#26	"managed care":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	723
#25	MeSH descriptor: [Managed Care Programs] explode all trees	649
#24	#22 OR #23	7917
#23	"disease management":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6202
#22	MeSH descriptor: [Disease Management] explode all trees	2395
#21	#19 OR #20	6781
#20	"self care" OR self-management OR "self management":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5688
#19	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4072
#18	#16 AND #17	52679
#17	program* OR approach OR care OR management OR intervention OR educat* OR re-admission OR discharg*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	263341
#16	#14 OR #15	111314
#15	structure* OR multidisciplin* OR integrat* OR transition*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65869
#14	outpatient OR home OR ambula* OR home-based:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49922
#13	#8 OR #9 OR #12	12918
#12	#10 AND #11	11724
#11	monitor* OR manage* OR intervent* OR interrogat* OR care OR support*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	274476
#10	internet* OR mobile OR remote OR telephone OR web-based OR "web based" OR wireless:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16219
#9	eHealth* OR mHealth* OR telehealth* OR telemanage* OR telemedic* OR telemonitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2108
#8	MeSH descriptor: [Telemedicine] explode all trees	1374
#7	#4 OR #5 OR #6	18394
#6	nurs*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18201
#5	MeSH descriptor: [Nursing] explode all trees	3074
#4	MeSH descriptor: [Nurses] explode all trees	1014
#3	#1 OR #2	14334
#2	"heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14328
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	5903

Cochrane Reviews	
• Review	19
• Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	32
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	18
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 69

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	409	69	478
RCTs	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht
Sonstige Primär	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund

- Ad (Dubletten): 29
- As (nicht englisch/deutsch): 6

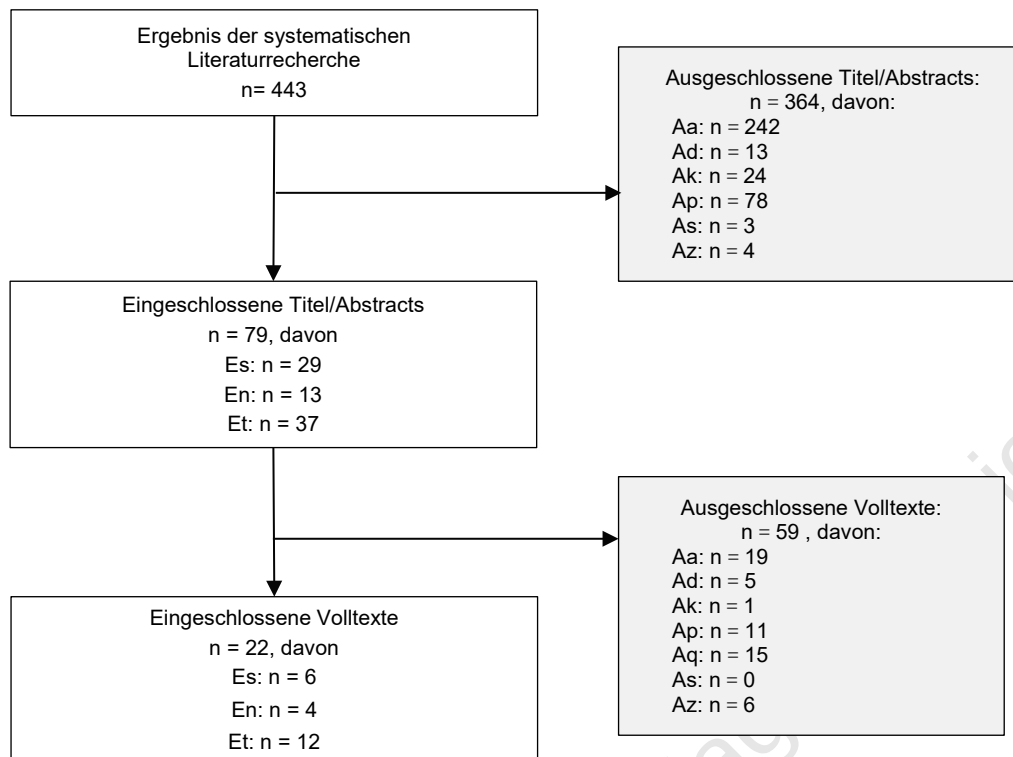
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 443

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E		• Fragestellung passend • Systematic Review von RCTs • Systematic Review von prospektiven Kohortenstudie • Systematic Reviews of observational studies • Review of Systematic Reviews ("Umbrella review")
	Es	Strukturierte Versorgungskonzepte
	Et	Telemedizin (Telemonitoring, Telefonmonitoring)
	En	Spezialisierte Gesundheits- und Krankenpfleger (nurse practitioners)
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ak	weitere Komponenten strukturierter Programme, aber nicht im Kontext eines Programmes untersucht (z. B. Schulung, Selbstmanagement)
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart



Methodische Bewertung und Extraktion

Die Bewertung der Qualität der ins Volltextscreening eingeschlossenen Reviews erfolgte mittels AMSTAR (siehe Anlage: AMSTAR – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews). Reviews, die von den maximal erreichbaren 11 Punkten weniger als die Hälfte erreichten ($\leq 5/11$), wurden wegen mangelhafter methodischer Qualität von der weiteren Synthese ausgeschlossen (n = 11). Meta-Reviews, die nicht auf RCT-Basis auswerteten, wurden ebenfalls aus qualitativen Gründen ausgeschlossen (n = 3). Ein Review wurde ausgeschlossen, da er quasi-experimentelle Nicht-RCT in die Analyse einbezog.

Aufgrund der starken Überschneidung der in die Reviews und Meta-Reviews eingeschlossener RCT im Bereich Telemedizin (Et) wurde eine Matrix erstellt, aus der ersichtlich ist, welche RCT in welche Reviews eingeschlossen wurden. Dabei zeigte sich, dass die jüngeren Arbeiten alle auch in älteren Arbeiten genannten RCT berücksichtigen. Daraufhin wurde die Qualitätsbewertung und Extraktion der älteren Telemedizin-Reviews (n = 8) zurückgestellt. In die qualitative Synthese zu Telemedizin wurden somit 4 Übersichtsarbeiten aufgenommen.

Methodische Bewertung und Extraktion siehe Evidenztabelle, Anhang 2.4

Anhang 1.6 Recherche zum Thema „Strukturierte Versorgungskonzepte in Deutschland“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I in Deutschland durchgeführte RCT zur strukturierten multidisziplinären Versorgung/poststationären Nachsorgeprogrammen, insbesondere mit den Komponenten Telemedizin (Telemonitoring, Telefonmonitoring) und Spezialisierte Gesundheits- und Krankenpfleger
C Standardversorgung oder poststationäre Nachsorgeprogramme
O Morbidität und Mortalität, (Re-)Hospitalisierungsrate, Lebensqualität
Studientyp: RCT
Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (27. April 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	Search (#22 AND #19)	137
#22	Search (#20 OR #21)	1602406
#21	Search german*	1602406
#20	Search German[lang]	825307
#19	Search (#17 AND #18)	1876
#18	Search (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab] OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[ti])	1025384
#17	Search (#1 AND #16)	13293
#16	Search (#2 OR #7 OR #15)	1683849
#15	Search (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	1029173
#14	Search (Case management[Mesh] OR "case management")	14215
#13	Search (Managed Care Programs[Mesh] OR "managed care")	43888
#12	Search (Disease Management[Mesh] OR "disease management")	54425
#11	Search (self care[Mesh] OR "self care" OR self-management)	160623
#10	Search (#8 AND #9)	823974
#9	Search (program* OR approach OR care OR management OR intervention OR education* OR readmission OR discharge*)	5485540
#8	Search (outpatient OR home OR ambula* OR home-based OR structure* OR multidisciplin* OR integrat* OR transition*)	2713914
#7	Search (#3 OR #6)	190967
#6	Search (#4 AND #5)	176960
#5	Search (monitor* OR manage* OR intervent* OR interrogat* OR care OR support*)	10987267
#4	Search (internet* OR mobile OR remote OR telephone OR web-based OR "web based" OR wireless)	267492
#3	Search (telemedicine[MeSH] OR eHealth* OR mHealth* OR telehealth* OR telemanage* OR telemedic* OR telemonitor*)	24367
#2	Search (Nurse[Mesh] OR nurs*[tw])	629367
#1	Search "heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency"	167684

Anmerkung zur Recherche: Die Begriffe „management“ und „intervention“ wurden bewusst ohne Trunkierung gesucht, da es sich um feststehende Begriffe handelt und sonst die Suche zu unspezifisch werden würde.

Datenbanken der Cochrane Library (27. April 2016)

Nr.	Suchanfrage	Anzahl
#35	#33 and #34 in Trials	105
#34	German*	44066
#33	#3 and #32	3751
#32	#7 or #13 or #31	112669
#31	#18 or #21 or #24 or #27 or #30	85613
#30	#28 or #29	1814
#29	"case management"	1814
#28	MeSH descriptor: [Case Management] explode all trees	714
#27	#25 or #26	1615
#26	"managed care"	1321
#25	MeSH descriptor: [Managed Care Programs] explode all trees	656
#24	#22 or #23	8944
#23	"disease management"	6853
#22	MeSH descriptor: [Disease Management] explode all trees	2910
#21	#19 or #20	8152
#20	"self care" or self-management or "self management"	6977
#19	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	4619
#18	#16 and #17	73097
#17	program* or approach or care or management or intervention or educat* or readmission or discharg*	305838
#16	#14 or #15	119713
#15	structure* or multidisciplin* or integrat* or transition*	76390
#14	outpatient or home or ambula* or home-based	53359
#13	#12 or #9 or #8	20838
#12	#10 and #11	19634
#11	monitor* or manage* or intervent* or interrogat* or care or support*	466282
#10	internet* or mobile or remote or telephone or web-based or "web based" or wireless	23429
#9	eHealth* or mHealth* or telehealth* or telemanage* or telemedic* or telemonitor*	2630
#8	MeSH descriptor: [Telemedicine] explode all trees	1614
#7	#4 or #5 or #6	30847
#6	nurs*	30669
#5	MeSH descriptor: [Nursing] explode all trees	3254
#4	MeSH descriptor: [Nurses] explode all trees	1089
#3	#1 or #2	16849
#2	"heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency"	16841
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6489

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
Review	nicht gesucht
Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	nicht gesucht
Trials	105
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	nicht gesucht
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	nicht gesucht	nicht gesucht	entfällt
RCTs	137	105	242
Sonstige Primärliteratur	nicht gesucht	nicht gesucht	entfällt

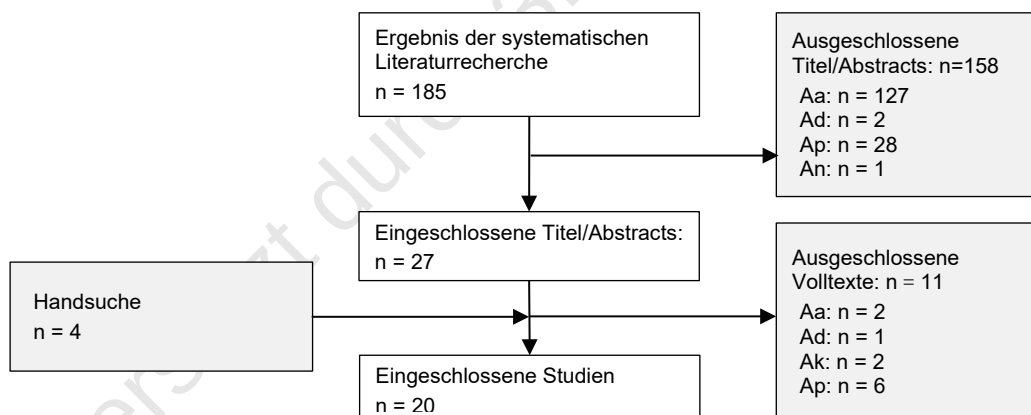
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 56

A2 (nicht englisch/deutsch): 1

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 185

Flowchart



Von den 20 in die qualitative Synthese einbezogenen Studien lagen von 3 RCT keine Vollpublikationen vor; da sie entweder (noch) nicht publiziert oder derzeit nicht erhältlich waren.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.5

Anhang 1.7 Recherche zum Thema „Komplikationen von CRT und ICD“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz

I CRT oder ICD

C alle

O Komplikationen

Studientyp: aggregierte Evidenz, Primärstudien und Registerdaten

Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#25	(#24 AND complication*[ti]) Filters: Publication date from 2011/01/01	123
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Datenbanken der Cochrane Library (05. Januar 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	#21 and #22 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	7
#22	complication*:ti,ab	46066
#21	#6 or #14 or #20	5049
#20	#15 or #19	408
#19	#16 and #17 and #18	402
#18	device*:ti,ab	19184
#17	cardia*:ti,ab	32963
#16	implanta*:ti,ab	9493
#15	CIED:ti,ab	14
#14	#7 or #8 or #11 or #12 or #13	3148
#13	electrover*:ti,ab	1
#12	cardiover*:ti,ab	1801
#11	#9 and #10	1229
#10	implanta*:ti,ab	9493
#9	defibrillat*:ti,ab	1900
#8	icd:ti,ab	1639
#7	MeSH descriptor: [Defibrillators, Implantable] explode all trees	1009
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2097
#5	crt-p:ti,ab	66
#4	crt-d:ti,ab	171
#3	crt:ti,ab	1832
#2	cardiac resynchroni*ation:ti,ab	809
#1	MeSH descriptor: [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees	304

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	2
• Protocol	0
Other Reviews	5
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	123	7	130

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 3

A2 (nicht englisch/deutsch): 9

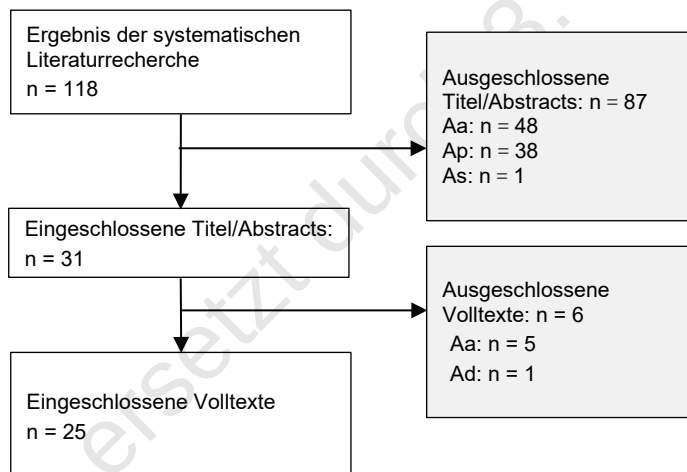
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 118

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Bei den 25 eingeschlossenen Referenzen handelte es sich um 3 systematische Review sowie um nationale und internationale Kohorten- bzw. Registerstudien. Sie wurden in zeitlich absteigender Reihenfolge gesichtet. 14 Studien (davon 2 systematische Reviews) wurden für die qualitative Synthese herangezogen. Auf die Extraktion und Bewertung von elf Studien wurde verzichtet, da sie bezüglich der Beantwortung der PICO-Frage redundant waren oder keine zusätzlichen Informationen zu Nebenaspekten enthielten.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.6

Anhang 1.8 Recherche zum Thema „CRT und ICD: Registerdaten“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I CRT oder ICD
C alle
O Effektivität und Komplikationen
Studientyp: deutsche/europäische Registerdaten
Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategie

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#26	(#24 AND #25) Filters: Publication date from 2011/01/01	43
#25	((registr*[ti] OR survey*[ti]) AND (german[ti] OR germany[ti] OR europe[ti] OR european[ti])) Filters: Publication date from 2011/01/01	2018
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

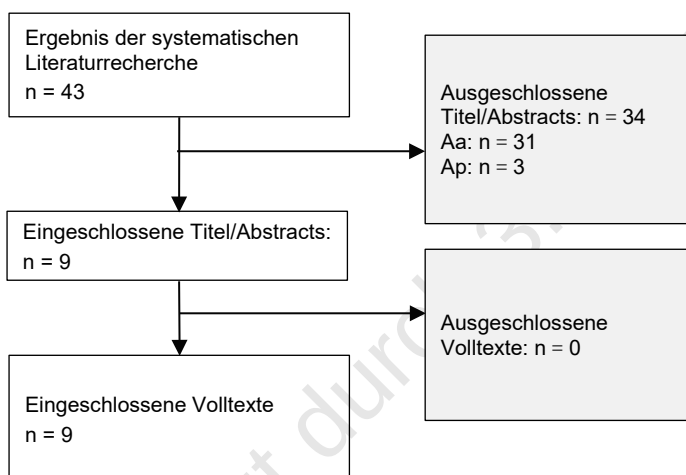
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 43

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Bei den 9 eingeschlossenen Referenzen handelte es sich um nationale und internationale Registerstudien. Sie wurden in zeitlich absteigender Reihenfolge gesichtet. Vier Studien wurden für die qualitative Synthese herangezogen. Auf die Extraktion und Bewertung von fünf Studien wurde verzichtet, da sie bezüglich der Beantwortung der PICO-Frage redundant waren und auch keine zusätzlichen Informationen zu Nebenaspekten enthielten.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.7

Anhang 1.9 Recherche zum Thema „CRT und ICD bei älteren Patienten“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz, ältere Patienten
I CRT oder ICD
C alle
O Effektivität und Komplikationen
Studientyp: internationale Registerdaten und Beobachtungsstudien
Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategie

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#26	(#24 AND #25) Filters: Publication date from 2011/01/01	25
#25	((elder*[ti] OR older*[ti] OR age[ti] OR geriatr*[ti]) AND (registry[tiab] OR survey*[tiab] OR re-al[tiab])) Filters: Publication date from 2011/01/01	10160
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

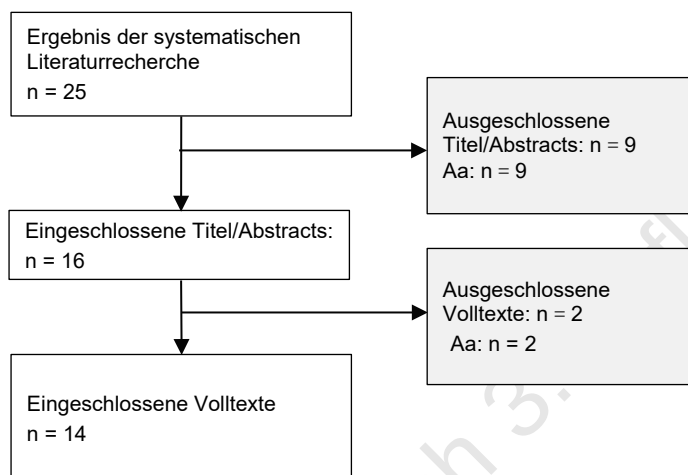
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 25

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Bei den 14 eingeschlossenen Referenzen handelte es sich um single- oder multicenter Kohortenstudien sowie um Registerstudien. Sie wurden in zeitlich absteigender Reihenfolge gesichtet. Neun Studien wurden für die qualitative Synthese herangezogen. Auf die Extraktion und Bewertung von fünf Studien wurde verzichtet, da sie bezüglich der Beantwortung der PICO-Frage redundant waren und auch keine zusätzlichen Informationen zu Neben-aspekten enthielten.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.8

Anhang 1.10 Recherche zum Thema „CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz + Vorhofflimmern

I CRT

C alle

O Effektivität

Studientyp: aggregierte Evidenz

Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#27	#26 AND „atrial fibrillation“[ti] Filters: Publication date from 2011/01/01	45
#26	#24 AND #25	425
#25	systematic[sb]	304748
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Datenbanken der Cochrane Library (05. Januar 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	#21 and #22 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	23
#22	atrial fibrillation:ti,ab	6249
#21	#6 or #14 or #20	5049
#20	#15 or #19	408
#19	#16 and #17 and #18	402
#18	device*:ti,ab	19184
#17	cardia*:ti,ab	32963
#16	implanta*:ti,ab	9493
#15	CIED:ti,ab	14
#14	#7 or #8 or #11 or #12 or #13	3148
#13	electrover*:ti,ab	1
#12	cardiover*:ti,ab	1801
#11	#9 and #10	1229
#10	implanta*:ti,ab	9493
#9	defibrillat*:ti,ab	1900
#8	icd:ti,ab	1639
#7	MeSH descriptor: [Defibrillators, Implantable] explode all trees	1009
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2097
#5	crt-p:ti,ab	66
#4	crt-d:ti,ab	171
#3	crt:ti,ab	1832
#2	cardiac resynchroni*ation:ti,ab	809
#1	MeSH descriptor: [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees	304

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	4
• Protocol	0
Other Reviews	19
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	45	23	68

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 17

A2 (nicht englisch/deutsch): 2

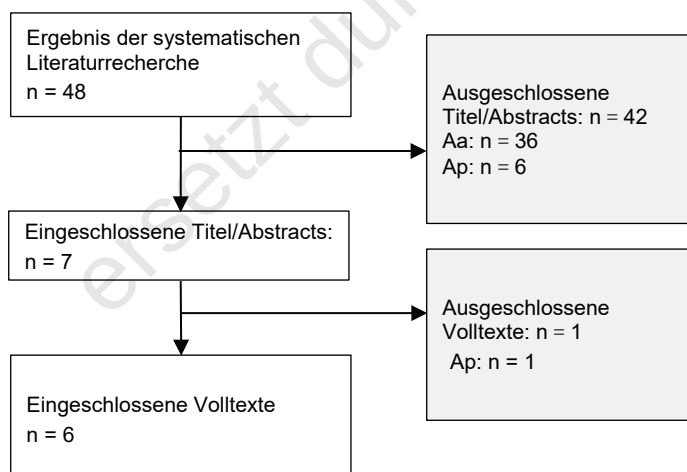
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 49

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Die sechs eingeschlossenen systematischen Reviews wurden in zeitlich absteigender Reihenfolge gesichtet. Nachdem die drei jüngsten bei ausreichender methodischer Qualität keine abweichenden Inhalte zeigten, wurden diese für die qualitative Synthese herangezogen. Auf die Extraktion und Bewertung der älteren drei Reviews wurde aus Gründen der Redundanz verzichtet.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.9

Anhang 1.11 Recherche zum Thema „ICD in der Sekundärprävention“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I ICD in Indikation Sekundärprävention
C alle
O Effektivität und Komplikationen
Studientyp: aggregierte Evidenz
Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategie

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#27	#26 AND (second*[ti] AND prevent*[ti]) Filters: Publication date from 2011/01/01	2
#26	#24 AND #26	425
#25	systematic[sb]	304748
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Datenbanken der Cochrane Library (05. Januar 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	#21 and #22 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	4
#22	second*:ti,ab and prevent*:ti,ab	13819
#21	#6 or #14 or #20	5049
#20	#15 or #19	408
#19	#16 and #17 and #18	402
#18	device*:ti,ab	19184
#17	cardia*:ti,ab	32963
#16	implanta*:ti,ab	9493
#15	CIED:ti,ab	14
#14	#7 or #8 or #11 or #12 or #13	3148
#13	electrover*:ti,ab	1
#12	cardiover*:ti,ab	1801
#11	#9 and #10	1229
#10	implanta*:ti,ab	9493
#9	defibrillat*:ti,ab	1900
#8	icd:ti,ab	1639
#7	MeSH descriptor: [Defibrillators, Implantable] explode all trees	1009
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2097
#5	crt-p:ti,ab	66
#4	crt-d:ti,ab	171
#3	crt:ti,ab	1832
#2	cardiac resynchroni*ation:ti,ab	809
#1	MeSH descriptor: [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees	304

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	4
• Protocol	0
Other Reviews	0
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	2	4	6

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

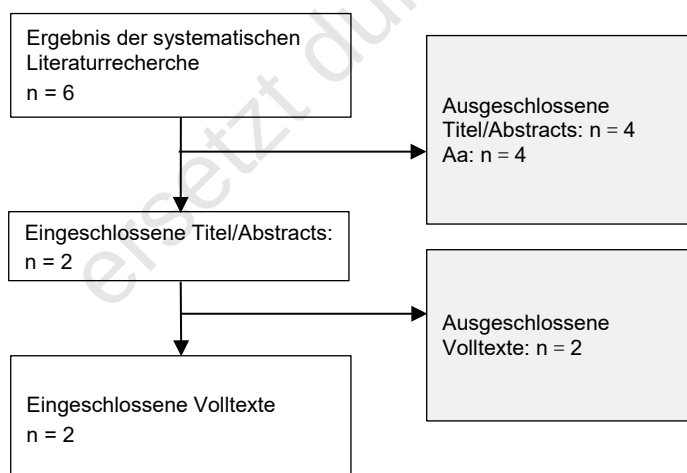
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 6

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



In die inhaltliche Synthese wurden ein systematischer Review und eine Metaanalyse von RCT eingeschlossen.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.10

Anhang 1.12 Recherche zum Thema: „ICD: Ein- und Zweikammersysteme“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I ICD, Einkammersysteme
C ICD Zweikammersysteme
O Effektivität, Komplikationen

Studientyp: aggregierte Evidenz

Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#27	#26 AND chamber[ti] Filters: Publication date from 2011/01/01	3
#26	#24 AND #25	425
#25	systematic[sb]	304748
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Datenbanken der Cochrane Library (05. Januar 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	#21 and #22 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	2
#22	chamber*:ti,ab	3893
#21	#6 or #14 or #20	5049
#20	#15 or #19	408
#19	#16 and #17 and #18	402
#18	device*:ti,ab	19184
#17	cardia*:ti,ab	32963
#16	implanta*:ti,ab	9493
#15	CIED:ti,ab	14
#14	#7 or #8 or #11 or #12 or #13	3148
#13	electrover*:ti,ab	1
#12	cardiover*:ti,ab	1801
#11	#9 and #10	1229
#10	implanta*:ti,ab	9493
#9	defibrillat*:ti,ab	1900
#8	icd:ti,ab	1639
#7	MeSH descriptor: [Defibrillators, Implantable] explode all trees	1009
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2097
#5	crt-p:ti,ab	66
#4	crt-d:ti,ab	171
#3	crt:ti,ab	1832
#2	cardiac resynchroni*ation:ti,ab	809
#1	MeSH descriptor: [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees	304

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	0
• Protocol	0
Other Reviews	2
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	3	2	5

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 2

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

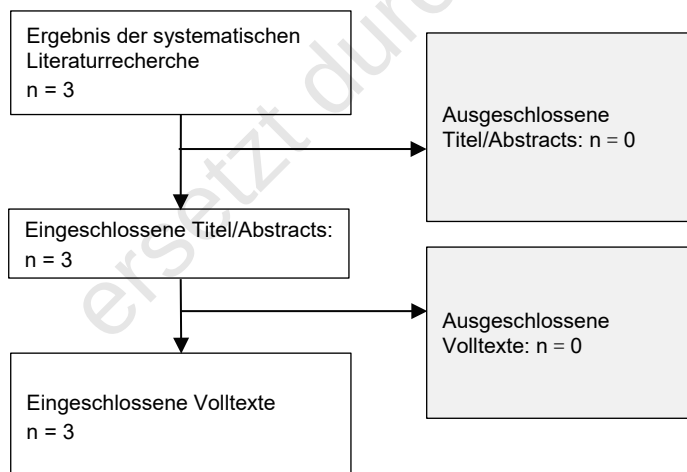
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 3

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



3 systematische Reviews wurden in die inhaltliche Synthese einbezogen. Diese enthielten Metaanalysen zum Vergleich der Effektivität (n = 2) und der Komplikationsraten (n = 3) von Ein- und Zweikammer-ICD.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.11

Anhang 1.13 Recherche zum Thema „CRT-D vs. CRT-P“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I CRT-D
C CRT-P
O Effektivität, Komplikationen

Studientyp: aggregierte Evidenz

Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (13. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#27	#26 AND (((("CRT-D"[tiab] AND "CRT-P"[tiab]) OR ((dual[tiab] AND single[tiab]) AND chamber[tiab]))) Filters: Publication date from 2011/01/01	9
#26	#24 AND #25	425
#25	systematic[sb]	304748
#24	#23 Filters: Publication date from 2011/01/01	9475
#23	(#8 OR #16 OR #22)	23564
#22	(#17 OR #21)	738
#21	(#18 AND #19 AND #20)	708
#20	device*[ti]	68966
#19	cardia*[ti]	193617
#18	implant*[ti]	111088
#17	cied*[ti]	40
#16	(#9 OR #10 OR #13 OR OR #14 OR #15)	18969
#15	electrover*[ti]	20
#14	Cardiover*[ti]	7305
#13	(#11 AND #12)	5810
#12	implanta*[ti]	47118
#11	defibrillat*[ti]	11123
#10	icd[ti]	3482
#9	"Defibrillators, Implantable"[Mesh]	13188
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	5471
#7	crt[ti]	862
#6	"crt-d"[ti]	84
#5	"crt-p"[ti]	10
#4	"cardiac resynchronization"[ti]	3261
#3	"cardiac resynchronisation"[ti]	256
#2	"Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh]	697
#1	"Cardiac Resynchronization Therapy"[Mesh]	2624

Datenbanken der Cochrane Library (05. Januar 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#23	#21 and #22 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	2
#22	(CRT-D:ti,ab and CRT-P:ti,ab) or (dual:ti,ab and single:ti,ab) and chamber:ti,ab	191
#21	#6 or #14 or #20	5049
#20	#15 or #19	408
#19	#16 and #17 and #18	402
#18	device*:ti,ab	19184
#17	cardia*:ti,ab	32963
#16	implanta*:ti,ab	9493
#15	CIED:ti,ab	14
#14	#7 or #8 or #11 or #12 or #13	3148
#13	electrover*:ti,ab	1
#12	cardiover*:ti,ab	1801
#11	#9 and #10	1229
#10	implanta*:ti,ab	9493
#9	defibrillat*:ti,ab	1900
#8	icd:ti,ab	1639
#7	MeSH descriptor: [Defibrillators, Implantable] explode all trees	1009
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	2097
#5	crt-p:ti,ab	66
#4	crt-d:ti,ab	171
#3	crt:ti,ab	1832
#2	cardiac resynchroni*ation:ti,ab	809
#1	MeSH descriptor: [Cardiac Resynchronization Therapy] explode all trees	304

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	
• Review	0
• Protocol	0
Other Reviews	2
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	9	2	11

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 2

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

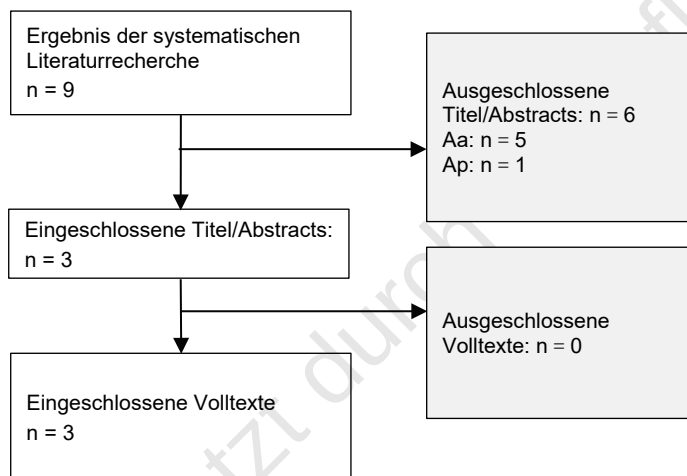
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 9

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Bei den drei eingeschlossenen Referenzen handelte es sich um einen HTA und zwei systematische Reviews. Im HTA wurden lediglich die Ergebnisse einer RCT widergegeben. In den systematischen Reviews wurden Metaanalysen zur Effektivität erstellt; Komplikationsraten wurden nicht berichtet.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.12

Anhang 1.14 Recherche zum Thema „Herzunterstützungssysteme“

PICO-Frage

P chronische Herzinsuffizienz
I VAD, LVAD, BiVAD, RVAD, TAH
C alle
O Effektivität, Komplikationen
Studientyp: aggregierte Evidenz
Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (14. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	#5 AND #6	137
#6	systematic[sb]	305136
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Publication date from 2011/01/01	5870
#5	"artificial heart"[tiab]	2705
#4	"circulatory support"[tiab] AND mechanical[tiab]	2476
#3	"circulatory support"[tiab]	3627
#2	"ventricular assist device"[tiab]	6363
#1	"Heart-Assist Devices"[Mesh]	10420

Datenbanken der Cochrane Library (14. Dezember 2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#1 or #2 or #3 or #6 or #7 Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	28
#7	"artificial heart":ti,ab,kw	202
#6	#4 and #5	53
#5	mechanical*:ti,ab,kw	12958
#4	"circulatory support":ti,ab,kw	81
#3	"ventricular assist device":ti,ab,kw	207
#2	VAD:ti,ab,kw	266
#1	MeSH descriptor: [Heart-Assist Devices] explode all trees	196

Publikationstyp der Suchergebnisse:

Cochrane Reviews	6
• Review	
• Protocol	
Other Reviews	10
Trials	nicht gesucht
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	12
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	137	28	165

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 9

A2 (nicht englisch/deutsch): 5

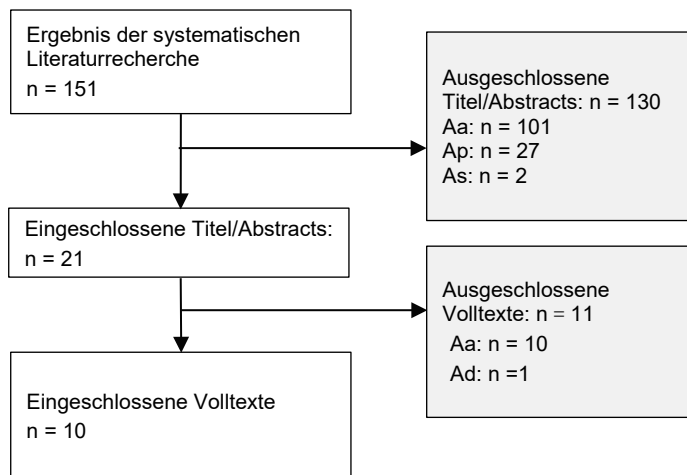
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 151

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, Primärstudien (RCT, Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2011), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart: Übersicht über Ein- und Ausschlüsse



Bei den 10 eingeschlossenen Referenzen handelte es sich um 4 systematische Review und um 6 Health Technology Assessments (HTA). Sie wurden in zeitlich absteigender Reihenfolge gesichtet. 7 Studien (2 systematische Reviews und 5 HTA) wurden für die qualitative Synthese herangezogen. Auf die Extraktion und Bewertung der übrigen 3 Studien wurde verzichtet, da sie älter und bezüglich der Beantwortung der PICO-Frage redundant waren.

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.13

Anhang 1.15 Recherche zum Thema „Operative/katheterbasierte Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

PICO-Frage

- P sekundäre/funktionelle Mitralklappeninsuffizienz
I Rekonstruktion oder Ersatz oder katheterbasierte Verfahren
C keine Operation oder anderes Operations- bzw. interventionelles Verfahren
O Mortalität, Hospitalisierung, rekurrente MKI, Komplikationen, sonstige PROs

Studiendesign: aggregierte Evidenz, RCTs

Sprachen: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (5. April 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#19	Search (#18 NOT #16) – RCTs	144
#18	Search (#14 AND #17)	166
#17	Search (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR randomly[tiab]) OR trial[tj]))	1084789
#16	Search (#14 AND #15) – AGGREGIERTE EVIDENZ	67
#15	Search systematic[sb]	318120
#14	Search (#9 AND #12) Filters: Publication date from 2012/01/01	1911
#13	Search (#9 AND #12)	6974
#12	Search #10 OR #11	7843055
#11	Search surg*[Title/Abstract] OR proced*[Title/Abstract] OR intervent*[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract] OR implant*[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract] OR replacement[Title/Abstract] OR reconstruct*[Title/Abstract] OR repair[Title/Abstract] OR Mitra-Clip[Title/Abstract] OR catheterbased[Title/Abstract] OR percutan*[Title/Abstract] OR transcatheter[Title/Abstract] OR edge to edge[Title/Abstract] OR clipping[Title/Abstract] OR chordal-sparing[Title/Abstract] OR chordal sparing[Title/Abstract] OR annulo-plast*[Title/Abstract]	7842974
#10	Search Mitral Valve Annuloplasty[MeSH]	937
#9	Search #7 AND #8	9493
#8	Search second*[Title/Abstract] OR function*[Title/Abstract] OR ischemic[Title/Abstract] OR ischaemic[Title/Abstract]	4284968
#7	Search #5 OR #6	29112
#6	Search mitral insufficiency[MeSH]	20088
#5	Search #3 AND #4	20565
#4	Search insufficien*[Title/Abstract] OR regurgitation[Title/Abstract] OR incompetence[Title/Abstract]	225946
#3	Search #1 OR #2	67803
#2	Search mitral[Title/Abstract]	62209

Anzahl der Treffer: 67 x aggregierte Evidenz, 144 x RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (5. April 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#7 not "conference abstract":pt	143
#7	#5 and #6 Publication Year from 2012, in Other Reviews, Trials and Technology Assessments	185
#6	(surg* or proced* or intervent* or therap* or implant* or treat* or replacement or reconstruct* or repair or MitraClip or catheterbased or percutan* or transcatheter or edge to edge or clipping or chordal sparing or annuloplast*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	751972
#5	#3 and #4	434
#4	(secon* or function* or isch*mic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	251973
#3	#1 and #2	780
#2	(insufficiency or regurgitation or incompetence):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9272
#1	mitral:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2090

Cochrane Reviews	0
• Review	0
• Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	3
Trials	139
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	1
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 143

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	67	4	71
RCTs	144	139	283
			354

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 88

A2 (nicht englisch/deutsch): 5

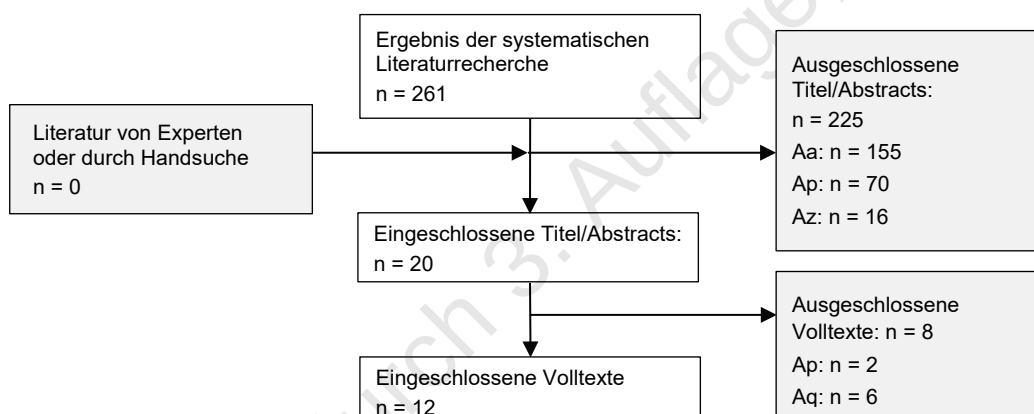
Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 261

Screening

Kriterien für Ein- und Ausschluss

Einschluss E	Fragestellung passend Studientyp passend	
Ausschluss A	Aa	thematisch nicht passend: andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema
	Ap	Publikationstyp nicht passend: nicht-systematischer (narrativer) Review, nicht-randomisierte Primärstudien (Kohorten etc.), Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend (vor 1.1.2012), bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä., Update-Publikationen liegen vor (bei aggregierter Evidenz)
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Flowchart



Bei den eingeschlossenen 12 Volltexten handelte es sich um 8 systematische Übersichtsarbeiten und um 4 randomisierte kontrollierte Studien. 5 systematische Übersichtsarbeiten wurden zurückgestellt, da jüngere aggregierte Evidenz vorlag und sich die Arbeiten bezüglich der eingeschlossenen Primärstudien stark überschneiden (Redundanz). In die qualitative Synthese wurden 7 Arbeiten einbezogen (3 systematische Übersichtsarbeiten, 4 RCTs).

Methodische Bewertung und Extraktion

Siehe Evidenztabelle, Anhang 2.14

Anhang 2 Evidenztabellen

Anhang 2.1 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Sacubitril/Valsartan“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.2

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
McMurray JJ. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.	Zulassungsstudie PARADIGM, RCT, Phase-III Population: Patienten mit Herzinsuffizienz mit red. LVEF (HFrEF) (n = 8399) Intervention: LCZ696 (200 mg bid) (n = 4187) vs. Enalapril (10 mg bid) (n = 4212) Einschlusskriterien (Auswahl, vollständige Liste im Protokoll): 1. Outpatients ≥ 18 years of age, male or female 2. Patients with a diagnosis of CHF NYHA II-IV and reduced EF: - NYHA II-IV, LVEF $\leq 40\%$ at Visit 1 (change to $\leq 35\%$ 15 December 2010) - BNP ≥ 150 pg/ml (NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) at Visit 1 OR BNP ≥ 100 pg/mL (NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) and a hospitalization for HF within the last 12 months 3. on an ACEI or an ARB at a stable dose of at least enalapril 10 mg/d or equivalent for at least 4 weeks before Visit 1 4. Patients must be treated with a β-blocker, unless contraindicated or not tolerated, at a stable dose for at least 4 weeks prior to Visit 1 Ausschlusskriterien (Auswahl, vollständige Liste im Protokoll): symptomatisch niedriger Blutdruck, systolischer Blutdruck <100 mmHg (screening) bzw. 95 mmHg (randomization), estimated GFR < 30 ml per minute per $1,73\text{m}^2$ KOF, oder eine Abnahme der GFR um 25% (im Verlauf berichtet auf 35%) zwischen Screening und Randomisierung, Serumkalium $> 5,2$ mmol/l at screening, Angioödeme in der Anamnese oder nicht akzeptable UAW bei Einnahme von ACE-Hemmern oder ARB Studiendesign: mit Run-in-Phase single-blind run-in period during which all patients received enalapril, which was followed by a single-blind run-in period during which all patients received LCZ696, to ensure an acceptable side-effect profile of the study drugs at target doses; and double-blind treatment in the two study groups primärer Endpunkt: Komposit-Endpunkt: death from CV causes or a first hospitalization for heart failure sekundäre Endpunkte: time to death from any cause, change in clinical summary score on the KCCQ, time to a new onset of atrial fibrillation, time to the first occurrence of a decline in renal function Follow-up: in den ersten 4 Monaten alle 2-8 Wochen, dann alle 4 Monate Zeitraum: Rekrutierung: 08.12.2009-23.11.2012; 28.03.2014 Abbruch der Studie nach 3. Interimanalyse Ort: multizentrisch, 1043 Center, 47 Länder	Baseline-Charakteristika: LCZ696: Alter: $63,8 \pm 11,5$; weiblich 21,0%; NYHA II: 71,6% Enalapril: $63,8 \pm 11,3$; weiblich 22,6%; NYHA II: 69,3% Sicherheit: - <u>run-in period:</u> 12,0% Abbruch wegen AE (v. a. Husten, Hyperkalämie, Nierenfunktionsstörung, Bluthochdruck), a higher rate of withdrawal after adjustment for the shorter duration of treatment in the enalapril group than in the LCZ696 group - <u>after randomization:</u> LCZ696: likely to have symptomatic hypotension, events rarely required the discontinuation of treatment. cough, serum creatinine level of 2.5 mg per dL ($221 \mu\text{mol per L}$) or more, serum potassium level of more than 6.0 mmol/l were reported less frequently in LCZ696 group than in enalapril group ($P < 0.05$ for all comparisons); stopped of study medication because of an adverse event 10.7% (LCZ696) vs. 12.3% (Enalapril), $P = 0.03$ or because of renal impairment (0.7% vs. 1.4%, $P = 0.002$). Effektivität primärer Komposit-Endpunkt: 21.8% (LCZ696) vs. 26.5% (Enalapril), HR 0.80 (0.73-0.87); $P < 0.001$ - CV deaths: 13.3% vs. 16.5%, HR, 0.80 (0.71-0.89); $P < 0.001$ - hospitalized for heart failure: 12.8% vs. 15.6%, HR, 0.79 (0.71 to 0.89); $P < 0.001$ - KCCQ clinical summary score after 8 month: between-group difference, 1.64 points; 95% CI, 0.63 to 2.65; $p = 0.001$ - death from any cause: 17.0% (LCZ696) vs. 19.8% (Enalapril) HR 0.84; 95% CI, 0.76 to 0.93; $P < 0.001$ - Subgruppen-Auswertungen: s. S. 1000 ff. (PDF S. 8) Sicherheit - New-onset atrial fibrillation: 84 patients (LCZ696) vs. 83 patients (Enalapril) ($p = 0.84$) - protocol-defined decline in renal function: 94 patients (LCZ696) and 108 patients (Enalapril) ($p = 0.28$), - progression to end-stage renal disease: 8 (LCZ696) vs. 16 (Enalapril) ($p = 0.11$) <i>Kommentar: durch vorgeschaltete single-blind-Phase erfolgt Selektion aller Patienten mit relevanten UAW</i>	OCBM 2 (RCT) 1. Randomisierung: ja 2. Allocation concealment: ja, PC-gestützt 3. Details zur Verblindung: ja, jedoch zweischrittig siehe Studiencharakteristika 4. Patientencharakteristika beschrieben, Gruppen ausbalanciert: ja 5. Doku der Drop-out: ja 6. stat. Methoden: ja 7. Methodik (Skalen, Messungen etc.) beschrieben: ja 8. ITT: ja 9. Cross-over: nein 10. Col/Funding: Novartis

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Solomon SD. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9851):1387-95.	PARAMOUNT, RCT, Phase-II Intervention: LCZ696 (50 mg bid, auftitriert bis 200 mg bid innerhalb 2-4 Wochen) vs. Valsartan (40 mg bid, auftitriert bis 160mg bid innerhalb 2-4 Wochen) Studiendesign: - Run-in-Phase: "Eligible patients were enrolled into a 2-week, singleblind, placebo run-in period, during which time they continued their background treatments. ACE inhibitors and ARBs were required to be discontinued 24 h before randomisation. After 2 weeks, all patients who fulfilled the criteria for enrolment were randomly assigned (1:1) to treatment with either LCZ696 or valsartan." Population: n = 301 Einschlusskriterien: ≥ 40 Jahre, HFpEF (LVEF ≥ 45%), dokumentierte HI mit Symptomen (anstrengungsinduzierte Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale Dyspnoe, periphere Ödeme), NT-proBNP > 400 pg/mL beim Screening, Diuretika-therapie, systol RR < 140 mm Hg oder 160 mm Hg oder weniger, wenn 3 oder mehr blutdrucksenkende Medikamente zum Zeitpunkt der Randomisierung verabreicht werden, geschätzte (eGFR) von mindestens 30 mL/min per 1,73 m² beim Screening (calculated by the Modification of Diet in Renal Disease formula), Kaliumkonzentration von nicht mehr als 5,2 mmol/L. Ausschlusskriterien: LVEF jemals < 45%, isolated right heart failure due to pulmonary disease, dyspnoea due to non-cardiac causes (pulmonary disease, anaemia, or severe obesity, primary valvular or myocardial diseases, or coronary artery or cerebrovascular disease needing revascularisation within 3 months of screening or likely to need revascularisation during the trial); number of patients enrolled with atrial fibrillation was limited to roughly 25% of the total; Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit Vorhofflimmern war auf 25% limitiert primärer Endpunkt: change from baseline in NT-proBNP, assessed at 12 weeks sekundäre Endpunkte: changes in EKG measures, and change in blood pressure, change in NYHA class, clinical composite assessment, quality of life (Kansas City cardiomyopathy questionnaire; KCCQ) Follow-up: 4, 12, 36 Wochen Zeitraum: 02.11.2009-31.03.2011 Ort: multizentrisch; 65 Zentren, 13 Länder	Baseline-Charakteristika: siehe Tab. S. 1389 Sicherheit: - LCZ696: 22 patients (15%) ≥ 1 SAE, including 1 death; - valsartan: 30 patients (20%) ≥ 1 SAE, including 2 deaths (table 4) - patients with hypotension, renal dysfunction, or hyperkalaemia: kein Unterschied zw. Gruppen Over 36 weeks: - eGFR decreased to a greater extent in the valsartan group (−1,6 vs. −5,2 mL/min per 1,73 m²; p=0,007) - urinary albumin creatinine ratio increased to a greater extent in LCZ696 group (1,9 to 2,9 mg/mmol vs. 2,0 to 2,0 mg/mmol; p=0,02) Effektivität - primärer Endpunkt: change in NT-proBNP at 12 weeks: (n = 266) significantly different in LCZ696 group compared with valsartan group (ratio of change LCZ696/valsartan 0,77, 95% CI 0,64–0,92, p=0,005) with a greater reduction in the LCZ696-treated patients - Ausgewählte weitere Ergebnisse: at 12 weeks: • blood pressure: reduced by 9,3 (SD 14)/4,9 (10) mmHg (LCZ696) and 2,9 (17)/2,1 (11) mmHg (valsartan) (p=0,001 for systolic and p=0,09 for diastolic blood pressure differences). • no significant changes: in left ventricular size or function, diastolic function, left ventricular mass, or tricuspid regurgitant velocity between treatment groups at 36 weeks: • NT-proBNP remained reduced in LCZ696 group, the difference between groups was no longer significant (p=0,20). • blood pressure: reduced by 7,5 (15)/5,1 (10,8) in LCZ696 group versus 1,5 (16)/0,34 (11,5) in valsartan group (p=0,006 for systolic and p=0,001 for diastolic blood pressure differences) • Left atrial volume: reduced significantly in the LCZ696 group (p=0,003), as was left atrial dimension (p=0,034). The change in left atrial size was most apparent in patients without atrial fibrillation at baseline.	OCEBM 2 (RCT) 1. Randomisierung: ja 2. Allocation concealment: ja 3. Details zur Verblindung: zweischrittig: siehe Studeincharakteristika 4. Patientencharakteristika beschrieben, Gruppen ausbalanciert: ja 5. Doku der Drop-out: ja 6. stat. Methoden: ja 7. Methodik (Skalen, Messungen etc.) beschrieben: ja 8. ITT: nein (nur Patienten, für die Follow-up-Assessment jeweils vorlag - s.1390 linker Absatz) 9. Cross-over: c.a. 10. Coi/Funding: Novartis

Subanalysen PARADIGM

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Packer M. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015;131(1):54-61.	Fragestellung: description of the incremental effects of LCZ696 over enalapril on the nonfatal progression of heart failure in surviving patients: - Effect on Death or Hospitalization for Any Reason - Effect on Occurrence of Clinical Worsening - Effect on Biomarkers of Heart Failure Progression Sicherheit: keine Angaben zu UAW primärer Endpunkt - death for any reason: 835 patients (enalapril group) and 711 (LCZ696 group), reflects a 16% incremental reduction in the risk of death (HR 0.84; 95% CI 0.76– 0.93, P=0.0009) - death or hospitalization for any reason: 2093 (enalapril group) and 1892 (LCZ696 group), reflects a 12.6% lower risk (HR, 0.87; 95% CI, 0.82–0.93; P<0.0001). - worsening heart failure requiring the addition of a new drug, intravenous therapy, or an increase in the daily dose of diuretic for >1 month: fewer LCZ696-treated than enalapril treated patients (520 versus 604; HR, 0.84; 95% CI, 0.74–0.94; P=0.003). ausgewählte weitere Ergebnisse - Evaluation and treatment for worsening heart failure in the emergency department: Fewer in LCZ696 group than in the enalapril group (102 versus 150; HR, 0.66; 95% CI, 0.52- 0.85; P=0.001) - Hospitalisation for heart failure: Fewer in LCZ696 group than in enalapril group were (HR 0.79; 95% CI, 0.71–0.89; P<0.001), for a cardiovascular reason (HR 0.88; 95% CI, 0.81–0.95; P<0.001) or for any reason (HR 0.88; 95% CI, 0.82–0.94; P<0.001) - The between-group difference in the risk of hospitalization for heart failure was statistically significant as early as 30 days following randomization (HR at 30 days, 0.60; 95% CI, 0.38–0.94; P=0.027) - LCZ696 group had 18% fewer stays in intensive care (P=0.005)
Simpson J. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. J Am Coll Cardiol 2015;66(19):2059-71.	Fragestellung: - Kalkulation des Baseline-Risikos mit MAGGIC risk score - Risikoanalyse mit EMPHASIS-HF score bei NYHA I und II - Analyse des Effektes von LCZ696 vs. Enalapril hinsichtlich des Risikoscores Population: für MAGGIC risk score: n = 8375 (von 8399) Pat. für EMPHASIS_HF_Score: 6112 Patienten mit NYHA I und II Sicherheit: Hyperkaliämie am häufigsten, symptomatische Hypotonie, renale Dysfunktion (zunehmende Häufigkeit mit höherem Risikoscore für alle UAW) (Details s. Tab. 3, S. 2066) Outcome allgemein - mit jedem Punkt im MAGGIC-Score --> Erhöhung des Risikos für kombinierten primären Endpunkt um 6% (CI: 5%-7%, p<0,001) - mit jedem Punkt im Risikoscore steigt Rate der Todesfälle jeglicher Ursache um 7% (CI: 6%-8%, p<0,001) Effektivität MAGGIC- Risikoscore

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	- je höher Score, desto besser der Behandlungseffekt von LCZ696 bzgl. primärer Komposit-Endpunkt - p-Wert für Interaktion zwischen Riskoscore und Behandlungseffekt von LCZ696: für CV-Todesrisiko 0,88; für Hospitalisierung: 0,02 - Effekt von LCZ696 konsistent mit Enalapril EMPHASIS_HF_Score: - konsistente Effekte von Enalapril und LCZ696 in verschiedenen Riskoscore-Werten - je höher der Scorewerte, desto besser die Effekte von LCZ696
Desai AS. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015;36(30):1990-7.	Fragestellung: Differenzierung der Todesfälle nach Todesursachen primärer Endpunkt: - 1251 deaths (80.9% of deaths) were ascribed to CV causes including 558 deaths (13.3% of total patients) in the LCZ696 group and 693 (16.5%) in the enalapril group (HR for death from cardiovascular causes with LCZ696 vs. enalapril 0.80; 95% CI 0.72–0.89; $P < 0.001$) - The hazard for sudden death (HR 0.80, LCZ696 vs. enalapril, 95% CI 0.68–0.94, $P < 0.008$) and death due to worsening heart failure (HR 0.79, LCZ696 vs. enalapril, 95% CI 0.64–0.98, $P < 0.034$) was significantly reduced by treatment with LCZ696 ausgewählte weitere Ergebnisse: - Todesfälle während der Studie: 1546 patients, 711 (17.0%) in LCZ696 group and 835 patients (19.8%) in enalapril group (HR, for death from any cause 0.84, 95% CI 0.76–0.93) - 229 deaths (14.8% of deaths) non-cardiovascular causes: 120 deaths (2.8% of total patients) in LCZ696 group and 109 (2.5% of total patients) in enalapril group. - Non-CV deaths did not differ by randomized treatment groups (HR 1.07 for non-CV death, LCZ696 vs. enalapril, 95% CI 0.85–1.34, $P < 0.59$). - resuscitated and non-resuscitated sudden death events: we observed a 22% reduction in the risk of sudden death in LCZ696 group compared with enalapril (HR 0.78, 95% CI 0.66, 0.92, $P < 0.002$)
Jhund PS. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. Eur Heart J 2015;36(38):2576-84.	Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit in Abhängigkeit vom Alter Patientencharakteristika: Alter: median 63.8 years, ≥ 75 years: 1563 (18.6%), ≥ 80 years: 587 (7.0%), ≥ 85 years: 121 (1.44%) (s. auch Tab. 1, S 2578) Sicherheit: - adverse effects became more common with increasing age - symptomatic hypotension: <i>Enalapril:</i> <55 years: 7.6%; ≥ 75 years: 11.9% <i>LCZ696:</i> <55 years: 11.5%; ≥ 75 years: 17.7%. - no interaction between age and treatment on the rate of hypotension or any of the other AEs Effektivität (differenzierte Darstellung siehe Tabelle 2, S. 2579) primärer Endpunkt: effect of LCZ696 compared with enalapril was consistent across all age groups, including in the most elderly patients (P-value for interaction = 0.81) - all cause mortality: the rate of death increased with increasing age, the effect of LCZ696 compared with enalapril was consistent across the spectrum of age ($P=0.99$) - risk in the LCZ696 group was lower than in the enalapril group across the age spectrum, except for CV mortality (and the composite of CV mortality or heart failure hospitalization) in the most elderly, the 95% CI were wide. (siehe Abb.2, S. 2581) - The benefit of LCZ696 over enalapril in preventing worsening of KCCQ: consistent across the age groups ($P= 0.90$). - no interaction between age, treatment, and region on KCCQ score ($p = 0.44$)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Solomon SD. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. Circ Heart Fail 2016;9(3):e002744.	Fragestellung: Zusammenhang zwischen LVEF und Outcomes und Effektivität von Sacubitril/Valsartan LVEF Kategorien: $<17.5\%$ $\geq 17.5\%$ to $<22.5\%$ $\geq 22.5\%$ to $<27.5\%$ $\geq 27.5\%$ to $<32.5\%$ $\geq 32.5\%$ Outcome allgemein: - LVEF ranged from 5% to 42% (mean, $29.5 \pm 6.2\%$; median, 30; IQR, 25–34) - Each 5-point reduction in EF was associated with: • 9% increased risk of CV death or HF hospitalization (HR, 1.09; 95% CI, 1.05–1.13; $P < 0.001$) • 9% increased risk for CV death (HR, 1.09; 95% CI, 1.04–1.14) • 9% increased risk in HF hospitalization (HR, 1.09; 95% CI, 1.04–1.14) • 7% increased risk in all-cause mortality (HR, 1.07; 95% CI, 1.03–1.12) in adjusted analyses Effektivität: Sacubitril/valsartan was effective across the spectrum of EF: - primary outcome (P interaction = 0.87), - CV death (P interaction = 0.55), - HF hospitalization (P interaction = 0.78) - all-cause mortality (P interaction = 0.93)
Kristensen SL. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circ Heart Fail 2016;9(1).	Fragestellung: Zusammenhang zwischen glycemic status und Outcomes sowie Effektivität von Sacubitril/Valsartan Population: 4013 (49%), davon mit bekannter Diabetes ($n = 2907$) oder HbA1c $\geq 6.5\%$ ($n = 1106$) (Diabetes-Subgruppen siehe Tab.1, Seite 5) Outcome nach Diabetes-Subgruppen: - primary composite outcome, all-cause death: lowest in the normal HbA1c group, significantly higher in the pre-diabetes mellitus category, highest in individuals with undiagnosed and known diabetes mellitus - history of diabetes mellitus: higher risk of the primary composite outcome compared with those with normal HbA1c: adjusted HR, 1.64 (1.44 to 1.88); $P < 0.001$. HR for undiagnosed diabetes mellitus (HbA1c, $>6.5\%$) compared with HbA1c $<6.0\%$ was 1.39 (1.18–1.64); $P < 0.001$ - risk of the primary outcome: higher in known diabetes mellitus ($P = 0.025$), primarily because of a higher risk of heart failure hospitalization ($P = 0.032$), - risk of cv death: similar in known and undiagnosed diabetes mellitus ($P = 0.205$) - KCCQ score after 8 months: known diabetes mellitus (35%) and undiagnosed diabetes mellitus (32%) had a decline of ≥ 5 points in KCCQ score, compared with patients with pre-diabetes mellitus (30%) and those with normal HbA1c (29%); $P = 0.0002$ - KCCQ score, 5-point reduction, comparison normal HbA1c: adjusted OR for a 5-point reduction were 1.23 (1.07–1.40) for patients with known diabetes mellitus, 1.12 (0.95–1.33) for those with undiagnosed diabetes mellitus, and 1.04 (0.91–1.20) for patients with pre-diabetes mellitus (Table 2). - risk of all-cause mortality: higher in patients with known diabetes mellitus, compared with patients with HbA1c $\geq 6.5\%$, and more so in adjusted analyses (HR, 1.46 [1.26–1.70] versus HR, 1.25 [1.03–1.51]; $P = 0.07$).

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	- AEs: more prevalent in patients with diabetes mellitus, than with normal HbA1c, intermediate in the pre-diabetes mellitus group - Renal impairment and hyperkalemia: more prevalent in patients with diabetes mellitus. Effektivität und Sicherheit LCZ696: - reduced the occurrence of the primary composite outcome compared with enalapril - higher likelihood of increase in serum creatinine ≥ 3.0 mg/dL in LCZ696 group

Subanalysen PARAMOUNT

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Jhund PS. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. Circ Heart Fail 2014;7(6):953-9.	Fragestellung: Zusammenhang von Troponin-P mit Outcomes und Effektivität von Sacubitril/Valsartan primäres Outcome: - change in NT-proBNP from baseline to 12 weeks Population: 298 aus PARAMOUNT; signifikante Baseline-Unterschiede in Interventions-Subgruppen für Parameter: GFR, diastolischer Blutdruck, Alter und Geschlecht, Diabetes mellitus in Anamnese Outcome allgemein: - after 36 weeks: hs-TnT fell in both groups (Abb.2); majority of patients still having a hs-TnT in the myocardial injury range - Change in hs-TnT correlated with change in NT-proBNP at 36 weeks ($r=0.35$; $P<0.001$); not at 12 weeks ($r=0.12$; $P=0.06$) - multivariable model: female sex ($P=0.004$), prior MI ($P=0.016$), and higher eGFR ($P<0.001$) were associated with lower hs-TnT at baseline; higher NT-proBNP was associated with higher hs-TnT at baseline ($P<0.001$) - higher hs-TnT had higher NTproBNP ($r=0.43$; $P<0.001$) and lower eGFR ($r=-0.35$; $P<0.001$) - differences in cardiac structure in patients with an elevated troponin: larger left atrial diameter, left ventricular volume, greater left ventricular mass, higher Tricuspid regurgitant - no differences in measures of cardiac systolic or diastolic function, including left ventricular ejection fraction, global longitudinal strain, E', or E/E' ratios Effektivität LCZ696: - Compared with valsartan, LCZ696 was associated with greater reduction in hs-TnT - ratio of change in hs-TnT: Comparison LCZ696 vs. valsartan 0.88 (0.77– 1.00), $P=0.05$ at 12 weeks and 0.86 (0.75–0.99), $P=0.03$ at 36 weeks
Jhund PS. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. Eur J Heart Fail 2014;16(6):671-7.	Fragestellung: Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung durch LCZ696 und Effekten auf Herz und Nieren primäres Outcome: change from baseline in NT-proBNP at 12 weeks sekundäre Outcomes: changes in echocardiographic measures, blood pressure, NYHA class NT-proBNP nach 12 Wochen: - poor correlation between change in SBP and change in NT-proBNP in the LCZ696 ($r=0.17$, $P=0.06$) and valsartan ($r=0.05$, $P=0.58$) - NT-proBNP fell significantly in the LCZ696 group vs. the valsartan group (ratio for change 0.76, 95% CI 0.63–0.92, $P=0.006$) - After adjusting for change in SBP the ratio for change in NT proBNP in the LCZ696 group vs. the valsartan group was (0.76, 95% CI 0.63–0.93, P

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	=0.008), similar to that for the unadjusted change in NT-proBNP (0.76, 95%CI 0.63–0.92, P =0.006) SBP nach 12 Wochen: - mean SBP change LCZ696 –9mmHg (SD 15) and –3mmHg (SD 17) in valsartan (P =0.002) - no interaction between randomized treatment and change in SBP on the outcome of NT-proBNP level (P =0.38) - SBP variability not different between the LCZ696 and valsartan groups (P =0.70) - no interaction between SBP pressure variability and the effect of treatment on NT-proBNP (P =0.56) NT-proBNP und SBP nach 36 Wochen: - mean SBP change: –7mmHg (SD 17) and –1mmHg (SD 18); respektiv (P =0.002) - poor correlation: change in SBP and change in NT-proBNP (LCZ696: $r=0.015$, $p=0.90$; valsartan: $r=-0.09$, $P=0.36$) - poor correlation: change in SBP and change in left atrial diameter, left atrial volume, and eGFR (P =0.73, P =0.76, and P =0.04, respectively) - SBP variability not different between the LCZ696 and valsartan groups (P =0.56). - no interaction between change in NYHA class ($p=0.74$), left atrial diameter (P =0.06), left atrial volume index ($p=0.83$), or eGFR (P =0.08)
Zile MR. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. Circ Heart Fail 2016;9(1).	Fragestellung: Beziehung zwischen Biomarkern und demographischen Charakteristika, EKG, Änderungen NT-proBNP, linksatriales Volumen Biomarker-Subanalyse: - lösliches ST2 (Growth Stimulation-Expressed Gene 2) - Galectin-3 - Matrix Metalloproteinase-2 - N-terminales Prokollagen(III)-Propeptid Ergebnisse: - alle 4 Biomarker mit Schwere der Erkrankung (i.e. NT-proBNP, linksatriales Volumen) korreliert - alle Biomarker nicht mit Wirkung von ARNI auf NT-proBNP assoziiert - Baseline-Level von löslichem ST2 (Growth Stimulation-Expressed Gene 2) und Galectin-3 mit linksatrialem Volumen assoziiert (Patienten mit Werten unter Median (<33 ng / ml lösliche Form von ST2 und <17,8 ng / ml Galectin 3) profitierten mit reduziertem Linksherzvolumen, die anderen Patienten nicht ARNI verringerten NT-proBNP, aber nicht die Levels der 4 Biomarker <i>Kommentar: Volltext noch nicht bestellbar, Ergebnisse aus Abstract</i>
Voors AA. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2015;17(5):510-7.	Fragestellung: Effekte auf Nierenfunktion Baseline-Charakteristika: (differenziert nach Subgruppen: Tab.1, S. 513 RefID: 25014) - mean age was 71 ± 9.1 years, mean LVEF was $58\pm7.7\%$. (93%) used an ACE-inhibitor or an angiotensin receptor blocker (ARB), 21% used a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA). Mean serum creatinine was 1.05 ± 0.32 mg/dL, and mean eGFR was 65.4 ± 20.4 mL/min. $1.73m^2$, while 42% had chronic kidney disease defined as a reduction in eGFR to less than 60mL/min. $1.73m^2$. The geometric means of UACR and cystatin C were within normal reference ranges [$2.2mg/mmol$ (IQR=1.9–2.7) and $1.17mg/L$ (IQR=1.14–1.21), respectively]. primärer Endpunkt: effects on renal function after 12 weeks treatment: change in eGFR, Cystatin C, change in urinary albumin excretion (UACR), Worsening renal function (WRF)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	- Gruppengrößen unterschiedlich (No Worsening of renal failure "no WFR": 260, "WFR": 41) - A total of 15 AEs were associated with the high-level group term 'renal disorders (excluding nephropathies)'. These occurred in three patients in the LCZ969 group (2.0%) and nine patients in the valsartan group (5.9%) (Fisher exact P =0.14). - Mean change in eGFR between baseline and 12weeks of treatment was not significantly different between groups (P =0.14). However, between baseline and 36 weeks, LCZ696 patients experienced a smaller decline in eGFR compared with patients treated with valsartan (-1.5 ± 13.1 vs. -5.2 ± 11.4 mL/min.1.73m², between-group P =0.008) - mean serum creatinine increased by $+0.03 \pm 0.18$ mg/dL in the LCZ696 group and by $+0.09 \pm 0.20$ mg/dL in the valsartan group at 36weeks (between group P =0.007) - Baseline cystatin C was lower in the LCZ696 than in the valsartan group [1.1 mg/L (IQR 1.0–1.3) vs. 1.3 mg/L (IQR 1.0–1.5), between group P <0.00]. Mean change between baseline and 12weeks (between-group P =0.44) and between baseline and 36weeks (between-group P =1.0) was similar between both groups - UACR increased rapidly after starting treatment in the LCZ696 group, while UACR remained stable in the valsartan group (p for difference at 36weeks=0.016) - 5% and 6% of patients developed WRF at 12weeks and 36weeks, respectively, in the LCZ696 group. In the valsartan group, WRF occurred in 7% and 13% of patients at 12weeks and 36weeks, respectively (adjusted P for stratification criteria and baseline creatinine=0.68 and 0.08, respectively)

Anhang 2.2 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Ivabradin“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.3

Aggregierte Evidenz

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Cammarano C. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction. Clin Ther 2016;38(2):387-95.	gepoolte Analyse von BEAUTIFUL, SHIFT und SIGNIFY Suchzeitraum: 2004–7.10.2015 Einschluss: nur RCT, Patienten mit stabiler KHK mit und ohne LV-Dysfunktion Endpunkte: Mortalität, CV-Mortalität, Hospitalisierung aufgrund neu auftretender oder verschlechterter HI; Sicherheit Body of evidence: 36.524 Patienten, davon 17422 mit LV-Dysfunktion	Patientencharakteristika: mittleres Alter: zwischen 60 und 65 Jahre; 76% Männer Effektivität: gepoolte Analyse von BEAUTIFUL und SHIFT (nur Pat. mit HI und LV-Dysfunktion) - all-cause-Mortalität: OR 0.97 (0.84-1.12), p=0.69 - Hospitalisierung aufgrund verschlechterter HI: OR 0.85 (0.63-1.15), p=0.69 gepoolte Analyse von BEAUTIFUL, SHIFT und SIGNIFY (Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz): - all-cause-Mortalität: OR 1.00 (95% CI 0.91-1.11), p=0.98 - CV-Mortalität: OR 1.02 (0.91-1.15), p=0.74 - Hospitalisierung aufgrund von erstmaliger oder verschlechterter HI: OR 0.94 (0.71-1.25), p=0.69 Sicherheit (gepoolte Analyse von BEAUTIFUL, SHIFT und SIGNIFY) - kein signifikanter Anstieg von SAEs aller Art - Vorhofflimmern: OR 1.35 (1.19-1.53), p<0.001 - Bradykardie: OR 6.54 (3.30-12.9), p<0.001 - Phosphene: OR 7.77 (4.12-14.63), p<0.001 - verschwommenes Sehen: OR 3.07 (2.18-4.32), p<0.001 authors conclusion: "... data do not support unselective ivabradine use in a wide range of patients with CAD who have been able to tolerate longterm betablockers. Data from SHIFT in patients with moderate to severe heart failure and LVD, along with subgroups of patients with a heart rate ≥ 70 bpm, represent the clearest guidance for selecting ivabradine..."	OCEBM: 1 (syst. Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR: 6/11 n-y-n-y-n-y-n-y-n
Martin RI. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2014;100(19):1506-10.	Metaanalyse von RCT, darunter viele nicht publizierte Daten (z. B. für BEAUTIFUL nicht publizierte Sicherheitsdaten) Suchzeitraum: bis Oktober 2013 Einschluss: sowohl Placebo-kontrollierte als auch Nicht-Unterlegenheits-Studien Endpunkt: Vorhofflimmern	Metaanalyse (n = 21.571), Fokus Vorhofflimmern Sicherheit Vorhofflimmern RR 1.15 (95% CI 1.07-1.24), p=0,0027 (->Risiko um 15% erhöht) NNH=208 (122-667) authors conclusion: "Use of ivabradine is associated with an approximately 15% increase in the risk of developing AF. This risk is greater than previously reported in the product safety information."	OCEBM: 1 (syst. Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR: 6/11 ca-ca-y-y-n-y-y-n-y-n

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Body of evidence: 11 studies: 1 from the published report, 6 from the EMeA and 4 from personal communications; davon 7 in Metaanalyse (in den anderen keine Daten zu Vorhofflimmern)		
Fox K. Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. Eur Heart J 2013;34(29):2263-70.	Fragestellung: gepoolte Analyse der Patienten mit Herzfrequenz ≥ 70 bpm aus SHIFT (Ref ID 18922) und BEAUTIFUL (Ref ID 17582) Population: alle 6505 Patienten aus SHIFT (=alle, ≥ 70 bpm war Einschlusskriterium) plus 5392 aus BEAUTIFUL (von insgesamt 10.917) gesamt: n = 11.897	Patientencharakteristika: Alter: 62,6 (Ivabradin), 62,0 (Plac.) Jahre; 79% Männer Effektivität: CV Mortalität oder HI-Hospitalisierung: 0,87 (0,80–0,94) $p < 0,001$ CV Mortalität: 0,94 (0,85–1,05) 0,272 HI-Hospitalisierung: 0,81 (0,73–0,89) ,0,001 Mortalität: 0,96 (0,87–1,05) 0,356 Effekte steigen bei Patienten mit Herzfrequenz ≥ 75 bpm LFEV und NYHA: keine wesentlichen Unterschiede in Subgruppen Sicherheit: SAE: insgesamt nicht häufiger symptomatische Bradykardie: 4% vs. 0,8 % ($p < 0,001$) asympt. Bradykardie: 4% vs. 1% ($p > 0,001$) Vorhofflimmern: 8% vs. 7% ($p < 0,001$) Phosphene: 3% vs. 0,7 % ($p < 0,001$) verschwommenes Sehen: 0,8% vs. 0,4% ($p = 0,017$) Studienabbrüche aufgrund AEs: 13% vs. 11% ($p < 0,001$)	OCEBM 2 (kein systematischer Review, Metaanalyse von 2 ausgesuchten RCT) siehe SHIFT (Ref ID 18922) und BEAUTIFUL (Ref ID 17582) Hersteller-Publikation (Servier) statistische Methoden detailliert beschrieben

RCT

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Swedberg K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376(9744):875-85.	SHIFT (Zulassungsstudie für Indikation Herzinsuffizienz) Studiendesign: randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Intervention: Ivabradine vs. placebo in addition to standard HI treatment Run-in-Phase: 2 Wochen 5 mg bid Ivabradine, danach Dosis auf 7,5 mg erhöht, wenn Herzfrequenz >60 bpm; wenn <50 bpm: Dosis auf 2,5 mg reduziert Follow-up: nach 4 Wochen, dann q4m; nachträgliche Dosisanpassungen möglich (s. Run-in-Phase) Endpunkte: - primär: composite CV-death or hospital admission aufgrund Herzinsuffizienz - sekundär: composite CV-death or hospital admission aufgrund Herzinsuffizienz bei Pat. mit min. 50% Zieldosis Betablocker, Mortalität, CV-Mortalität u. a. Population: n = 6558 Einschluss: Patienten mit HFrEF (LVEF ≤ 35%), Herzfrequenz ≥ 70bpm, Hospitalisierung aufgrund HI ≤ 12 Monate, Sinusrhythmus Ausschluss: Vorhofflimmern/-flattern, Myokardinfarkt <2 Mon. u. a. Ort: multinational (677 Zentren, 37 Länder) Zeitraum: 10/2006, last patient assigned 6/2009; closure 03/2010	Baseline-Patientencharakteristika: Durchschnittsalter 60,4 Jahre (11% ≥ 75 J.); 76% Männer 49% NYHA II, 50% NYHA III, 2% NYHA IV mittlere Herzfrequenz 79,9 bpm; mittlere LVEF 29,0% β blocker: 89%, davon 56% mit min. 50% der Zieldosis, 26% mit Zieldosis behandelt Medianes follow-up: 22,9 Monate (IQR 18–28) Effektivität - CV-Tod oder HI-Hospitalisierung: 24% vs. 29%, HR 0,82 (95% CI 0,75-0,90), p<0,0001 - CV-Tod oder HI-Hospitalisierung bei 50% der Zieldosis Betablocker: HR 0,90 (95% CI 0,77-1,04) - all-cause und CV- Mortalität: n.s. - HI-Mortalität: 3% vs. 5%, HR 0,74 (0,58-0,94), p=0,014 - sig. verbessert: alle Hospitalisierungs-Endpunkte - Herzfrequenz-Reduktion: nach 28 Tagen um 10,9 (95% CI 10·4–11·4) bpm; nach 1 Jahr um 9,1 (95% CI 8·5–9·7) bpm; zu Studienende 8,1 (95% CI 7·5–8·7) bpm <i>Subgruppenanalysen:</i> Effekt ausgeprägter bei: jüngeren Patienten, Frauen, keine β Blocker-Einnahme, nicht-ischämische Ursache der HI, NYHA II, Diabetiker, kein Bluthochdruck, Baseline Herzfrequenz ≥ 77 bpm Sicherheit: - withdrawal 21% vs. 19%; AEs 45% vs. 48% - sympt. Bradykardie: 5% vs. 1% (p=0,002); - asympt. Bradykardie: 6% vs. 1% (p<0,0001) - Vorhofflimmern: 9% vs. 8% (p=0,137) - Phosphene: 3% vs. 1% (p<0,0001) - verschwommenes Sehen: 1% vs. <1% (p=0,042) <i>Kommentar: stark vorselektierte Patientenpopulation (Ein/Ausschlusskriterien, Run-in-Phase); keine sig. Ergebnisse bei Patienten mit ausreichender Betablocker-Therapie</i>	OCEBM 2 (RCT) - randomisiert, Allocation concealment beschrieben, Details der Verblindung beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen - Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm - Statistische Methoden beschrieben Definitionen beschrieben Sponsoring: Servier
Fox K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet	BEAUTIFUL (Zulassungsstudie für Indikation Angina Pectoris) Studiendesign: randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Intervention: Ivabradin vs. Placebo (+ standard HI treatment)	Baseline-Patientencharakteristika: Durchschnittsalter 65,2 15% NYHA I, 61% NYHA II, 23% NYHA III Männer 83% Diabetes: 37%; Myokardinfarkt: 88% mittlere Herzfrequenz 71,6 bpm; mittlere LVEF 32,4% β blocker: je 87% in beiden Gruppen	OCEBM 2 (RCT) - randomisiert, Allocation concealment beschrieben, Details der Verblindung beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
2008;372(9641):807-16.	Run-in-Phase: 2 Wochen ohne Studienmedikation, danach 5 mg bid Ivabradine bzw. Placebo, nach weiteren 2 Wochen Dosis auf 7,5 mg erhöht, wenn Herzfrequenz >60 bpm; Dosisreduktion auf 5 mg wenn <50 bpm oder sympt. Bradykardie Follow-up: nach 2 Wochen, 1, 3, 6 Monate, danach q6m, insgesamt 28 Monate Endpunkte: - primärer Endpunkt: composite CV-death or hospital admission aufgrund Myokardinfarkts oder Herzinsuffizienz - sekundäre Endpunkte: Mortalität, CV-Mortalität u. a., Hospitalisierung, Revaskularisierung u. a. Population: n = 10.917 Einschluss: KHK-Patienten >55 Jahre (bzw. <18 bei Diabetikern), LVEF<40% (HFrEF), Sinusrhythmus; Herzfrequenz ≥ 60 bpm, stabile Anginal pectoris >3 Monate Ausschluss: Myokardinfarkt oder Reva <6 Monate, Schlaganfall <3 Monate, Schrittmacher, CRT, ICD, NYHA IV u.a. Ort: multinat. (781 Zentren, 33 Länder) Zeitraum: 12/2004–12/2006	Medianes follow-up: 19 Monate (geplant: 28 Monate) Effektivität: in ITT-Population: kein Endpunkt signifikant Subgruppe Patienten mit Herzfrequenz ≥ 70 bpm: - primärer Endpunkt 17,2% vs. 18,5%, HR 0,91 (0,81–1,04), n.s. - Hospitalisierung wg. Myokardinfarkt 3,1% vs. 4,9%, HR 0,64 (0,49–0,84), p=0,001 - Revaskularisierung 2,8 vs. 4,0%, HR 0,70 (0,52–0,93), p=0,016 weitere Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt (s. Fig. 4) - Frauen profitieren nicht von Ivabradin (10,5% vs. 9,2%) - Diabetiker profitieren eher als Nicht-Diabetiker - Pat. mit LVEF ≥35% profitieren eher als Pat. mit LVEF ≤35% Sicherheit: 40% der Patienten erhielten die Zieldosis 7,5 mg Ivabradin - withdrawal 28% vs. 16% - SAEs 23% vs. 23% - kardiale AEs, inkl. Bradykardie: 18% vs. 15% (p<0,001) [Bradykardie nicht separat berichtet] - Sehstörungen (Phosphene, Verschwommensehen): 7% vs. 3% (p<0,001) <i>Kommentar: AEs nur online publiziert, unvollständig (vollständige Daten in EMEA-Unterlagen)</i>	schen den Gruppen - Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm - Statistische Methoden beschrieben - Definitionen beschrieben versteckte Post-hoc-Analyse (Subgruppe ≥70 bpm nicht wirklich prädefiniert) keine Angaben zur Betablockerdosis (auch nicht für Subgruppe) Nachbeobachtungszeit nachträglich stark verkürzt (genügend Events vorhanden für Auswertung) Sponsoring: Servier
Pal N. Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation 2015;132(18):1719-25.	prospectiv, double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial Population: n = 30 Einschluss: HFpEF definiert als HI-Symptome und LVEF ≥50% min. 60 Jahre alt, mit subjektiv verminderter Belastungsfähigkeit (VO₂ peak <80%, alters- und geschlechtsbezogen) Studiendauer: 12/2011-01/2014 Ort: UK (2 Kliniken) Intervention/Studiendesign: - Screening Visit - 1. Phase Randomisierung 7,5 mg Ivabradin vs. Placebo 2 Wochen - Assessment (CPEX, Echo, Cardiac MRI)	24 HFpEF-Patienten randomisiert, 22 ausgewertet mittlere Herzfrequenz (Ruhe) 75 +/- 12 bpm Effektivität (Ivabradin vs. Placebo): - VO₂-peak: 15.9 (14.9 to 18.4) vs. 14.8 (13 to 17.4) mL·kg⁻¹·min⁻¹, P=0.003 - Änderung VO₂ peak: -2.1 (-2.9 to 0) vs. 0.9 (-0.6 to 2.1) mL·kg⁻¹·min⁻¹; P=0.003 (= Verschlechterung Belastbarkeit) - Herzfrequenz (Ruhe) (77 vs. 57 bpm; P<0.0001) - Herzfrequenz (peak): 107 vs. 129 bpm; P<0.0001 - kein Effekt auf Blutdruck oder LVEF hypertensive Patienten: 22 Patienten randomisiert und ausgewertet - Reduktion Herzfrequenz: 127 vs. 145 bpm; P=0.003 - keine sig. Effekte auf Endpunkt, aber Tendenz zur Verschlechterung der Belastbarkeit (Change in VO₂: 1 [-1 to 4] vs. -1.5 [-5.3 to 1]; p=0.08)	OCEBM 2-3 (RCT mit Qualitätsmängeln) - randomisiert, crossover-Design - Allocation concealment nicht beschrieben - Details der Verblindung nicht beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, aber nicht gruppen-spezifisch dargestellt - Drop-out beschrieben, Consort-Diagramm - Statistische Methoden beschrieben - Definitionen beschrieben (HFpEF)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	- 2 Wochen Wash-out - Crossover 7,5 mg Ivabradin vs. Placebo, 2 Wochen lang - Assessment (CPEX, Echo, Cardiac MRI) - zusätzlich: Vergleich mit 34 Patienten mit asymptomatischer Hypertension primärer Endpunkt: Belastungsfähigkeit (VO₂ peak) sekundäre Endpunkte: Doppler-Echo, BNP, QoL	<i>Kommentar: kleine Population</i>	- Angewendetes QoL-Messinstrument genannt - Per-Protocol-Analyse (nicht ITT) - Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben
Abdel-Salam Z. I(f) current inhibitor ivabradine in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Impact on the exercise tolerance and quality of life. Cardiol J 2015;22(2):227-32.	randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-arm trial Population: n = 43 Einschluss: dilated cardiomyopathy with no apparent cause, LVEF < 40%, NYHA ≥ II, HR ≥ 70 bpm, symptomatic for at least 4 weeks, unter Standardtherapie Ausschluss: KHK (=Myokardinfarkt, Revaskularisierung, Koronarangiographie); Vorhofflimmern, CRT u. a. Studienzeitraum: July 2011 - March 2012 Ort: Ain Shams University, Abbassia, Cairo, Egypt Intervention: 7,5 mg Ivabradin bid oder Placebo Follow-up: 3 Monate +O12 Endpunkte: exercise tolerance, quality of life Assessment: Symptom-limited exercise tolerance test, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	Baseline-Patientencharakteristika: - Alter: 50.8 ± 14.5 Jahre - ausgewogenes Geschlechterverhältnis (53,5% Männer) - Carvedilol: mean 31.2% der empfohlenen Zieldosis Effektivität: 80% der Patienten der Interventionsgruppe erhielten 7,5 mg bid Ivabradin (mean: 6,8 mg) Hauptgrund für Dosisreduktion: symptomatische Bradykardie, Phosphene exercise tolerance: p < 0.05 (diverse Werte) QoL: 46.4 ± 7.3 vs. 51.7 ± 6.6, p < 0.05 ->Belastungsfähigkeit und Lebensqualität durch zusätzliche Therapie mit Ivabradin verbessert Sicherheit: nur rudimentär berichtet Symptomatische Bradykardie: 3 (15%) vs. 0 visual symptoms (phosphenes): 1 (5%) vs. 0 <i>Kommentar: junge Patienten, ausgewogenes Geschlechterverhältnis, kleine Population</i>	OCEBM 2 (RCT) Randomisiert; Allocation concealment beschrieben; Details der Verblindung beschrieben; Statistische Methoden beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, vergleichbar zwischen den Gruppen; Drop-out nicht beschrieben (keine?) angewendete Methoden und Definitionen beschrieben; Methoden für Diagnostik (Echo) und Assessment (Belastungsfähigkeit, QoL) ITT-Analyse Interessenkonflikte: keine benannt; Sponsoring: Ain Shams University
Cocco G. Comparison between ivabradine and low-dose digoxin in the therapy of diastolic heart failure with preserved left ventricular systolic function. Clinics and Practice 2013;2.	randomization cross-over design Population: n = 42 Einschluss: stable coronary heart disease and previous revascularization, treatment with MTD of β-blockers, renin-blocking drugs and diuretics: dyspnea class 3 (NYHA) and HFrEF Ausschluss: nicht-ischämische Ätiologie, LVEF < 50%, Schrittmacher, Insulinpflichtiger Diabetes u. a.	Baseline-Patientencharakteristika: - Alter 61.8±4.4 - 20 Männer, 22 Frauen Effektivität: Senkung der NYHA-Klasse (von Baseline 3) auf: 2.6±0.5 (Ivabradin), 2.2±0.4 (Digitoxin) -> Senkung hochsignifikant größer mit Digitoxin (P<0.0001) (gilt auch für Subgruppen: Sinusrhythmus, Vorhofflimmern) NB-proBNP (pg/mL): Senkung hochsignifikant größer mit Digitoxin (P=0.009)	OCEBM 2-3 (RCT mit Qualitätsmängeln) randomisiert, Allocation concealment und Details der Verblindung nicht beschrieben; Endpunkte nicht beschrieben; Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Studienzeitraum: nicht angegeben Ort: Schweiz Intervention: Ivabradine 7.5 mg bid vs. Digoxin low-dose (mostly 0.125 mg/day 6 times per weeks) Follow-up: 3 Monate	Herzfrequenz: Senkung hochsignifikant größer mit Digitoxin (P=0.003) Sicherheit nur rudimentär berichtet: Three patients (7%) reported phosphenes in the first 2 weeks of therapy with ivabradine and 3 patients (7%) reported slight dizziness in the 1st week of therapy with digoxin. <i>Kommentar: kleine, sehr spezielle Population (KHK-Patienten nach Revaskularisierung, HFpEF)</i>	Drop-out beschrieben (keine) Statistische Methoden beschrieben; angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (HFpEF, Echo) ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben z. T. fehlerhafte/lückenhafte Berichterstattung (bei 95% CI fehlen mehrfach die Werte)
Kosmala W. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2013;62(15):1330-8.	prospective, blinded, parallel-group, placebo-controlled trial Intervention: Ivabradin 5 mg bid vs. Placebo Follow-up: 7 Tage Population: n = 61 Einschluss: HFpEF (LVEF $\geq$ 50%), exercise capacity <80%, NYHA II/III u.a. Zeitraum: December 2011 – December 2012 Ort: University Hospital in Wroclaw, Poland; Princess Alexandra Hospital in Brisbane, Australia primärer Endpunkt: exercise capacity (both estimated metabolic equivalents [METs] based on treadmill time and measured VO_2), sekundäre Endpunkte: LV function, Herzfrequenz u. a.	Baseline-Patientencharakteristika: mean age: 67 +/- 8 Jahre Frauen: 23% (Ivabradin) bzw. 27% (Placebo) Effektivität: signifikanter Anstieg der Belastungsfähigkeit unter Ivabradin MET: (1.5 +/- 1.2 vs. 0.4 +/- 1.2, p = 0.001) change in peak VO_2 : (3.0 +/- 3.6 ml/kg/min vs. 0.4 +/- 2.7 ml/kg/min, p = 0.003). Sicherheit: nicht erhoben <i>Kommentar: kleine Population, nur 1 Woche Follow-up</i>	OCEBM 2 (RCT) Randomisiert; Allocation concealment beschrieben; nur Patienten verblindet Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Consort-Diagramm (keine Drop-outs) Statistische Methoden beschrieben; angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (HFpEF, exercise testing) ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben
Iliuta L. Ivabradine Versus Beta-Blockers in Patients with Conduction Abnormalities or Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. Cardiol Ther 2013.	open-label, randomized Intervention: Ivabradine (5 mg bid) vs. metoprolol (100 mg) vs. Metoprolol (50 mg) + Ivabradine (5 mg bid) Studiendesign: - Randomisierung 2 Tage vor Operation - Behandlung: 2 Tage prä- und min. 10 Tage postoperativ Follow-up: 30 Tage nach Operation	Baseline-Patientencharakteristika: mean age 63 $\pm$ 8 Jahre 41% Frauen Effektivität/Sicherheit 30-day mortality, in-hospital AF/arrhythmias: 13.64% (M) vs. 12.85% (M+I) vs. 23.84% (I) In-hospital AF/arrhythmias: 9.66% (M) vs. 8.94% (M+I) vs. 19.77% (I) In-hospital 3 degree AV block/need for pacing: 12.50% (M) vs. 6.15% (M+I) vs. 2.91% (I)	OCEBM 2 (RCT) Randomisiert; Allocation concealment nicht beschrieben keine Details der Verblindung beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen; Drop-out nicht berichtet (keine Drop-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Population: n = 527 Einschluss: conduction abnormalities or LV systolic dysfunction or both, Herz-Op (Bypass u. a.), Sinusrhythmus Ausschluss: AV Block 3. Grades, Herzfrequenz <50 bpm, NYHA IV u. a. Zeitraum: January 1, 2006 – December 31, 2010 Ort: University of Medicine and Pharmacy, Bukarest, Rumänien Endpunkte: 30-day mortality, in-hospital atrial fibrillation (AF), in-hospital three-degree atrioventricular block and need for pacing, inhospital worsening heart failure u. a.	In-hospital HF worsening: 7.95% (M) vs. 4.47% (M+I) vs. 2.33% (I) QoL: verbessert in Kombinationsgruppe aufgrund kürzerer postoperativer Immobilisierung, kürzerem Klinikaufenthalt, weniger Arrhythmien <i>Kommentar: größte identifizierte (publizierte) Nicht-Industrie-Studie zu Ivabradin; Direktvergleich vs. Betablocker; spezielle Population (nach kard. Operation), nur 30 Tage Follow-up</i>	outs?) Statistische Methoden beschrieben; angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (Laborparameter, QoL) ITT-Analyse: unklar Funding: keines Interessenkonflikte: keine
Volterrani M. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011;151(2):218-24.	prospektiv, randomised, open, blinded endpoint study Intervention: Carvedilol (bis 25 mg bid) vs. Ivabradin (bis 7,5 mg bid) vs. Carvedilol (bis 12,5 mg bid) + Ivabradin (bis 7,5 mg bid) Follow-up: 3 Monate Population: n = 121 Einschluss: NYHA II/III, kein Betablocker oder Betablocker mit ACE-Hemmer in suboptimaler Dosierung des ACE-Hemmers Ausschluss: Herzfrequenz <50 bpm, Belastungsfähigkeit <100m Walking oder 400 m in 6 Minuten Zeitraum: n. a. Ort: Italien (drei Kliniken) primärer Endpunkt: 6 min Geh-Test, MVO₂ sekundäre Endpunkte: funktionale Parameter, Echo, QoL Follow-up: 3 Monate	Baseline-Patientencharakteristika: mean age: 66,8 +/- 9,5 32% Frauen Effektivität (s. Table 3, S. 6) - 6-min walking: sig. Verbesserung unter Ivabradin und Kombination, nicht unter Carvedilol - peak VO(2), VAT: verbessert unter Ivabradin und Kombination, nicht unter Carvedilol - QoL: verbessert unter Ivabradin und Kombination, nicht unter Carvedilol Verbesserungen jeweils gleich stark unter Ivabradin und Kombination Herzfrequenz: gleich stark reduziert durch Carvedilol und Ivabradin, stärker durch Kombination Sicherheit: nicht berichtet	OCEBM 2 (RCT) Randomisiert; Allocation concealment nicht beschrieben Details der Verblindung nicht beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben Statistische Methoden beschrieben; angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (Belastungstests, QoL-Fragebogen) ITT-Analyse und Per-Protocol Interessenkonflikte/Sponsoring nicht beschrieben
Mansour S. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. Egyptian Heart Journal 2011;2.	randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-arm trial Population: n = 53 Einschluss: dilated cardiomyopathy (DCM), LVEF < 40%, NYHA ≥ II, HR ≥ 70 bpm u. a., unter Stand-	Baseline-Patientencharakteristika: - mean age: 49 ± 13 years - 60% bzw. 61% Männer Effektivität Änderung der Herzfrequenz: 24.0± 13.0 (I) vs. 3.0±7.7 (P), p<0,0001	OCEBM 2 (RCT) Randomisiert; Allocation concealment beschrieben, Details der Verblindung nicht beschrieben; statistische Methoden be-

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	ardmedikation Ausschluss: KHK; Vorhofflimmern, CRT u. a. Studienzeitraum: October 2008 – January 2010 Ort: Ain Shams University, Abbassia, Cairo, Egypt Intervention: 7,5 mg Ivabradin bid oder Placebo Follow-up: 3 Monate Endpunkte: changes in Echo parameters, changes in functional capacity Assessment: Echo, Laborwerte, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	Verbesserung NYHA-Klasse: 12% vs. 12% Verbesserung Belastungsfähigkeit (Minuten): 3.7±4.0 (I) vs. 1.2±2.9 (P), p=0,03 Verbesserung QoL-Score: 12.3± 3.3 (I) vs. 8.7±5.2 (P), v=0,023 Verbesserung LVEF (%): 6.2±8.3 (I) vs. 1.8±6.7 (P), p=0,045 Sicherheit: nicht berichtet <i>Kommentar: kleine Population</i>	schrieben Patientencharakteristika beschrieben, in einigen Parametern abweichend zwischen den Gruppen; Drop-out nicht beschrieben (n = 3) angewendete Methoden und Definitionen beschrieben: Methoden für Diagnostik (Echo) und Assessment (QoL) ITT-Analyse: unklar Interessenkonflikte: keine
Tsutsui H. Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure- A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. Circ J 2016;80(3):668-76.	multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial Intervention: Placebo vs. Ivabradin 2.5 mg BID vs. Ivabradin 5 mg BID; Dosisanpassungen: 1,25-7,5 mg in 2,5 mg-Gruppe; 2,5-7,5 mg in 5 mg-Gruppe, abhängig von Herzfrequenz Follow-up: 2 Wochen Observation, 6 Wochen Therapie mit 2-wöchentlichen Kontrollen, 2 Wochen Nachbeobachtung Population: n = 126 Einschluss: resting HR ≥75 beats/min, Sinusrhythmus, NYHA II/III/IV, Standardtherapie Ausschluss: Myokardinfarkt <2 Monate, Vorhofflimmern/-flattern u.a. Zeitraum: December 2013 – February 2015 Ort: 73 Zentren in Japan primärer Endpunkt: reduction in resting HR at 6 weeks from baseline sekundäre Endpunkte: NYHA, LVEF, BNP, NT-proBNP, Sicherheit	Baseline-Patientencharakteristika: mean age 59.0±13.1 Jahre 86% Männer Tatsächliche Dosierung: 7,5 mg Ivabradin: 73.8% (2.5-mg Gruppe) bzw. 84.6% (5-mg Gruppe) Effektivität: reduction in resting HR: 16.6±8.1 bpm (2.5-mg) vs. 16.4±9.6 bpm (5-mg) vs. 1.7±8.7 bpm (Placebo) increase in LVEF: 5.4±7.0% (.5-mg) vs. 6.4±9.9% (5-mg) vs. 2.5±6.0% (Placebo) NYHA unverändert Sicherheit: AEs: 54,8% (2,5mg) vs. 64,3% (5 mg) vs. 29,3% (Placebo) Phosphene: 9,5% vs. 21,4% vs. 2,4% Bradykardie: nicht berichtet	OCEBM 2 (RCT) randomisiert, Allocation concealment nicht beschrieben; Details der Verblindung beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Consort-Diagramm Statistische Methoden beschrieben ITT-Analyse: nein Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben

Subanalysen BEAUTIFUL

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Ceconi C. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. Int J Cardiol 2011;146(3):408-14.	Fragestellung: Effekt der Herzfrequenz-Reduktion auf LV-Remodeling Endpunkte: - primärer Endpunkt: Veränderung des LV endsystolischen Volumenindex (LVESVI) von Monat 3–12 - sekundäre Endpunkte: Effekt auf LVESVI, Serumkonzentration von NT-proBNP Diagnostische Methoden: 2D-Echo Baseline, nach 3 und 12 Monaten Population: n = 525, davon auswertbar 426 Ergebnisse: Veränderung LVESVI: -1,48 (+/- 13,00 ml/m²) vs. 1,85 (+/- 10,54 ml/m²); p=0,018 Veränderung LVEF: +2,00 (+/- 7,02%) vs. +0,01 (+/- 6,20%); p=0,009 Reduktion des LVESVI assoziiert mit Stärke der Herzfrequenzsenkung keine Unterschiede bei anderen Echo-Parameter; keine Unterschiede bei NT-proBNP-Serumkonzentrationen
Fox K. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009;30(19):2337-45.	Fragestellung: Post-hoc-Analyse bei Patienten mit einschränkender Angina pectoris Population: n = 1507 (13,8% der BEAUTIFUL-Patienten: 734 Ivabradin, 773 Placebo), davon 712 mit Herzfrequenz ≥ 70 bpm (349 vs. 363) Einschluss: Patienten mit leichter oder deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität aufgrund von Angina pectoris Ausschluss: siehe BEAUTIFUL (z. B. NYHA IV) Effektivität: ITT-Population: primärer (Komposit-)Endpunkt: 12% vs. 15,5%, HR 0.76 (0.58–1.00), p=0.05 Hospitalisierung aufgrund Myokardinfarkts: 3,8% vs. 6,5%, HR 0.58 (0.37–0.92), p=0.021 ->hier deutlicherer Effekt als bei körperlich nicht eingeschränkten Patienten alle anderen Endpunkte n.s., zumeist (aber nicht immer) stärkere Effekte als bei körperlich nicht eingeschränkten Patienten Subgruppe mit Herzfrequenz ≥ 70 bpm primärer (Komposit-)Endpunkt: 12,3% vs. 17,9%, HR 0.69 (0.47–1.01), p=0.06 Hospitalisierung aufgrund Myokardinfarkts: 1,7% vs. 6,3%, HR 0.27 (0.11–0.66), p=0.002 Revaskularisierung: 2,0% vs. 5,0%, HR 0.41 (0.17–0.99), p=0.04 <i>Kommentar: Selektion der Patienten unklar: "Patients were questioned at the inclusion visit regarding the presence of symptoms limiting activity, and whether they were related to anginal pain or due to the presence of HF (fatigue, palpitations, or dyspnoea)."</i>
Fox K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial.	Fragestellung: Subanalyse der Placebo-Gruppe aus BEAUTIFUL, um die Korrelation von Herzfrequenz und CV-Outcomes zu zeigen Population: Herzfrequenz ≥ 70 bpm (n = 2693) vs. <70 bpm (n = 2745 patients) Effektivität (Herzfrequenz ≥ 70 bpm vs. <70 bpm): CV-Tod (8%): HR 1,34 (1,10–1,63) P=0,0041 Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (7,9%): HR 1,53 (1,25–1,88) p<0,0001; Hospitalisierung aufgrund Myokardinfarkt (4,2%): HR 1,46 (1,11–1,91)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Lancet 2008;372(9641):817-21.	P=0,0066; Revaskularisierung (3,4%): HR 1,38 (1,02–1,86) p=0,037

Subanalysen SHIFT

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Bohm M. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010;376(9744):886-94.	Fragestellung: Zusammenhang zwischen Baseline-Herzfrequenz und CV-Risiko anhand der Placebo-Gruppe (siehe auch Ref-ID 24994: Herzfrequenz und Outcomes in Ivabradin-Gruppe) Population: Ivabradin (n = 3241) vs. Placebo (n = 3264) nach Baseline-Herzfrequenz in Quintilen eingeteilt primärer (Komposit-)Endpunkt: CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz Outcome Placebo-Gruppe (höchste Herzfrequenz ≥ 87 bpm] vs. niedrigste Herzfrequenz [70 to < 72 bpm]): primärer Komposit-Endpunkt: h: HR 2.34, (1.84-2.98), p<0.0001 ->Risiko pro bpm um 3% erhöht und um 16% pro 5 bpm
Bohm M. Effect of Visit-to-Visit Variation of Heart Rate and Systolic Blood Pressure on Outcomes in Chronic Systolic Heart Failure: Results From the Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) Trial. J Am Heart Assoc 2016;5(2).	Fragestellung: Post-hoc-Analyse zum Zusammenhang der Variation von Ruheherzfrequenz und niedrigem systolischem Blutdruck mit dem Herzinsuffizienz-Risiko erhobene Parameter: Herzfrequenz, mittlerer systolischer Blutdruck, sowie Variabilitäts-Koeffizient [CV] von beidem (Visit-to-visit-variation) Ergebnisse bezüglich Baseline: hohe Herzfrequenz, niedriger systolischer Blutdruck -> verbunden mit erhöhtem Risiko für primären Komposit-Endpunkt, all-cause Mortalität und HI-Hospitalisierung Ergebnisse bezüglich des primärem Komposit-Endpunkts: - Herzfrequenz, oberste vs. unterste Tertile: 38.8% vs 16.4%; P<0.001) - Herzfrequenz-Variation: höchstes Risiko in niedrigster Tertile (geringste Variation) - niedrigster systolischer Blutdruck, niedrigste Variation des syst. Blutdrucks -> höchstes Risiko Effekte von Ivabradin: Reduktion Herzfrequenz, Erhöhung deren Variabilität leichte Erhöhung des systolischen Blutdruck und dessen Variabilität
Bohm M. Non-adherence to ivabradine and placebo and outcomes in chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail 2016.	Fragestellung/Population: Nicht-Adhärenz (n = 1287) vs. Adhärenz (n = 5204) Endpunkte: CV-Outcomes Ergebnisse: Nicht-Adhärenz assoziiert mit CV-Mortalität und HI-Hospitalisierung (Komposit-Endpunkt) : HR 3.47, 95% confidence interval 2.91-4.13, P < 0.0001); andere Endpunkte n.s. keine Wechselwirkung zw. Ivabradin und Placebo (P for interaction 0.54)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	Patienten nach Hospitalisierung eher nicht-adhären ->Nicht-adhären Patienten haben ein erhöhtes CV-Risiko, <i>unabhängig</i> von der Art der Behandlung <i>Kommentar: Volltext noch nicht bestellbar, Ergebnisse aus Abstract</i>
Bocchi EA. Effect of Combining Ivabradine and beta-Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. Cardiology 2015;131(4):218-24.	Fragestellung: Analyse nach Art der Betablocker: 2,596 carvedilol, 1,483 bisoprolol, 1,424 metoprolol, 197 nebivolol - Carvedilol-spezifische Analyse: Einfluss der Dosierung auf Outcome keine Effektivitäts-Unterschiede zwischen den verschiedenen Betablockern: HR (für Risikoreduktion primärer Endpunkt) 0.75–0.89; p for interaction = 0.86 tatsächliche Dosierung von Carvedilol (<i>Zieldosis: 50 mg/Tag</i>) - 417 (16%) 6.25 mg/Tag - 626 (24%) 12.5 mg/Tag - 587 (23%) 25 mg/Tag - 676 (26%) 50 mg/Tag - 290 (11%) andere Dosierung Einfluss der Dosierung auf primären Endpunkt (Carvedilol+Ivabradine vs. Carvedilol+Placebo): - carvedilol 6.25 mg/day, 67 (29.1%) vs. 69 (36.9%) events - carvedilol 12.5 mg/day, 67 (22.3%) vs. 85 (26.2%) events - carvedilol 25 mg/day, 63 (20.4%) vs. 57 (20.5%) events - carvedilol 50 mg/day, 48 (14.2%) vs. 65 (19.2%) events formale statistische Analysen aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen in den Dosierungsgruppen nicht durchgeführt <i>Kommentar: Aussagekraft bezüglich der Betablocker-Dosierung aufgrund geringer Anzahl von Events in Dosierungsgruppen fraglich</i>
Rogers JK. Effect of ivabradine on numbers needed to treat for the prevention of recurrent hospitalizations in heart failure patients. Curr Med Res Opin 2015;31(10):1903-9.	Fragestellung: Subanalyse zur Ermittlung der NNT für Hospitalisierung univariate Cox proportional-hazards model Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz in SHIFT: 16% (Ivabradin) vs. 21% (Placebo) - Verhinderung der <i>ersten</i> Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz: NNT 27 (HR 0.75, P < 0.0001) (27 Patienten müssen 1 Jahr mit Ivabradin behandelt werden, um eine erste Hospitalisierung zu verhindern) - all-cause Hospitalisierung: NNT 37 (HR 0,89, P=0,0036) - jährliche Inzidenz <i>wiederholter</i> Re-Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz : NNT 14 Patientenjahre, um 1 Event zu verhindern (RR 0.71, P<0,0001) - all-cause Hospitalisierung: NNT 10 (RR 0,83, P<0,0001)
Komajda M. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. Eur J Heart Fail 2015;17(12):1294-301.	Fragestellung: Subanalyse zur Effektivität und Sicherheit von Ivabradin bei Diabetikern N=1979 (von 6505 in SHIFT, =30%), davon 32% Insulin-pflichtig Patientencharakteristika: Patienten mit Diabetes im Vergleich zur Gesamtpopulation: älter, höherer BMI, schlechtere Nierenfunktion, höhere NYHA-Klasse Outcome generell:

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	Diabetes signifikant assoziiert mit schlechteren Outcomes - prim. Komposit-Endpunkt $p=0,001$ = 18% Risikoerhöhung; Patienten unter Insulin-Therapie 43% Risikoerhöhung - HI-Hospitalisierung: alle Diabetiker 28% Risikoerhöhung, bei Insulinpflichtigen 73% ($p<0,001$) - HI-Mortalität: alle Diabetiker n.s., bei Insulinpflichtigen Risikoerhöhung 85% ($p<0,001$) - all-cause Mortalität: alle Diabetiker n.s., bei Insulinpflichtigen Risikoerhöhung 24% ($p=0,031$) Effektivität Ivabradin: nicht unterschiedlich bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern Sicherheit: Diabetiker häufiger mit AEs/SAEs als Nicht-Diabetiker (auch unter Placebo): AEs 78% vs. 74%, $P < 0,001$, SAEs 51% vs. 44%, $p<0,001$ Sicherheit Ivabradin: keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern
Bohm M. Twenty-four-hour heart rate lowering with ivabradine in chronic heart failure: insights from the SHIFT Holter substudy. Eur J Heart Fail 2015;17(5):518-26.	Holter-Substudie Fragestellung: Tageszeitabhängige Herzfrequenz (24-h Holter Monitoring) Follow-up, Population: Baseline und nach 8 Monaten bei 298 Ivabradin- und 304 Placebo-Patienten Herzfrequenz gleich bei allen Messungen (24 h, Tageszeit, Schlafmessung) min 1 Bradykardie (<40bmp) nach 8 Monaten: 21,3% (Ivabradin) vs. 8,5% (Placebo), $p<0,001$
Komajda M. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. Eur J Heart Fail 2014;16(7):810-6.	Fragestellung: Post-hoc-Analyse unter Einteilung der SHIFT-Population nach Baseline systolischem Blutdruck: 2110 <115 mmHg, 1968 $115 \leq$ SBP bis <130 mmHg 2427 ≥ 130 mmHg Patientencharakteristika: Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck: eher jünger, niedrigere LVEF, seltener mit Betablocker-Therapie Effektivität Ivabradin: in allen drei Gruppen vergleichbar (primärer Komposit-Endpunkt: P interaction = 0.68) Sicherheit Ivabradin: keine Unterschiede
Borer JS. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol 2014;113(3):497-503.	Fragestellung: Post-hoc-Analyse bei SHIFT-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (definiert als LVEF $\leq 20\%$ oder NYHA IV) Population: $n = 712$ (von 6505 in SHIFT) Outcome allgemein: schlechter als in Gesamtpopulation primärer Komposit-Endpunkt: 42% vs. 27%, $p<0,001$ Effektivität Ivabradin: keine Unterschiede nach Schweregrad Verbesserung der NYHA-Klasse: 38% (Ivabradine) vs. 29% ($n = 104$) ($p = 0.009$) Sicherheit: keine Unterschiede
Voors AA. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from	Fragestellung: Post-hoc-Analyse zur Wirkung von Ivabradin bei Patienten mit und ohne Nierenfunktionsstörung und Wirkung auf Nierenfunktion Population: 6160 von 6505 in SHIFT

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
SHIFT. Eur J Heart Fail 2014;16(4):426-34.	eGFR <60 mL/min (n = 1579) eGFR ≥60 mL/min (n = 4581) Patientencharakteristika: Patienten mit Nierenfunktionsstörung: älter, mehr Frauen, mehr ischämische Ätiologie/KHK Outcome allgemein: Verschlechterung der Nierenfunktion bei 17% der Patienten, kein Unterschied zwischen Ivabradin und Placebo Effektivität Ivabradin: primärer Komposit-Endpunkt bei eGFR <60 mL/min: HR 0.82 (0.68–0.97), P = 0.023 zum Vergleich: ITT-Population HR 0.81 (0.71–0.91), P < 0.001 (P for interaction = 0.89). andere Endpunkte: Signifikanz weniger stark ausgeprägt oder keine Unterschiede Sicherheit: generell häufiger AEs, aber für Ivabradin keine Unterschiede
Tavazzi L. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. Int J Cardiol 2013;170(2):182-8.	Fragestellung: Subanalyse zu Patienten mit COPD n = 730 (von 6505 in SHIFT) Patientencharakteristika: COPD-Patienten eher älter, deutlich seltener unter Betablocker-Therapie (69% vs. 92% bei Patienten ohne COPD) Outcome insgesamt schlechter als bei Patienten ohne COPD Effektivität Ivabradin: nicht sig. verschieden von Patienten ohne COPD Sicherheit: mehr AEs bei COPD-Patienten, aber nicht unterschiedlich in den beiden Therapiegruppen
Tavazzi L. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. Eur J Heart Fail 2013;15(11):1296-303.	Fragestellung: Subanalyse nach Alter Population: Einteilung in 4 Altersgruppen: <53 Jahre (n = 1522) 53–<60 Jahre (n = 1521) 60–<69 Jahre (n = 1750) ≥69 Jahre (n = 1712) Outcome insgesamt: Prognose verschlechtert sich mit dem Alter erreichte Dosierung von Ivabradine sinkt mit dem Alter Effektivität primärer Komposit-Endpunkt (Ivabradin vs. Placebo): <53 Jahre: 17% vs. 26%, HR 0.62 (0.50–0.78), p<0,001 53–<60 Jahre: 23% vs. 25%, HR 0.82 (0.67–1.01), p=0,064 60–<69 Jahre: 27% vs. 28%, HR 0.96 (0.80–1.14), p=0,621 ≥69 Jahre: 30% vs. 35%, HR 0.84 (0.71–0.99), p=0,035 [zum Vergleich ITT: 24% vs. 29%, HR 0,82 (95% CI 0,75-0,90), p<0,0001] ähnliches Bild für andere Endpunkte: die jüngsten und die ältesten Patienten profitieren am meisten

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	Sicherheit: AEs und SAEs nehmen generell mit dem Alter zu, aber keine wesentlichen therapiebedingten Unterschiede
Bohm M. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013;102(1):11-22.	Fragestellung: Subanalyse nach Baseline-Herzfrequenz in der Ivabradin-Gruppe (siehe auch Ref-ID 24994: Herzfrequenz und Outcomes in Placebo-Gruppe) Population: <75 bpm (n = 2,351, davon 1188 in Ivabradin-Gruppe) ≥ 75 bpm (n = 4,150, davon 2052 in Ivabradin-Gruppe) Effektivität Ivabradin: ≥75 bpm Gruppe: - primärer Komposit-Endpunkt: HR 0.76 (0.68–0.85), P<0.0001 - weitere Mortalitäts- und Hospitalisierungsendpunkte signifikant verbessert <75 bpm Gruppe: - keine sig. Effekte Sicherheit: keine Unterschiede zwischen den Gruppen
Reil JC. Impact of left bundle branch block on heart rate and its relationship to treatment with ivabradine in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(9):1044-52.	Fragestellung: Subanalyse zum Einfluss von Linksschenkelblock (LBBB) auf Outcomes Population: Patienten mit LBBB: n = 912 Patienten ohne LBBB: n = 5593 Outcome allgemein: bei Patienten mit LBBB signifikant schlechter, unabhängig von der Herzfrequenz Ivabradin: - primärer Komposit-Endpunkt LBBB: nicht signifikant 37,5% vs. 39,3%, HR 0,92 (0,75-1,13), p=0,430 nicht-LBBB: 22,3% vs. 27,0%, HR 0,80(0,72-0,88), p<0,001 [zum Vergleich ITT: 24% vs. 29%, HR 0,82 (95% CI 0,75-0,90), p<0,0001] aber: statistisch keine Interaktion zwischen Behandlungseffekt berechnet (p für Interaktion =0,223) - andere Endpunkte bei LBBB alle n.s. Sicherheit: - asymptomatische Bradykardie und Vorhofflimmern generell häufiger bei LBBB, aber nicht Ivabradin-bedingt
Komajda M. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(1):79-84.	Fragestellung: Subanalyse zum Einfluss von Mineralokortikoid-Behandlung auf Outcomes Population: MRA n = 3922 ; ohne MRA n = 2583 Patientencharakteristika: MRA-Patienten jünger, höhere NYHA-Klasse, seltener KHK und Bluthochdruck

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	Outcome allgemein: Risiko für primären Komposit-Endpunkt mit MRA um 40% erhöht gegenüber Nicht-MRA Ivabradin: MRA-Status ohne Einfluss auf Effektivität und Sicherheit
Reil JC. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2013;62(21):1977-85.	Fragestellung: Subanalyse zum Zusammenhang von Herzfrequenz und Nachlast Population: n = 275 (Echo-Substudie) von 6505 in SHIFT erhobene Parameter: - arterial elastance (Ea) - total arterial compliance (TAC) - end-systolic elastance (Ees) - stroke volume (SV) Follow-up: 8 Monate Ergebnisse Ivabradin-Gruppe Veränderung gegenüber Baseline vs. Placebo: - Ea ($p < 0.0001$) - TAC ($p = 0.004$) - Ees (Kontraktilität) unverändert - SV ($p < 0.0001$)
Borer JS. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J 2012;33(22):2813-20.	Fragestellung: Subanalyse zu Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz-Verschlechterung Ergebnisse Ivabradin-Gruppe: HF Hospitalisierung: RR, 0.75 (0.65–0.87), $p=0.0002$ (22.9 Monate Follow-up) Risiko für 2. zusätzliche HF-Hospitalisierung: HR 0.66 (0.55–0.79), $P < 0.001$ Risiko für 3. zusätzliche HF-Hospitalisierung: HR: 0.71 (0.54–0.93), $p = 0.012$
Swedberg K. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol 2012;59(22):1938-45.	Fragestellung: Subanalyse nach Einfluss der Betablocker-Dosierung Population: 6398 aus SHIFT, eingeteilt Betablocker-Dosis (ESC-Zieldosis) - kein Betablocker (n = 685) < 25% (n = 908) 25% - <50% (n = 1624) 50% - <100% (n = 1693) ≥ 100% (n = 1488) Effektivität Ivabradin vs. Placebo: primärer Komposit-Endpunkt: Effekt sinkt mit höherer Betablocker-Dosierung: - kein Betablocker: HR 0,71, $p=0,012$ <25%: HR 0,74, $p=0,007$ 25% - <50%: HR 0,81, $p=0,029$ 50% - < 100%: HR 0,88, $p=0,193$ ≥ 100%: HR 0,99, $p=0,913$ aber: Interaktion nicht statistisch belegt ($p = 0.35$)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Tardif JC. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. Eur Heart J 2011;32(20):2507-15.	Fragestellung: Subanalyse zum LV-Remodeling (Echo-Substudie) Population: n = 411 (follow-up: 8 Monate) Endpunkte: primär: LV end-systolic volume index (LVESVI), sekundär: LV end-diastolic volume index (LVESDI), LVEF Effektivität Ivabradin vs. Placebo: LVESVI: 27.0+ 16.3 vs. 20.9+17.1 mL/m²; P< 0.001 LVESDI: 27.9 +18.9 vs. 21.8 +19.0 mL/m², p = 0.002 LVEF +2.4 + 7.7 vs. 20.1 + 8.0%, P < 0.001
Ekman I. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011;32(19):2395-404.	Population: 1944 Patienten (SHIFT gesamt: 6558) Endpunkt: HQoL (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ranges from 0 to 100 - overall summary score (OSS): mean of physical limitation, total symptom, quality of life, and social limitation scores - clinical summary score (CSS): mean of the physical limitation and the total symptom domain scores Follow-up: 4, 12, and 24 months, last post-baseline visit Baseline-Patientencharakteristika: 60,7 Jahre 58% NYHA II, 41% NYHA III, 1,2% NYHA IV (im Vergleich zur Gesamtpopulation etwas mehr frühere Stadien) Baseline-OSS: deutliche Abhängigkeit von NYHA-Klasse (p<0,0001) Effektivität: Senkung der Herzfrequenz (durch Ivabradin) mit Verbesserung der Lebensqualität (OSS) assoziiert Änderung des CSS nach 12 Monaten: +5,0 (Ivabradin) vs. +3,3 (Placebo); p=0,018 Änderung des OSS nach 12 Monaten: +6,7 (Ivabradin) vs. +4,3 (Placebo); p<0,001 ->absolute Verbesserung des CSS um 1,8 von 100 Punkten, des OSS um 2,4 von 100 Punkten
Bohm M. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). Am J Cardiol 2015;116(12):1890-7.	Fragestellung: Subanalyse zum Einfluss von Komorbiditäten Komorbiditäten: COPD, Diabetes, Anämie, Schlaganfall, Nierenfunktionsstörung, Myokardinfarkt, Hypertension, pAVK Population: eingeteilt nach Anzahl der Komorbiditäten Outcome allgemein: Anzahl der Komorbiditäten war assoziiert mit Outcomes Effektivität Ivabradin: keine Interaktion zu Ivabradin-Effekten

Anhang 2.3 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Spironolacton bei HFpEF“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.4

Aggregierte Evidenz

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Pandey A. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Am Heart Assoc 2015;4(10):e002137.	Systematischer Review und Metaanalyse, nur RCT eingeschlossen Suchzeitraum: nicht angegeben (vermutlich bis Ende 2014/Anfang 2015) Population: symptomatische HFpEF oder Bluthochdruck (LVH) ohne symptomatische HF ("asymptomatische diastolische Dysfunktion" DD) Einschlusskriterien: LVEF >45% Interventionen: MRA Vergleichsgruppen: Placebo oder ACE-Hemmer oder "Usual care" Endpunkte primär: Veränderung E/e' sekundär: Veränderung Dezelerationszeit DT, Veränderung E/A, Laborwerte (PIIINP, PICP ...) u.a. Body of Evidence :11 RCTs (5 zu symptomatischer HFpEF, 5 zu asymptomatischer LV diastol. Dysfunktion [LVDD] und/oder LVH), 942 Patienten Herkunft der Patienten nicht angegeben	Heterogenität: Studien sehr heterogen bezüglich Population (20 bis 422; dabei 9/11 Studien < 100 Patienten, d.h. <50 Patienten in Interventionsgruppe), Medikation (8x Spironolacton, 2x Eplerenon, 1x Canerenon), Vergleichsgruppen, Patientencharakteristika (HFpEF oder Hypertension ohne klinische HF), mittleres Alter (53 bis 80), Frauenanteil (7% bis 100%) teils auch in Metaanalysen sehr hohes I² Effektivität: Veränderung E/e' - HFpEF-Patienten (n = 558): MD -1,85 (-2,24, -1,46) [I²=0%] - Pat. mit asympt. diastol. Dysfunktion (n = 192): MD -0,96 (-1,77, -0,15) [I²=0%] weitere durch MRA sig. veränderte Endpunkte: - PIIINP (beide Patientengruppen) - PICP (nur Patienten mit asympt. DD) - systol. Blutdruck (nur Pat. asympt. DD) - diastol. Blutdruck (nur Pat. mit asympt. DD) andere Endpunkte: alle n. s. (darunter auch 6-min Gehtest), zudem teils hohe Heterogenität Sicherheit Serumkalium-Spiegel sig. erhöht in beiden Patientengruppen <i>Kommentar: vor der Publikation von TOPCAT durchgeführt</i>	OCEBM: 1 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen) AMSTAR: 6/11 ca-y-y-y-n-y-n-y-y-n Metaanalysen trotz hoher Heterogenität durchgeführt viele sehr kleine Studien, daher Ergebnisse für HFpEF im Wesentlichen durch 1 große Studie getriggert: Aldo-DHF 2013 keine Ergebnisse zu klinischen Endpunkten
Chen Y. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Med 2015;13:10.	Metaanalyse, nur RCT eingeschlossen Suchzeitraum: Jan 2000-Jun 2014 Population: HFpEF: LVEFs ≥40%, including those with symptomatic or asymptomatic HF; myocardial infarction with PEF (MI-PEF) Einschlusskriterien: min 6 Mon. Follow-up; klinische Outcomes berichtet Interventionen: MRA	Heterogenität: Studien sehr heterogen bezüglich Population (28 bis 3445; dabei 7/9 Studien zu HFpEF < 100 Patienten, d.h. <50 Patienten in Interventionsgruppe), Medikation (6x Spironolacton, 2x Eplerenon, 1x Canerenon), Vergleichsgruppen und Patientencharakteristika (HFpEF oder Hypertension ohne klinische HF), mittleres Alter (ca. 61 bis ca. 80), Frauenanteil (5% bis 100%), Follow-up (4 Mon. bis 39,6 Mon.), LVEF <45 oder <50%; teils auch in Metaanalysen sehr hohes I² Effektivität (ausgewählte, nur HFpEF-Patienten): Mortalität (9 Studien, n = 4047): absolute Risikoreduktion (RD) -0,00 (-0,01, 0,01) HF-Hospitalisierung (2 Studien, n = 3539): relatives Risiko (RR) 0,84 (0,71, 1,00)	OCEBM: 1-2 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen) AMSTAR: 7/11 ca-y-y-y-n-y-y-n-y-y-n Metaanalysen teilweise trotz hoher Heterogenität durchgeführt; zu klinischen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Vergleichsgruppen: Placebo oder ACE-Hemmer oder "Standardtherapie" Endpunkte - all-cause mortality, hospitalization due to HF - Echo-Parameter (E/e', E/A, DT, IVRT) - LVEF, LVEDVI, LAVI, LVMI - BNP, PIIINP - QoL, 6-min walking distance Body of Evidence : 14 RCT (HFpEF: 9; MI-PEF: 5); Patienten: n = 6428 Herkunft der Patienten: international (Amerika, Australien, Europa)	Änderung E/e' (4 Studien): WMD -1,82 (-2,23, -1,42) weitere sig. Endpunkte: Änderung von LVEF, LVEDD, PIIINP; QoL Sicherheit (kein Forest plot, gemeinsame Auswertung HFpEF und MI-PEF) - Hyperkaliämie ($>5,5$ mmol/L): 12,15% vs. 6,16% ($p<0,001$) - Renal failure: 1,91% vs. 0,37% - Gynäkomastie: 2,81% vs. 0,30%	Endpunkten aber ohne Heterogenität; Metaanalysen zu einigen Endpunkten mit nur 2 eingeschlossenen Studien viele sehr kleine Studien, daher Ergebnisse für HFpEF im Wesentlichen durch 2 große Studien getriggert: Aldo-DHF 2013 und TOPCAT 2014

RCT

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Pitt B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. The New England journal of medicine 2014;15.	TOPCAT: RCT, double-blind Intervention/Studiendesign: 45 mg Spironolacton (Startdosis 15 mg) vs. Placebo (ohne Background-Medikation) Randomisierung stratifiziert nach Einschlusskriterien (Hospitalisierung oder BNP-Werte) Population: n = 3445, davon 71,5% aufgrund Hospitalisierung, 28,5% aufgrund BNP-Werten Einschlusskriterien: symptomatic heart failure LVEF $\geq 45\%$, ≥ 50 Jahre, Serum Kaliumspiegel $< 5,0$ mmol/l; UND - entweder HF-Hospitalisierung <12 Monate vor Randomisierung - oder BNP ≥ 100pg/ml bzw. pro-BNP ≥ 360 pg/ml <60 Tage vor Randomisierung Ausschlusskriterien: Lebenserwartung <3 Jahre, GFR <30 ml/min oder Serumkreatinin $\geq 2,5$ mg/dl u. a. primärer Komposit-Endpunkt: CV-Mortalität, Herz-	Baseline-Patientencharakteristika medianes Alter 68,7 (≥ 75 Jahre: 28,7 vs. 26,3%), 52% Frauen LVEF median 56% (51-61) v. a. NYHA II (ca. 64%) und NYHA III (ca. 33%) Serumkreatinin 4,3 mmol/L (4,0-4,6) GFR ca. 65 ml/min/1.73 m² (ca. 53-79) follow-up: mean 3.3 years Mittlere Spironolacton-Dosis: 25 mg/Tag Effektivität primärer Komposit-Endpunkt: 18,6% vs. 20,4%; HR 0,98 (0,77-1,04), $p=0,14$ HF-Hospitalisierung: 12,0% vs. 14,2%, HR 0,83 (0,69-0,99), $p=0,04$ CV-Tod, Herzstillstand, Mortalität, Hospitalisierung, Myokardinfarkt, Schlaganfall: n.s. Subgruppenanalysen: nur Einschlussart (Hospitalisierung vs. BNP) assoziiert mit Outcome Diskrepanzen zwischen Ergebnissen der amerikanischen und osteuropäischen Studienzentren Sicherheit Hyperkaliämie: 18,7 vs. 9,1%	OCEBM 2 (RCT) - permutierte Block-Randomisierung - allocation concealment nicht beschrieben - Details der Verblindung nicht beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen - Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm (Supplement) - Fallzahlberechnung beschrieben - statistische Methoden beschrieben - Definition HFpEF: LVEF $\geq 45\%$

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	stillstand, HF-Hospitalisierung sekundäre Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierung, Hyperkaliämie, erhöhte Serumkreatinin-Werte u. a. Studienzeitraum: August 10, 2006, to January 31, 2012 Ort: multicenter (233 sites in 6 countries: 1151 USA, 326 Kanada, 167 Brasilien, 123 Argentinien, 1066 Russland, 612 Georgien) - 22 prespecified subgroup analyses	doubling of the serum creatinine level to a value above the upper limit of the normal range: 10.2% vs. 7.0%	- relevante Outcomes beschrieben - ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: National Heart, Lung, and Blood Institute
Edelmann F. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA 2013;309(8):781-91.	Aldo-DHF: RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert Intervention: 25 mg Spironolacton/Tag vs. Placebo Follow-up: 12 Monate Population: n = 422 Einschlusskriterien: NYHA II/III, LVEF $\leq$ 50%, diastolische Dysfunktion (Grad $\geq$ 1) oder Vorhofflimmern, Alter $\geq$ 50 Jahre, maximum exercise capacity (peak V02) $\leq$ 25 mL/kg/min Ausschlusskriterien: jemals dokumentierte LVEF $\leq$ 40%, sig. KHK, unbehandelte Koronarstenose, MI oder Bypass-Op $\leq$ 3 Monate, eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m² primäre Endpunkte: diastolische Funktion (E/e'), maximale Belastungsfähigkeit (peak V02) sekundäre Endpunkte: weitere Echo-Parameter, Serummarker, Belastungsparameter, QoL, Mortalität, Morbidität, Sicherheit Studienzeitraum: März 2007 - April 2012 Ort: Deutschland, Österreich	Baseline-Patientencharakteristika mean age 67 [SD, 8] years; 52% female Effektivität <i>Diastolic function (E/e')</i> - Spironolacton: 12.7 (SD, 3.6) to 12.1 (SD, 3.7) - Placebo: 12.8 (SD, 4.4) to 13.6 (SD, 4.3) with placebo - adj. MD -1.5 (-2.0, -0.9); P $<$.001 <i>Peak VO₂ (mL/min/kg):</i> - Spironolacton: 16.3 (SD, 3.6) to 16.8 (SD, 4.6) - Placebo: 16.4 (SD, 3.5) to 16.9 (SD, 4.4) - keine sig. Unterschiede zwischen Gruppen (P = .81) <i>6-minute walking distance</i> - Spironolacton: -15 m (-27m, -2 m); P = .03 <i>durch Spironolacton sig. verbesserte Echo-Parameter:</i> LVEF, LVEDD, LVMI <i>durch Spironolacton verbesserte klinische Outcome-Parameter:</i> systol. Blutdruck Sicherheit - Serumkalium-Werte durch Spironolacton erhöht: +0.2 mmol/L (+0.1, +0.3), P $<$.001; keine Fälle von schwerer Hyperkaliämie ($>$ 5.5 mmol/L) - GFR unter Spironolacton verringert: -5 mL/min/1.73 m² (- 8, -3 mL/min/1.73 m²); P $<$.001 - Gynäkomastie: 4% vs. $<$ 1%, p = 0.02	OCEBM 2 (RCT) - randomisiert, doppelblind - allocation concealment beschrieben - Details der Verblindung beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen - Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm - Testmethoden beschrieben - Fallzahlberechnung beschrieben - statistische Methoden beschrieben - ITT-Analyse für primäre Endpunkte, für sekundäre Endpunkte abweichende Patientenzahlen (missing data) Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: Uni Göttingen Studiendesign detailliert publiziert: Edelmann et al. Eur J Heart Fail 2010;12(8):874-82.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Chen ZH. Clinical effects of combined treatment by optimal dose of furosemide and spironolactone on diastolic heart failure in elderly patients. Exp Ther Med 2016;11(3):890-4.	RCT, Vergleich Schleifendiuretikum mit MRA-Kombinationen in zwei Dosierungen Intervention/Studiendesign: A furosemide group (20 mg/day, n = 27) vs. B optimal dose group (20 mg/day furosemide+40 mg/day spironolactone, n = 36) vs. C large dose group (40 mg/day furosemide+100 mg/day spironolactone, n = 30) Follow-up: 1 Monat Population: (n = 93) Einschlusskriterien: NYHA I/II, "älter", klinische HF, LVEF >50%, aber auch mit "impaired systolic functions" Ausschlusskriterien: dilatierte Kardiomyopathie, schwere Myokarditis, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung, schwere Arrhythmien u. a. Endpunkte: NYHA, LVEF, LVEDD (left ventricular end diastolic diameter), ventricular wall motion (average systolic myocardial peak velocity (Sm) and early diastolic myocardial peak velocity (Em)), HF-Rehospitalisierung u. a. Studienzeitraum: February, 2013 and February, 2014 Ort: China, Department of Cardiology at the Yichang Central People's Hospital	Baseline-Patientencharakteristika 49 Männer, 44 Frauen; 75,6 +/- 6,6 Jahre (67-83) Effektivität <i>NYHA-Klassen:</i> in allen drei Gruppen gegenüber Baseline sig. verbessert (p<0.05), aber keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen <i>LVEF:</i> verbessert in Gruppe mit optimaler Dosierung (B): (63.8±2.1) vs. (55.7±1.5)%, P=0.036; n.s. in Gruppe A + C <i>LVEDD:</i> verbessert in Gruppe mit optimaler Dosierung (B): (56.9±2.3) vs. (63.4±1.5) mm, P=0.034; n.s. in Gruppe A + C <i>Sm, Em:</i> verbessert in Gruppe mit optimaler Dosierung (B): (Sm p=0.015, Em p=0.018); n.s. in Gruppe A + C <i>Hospitalisierung:</i> am meisten in Gruppe mit optimaler Dosierung verbessert (sehr geringe Fallzahl: n = 5 bis 7) Sicherheit Inzidenz von "electrolyte disorder" am geringsten in Gruppe mit optimaler Dosierung (sehr geringe Fallzahl: n = 3 bis 4) <i>Kommentar:</i> sehr geringe Fallzahlen für einzelne Endpunkte	OCEBM 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) - Randomisierung - allocation concealment nicht beschrieben - nicht verblindet (bzw. nicht beschrieben) - Patientencharakteristika nicht aufgeführt, aber erwähnt, dass ausbalanciert zwischen den Gruppen - Drop-out nicht beschrieben/kein Consort-Diagramm - statistische Methoden beschrieben - Endpunkte: nicht vordefiniert (nicht genannt) - ITT-Analyse? Interessenkonflikte/Sponsoring nicht beschrieben Publikation erfüllt nicht aktuelle Standards der Berichterstattung von RCTs

Subanalysen TOPCAT

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Hamo CE. Baseline distribution of participants with depression and impaired quality of life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial. Circ Heart Fail 2015;8(2):268-77.	Fragestellung: Zusammenhang zwischen QoL und Depression: "We think that by identifying the features commonly associated with poor QOL and depression, we will be able to further illuminate the role these factors play in HFpEF and ultimately, identify how improving QOL and depression can affect symptom severity and potentially overall prognosis in this disorder." Fragebögen/Population: (von 3445 in TOPCAT) - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (n = 3400)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	- European QOL 5D Visual Analog Scale (n = 3395) - Patient Health Questionnaire-9 (n = 1431) Ergebnisse: <i>sig. mit besserer QoL assoziierte Faktoren:</i> American region, older age, no history of angina pectoris or asthma, no use of hypoglycemic agent, more activity level, and lower NYHA class <i>sig. mit Depressionen assoziierte Faktoren:</i> younger age, female sex, comorbid angina, COPD, use of a hypoglycemic agent, lower activity level, higher NYHA class, and selective serotonin reuptake inhibitor use
Shah AM. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. <i>Circ Heart Fail</i> 2014;7(5):740-51.	Echo-Substudie Fragestellung: veränderte kardiale Struktur und Funktion (Echo-Parameter) als Prädiktoren für klinische Outcomes/ Identifikation von Hochrisiko-HFpEF-Patienten mittels Echo-Parametern <i>"we determined the prognostic relevance of abnormalities of cardiac structure and function for incident cardiovascular morbidity (HF hospitalization) and mortality in HFpEF. Specifically, we hypothesized that concentric LV hypertrophy, elevated LV filling pressure reflected in LA enlargement and higher E/E' ratio, and pulmonary hypertension would be associated with an increased risk of HF hospitalization and cardiovascular death in HFpEF."</i> Population: 935 Patienten von 3445 in TOPCAT Ergebnisse: <i>mit Komposit-Endpunkt (CV death, HF hospitalization, or aborted cardiac arrest) sowie HF-Hospitalisierung assoziierte Parameter:</i> left ventricular hypertrophy (adj. HR 1.52 [1.16–2.00]), elevated left ventricular filling pressure (E/E'; adj. HR 1.05 per 1 integer increase [1.02–1.07]), higher pulmonary artery pressure assessed by the tricuspid regurgitation velocity (HR1.23 per 0.5 m/s increase [1.02–1.49])
Lewis EF. Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. <i>Circ Heart Fail</i> 2016;9(3).	Fragestellung: HRQoL Population: KCCQ available for 91.7% of 3445 TOPCAT patients Endpunkte: HRQL Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) EQ5D visual analog scale (VAS) Ergebnisse: nach 4 Monaten: - mean change in KCCQ 7.7+/-16 - mean change in EQ5D VAS 4.7+/-16 Adjusted mean changes in KCCQ (Spironolacton vs. Placebo): - 4 Mon.: 1.54 better; P=0.002 - 12 Mon.: 1.35 better; P=0.02 - 36 Mon.: 1.86 better; P=0.02 EQ5D VAS, McMaster Overall Treatment Evaluation: keine Unterschiede zwischen Interventionsgruppen

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<i>Kommentar: Daten aus Abstract; Volltext noch nicht bestellbar</i>
Shah AM. Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. <i>Circ Heart Fail</i> 2015;8(6):1052-8.	Substudie der Echo-Substudie (vgl. Shah 2014, RefID 25476) Fragestellung: Einfluss von Spironolacton auf Parameter der kardialen Struktur und Funktion + deren prognostische Relevanz <i>"we determined the impact of randomization to spironolactone versus placebo on measures of cardiac structure and function in HFpEF. In addition, we explored the prognostic relevance of changes in cardiac structure and function over 12 to 18 months on subsequent outcomes."</i> Population: n = 305 von 935 der Echo-Substudie von 3445 in TOPCAT Ergebnisse: Spironolacton (12-18 Monate) nicht assoziiert mit Veränderung von Echo-Parametern verbesserte Echo-Parameter (LV filling pressure [left atrial volume, E/A ratio], pulmonary artery systolic pressure, right ventricular function) assoziiert mit geringerem Risiko für Auftreten klinischer Events (grenzwertig statistisch signifikant)
Shah AM. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. <i>Circulation</i> 2015;132(5):402-14.	Fragestellung: prognostische Relevanz einer verminderten systolischen Funktion (LV Längsdehnung; left ventricular longitudinal strain, LS) definiert als absolute LS <15,8% systolische Dysfunktion als prädiktiver Faktor -> Risikostratifizierung/ Eignung von LV als Surrogatendpunkt Population: n = 447 Patienten von 3445 in TOPCAT Methode: 2-dimensional speckle-tracking echocardiography Ergebnisse: median follow-up 2.6 years (1.5–3.9) Baseline: 52% der Patienten wiesen verminderte LS auf LS prädiktiver Faktor für: - Komposit-Endpunkt: adj. HR 2.14 (1.26–3.66); P=0.005 - CV-Mortalität: adj. HR 3.20 (1.44–7.12); P=0.004 - HF-Hospitalisierung: adj. HR 2.23 (1.16–4.28); P=0.016
Pfeffer MA. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. <i>Circulation</i> 2015;131(1):34-42.	post-hoc Analyse Fragestellung: Auswertung nach Studienregionen (Amerika vs. Osteuropa) aufgrund ungewöhnlich großer Abweichungen bei Studienergebnissen in TOPCAT Population: n = 3345, davon Amerika (USA, Kanada, Brasilien, Argentinien) n = 1767, Osteuropa (Russland, Georgien) n = 1678 Ergebnisse: Risikoprofile der Patienten unterschiedlich zwischen amerikanischen und osteuropäischen Zentren Outcome in amerikanischen Studienzentren deutlich schlechter, auch in Placebo-Gruppe Primärer Komposit-Endpunkt (Eventrate Spironolacton vs. Placebo): Amerika: 10,4% vs. 12,6%, HR 0,82 (0,69-0,98), p=0,026

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	Osteuropa: 2,5 vs. 2,3%, HR 1,10 (0,79-1,51), p=0,58 p für Interaktion (Studienregionen): 0,12 auch einige sekundäre Endpunkte in Amerika-Kohorte knapp statistisch signifikant

Subanalysen Aldo-DHF

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Edelmann F. Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction--results of the Aldo-DHF trial. Int J Cardiol 2013;169(6):408-17.	Fragestellung: Interaktion klinischer und demografischer Charakteristika mit Outcome-Parametern Population: n = 422 Ergebnisse (ausgewählte): - höheres Alter assoziiert mit reduziertem peakVO₂ sowie erhöhtem E/e', NT-proBNP, LAVI, LVMI (alle p < 0.05). - weibliches Geschlecht (p < 0.001), KHK (p=0.002), BMI (p > 0.001), Schlafapnoe (p=0.02), chronotrope Inkompetenz (p=0.002) assoziiert mit niedrigerem peakVO₂ diverse weitere Zusammenhänge zwischen klinischen/demografischen Charakteristika und Outcome-Parametern Nach Adjustierung nach demografischen und klinischen Variablen: - peakVO₂ nicht assoziiert mit E/e' (r=+0.01, p=0.87), logNT-proBNP (r=0.09, p=0.08), LAVI (r=+0.03, p=0.55), LVMI (r=+0.05, p=0.37). - E/e' weiterhin assoziiert mit logNT-proBNP (r=0.21, p b 0.001), LAVI (r=+0.29, p b 0.001), LVMI (r=0.09, p=0.06)
Edelmann F. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. Eur J Heart Fail 2015;17(2):214-23.	Fragestellung: Zusammenhang zwischen Galectin-3-Werten und Outcomes Population: n = 422 Ergebnisse nach multivariabler Adjustierung: - Baseline Galectin-3 korreliert invers mit peak VO₂ (P =0.021), 6min walk distance (P =0.002), Short Form 36 (SF-36) physical functioning (P =0.001) - Baseline Galectin-3 korreliert mit NYHA Klasse (P =0.007). - Baseline NT-proBNP korreliert mit E/e' velocity ratio (P ≤ 0.001), left atrial volume index (P <0.001), LV mass index (P =0.009). - erhöhte Galectin-3-Werte nach 6 oder 12 Monaten sind assoziiert mit all-cause Mortalität, Hospitalisierung und NT-proBNP in beiden Studienarmen (unabhängig von Behandlung) Spironolacton hatte keinen Einfluss auf Galectin-3 Werte.

Anhang 2.4 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Strukturierte Versorgungskonzepte“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.5

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
Vedel I. Transitional Care for Patients With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ann Fam Med</i> 2015;13(6):562-71.	Metaanalysen Suchzeitraum: 1995-Februar 2014 untersuchte Komponenten: "transitional care interventions": - predischcharge education (on CHF management, nonpharmacologic strategies, and medication management, usually given by a specialized CHF nurse using written or video material) - discharge plan (including a medication review, individualized care plan development, and a discharge letter sent to the family physician or cardiologist) - structured proactive, and prearranged follow-up: <i>Structured Home Visits, Telephone-follow-up, Clinic follow-up, Telecare only, Telecare + Other types of follow-up</i> Teilweise mit zusätzlichen Komponenten, z. B. verfügbarer 24h-Nurse Subgruppen: low (13)/moderate(14)/high intensitiy(16; home visits + telephone follow-up, clinic visits, or both); LVEF; Alter Vergleichsgruppe: usual care Endpunkte: All-Cause Hospital Readmission, all-cause emergency department visits Body of Evidence (41 RCT, n = ca. 11.400) Herkunft der Patienten: USA (19), Kanada (3), Brasilien (1), Europa (14, D nicht), Australien (2), Asien (1)	Intensive Programme (multiple Komponenten) sind effektiv, weniger intensive erst nach längerer Zeit Intensive Programme insbesondere bei älteren Pat. effizient Effekt steigt mit Dauer des Programms intensiv=direkter Kontakt + andere Komponente risks of readmission -8% (RR 0.92; 95% CI, 0.87-0.98; p = .006), NNT=52 (43 Studien, n = 10.863) eigene Rechnung: AR 47,82% vs. 45,91%, ARR 1,91%, NNT 53 risk of ED visits -29% (RR 0.71; 95% CI, 0.51-0.98; p = .04), NNT=9 (5 Studien, n = 808) eigene Rechnung: AR 45,34% vs. 34,25%, ARR 11,09%, NNT 10 - High-intensity: zu jedem Follow-up-Zeitpunkt Readmission Risk reduziert (RR = 0.86; 95% CI, 0.78-0.94) (Supplement, S. 16) (16 Studien, 3.339 Patienten) - moderate-intensity: effizient, wenn länger als 6 Monate - low-intensity: nicht effizient (n.s.) - High-intensitiy am effizientesten bei Pat. >75 Jahre (RR = 0.83; 95% CI, 0.76-0.92) <70 0.89 (0.81-0.99) 70-75 0.99 (0.91-1.08) LVEF: bei LVEF >40 keine sig. Effekte	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 9/11 y-y-y-y-n-y-y-y-y-n
Feltner C. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> 2014;160(11):774-84.	Metaanalyse, RCTs, für einige sekundäre Endpunkte auch CCTs und Kohortenstudien Suchzeitraum: 1990-Oktober 2013 Interventionen: - Home-visiting programs (<i>nurse or pharmacist</i>) 15 RCTs - structured telephone support STS 13 RCTs (<i>darunter Angermann 2012 aus D</i>) - Telemonitoring (<i>Remote monitoring of physiologic data</i>) 8 RCTs - Outpatient clinic-based 7 RCTs - Primarily educational 4 RCTs - Other 2 RCTs	<i>high-intensity home-visiting program/30 days:</i> - reduced all-cause readmission (RR 0.34 [0.19 to 0.62], NNT 6) - composite endpoint (all-cause readmission or death) at (low strength of evidence [SOE]). <i>home-visiting programs/3 to 6 months:</i> - reduced all-cause readmission (RR 0.75 [0.68 to 0.86], NNT 9, ARR 11% high SOE) (9 Studien, 1563 Patienten) eigene Rechnung: AR 40,95% vs. 30,84%, ARR 10,11%, NNT 10 - reduced HF-specific readmission (RR 0.51 [0.31 to 0.82], NNT 7, ARR 14% moderate SOE) (nur 1 Studie, 282 Patienten) - composite endpoint (moderate SOE) RR 0.78 (0.65–0.94), AR 46,21% vs.	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-n composite endpoint:(all-cause readmission or death) ausführliche Definition der verschiedenen Interventionen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
	Subgruppen: - Intensität der Intervention (duration, frequency, periodicity of patient contact, total number of intervention components -> low-, medium-, high-intensity) - Delivery Personnel (nurses, multidisciplinary teams, pharmacists) - Method of Communication (face-to-face or via technology [telephone, telemonitoring, video visits]) - age, sex, race, ethnicity, socioeconomic status, disease severity (left ventricular ejection fraction or NYHA classification), coexisting conditions (nur 2 Studien) Vergleichsgruppe: usual care oder andere Intervention Endpunkte: Follow-up 30 Tage, 3 + 6 Monate: readmission rate, mortality rate, composite outcome (all-cause readmission or mortality), emergency department visits, acute care visits, hospital days of subsequent readmissions, quality of life, functional status, caregiver or self-care burden Body of Evidence: 47 RCT Herkunft der Patienten: Nordamerika, Südamerika, Australien, EU (1 aus D), Asien	35,93%, ARR 10,28%, NNT 10 - mortality benefit (RR 0.77 [0.60 to 0.997], NNT 33, ARR 3% moderate SOE) (8 Studien, 1693 Patienten) eigene Rechnung: AR 13,83% vs. 10,71%, ARR 3,12%, NNT 33 <i>Multidisciplinary clinic interventions:</i> - reduced all-cause readmission (RR 0.70 [0.55 to 0.89], NNT 8, ARR 12% high SOE) (2 Studien, 336 Patienten); eigene Rechnung: AR 51,79% vs. 36,31%, ARR 15,48%, NNT 7 - mortality benefit (RR 0.56 [0.34 to 0.92], NNT 18, ARR 6% moderate SOE) (3 Studien, 536 Patienten); eigene Rechnung: AR 14,66% vs. 8,15%, ARR 6,51%, NNT 16 <i>Structured telephone support:</i> - reduced HF-specific readmission (RR 0.74 [0.61 to 0.90], NNT 14, high SOE) eigene Rechnung: AR 21,63% vs. 15,85%, ARR 5,78%, NNT 18 - all-cause readmissions n.s. (moderate SOE) - mortality benefit (RR 0.74 [0.56 to 0.97], NNT 27, moderate SOE) eigene Rechnung: AR 13,12% vs. 8,99%; ARR 4,13%, NNT 25 <i>telemonitoring, nurse-led clinic interventions:</i> no impact on readmissions or mortality <i>Effektive Komponenten (all-cause readmissions or mortality):</i> HF education, emphasizing self-care; HF pharmacotherapy, emphasizing promotion of adherence and evidence-based HF pharmacotherapy; streamlined mechanism to contact care delivery personnel (e.g., patient hotline) -> intensiv, face-to-face, multidisziplinäres Team Pat.-bezogene Subgruppen: 1 Studie: keine Unterschiede (age, sex, race, KHK) 1 Studie: Risikostratifizierung nach >4 stationäre Aufnahmen in den letzten 5 Jahren, bekannte HI, Hypcholesterolemie (<150 mg/dl), Rechtsschenkelblock im EKG)	Darstellung der key findings mit Effektmaßen, NNT und SoE: table C, S. 25 detaillierte Metaanalysen: S. 70 ff.
In-home care for optimizing chronic disease management in the community: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2013;13(5):1-65.	HTA-Bericht Suchzeitraum: 2006-2012 Intervention: in-home care "predominately in the patient's home": ongoing in-home assessment- case management- coordination of a range of services provided in the home or in the community that are curative, preventive, or supportive in nature and that aim to enable clients to live at home, thus preventing or delaying the need for long-term care or acute care Vergleichsgruppe: usual care	Wirkung häuslicher Pflege bei HI für folgenden Outcomes: - about one less unplanned hospitalization MD: -1.03; 95% CI: -1.53 to -0.53; P < 0.001 (I²: n/a; p = n/a) (1 Studie, n = 42) - about 1,5 fewer ED visits (MD: -1.32; 95% CI: -1.87 to -0.77; P < 0.001 (I²: n/a; p = n/a) (1 Studie, n = 42) - more likely to have increased HRQOL physical well-being (MD: -11.00, 95% CI: -16.45 to -5.55; P < 0.001) (1 Studie, n = 42)	OCEBM 1-2 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen) AMSTAR 7/11 ca-n-y-y-n-y-y-y-y-n- Interventionen sehr heterogen- "Metaanalysen" für HI basieren

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
	Endpunkte: Kombiniertes Endpunkt aus Gesamt mortalität und Hospitalisierung, Gesamt mortalität, Kardiovaskuläre Mortalität, ungeplante Hospitalisierung, HI-spezifische Hospitalisierung, Liegedauer, Rettungsstellenbesuche, Lebensqualität, funktionelle Schwierigkeiten Body of Evidence: 1 HTA, 4 SR, 12 RCTs (HI-spezifische RCTs:6) Herkunft der Patienten (HI-spezifisch): Spanien, Thailand, UK, Australien	HI-specific HRQOL (MD: -11.45; 95% CI: -16.08 to -6.82; $P < 0.001$; I^2: 0%, $p = 0.75$) (2 Studien, $n = 115$)	oft nur auf 1 Studie (Aguado 2010)
Thomas R. Specialist clinics for reducing emergency admissions in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (Structured abstract). Heart 2013;4.	Suchzeitraum: bis 2010 Interventionen: Behandlung in specialist clinics, 3 Kliniken unter spezialisierter pflegerischer Leitung, multidisziplinär, alle mit Schulungsansatz, Selbstmonitoring Endpunkte: ungeplante Rehospitalisierung Body of Evidence: 11 RCTs, $n = 2780$ Herkunft der Patienten: Europa, NZ, USA	Specialist clinics significantly reduced the rate of unplanned hospital admissions: - at 3 months (RR 0.10, 95% CI 0.01 to 0.78; one RCT) and - 12 months (RR 0.51, 95% CI 0.41 to 0.63; I^2 50%; five RCTs) - but not at 6 months (RR 0.83, 95% CI 0.65 to 1.07; three RCTs). One study showed no significant benefit of basic (RR 1.01, 95% CI 0.82 to 1.24) or intensive interventions (RR 1.10, 95% CI 0.90 to 1.34) compared to controls at 18 months.	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 7/11 ca-y-y-y-ca-ca-y-y-y-ca "Specialist clinics": multidisziplinäre Einrichtungen für verbesserte Diagnostik und Therapie -> Übertragbarkeit auf Deutschland?
Bryant-Lukosius D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of clinical nurse specialist-led hospital to home transitional care: a systematic review. J Eval Clin Pract 2015;21(5):763-81.	Nurse für den Übergang stationär->ambulant Review nicht HI-spezifisch, aber spezifische Auswertung Metaanalyse für einige Outcomes, weitere Ergebnisse für HI erzählend berichtet Suchzeitraum: 1980-2012 (HI-Studien 2003, 2005, 2006) Interventionen: post-discharge case management durch 1 bis 3 Personen; mit unterschiedlichsten Komponenten: Entlassungsmanagement, Schulung, Telefon-Follow-up und Monitoring, Hausbesuche unterschiedliche Zeiträume: 12 Wochen, 6 Monate, 1 Jahr Vergleichsgruppe: usual care Endpunkte: health care use, health care costs; health status, QoL, satisfaction with care; provider-related: quality of care, job satisfaction Body of Evidence: 3 RCT für HI, 632 Patienten Herkunft der Patienten: USA, UK	3 Studien zu HI, 632 Patienten Metaanalyse (nur 2 Studien eingeschlossen, 345 Patienten; AR/ARR/NNT nicht berechenbar): - Patient satisfaction: nach 4 und 6 Wochen verbessert (MD 6,09 [3,55-8,63, $p < 0,0001$]) - mortality: keine Unterschiede (RR 0,76 [0,41-1,42, $p = 0,40$]) - death ODER re-hospitalization: nach 6 Monaten reduziert (RR 0,73 [0,59-0,91, $p = 0,005$])	OCEBM 1-2 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen) AMSTAR 7/11 ca-y-y-y-n-y-y-y-n-n nur 3 Studien zu HI eingeschlossen

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
Lambrinou E. Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud 2012;49(5):610-24.	Suchzeitraum: 09-12/2009 Metaanalyse, HI-spezifische Auswertung random effects analysis Interventionen: nurse-led pre-discharge care mit den Inhalten: Entlassungsplanung, Schulung und/oder Evaluation/Konsultation außerhalb der gewöhnlichen Arztbesuche Endpunkte: Rehospitalisierungsraten Body of evidence: 19 Studien (RCTs) Herkunft der Patienten: Australien, USA, Spanien, Niederlande, China	HI-Rehospitalisierungen: RR 0.68, 95% CI (0.53, 0.86), $p < 0.05$ ($X^2=32.49$, $p=0.0001$; $I^2=64\%$) 13 Studien, $n = 2898$; AR 31,26% vs. 21,99% ->ARR 9,27; NNT 11 all-cause Rehospitalisierungen: RR 0.85, 95% CI (0.76, 0.94), $p < 0.05$ ($X^2=31.69$, $p=0.01$; $I^2=50\%$) 17 Studien, 3713 Patienten; AR 50,62% vs. 45,28% ->ARR 5,34; NNT 19 "home visit interventions": signifikant seltenere Rehospitalisierungen: - all-cause readmission 0,80, 95%CI 0,70-0,91; $X^2=2,42$, $p=0,79$, $I^2=0\%$ - HF re-admission 0,51, 95%CI 0,33-0,79; $X^2=5,46$, $p=0,14$, $I^2=45\%$ Kombination der Settings effektiv hinsichtlich der HF Rehospitalisierungen: 0,58, 95%CI 0,45-0,73; $X^2 5,97$, $p=0,11$	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 9/11 y-y-y-y-n-y-y-y-y-n für Subgruppenanalysen (verschiedene Arten der Intervention) jeweils nur wenige Studien mit wenigen Teilnehmern in Metaanalyse einbezogen
Driscoll A. Nurse-led titration of angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-adrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers for people with heart failure with reduced ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev 2015;12:CD009889.	Cochrane Review Suchzeitraum: 2014 Intervention - type of nurse-led medication titration (NLT) service differed: - outpatient clinic environment in a tertiary hospital - NLT clinic in primary care - optimisation of medications was done via telephone follow-up according to a pre-approved titration protocol - NLT service in a residential care facility --> Ziel: Titrierung/Optimierung der Medikamente (jeweils unterschiedliche Substanzgruppen) Endpunkte: Primär: 1. All-cause hospital admissions, 2. Heart failure-related hospital admissions, 3. All-cause mortality, 4. All-cause event-free survival Sekundär: 1. Time to maximum dose (narrativ), 2. Adverse events associated with titration of ACEIs, betaadrenergic blocking agents, and/or ARBs (narrativ), 3. Proportion reaching target dose of medications, 4. Change in quality-of-life scores (narrativ), 5. Cost-effectiveness (keine Studien identifiziert) Body of Evidence: 7 RCTs Herkunft der Patienten: keine Angaben	Titrierung der Herzinsuffizienz-Medikation durch Nurse - reduziert Krankenhauseinweisungen - verringert Mortalität - Zieldosis wird innerhalb einer kürzeren Zeitspanne erreicht Nurse-led titration versus usual care: - All-cause hospital admissions: 4 RCTs, $n = 560$; Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI); 0.80 [0.72, 0.88]; AR 76,26% vs. 60,28%; ARR 15,98%; NNT 7 - Heart failure-related hospital admissions: 4 RCTs, $n = 642$ Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI); 0.51 [0.36, 0.72]; AR 24,76% vs. 12,38%; ARR 12,38%; NNT 9 - All-cause mortality: 6 RCTs; $n = 902$ Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI); 0.66 [0.48, 0.92]; AR 16,63% vs. 11,09%; ARR 5,54%; NNT 19 - All-cause event free survival: 3 RCTs; $n = 370$ Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI); 0.60 [0.46, 0.77]; - Proportion reaching target dose of medications: 5 RCTs; $n = 966$ Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI); 1.99 [1.61, 2.47]; AR 17,07% vs. 33,97%; ARR 16,9%; NNT 6 Sekundäres Outcome mit Metaanalyse: - Proportion reaching target dose of medications: (RR 1.99, 95% CI 1.61 to 2.47); $I^2=72\%$	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-n Einschränkung der Patientengruppe: nur systol. Herzinsuffizienz (HFrEF)
Qaddoura A. Efficacy of Hospital at Home in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis.	teils Metaanalyse, teils beschreibende Darstellung der Studien Suchzeitraum: 1990-2014 Intervention: Hospital at home (HaH): "delivery of hospital	Gesamt mortalität: - 3 RCTs (Fig 2) zeigen keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (RR, 0.94 [95% CI, 0.67 to 1.32]; $p = 0.176$; $I^2 < 1\%$) - Eine Beobachtungsstudie zeigt Effekte zugunsten der HaH-Gruppe, 6 (3.8%) der 158 HaH-Patienten starben, während 132 (9.7%) der 1358 Kon-	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 8/11 y-y-y-y-n-y-y-y-y-n

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
PLoS One 2015;10(6):e0129282.	ward-level care in the patient's home as a substitute for routine hospitalization" Endpunkte: Primär: Mortalität, RehospitalisierungSekundär: other clinical, patient-centered, and cost outcomes Body of Evidence: 3 RCTs (n = 203), 3 Beobachtungsstudien (n = 329) Herkunft der Patienten: Spanien, Italien, Schweden	trollgruppenpatienten starben (P<0.05). Wiederaufnahme: - in zwei RCTs gepoolte Schätzung zu Gunsten der HaH-Gruppe, jedoch nicht signifikant (RR, 0.68 [95% CI, 0.42 to 1.09]; p = 0.34; I² = 17%) - weitere narrative Auswertung eines RCT und der drei Beobachtungsstudien RST-Besuche pro Patient: - kein Pooling erfolgt, in Beobachtungsstudien signifikante Effekte zugunsten der HaH-Versorgung (MD range, -7,10 bis -1,00) - keine signifikanten Unterschiede im RCT Liegedauer: - kein Pooling der RCTs, unterschiedliche Ergebnisse in Beobachtungsstudien gesundheitsbezogene Lebensqualität: - zwei RCTs: im sechs-Monats-Follow-up hat die HaH die HrQoL signifikant verbessert (SMD, -0.31 [95% CI, -0.45 to -0.18]; p = 0.023; I² <1%) - in einer Studie mit 66 Patienten konnte im 12-Monats-Follow-up mit 2 Publikationen in einer Meta-Analyse signifikante Unterschiede zugunsten der HaH gezeigt werden (SMD, -0.17 [95% CI, -0.31 to -0.02]; p = 0.023; I² <1%) - Die Messung des Barthelindex in einer Beobachtungsstudie zeigte eine signifikante Verbesserung bei HAH- Patienten von 74 auf 77 (P < 0.05). Anzahl der Rehospitalisierung: - in einem RCT und einer Beobachtungsstudie gemessen - im RCT ähnliche Rehospitalisierungsraten im Gruppenvergleich - Beobachtungsstudie zeigt Senkung der Rehospitalisierung bei HaH um 65%	Intervention: "ambulante Pflege auf Krankenhaus-Niveau": keine vergleichbare Intervention in Deutschland -> fraglich, ob Ergebnisse sinnvoll übertragbar
Fergenbaum J. Care in the Home for the Management of Chronic Heart Failure: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. J Cardiovasc Nurs 2015;30(4 Suppl 1):S44-S51.	getrennte Wiedergabe der Ergebnisse der Einzelstudien, eine Metaanalyse (nur 3 Studien) Suchzeitraum: 1946-Jan 2012 Interventionen: Home-Care (min. 1 Hausbesuch von irgendeiner Art "health professional", meist nurses); ausdrücklich außerhalb von Programmen; unterschiedlich lang/oft Hausbesuche umfassten: education in relevant aspects of disease self-care management (eg, diet, signs and symptoms), lifestyle habits and preventive activities, and medication review Vergleichsgruppe: usual care Endpunkte: all-cause mortality and hospitalizations combined, all-cause mortality, cardiovascular-specific mortality, unplanned hospitalizations, CHF specific hospitalization, emer-	Hausbesuche (Care in home) meist durch Nurses, edukative Inhalte und Medikamenten-Kontrolle Metaanalyse [3 Studien, n = 859]: all-cause mortality and hospitalizations: RR 0,88 (0,80-0,97) p=0,01 (aber hohe Heterogenität) AR 66,43% vs. 58,60%; ARR 7,83; NNT 13 Mortalität allein: n.s. CV-Mortalität allein: n.s. CV-Hospitalisierungen (3 Studien, n = 562): n.s. andere Endpunkte: nur in je 1-2 Studien ausgewertet Kosteneffektivität: more effective and less costly	OCEBM 1-2 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen) AMSTAR 6/11 ca-n-y-y-n-y-y-y-n-n In dieser Arbeit wurden Hausbesuche als singuläre Intervention untersucht, ausdrücklich nicht als eine Komponente innerhalb strukturierter Programme. nur wenige Studien eingeschlossen, starke Heterogenität

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
	gency department visits, healthrelated quality of life Body of Evidence: 6 RCT davon 3 gepoolt Herkunft der Patienten: Spanien, UK, Thailand, Australien		
Shaw RJ. 2013. Effects of Nurse-Managed Protocols in the Outpatient Management of Adults with Chronic Conditions [Internet].	Metaanalyse und beschreibende Zusammenfassung der Ergebnisse; Fragestellung bezieht sich auf chronische Erkrankungen, teilweise HI-spezifische Auswertung Suchzeitraum: 01.01.1980-12.12.2012 Intervention: nurse-managed protocols, education, motivation, self-management- telephone or clinic delivered (oder Kombination) Endpunkte: - treatment adherence- biophysical measures: Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, - ACE/ARB-prescribing- Hospitalisierung- Rettungsstellen-Besuche-Kosten--> Subgruppenanalysen (Appendix G): Non-US vs. US; Telephone vs. in-person; Single vs. multiple intervention target; Education with selfmanagementor behavioral vs. not Body of Evidence: 10 Studien mit Schwerpunkt HI (alle RCTs) Herkunft der Patienten: USA, Nord/Westeuropa	Metaanalysen, teilweise beschreibende Darstellung der Ergebnisse, wenn kein Pooling möglich war; Zusammenfassung in Tab. 6, S. 38 HI-spezifische Auswertungen: (10 RCTs) Adhärenz: intervention group improved self-care behaviors more than the control group ($p=0.02$); 79% vs. 41% continued to weigh themselves ($p<0.01$); better at alerting the health care system about weight gain (74% vs. 38%, $p<0.01$) and restricting fluid intake (50% vs. 28%, $p=0.07$) Mortalität (10 RCT, $n = 2836$): in Interventionsgruppen niedriger als in Kontrollgruppen (OR 0.71; 95% CI, 0.52 to 0.96), ($Q=15.97$, $df=9$, $p=0.07$; $I^2=44\%$); Subgruppenanalysen siehe Appendix G- Lebensqualität (4 RCT): 2 (SF-36) zeigten signifikante Verbesserung in Interventionsgruppe: Angermann et al.: MD 2.1 (95% CI, 0.2 to 4.0), and Sisk et al. MD 3.1 (95% CI, 0.7 to 5.5), eine Studie ohne signifikanten Effekt, eine ohne Effekt- ACE/ARB-Verschreibungen (6 RCT): nurse-managed protocols were more likely to achieve target ACE/ARB prescribing goals than usual care (OR 1.15; 95% CI, 0.90 to 1.46) Subgruppenanalysen siehe Appendix G- Hospitalisierungen (7 RCTs): - fewer total hospitalizations (OR 0.83; 95% CI, 0.62 to 1.10)- CHF-related hospitalizations (OR 0.62; 95% CI, 0.49 to 0.80)- greater effects for studies that incorporated self-management plans or specific behavioral interventions on decreasing the number CHF-related hospitalizations (OR 0.47 vs. 0.75, $p=0.04$), weitere Subgruppenanalysen siehe Appendix G- Rettungsstellen-Besuche (2 RCTs): keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe- Kosten (1 RCT): Mean cost for hospital readmission was significantly lower (-35%) in the intervention group ($\text{€}843 \pm 1733$) compared with the control group ($\text{€}1298 \pm 2322$; $p<0.01$)	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 9/11 y-y-y-y-n-y-y-y-y-y Endpunkte besonders differenziert dargestellt
Flodgren G. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD002098.	Review nicht nur zu Herzinsuffizienz, aber spezifische Auswertung; Suchzeitraum: Juni 2013, Beginn ohne Einschränkung Interventionen: Telemedizin zusätzlich oder alternativ zu Standardversorgung - remote monitoring (13 HI-Studien): schnelle Reaktionsmöglichkeit	Mortality (all-cause): ($n = 5239$, evidence: high quality): RR (95% CI): 0.89 (0.76 to 1.03), $p = 0.12$ (nach median 6 Monaten) QoL: (5 Studien, $n = 482$, evidence: moderate) MD -4.39 [-7.94 to -0.83], $p = 0.02$ (nach median 3 Monaten) Emergency Department (ED)/urgent care visits: ($n = 689$) RR 0.93 95% CI 0.74 to 1.17; $p = 0.54$	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 11/11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-y

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
	- store-and-forward applications: Speicherung von Daten für späteren Zugriff - interactive TM (5 HI-Studien): Austausch in Echtzeit (Video) - oder Kombination daraus Subgruppen: Erkrankungen (Diabetes, HI u. a.) Vergleichsgruppe: keine Telemedizin Endpunkte: mortality, QoL, Funktionsfähigkeit, healthcare resource use (z. B. hospital admissions, ED or urgent care visits, length of hospital stay), practice-related outcomes, costs, clinical outcomes, adverse clinical events ... Body of Evidence: für Herzinsuffizienz 25 RCT (6718 Patienten), davon 23 in Metaanalyse Herkunft der Patienten: (alle 93 Studien): Nordamerika (52), EU (35, davon 3 in D), Asien (6); 1 deutsche HI-Studie und 1 EU-Studie inkl. deutscher Daten	Length of hospital stay: all-cause (n = 2688) MD -0.12; 95% CI -0.79 to 0.55, P=0.73; I2=24% HI-spezifisch: (n = 2920) MD -0.16, 95% CI -0.85 to 0.53, P=0.64; I2=15% Hospitalisierung (all-cause): (n = 4529, evidence: moderate) RRs 0.36 to 1.60 (nach median 8 Monaten) (entspricht -64% to +60%) keine Metaanalyse Die stark abweichende Ergebnisse der einzelnen RCTs bezüglich Hospitalisierungen erklären die Autoren mit unterschiedlicher Schwere der HI, Komorbiditäten und ggf. zusätzlichen Interventionen wie z. B. Hausbesuchen.	
Kitsiou S. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. J Med Internet Res 2015;17(3):e63.	Meta-Review mit Meta-Analyse auf RCT-Basis; mittleres Alter der Pat.: 48-85 Jahre Suchzeitraum: 1996-Dezember 2013 Interventionen: Telemonitoring Subgruppen: verschiedene Telemonitoring-Technologien: - video-consultation, with or without transmission of vital signs- mobile telemonitoring (Handys, PDAs)- automated device-based telemonitoring- interactive voice response- Web-based telemonitoring (PC, Zugang zu Portal zum Eingeben von Vitaldaten) Vergleichsgruppe: usual care oder andere Interventionen (Hausbesuche, Telefonsupport) Endpunkte: all-cause mortality (11/15), hospital re-admissions (13/15), costs (12/15), and length of stay (9/15), quality of life, length of stay in hospital, seltener: compliance, acceptability, emergency room visits, patient satisfaction Body of Evidence: 15 Reviews (2003-2013) Herkunft der Patienten: international, nicht spezifiziert, auch Daten/Studien aus D enthalten	all-cause Mortalität: RR range: 0.60 (0.45-0.81, entspricht rel. Risikored. um 40%) to 0.85 (0.59-1.2, entspricht rel. Risikored. um 15%) all-cause Hospitalisierungen: RR range: 0.99 (0.88-1.11) to 0.67 (0.42-0.97) HF-Hospitalisierungen: RR 0.64 (0.34-1.14, entspricht rel. Risikored. um 36%) to 0.86 (0.61-1.21, entspricht rel. Risikored. um 14%) Effekt Hospitalisierungen stärker bei stabiler HI: HR 0.70 (0.34-1.5) Effekt all-cause stärker bei kürzlich (<28 Tage) stationär behandelten Patienten: Mortalität HR 0.62 (0.42-0.89); Re-Hospitalisierungen HR 0.67 (0.42-0.97) (zitiert nach Pandor 2013) Kosten: keine Metaanalysen in SRs vorhanden (Heterogenität) QoL: die meisten berichten Verbesserung, aber inadäquat Technologie-Subgruppen: nur automated device-based telemonitoring und mobile telemonitoring effektiv (bzw. genügend Evidenz): - Automated Device-Based Telemonitoring (12 bzw. 5 RCTs) all-cause mortality: rel. red. 35% (RR 0.65 [0.54-0.79], P<.001) HF-Hospit.: rel. red. 23% (RR 0.77 [0.64-0.91], P=.003) - Mobile Telemonitoring (4 RCTs) all-cause mortality: (RR 0.67 [0.35-1.26], P=.21) HF-Hospit.: rel. red. 25% (RR 0.72 [0.42-1.26], P=.25) - Interactive Voice Response (2 RCTs): keine Effekte - Videoconferencing With Vital Signs Monitoring (2 RCTs): keine Effekte - Web-based: keine Analyse (1 RCT)	OCEBM 1 (Meta-Review mit Meta-Analyse auf RCT-Basis) AMSTAR 7/7* y-na-y-y-na-y-y-na-na *AMSTAR für Meta-Review eingeschränkt anwendbar sehr ausführlich, Auswertung auf Basis der in den einzelnen Reviews verwendeten RCT; Analyse der verschiedenen Technologien

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
Kotb A. Comparative effectiveness of different forms of telemedicine for individuals with heart failure (HF): a systematic review and network meta-analysis. PLoS One 2015;10(2):e0118681.	Meta-Review mit Meta-Analyse auf RCT-Basis; außerdem Network-Analyse zum indirekten Vergleich der Interventionen Suchzeitraum: bis Dezember 2012, keine Beschränkung zu Beginn Interventionen: telephone support, telemonitoring, video monitoring, EKG monitoring Vergleichsgruppe: usual post-discharge care Endpunkte: all-cause hospitalization, heart failure hospitalization Body of Evidence: 6 SR, daraus 30 RCTs (2001-2012), 10193 patients Herkunft der Patienten: n.a.	Metaanalyse (nur direkte Vergleiche ohne nennenswerte Heterogenität und mit Daten aus >1 Studie): structured telephone support vs. usual care: Mortalität: OR 0.85 [0.73 to 1.00] (15 Studien) HI-Hospitalisierung: OR 0.76 (0.65 to 0.89) (11 Studien) all-cause Hospitalisierung: OR 0.86 (0.77 to 0.97) (12 Studien) Telemonitoring vs. usual care: Mortalität: OR 0.52 [0.37 to 0.72] (6 Studien) HI-Hospitalisierung: OR 0.70 [0.51 to 0.98] (3 Studien) Hospitalisierung: OR 0.70 (0.51 to 0.96) (3 Studien) Telemonitoring&Telephone support vs. usual care: Mortalität: OR 0.79 [0.55 to 1.14] (3 Studien) EKG-Monitoring vs. usual care: Mortalität: OR 0.83 [0.63 to 1.08] (4 Studien) Video-Monitoring vs. usual care: Mortalität: OR 1.20 [0.61 to 2.37] (3 Studien)	OCEBM 1 (Meta-Review mit Meta-Analyse auf RCT-Basis) AMSTAR 8/10* ca-y-y-y-n-y-y-y-y-na *AMSTAR auf Meta-Review eingeschränkt anwendbar Auswertung auf Basis der in den gefundenen Reviews eingeschlossenen RCT mit viel Zeitverzug veröffentlicht - > älter als Meta-Review Kitsiou et al. 2013
Inglis SC. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;10.	Update des Reviews Inglis et al. 2010 (nicht in NVL 2009), Metaanalyse Suchzeitraum: 1966 bis Januar 2015 untersuchte Komponenten: - structured telephone support-non-invasive home telemonitoringkeine Hausbesuche, keine intensivisierte Betreuung Subgruppen:- Technologie: a) telephone calls; b) videophone; c) interactive voice response (IVR) involving the manual input of data using a telephone keypad...; d) complex/clinical telemonitoring, involving automatic transmission of physiological data ... [mobile phone/person digital assistant (PDA) - Auswertungen durchgeführt, aber nicht bei Methodik spezifiziert]- Intensität (typische Bürozeiten vs. 24 h)- Publikationsjahr (vor 2000, 2000-2007, 2008 ff)- Altersgruppe Vergleichsgruppe: Standard/usual care (=keine Hausbesuche, keine intensivisierte Betreuung) Endpunkte:Primary Outcomes: Mortalität, Hospitalisierung2ndary Outcomes: Dauer Hospitalisierung, HRQoL, HF-Wissen und self care, Akzeptanz, Kosten	Sowohl Telemonitoring als auch strukturierter Telefonsupport verbesserten Mortalität (alle Ursachen) und HI-Hospitalisierungen, nicht aber all-cause Hospitalisierungen. - Wissen und Selbstmanagement verbessert - HRQoL verbessert - Unterschiede in Technologie zu vermuten, aber nicht statistisch belegbar und nicht gleich für verschiedene Endpunkte (IVR nicht effektiv) - Ältere profitieren - entgegen dem Vorurteil - sogar mehr als Jüngere Non-invasive telemonitoring: - all-cause mortality (RR 0.80, 95% CI 0.68 to 0.94; n = 3740; studies=17; moderate-quality evidence); AR 14,49% vs. 12,0%; ARR: 29/1000 ARR 2,49%, NNT 41 - HF-related hospitalisations (RR 0.71, 95% CI 0.60 to 0.83; n = 2148; studies=8; moderate-quality evidence) AR: 27,15% vs. 19,71%; ARR: 31/1000 ARR 7,44%, NNT 14 - all-cause hospitalisations: RR 0.95, 95% CI 0.89 to 1.01; n = 3332; studies=13;very low-quality evidence). Structured telephone support: - all-cause mortality (RR 0.87, 95% CI 0.77 to 0.98; n = 9222; studies=22; moderate-quality evidence); AR 11,56% vs. 10,19%; ARR 1,37%; NNT 73	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-y-y-n nicht-invasives Telemonitoring und strukturierter Telefonsupport ->als isolierte Interventionen, nicht im Rahmen strukturierter Programme untersucht

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
	Body of Evidence eingeschlossene Studien (nur RCT): n = 41 (17 neu im Vergleich zu Version von 2010) n = 25 structured telephone support (9332 participants) n = 18 telemonitoring (3860 participants) n = 2 beides Herkunft der Patienten: Telefon support: USA (n = 14), Kanada (1), Südamerika (2), Australien (2), Asien (2), EU (4, darunter 1 D und 2 mehrere EU-Länder); Telemonitoring: USA (3), Kanada (2), EU (12, darunter 1 D und 2 mehrere EU-Länder)	(im Review angegeben: 15/1000 Patienten) - HF-related hospitalisations (RR 0.85, 95% CI 0.77 to 0.93; n = 7030; studies=16; moderate-quality evidence); AR 21,43% vs. 18,26%; ARR 3,17%; NNT 32 - all-cause hospitalisations: RR 0.95, 95% CI 0.90 to 1.00; n = 7216; studies=16; very low-quality evidence; Auswertung nach Altersgruppen: deutliche Unterschiede bei HI-Hospitalisierungen: Telemonitoring: ≥ 70 Jahre (RR 0.53 [0.37, 0.76]) vs. bei Pat. < 70 Jahre 0.75 [0.63, 0.89] (43% vs. 25% Risikoreduktion) Telefonsupport ≥ 70 Jahre RR 0.81 [0.67, 0.96] vs. RR bei Pat. < 70 Jahre 0.86 [0.77, 0.96] Auswertung nach Technologie-Subgruppen vorhanden	
Clarke M. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: a meta-analysis. J Telemed Telecare 2011;17(1):7-14.	Suchzeitraum: 1969-10/2009 Body of Evidence: 13 RCT	Zurückgestellt (Redundanz) in Meta-Review Kitsiou 2013 enthalten	
Kraai IH. Heart failure patients monitored with telemedicine: patient satisfaction, a review of the literature (Provisional abstract). Journal of Cardiac Failure 2011;8.	Suchzeitraum: bis 11/2010 Body of Evidence: 14 Studien, davon 4 RCT	Zurückgestellt (Redundanz) in Meta-Review Kitsiou 2013 enthalten	
Giamouzis G. Telemonitoring in chronic heart failure: a systematic review. Cardiol Res Pract 2012;2012:410820.	Suchzeitraum: bis 11/2011 Body of Evidence: 12 RCT	Zurückgestellt (Redundanz) in Meta-Review Kitsiou 2013 enthalten	
Klersy C. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart	Suchzeitraum: bis 09/2009 Body of Evidence: 21 RCTs (5715 Pat.) in Metaanalyse	Zurückgestellt (Redundanz) in anderen Reviews enthalten, z. B. Inglis 2015	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
failure. Eur J Heart Fail 2011;13(4):450-9.			
Radhakrishnan K. Impact of telehealth on patient self-management of heart failure: a review of literature. J Cardio-vasc Nurs 2012;27(1):33-43.	Suchzeitraum: 2000-2010 Body of Evidence: 14 Studien, davon 8 RCTs	Zurückgestellt (Redundanz) eingeschlossene Studien teilweise in Inglis 2015 bzw. Kitsiou 2013 enthalten, größtenteils aber als ausgeschlossen aufgeführt (keine RCTs/mehrere Interventionen)	
Ciere Y. A systematic review of the mediating role of knowledge, self-efficacy and self-care behaviour in telehealth patients with heart failure. J Telemed Telecare 2012;18(7):384-91.	Suchzeitraum: bis August 2010 Body of Evidence: 12 Studien, nicht alle RCTs (max. 9 RCTs)	Zurückgestellt (Redundanz) 6/12 Studien in Inglis 2015 enthalten	
Pandor A. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(32):1-vi.	Suchzeitraum: bis Januar 2012 Body of Evidence: 21 Studien, davon 15 aus Vorversionen und 6 neue	Zurückgestellt (Redundanz) in Meta-Review von Kitsiou 2013 enthalten und für "höchste Qualität" befunden	
Xiang R. Meta-analysis and meta-regression of telehealth programmes for patients with chronic heart failure. J Telemed Telecare 2013;19(5):249-59.	Suchzeitraum: 2001-2012 Body of Evidence: 33 Studien	Zurückgestellt (Redundanz) 27 von 33 eingeschlossenen Studien in Inglis 2015 enthalten; in Kitsiou 2013 ausgeschlossen (Telefonmonitoring)	

Anhang 2.5 Evidenztabelle: Recherche zu „Strukturierte Versorgungskonzepte in Deutschland“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.6

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Freund T. Medical Assistant-Based Care Management for High-Risk Patients in Small Primary Care Practices: A Cluster Randomized Clinical Trial. Ann Intern Med 2016;164(5):323-30.	protokollbasiertes Pflegemanagement, inkl. strukturiertes Assessment, Aktionsplan und Monitoring durch Praxisassistentinnen 2-Tages-Training für Praxisassistentinnen Informationsmaterial für Patienten Monitoring durch Praxisassistentinnen entweder face-to-face in Praxis oder per Telefon-Fragebogen, individuelle Zeiträume, max. im 6-Wochen-Abstand	Erkrankungsübergreifende Studie der AOK, Daten zu Herzinsuffizienz teilweise separat berichtet Intervention/Studiendesign: RCT; Care Management vs. Standardversorgung Population: 2076 Patienten mit DM Typ 2, COPD, HI (n = 569) 115 Hausarztpraxen mit besonderem AOK-Vertrag Einschlusskriterien: hohes Hospitalisierungs-Risiko Ausschlusskriterien: Krebs, Demenz, Leben in Pflegeeinrichtung Endpunkte: Hospitalisierungen, QoL Dauer: 12 Monate/24 Monate Studienzeitraum: 2010-2013 Ort: Baden-Württemberg Verwendete Fragebögen: SF-12, EQ-5D	Effektivität (nur HI-Patienten, n = 569) Hospitalisierung 12 Monate: n.s. 24 Monate: n.s. Keine weiteren separaten Auswertungen für HI-Patienten Fazit: Monitoring durch Praxisassistentinnen entweder face-to-face in Praxis oder per Telefon hier ohne Benefit	OCEBM 2 (RCT) Blockrandomisierung, Allocation concealment beschrieben keine komplette Verblindung möglich; Endpunkt-Assessment und Statistiker verblindet Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben (Consort-Diagramm) Statistische Methoden beschrieben relevante Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte aufgeführt Sponsoring: AOK
Lüthje L. A randomized study of remote monitoring and fluid monitoring for the management of patients with implanted cardiac arrhythmia devices. Europace 2015;17(8):1276-81.	Telemonitoring (invasiv und nicht-invasiv) fluid monitoring (FM) combined + remote monitoring (RM)	CONNECT-OptiVol Studie Intervention/Studiendesign: RCT Remote Monitoring + drahtlose Thoraximpedanzmessung vs. Standardtherapie (Praxis-Termine q3m) Population: n = 176 Einschlusskriterien: Patienten mit ICD oder CRT/ICD; Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund dekompensierter HF war NICHT Bedingung Ausschlusskriterien: dauerhaftes Vorhofflimmern, Lebenserwartung ≤ 15 Mo-	Baseline-Patientencharakteristika Alter 66 +/- 12 Jahre 77% männlich v.a. NYHA II (46%) und III (41%) Effektivität keine sig. Effekte auf jegliche Endpunkte Fazit: Thoraximpedanzmessung + ICD-Telemonitoring ohne Effekt	OCEBM 2 (RCT) Randomisierung, Allocation concealment nicht beschrieben; Verblindung durch Verwendung an- und ausgeschalteter Funktionen je nach Gruppe; "stiller" Alarm bei Optivol Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben Statistische Methoden beschrieben; relevante Methoden und Definitionen beschrieben

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		nate primärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten HF-Hospitalisierung, Tachyarrhythmien, Mortalität Follow-up: 15 Monate Studienzeitraum: 2007-2011 Ort: Göttingen		streng genommen keine ITT-Analyse (176 von 178 random. Patienten, 2 zogen Einwilligung zurück) Interessenkonflikte aufgeführt Sponsoring: Medtronic Studiendesign separat publiziert (Zabel et al. Contemp Clin Trials 2013;34:109 -16)
Kielblock B. Einfluss einer elementarmedizinisch unterstützten Betreuung auf Gesamtkosten und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 417–422	Telemonitoring nicht-invasiv, Telefon-Monitoring, spezialisierte nicht-ärztliche Betreuung telemetrische Körperwaage, tägliche Übertragung des Gewichtswertes über Modem via Festnetz oder SMS; automatische Datenprüfung, bei zu hohem Wert: Alarm regelmäßige telefonische Betreuung durch med. Fachpersonal (3 Monate lang 14-tägig, dann monatlich) interaktive Frageböume Schulungsmaterialien modulare Schulungseinheiten, Inhalte in telefonischen Kontakten	Programm „Herzensgut“ der Kaufmännischen Krankenkasse Hannover (KKH) und der ArztPartner almeda AG Intervention/Studiendesign: RCT: Telemonitoring + Telefon-Monitoring vs. Standardbetreuung Population: n = 502 Einschlusskriterien: ICD-Diagnosen (I50.1, I50.11–19, I50.9), Datenbestand der KKH aus Krankenhausentlassungs-Mitteilungen; Hospitalisierung <6 Wochen Ausschlusskriterien: gravierende Komorbiditäten (Tumoren, Demenz), Pflegebedürftigkeit Endpunkte: Hospitalisierung sekundär: Kosten, Mortalität Dauer: geplant 1 Jahr, später verlängert Studienzeitraum: 2004-2005 Ort: Deutschland (nicht spezifiziert)	Teilnahmebereitschaft höher bei Männern und jüngeren Patienten Baseline-Patientencharakteristika zwischen Gruppen nicht ausbalanciert: - niedrigeres Alter in Interventionsgruppe (median 71,5 vs. 77,0 Jahre) - 42,6% vs. 55,3% weiblich - 52,6 % NYHA III/IV in Interventionsgruppe vs. 36,6% Kontrollgruppe (der Patienten mit bekannter NYHA-Klasse, aber von etwa 50% der Patienten gar nicht berichtet) Follow-up: min. 6, max. 18 Monate Effektivität Hospitalisierungen: 2 vs. 3,4 pro Teilnehmer und Jahr (p=0,04) Anzahl Krankenhaustage: 16,8 vs. 18,5 pro Teilnehmer und Jahr (p=0,01) Mortalität: 14,7% vs. 27,1% (auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Beobachtungsdauer statistisch hochsignifikant) Steigerung der Einnahme relevanter Medikamente in Interventionsgruppe um 10,2% Kosten Krankenhaus: 8682 € vs. 15810 € (p=0,01) Arzneimittel: 1881 € vs. 1636 € (p=0,53) Gesamt: 10563 € vs. 17446 € (p=0,05) Fazit: positive Effekte durch Kombination aus Telemoni-	OCEBM 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln) Publikation erfüllt nicht aktuelle Standards der Berichterstattung von RCTs Randomisierung nach Geburtsdatum, Allocation concealment nicht beschrieben, Verblindung nicht möglich Patientencharakteristika beschrieben; Art der Patientengewinnung/Randomisierung hatte sig. Unterschiede bei Patientencharakteristika zur Folge keine Angaben zu Drop-outs, daher nicht klar, ob ITT-Analyse Statistische Methoden beschrieben Interessenkonflikte teilweise benannt (ArztPartner almeda AG); nicht benannt: Erstautor bei KKH Sponsoring: n.a. ; Programm durchgeführt durch ArztPartner almeda AG und Kaufmännische Krankenkasse Hannover (KKH)

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	nachbesprochen		toring und Telefonmonitoring und Schulung. Der Anteil der telemetrischen Überwachung an den Gesamteffekten ist nicht zu beurteilen, da auch Telefonmonitoring und Schulungselemente zum Programm gehörten.	
Peters-Klimm F. Case management for patients with chronic systolic heart failure in primary care: the HICMan exploratory randomised controlled trial. <i>Trials</i> 2010;11:56.	komplexes hausärztliches Case Management durch Praxisassistentinnen mit regelmäßigen Telefonkontakten und drei Hausbesuchen - 6 Stunden theoretisches und praktisches Training der PA - 1 Jahr Telefonmonitoring durch PA (bei NYHA III / IV q3w, bei NYHA I/II q6w) - 3 Hausbesuche - Bericht zum Monitoring durch PA an Hausarzt - Nutzung einer Leitlinie, Patientenflyer, Broschüre, spezifische Tagebücher ("booklets and tailored diaries")	HICMan-Studie Intervention/Studiendesign: RCT, Phase-II Standardversorgung vs. hausärztliches Case-Management Population: n = 199 31 Hausärzte in 29 Praxen Einschlusskriterien: Alter ≥ 40 Jahre, LVEF ≤ 45% Endpunkte: HR-QoL, Selbstmanagement-Fähigkeiten, patientenberichtete Versorgungsqualität Dauer: 1 Jahr Studienzeitraum: 2006-2007 Ort: Nord-Baden Verwendete Fragebögen: generic quality of life (SF-36) disease-specific quality of life (KCCQ) self-care (EHFScBS), chronic illness care (PACIC) health counselling (PACIC-5A)	Baseline-Patientencharakteristika Alter ca. 70 Jahre, ca. 72% männlich; fast ausschließlich NYHA II (ca. 2/3) und III (ca. 1/3); etwa hälftig ischämische und nicht-ischämische Ursachen der Herzinsuffizienz ACE-Hemmer (bzw. ARB): ca. 94% Betablocker: 72% (Intervention) vs. 84% (Kontrolle) ACEi+Betablocker: 68% vs. 80% Schleifendiuretika: ca. 60% viele Komorbiditäten Baseline-Praxischarakteristika: 48% ländlich, 17% suburban, 35% urban 19% weibliche Ärzte, 100% weibliche PA Effektivität generic quality of life (SF-36): alle Parameter n.s. disease-specific quality of life (KCCQ): n.s. self-care (EHFScBS): MD -3.6 [-5.7, -1.6], Cohen's d=0.55, p=0.001 chronic illness care (PACIC): 0.5 [0.3, 0.7], Cohen's d=0.72, p= 0.000 health counselling (PACIC-5A): 0.5 [0.3, 0.8], Cohen's d=0.72, p=0.000 Mortalität (nicht präspezifizierter Endpunkt): n = 5 vs. n = 5 Hospitalisierung (nicht präspezifizierter Endpunkt): 18 (bei 11 Patienten) vs. 9 (bei 7 Patienten) Fazit: aufwändiges Case-Management (Telefonbetreuung, Hausbesuche, Schulungsmaterial) mit speziell ausgebildeten Schwestern war ohne Einfluss auf HR-QoL, positive Effekte lediglich auf Selbstmanagement-Fähigkeiten; Aussagen zu Mortalität und Hospitalisierungen aufgrund geringer Fallzahl nicht möglich	OCEBM 2 (RCT) Pocock-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben; keine Verblindung möglich Patientencharakteristika beschrieben, nicht immer ausbalanciert (z. B. doppelt so viel ICD und deutlich mehr PTCA/Stent sowie Betablocker in Kontrollgruppe) Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Fallzahlberechnung und statistische Methoden beschrieben Intervention und Methoden genau beschrieben Mortalität und Hospitalisierungen nicht präspezifizierte Endpunkte, keine ausreichende statistische Power streng genommen keine ITT-Analyse (97 von 99 in Interventions-Gruppe) Interessenkonflikte: keine; Sponsoring: unabhängiges Projekt innerhalb KNHI, finanziert über BMBF
Freund T. Praxis-	komplexes haus-	Siehe HICMan-Studie, Peters-Klimm 2010; Ref 25506	Beispiel für Telefon-Fragebogen zu Erfassung von Zei-	Siehe HICMan-Studie, Peters-Klimm

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
basiertes Hausbesuchs- und Telefonmonitoring von Patienten mit Herzinsuffizienz: Rationale, Design und praktische Anwendung der Monitoringslisten in der HICMan-Studie. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2011;105(6):434-45.	ärztliche Case Management siehe HICMan-Studie, Peters-Klimm 2010; Ref 25506	Fragestellung: Darstellung von Entwicklung und Anwendung der Monitoringslisten in der HICMan-Studie	chen einer beginnenden Dekompensation oder klinische Symptome für eine erhöhte Dekompensationsgefahr Fazit: "Insgesamt erwiesen sich die vorgestellten Monitoringlisten als brauchbare Instrumente hausärztlichen Case Managements."	2010; Ref 25506
C. Zugck, L. Frankenstein, M. Nelles, D. Schellberg, A. Rempis, H. A. Katus. Telemedizin reduziert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zusätzlich zur optimierten medikamentösen Therapie signifikant die Krankenhausverweildauer. Clin Res Cardiol 97-Suppl 1 (V1734)	Telemonitoring + Telefonmonitoring, spezialisierte nicht-ärztliche Betreuung tägliche Messung von Gewicht, Blutdruck, Sauerstoffsättigung sowie bei Bedarf 12-Kanal-EKG, transtelefonisch übertragen regelmäßige Betreuung durch Fachschwester 24h-Support	HITEL-Studie Intervention/Studiendesign: RCT usual care" (UC; n = 30) vs. „usual care mit Telemedizin“ (UCT; n = 30) vs. „university care mit Telemedizin“ (HDT; n = 28) Population: n = 88 Einschlusskriterien: nicht berichtet Ausschlusskriterien: nicht berichtet Endpunkt: Krankenhausverweildauer aufgrund kardialer Ursache Dauer: 12 Monate Studienzeitraum: 2004-2006 Ort: Heidelberg	Baseline-Patientencharakteristika mittleres Alter 58,1 ± 10,2 Jahre; 16% weiblich Effektivität 26 Patienten erreichten primären Endpunkt Krankenhaustage: 12 in UC vs. 9 in UCT vs. 5 in HDT (p<0,03); Unterschiede deutlicher bei Hospitalisierungen "mit mittlerer und kurzer Dauer" (nicht konkretisiert) Anmerkung: Ergebnisse nicht publiziert; Daten aus Abstracts sehr kleine Fallzahl Fazit: Anhaltspunkte für positive Effekte der Kombination Betreuung durch Fachschwester + Telemonitoring	Veröffentlichungen zur HITEL-Studie nur in Form von Abstracts daher keine Angaben zur methodischen Qualität möglich
Loges, C. Die rein telemedizinische Nachsorge von ICD/CRT-D Patienten mit Herzinsuffizienz ist einer konventionellen	Telemonitoring ICD/CRT-D persönliche Nachsorge (in der Klinik oder telefonisch) in Kombination mit te-	InContact-Studie Intervention/Studiendesign: RCT (Nicht-Unterlegenheit) rein telemedizinische Überwachungs vs. quartalsweise Arzt-Patienten-Kontakte (direkt oder telefonisch) +Telemonitoring Population: n = 210	Baseline-Patientencharakteristika 84% männlich, 59% ischämische Kardiomyopathie, 85% Primärprävention, Alter: 64±11 Jahre, LVEF 28±8% Follow-up: 370±115	(noch) nicht publiziert keine Einschätzung der methodischen Qualität möglich

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Nachsorge mit persönlichem Arzt-Patienten Kontakt nicht unterlegen – Ergebnisse der In-Contact Studie. Pressemitteilungen / 81. Jahrestagung der DGK 2015	telemedizinischer Überwachung verglichen mit einer reinen telemedizinischen Nachsorge	Einschlusskriterien: HF-Patienten mit ICD/CRT-D Ausschlusskriterien: nicht berichtet primärer Endpunkt: „Heart Failure Clinical Composite Response“ Score nach Packer sekundären Endpunkte: HF-Hospitalisierung, kardiale Dekompensation, Lebensqualität, Mortalität Dauer: 12 Monate (13 Monate vs. 1 Monat nach Implantation) Studienzeitraum: nicht berichtet Ort: multizentrisch	Effektivität Packer-Score in beiden Gruppen verschlechtert, kein Unterschied zwischen Gruppen ($p > 0,999$) für alle Endpunkte sekundäre Endpunkte: keine sig. Unterschiede Kommentar: (noch) nicht publiziert, Inhalte aus Pressemitteilung vom DGK-Kongress 2015 Fazit: Das ausschließliche ICD-Telemonitoring war in dieser Studie dem persönlichem Arzt-Patienten-Kontakt nicht unterlegen.	
Angermann CE. 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(1):25-35.	Nurse, Telefonmonitoring (klinikbasiert, Entlassungsmanagement) zusätzlich zur Standardbetreuung: (1) in Klinik face-to-face Schulung, Ausgabe von Informations- und Selbstmonitoring-Materialien; (2) Telefon-basierte strukturierte Überwachung mittels Fragebogen (3) Aufklärung der Herzinsuffizienz-Medikamente, Schulung zur Selbsteinstellung der Diuretika-Dosierung; (4) fachärztliche Versorgung nach Bedarf, Koordination durch spezialisierte Pflegekraft;	INH/HeartNetCare-HF Intervention/Studiendesign: RCT Standardversorgung vs. Nurse-basiertes Telefonmonitoring Population: n = 715 Einschlusskriterien: HFrEF (LVEF $\leq 40\%$), Hospitalisierung aufgrund Dekompensation Ausschlusskriterien: logistische oder gesundheitliche Gründe, die Telefon-Monitoring unmöglich machen primärer Komposit-Endpunkt: Mortalität und Rehospitalisierung sekundäre Endpunkte: Symptomatik, QoL (SF-36) Follow-up: 180 Tage Studienzeitraum: 2004-2007 Ort: Uni Würzburg, 9 internistische Kliniken (Bayern, BW)	Baseline-Patientencharakteristika 1007 Patienten gescreent, 715 eingeschlossen (Nicht-Einschluss u. a. aufgrund kognitiver Probleme, Alzheimer, Sprach- oder technischen Problemen, schwere Begleiterkrankungen u. a.) Alter 69 +/- 12 Jahre, 29% weiblich, NYHA: I - 2%, II - 58%, III - 36%, IV - 4% Effektivität - primärer Komposit-Endpunkt: n.s. (HR 1,02, $p=0,89$) - Mortalität 14% (Kontrolle) vs. 9% (Intervention), HR 0,62 (0,40-0,96), $P=0,03$ - HF-Tod oder Rehospitalisierung: 23% vs. 15%, HR 0,66 (0,47-0,93), $p=0,02$ weitere sig. Endpunkte: Verbesserung NYHA-Klasse, QoL Kommentar: kurzes Follow-up Fazit: Fachschwester-basierte Betreuung direkt und per Telefon mit positiven Effekten auf Outcomes (aber primärer Endpunkt nicht erreicht) Übertragbarkeitsstudien wurden durchgeführt (nicht publiziert bzw. Publikation liegt nicht vor)	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben keine Verblindung möglich (Telefonmonitoring) Patientencharakteristika beschrieben, weitgehend ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Statistische Methoden beschrieben Intervention ausführlich beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte: keine Sponsoring: BMBF, KNHI, Uni Würzburg

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	(5) Schulung und Supervision der spezialisierten Pflegekräfte			
Neumann A. Cost-effectiveness and cost-utility of a structured collaborative disease management in the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. Clin Res Cardiol 2015;104(4):304-9.	Nurse, Telefonmonitoring siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484 prädefinierte prospektive Kurzzeit-Kosten-Nutzen-Analyse (basierend auf Gesamt mortalität und QoL) bezogen auf 180 Tage-Follow-up	Kosten pro Patient etwas höher in Interventionsgruppe (3535 € vs. 3038 €) Kosten pro verhindertem Todesfall: 8284€	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484
Gelbrich G. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. Eur J Heart Fail 2014;16(10):1133-41.	Nurse, Telefonmonitoring siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484 Post-hoc-Analyse Fragestellung: Abhängigkeit der Effekte von der Patientenstimmung Fragebogen: PHQ-9	Programm war effektiv bei depressiven und nicht depressiven-Patienten, aber nicht bei Patienten, die die Fragebögen ignorierten	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484 Post-hoc-Analyse
Guder G. Nurse-coordinated collaborative disease management improves the quality of guideline-recommended heart failure therapy, patient-reported out-	Nurse, Telefonmonitoring siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484 Post-hoc-Analyse Fragestellung: Effekte des Programms auf leitliniengerechte Therapie und weitere Endpunkte Population: INH-Patienten, die nach 18 Monaten noch am Leben waren (n = 706) Endpunkte: Verschreibungsraten und Dosierung von	nach 18 Monaten: Verschreibungsraten und Dosierung verbessert, bessere klinische Outcomes und Echo-Parameter	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484 Post-hoc-Analyse

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
comes, and left ventricular re-modelling. Eur J Heart Fail 2015;17(4):442-52.		ACEi/ARB, Betablockern und MRA; Symptomatik, Echo-Parameter, QoL (SF-36)		
Hindricks G. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet 2014;384(9943):583-90.	Telemonitoring ICD/CRT automatic multiparameter telemonitoring: ventricular and atrial tachyarrhythmia episodes, low percentage of biventricular pacing, increase in the frequency of ventricular extrasystoles, decreased patient activity, and abnormal intracardiac electrogram ICD oder CRT-D mit Home Monitoring (BIOTRONIK Home Monitoring®)	Intervention/Studiendesign: RCT, prospektiv, multizentrisch; Population: n = 716 Einschlusskriterien: LVEF ≤35%, NYHA II/III; Indikation für ICD oder CRT-D; Ausschlusskriterien: unkontrollierte Hypertension, permanentes Vorhofflimmern, hypertrophe Kardiomyopathie, symptomatische Aortenstenose u. a. Primärer Endpunkt: Packer Score (Komposit: Tod oder Hospitalisierung aufgrund HI + Änderung NYHA-Klasse + Selbsteinschätzung) Sekundäre Endpunkte: Re-Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz; Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität Dauer: 12 Monate Studienzeitraum: 2007-2010 Ort: AUS, EU, Israel; 26 in Deutschland (Kliniken und Praxen)	Baseline-Patientencharakteristika Alter: 66 Jahre +/- 9 81% männlich Effektivität Packer Score (Intervention vs. Kontrolle) - verschlechtert: 18,9 vs. 27,2% (p=0,013) davon wegen Tod: 3% vs. 8,2 % (p=0,004) - verbessert: n.s. - unverändert: n.s. Post-hoc-Subanalyse: Patienten ohne Vorhofflimmern profitieren mehr als Patienten mit Vorhofflimmern, sonst keine erwähnenswerten Unterschiede Fazit: Telemonitoring von ICD/CRT-D vorteilhaft	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben Patienten anfänglich verblindet (Auswertung der übertragenen Daten bzw. Nicht-Auswertung) bis zu notwendiger Kontaktaufnahme aufgrund Telemonitoring-Alarm Patientencharakteristika beschrieben, weitgehend ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Statistische Methoden beschrieben Intervention ausführlich beschrieben Outcome: Packer Score ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring: Biotronik SE & Co. KG.
Bohm M. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2016.	Telemonitoring intrathorakale Impedanzmessung bei ICD/CRT-Patienten	OptiLink-HF Intervention/Studiendesign: RCT Standardversorgung vs. Telemonitoring Population: n = 1002 Einschlusskriterien: IDT/CRT-ICD Indikation UND: HI-Hospitalisierung <12 Monate ODER Diuretika <30 Tage ODER BNP oder NTproBNP erhöht <30 Tage	Baseline-Patientencharakteristika Alter: ca. 66 Jahre; männlich 77% (Interv.) bzw. 82% (Kontrolle) (p<0,05) NYHA: II - ca. 20%, III - ca. 80% HF-Hospitalisierung <12 Monate: 68% vs. 60 % (p<0,05) ACEi/ARB: 91% vs. 94% Betablocker: 95% vs. 92% Diuretika: 95% MRA: 69% vs. 70% follow-up: 22,9 +/- 18,2 Monate	Volltext lag nicht vor, daher keine Einschätzung der methodischen Qualität möglich Wiedergabe der Ergebnisse aus: Bohm M. Effect of implanted device-based impedance monitoring with telemedicine alerts on mortality and morbidity in heart failure: results from the OptiLink HF study; ESC 2015; Abstract 5057; Hot Line V, 1. Sep-

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		Ausschlusskriterien: Dialyse, Serumkreatinin >2,5 mg/dl, COPD primärer Endpunkt: Komposit Mortalität + CV-Hospitalisierung sekundäre Endpunkte: Mortalität, CV-Hospitalisierung, HF-Hospitalisierung u. a. Dauer: 18 Monate Studienzeitraum: 2008-? Ort: Uniklinikum des Saarlandes u. a. Zentren in D	Effektivität nach 18 Mon: 40% der Patienten erreichten primären Endpunkt keine sig. Unterschiede zw. Interventions- und Kontrollgruppe, auch nicht bei sekundären Endpunkten keine Unterschiede in Subgruppen Probleme: - 25% der Alarme nicht weitergeleitet, weil Gerät durch Patient nicht angeschlossen - 15% der Alarme nicht protokollgemäß vom Arzt behandelt - bei weniger als 50% der protokollgemäß bearbeiteten Alarme Erhöhung der Diuretikadosis - bei weniger als 50% der Alarme HF-Symptome Fazit: intrathorakale Impedanzmessung bei ICD/CRT-Patienten ohne zusätzlichen Benefit	tember 2015) + Präsentation Sponsoring: Medtronic
Koberich S. Effects of a hospital-based education programme on self-care behaviour, care dependency and quality of life in patients with heart failure—a randomised controlled trial. J Clin Nurs 2015;24(11-12):1643-55.	Nurse, Telefonmonitoring klambasierte Schulung durch Fachschwester, danach 3 Monate lang Telefonmonitoring	Intervention/Studiendesign: RCT Schulung + Telefon-Follow-up vs. Standardversorgung; klinikbasiertes Schulungs- und Nachsorgeprogramm Population: n = 128 Einschlusskriterien: LVEF ≤40%, NYHA II-IV Ausschlusskriterien: Neudiagnose HI, akute HI, Demenz, Lebenserwartung <3 Monate, CRT oder ICD oder Bypass <3 Monate zuvor u.a. Endpunkte: Selbstpflegefähigkeit, Pflegeabhängigkeit, QoL Dauer: 3 Monate Studienzeitraum: 2011-2013 Ort: Freiburg	Baseline-Patientencharakteristika 19% weiblich, Alter: 62 Jahre NYHA: II - 66%, III - 29%, IV - 5% ACEi: 59%; ARB: 28%, Betablocker: 93%; Diuretika: 94% Effektivität (n = 110) - mittlerer Effekt auf Selbstmanagement-Fähigkeiten (MD 3,14 vs. 1,04), signifikant verbessert in Interventionsgruppe (p<0,001) - kein Effekt auf QoL - kein Effekt auf Pflegeabhängigkeit Kommentar: sehr kurzer Nachbeobachtungszeitraum Fazit: verbesserte Selbstmanagement-Fähigkeiten	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben; Verblindung nicht möglich Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out nicht beschrieben (Verweis auf nicht vorhandene Grafik) Statistische Methoden beschrieben keine Informationen, was das Telefon-Follow-up beinhaltete und wie oft Telefonate erfolgten pflegespezifische Endpunkte; Effekt auf Mortalität und Hospitalisierungen nicht untersucht keine ITT-Analyse (110/128 Patienten)

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		Verwendete Fragebögen: Selbstpflegeskala (European Heart Failure Self-care Behaviour Scale G9-EHFScBS) QoL: KCCQ Pflegeabhängigkeit: Care Dependency Scale (CDS)		ausgewertet) Interessenkonflikte: keine Sponsoring: keines
Hindricks G. 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(2):98-105.	Telemonitoring ICD Remote monitoring vollautomatische tägliche Datenübertragung und Benachrichtigung an den Arzt im Falle von vordefinierten klinisch relevanten Ereignissen (Arrhythmien u.a.) per Mobilnetz	REFORM-Studie Intervention/Studiendesign: RCT, unverblindet 3 Mon. vs. 12 Monate Nachsorgeintervall Population: n = 155 Einschlusskriterien: Patienten mit prophylaktischem ICD aufgrund MADIT-II-Indikation (Patienten nach MI und LVEF < 30%) Ausschlusskriterien: MI <30 Tage zuvor, NYHA IV, Notwendigkeit eines Schrittmachers bzw. CRT u.a. Endpunkte: ungeplante+geplante ICD-Follow-up Visits pro Patientenjahr sekundär: QoL, Mortalität (gesamt und CV) Dauer: 27 Monate Studienzeitraum: 2004-2008 Ort: D (3 Zentren), CZ (2 Zentren)	Baseline-Patientencharakteristika Alter: 63 +/-10 Jahre, 86% männlich Betablocker: 89%, ACEi: 83%, Diuretika: 86% Effektivität mittlere Anzahl ungeplanter Follow-ups pro Patientenjahr: 0,27 (3-monatliche Follow-ups) vs. 0,64 (jährliches Follow-up) (p=0,03) Summe der geplanten und ungeplanten Follow-ups in der 12-Monats-Gruppe 58% geringer: 3.85 vs. 1.60 per Patientenjahr kein Einfluss auf Mortalität und Hospitalisierungsrate durch die Verlängerung der Intervalle QoL: sig. Unterschiede in Teilbereichen (SF-36) zugunsten jährlicher Intervalle Fazit: Unter Remote-ICD-Monitoring scheinen längere Nachsorgeintervalle sicher.	OCEBM 2 (RCT) Randomisierung, Allocation concealment nicht beschrieben; Verblindung nicht möglich Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle), ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben Statistische Methoden beschrieben Intervention beschrieben Auswertung nicht im strengen Sinn ITT, sondern auf Basis der Patienten, die nach dem 3-Monats-Follow-up in der Studie verblieben waren (145 von 155); Ausschluss von 10 Patienten, die Ein- und Ausschlusskriterien nicht mehr erfüllten; danach aber ITT (also inkl. aller Abbrecher, Todesfälle und Patienten, die nicht per protocol behandelt wurden) Interessenkonflikte/Sponsoring: Biotronik SE & Co. KG
Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-	Telemonitoring oder Telefonmonitoring durch Nurse (monatlicher Kontakt) Telemonitoring: twice-daily telemonitoring of vital signs (weight, blood	Intervention/Studiendesign: RCT, Standardtherapie (UC, n = 85) vs. Telefonmonitoring (Nurse, NTS, n = 173) vs. Telemonitoring (HTM, n = 168) Population: n = 426 Einschlusskriterien: NYHA II-IV, kürzliche (<6 Wochen) bzw. bevorstehende Entlassung aus Hospitalisierung aufgrund Dekompensati-	Baseline-Patientencharakteristika medianes Alter: 68 Jahre, 78% männlich Effektivität nach 240 Tagen (n = 418): hospitalisierte Patienten (54% UC) vs. 49% (NTS) vs. 47% (HTM) HI-hospitalisierte Patienten: 28% vs. 20% vs. 25% Mortalität: 24% vs. 16% vs. 17%	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben Verblindung nicht möglich Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle), weitgehend ausbalanciert zwischen Gruppen

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Care Management System (TEN-HMS) study. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH; TEN-HMS Investigators. J Am Coll Cardiol. 2005 May 17;45(10):1654-64. Epub 2005 Apr 22.	pressure and heart rate and rhythm) using home monitoring equipment (IST@HOME Service Pad)	on Ausschlusskriterien: schwere kognitive Einschränkungen primärer Endpunkt: "days lost" aufgrund Tod oder Hospitalisierung sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Symptomatik, Optimierung der Medikation Hypothese: HTM ist NTS bzgl. primären Endpunkts überlegen (=weniger "days lost") Dauer: ursprünglich 450 Tage, nach Interim-Analyse auf 240 Tage reduziert Studienzeitraum: 2000-2002 Ort: 12 Zentren in D, NL, UK (nicht konkretisiert); Unikliniken, regionale Kliniken, ambulante Fach- und Hausarztpraxen	nach 450 Tagen (n = 271): hospitalisierte Patienten (73%) vs. 66% vs. 71% HI-hospitalisierte Patienten: 42% vs. 29% vs. 36% Mortalität: 51% vs. 31% vs. 34% Fazit: Hypothese nicht bestätigt; Telemonitoring besser als Standardtherapie, aber nicht effektiver als Telefonmonitoring durch Nurse	Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Studie nach vorliegender Interimanalyse geschlossen aufgrund hoher Mortalität in UC-Gruppe und weil primärer Endpunkt (=HTM überlegen im Vergleich zu NTS) nicht mehr erreichbar Statistische Methoden und Fallzahlplanung beschrieben Interventionen beschrieben ITT-Analyse zwar angegeben, tatsächlich aber nur Patienten mit vorhandenem Follow-up ausgewertet (418 von 426) Interessenkonflikte: nicht benannt Sponsoring: EU Programm, Philips Medical Systems
Koehler F. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. Circulation 2011;123(17):1873-80.	Telemonitoring +Telefonmonitoring wireless Bluetooth system with a personal digital assistant (PDA) Waage, EKG-Gerät, Blutdruckmessgerät tägliches Selbst-Assessment; automatische Übertragung der Daten per Mobilfunknetz 24h medizinischer Support 1x pro Monat: Tele-	TIM-HF Studie Intervention/Studiendesign: RCT Standardversorgung vs. Telemonitoring Population: n = 710 Einschlusskriterien: stabile HI-Patienten mit "optimaler" medikamentöser Therapie, NYHA II, III, LVEF ≤35%; Dekompensation <24 Monate mit Hospitalisierung ODER LVEF ≤25% Ausschlusskriterien: Lebenserwartung <1 Jahr, instabile Angina pectoris, ICD/CRT geplant u. a. primärer Endpunkt: Gesamtmortalität sekundäre Endpunkte: Komposit CV-Tod und HI-Hospitalisierung u.v.a. Dauer: 12 bis 28 Monate	Baseline-Patientencharakteristika Alter 70 +/- 11 Jahre: ca. 81% männlich NYHA: II und III je ca. 50% follow-up: median 26 Monate Effektivität primärer Endpunkt: n.s. (HR 0,97 (0,67-1,41)) andere Endpunkte: n.s. Subgruppenanalysen: Siehe RefID 25500 Fazit: Telemonitoring in Kombination mit Telefonbetreuung bei Gesamtpopulation ohne Effekt (siehe auch Subgruppenanalyse, RefID 25500)	OCEBM 2 (RCT) Pocock-Randomisierung; keine Verblindung möglich Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out nicht im Detail beschrieben, aber "zu 99,7% komplett" Statistische Methoden beschrieben Intervention beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring Studiendesign separat veröffentlicht: Köhler F et al. Eur J Heart Fail. 2010;12:1354 –1362.

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	fon-Kontakt	Assessment: nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 Monaten Studienzeitraum: 2008-2010 Ort: Berlin, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, BW		
Köhler F. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. Int J Cardiol 2012;161(3):143-50.	Telemonitoring TIM-HF siehe Köhler 2011, RefID 25499	siehe Köhler 2011, RefID 25499 Fragestellung: Subgruppen-Analysen teils präspezifiziert, teils post-hoc	präspezifizierte Subgruppen-Analysen (sig. Ergebnisse): - Patienten ohne depressive Symptomatik profitieren - Patienten nach einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung <12 Monate vor Randomisation profitieren ->traf auf knapp 47% aller Patienten zu Post-hoc-Analyse für Patientengruppe mit vorangegangener Dekompensation, LVEF $\geq 25\%$, keine depressive Symptomatik: - CV-Mortalität sig. verringert - sig. Reduktion der Zahl der "verlorenen Tage" aufgrund CV-Mortalität und HF-Hospitalisierung	siehe Köhler 2011, RefID 25499 teils präspezifizierte, teils post-hoc Subgruppen-Analysen
Prescher S. Telemedical care: feasibility and perception of the patients and physicians: a survey-based acceptance analysis of the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF) trial. Eur J Prev Cardiol 2013;20(2 Suppl):18-24.	Telemonitoring TIM-HF siehe Köhler 2011, RefID 25499	siehe Köhler 2011, RefID 25499 Fragestellung: Survey nach Studienende zur Akzeptanz von Telemonitoring (Patienten, Ärzte und Schwestern)	Patienten fanden Geräte leicht zu bedienen (98,6%) und robust (88,8%) Patienten fühlten sich besser in der Lage, mit ihrer Krankheit umzugehen als zuvor (85,5%) 53,6% der Patienten gaben an, der Kontakt zu ihrem Hauptbehandler habe sich verbessert Fazit: ggf. relevant für Patientenauswahl: vom Telemonitoring profitierten Patienten mit kürzlich vorangegangener Hospitalisierung und ohne depressive Symptomatik	siehe Köhler 2011, RefID 25499
Prescher S. Wird Telemonitoring von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angenommen? Dtsch Med Wochenschr 2014;139(16):829-34.	Telemonitoring TIM-HF siehe Köhler 2011, RefID 25499	siehe Köhler 2011, RefID 25499 Fragestellung: Adhärenz (EKG, Gewicht, Blutdruck, tägliche Selbsteinschätzung) Post-hoc-Analyse	ITT-Analyse (inkl. Patienten, die niemals gemessen haben): - absolute Adhärenz für tägliche Messung <i>aller</i> Vitalparameter: $81,8 \pm 22,8 \%$ - relative Adhärenz (tägliche Messung von <i>mindestens einem</i> Vitalparameter): $88,9 \pm 21,5 \%$ - unterdurchschnittliche Messhäufigkeit: 6,5 % der Patienten	siehe Köhler 2011, RefID 25499 Post-hoc-Analyse

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			ten (23/354); zeigte sich frühzeitig - hohe Adhärenz im Studienverlauf stabil - Adhärenzverhalten war unabhängig von: Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, leichte bis mittelschwere Depressivität Fazit: „- Nur Patienten, die von Anfang an vom Telemonitoring überzeugt sind, bleiben auch dauerhaft hoch adhärent.“ - Bereits zu Beginn erkennbare schwere körperliche und mentale Einschränkungen müssen immer individuell bewertet werden.“	

ersetzt durch 3. Auflage

Anhang 2.6 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Komplikationen von ICT und CRT“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.7

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Tajstra M. Complications in recipients of cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy: Insights from Si-lesian Center Defibrillator registry. Cardiol J 2016.	Registerstudie (Schlesien/Polen) Zeitraum: 2009-2013 Intervention: ICD, CRT-D Endpunkte: Kurzzeit-Komplikationen (<2 Monate), Langzeit-Komplikationen n = 1105 Follow-up 2,4 Jahre	Baseline-Charakteristika: mittleres Alter 60,3 +/- 9,6 Jahre; 81,5% männlich, mittl. LVEF >25%; vorwiegend NYHA II/III; 63% ischämische Ätiologie Einkammer-ICD 22,9%, Zweikammer-ICD 40,9%, CRT-D 36,2% Komplikationsrate <2 Monate: 11,2% Taschenhämatom 6,1%, Pneumothorax 1,2% 1-Jahres-Mortalität: 7,5% Prädiktoren: Vorhofflimmern, Zweikammer-Systeme, Antiplatelet-Therapie oder Cumarin	OCEBM 4 Registerstudie -rel. kleine Kohorte, single-center - keine gesonderte Auswertung nach Gerätetyp
Kobe J. Complications and 1-year benefit of cardiac resynchronization therapy in patients over 75 years of age - Insights from the German Device Registry. Int J Cardiol 2016;228:784-9.	Registerstudie, deutsches DEVICE-Register (ICD+CRT) Auswertungsjahre: 2007-03/2011 Intervention: CRT (Implantation oder Revision) Einschluss: Patienten ≥ 75 Jahre (n = 320) Vergleich: Patienten <75 Jahre (n = 879) Endpunkte: perioperative Komplikationen, 1-Jahres-Outcome	Baseline-Patientencharakteristika: Revision bei 18,8% (≥75 J) bzw. 20,8% (<75 J) der Patienten Unterschiede: Komorbiditäten (KHK, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) häufiger bei Pat. ≥75 Jahren Indikation Sekundärprävention: 24,1% (≥ 75 J) vs. 20,2% (<75 J) Effektivität: 1-Jahres-Mortalität nach Neuimplantation: 11,0% (≥75 J) vs. 6,4% (<75 J), p=0,014 weniger kardiale Todesursachen bei Älteren: 60,9% vs. 83,8% (p < 0,05) bei Älteren: mehr Non-Responder Hospitalisierungen: keine Unterschiede in Anzahl, aber bei Älteren häufiger aufgrund nicht-kardialer Ursachen (63,2% vs. 37,4%, p < 0,001) Alter, Nierenerkrankungen, schmaler QRS-Komplex: negativ prädiktiv bei Älteren Vorhofflimmern: negativ prädiktiv für Mortalität bei Jüngeren: HR 2,31 (1,36–3,95), p=0,002 Komplikationen: keine Unterschiede bei perioperativer Mortalität und Komplikationen authors conclusion: "Patients ≥75 years of age receiving a CRT device do not have a higher perioperative mortality and complication rate although comorbidities (CKD and AF) occur more frequently. The absolute 1-year mortality is higher; nevertheless, the proportion of cardiac deaths is even lower in the older patients reflecting a benefit of CRT in this	OCEBM 4 Registerstudie Deutschland + adjustierte multivariate Analyse für Con-founder -telefonisches Follow-up

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		group."	
Ascoeta MS. Impact of early complications on outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. Heart Rhythm 2016;13(5):1045-51.	Registerstudie Frankreich (DAI-PP Register, multicenter) Zeitraum: 2002-2012 Intervention: ICD/CRT-D, nur Primärprävention n = 5539 Endpunkte: Kurzzeit-Komplikationen (≥ 30 Tage)	Baseline-Charakteristika: mittleres Alter 62,5 Jahre, 84,9% männlich, 60,2% ischämische Ätiologie Einkammer-ICD (VVI) 22,9%, Zweikammer-ICD (DDD) 23,3%, CRT-P 53,8% Komplikationsrate ≤ 30 Tage: 13,5% davon 36% Hämatome, 21% Geräte-Dislokation, 7% Sepsis, 6% Pneumothorax Prädiktoren: schwere Nierenerkrankung, Alter ≥ 75 Jahre, CRT-D, Antikoagulation Langzeit-Komplikationen (follow-up 3,1 +/- 2,3 Jahre) bei 15,8% der Patienten (≥ 1 Komplikation) Mortalität (follow-up 3,1 +/- 2,3 Jahre) 14,9% nach Adjustierung: frühe Komplikationen assoziiert mit späten Komplikationen und Mortalität	OCEBM 4 Registerstudie + multivariate Analyse zum Ausschluss diverser Confounder
Ter Horst IA. "Are CRT upgrade procedures more complex and associated with more complications than de novo CRT implantations?" A single centre experience. Neth Heart J 2016;24(1):75-81.	Kohortenstudie Niederlande, single-center Zeitraum: 2006-2012 Intervention: CRT-Upgrade (von Ein- oder Zweikammer-ICD zu CRT) Vergleich: CRT-de novo Implantation Endpunkte: Kurz- und Langzeitkomplikationen n = 134 (Upgrade), n = 134 (de novo CRT)	medianer Zeit bis zum Upgrade: 57 (31-115) Monate; 98,5% CRT-D, 2,2% Upgrade zu CRT-P, 0,7% de novo CRT-P [sic!] Komplikationen: keine sig. Unterschiede zw. De novo und Upgrade-Eingriffen Gerätedislokation: 2,6% Taschenhämatom: 3,0% Pneumothorax: 0,8% phrenic nerve stimulation: 5,3% authors conclusion: "In a device implantation centre with experienced operators, CRT upgrade procedures are not associated with more complications nor do they seem more complex compared with de novo CRT implantations."	OCEBM 4 Kohortenstudie - kleine Kohorte
van der Heijden AC. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. Heart Rhythm 2015;12(6):1169-76.	Kohorte, single-center (Leiden, NL) Auswertungsjahre: 1996-Mai 2012 Einschluss: ICD, CRT-D zur Primär- oder Sekundärprävention nach Leitlinien-Indikation Endpunkte: Mortalität, adäquate Therapie (ATP und Shock), Geräte austausch, Komplikationen n = 3055, davon ICD n = 1729 und CRT-D n = 1326 Follow-ups aller 3-6 Monate	Baseline-Patientencharakteristika: Alter 63 +/- 12 J, 79% Männer, 68% ischämische Ätiologie; ICD-Patienten eher jünger, häufiger ischämische Ätiologie, höhere LVEF und schmalerer QRS-Komplex im Vergleich zu CRT-D-Patienten Effektivität ICD (medianes Follow-up: 5,8 Jahre): 12-Jahres-Mortalität (kumulativ) 49% (45%-54%), dabei niedriger bei Primär- als bei Sekundärprävention (42% vs. 53%, p=0,004) adäquate Schocks: 27% der Patienten, davon mehr als die Hälfte >1 Schock	OCEBM 4 single center Kohortenstudie Niederlande + multivariate Cox regression Analyse, adjustiert für diverse Confounder + Follow-up-Daten auf vielfältige Weise erhoben (z. B. mit aktiver Kontaktaufnahme oder durch kommunale Sterberegister)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		Effektivität CRT-D (medianes Follow-up: 4,5 Jahre): 8-Jahres-Mortalität (kumulativ): 55% (52%-58%), dabei niedriger bei Primär als bei Sekundärprävention (52% vs. 71%, p=0,001) adäquate Schocks: bei 21% (Primärpr.) bzw. 39% (Sekundärpr.) Geräte austausch: 1339 Geräte bei 3055 Patienten ausgetauscht, 34% mit min. 1 Austausch; nach 12 J. 1,8 +/- 0,7 Austausche pro Patienten erster ICD-Austausch im Mittel nach 5,6 Jahren notwendig, bei CRT-D nach 4, 9 Jahren Inadäquate Schocks: bei 13% aller Patienten (n = 397) kumulative Inzidenz nach 12 Jahren: 20% (18%-22%), nach 8 Jahren: seltener mit CRT-D (12%) als mit ICD (20%) p=0,001 Komplikationen: bei 3% der Patienten Infektionen mit Notwendigkeit einer Geräteextraktion; 12-Jahre-Inzidenz Infektionen kumulativ 6%, häufiger bei CRT-D (8%) als bei ICD (6%) p=0,01 bei 7% der Patienten Geräteversagen; kumulative Inzidenz nach 8 Jahren: ICD 10% (7%-12%), CRT-D 19% (14%-24%), p<0,001 authors conclusion: "The complication rates, especially of inappropriate shocks and lead failure, are worrisome and require effort from physicians and industry."	
Ann HW. Incidence of and risk factors for infectious complications in patients with cardiac device implantation. Int J Infect Dis 2015;36:9-14.	retrospektive Kohorte (single center), Südkorea Zeitraum: 1990-2013 Intervention: ICD, CRT, RV-Pacing Endpunkt: Infektionen n = 1307	Baseline-Charakteristika: Alter 61.5 +/-14.2 Jahre, 49.6% männlich 86,5% Schrittmacher, 11,2% ICD, 2,3% CRT Infektionen: n = 12 (0,9%) (ICD und Schrittmacher), davon 7 Tascheninfektionen und 5 Endokarditis; keine bei CRT Wunden- bzw. Narben-Revision als unabhängiger Risikofaktor für Infektionen authors conclusion: "Infection was a rare complication of cardiac device implantation, but repeated procedures were associated with infectious complications."	OCEBM 4 retrospektive Kohortenstudie - sehr langer Zeitraum (ältere Gerätetypen) - nur sehr kleine Kohorten für ICD und CRT + matched case-control Studie + multivariate Analyse - extrem wenige Events (Underreporting?)
Zeitler EP. Complications from prophylactic replacement of cardiac implantable electronic device generators in response to United States	Systematischer Review von Observationsstudien (nur USA, darunter 1 prospektive Studie), Metaanalyse Suchzeitraum: bis 09/2014	ICD: 90% CRT-D: 2% Komplikationsrate nach Austausch: RR 2.60% (95% CI 1.05–4.46%) Mortalität: 0.47% (95% CI 0.13–0.91%) Reoperation/Pocket Revision: 2.51% (95% CI 0.87–4.53%)	OCEBM 2 (Systematischer Review von Observationsstudien, methodische Mängel) AMSTAR 5/11 ca-y-y-n-n-y-y-n-n

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Food and Drug Administration recall: A systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm 2015;12(7):1558-64.	Einschluss: prophylaktischer CIED- Austausch (nach FDA advisory oder recall); auch angeborene Herzfehler und Kinder eingeschlossen Endpunkt: major Komplikationen, Mortalität infolge Austausch-Operation (<30 Tage), Re-Operation/Taschen-Revision Body of Evidence: 7 Studien (2006–2009), 1435 Patienten	Sensitivitätsanalysen (Studien zu angeborenen Herzfehlern und mit Kindern ausgeschlossen): keine sig. abweichenden Ergebnisse authors conclusion: <i>"Prophylactic replacement of recalled CIED generators is associated with a low mortality rate but non-trivial rates of other major complications similar to those reported when CIED generators are replaced for other reasons. Thus, when considering replacing a recalled CIED generator, known risks of elective generator replacement likely apply and can be weighed against risks associated with device failure."</i>	
Kirkfeldt RE. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. Eur Heart J 2014;35(18):1186-94.	Kohortenstudie/Registerstudie Dänemark Zeitraum: May 2010 to April 2011 Intervention: CIED: 5918 Patienten: CRT-D (n = 445), CRT-P (n = 209), ICD (n = 1075), Pacemaker (n = 4189)	Patientencharakteristika: 63% männlich, 52% 60-79 Jahre, 33% ≥80 Jahre (nicht einzeln für verschiedene Gerätetypen beschrieben) 74% Neuimplantationen, 19% Generator-Austausch, 7% Upgrade oder Revision Komplikationsrisiko insgesamt: 9,5%, davon 2,4% Gerätebedingte Re-Interventionen Prädiktoren für höhere Komplikationsrate (nur signifikante; Tab 3+ Fig 1,2): Frauen, Untergewicht, Zweikammer-ICD oder CRT-D, System-Upgrade oder Revision, Operateuer mit <50 Operationen/Jahr Risiko für "Major complications": CRT-P: 6,7%, CRT-D: 11,0%, Einkammer-ICD: 5,4%, Zweikammer-ICD: 6,7% authors conclusion: <i>"CIED complications are more frequent than generally acknowledged. Both patient- and procedure-related predictors may identify patients with a particularly high risk of complications. This information should be taken into account both in individual patient treatment and in the planning of future organization of CIED treatment."</i>	OCEBM: 4 keine kontrollierte Studie; Registerdaten, retrospektive Analyse + durch Steering Committee zugelassen + adjustierte Analysen mit diversen vordefinierten Confoundern
Kobe J. Impact of atrial fibrillation on early complications and one year-survival after cardioverter defibrillator implantation: results from the German DEVICE registry. Int J Cardiol 2013;168(4):4184-90.	Registerstudie Deutschland (DEVICE) Zeitraum: März 2007-April 2010 Intervention: ICD, CRT-D; Primär- und Sekundärprävention Vergleich: Outcome von Patienten mit Sinusrhythmus (SR) vs. Patienten mit Vorhofflimmern (AF) n=3261 Patienten (Erstimplantation n=2701, Austausch n=560)	Baseline-Patientencharakteristika: 81,9% männlich, mittleres Alter 65,2 +/- 12,5 Jahre SR 81,4%, AF 18,6% (n=607); Pat. mit Vorhofflimmern waren sig. älter und hatten höhere NYHA-Klasse und mehr Komorbiditäten 70% Einkammer-, 30% Zweikammer-ICD CRT-D. 27% (davon mit Vorhofflimmern: n=128) Ergebnisse AF vs. SR (ICD, nur Erstimplantation): 1-Jahres-Mortalität: 11,2% vs. 4,9%, HR 2.3; p < 0.0001 Symptomverbesserung: 58,3% vs. 49,8%, p<0,05 erhaltene ICD-Schocks: 28,8% vs. 16,1% (adäquat/nicht-adäquat nicht)	OCEBM 4 Registerstudie -Follow-up per Telefoninterview - rel. kleine Kohorte für Fragestellung, insbesondere für CRT-D - kurzes Follow-up

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	Follow-up: 1 Jahr	unterschieden) multivariate Analyse: AF ist unabhängiger Prädiktor für 1-Jahres-Überleben: HR 1,39, p=0,03 Ergebnisse AF vs. SR (CRT-D): 1-Jahres-Mortalität: p=0,16 (nicht anders berichtet; Abbildung fehlt) Komplikationen: Trend zu mehr bei AF Patienten, aber nicht signifikant authors conclusion: "AF patients have a trend to higher peri-operative complications and higher in-hospital mortality. Overall mortality is significantly higher one year after ICD implantation but does not differ in CRT patients in relation to the rhythm. AF is an independent risk factor for overall mortality after one year of ICD therapy only in single- and dual-chamber devices."	
Schuchert A. Lead complications, device infections, and clinical outcomes in the first year after implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-pacemaker. Europace 2013;15(1):71-6.	Subanalyse der MASCOT Studie (multizent. RCT) Zeitraum: September 2003 bis März 2006 Einschluss: NYHA III/IV trotz OMT, QRS $\geq$ 30ms, LVEF $\leq$ 35% Ausschluss: permanentes Vorhofflimmern, Myokardinfarkt/Revaskularisation/kardiale Operation $<$ 3 Monate Intervention: CRT Vergleich RCT: verschiedene Pacing-Algorithmen Vergleich retrospektive Subanalyse: CRT-P vs. CRT-D (Zuteilung nach Entscheidung des Behandlers) Body of Evidence: 402 Patienten, davon 228 (57%) CRT-D und 174 (43%) CRT-P	Baseline-Charakteristika: CRT-D Patienten eher männlich, häufiger ischämische Kardiomyopathie, kürzere QRS-Dauer u.a. Alter, LVEF, NYHA u.a. vergleichbar Komorbiditäten nicht angegeben Eingriffsdauer: 124.6$\pm$50.4 min (median: 120.0 min) CRT-D vs. 135.2$\pm$61.9 min (median 122.5 min) CRT-P (p = 0.09) Effektivität: Mortalität und Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz: keine signifikanten Unterschiede Komplikationen: Gerätebedingt ("Loss of Capture"): CRT-D (9.2%) vs. CRT-P (3.5%); p = 0.01 Infektionen: 1.3% CRT-D vs. 1.2% CRT-P authors conclusion: "The implantation of CRT-D and CRT-P was associated with similar clinical outcomes at 1 year, though the rate of lead complications was higher after implants of CRT-D. The risks and benefits of the two systems must be evaluated for each patient undergoing CRT. The use of CRT-D should be based on indications for ICD therapy. Technological advances will further lower the device-related morbidity, and the expected decrease in device costs might allow the implant of CRT-D in all candidates for CRT."	OCEBM 3 retrospektive Subgruppenanalyse einer RCT - Subgruppen nicht vordefiniert - Zuteilung in Subgruppen nicht zufällig, sondern nach Entscheidung des Behandlers - kein Vergleich von Komorbiditäten zwischen Gruppen - kleine Fallzahlen für AE -> hohes Bias-Risiko MASCOT-Studie: Hersteller-gesponsert
Freeman JV. Physician procedure volume and complications of cardio-	Registerstudie USA (NCDR-ICD) Fragestellung: Einfluss des Operationsvolumens auf	große Streubreite des jährlichen Operationsvolumens, median 16 (4-37) Komplikationen:	OCEBM 4 Registerstudie

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
verter-defibrillator im-plantation. Circulation 2012;125(1):57-64.	Komplikationen Zeitraum: April 2006 bis März 2010 Einschluss: ICD, CRT-D, nur Erstimplantation Body of Evidence: 356.515 Implantationen von 4011 Ärzten in 1463 Zentren Einkammer-ICD: n=83 191 Zweikammer-ICD: n=148 723 CRT-D: n=124 108	10 994 patients (3.1%) in-hospital AE, 4170 (1.2%) major AE, Todesfälle 1375 (0.4%) Einkammersysteme 1.9% vs. Zweikammersysteme 2.9% vs. CRT-D 4.1% Geräte-Diskolokation (1.0%), Hämatome (0.9%), Pneumothorax (0.4%), Herzstillstand (0.3%) unadj. + diverse adj. Analysen: sig. inverser Zusammenhang von Rate an AE und Operationsvolumen (P-trend < 0.0001), bei allen Professionen und unabhängig vom Gerätetyp; aber: absolute Differenz zwischen Komplikationsraten am höchsten bei CRT-D (hier spielt offenbar die Erfahrung die größte Rolle) authors conclusion: "Physicians who implant more ICDs have lower rates of procedural complications and in-hospital mortality, independent of hospital procedure volume, physician specialty, and ICD type."	+ unadjustiert und adjustiert für diverse Faktoren + sehr große Kohorte
Tsai V. Influence of age on perioperative complications among patients undergoing implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in the United States. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4(5):549-56.	Registerstudie USA (NCDR-ICD) Fragestellung: Einfluss des Alters auf perioperative Komplikationen Zeitraum 2006-2008 Einschluss: ICD, nur Erstimplantation, nur Primärprävention Body of Evidence: 150.264 Patienten	Baseline-Patientencharakteristika: 61% ≥65 Jahre, 40% ≥70Jahre; 27% weiblich, >80% NYHA II/III Ergebnisse: unadjustierte Analyse: AE oder Tod in der Klinik stieg mit dem Alter an (von 2.8% bei ≤65 Jahre bis 4.5% ≥ 80 Jahren). adjustierte Analyse: im Vergleich zu Patienten ≥65 Jahre, leicht erhöhtes Risiko von AE oder Tod bei Patienten 75-79 Jahre (OR 1,14), 80-84 Jahre (OR 1,22) und ≥85 Jahre (OR 1,15) -> Alter war ein schwächerer prädiktiver Faktor als Geschlecht, Nierenversagen, NYHA IV, AV-Block, Vorhofflimmern u. a. authors conclusion: "Older patients had a modestly increased— but acceptably safe—risk of periprocedural complications and in-hospital mortality, driven mostly by increased comorbidity."	OCEBM 4 Registerstudie + hierarchical logistic regression models or multilevel models + unadjustiert und adjustiert für diverse Faktoren + sehr große Kohorte
Ezzat VA. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? Open Heart 2015;2(1):e000198.	Systematischer Review: RCT + Registerdaten (USA, NCDR-ICD) aus Studien (Freeman et al. 2012; Kremers et al. 2011) Suchzeitraum Pubmed: 1999-2013 Registerdaten: 2006-2010 Einschluss: ICD Ausschluss: CRT Vergleiche: RCT-Daten vs. Registerdaten Body of Evidence: 18 RCT, 6433 Patienten Register: 356515 Implantationen (2006-2010) bzw. 259359 Implantationen (2010-2011)	Ergebnisse aus RCT: Komplikationsrate gesamt: 9,1% (6,4-12,6) beeinflusst von Follow-up-Dauer, nicht von anderen Variablen Pneumothorax: 1,1% Hämatom: 1,2% Gerätedislokation: 3,1% Generator-Komplikationen: 2,7% Infektionen: 1,5% Ergebnisse aus Registerstudien: alle Komplikationen seltener berichtet Problem: Definitionen von Komplikationen uneinheitlich	OCEBM 1-2 (Systematischer Review von RCT und Registerdaten) AMSTAR 3/11 ca-ca-n-n-y-n-y-(y)-n - Recherche nur in Pubmed - keine eigene Analyse der Registerdaten (Übernahme aus 2 Registerstudien) - Qualität der Studien nicht bewertet

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	Follow-up: 3 Monate - 5,6 Jahre	authors conclusion: <i>It is clearly evident that implantation of an ICD/pacing lead carries a significant risk of immediate complications with 1/20 patients suffering an access related events or early lead displacement. (...) The ICD complication reported in the NCDR ICD registry is significantly lower despite a similar population. This may reflect under-reporting of complications in registries. Reporting of ICD complications in RCTs and registries is very variable and there is a need to standardise classification of complications internationally.</i>	nicht berücksichtigt wegen unzureichender Qualität
Hu ZY. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Cardiac Death Prevention: A Meta-analysis. Heart Lung Circ 2016;25(2):148-54.	systematischer Review von RCT (auch retrospektive Auswertungen), Metaanalyse • Suchzeitraum: January 1998 to July 2014 • Interventionen: ICD als Sekundärprävention • Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammer-systeme • Endpunkte: Mortalität, inadäquate Therapie (Schocks), Komplikationen u.a. • Body of Evidence : 9 RCT (1140 Patienten Zweikammer, 1454 Patienten Einkammer)	Effektivität Mortalität: OR 0,91 (95% CI 0,55-1,51; p=0,73) inadäquate Schocks: RR 2,08 (95% CI, -0,22-0,19; p=0,86) gerätebezogene Komplikationen: OR 3,30 (95% CI 1,17-9,30, p=0,02, I ² =71%) -> mit Einkammergeräten sig. seltener Komplikationen insgesamt: RR 1,27 (95% CI, 0,19-8,67; p=0,81, I ² = 79%) authors conclusion: <i>"Besides more lead-related complications, DC-ICDs had similar efficacy and all complications as SC-ICDs in secondary sudden cardiac death prevention."</i>	OCEBM 1-2 (systematischer Review von RCT, teils retrospektive/nicht vordefinierte Subgruppen-Analysen) AMSTAR 6/11 ca-y-y-y-n-y-n-n-y-y-n
Lin YS. Risk factors influencing complications of cardiac implantable electronic device implantation: infection, pneumothorax and heart perforation: a nationwide population-based cohort study. Medicine (Baltimore) 2014;93(27):e213.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Steckman DA. In-hospital complications associated with reoperations of implantable cardioverter defibrillators. Am J Cardiol 2014;114(3):419-26.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Yaminisharif A. Generator and lead-related complications of implantable cardioverter defibril-	nicht extrahiert (Redundanz)		

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
lators. Int Cardiovasc Res J 2014;8(2):66-70.			
Peterson PN. Association of single- vs dual-chamber ICDs with mortality, readmissions, and complications among patients receiving an ICD for primary prevention. JAMA 2013;309(19):2025-34.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Ahsan SY. An 8-year single-centre experience of cardiac resynchronisation therapy: procedural success, early and late complications, and left ventricular lead performance. Europace 2013;15(5):711-7.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Kirkfeldt RE. System upgrade and its complications in patients with a single lead atrial pacemaker: data from the DANPACE trial. Europace 2013;15(8):1166-73.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Palmisano P. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. Europace 2013;15(4):531-40.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Brumberg GE. Biventricular defibrillator patients have higher complication rates after revision of re-	nicht extrahiert (Redundanz)		

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
called leads. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35(6):665-71.			
Landolina M. Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database. Circulation 2011;123(22):2526-35.	nicht extrahiert (Redundanz, ältere Daten)		
Dewland TA. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. J Am Coll Cardiol 2011;58(10):1007-13.	nicht extrahiert (Redundanz)		
van Rees JB. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2011;58(10):995-1000.	nicht extrahiert (Redundanz)		

Anhang 2.7 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Registerdaten ICT und CRT“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.8

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Kobe J. Complications and 1-year benefit of cardiac resynchronization therapy in patients over 75 years of age - Insights from the German Device Registry. Int J Cardiol 2016;228:784-9.	Registerstudie, deutsches DEVICE-Register (ICD+CRT) Auswertungsjahre: 2007-03/2011 Intervention: CRT (Implantation oder Revision) Einschluss: Patienten ≥ 75 Jahre (n=320) Vergleich: Patienten <75 Jahre (n=879) Endpunkte: perioperative Komplikationen, 1-Jahres-Outcome	Baseline-Patientencharakteristika: Revision bei 18,8% (≥ 75 J) bzw. 20,8% (<75 J) der Patienten Unterschiede: Komorbiditäten (KHK, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) häufiger bei Pat. ≥ 75 Jahren Sekundärprävention 24,1% (≥ 75 J) vs. 20,2% (<75 J) Effektivität: 1-Jahres-Mortalität nach Neuimplantation: 11,0% (≥ 75 J) vs. 6,4% (<75 J), p=0,014 weniger kardiale Todesursachen bei Älteren: 60,9% vs. 83,8% (p < 0,05) bei Älteren: mehr Non-Responder Hospitalisierungen: keine Unterschiede in Anzahl, aber bei Älteren häufiger aufgrund nicht-kardialer Ursachen (63,2% vs. 37,4%, p < 0,001) prädiktive Faktoren: Alter, Nierenerkrankungen, schmaler QRS-Komplex: negativ prädiktiv bei Älteren Vorhofflimmern: negativ prädiktiv für Mortalität bei Jüngeren: HR 2,31 (1,36–3,95), p=0,002) Komplikationen: keine Unterschiede bei perioperativer Mortalität und Komplikationen authors conclusion: "Patients ≥ 75 years of age receiving a CRT device do not have a higher perioperative mortality and complication rate although comorbidities (CKD and AF) occur more frequently. The absolute 1-year mortality is higher; nevertheless, the proportion of cardiac deaths is even lower in the older patients reflecting a benefit of CRT in this group."	OCEBM 4 Registerstudie Deutschland + adjustierte multivariate Analyse für Confounder -telefonisches Follow-up
Bogale N. The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume. Europace 2011;13(10):1445-53.	Registerstudie Fragestellung: Outcome bei CRT-Implantationen in Abhängigkeit vom Operationsvolumen der Zentren ≤ 120 Implantationen/y: Niedrigvolumen (66,7%) >120 Implantationen/y: Hochvolumen (29,8%) Implantationen 11/2008-6/2009, Patienten n=2392	keine Unterschiede in Baseline-Charakteristika zwischen Hoch- und Niedrigvolumen-Zentren Mehr CRT-D (72,5%) als CRT-P (27,5%) Hochvolumen-Zentren implantieren ICD häufiger bei Patienten mit NYHA II, QRS <120 ms, ischämischer Ätiologie diverse Unterschiede in Prozess-Details (z.B. Beteiligung von Chirurgen) längere Klinikaufenthalte in kleineren Zentren Komplikationsraten vergleichbar, aber Taschenhämatome sig. häufiger in kleinen Zentren authors conclusion: High-volume centres explore newer indications in their CRT practice and implant devices more frequently in patients with mild symptoms and narrow QRS dura-	OCEBM: 4 keine kontrollierte Studie; Registerdaten, retrospektive Analyse + Rationale und Design vorab veröffentlicht + durch Steering Committee zugelassen mittleres Implantationsvolumen ermittelt und danach als Grenzwert zwischen Hoch- und Niedrigvolumen verwendet

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	141 Zentren aus 12 europäischen Ländern + Israel	<i>tions. Electrophysiologists dominate implantation practice at HVol centres and duration of hospitalization is substantially shorter at these centres.</i>	
Kobe J. Impact of atrial fibrillation on early complications and one year-survival after cardioverter defibrillator implantation: results from the German DEVICE registry. Int J Cardiol 2013;168(4):4184-90.	Registerstudie Deutschland (DEVICE) Zeitraum: März 2007-April 2010 Intervention: ICD, CRT-D; Primär- und Sekundärprävention Vergleich: Outcome von Patienten mit Sinusrhythmus (SR) vs. Patienten mit Vorhofflimmern (AF) n=3261 Patienten (Erstimplantation n=2701, Austausch n=560) Follow-up: 1 Jahr	Baseline-Patientencharakteristika: 81,9% männlich, mittleres Alter 65,2 +/- 12,5 Jahre SR 81,4%, AF 18,6% (n=607); Pat. mit Vorhofflimmern waren sig. älter und hatten höhere NYHA-Klasse und mehr Komorbiditäten 70% Einkammer-, 30% Zweikammer-ICD CRT-D 27% (davon mit Vorhofflimmern: n=128) Ergebnisse AF vs. SR (ICD, nur Erstimplantation): 1-Jahres-Mortalität: 11,2% vs. 4,9%, HR 2,3; p < 0,0001 Symptomverbesserung: 58,3% vs. 49,8%, p<0,05 erhaltene ICD-Schocks: 28,8% vs. 16,1% (adäquat/nicht-adäquat nicht unterschieden) multivariate Analyse: AF ist unabhängiger Prädiktor für 1-Jahres-Überleben: HR 1,39, p=0,03 Ergebnisse AF vs. SR (CRT-D): 1-Jahres-Mortalität: p=0,16 (nicht anders berichtet; Abbildung fehlt) Komplikationen: Trend zu mehr bei AF Patienten, aber nicht signifikant authors conclusion: "AF patients have a trend to higher peri-operative complications and higher in-hospital mortality. Overall mortality is significantly higher one year after ICD implantation but does not differ in CRT patients in relation to the rhythm. AF is an independent risk factor for overall mortality after one year of ICD therapy only in single- and dual-chamber devices."	OCEBM 4 Registerstudie -Follow-up per Telefoninterview - rel. kleine Kohorte für Fragestellung, insbesondere für CRT-D - kurzes Follow-up
Boveda S. Implantation of subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace 2016;18(9):1434-9.	Registerstudie Fragestellung: aktuelle Nutzung von subkutanen ICD in europäischen Kliniken aus dem EHRA electrophysiology (EP) research network; standards and policies concerning patients' management, indications and techniques of implantation of the S-ICD Intervention: subkutane ICD Datenbasis: Fragebögen aus 52 Kliniken aus 21 Ländern (6 aus D) Zeitraum: nicht angegeben	73% der Zentren haben S-ICD implantiert in den zurückliegenden 12 Monaten, mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit zwischen den Zentren Krankenhausaufenthalt: 66% <2 Tage, 29% 3-5 Tage, 3% >5 Tage, 3% ambulant Rationale für Einsatz von S-ICD (Mehrfachnennung möglich): - 82% komplizierter vaskulärer Zugang - 80% zurückliegende Komplikation mit transvenösem ICD - 69% jüngerer Alter - 63% vermutetes höhere Infektionsrisiko - 53% Verfügbarkeit neuester S-ICD - 45% primärpräventive Indikation 48% der Zentren: sehr restriktive Indikation 28% Shared decision making mit Diskussion beider Möglichkeiten Komplikationen: 51%: keine	OCEBM 4 Registerstudie, EU Fragebogen-Studie

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		38%: inadäquate Therapie 16%: nachträgliche Notwendigkeit Bradykardie- oder Anti-Tachykardie-Pacing (Gerätwechsel oder Upgrade) 11%: Infektionen/Wundheilungsstörungen authors conclusion: <i>"This survey ... showed different approaches to S-ICD use, mostly related to local policies. Cost issues and the lack of reimbursement seem to limit the uptake of S-ICD in daily practice. However, most respondents consider likely that S-ICD implantation-rates will significantly increase in the future."</i>	
Bogale N. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and up-grades. Eur J Heart Fail 2011;13(9):974-83.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Bogale N. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. Eur J Heart Fail 2012;14(1):61-73.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Dichtl W. Clinical outcome after 1 year of cardiac resynchronisation therapy: national results from the European CRT survey. Wien Klin Wochenschr 2013;125(23-24):750-4.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Lenarczyk R. The use of wearable cardioverter-defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace 2016;18(1):146-50.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Wasmer K. Comparing outcome of patients with coronary artery disease and dilated cardiomyopathy in ICD and CRT recipients: data from the German DEVICE-registry. Clin Res Cardiol 2013;102(7):513-21.	nicht extrahiert (Redundanz)		

Anhang 2.8 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „CRT und ICD bei älteren Patienten“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.9

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Kobe J. Complications and 1-year benefit of cardiac resynchronization therapy in patients over 75 years of age - Insights from the German Device Registry. Int J Cardiol 2016;228:784-9.	Registerstudie, deutsches DE-VICE-Register (ICD+CRT) Auswertungsjahre: 2007-03/2011 Intervention: CRT (Implantation oder Revision) Einschluss: Patienten ≥ 75 Jahre (n=320) Vergleich: Patienten <75 Jahre (n=879) Endpunkte: perioperative Komplikationen, 1-Jahres-Outcome	Baseline-Patientencharakteristika: Revision bei 18,8% (≥ 75 J) bzw. 20,8% (<75 J) der Patienten Unterschiede: Komorbiditäten (KHK, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) häufiger bei Pat. ≥ 75 Jahren Sekundärprävention 24,1% (≥ 75 J) vs. 20,2% (<75 J) Effektivität: 1-Jahres-Mortalität nach Neuimplantation: 11,0% (≥ 75 J) vs. 6,4% (<75 J), p=0,014 weniger kardiale Todesursachen bei Älteren: 60,9% vs. 83,8% (p < 0,05) bei Älteren: mehr Non-Responder Hospitalisierungen: keine Unterschiede in Anzahl, aber bei Älteren häufiger aufgrund nicht-kardialer Ursachen (63,2% vs. 37,4%, p < 0,001) prädiktive Faktoren: Alter, Nierenerkrankungen, schmaler QRS-Komplex: negativ prädiktiv bei Älteren Vorhofflimmern: negativ prädiktiv für Mortalität bei Jüngeren: HR 2,31 (1,36–3,95), p=0,002) Komplikationen: keine Unterschiede bei perioperativer Mortalität und Komplikationen authors conclusion: "Patients ≥ 75 years of age receiving a CRT device do not have a higher perioperative mortality and complication rate although comorbidities (CKD and AF) occur more frequently. The absolute 1-year mortality is higher; nevertheless, the proportion of cardiac deaths is even lower in the older patients reflecting a benefit of CRT in this group."	OCEBM 4 Registerstudie Deutschland + adjustierte multivariate Analyse für Confounder -telefonisches Follow-up
Munir MB. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Cardiac Resynchronization Therapy Recipients Using a Pacemaker versus a Defibrillator. J Cardiovasc Electrophysiol 2016;27(6):730-4.	USA retrosp. single center Kohorte Einschluss: CRT, nur Patienten ≥ 75 Jahre, NYHA III/IV, QRS-Dauer ≥ 120 ms, LVEF $\leq 35\%$ n=512 (405 CRT-D, 107 CRT-P) Zeitraum: 03/2002-Mai 2013 Follow-up: 40,8 Monate	Baseline-Patientencharakteristika: CRT-P Patienten waren älter und hatten mehr Komorbiditäten Ergebnisse Mortalität CRT-D vs. CRT-P: unadjustiert: HR 1.54 (95% CI 1.15-2.08), p = 0.004 adjustiert: HR 1.18 (95% CI 0.78-1.77), p = 0.435 propensity matched Kohorte: HR 1.42 (95% CI 0.90–2.24), p = 0.130 authors conclusion: "Our study demonstrates a relatively modest difference in survival among elderly advanced HF patients when implanted with either CRT-P or CRT-D. Since CRT-P devices are smaller, less expensive, and longer-lasting, they should be considered when indications for CRT are met in elderly patients."	OCEBM 4 - relativ kleine Fallzahl + Adjustierung für Confounder + propensity matching
Green AR. Geriatric Conditions in	Registerstudie, USA (NCDR-	Patienten-Charakteristika: mittleres Alter 75,42 Jahre, 72% männlich, 85% kaukasisch, 1/3	OCEBM 4

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Patients Undergoing Defibrillator Implantation for Prevention of Sudden Cardiac Death: Prevalence and Impact on Mortality. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;9(1):23-30.	ICD) Zeitraum: 2006-2009 Einschluss: Patienten mit Komorbiditäten, vor allem Demenz oder Gebrechlichkeit, >= 65 Jahre Intervention: ICD (nur Primärprävention) Endpunkt: 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit von Demenz oder Gebrechlichkeit nur Erstimplantationen n=83792 Patienten aus 1314 Kliniken	LFEF <20%; 92% NYHA II/III Komorbiditäten: Gebrechlichkeit 10%, Demenz 1% DM 47%, COPD 35%, Schlaganfall 27%, Nierenerkrankung 26%, Hyponatriämie 19% 1-Jahres-Mortalität: gesamt: 12% bei Demenz: 27% bei Gebrechlichkeit: 22% bei Nierenerkrankung: 23% bei Hyponatriämie: 20% bei Schlaganfall, COPD oder Diabetes: um 15% bei Patienten ohne Komorbiditäten: <5% Multimorbidität: Gebrechlichkeit+Demenz: OR 8.68; 95% CI 7.33–10.27 (höchste OR aller Kombinationen der verschiedenen Komorbiditäten, gefolgt von Gebrechlichkeit+COPD und Gebrechlichkeit+DM) authors conclusion: "More than 10% of Medicare beneficiaries with heart failure receiving primary prevention ICDs have frailty or dementia. These patients had significantly higher one-year mortality than those with other common chronic conditions. Frailty and dementia should be considered in clinical decision-making and guideline development."	Registerstudie USA + logistic regression models unadjusted and adjusted for selected patient characteristics, + diverse multivariate Analysen
Exposito V. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study. Europace 2016;18(8):1203-10.	retrospektive Multicenter-Studie, Spanien Einschluss: ICD, CRT-D, nur Primärprävention Vergleich: ältere vs. jüngere Patienten Zeitraum: bis Dezember 2011 Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen, AEs Body of Evidence: n=1174, davon 172 (13,8%) ≥ 75 Jahre follow-up: 104.4+3.3 Monate	Baseline-Patientencharakteristika: Patienten ≥75 Jahre: mehr Komorbiditäten, mehr Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz, mehr LBBB; tendenziell mehr CRT-D als ICD Ergebnisse jüngere vs. ältere Patienten: Mortalität: 11,9% vs. 25,9% (p=0,02) CV-Mortalität: 6,9% vs. 14,6% AE: vergleichbar authors conclusion: "In a real-world scenario, elderly patients comprise 15% of ICD implantations for primary prevention of SCD. Implantable cardioverter-defibrillator implantation can be safely accomplished in this population. The rate of both appropriate and inappropriate therapy is similar between groups. However, the benefit of ICD is attenuated for a major increase in mortality risk. Implantable cardioverter-defibrillator therapy should not be withheld based on age alone, but a careful selection of patients should be performed because of greater mortality due to non-cardiovascular causes."	OCEBM 4 retrospektive Kohortenstudie - kleine Fallzahl
Heidenreich PA. Does Age Influence Cardiac Resynchronization Therapy	Registerstudie, USA (NCDR-ICD)	Patienten-Charakteristika: mittleres Alter 69,4 Jahre; 39% ≥75 Jahre CRT-D in allen Altersgruppen min 80% im Vergleich zu ICD	OCEBM 4

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Use and Outcome? JACC Heart Fail 2015;3(6):497-504.	Zeitraum: 2006-2009 Einschluss: LVEF $\leq 35\%$, QRS $\geq 120\text{ms}$, NYHA III/IV Intervention: CRT-D Vergleich: ICD Endpunkt: Gesamtüberleben Subgruppen: 5 Altersgruppen ICD/CRT-D: n=70854 CRT-D: n=58.147 (Baseline) bzw. 42.285 (1 Jahres-Follow-up) Patienten	CRT-D-Patienten: eher älter als ICD-Patienten Effektivität CRT-D vs. ICD: Patienten ≥ 65 Jahre: Gesamtüberleben nach 1 Jahr: 82.1% vs. 77.1%, $p < 0.0001$ nach 4 Jahren 54.0% vs. 46.2%, $p < 0.0001$ Patienten ≤ 65 Jahre: $p < 0.0001$ (keine absoluten Daten angegeben, Ablesung in Abbildung); nach 1 Jahr: ca. 96% vs. 95%, nach 4 Jahren: ca. 76% vs. 70% Komplikationen: nicht berichtet	Registerstudie USA + Sterbedaten aus amtlichen Registern; Ausschluss wenn nicht vorhanden + multiple logistic regression models unadjusted and adjusted for selected patient, hospital, and physician's characteristics,
Chen CY. Real world effectiveness of primary implantable cardioverter defibrillators implanted during hospital admissions for exacerbation of heart failure or other acute comorbidities: cohort study of older patients with heart failure. BMJ 2015;351:h3529.	Kohortenstudie/Registerstudie USA (NCDR ICD Register; Medicare Subset) Zeitraum: 2004-2009 Intervention: ICD 23111 Patienten ≥ 66 Jahre, die wegen HI oder akuter Komorbiditäten in Klinik waren und eine Indikation für ICD (Primärprophylaxe) hatten Vergleichsgruppen: Patienten, die ICD erhalten haben (n=5258) vs. Patienten ohne ICD (n=17 853) Endpunkte: Mortalität, plötzlicher Herztod	Baseline-Patientencharakteristika: Patienten, die ICD erhielten, waren eher jünger, eher männlich, hatten niedrigere LVEF, eher ischämische Kardiomyopathie und mehr zurückliegende Hospitalisierungen, häufiger Komorbiditäten u.a. Follow up: 2,8 Jahre (1 Tag bis 5 Jahre) Effektivität (adj. Analyse): Mortalität HR 0.91 (0.82 to 1.00), plötzlicher Herztod: HR 1.01 (0.79 to 1.29) Subgruppen: keine signifikanten Vorteile, nur Trends (z. B. bei LBBB und zurückliegendem Myokardinfarkt) ->kein sig. Vorteil für ICD authors conclusion: "After adjustment for healthy candidate bias and confounding, the benefits of primary ICD therapy seen in pivotal trials were not apparent in patients aged 66 or over who received ICDs during a hospital admission for exacerbation of heart failure or other acute comorbidities."	OCEBM: 4 retrospektive Registerstudie, keine Vergleichsgruppen +große Population +adjustierte Analysen für diverse Confounder
Zeitler EP. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators and survival in older women. JACC Heart Fail 2015;3(2):159-67.	Registerstudie/Matches-pair-Analyse, USA (NCDR-ICD) Einschluss: ICD bei Herzinsuffizienz, nur Frauen ≥ 65 Jahre, Primärprävention Vergleich: Frauen ≥ 65 Jahre mit Herzinsuffizienz und ICD-Indikation ohne ICD-Implantation Zeitraum: 2006-2007 Endpunkt: Mortalität n=490/490	Baseline-Patientencharakteristika: ICD-Patientinnen eher jünger, seltener kaukasisch Ergebnisse ICD vs. nicht-ICD (matched cohorts) Mortalität adj. HR: 0.79 (95% CI: 0.66 to 0.95); $p = 0.013$ authors conclusion: "Among older women with left ventricular dysfunction, a primary prevention ICD was associated with a significant survival benefit that was nearly identical to that seen in men. These findings support the use of primary prevention ICDs in eligible patients regardless of sex."	OCEBM 4 - relativ kleine Fallzahl (geschuldet der sehr ausgesuchten Patientengruppe) + propensity matching

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	Follow-up: 4,6 Jahre (mit ICD) vs. 3,2 Jahre (ohne ICD)		
Green AR. Attitudes of older adults with serious competing health risks toward their implantable cardioverter-defibrillators: a pilot study. BMC Geriatr 2015;15:173.	cross-sectional telephone survey and qualitative study Einschluss: Patienten ≥ 70 Jahre Ausschluss: CRT, Demenz, Heimbewohner Intervention: ICD (Sekundär- oder Primärprävention) Antworten von 44 Patienten	91% würden "definitiv" wieder ein ICD haben wollen, 7% "eventuell" Hauptaspekte in Gesprächen: 1) Entscheidungsfindung - falsche Vorstellungen von Lebensverlängerung durch ICD - ICD als "Lebensretter" - mangelnde Einbindung in Entscheidung über ICD/Verlassen auf die Entscheidung des Arztes - Vernachlässigung anderer Gesundheitsprobleme als relevant für die Entscheidungsfindung 2) Nutzen/Belastung - mangelndes Wissen über tatsächlichen Nutzen und möglichen Schaden, Glaube an Verbesserung der Lebensqualität - Sorge, dass Gerät versagt authors conclusion: <i>"Our primary finding was that most older adults with ICDs do not weigh their competing health risks and life expectancy in ICD decision making. This suggests the need to develop innovative strategies for incorporating non-disease specific assessment of prognosis in discussions with ICD-eligible patients, and to partner more effectively with patients and families to decide how best to use medical technologies, particularly for older adults with competing health risks."</i>	OCEBM 4 qualitative Studie, Fragebogen, kleine Fallzahl
Tsai V. Influence of age on perioperative complications among patients undergoing implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in the United States. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4(5):549-56.	Registerstudie USA (NCDR-ICD) Fragestellung: Einfluss des Alters auf perioperative Komplikationen Zeitraum 2006-2008 Einschluss: ICD, nur Erstimplantation, nur Primärprävention Body of Evidence: 150.264 Patienten	Baseline-Patientencharakteristika: 61% ≥65 Jahre, 40% ≥70Jahre; 27% weiblich, >80% NYHA II/III Ergebnisse: unadjustierte Analyse: AE oder Tod in der Klinik stieg mit dem Alter an (von 2.8% bei ≤65 Jahre bis 4.5% ≥ 80 Jahren). adjustierte Analyse: im Vergleich zu Patienten ≥65 Jahre, leicht erhöhtes Risiko von AE oder Tod bei Patienten 75-79 Jahre (OR 1,14), 80-84 Jahre (OR 1,22) und ≥85 Jahre (OR 1,15) -> Alter war ein schwächerer prädiktiver Faktor als Geschlecht, Nierenversagen, NYHA IV, AV-Block, Vorhofflimmern u. a. authors conclusion: <i>"Older patients had a modestly increased— but acceptably safe—risk of periprocedural complications and in-hospital mortality, driven mostly by increased comorbidity."</i>	OCEBM 4 Registerstudie + hierarchical logistic regression models or multilevel models + unadjustiert und adjustiert für diverse Faktoren + sehr große Kohorte
Setoguchi S. Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators: cohort study of older patients with heart failure. BMJ	nicht extrahiert (Redundanz)		

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
2014;348:g2866.			
Suleiman M. Clinical characteristics and outcomes of elderly patients treated with an implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy in a real-world setting: data from the Israeli ICD Registry. Heart Rhythm 2014;11(3):435-41.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Yung D. Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly. Circulation 2013;127(24):2383-92.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Peterson PN. QRS duration, bundle-branch block morphology, and outcomes among older patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. JAMA 2013;310(6):617-26.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Fumagalli S. Comparison of the usefulness of cardiac resynchronization therapy in three age-groups (<65, 65-74 and ≥75 Years) (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). Am J Cardiol 2011;107(10):1510-6.	nicht extrahiert (redundant)		

ersetzt durch

Anhang 2.9 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.10

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Lopes C. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Rev Port Cardiol 2014;33(11):717-25.	Metaanalyse von RCT und Kohortenstudien - Suchzeitraum: bis Nov 2012 - Einschluss: Herzinsuffizienz, NYHA II-IV, LVEF ≤35% - Interventionen: CRT - Vergleichsgruppen: Patienten mit Sinusrhythmus vs. Patienten mit Vorhofflimmern - Endpunkte: Mortalität, Response (sehr unterschiedlich definiert in einzelnen Studien) - Body of Evidence : 19 Studien, 5325 Patienten (1399 Vorhofflimmern, 3925 Sinusrhythmus)	Baseline-Charakteristika: AF-Patienten älter (67,7 Jahre) als SR-Patienten(66,2) Jahre, mehr Männer (81.3% vs.75.1%), seltener ischämische Kardiomyopathie (40.6% vs. 45.5%) LVEF vergleichbar (24.5% vs. 24.3%), QRS Dauer vergleichbar (171.8 ms vs. 167.9 ms) Effektivität Mortalität (11 RCT): OR 1,69 (96% CI 1.20---2.37; p=0.002) ->69% höheres Mortalitätsrisiko für CRT-Patienten mit AF ; bei Patienten mit NYHA III/IV OR 2.14 (95% CI: 1.47---3.09; p<0.0001). Non-Response CRT: OR=1.41, (95% CI: 1.15---1.73, p=0.001) Responder: AF 65% vs. 71% SR Effekt von AF-Knoten-Ablation: verbessert sig. Effektivität bezüglich Mortalität (OR=0.42), CV-Mortalität (OR=0.39) und Response-Rate (OR: 0.31) (kleinere Metaanalysen von 2, 3 bzw. 5 Studien) authors conclusion: "Patients with HF and AF benefit from CRT, although less than patients in SR. However, the former group is at increased risk of all-cause mortality and shows a higher non-response rate to CRT. AV nodal ablation is associated with a reduction in all-cause and cardiovascular mortality and non-response rate. Therefore, it seems reasonable to consider AV nodal ablation in patients with AF, although the exact extent of the benefits, and the long-term safety of this approach, still remain to be determined. Large randomized trials are needed to confirm our findings."	OCBM: 2 (systematischer Review, auch Kohortenstudien) AMSTAR 6/11 ca-ca-y-n-n-y-y-y-y-n
Yin J. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2014;37(11):707-15.	Metaanalyse von Kohortenstudien (prospektiv und retrospektiv) - Suchzeitraum: bis Oktober 2013 - Einschluss: Herzinsuffizienz, LVEF ≤35%, QRS ≥120 ms, Vorhofflimmern - Ausschluss: patients with high ventricular rate or paroxysmal AF - Interventionen: CRT - Vergleichsgruppen: Frequenzkontrolle: AV-Knoten-Ablation vs. med. Therapie - Endpunkte: Mortalität, (Non)Response, LV Remode-	Gesamt mortalität (6 Studien, 416 Patienten): RR 0,63 (0,42-0,96), p=0,03 CV-Mortalität (3 Studien, 231 Patienten): RR 0,64 (0,34-1,21), p=0,17 Subgruppenanalysen: BiVP <90% vs. >90": kein sig. Vorteil bzgl. Mortalität bezüglich Risiko Non-Response: BiVP<90% (3 Studien): RR 0,41 (0,31-0,54), p<0,00001 BiVP>90% (3 Studien): RR 0,97 (0,72-1,32), p=0,87 LVEF-Veränderung (9 Studien): nicht signifikant NYHA-Klasse, LVEF-Veränderung, Lebensqualität, 6-min-Gehtest: n.s. authors conclusion: "In patients with permanent AF undergoing CRT, AVN ablation tended to reduce mortality potentially and improved clinical response when it was applied to patients with inadequate biventricular pacing (<90%). Randomized controlled trials are needed to further address the efficacy of AVN ablation among this population."	OCBM: 2 (systematischer Review von Kohortenstudien) AMSTAR 6/11 ca-y-y-y-n-y-n-y-y-n Qualität der Studien erhoben, aber nicht berichtet; nur allgemeiner Hinweis auf Limitation, da keine RCT

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	ling, NYHA-Klasse u.a. • Body of Evidence : 13 Studien (1256 Patienten, davon 644 AVNablation) Follow-up: 18 Monate		
Stavrakis S. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14(10):1490-7.	Metaanalyse von RCT • Suchzeitraum: bis Nov 2011 • Einschluss: patients after AVJ ablation for AF, nur teilweise Herzinsuffizienz als Einschlusskriterium • Interventionen: CRT • Vergleichsgruppen: RV pacing • Endpunkte: Mortalität; Hospitalisierungen, QoL, Echo-Parameter • Body of Evidence : 5 Studien, 686 Patienten (413 CRT, 273 RV pacing) • Follow-up: 6-20 Monate	Patientencharakteristika: eher männlich, meist >65 Jahre, NYHA III/IV: 31-95%; Baseline-Heterogenität zwischen Studienpopulationen nicht berechnet, mögliche Heterogenität der Behandlungsgruppen (CRT vs. RV-pacing) nicht adressiert Effektivität (Metaanalyse): Mortalität (5 Studien): CRT 7,7% vs. RV pacing 11.0% (RR = 0.75, 95% CI 0.43–1.30; p = 0.30). Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz (3 Studien): CRT 5.4% vs. RV-pacing 15.7%, (RR = 0.38, 95% CI 0.17–0.85; p = 0.02). 6 min Gehtest, QoL: kein signifikanter Effekt Reverse remodelling (LVEF, LVESD, LVEDD): kleine, stat. sig. Vorteile für CRT Komplikationen: häufiger mit CRT, aber nicht sig. authors conclusion: "Cardiac resynchronization therapy may be superior to RV pacing in patients undergoing AVJ ablation for AF. Further studies, adequately powered to detect clinical outcomes and specifically examining patients with preserved LV systolic function, are required."	OCEBM: 1 AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-n-y-y-y-n-n
Chatterjee NA. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. Eur J Heart Fail 2012;14(6):661-7.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Ganesan AN. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. J Am Coll Cardiol 2012;59(8):719-26.	nicht extrahiert (Redundanz)		
Wilton SB. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm 2011;8(7):1088-94.	nicht extrahiert (Redundanz)		

Anhang 2.10 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „ICT in der Sekundärprävention“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.11

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Betts TR. Absolute risk reduction in total mortality with implantable cardioverter defibrillators: analysis of primary and secondary prevention trial data to aid risk/benefit analysis. <i>Europace</i> 2013;15(6):813-9.	Metaanalyse von Landmark-RCT, Primär- und Sekundärprävention • Interventionen: ICD • Vergleichsgruppen: Medikamentöse Therapie • Endpunkte: Mortalität • Body of Evidence : 3 RCT (AVID, CIDS, CASH) + 1 Metaanalyse (Conolly et al. 2000) zu Sekundärprävention	Effektivität (nur Sekundärprävention): ARR nach 3 Jahren zwischen 3.7 und 11.3%; insgesamt 8% (NNT 13) LVEF-Subgruppen: Patienten mit LVEF <35% ARR 11,4%, NNT 9; mit LVEF >35 % ARR 2,2%, NNT 45	OCEBM: 2 Post-hoc-Analyse der Landmark-Studien
Hu ZY. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Cardiac Death Prevention: A Meta-analysis. <i>Heart Lung Circ</i> 2016;25(2):148-54.	systematischer Review von RCT (auch retrospektive Auswertungen), Metaanalyse • Suchzeitraum: January 1998 to July 2014 • Interventionen: ICD als Sekundärprävention • Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammersysteme • Endpunkte: Mortalität, inadäquate Therapie (Schocks), Komplikationen u.a. • Body of Evidence : 9 RCT (1140 Patienten Zweikammer, 1454 Patienten Einkammer)	Effektivität Mortalität: OR 0,91 (95% CI 0,55-1,51; p=0,73) inadäquate Schocks: RR 2,08 (95% CI, -0,22–0,19; p=0,86) gerätebezogene Komplikationen: OR 3,30 (95% CI 1,17-9,30, p=0,02, I²=71%) -> mit Einkammergeräten sig. seltener Komplikationen insgesamt: RR 1,27 (95% CI, 0,19-8,67; p=0,81, I² = 79%) authors conclusion: <i>"Besides more lead-related complications, DC-ICDs had similar efficacy and all complications as SC-ICDs in secondary sudden cardiac death prevention."</i>	OCEBM: 1-2 (systematischer Review von RCT, aber retrospektive Auswertung) AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-y-n-y-n-y-n - keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien

Anhang 2.11 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Vergleich von Einkammer- vs. Zweikammer-ICD“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.12

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Hu ZY. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Cardiac Death Prevention: A Meta-analysis. Heart Lung Circ 2016;25(2):148-54.	systematischer Review von RCT (auch retrospektive Auswertungen), Metaanalyse - Suchzeitraum: January 1998 to July 2014 - Interventionen: ICD als Sekundärprävention - Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammersysteme - Endpunkte: Mortalität, inadäquate Therapie (Schocks), Komplikationen u.a. - Body of Evidence : 9 RCT (1140 Patienten Zweikammer, 1454 Patienten Einkammer)	Effektivität Mortalität: OR 0,91 (95% CI 0,55-1,51; p=0,73) inadäquate Schocks: RR 2,08 (95% CI, -0,22–0,19; p=0,86) gerätebezogene Komplikationen: OR 3,30 (95% CI 1,17-9,30, p=0,02, I ² =71%) -> mit Einkammergeräten sig. seltener Komplikationen insgesamt: RR 1,27 (95% CI, 0,19-8,67; p=0,81, I ² = 79%) authors conclusion: <i>"Besides more lead-related complications, DC-ICDs had similar efficacy and all complications as SC-ICDs in secondary sudden cardiac death prevention."</i>	OCEBM: 1-2 (systematischer Review von RCT, aber retrospektive Auswertung) AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-y-n-y-n-y-n
Chen BW. Are dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators really better than single-chamber ones? A systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2014;39(3):273-80.	systematischer Review (keine Begrenzung auf RCT) - Suchzeitraum: bis Mai 2013 - Interventionen: ICD - Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammersysteme - Endpunkte: Mortalität, inadäquate Therapie (Schocks), Komplikationen - Body of Evidence : 20 Studien, davon 6 RCT (2388 Patienten) und 14 andere (113931 Patienten)	Mortalität RCT-Metaanalyse: RR, 1,04 (95% CI 0,75-1,44; p=0,81) RCT-Metaanalyse, nur Sekundärprävention: RR 1,14 (95% CI 0,78-1,64; p=0,50) Metaanalyse Nicht-RCT: höhere Mortalität mit Doppelkammer-Systemen (RR 1,54; 95 %CI 1,29-1,84; p<0,001) Inadäquate Therapie: keine Unterschiede zwischen Gerätetypen in allen Analysen Komplikationen: 1 RCT: keine Unterschiede Metaanalyse von 4 Nicht-RCT: mehr Komplikationen mit Doppelkammer-Systemen (RR, 1,83; 95% CI, 1,32-2,54; p<0,001) authors conclusion: <i>"DC ICDs showed no conclusive superiority in terms of differentiating SVT from VT as well as all-cause mortality over SC ICDs, but associated with more complications. When there are no indications for antibradycardia therapy, with the current evidence, SC ICDs seem to be the preferred selection."</i>	OCEBM: 2 (systematischer Review, auch Observationsstudien) AMSTAR 4/11 ca-y-y-n-y-n-y-n-y-n - keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien
Goncalves J. Inappropriate shocks in patients with ICDs: single chamber versus dual chamber. Arq Bras Cardiol 2013;101(2):141-8.	systematischer Review, Metaanalyse (RCT, Observationsstudien, Registerstudien) - Suchzeitraum: bis Oktober 2011 - Interventionen: ICD - Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammer-Systeme - Endpunkte: Gesamtmortalität	keine Unterschiede in Baseline-Charakteristika zwischen Gruppen Inadäquate Schocks: OR = 1,53 (CI 95%: 0,91-2,57, p = 0,11, I ² = 53%) Sensitivitätsanalyse: OR = 1,91 (95% CI: 1,09–3,37; p = 0,27, I ² = 24%) ->tendenziell weniger Schocks mit Einkammersystemen	OCEBM: 2 (systematischer Review, auch Observationsstudien) AMSTAR 5/11 ca-y-y-n-y-n-y-n-y-n - eingeschlossene Studien

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	• Body of Evidence : 4 RCT, 886 Patienten • Follow-up zwischen 6 und 15,7 Monaten	Authors conclusion: <i>"The overall conclusion of this meta-analysis is that there is a lack of clear evidence regarding the superiority of any of the therapeutic alternatives analyzed, although we documented a consistent tendency towards fewer inappropriate shocks in the ICD VR."</i>	nicht qualitativ bewertet + fehlende Primärdaten für Metaanalyse wurden angefordert - starke Heterogenität

ersetzt durch 3. Auflage, Vers.

Anhang 2.12 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Vergleich von CRT-P und CRT-D“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.13

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Woods B. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart 2015;101(22):1800-6.	systematischer Review, Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse von RCT - Suchzeitraum: bis 2015? - Einschluss: LVEF $\leq 40\%$ - Interventionen: ICD, CRT-P, CRT-D - Vergleichsgruppen: ICD, CRT-P, CRT-D, Placebo, medikamentöse Therapie - Endpunkte: Mortalität in Abhängigkeit von Patientencharakteristika - Body of Evidence : 22 Studien, Patienten: 13350, davon von 12638 Originaldaten; CRT-D: 3527; CRT-P: 1328 - Follow-up: mean 2,5 Jahre	Patientencharakteristika heterogen: Alter, LVEF vergleichbar; CRT-D mehr Männer, kleinere NYHA-Klasse, mehr ischämische Ätiologie, seltener LBBB, kürzerer QRS-Komplex Ergebnisse (nur für CRT-D vs. CRT-P), Netzwerk-Metaanalyse Mortalität nicht adjustiert: CRT-D vs. CRT-P RR 0.81 (0.67–0.99) adjustierte Analysen (nach Geschlecht, Alter, QRS-Komplex, LBBB): -> CRT-D vs. CRT-P keine signifikanten Ergebnisse für jegliche adjustierte Analysen Komplikationen nicht berichtet	OCEBM: 1 AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-n-y-y-y-y-n -Netzwerk-Metaanalyse +adjustiert nach versch. Parameter +teils Originaldaten Sponsoring durch 3 Gerätehersteller: Medtronic, Biotronic, St. Jude Medical
Barra S. Importance of Implantable Cardioverter-Defibrillator Back-Up in Cardiac Resynchronization Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2015;4(11).	systematischer Review, Metaanalyse (RCT, Observationsstudien, Registerstudien) - Suchzeitraum: bis Mai 2015 - Interventionen: CRT-P, CRT-D - Vergleichsgruppen: CRT-D, CRT-P - Endpunkte: Gesamtmortalität - Body of Evidence : 19 Studien, davon 1 RCT, 2 Follow-ups von RCT, sonst Observations- und Registerstudien; Anzahl eingeschlossener Patienten: 12378 (7030 CRT-D, 5348 CRT-P)	Baseline-Charakteristika nicht ausgewogen zwischen Gruppen: CRT-D eher jünger (60er Jahre; CRT-P: 70er Jahre), eher männlich, eher niedrigere NYHA-Klasse, seltener Vorhofflimmern, eher KHK, eher Betablocker-Therapie Effektivität: 10 Studien: CRT-D effektiver; 9 Studien: gleich effektiv Metaanalyse: CRT-D 16.6% vs. CRT-P 27.1% (RR=0.69, 95% CI 0.62–0.76; P<0.00001), ARR 10,5%, NNT 10, moderate Heterogenität CRT-D am effektivsten bei ischämischer Ätiologie Sensitivitätsanalyse mit Studien ohne große Altersunterschiede (<2 Jahre) zwischen CRT-P und CRT-D: RR=0.69, 95% CI 0.58–0.81, P<0.001, I²=55% Sicherheit/Komplikationen: keine Angaben authors conclusion: "The addition of the ICD may constitute an appropriate complement to CRT therapy in patients in NYHA class II and III, but probably not those in ambulatory NYHA class IV, very elderly patients, and those with advanced comorbidities. The decision to implant a CRT-D versus CRT-P also requires an exact understanding of the long-term risk of complications (higher in those with CRT-D), the preference and expectations of the patients and the 3-fold higher cost of CRT-D compared with CRT-P."	OCEBM: 2 (systematischer Review von Observationsstudien) AMSTAR 6/11 ca-ca-y-n-n-y-y-y-y-n
Colquitt JL. Implantable cardioverter defibrillators	HTA (UK: NIHR/NICE) nur RCT	für Vergleich CRT-D vs. CRT-P nur Subgruppenanalyse von COMPANION benannt -> nicht gepowert für diesen Vergleich	OCEBM: 1 (für Gesamtarbeit), 3 (für PICO-

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
for the treatment of ar- rhythmias and cardiac re- synchronisation therapy for the treatment of heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014;18(56):1-560.	• Suchzeitraum: bis Nov 2012 • Interventionen: ICD+OMT, CRT-D+OMT, CRT-P+OMT • Vergleichsgruppen: untereinander sowie OMT • Endpunkte: mortality, adverse events, QoL • Body of Evidence: 26 RCT; davon 4 CRT-P/CRT-D vs. OPT und CRT-D vs. ICD	authors conclusion: "A RCT comparing CRT-D and CRT-P in people with HF as a result of LVSD and cardiac dyssynchrony is required, for both those with and those without an ICD indication."	Frage) AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-y-n-y

ersetzt durch 3. Auflage, Ver

Anhang 2.13 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Herzunterstützungssysteme“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.14

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Gillespie F. Implantable Left Ventricular Assist Device (LVAD) in addition to guideline directed medical therapy (GDMT) in end stage heart failure (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2016;(4).	HTA (Italien) Suchzeitraum: bis 04/2015 Intervention: LVAD Vergleich: Standardtherapie (inkl. ICD und CRT) Endpunkte: Mortalität, Komplikationen, Lebensqualität, Kosteneffektivität Body of Evidence (für Effektivität): 3 syst. Reviews, 5 Observationsstudien, 3 RCT eingeschlossene HTA: Sutcliffe 2013 (RefID 26307); Clegg 2005 eingeschlossene systematische Reviews: McIlvennan 2014 (RefID 26303); Boothroyd 2013 (RefID 26308) eingeschlossene Primärstudien: Rose 2001; Rogers 2007	keine Metaanalyse, narrative Synthese Ergebnisse: narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Referenzen, keine Synthese authors conclusion: <i>"it is unlikely that true randomized trials in this therapeutic space will ever exist. Thus properly maintained and audited mandatory registries may be the only solution."</i> Kosteneffektivität: <i>"For BTT studies the authors cannot conclude that continuous flow LVADs are cost-effective compared with medical management (...). In DT studies authors concluded that despite LVAD implantation being an expensive intervention it improves survival and QoL in comparison with medical management for patients ineligible to transplant and encourages improvement in management strategies."</i>	OCEBM: 2 (HTA, keine Einschränkung auf Studientyp) AMSTAR 6/9* y-y-ca-n-y-y-y-na-na-n *AMSTAR nur eingeschränkt anwendbar auf Meta-Reviews - keine Auflistung der in die Reviews eingeschlossenen Studien - narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Reviews (nicht auf Primärstudienbasis)
Neyt M. Left ventricular assist devices in the treatment of end-stage heart failure (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2016;(4).	HTA (Belgien) Suchzeitraum: 2010-08/2015 (DT) bzw. 2005-08/2015 (CTD/BTC) Intervention: LVAD Indikation: DT, BTD/BTC Vergleich: pulsative LVAD oder Standardtherapie Endpunkte: Mortalität, Komplikationen, Lebensqualität, Kosteneffektivität Body of Evidence (für Effektivität): 3 syst. Reviews, 5 Observationsstudien, 3 RCT eingeschlossene Studien: - Park 2012 (Fallserie, Fortsetzung von Slaughter 2009, nur CF-LVAD) - Rogers 2010 (Observationsstudie, teils Pat. aus Slaughter 2009) - de By 2015 (EUROMACS-Daten) - Teuteberg 2013 (INTERMACS-Daten) - Pagini 2015 (ENDURANCE-Studie, Daten aus Slideshow) - Grady 2015 (INTERMACS-Daten)	keine Metaanalyse, narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Studien eingeschlossene Reviews: McIlvennan 2014 (RefID 26303); Draper 2014 (Fokus GI Blutungen, RefID 26305); Xie 2014 (Fokus Lebensdauer LVAD, RefID 26302) Effektivität (DT): authors conclusion <i>"In comparison with standard treatments, randomized trials have shown an improvement in survival and in quality of life in patients with end stage heart failure in whom an LVAD is implanted as DT. This has particularly been demonstrated with the newer continuous-flow LVADs. No RCTs have been conducted on the use of LVADs as a BTC."</i> Komplikationen (Spannen in Studien): postoperative Blutungen: 8-100% späte Blutungen (v.a. gastrointestinal): 12-23% Schlaganfälle: ischämisch 8%, hämorrhagisch 11% in den ersten 2 Jahren Infektionen: lokal 20-49%, an Hautaustrittsstelle 12- 22%, Sepsis 20-36% Rechtsherzversagen: 5-25% Geräteversagen: 2,9% nach 12 Monaten, 6,5% nach 24 Monaten	OCEBM: 2 (HTA, keine Einschränkung auf Studientyp) AMSTAR 7/9* ca-y-y-y-y-y-na-na-n *AMSTAR nur eingeschränkt anwendbar auf Meta-Reviews + Auflistung der in die Reviews eingeschlossenen Studien + Synthese auf Basis der eingeschlossenen Studien + getrennte Darstellungen Ergebnisse RCT/Ergebnisse Observationsstudien

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	- Kirklin 2014 (INTERMACS-Daten) - Slaughter 2009 (RCT zum Vergleich CF- vs. PF-LVAD) - Rose 2001 (RCT PF-LVAD als DT vs. med. Therapie)	Kosteneffektivität: authors conclusion: <i>"Based on the results of this HTA report, considering both medical and economic arguments, LVADs as DT is very probable no efficient use of the limited resources. (...) There is currently no justification to consider LVADs as bridge to candidacy being a cost-effective intervention."</i>	
Karason K. Left Ventricular Assist Device as permanent support in patients with end-stage heart failure (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014;(4).	HTA (Schweden) Suchzeitraum: bis 02/2013 Intervention: LVAD Vergleich: Standardtherapie (inkl. ICD und CRT) Endpunkte: Mortalität, Komplikationen, Lebensqualität, Kosteneffektivität Body of Evidence: n=26, davon 2 RCT (in 4 Publikationen), 3 kontrollierte Studien, 12 Fallserien, 5 syst. Reviews, 5 THA eingeschlossene HTA: - Angermayr 2007, Clegg 2005, eingeschlossene systematische Reviews: - Rector 2012, Sas 2012, Rogers 2012 eingeschlossene kontrollierte Studien: - Rose 2001 (RCT), Slaughter 2010 (RCT), Rogers 2007 (CCT), Drews 2010 (CCT), Kirklin 2012 (CCT, INTERMACS)	keine Metaanalyse, narrative Synthese Ergebnisse: narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Referenzen, keine Synthese; Conclusion nur basierend auf den RCT und CCT Komplikationsraten (Spannen): Infektionen (20 – 60 %), Blutungen (15 – 30 %), thromboembolische Events (5 – 25 %), Rechtsherzversagen (10 – 40 %) authors conclusion: <i>"Treatment with LVAD as DT increases survival in patients with terminal heart failure. It is costly and hampered by several serious complications. During the last decade costs have come down and the rate of complications have started to decline."</i>	OCEBM: 2 (HTA, keine Einschränkung auf Studientyp) AMSTAR 6/10* ca-y-y-n-y-y-n-na-y-n *AMSTAR nur eingeschränkt anwendbar auf Meta-Reviews - keine Auflistung der in die Reviews eingeschlossenen Studien - narrative Wiedergabe lediglich der Ergebnisse der Primärstudien, keine Synthese +/- endpunktspezifisch GRADE angewendet, jedoch sehr kleine Studien- und Patientenzahl
Health Quality Ontario (HGO). Left ventricular assist devices for destination therapy: a health technology assessment (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2016;(4).	HTA (Kanada) Suchzeitraum: 2012-03/2015 Intervention: LVAD Indikation: nur DT Endpunkte: Mortalität, Komplikationen, Lebensqualität, Kosteneffektivität Body of Evidence (für Effektivität): 3 syst. Reviews, 1 Observationsstudie 1) NICE: Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation. Inter-ventional procedures guidance [IPG516]	keine Metaanalyse, narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Studien authors conclusion <i>"Moderate-quality evidence indicates that treatment with continuous-flow LVADs improves survival compared with drugs. Moderate-quality evidence indicates that treatment with continuous-flow LVADs has higher adverse event rates than drugs. Low-quality evidence suggests that treatment with continuous-flow LVADs improves quality of life compared with drugs."</i> Kosteneffektivität: authors conclusion: <i>"(...) As well, the cost of the device, surgical procedure, and post-implant complications would have to be significantly reduced to bring this intervention closer to the traditionally held upper threshold of \$100,000 ICER per</i>	OCEBM: 2 (HTA, keine Einschränkung auf Studientyp) AMSTAR 6/11* ca-n-y-n-n-y-y-y-y-n *AMSTAR nur eingeschränkt anwendbar auf Meta-Reviews + Auflistung der in die Reviews eingeschlossenen Studien - keine eigene Synthese,

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	2) Boothroyd 2013 (= RefID 26308) 3) Rector 2012 (= RefID 26310) 4) Jorde 2014 (INTERMACS-Daten) in die Reviews eingeschlossene Studien: - Kirklin 2012 (INTERMACS-Daten, nur DT, CR- und PF-LVAD) - Slaughter 2009 (RCT zum Vergleich CF- vs. PF-LVAD) - Park 2012 (Fallserie, Fortsetzung von Slaughter 2009, nur CF-LVAD) - Rogers 2010 (Observationsstudie, CF-LVAD als DT und BTT, teils Pat. aus Slaughter 2009)+K79 - Rose 2001 (RCT PF-LVAD als DT vs. med. Therapie) - Park 2005 (Follow-up von Rose 2001) - Lietz 2007 (Fallserie, PF-LVAD) - Coyle 2009 (Fallserie, CF-/PF-LVAD) - Long 2005 (Fallserie, PF-LVAD)	QALY. "	nur narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Reviews
Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness model. Health Technol Assess 2013;17(53):1-vi.	HTA (UK), ohne Einschränkung des Studientyps Suchzeitraum: 2003-03/2012 Intervention: kontin. LVAD, RVAD, BiVAD, ("2. und 3. Generation": second-generation axial continuous flow (CF) pumps; third-generation bearingless CF pumps), Indikation: BTT, DT Endpunkte: Gesamtüberleben, Funktionalität, QoL, AE, Kosteneffektivität: cost-effectiveness ratios (ICERs), cost/quality-adjusted life-years (QALYs) Vergleich: (1) LVAD als BTT vs. med. Therapie, (2) BTT vs. DT Ausschluss: Studien <50 Patienten; PVAD, TAH+J58 Body of Evidence: 40 Studien (davon 27 aus den USA, 3 aus D), 19161 Patienten, meist single-arm prospektive oder retrospektive Fallstudien	Baseline-Patientencharakteristika: 84,2% männlich, mittleres Alter 50,8 Jahre (95% CI 49,3-52,4); NYHA IV: 83,5%, 80,8% ionotrope Medikation, 25,2% Diabetes Gesamtüberleben nach 1 Jahr (Spanne): 61%-85% (Heart Mate II) bzw. 85% (HeartWare), verbessert sich mit zunehmender chirurgischer Erfahrung Lebensqualität: aufgrund unterschiedlicher Auswertungen schlecht vergleichbar; positive Effekte im 1. Jahr Komplikationen (Spanne nach 12 Monaten): 4–27% bleeding requiring transfusion; 1.5–40% stroke; 3.3–48% infection (sepsis); 1–14% device failure; 3–30% HF; 11–32% reoperation; and 3–53% renal failure Kosteneffektivität: derzeit nicht kosteneffektiv, da Gerätekosten zu hoch im Vergleich zum Nutzen authors conclusion: "At 3 years, 10 years and lifetime the ICERs for VADs as BTT compared with MM are higher than generally applied willingness-to-pay thresholds in the UK, but at a lifetime time horizon they approximate threshold values used in end of life assessments. VADs as ATT have a reduced cost but cause reduced QALYs relative to BTT. (...)"	OCEBM 2 (systematischer Review von Observationsstudien) AMSTAR 9/11 y-y-y-y-y-y-y-y-n qualitativ hochwertiger Review, aber zugrundeliegende Studien nicht randomisiert, observational, teils klein, teils große Register daraus resultierend sehr große Spannweiten der Ergebnisse
McIlvennan CK. Clinical outcomes after continuous-flow left ventricular	systematischer Review, keine Einschränkung des Studientyps, auch INTERMACS-Registerdaten	keine Metaanalyse, narrative Synthese Ergebnisse (Spanne bei Studien mit >100 Patienten; ca. 20.000 Pat.):	OCEBM 2 (systematischer Review von Observationsstudien)

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
assist device: a systematic review. Circ Heart Fail 2014;7(6):1003-13.	Suchzeitraum: 2007-2013 Intervention: LVAD (kontinuierlich) Indikationen: BTT, DT Endpunkte: Mortalität, Funktionalität, Lebensqualität, Komplikationen Body of Evidence: 52 Studien; Auswertungen getrennt zwischen Studien mit >100 und <100 Patienten	Gesamtüberleben 1 Jahr: 56%–86% (9 Studien) 2 Jahre: 43%–84% (5 Studien) 4 Jahre: 46%–47% (2 Studien, beide INTERMACS) Lebensqualität/Funktionalität: schlecht vergleichbar, da viele verschiedene Scores benutzt <i>"Improvements in functional class and quality of life were reported, but missing data complicated interpretation."</i> Rehospitalisierungen: 41% (Follow-up 6 Monate) bis 94% (Follow-up 24 Monate) Komplikationen (Follow-up 6-36 Monate): Blutungen ≥ 30 Tage: 15%-111% (sic!) (7 Studien) lokale Infektionen 20%-49% (5 Studien) Geräteversagen 2%-10% (13 Studien) außerdem: Schlaganfälle, RV-Versagen, Arrhythmien, ; sehr große Abweichungen zwischen Studien Authors conclusion: <i>"The totality of data for continuous-flow left ventricular assist devices show consistent improvements in survival and quality of life counterbalanced by a range of common complications. Although this summary should provide a practical resource for healthcare provider-led discussions with patients, it highlights the critical need for high-quality patient-centered data collected with standard definitions."</i>	AMSTAR 4/10 ca-y-y-y-n-y-ca-n-na-n-n Studien nicht randomisiert, observational, teils sehr klein, teils single center; teils große Register, teils Hersteller-Studien, Fallserien daraus resultierend sehr große Spannweiten der Ergebnisse
Boothroyd LJ. Should eligibility for heart transplantation be a requirement for left ventricular assist device use? Recommendations based on a systematic review. Can J Cardiol 2013;29(12):1712-20.	systematischer Review (RCT und Observationsstudien) Suchzeitraum: 2008-06/2012 Einschluss: transplantationsfähige und nicht-transplantationsfähige LVAD-Patienten Intervention: LVAD vom Typ HeartMate II (HMII) bzw. HeartWare (HW) Vergleich: BTT vs. DT/BTC Body of Evidence: 14 Studien, davon 10 BTT, 3 DT, 1 beide Indikationen teilweise Überlappungen; Patienten ca n=1900 (BTT) und 1200 (DT); 2900 HMII, 200 HM 1 RCT, 2 INTERMACS-Auswertungen	Baseline-Patientencharakteristika: Patienten mit HTx-Indikation durchschnittlich 10 Jahre jünger (im Mittel 50 Jahre) als nicht-transplantationsfähige Patienten, andere Parameter (LVEF, ischämische Ätiologie, ICD) weitgehend ähnlich Mortalität (nur HMII): 1 Jahr: 73%-86% (BTT) vs. 68%-78% (DT/BTC) 2 Jahre: 80% (BTT) vs. 58%-63% (DT/BTC) NYHA I/II nach 2 Jahren: 83% (BTT) vs. 80%-81% (DT/BTC) 6-Min-Gehtest: BTT Verbesserung von 201 m (Baseline) auf >325 m nach 6 Monaten; DT/BTC: Verbesserung von 181-225 m (Baseline) auf >340 m nach 6 Monaten Lebensqualität: in den meisten Studien klinisch sig. verbessert, unabhängig von Indikation	OCEBM 2 (systematischer Review ohne Beschränkung auf RCT) AMSTAR nicht bewertbar, da Supplement nicht vorlag

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		neurokognitiver Status: nach 6 Monaten: stabil (BTT) vs. stabil oder verbessert (DT/BTC) Komplikationsrate: unabhängig von Indikation; am häufigsten Blutungen und Infektionen authors conclusion: <i>"In conclusion, continuous-flow LVAD therapy is often highly effective, despite frequent adverse events, for carefully selected patients regardless of their initial eligibility for cardiac transplantation. At the same time, this technology is very costly and performing centres must meet a certain number of criteria."</i>	
Brouwers C. Patient-reported outcomes in left ventricular assist device therapy: a systematic review and recommendations for clinical research and practice. Circ Heart Fail 2011;4(6):714-23.	nicht extrahiert (Redundanz)		
McIntosh H. The clinical and cost effectiveness of long-term ventricular assist devices (VADs) as a bridge-to-transplant in adults (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2011;(4).	nicht extrahiert (Redundanz)		
Rector TS. Use of Left Ventricular Assist Devices as Destination Therapy in End-Stage Congestive Heart Failure: A Systematic Review. 2012.	nicht extrahiert (Redundanz)		

Anhang 2.14 Evidenztabelle: Recherche zum Thema „Operative/katheterbasierte Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz“

Recherchedokumentation siehe Anhang 1.15

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Takagi H. Similar Survival After Repair vs Replacement for Ischemic Mitral Regurgitation. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery 2017;(no pagination).	systematischer Review und Metaanalyse, RCT oder Observationsstudien (auch retrospektiv) • Suchzeitraum: bis Januar 2016 • Population: ischämische Mitralklappeninsuffizienz (MKI) • Interventionen: Replacement + größtenteils CABG • Vergleichsgruppen: Repair + größtenteils CABG • Endpunkte: frühe Mortalität (30 Tage), Gesamtmortalität (≥ 1 Jahr) • Body of Evidence: 11 Studien (n=2784), davon 10 Observationsstudien, 1 RCT (=Acker 2014/Goldstein 2016) Grossi 2001, Mantova 2004, Al-Radi 2005, Milano 2008, Magne 2009, Maltais 2011, Qiu 2010, Chan 2011, Lorusso 2013, Acker 2014, Lio 2014, Goldstein 2016	Baseline-Patientencharakteristika heterogen zwischen Einzelstudien (Geschlecht, NYHA-Klasse, LVEF) Follow-up: 2-9 Jahre Effektivität: 30-Tage-Mortalität (8 Studien) : OR, 0.90 (95% CI, 0.69-1.16); P =0.41 Gesamtmortalität (10 Studien): HR 0.90 (95% CI, 0.72-1.13); p = 0.38 Sensitivitätsanalysen (Ausschluss einzelner Studien bzw. Ausschluss der einzigen RCT): kein anderes Ergebnis Wiederauftreten von MKI: keine Metaanalyse	OCEBM 2 (systematischer Review von Observationsstudien, mit Metaanalyse) AMSTAR 6/11 ca-n-y-n-n-y-y-y-y-n
Acker MA. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. N Engl J Med 2014;370(1):23-32.	RCT • Intervention: Repair (Anuloplastie) vs. Replacement (mit komplettem Erhalt des Halteapparates), je +/- CABG • Population: n=251, schwere ischämische MKI + KHK • Ausschluss: strukturelle MKI • primärer Endpunkt: LVESVI nach 12 Monaten • sekundäre Endpunkte: Mortalität, Wiederauftreten von MKI; AE, Hospitalisierung, QoL u.a. • Assessment nach 30 Tagen, 6, 12 und 24 Monaten • Studienzeitraum: 2009-2012 • Ort: USA, multicenter	Effektivität LVESVI nach 12 Monaten: repair 54.6$\pm$25.0 ml/m² vs. 60.7$\pm$31.5 ml/m² Mortalität: 30 Tage: 1.6% repair vs. 4.0% replacement 1 Jahr: repair 14,3% vs. replacement 17,6% (HR 0,79, 95% CI 0,42-1,47), p=0,45 Wiederauftreten von MKI: repair 32,6% vs 2,3% replacement, p<0,001 keine sig. Unterschiede bei anderen Endpunkten Sicherheit keine sig. Unterschiede authors conclusion: <i>We observed no significant difference in left ventricular reverse remodeling or survival at 12 months between patients who underwent mitral-valve repair and those who underwent mitral-valve replacement. Replacement provided a more durable correction of mitral regurgitation, but there was no significant between-group difference in clinical outcomes.</i>	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment nicht beschrieben keine Verblindung Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Statistische Methoden beschrieben, angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben
Goldstein D. Two-Year	RCT	Effektivität	OCEBM 2 (RCT)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016;374(4):344-53.	siehe Acker 2014, RefID 26420 - 2-Jahres-Follow-up	LVESVI nach 2 Jahren: repair 52.6±27.7 ml/m² vs. 60.6±39.0 ml/m² 2-Jahres-Mortalität: 19.0%repair vs. 23.2% replacement; HR 0.79 (95% CI 0.46-1.35), p=0.39, n.s. Wiederauftreten von MKI: repair 58,8% vs replacement 3,8%, p<0,001 Komposit-CV-Endpunkte: keine sig. Unterschiede sig. mehr Herzinsuffizienz-SAE in Repair-Gruppe (24.0 per 100 patient-years vs. 15.2 per 100 patient-years, P=0.05) Hospitalisationen gesagt: keine sig. Unterschiede CV-Hospitalisationen (vor allem aufgrund von Herzinsuffizienz) mehr in Repair-Gruppe (48.3 vs. 32.2 per 100 patient-years, P=0.01) QoL: Trend zugunsten Replacement (P=0.07) Sicherheit keine sig. Unterschiede authors conclusion: <i>In conclusion, at 2 years after either mitral-valve repair or mitral-valve replacement for severe ischemic mitral regurgitation, there were no significant between-group differences with respect to left ventricular reverse remodeling or survival. However, the rate of recurrence of moderate or severe mitral regurgitation was significantly higher with mitral-valve repair, resulting in more heart-failure-related adverse events and cardiovascular admissions.</i>	siehe Acker 2014; RefID 26420
Mihos CG. A Meta-Analysis of Ring Annuloplasty Versus Combined Ring Annuloplasty and Subvalvular Repair for Moderate-to-Severe Functional Mitral Regurgitation. J Card Surg 2016;31(1):31-7.	systematischer Review mit Metaanalyse, Observationsstudien (prospektiv, retrospektiv, neu teilweise Kontrollgruppen) • Suchzeitraum: bis August 2015 • Population: moderate ischämische Mitralklappeninsuffizienz • Interventionen: subvalvuläre Techniken + Anuloplastie, größtenteils + CABG • Vergleichsgruppen: Anuloplastie, größtenteils + CABG • Endpunkte: Wiederauftreten der MKI, Echo-Outcomes, Gesamtüberleben, NYHA-Klasse • Body of Evidence : 7 Observationsstudien (retrospektive oder propensity-matched Analysen) n=531, davon 301 Anuloplastie und 230 Anuloplastie+subvalvuläre Techniken Borger 2007, Langer 2009, Fattouch 2012, Roshanali 2013, Calafiore 2014, Marashita 2014, Watanabe 2014	angewendete subvalvuläre Techniken (SV-T) heterogen: Secondary chordal cutting (n=84), Papillary muscle relocation (n=115), Papillary muscle approximation (n=31) Metaanalyse: Interoperative Mortalität (5 Studien, n=440): RR 0,69 (0,34-1,38), p=0,29 Anuloplastie+SV-T 5,85% vs. Anuloplastie 8,73%, ARR 2,88%, NNT 35 (nur 11 vs. 22 Events) Mid-term-Mortalität (30-47 Monate) (3 Studien, n=202): RR 0.59, (0.37–0.95), p=0.03 Anuloplastie+SV-T 20,45% vs. Anuloplastie 32,46%, ARR 12,01%, NNT 9 Wiederauftreten der MKI (6 Studien, n=479): RR 0.44, (0.27–0.72), p=0.001 Anuloplastie+SV-T 8,33% vs. Anuloplastie 19,27%, ARR 10,94%, NNT 10 - Reoperation (3 Studien, n=202): RR 0.28, (0.06–1.22) p=0.09 (Trend zugunsten SV-T) - LVEF -Veränderung (3 Studien, n=290): MD +1.20 (-2.40 - 4.79), p=0.51 (kein Unterschied zwischen Gruppen) - LVEDD-Veränderung (3 Studien, n=250): MD -3.49mm, (-5.45 bis -1.53), p=0.0005 (sig. Vorteil für SV-T) - NYHA-Veränderung (3 Studien, n=202): MD -0.25 (-0.42 bis -0.08), p=0.004 (sig. Vorteil für SV-T, aber: klinische Relevanz?)	OCEBM 1-2 (systematischer Review/Metaanalyse von Observationsstudien) AMSTAR 7/11 ca-y-y-n-n-y-(y)-(y)-(y)-n Anzahl der ausgewerteten Patienten in einzelnen Metaanalysen teils sehr klein

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		authors conclusion: <i>A combined approach of a ring annuloplasty and subvalvular repair for moderate-to-severe functional MR can be safely performed, and may improve midterm outcomes, as compared with ring annuloplasty alone.</i>	
Nappi F. Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol 2016;67(20):2334-46.	RCT - Intervention: Papillarmuskel-Approximation (PMA)+Anuloplastie + CABG - Vergleichsgruppe: Ring-Anuloplastie (RA) allein + CABG - Follow-up: 5 Jahre; Assessment nach 30 Tagen, 6 Monaten, danach Jährlich - Population: n=96, moderate/schwere ischämische MKI, KHK - primärer Endpunkt: LV remodeling (LVEDD) - sekundäre Endpunkte: Echo-Parameter, Gesamtüberleben, AE, QoL, Wiederauftreten der MKI/Reoperation - Studienzeitraum: 2007-2015 - Ort: single-center, Italien	Effektivität LVEDD-Veränderung gegenüber Baseline nach 5 Jahren: -5.8 ± 4.1 mm (PMA) vs. -0.2 ± 2.3 mm (RA); HR 1.67 (95% CI 1.12-2.20), $p < 0.001$ LVEF-Veränderung gegenüber Baseline nach 5 Jahren: +8,8% (PMA) vs. +2,5%; $p < 0,001$ Krankenhausmortalität: n=4 (RA) vs. n=3 (PMA), n.s. Gesamtmortalität: 22.9% (PMA) vs. 29.2% (RA), n.s. Wiederauftreten MKI: 55.9% (RA) vs. 27.0% (PMA), $p = 0.013$ (ARR 28,9, NNT 4) Reoperation: 14,6% (RA) vs. 6,2% (PMA), $p=0,181$ andere Endpunkte (AE, QoL, NYHA-Klasse): keine sig. Unterschiede authors conclusion: <i>"In patients with severe ischemic mitral regurgitation undergoing mitral valve repair and revascularization surgery, combining papillary muscle approximation with undersized, restrictive mitral annuloplasty results in better left ventricular geometry and function and less recurrent mitral regurgitation than restrictive mitral annuloplasty without approximation of the subvalvular apparatus but no difference in 5-year survival."</i>	OCEBM 2 (RCT) "einfache" 1:1 Randomisierung, Allocation concealment nicht beschrieben, Verblindung der untersuchenden Kardiologen Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen, Drop-out beschrieben (Diagramm) Statistische Methoden beschrieben, angewendete Methoden und Definitionen ausführlich beschrieben Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben (kein industrieller Sponsor)
Anantha NM. Surgical Repair of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation-A Systematic Review and Meta-analysis. Thorac Cardiovasc Surg 2017.	systematischer Review und Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (auch retrospektiv) - Suchzeitraum: bis Juni 2016 - Population: moderate funktionale ischämische Mitralklappeninsuffizienz (MKI) - Ein- und Ausschlusskriterien: milde/starke MKI, gleichzeitige andere chirurgische Intervention - Interventionen: CABG+MKI-Chirurgie (fast ausschließlich Repair) - Vergleichsgruppen: CABG allein - Endpunkte: Gesamtüberleben - Body of Evidence: 7 Observationsstudien, 4 RCT; 527 (CABG+MKI-Chirurgie) vs. 873 (CABG allein) Patienten	mean follow-up: 35,3 Monate Effektivität Gesamtmortalität: 10 Studien: RR 0,96 (95% CI 0,75-1,24), $p=0,775$ nur RCTs: RR 1.08 (95% CI 0.62-1.88), $p = 0,775$ frühe Mortalität (8 Studien): keine Unterschiede nach MKI-Chirurgie: seltener erneute moderate/schwere MKI RR: 3.24 (95% CI: 1.79-5.89), $p < 0.001$ Sicherheit kardiale Events: keine Unterschiede authors conclusion: <i>Addition of MVR/Re to CABG in patients with moderate ischemic</i>	OCEBM 1-2 (Systematischer Review von vorwiegend Observationsstudien) AMSTAR 6/11 y-y-y-n-n-y-ca-n-y-y-n keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien; allgemeiner Hinweis auf hohes Biasrisiko bei retrospektiven Studien

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	RCT: Fattouch 2009, Chan 2012, Bouchard 2014, Michler 2016 Obs. Studien: Prifti 2001, Harris 2002, Wong 2005, Kang 2006, Goland 2009, Jeong 2012, Diken 2014	<i>MR did not result in improvement in early or overall mortality, stroke risk, or intermediate markers of LV function when compared with CABG alone.</i>	
Michler RE. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016;374(20):1932-41.	RCT • Intervention: CABG vs. CABG+Mitralklappenchirurgie (Anuloplastie) • Follow-up: 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre • Population: n=301, moderate ischämische MKI • Ausschlusskriterien: strukturelle MKI • primärer Endpunkt: LV reverse remodeling (LVESVI) nach 1 Jahr • Studienzeitraum: 2008-2015 • Ort: USA, multicenter	Baseline-Patientencharakteristika separat publiziert in Smith 2014: vergleichbar zwischen Gruppen Effektivität LVESVI nach 2 Jahren: kein sig. Unterschied (z score, 0.38; p = 0.71) moderate/schwere MKI nach 2 Jahren: höher in CABG-Gruppe (32.3% vs. 11.2%, P<0.001); dabei schwere MKI selten (2%) Mortalität: keine sig. Unterschiede (10.6% CABG allein vs. 10.0% Kombination; HR 0.90 [95% CI 0.45-1.83], p = 0.78) Hospitalisierung: keine Unterschiede Sicherheit SAE: keine sig. Unterschiede <i>authors conclusion: In patients with moderate ischemic mitral regurgitation undergoing CABG, the addition of mitral-valve repair did not lead to significant differences in left ventricular reverse remodeling at 2 years. Mitral-valve repair provided a more durable correction of mitral regurgitation but did not significantly improve survival or reduce overall adverse events or readmissions and was associated with an early hazard of increased neurologic events and supraventricular arrhythmias.</i>	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung Allocation concealment nicht beschrieben keine Verblindung Patientencharakteristika in separater Publikation beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben (Consort-Diagramm) Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse geringes Cross-over Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben
Teng Z. Additional mitral valve procedure and coronary artery bypass grafting versus isolated coronary artery bypass grafting in the management of significant functional ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. J Cardiovasc Surg (Torino) 2017;58(1):121-30.	systematischer Review und Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (prospektiv, retrospektiv) • Suchzeitraum: bis Dez 2014 • Population: ischämische Mitralklappeninsuffizienz (MKI) • Ein- und Ausschlusskriterien: signifikante MKI (>=2+) • Interventionen: CABG+MKI-Chirurgie • Vergleichsgruppen: CABG allein • Body of Evidence : 13 Studien, davon 11 retro-/prospektive Observationsstudien (n=2661), 2 RCT (n=175); davon 9 repair, 5 (sic!) repair oder replacement	nicht extrahiert – Suchzeitraum weit zurückliegend (Dezember 2014), aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017)	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	RCT: Fattouch 2009, Chan 2012 Obs. Studien: Prifti 2001, Harris 2002, Trichon 2003, Diodnto 2004, Kim 2004, Wong 2005, Buja 2006, Kang 2006, Mihaljevic 2007, Bonacci 2007, Goland 2009		
Altarabsheh SE. Meta-Analysis of Usefulness of Concomitant Mitral Valve Repair or Replacement for Moderate Ischemic Mitral Regurgitation With Coronary Artery Bypass Grafting. Am J Cardiol 2017;119(5):734-41.	systematischer Review und Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (prospektiv, retrospektiv) • Suchzeitraum: bis Jan 2016 • Population: ischämische Mitralklappeninsuffizienz • Interventionen: CABG+MKI-Chirurgie (keine Angaben zum Anteil von Replacement/Repair) • Vergleichsgruppen: CABG allein • Endpunkte: Gesamtüberleben • Body of Evidence : 7 retro-/prospektive Observationsstudien, 4 RCT; 547 (CABG+MKI-Chirurgie) vs. 900 (CABG allein) Patienten RCT: Fattouch 2009, Chan 2012, Smith 2014, Bouchard 2014 Obs. Studien: Prifti 2001, Harris 2002, Di Donato 2003, Wong 2005, Goland 2009, Jeong 2012, Diken 2014	nicht extrahiert – aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017) weitgehende Übereinstimmung der eingeschlossenen Studien mit Anantha 2017, aber ohne Michler 2016, keine Angaben zum Anteil von Replacement/Repair	
Kopjar T. Meta-analysis of concomitant mitral valve repair and coronary artery bypass surgery versus isolated coronary artery bypass surgery in patients with moderate ischaemic mitral regurgitation. Eur J Cardiothorac Surg 2016;50(2):212-22.	systematischer Review und Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (auch retrospektiv) • Suchzeitraum: bis Juni 2016 • Population: moderate ischämische Mitralklappeninsuffizienz (MKI) • Interventionen: CABG+MKI-Chirurgie (fast ausschließlich Repair) • Vergleichsgruppen: CABG allein • Endpunkte: Gesamtüberleben, NHYA ≥ 2, MR ≥ 2 • Body of Evidence : 5 Observationsstudien, 4 RCT; n=1161 (CABG+MKI-Chirurgie) vs. (CABG allein) Patienten RCT: Fattouch 2009, Chan 2012, Bouchard 2014, Smith 2014 Obs. Studien: Harris 2002, Di Donato 2003, Wong 2005, Goland 2009, Diken 2014	nicht extrahiert – aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017) Weitgehende Übereinstimmung der eingeschlossenen Studien mit Anantha 2017, aber ohne Michler 2016	
Chatterjee S. Does Surgical Repair of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation Improve Survival? A	systematischer Review ohne Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (auch retrospektiv) • Suchzeitraum: bis August 2015 • Population: moderate ischämische Mitralklappenin-	nicht extrahiert – aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017) Weitgehende Übereinstimmung der eingeschlossenen Studien mit Anantha 2017, aber ohne Michler 2016, nur narrative Synthese	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Systematic Review. Curr Cardiol Rep 2016;18(3):22.	suffizienz (MKI) • Interventionen: CABG+MKI-Chirurgie (fast ausschließlich Repair) • Vergleichsgruppen: CABG allein, MKI-Chirurgie allein • Endpunkte: Gesamtüberleben • Body of Evidence : 11 Studien, Observationsstudien, 4 RCT; n=1161 (CABG+MKI-Chirurgie) vs. (CABG allein) Patienten RCT: Chan 2012, Smith 2014, Fattouch 2009 CCT/ Obs. Studien: Bonacchi 2006, Harris 2002, Michael 2004, Kim 2005, Kang 2006, Goland 2009, Mihaljevic 2015, Deja 2012		
Ansari MT. Mitral Valve Clip for Treatment of Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(12):1-104.	HTA, systematischer Review ohne Metaanalyse, RCT oder Observationsstudien (auch retrospektiv) • Suchzeitraum: 1994 bis Feb 2014 • Body of Evidence : 8 Studien (n=1015), davon 1 RCT (EVEREST II); gemischte Ätiologie Mauri 2013 (RCT=Everest II, vorwiegend primäre MKI), Conradi 2013, Conradi 2013 (II), Paranykaya 2013 (vorwiegend primäre MKI), Ajello 2013 (sekundäre MKI), Schau 2013 (73% primäre MKI), Buzzatti 2013 (70% primäre MKI), Whitlow 2012	nicht extrahiert - keine gesonderte Auswertung für sekundäre MKI	

Anhang 3 Abstimmungsergebnis der Empfehlungen

Empfehlungen/Statements	Zustimmung	Enthaltungen mit Begründung	Finale Abstimmung
6-1	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-2	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-3	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-4	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
6-5	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
6-6	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-7	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-8	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-9	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-10	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-11	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-12	100% (12/12)	1 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-13	92% (12/13)		Konsensuskonferenz
6-14	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-15	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-16	89% (8/9)	4 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-17	100% (11/11)	2 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-18	100% (11/11)	2 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-19	100% (11/11)	2 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-20	92% (12/13)		Konsensuskonferenz
6-21	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-22	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-23	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
6-24	100% (12/12)	1 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-25	100% (12/12)	1 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
6-26	79% (11/14)		Elektronische Abstimmung
7-1	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-2	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-3	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-4	100% (12/12)		Konsensuskonferenz

Empfehlungen/Statements	Zustimmung	Enthaltungen mit Begründung	Finale Abstimmung
7-5	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-6	92% (11/12)		Konsensuskonferenz
7-7	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-8	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-9	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-10	92% (11/12)		Konsensuskonferenz
7-11	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-12	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
7-13	100% (10/10)		Konsensuskonferenz
7-14	100% (8/9)	1 aus fachlichen Gründen	Konsensuskonferenz
7-15	100% (10/10)		Konsensuskonferenz
7-16	100% (9/9)		Konsensuskonferenz
7-17	89% (8/9)	1 aus fachlichen Gründen	Konsensuskonferenz
7-18	90% (9/10)		Konsensuskonferenz
7-19	90% (9/10)		Konsensuskonferenz
7-20	86% (12/14)		Konsensuskonferenz
7-21	100% (14/14)		Elektronische Abstimmung
7-22	100% (10/10)		Konsensuskonferenz
7-23	91% (13/14)		Elektronische Abstimmung
7-24	91% (13/14)		Elektronische Abstimmung
7-25	91% (13/14)		Elektronische Abstimmung
14-1	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
14-2	100% (12/12)		Konsensuskonferenz
14-3	77% (10/13)		Konsensuskonferenz
14-4	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
14-5	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
14-6	92% (12/13)		Konsensuskonferenz
14-7	92% (13/13)		Konsensuskonferenz
14-8	100% (12/12)	1 aufgrund Interessenkonflikts	Konsensuskonferenz
14-9	100% (13/13)		Konsensuskonferenz
14-10	92% (12/13)		Konsensuskonferenz

Anhang 4 Darstellung von Interessenkonflikten

Anhang 4.1 Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten



Erklärung über Interessenkonflikte

Nationale VersorgungsLeitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z. B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z. B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.



Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb der letzten 3 Jahre. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten:**

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinprodukt-industrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autoren-schaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:



6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

☐ Nein
☐ Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z. B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Mitgliedschaft im Expertenkreis der Nationalen VersorgungsLeitlinie _____

Name/Anschrift (Stempel)

Ort, Datum

Unterschrift

Formular der AWMF und des ÄZQ zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von NVL-Verfahren; Stand: Dez. 2010
Seite 3 von 3

Anhang 4.2 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

Name	1. Berater- bzw. Gutachter- oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
Alt-Epping, Prof. Dr. med. Bernd	Nein	Ja: Vorträge auf wissenschaftlichen Symposien (niemals produktbezogen): Amgen, Roche, Novartis, Diostrahan, Kyowa Kirin, Teva	Ja: 1 x industriegesponserte AMG- Studie (Schmerztherapie/Atemnot)	Nein	Nein	Nein	Ja: S3-Leitlinien Palliativmedizin, Supportive Therapie, Endometriumkarzinom	Nein	Universitätsmedizin Göttingen	Nein
Bahrman, PD Dr. med. Philipp	Nein	Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Novartis, BMS	Forschungskolleg Geriatrie der Robert-Bosch-Stiftung	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Europäische Gesellschaft für Kardiologie	Nein	Asklepios Paulinen Klinik Wiesbaden	Nein
Borst, PD Dr. med. Mathias M.	Nein	Nein: nicht im Bereich Herzinsuffizienz	Nein: nicht im Bereich Herzinsuffizienz	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Eur. Soc. Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (hier: Mandat), American College of Chest Physicians	Nein	Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim gGmbH (angestellt) Württembergische Landeskirche (Beamter im Ehrenamt)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- rinteresse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärtiger Arbeitge- ber, relevante frühere Ar- beitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflikte?
Edelmann, Prof. Dr. med. Frank	Nein	Ja: Honorare für medizinische Vor- träge (Kongresse, Fortbildungsver- anstaltungen für Ärzte): BG Medi- cine, Abbott, Ser- vier, Novartis, Berlin Chemie	Ja: Research Grant BG Med- icine (UMG)	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesell- schaft für Kardio- logie (DKG), Deutsche Gesell- schaft für Innere Medizin, Deut- sches Zentrum für Herz- Kreislauffor- schungen (DZHK), Euro- pean Society of Cardiology, Man- datsträger zur Leitlinie "Haus- ärztliche Bera- tung zur kardi- ovaskulären Prä- vention"	Nein	Charité Univer- sitätsmedizin Berlin, Universi- tätsmedizin Göttingen	Nein
Ertl, Prof. Dr. med. Georg	Ja: Wissen- schaftlicher. Beirat für klini- sche. Studien bei: Novartis, Bayer, Clinical Trial Service Unit (CTSU), University of Oxford, Popula- tion Health Re- search Institute (PHRI), McMas- ter University	Ja: Vortragstätig- keit: Bayer, Boeh- ringer, Novartis, Servier	Nein	Nein	Ja: Bayer, Sanofi	Nein	Ja: DGK, ESC, HFA, DGIM, AHA, ACC	Nein	Universitätskli- nikum Würz- burg	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- interesse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärti- ger Arbeitge- ber, relevante frühere Ar- beitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflik- te?
Gummert, Prof. Dr. med. Jan	Ja: Berlin Heart	Ja: Heart Ware, Thoratec, Ed- wards	Ja: Actelion, Novartis, Astel- las	Nein	Nein	Nein	Ja: ISHLT, DCTHG, DGK, EACTS	Nein	HDZ NRW seit 6 Jahren	Nein
Halle, Univ.- Prof. Dr. med. Martin	Ja: Advisory Boards: MSD, Novartis, Sano- fi-Aventis	Ja: Vorträge zu körperlichem Trai- ning/Prävention: MSD, Roche, Berlin Chemie, Novartis, Sanofi, Daiichi, BMS	Ja: Techniker Krankenkasse	Nein	Nein	Nein	Ja: BDI, DGSP, DGPR, DGK	Nein	TU München	Nein
Hardt, Prof. Dr. med. Roland	Ja: Advisory Boards: Zostavax Deutschland, Quadrivalente Influenzaimpf- stoffe	Ja: Vortragshono- rare von Bayer Vi- tal, BMS, Pfizer, Sanofi MSD Pas- teur	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGG, DGK, ESC	Nein	Universitätsme- dizin Mainz (seit 1.9.2016), Katholisches Klinikum Mainz (bis 31.8.2016)	Nein
Heine, Prof. Dr. med. Gunnar	Nein	Ja: Vortragstätig- keit Pharma- cosmos, Novartis (je <2000 €/a)	Ja: Drittmittel von Pharma- cosmos (aktu- ell ~20.000 €/a) und FMC (aktuell ~10.000 €/a)	Nein	Nein	Nein	Ja: NVL Chroni- sche Herzinsuffi- zienz	Nein	Universitätskli- nikum des Saarlandes	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- rinteresse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeit- geber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflik- te?
Keuchen, Roland	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Bundesvereinigung Jugendliche und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler e. V. (BV JEMAH)	Nein	Medizinrechtskanzlei Keuchen, Friedrich-Wilhelm-Str. 24, 12103 Berlin (bis November 2016); seit dem unter dem Namen Rechtsanwaltskanzlei Keuchen in 96479 Weitramsdorf, Lämmerweg 8. Seit 1.4.2016: REGIOMED Kliniken GmbH, Neustadter Str. 61, 96515 Sonneberg	Nein
Knosalla, Prof. Dr. med. Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, International Society for Heart and Lung Transplantation, Society of Thoracic Surgeons, American Association of Thoracic Surgery	Nein	Deutsches Herzzentrum Berlin	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- rinteresse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärti- ger Arbeitge- ber, relevante frühere Ar- beitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflik- te?
Kolbe, MScN Nina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGP, DGK, ESC, CCNAP	Nein	FH St. Gallen (bis August 2015), Universi- tätsklinikum Münster	Nein
Laufs, Prof. Dr. med. Ulrich	Ja: ABDA, AkdÄ, Amgen, DFG, EU, i-cor, MSD, Sanofi, Servier, Stifter- verband, UdS, UKS	Ja: Keine bezahl- ten Autorenschaf- ten. Fortbildungs- vorträge für AB- DA, Amgen, Ast- raZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer- Ingelheim, DACH, Daiichi-Sankyo, i- cor, Lilly, Medtro- nik, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Synlab, UdS, UKS	Ja: die Univer- sität des Saar- landes erhält Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungs- vorhaben, spe- ziell im Rah- men von klini- schen Studien	Nein	Nein	Nein	Ja: AMK, DACH, DGK	Nein	Universität des Saarlandes, Universitätskli- nikum des Saarlandes	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- interesse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärti- ger Arbeitge- ber, relevante frühere Ar- beitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflik- te?
Mörke, Prof. Dr. med. Klaus	Ja: KV Ba-Wü: Institutionelle Kooperation zur Pharmakothera- pie, keine persönl. Hono- rierung; Ethik- kommission der LÄK Ba-Wü: Mitglied und Mitarbeit; Wen- delstein Klinik Gammertingen: Institutionelle Beratung in Pharmakothera- pie	Ja: Vortragstätig- keiten: Berlin Chemie, FomF GmbH, Batterjee Medical College Jeddah, Wendel- stein Klinik Gam- mertingen, MDK Ba-Wü, LÄK Ba- Wü, Apotheker- kammer Schles- wig-Holstein, Apothekerkam- mer Niedersachsen; Gutachterliche und schrift- stellerische Tätig- keiten: Infec- topharm GmbH, Springer Verlag, Wissenschaftliche Verlagsge- sellschaft mbH; honorierte Exa- menstätigkeit: Landesprüfungs- amt BW beim Regierungspräsi- dium Stuttgart	Ja: finanzielle Zuwendung an Prof. Mörkes Fachabteilung für Studie mit Prüfpräparat neurologischer Zielindikation 2015 durch Servier (Her- steller von Iva- bradin, zuge- lassen für die Behandlung der chr. Herz- insuffizienz).	Nein	Nein	Nein	Ja: Arzneimittel- kommission der deutschen Ärzte- schaft: ordentl. Mitglied	Nein	Arbeitgeber: Universitätskli- nikum Tübin- gen, Abteilung Klinische Pharmakologie	Ja
Muth, Dr. med. MPH Christiane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Ge- sellschaft für All- gemeinmedizin und Familienme- dizin (DEGAM)	Nein	Johann Wolt- gang Goethe- Universität, Frankfurt a.M.	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- interesse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeit- geber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflik- te?
Nothacker, Dr.med. Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsches Netzwerk evi- denzbasierte Me- dizin, Sprechring FG Leitlinien Guidelines Inter- national Network, Chair Perfor- mance Measures Working Group Deutsche Krebsgesellschaft	Nein	AWMF seit 09/2012 ÄZQ bis 06/2012	Nein
Prien, Peggy	Nein	Ja: Krebsgesell- schaft.de (bis 2014); V3 Agentur für medizinisches Marketing (bis 2014)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ (seit 2015); V3 Agentur für medizinisches Marketing (bis 2014)	Nein
Schaefer, Corinna,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Scherer, Prof. Dr. med. Martin	Ja: AQUA- Institut Götting- en: wiss. Bei- rat (< 1.000 € p.a.); ZI Ver- sorgungsatlas (300€); IMPP: Prüfungsfragen Allgemeinmedi- zin (2.000 €)	Ja: Hausärzte- verband Bremen: Vortrag 11/2012, (200 €); Hausärz- teverband Ham- burg: Vortrag 9/2012, (200 €); HFH (Hausärztli- che Fortbildung Hamburg): Vor- trag 9/2012, (178 €)	Ja: KV Ham- burg, IQWIG, BÄK, Hambur- ger Behörde für Arbeit, So- ziales, Familie und Integration (BASFI)	Nein	Nein	Nein	Ja: DEGAM: Vi- zepräsident, Vor- sitzender der Leit- linienkommission	Ja: Versor- gungsfor- schung, Multi- morbidität, Ver- treter der haus- ärztlichen Me- dizin	Universitätskli- nikum Ham- burg-Eppendorf	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- interesse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeit- geber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflikte?
Schlitt, Prof. Dr. med. ha- bil. MHA Axel	Ja: Advisory Boards: Boeh- ringer Ingel- heim, Bayer, Sanofi (10/15 geplant)	Ja: Vorträge: Sanofi-Aventis, Bayer, Pfizer, BMS, MSD, Boehringer- Ingelheim, Acteli- on, MSD, Astra- Zeneca, Servier, Novartis u.a.	Ja: For- schungsförde- rung durch Herzstiftung Actelion, Bay- er, Novar- tis(aktuell er- neut ein ge- meinsames Register ge- plant), Boeh- ringer- Ingelheim, u.a.	Nein	Nein	Nein	Ja: Aktuell Vertre- ter der DGPR in Update S3- Leitlinie Kardio- gener Schock, S3-Leitlinie Diag- nostik und Thera- pie der primären Poststernotomie- Mediastini- tis/Osteomyelitis nach herzchirur- gischem Eingriff	Nein	Paracelsus- Herz-Klinik Bad Suderode, Quedlinburg, bis 2011 Uni- versitätsklini- kum Halle (Saa- le), aktuell Zu- gehörigkeit zur medizinischen Fakultät der Martin-Luther- Universität Hal- le-Wittenberg	Ja: Eventuell geplantes Register Novartis (LCZ-696)
Schorr, Dr. Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Schott, Dr. med. MPH Gisela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied Deut- sche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deut- sches Netzwerk evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Mein Essen zähl ich selbst (MEZIS)	Nein	Arzneimittelin- formations- dienst .V., Vi- vantes Netz- werk für Ge- sundheit GmbH	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- rinteresse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärti- ger Arbeitge- ber, relevante frühere Ar- beitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflik- te?
Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Martin	Nein	Ja Vortragshonorare Landesapotheken- kammern und -verbände, Phar- mazeutische Zei- tung/Govi Verlag, Deutsche Phar- mazeutische Ge- sellschaft, Öster- reichische Apo- thekenkammer, BVKA, MSD, IQPC	Ja: an die AB- DA (u.a. BMG)	Nein	Nein	Nein	Ja Geschäftsführer von AB- DA/BAK/DAV; Vorsitzender der Arzneimittelkom- mission der Deut- schen Apotheker (AMK); Mitglied ESC/DGK, DDG, DNEbM	Nein	ABDA- Bundesvereini- gung Deutscher Apothekerver- bände e. V., Berlin	Nein
Schwarz, Dr. Sabine	Nein	Ja Vortrag für den Verein für Fort- und Weiterbil- dung in der Gast- roenterologie c/o Medizinische Hochschule Han- nover	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Seiler-Mußler, PD Dr. med. Sarah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGIM, DGfN	Nein	Universitätskli- nikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruck- krankheiten	Nein
Siebert, Svenja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte?
Störk, Prof. Dr. med. Stefan	Ja: Advisory Boards: für Novartis, ThermoFischer	Ja: MEDTRONIC (Event Adjudication Committee); Novartis, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Servier Astra Zeneca (jeweils Vortragshonorar)	Ja: Novartis Pharma, Bayer, Servier (jeweils Principal Investigator AMG-Studie); Boehringer Ingelheim (Principal Investigator non-interventional Study), BMBF (Investigator, Subinvestigator), European Union (Work package leader)	Nein	Nein	Nein	European Society of Cardiology, Heart Failure Association of the ESC, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie	Nein	Gegenwärtig: Universitätsklinikum Würzburg, Med Klinik I, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg	Nein zwar Mitarbeit bei großen Multicenter-Studien, aber nicht Autor daraus resultierender Leitlinien-relevanter Publikationen
Tschöpe, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm	Ja: Berater- und Gutachtertätigkeit: SERVIER	Ja: Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten: SERVIER, Bayer	Ja: Sponsoring klinischer Studien am HDZ: Bayer, GWT Dresden	Nein	Nein	Nein	Ja: DDG, DGK, Kuratoriumsvorsitz Stiftung „Der herzkranken Diabetiker“ in der Deutschen Diabetesstiftung, DGIM, EASD, ESC	Nein	Herz- und Diabeteszentrum (HDZ) NRW	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gut- achtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentüme- rinteresse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/ Be- rufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaft- liche oder per- sönliche Inte- ressen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeit- geber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punk- ten bedeutsame Interessenkonflikte?
Vader, MPH Isabell	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied Mar- burger Bund	Nein	seit 11/2015: ÄZQ; 05-10/2015: TU Berlin, Fachge- biet Manage- ment im Ge- sundheitswesen (drittmittelfinan- ziert über BMBF); 09/2013- 09/2014: evan- gelisches KH Königin Elisa- beth Herzberge Berlin; 05-08/2013: Wissenschaftli- ches Institut der AOK	Nein
Wachter, Prof. Dr. med. Rolf	Ja: Novartis, Servier: Leiter Qualify Register	Ja: Vorträge: No- vartis, Servier, CVRx	Ja: BMBF und European Uni- on, Teilnahme an klinischen Studien: AB- DA, Bayer, CVRx, Novartis	Nein	Nein	Nein	Deutsche Gesell- schaft für Innere Medizin, Deut- sche Gesellschaft für Kardiologie, Bund Deutscher Internisten, ESC, AHA	Nein	Universitätsme- dizin Göttingen, seit 2003	Ja. „Ich werde mich bei speziellen Fra- gestellungen der Stimme enthalten.“
Waller, Prof. Dr. med. Christiane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Leitlinie akute Traumatisierung, Mandatsträgerin, Mitglied DGK, DKPM	Nein	Universitätskli- nikum Ulm seit 2010, Klinik für Psychosomati- sche Medizin	Nein

Anhang 5 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation

Es wurden nur Kommentare zu den aktualisierten Kapiteln angenommen und veröffentlicht. Kommentare, die zu nicht-überarbeiteten Kapiteln eingegangen sind, wurden für kommende Überarbeitungen vorgemerkt. Die Kommentare wurden in der Reihenfolge des zeitlichen Eintreffens nummeriert; in der Tabelle sind sie kapitelweise sortiert.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
73	6.1	6-2	53		Hier muss bei den Empfehlungen (z. B. Ca-Kanal-Blocker) zwischen HFREF und HFPEF unterschieden werden wie dies ja die zitierten AHA/ACC Leitlinien tun. Genauso gelten differenzierte Empfehlungen für die Antiarrhythmika.		Im Hintergrundtext wird auf die mangelnde Evidenz für HFpEF hingewiesen. In die Tabellenüberschrift wird HFREF aufgenommen
74	6.1	6-2	53	z. B. Antiarrhythmika der Klassen I und IV, Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin, Felodipin)	z. B. Antiarrhythmika der Klassen I und IV (Kalziumkanalblocker außer Amlodipin, Felodipin)		Vorschlag annehmen: Antiarrhythmika der Klassen I und III, Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin, Felodipin)
75	6.1	Tabelle 19	53		In der Tabelle wird auf die Gliptine hingewiesen; hier gibt es KEINE Klassen-spezifischen Risiken; das Risiko ist für Saxagliptin erhöht; nicht aber für Sitagliptin		siehe Kommentar 75
76	6.1	Tabelle 19	53		In Tabelle 19 wird erwähnt, dass Metformin ungünstig sei bei Herzinsuffizienz. Dies widerspricht der ESC-Leitlinie 2016, die Metformin als Behandlung bei Diabetes bei Herzinsuffizienz explizit als Klasse IIa-Empfehlung als First-Line-Behandlung empfiehlt	ESC-Leitlinie 2016, Seite 40	"dekompensiert" wird optisch hervorgehoben

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
77	6.1	Tabelle 20	55		Bitte alle Einträge unter „zusätzlich“ streichen, außer bei Digitalisglykoside – dort bitte einfügen: Spiegelbestimmung		Die Tabelle wird umgestaltet. Blutglukose und HbA1C werden in der Tabelle nicht mehr thematisiert, sondern für die Überarbeitung der Kapitel Diagnostik und Verlaufskontrolle vorgemerkt; bei Digitalis wird Spiegelbestimmung als Fußnote aufgenommen
78	6.2		55		Hier muss bei den Empfehlungen (z.B. Ca-Kanal-Blocker) zwischen HFREF und HFPEF unterschieden werden wie dies ja die zitierten AHA/ACC Leitlinien tun.		siehe Kommentar 73
80	6.2.1.1	6-5	56		Hier ist unklar, warum explizit die Ejektionsfraktion (<40 %) angegeben wird, während dies bei allen anderen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie fehlt. Es sollte nur reduzierte Ejektionsfraktion da stehen.		"<40%" wird gestrichen
2	6.2	Tabelle 21	56	„Sacubitril/Valsartan: als ACE-Hemmer-Ersatz bei persistierender Symptomatik“	„Sacubitril/Valsartan: als ACE-Hemmer-Ersatz bei persistierender Symptomatik trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten“	Konkretisierung basierend auf der Empfehlung 6-16 des Kapitels 6.2.2.1.	wird als Fußnote unter der Tabelle ergänzt
46	6.2.	Tabelle 21	56	Sacubitril/Valsartan als ACE-Hemmer-Ersatz bei persistierender Symptomatik ab NYHA II	Nur wenn zuvor Optimierung der Therapie mit ACE-Hemmer UND Beta-Blocker UND Spironolacton!	Der gut differenzierende Text zu Sacubitril/Valsartan wird nur von wenigen Personen wirklich gelesen werden. Die Darstellung in der Tabelle verleitet dazu, praktisch bei allen symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz die doch nur für einen sehr eingeschränkten Personenkreis indizierte Medikamenten-Kombination einzusetzen. Begründung im Text der Leitlinie selbst	siehe Kommentar 2

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
47	6.2.	Tabelle 21	56	Ivabradin bei Betablocker-Intoleranz oder additiv bei Patienten mit Herzfrequenz $\geq 75/\text{min}$ ab NYHA II	Ivabradin sollte komplett gestrichen werden.	Neubewertung der SIGNIFY-Studie Fox et al N Engl. J. Med. 2014; 371: 1091-9 Ivabradin wurde nicht bei Kontraindikationen gegen Betablocker geprüft Nach Informationen des Arzneitelegramms wurde in Frankreich eine Verordnungsbeschränkung auf Kardiologen verfügt wegen einer - bei der undifferenzierten Darstellung in der jetzigen Form der Tabelle. Darin könnte ein eher wenig informierter Leser/Leserin auch Ivabradin an Stelle eines Diuretikums in Stadium II einer Herzinsuffizienz einsetzen	Ergänzung im Hintergrundtext: Empfehlung zur Frequenzkontrolle und Verschreibung vorzugsweise durch Kardiologen
79	6.2	Tabelle 21	56	als ACE-Hemmer-Ersatz bei persistierender Symptomatik	als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik		"als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik"
81	6.		57		Es muss eine Tabelle mit den Zieldosen aller relevanten Medikamente bei HFREF eingefügt werden wie dies auch in den ESC LL sehr schön dargestellt ist. Einen Verweis auf die Fachinformationen halte ich für nicht sehr praktikabel.		Fachinformationen werden schneller aktualisiert und weisen Abweichungen zu den in den Studien genutzten Dosierungen auf.
82	6.2.1.3		59	Es ergaben sich lediglich Hinweise auf eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit	"aber" statt "lediglich"	da Gesamtsterblichkeit wichtiger ist, sollte man hier besser "aber" statt lediglich sagen	"aber"

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
3	6.2.2.1.		63	Absatz 2: „Allerdings wird die Studie aufgrund ihres Designs kritisiert: Zum einen wurde die Patientenpopulation über strenge Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB) stark vorselektiert. Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patienten mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Das Studiendesign führt daher zum einen zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patienten in der täglichen Praxis.“	„Allerdings... (12%) ausgeschlossen. Die Dosis des Enalapril-Behandlungsarms wurde zudem auf 20 mg pro Tag beschränkt. Eine weitere Dosistitration auf die möglichen, zugelassenen 40 mg pro Tag wurde in der Studie nicht gestattet. Hingegen betrug die Dosis des Sacubitril/Valsartan-Behandlungsarms der maximal zugelassenen Valsartan-Dosis von 320 mg pro Tag. Das Studiendesign ... Praxis.“	Mögliche Überschätzung des Zusatznutzens gegenüber Enalapril durch nicht vergleichbare Dosierungen 1) PARADIGM-HF: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077#t=articleMethods „[...] The ARB component of the 200-mg dose of LCZ696 is equivalent to 160 mg of valsartan. [...]“ „[...] Patients who had no unacceptable side effects of the target doses of the two study medications were randomly assigned in a 1:1 ratio to double-blind treatment with either enalapril (at a dose of 10 mg twice daily) or LCZ696 (at a dose of 200 mg twice daily) [...]“ 2) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; 2016; S. 22 Enalapril Target dose [mg]: 20 b.i.d. Valsartan Target dose [mg]: 160 b.i.d. 3) Fachinformation Enalapril AbZ, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Herzinsuffizienz/asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion: Maximaldosis 40 mg 4) Fachinformation Diovan (Valsartan), Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Herzinsuffizienz: Maximaldosis 320 mg	Der aktuelle Hintergrundtext begründet die Empfehlung ausreichend und kann nicht alle Studienergebnisse wiedergeben.
21	6.2.2.1	6-16	63	Empfehlungsgrad: „sollte“ / ↑	Empfehlungsgrad: „soll“ / ↑↑	1) Für Sacubitril/Valsartan liegen aktuelle klinische Studiendaten mit eindeutigem Evidenzgrad einschließlich Mortalitätssenkung im Vergleich zur Referenztherapie (ACE-Hemmer) vor [231]. Auf dieser Basis haben die Herzinsuffizienzleitlinien der Europäischen Gesellschaft	Die Kapitelüberschrift steht unabhängig vom Empfehlungsgrad.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
						für Kardiologie (ESC) und der US-Amerikanischen Fachgesellschaften (ACC, AHA, HFSA) Klasse-I-Empfehlungen für Sacubitril/Valsartan ausgesprochen [12, 13], (Adams et al 2017). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) folgt der ESC-Leitlinie und spricht eine „starke Empfehlung“ aus für Sacubitril/Valsartan belegte Senkung von kardiovaskulärer und Gesamtmortalität konnte ansonsten lediglich für die mit einer „soll“ (↑↑) Bewertung versehenen ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorblocker und MRA gezeigt werden, dort allerdings im Vergleich mit Placebo [12]. Eine Einschränkung des Empfehlungsgrades ist bereits durch die Überschrift 6.2.2. „...für ausgewählte Patientengruppen“ gegeben, und der unumstrittene, konsistente Mortalitätsvorteil darf nicht durch einen geringeren Empfehlungsgrad „doppelt“ abgeschwächt werden. 2) Der Empfehlungsgrad im Entwurfstext der NVL widerspiegelt nicht die (positive) Bewertung der vorliegenden klinischen Daten [231] durch die deutschen Gremien IQWiG und G-BA [233-235], (G-BA TrG). Letzterer bestätigt im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sacubitril/Valsartan für alle Patienten entsprechend der zugelassenen Indikation, und dies im Vergleich zu der mit dem Empfehlungsgrad „soll“ (↑↑) beurteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus) (G-BA TrG). Die Überschrift 6.2.2. „...für ausgewählte Patientengruppen“ schränkt den klinischen Einsatz bereits stark (S. 63) ein, obwohl eindeutig eine „starke Empfehlung“ zu vergeben ist. 3) Des Weiteren ist den Diuretika (Tab. 6-15) ein „starker“ Empfehlungsgrad beigemessen worden. Damit entsteht eine Bewertungs-	Die G-BA-Bewertung lautet "Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen" (Patienten ohne Diabetes Mellitus); die bestmögliche Bewertung wäre "Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen". Diuretika: Der Empfehlungsgrad "soll" setzt keinen Mortalitätsbenefit voraus; in Tabelle 21 wird klar

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
						Inkonsistenz. Diuretika werden allein zur Symptombehandlung in der klinischen Praxis empfohlen, obwohl „für Diuretika keine Studien identifiziert werden können, die eine Reduktion der Mortalität nachweisen“ (S.62). Dies steht im Widerspruch zu den erklärten Bewertungskriterien in Tab. 1 Literatur: Adams et al 2017 Integrating New Pharmacologic Agents into Heart FailureCare: Role of Heart Failure Practice Guidelines in MeetingThis Challenge. Pharmacotherapy 2017; doi: 10.1002/phar.1934 DGK Kommentar: Laufs et al 2017, Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz; Kardiologie 2017 · 11:183–192; DOI 10.1007/s12181-017-0143-3 G-BA TrG: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sacubitril/Valsartan. Berlin, 16. Juni 2016.	unterschieden zwischen prognose- und symptomverbessernden Medikamenten.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
22	6.2.2.1	6-16	63	..., unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.	..., unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich des Nebenwirkungsprofils bei einer neuen Wirkstoffklasse.	Das Auftreten Unerwünschter Ereignisse war unter Sacubitril/Valsartan und Enalapril vergleichbar häufig (numerisch geringer unter Sacubitril/Valsartan). Unter Sacubitril/Valsartan waren signifikant weniger Patienten von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen betroffen als unter Enalapril [235]. Zudem waren unter Sacubitril/Valsartan signifikant weniger Patienten von Unerwünschten Ereignissen betroffen, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten. Hinsichtlich des Absetzens der Studienmedikation nach einem Unerwünschten Ereignis Hypotonie gab es trotz häufigerer Hypotensionen unter Sacubitril/Valsartan keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen [231]. Zudem verweisen wir darauf, dass in Kapitel 6.2.1.4 die Aussage „MRA-induzierte Hyperkaliämien wurden in den großen klinischen Studien bei 2-5% [226-228], in Zeitreihenuntersuchungen jedoch bei bis zu 36% [181] der Patienten beobachtet und stellen somit unter Alltagsbedingungen eine erhebliche Einschränkung der Therapiesicherheit dar“ (s. 62) keinen Eingang in die Empfehlung zur MRA-Therapie per se (6.12) gefunden hat.	Dies wurde von der Leitliniengruppe ausführlich diskutiert und so konsentiert. Bei MRA existiert eine zusätzliche Empfehlung zum Monitoring (6-14)
26	6.2.2.1	6-16	63	Systematische Recherche, Literatur: [231]	Quellleitlinie: [12] , Literatur: [231]	Konsistenz: Die Statements in den Tabellen 6-16 und 6-12 sind aus den 2016 erschienenen aktuellen Internationalen Leitlinien abgeleitet: Seite 9, Kap. III: „Folgende Leitlinien wurden als Quellleitlinien für die Aktualisierung dieser NVL herangezogen: • ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 [12]; • ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure [13].	Für Sacubitril/Valsartan wurde eine eigene systematische Recherche durchgeführt. Die Empfehlung ist frei formuliert, unabhängig von anderen Leitlinien.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
23	6.2.2.1		63	Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ($\geq 2,5$ mg/dl) und Husten (jeweils $p < 0,05$) [231]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43), $p < 0,001$) [234]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [235]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich Orthostasesyndrom, orthostatischem Schwindel und Stürzen [234].	Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln ($\geq 2,5$ mg/dl) und Husten (jeweils $p < 0,05$; NNH=78 bzw. 87 bzw. 34) [231]. Das Hypotonierisiko war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43), $p < 0,001$; NNH=17) [234]. Milde und moderate Hypotonien kamen unter Sacubitril/Valsartan häufiger vor, wohingegen schwere Hypotonien eher unter Enalapril auftraten, jedoch jeweils ohne statistische Signifikanz [235]. Statistisch signifikante Nachteile von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril zeigten sich bezüglich Orthostasesyndrom, orthostatischem Schwindel und Stürzen (NNH=139 bzw. 348 bzw. 160) [234].	Um den Adressaten der NVL eine bestmögliche und schnelle Einordnung von Nutzen und Schaden einer Therapie zu ermöglichen, erscheint es ausgewogen, zielführend und zweckmäßig, zusätzlich zur Number Needed to Treat (NNT) auch die Number Needed to Harm (NNH) anzugeben. Wir regen an, entsprechende Ergänzungen auch andernorts in der NVL vorzunehmen.	NNH werden ergänzt, wenn Daten zur Häufigkeit aufgeführt sind (auch in anderen Kapiteln); bei sehr hohen NNH wird die Seltenheit der Nebenwirkungen adressiert; keine Ergänzung von NNH, wenn Hinweis auf Nebenwirkungen rein informativ ohne Angabe konkreter Daten.
25	6.2.1.1		63	(nicht vorhanden)	Bei Patienten, die trotz einer leitlinien-gerechten Therapie mit einem ACE-Hemmer symptomatisch sind, muss 36 Stunden vor einer geplanten Initiierung einer ARNI-Therapie (Kapitel 6.2.2.1) der ACE-Hemmer beendet werden, um das Risiko eines Angioödems zu minimieren.	Sicherheitshinweis: Reziprok-Hinweis bei ACE-Hemmer für den Praxisalltag wie bereits für ARNI (Seite 64) vermerkt, um das Angioödem-Risiko bei Therapie-Anpassung zu minimieren [236].	Ist bei ARNI aufgeführt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
24	6.2.2.1		64	... begonnen werden [236]. Zur Langzeitverträglichkeit...	... begonnen werden [236]. Unter Sacubitril/Valsartan waren signifikant weniger Patienten von Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen betroffen als unter Enalapril [235]. Unter Sacubitril/Valsartan setzten signifikant weniger Patienten die Studienmedikation aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (10,7% vs. 12,3%, p=0,03) ab. Hinsichtlich des Absetzens der Studienmedikation nach einem Unerwünschten Ereignis Hypotonie gab es zwischen den Behandlungsarmen keinen Unterschied [231]. Zur Langzeitverträglichkeit...	Ergänzung relevanter Daten zur Einordnung des Sicherheitsprofils von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zur Referenztherapie (ACE-Hemmer), bezogen auf die Verträglichkeit insgesamt und den Abbruch der Studienmedikation	Der aktuelle Hintergrundtext begründet die Empfehlung ausreichend und kann nicht alle Studienergebnisse wiedergeben.
83	6.2.3.1		65		Es sollte erwähnt werden, dass Digoxin vornehmlich über die Niere eliminiert wird, während dieses bei Digitoxin nicht der Fall ist, so dass Digitoxin Vorteile hat bei eingeschränkter Nierenfunktion.	Dies ist auch in der ESC-Leitlinie explizit erwähnt Seite 24/25	Hinweis auf Eliminationswege wird im letzten Absatz eingefügt.
50	6.5.	6-26	68	Patienten mit Herzinsuffizienz soll eine Impfprophylaxe gegen Pneumokokken empfohlen werden.	Patienten mit Herzinsuffizienz sollen auf die Empfehlung der STIKO zu Gunsten einer Pneumokokkenimpfung hingewiesen werden. Zugleich sollen sie darüber informiert werden, dass die Datengrundlage dieser Empfehlung ungenügend ist.	Im STIKO-Info zur Pneumokokken-Impfung für Risikogruppen im epidemiologischen Bulletin 37/2016 heißt es: "Zu Personen mit chronischen Herzkrankheiten wurden keine Studien gefunden."	Dies wurde in der Leitliniengruppe ausführlich diskutiert. Die Evidenzlage und die Rationale für die Empfehlung werden im Hintergrundtext dargestellt.
84	7.1.1	Tabelle 22	69		In der Tabelle sind in der rechten Spalte bei nicht-Linksschenkelblock die Empfehlungsgrade vertauscht zwischen 130 bis 149 und >150 QRS. Konsistent zu den Angaben auf Seite 70 müsste für 130 bis 149 bei nicht-Linkschenkelblock eine Empfehlung „kann“ abgegeben werden, während bei >150 eine Empfehlung „sollte“ stehen müsste. (Dies wäre dann auch kongruent mit den ESC-Leitlinien).		wird korrigiert

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
85	7.1.1	Tabelle 22	69		Die Pfeil-Nomenklatur muss einheitlich im gesamten Papier verwendet werden (s. Kommentar zu Empfehlung 2.2/Legende S. 10)		wird korrigiert
36	7.1		69	In Deutschland wurden allein 2015 bei mehr als 21 000 Patienten CRT implantiert [308].	In Deutschland wurden allein 2015 bei knapp 13.000 Patienten CRT implantiert [351].	Das EHRA white book hat eine sehr weiche Datengrundlage, das Deutsche Herzschrittmacher- und Defibrillatorregister oder die Daten der externen QS sind hier eine bessere Datenquelle, wobei letztere an anderer Stelle (351) zitiert wird.	wird durch Daten der externen QS ersetzt
86	7.1.3	7-6	73	„Die BioPace-Studie (n = 1 810), deren vorläufige Ergebnisse 2014 vorgestellt, aber noch nicht publiziert wurden, zeigte bei einem vergleichbaren Studiendesign jedoch keine Vorteile für die CRT [345; 346].“		Das „vergleichbar“ bezieht sich auf die BLOCK-HF-Studie, und da hinkt der Vergleich dann eben auch. Denn in BLOCK-HF wurden Patienten mit mindestens mild reduzierter EF (<50%) eingeschlossen, die mittlere EF war tatsächlich 40% (also HFmrEF und HFREF-Patienten), in der ICD-Gruppe sogar nur 33%. In BIOPACE wurden Patienten mit SM-Indikation unabhängig von der EF eingeschlossen. dementsprechend war die EF mit im Mittel 55% normal. Beide Studien gleichzusetzen ist also nicht adäquat!	Einschlusskriterien werden im Hintergrundtext ergänzt
87	7.1.3	7-6	73	„Daher sprechen sich die Autoren dafür aus, bei Patienten mit konventioneller Schrittmacher-Indikation aufgrund AV-Blocks, die keine der anderen CRT-Indikationen erfüllen, eine De-novo-CRT-Stimulation restriktiv zu handhaben.“	statt "...restriktiv zu handhaben": ... aufgrund der gegebenen klinischen Situation individuell zu entscheiden"	Den Einsatz einer CRT in dieser Situation generell restriktiv zu handhaben halte ich für zu negativ formuliert.	siehe Kommentar 86

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
37	7.1.3		73	Die BioPace-Studie (n = 1 810), deren vorläufige Ergebnisse 2014 vorgestellt, aber noch nicht publiziert wurden, zeigte bei einem vergleichbaren Studiendesign jedoch keine Vorteile für die CRT [345; 346].	Ergänzung: Allerdings war die durchschnittliche LVEF in der BioPace Studie um 10% höher als in der Block.HF Studie		siehe Kommentar 86
38	7.1.3		73	Registerdaten legen nahe, dass die Komplikationsraten abhängig sind von der individuellen Erfahrung des Operators und dem Implantationsvolumen der Klinik [348-350].		Es ist unverständlich, warum die Autoren 3 ausländische Register mit z.T. unvollständiger Datengrundlage zitieren, aber das größte Register, das Deutsche Herzschrittmacher- und Defibrillatorregister, nicht erwähnen.	Im genannten Register gibt es keine Auswertung für die spezifische Frage (Komplikationsraten in Abhängigkeit von der individuellen Erfahrung des Operators und dem Implantationsvolumen der Klinik)..
88	7.2	7-8	74	„dass bei schwerer Symptomatik meist keine Indikation besteht“	„dass bei schwerer Symptomatik meist keine Indikation besteht, wenn diese trotz optimierter Medikation fortbesteht und keine weiteren Optionen (kardiale Resynchronisationstherapie, Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems oder Herztransplantation) bestehen“	Der Satz „dass bei schwerer Symptomatik meist keine Indikation besteht“ ist so formuliert im teilweisen Widerspruch zur Empfehlung 7-11.	Die eigentliche Indikation ist in Empfehlung 7-11 abgebildet; dies wäre für eine Empfehlung zur Patienten-Aufklärung zu ausführlich. Verweis auf Empfehlung 7-11 wird eingefügt.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
39	7.1.3		74	Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag liefert das DEVICE-Register: [335].		Das DEVICE Register liefert außerordentlich unvollständige Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag und hat in der zitierten Publikation eine Datengrundlage, die sich mit den Zahlen des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregister oder den Daten der externen QS (351) auch nicht annähernd messen kann. In einer NVLL hat eine solche Studie eigentlich allenfalls zusätzlich zu den genannten Datenquellen eine Existenzberechtigung.	In der externen QS und dem Register wurden keine Daten zu Komplikationen speziell bei CRT gefunden, sondern nur insgesamt für alle Schrittmacher (inkl. CRT-P) bzw. ICD (inkl. CRT-D).
40	7.2		74	2015 wurden in Deutschland 28 914 ICD implantiert [308].	2015 wurden in Deutschland im Bereich der stationären Krankenversorgung 30002 ICD implantiert [351].		wird durch Daten der externen QS ersetzt
41	7.2.2	7-10	75	Die Implantation eines Defibrillators (ICD) soll Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen: • NYHA II-III • LVEF $\leq$ 35% trotz $\geq$ 3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie; • Lebenserwartung $>$ 1 Jahr • guter funktioneller Status	Die Implantation eines Defibrillators (ICD) soll Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen: • NYHA II-III • LVEF $\leq$ 35% trotz $\geq$ 3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie; • Lebenserwartung $>$ 1 Jahr • guter funktioneller Status	Die Patienten mit nicht-ischämischer Genese ihrer CMP von der Empfehlung auszuschließen hat sich kurzfristig beim Vergleich der Ergebnisse der DANISH Studie mit der SCD-HeFT Studie mit Mühe begünden lassen, eine unlängst publizierte Meta-Analyse läßt den Ausschluss dieser Patientengruppe von der ICD-Therapie nicht mehr zu. Siehe: Shun-Shin MJ1, Zheng SL1, Cole GD1, Howard JP1, Whinnett ZI1, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. Eur Heart J. 2017 Feb 21. doi: 10.1093/eurheartj/ehx028. [Epub ahead of print] Über die Formulierung soll oder sollte kann man ebenso wie über den Empfehlungsgrad diskutieren, nicht aber über die Berechtigung der Indikation bei dieser Patientengruppe	Im Hintergrundtext wird ergänzt, dass Patienten mit nicht-ischämischer Genese nicht strikt ausgeschlossen werden, dass aber die Evidenzlage unklar ist.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
89	7.2.2	7-10	75		Hier erscheint das komplette Weglassen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie als ICD Indikation nur auf Grund der DANISH-Studie nicht adäquat. Bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie sollte eine Empfehlung „kann“ bzw. „sollte“ noch bleiben mit Diskussion der DANISH-Studie (z. B. bei jüngeren Patienten).		siehe Kommentar 41
90	7.2.2	Überschrift	75	ICD zur Primärprävention von Herzrhythmusstörungen	ICD zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes		"ICD zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes"
91	7.2.2		75	Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (HFrEF); für Patienten mit erhaltener LVEF wurde hingegen keine Evidenz identifiziert.	Dies gilt für Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (HFrEF); für Patienten mit erhaltener LVEF wurde hingegen keine Evidenz identifiziert.		Das "auch" bezieht sich darauf, dass auch Patienten <i>ohne</i> Herzinsuffizienz eine Indikation für ICD haben können.
92	7.2.2	7-10	76	Die Einschränkung der Empfehlung gegenüber der Quelleitlinie auf Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wird aufgrund der Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten DANISH-Studie ausgesprochen.“	(s. hierzu auch Kommentar Seite 75, 7.2.1. ICD zur Primärprävention nach überlebten Herzrhythmusstörungen)		siehe Kommentar 41

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
35	7.2.5	7-14	78	Externe Defibrillatoren als Alternative zum implantierten ICD stellen möglicherweise eine zumindest vorübergehende Option dar, beispielsweise als Überbrückung nach Infektion der Tasche, bei Explantation des Systems aufgrund von Komplikationen, nach Myokardinfarkt bis zur Erholung der Pumpfunktion oder während der Wartezeit auf eine Herztransplantation. Daten aus prospektiv-randomisierten Studien liegen bislang nicht vor. Spezifische Indikationen für externe ICD sind in einer entsprechenden Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aufgeführt [386].	Externe Defibrillatoren gelten als Alternative zum implantierten ICD beispielsweise als Überbrückung bei Infektion der Tasche, bei Explantation des Systems aufgrund von Komplikationen oder während der Wartezeit auf eine Herztransplantation. Weitere Indikationen (z.B. in der Frühphase nach Myokardinfarkt, PCI oder nach Erstdiagnose einer Kardiomyopathie), wie sie u.a. in einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [386] und neueren Leitlinien (AHA / ESC) aufgeführt bedürfen kritischer Betrachtung im Einzelfall, da einerseits derzeit keine Ergebnisse von vergleichenden Studien vorliegen und Aufgrund der breiten Palette dieser Indikationen es einer weitergehenden Risikostratifizierung als der LVEF bedarf, um hier eine effektive Nutzung zu gewährleisten.[XXX LBI]	Ettinger, S., Stanak, M., Huić, M., Hacek, R.T., Ercevic, D., Grenkovic, R. und Wild, C. (2016): Tragbare Kardioverter Defibrillator Therapie zur Primär- und Sekundärprävention von plötzlichem Herzstillstand. Decision Support Document Nr. 103: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1109/	HTA wird zusätzlich zitiert
42	7.2.5		78	Mögliche Komplikationen einer ICD-Therapie sind unter anderem Infektionen, Hämatome und Blutungen, Sondendislokation und -wanderung,	Mögliche Komplikationen einer ICD-Therapie sind unter anderem Infektionen, Hämatome und Blutungen, Sondendislokation und -dysfunktion.	eine Sondenwanderung gibt es nicht, gemeint ist vermutlich die Migration der Sonde bis hin zur Myokardperforation, ein extrem seltenes Ereignis. Die Formulierung Dysfunktion umschreibt das, was die Autoren meinen, besser.	Mögliche Komplikationen einer ICD-Therapie sind unter anderem Infektionen, Hämatome und Blutungen, Sondendislokation und -dysfunktion.
43	7.2.5		78	Registerdaten sprechen für eine erhöhte Komplikationsrate bei Revisions- oder Aufrüstungsoperationen [348; 352; 354].		Das zuvor zu den Registern gesagte trifft auch hier zu, wobei interessanterweise die Daten aus dem hier als 354 zitierten Herzbericht den Ergebnissen der externen QS entnommen sind.	Herzbericht 2016 wird zitiert

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
93	7.2.4		78	Externe Defibrillatoren als Alternative zum implantierten ICD stellen möglicherweise eine zumindest vorübergehende Option dar, beispielsweise als Überbrückung nach Infektion der Tasche	... beispielsweise als Überbrückung nach Explantation des Systems aufgrund von Komplikationen		... beispielsweise als Überbrückung nach Explantation des Systems aufgrund von Komplikationen
94	7.2.4		78	Aufgrund technischer Einschränkungen sind S-ICD bei Patienten, die eine antitachykarde oder anti-bradykarde Stimulierung benötigen ...	antibradykarde Stimulation		antibradykarde Stimulation
95	7.2.3	7-16	79	Bei Patienten, die sowohl die Voraussetzungen für eine biventrikuläre Stimulation (CRT) als auch für die Implantation eines Defibrillators (ICD) erfüllen, kann die Implantation eines CRT-ICD-Systems in Einzelfällen erwogen werden.	Hier sollte unter 7-16 die Implantation bei Patienten empfohlen werden, die die Voraussetzung sowohl für einen biventrikulären Schrittmacher als auch für einen implantierbaren ICD erfüllen (wie auch im Text unten, die Beschränkung auf Einzelfälle scheint nicht adäquat).		Die Einschränkung auf Einzelfälle in der Empfehlung wurde von der Arbeitsgruppe explizit besprochen, da unzureichende Daten vorliegen und somit der (zusätzliche) Nutzen unklar ist. Dem gegenüber steht ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Der Hintergrundtext wird an die Formulierung der Empfehlung angepasst (Einzelfälle).
44	7.3.		79	In Deutschland wurden 2015 17 834 CRT-D implantiert, im Vergleich zu lediglich 3 305 CRT-P [308].	In Deutschland wurden 2015 9971 CRT-D implantiert, im Vergleich zu lediglich 2632 CRT-P [351].	Zahlen stimmten nicht, weil Datenquelle unzureichend.	In Deutschland wurden 2015 9971 CRT-D implantiert, im Vergleich zu lediglich 2632 CRT-P [351].

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
45	7.3		79	Die Implantation von CRT-D ist jedoch nicht nur mit einer längeren Operationsdauer und einem längerem Krankenhausaufenthalt verbunden, sondern auch mit einer höheren Rate perioperativer Komplikationen, Gerätekomplikationen (z. B. Dislokation, Ausfall des Aggregats o. Ä.)	Die Implantation von CRT-D ist jedoch nicht nur mit einer längeren Operationsdauer und einem längerem Krankenhausaufenthalt verbunden, sondern auch mit einer höheren Rate perioperativer Komplikationen (z. B. Sondendislokation)	Dass es zu einer erhöhten Geräteausfallrate bei CRT-D kommt, ist nicht zutreffend.	"Ausfall des Aggregats" wird gestrichen
30	7.5		81	Lediglich aus der Subanalyse der Everest II-Studie [415] und Beobachtungsstudien liegen limitierte Daten vor, mit widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des mittel- und langfristigen Behandlungserfolges [416].	Aus der Subanalyse der Everest II-Studie [415], den 5-Jahresdaten dieser Studie[xxx] sowie Beobachtungsstudien (TRAMI, ACCESS EU, REALISM) liegen limitierte Daten vor, mit vergleichbar guten 1 bis 5 Jahresergebnissen hinsichtlich des mittel- und langfristigen Behandlungserfolges [416].	Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation 5-Year Results of EVEREST II: ...between 1- and 5-year follow-up, comparably low rates of surgery for MV dysfunction with either percutaneous or surgical therapy endorse the durability of MR reduction with both repair techniques. (EVEREST II Pivotal Study High Risk Registry; NCT00209274) (J Am Coll Cardiol 2015;66:2844–54	Es liegt keine ausreichende Evidenz zu funktioneller Mitralklappeninsuffizienz aus RCT vor!; Beobachtungsstudien rechtfertigen keine explizite Empfehlung.
31	7.5		81	(Ergänzung)	Die Überlebensrate nach einer MitraClip-Therapie ist einer konservativen Behandlung überlegen und vergleichbar mit den Überlebensraten bei OP-Hochrisiko-Patienten mit symptomatischer MI (DMI und FMI)	Swaans M, JACC 2014 Velazquez EJ, et al. , Am Heart J 2015 Giannini C, et. Al., J Cardiol 2016	Die Empfehlung nennt bewusst verschiedene Interventionsmöglichkeiten gleichberechtigt, weil zu stark fachspezifische Empfehlungen über den Zuständigkeitsbereich einer NVL hinausgehen.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
32	7.5		81	(Ergänzung)	Für Herzinsuffizienz-Patienten mit mittlerer bis schwerer funktioneller Mitralsuffizienz, die als inoperabel oder als Hochrisiko-Patient eingestuft werden, kann die perkutane Mitralklappenreparatur in Betracht gezogen werden, um die Symptome und die Lebensqualität zu verbessern, wenn gleich die Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien aussteht und die Datenlage auf Registerstudien basiert.	ESC Guidelines 2016, 11.17.3 Mitral Regurgitation Page 42/85 Ponikowski P., et al., European Heart Journal 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw128,	Im Abschlusssatz wird auf die Dynamik dieses Gebietes verwiesen und die Nutzung aktueller fachspezifischer Leitlinien nahegelegt.
100	7.6		82		Ergänzung: „Ein möglicher Lichtblick könnte im HeartMate3™ System gesehen werden- insbesondere im Hinblick auf die Komplikation Pumpenthrombosen. Der Rotor dieses LVADs ist nicht mechanisch mit dem Gehäuse verbunden, sondern wird durch Magnetkräfte zum "Schweben" gebracht [1]. Zu der randomisierten MOMENTUM 3-Studie mit 1.028 Patienten [2] wurden in 2016 die ersten Ergebnisse der Short Term Kohorte mit 294 Patienten veröffentlicht [3]. 86% der 151 Patienten, welchen HeartMate3™ implantiert worden ist, erreichten den primären Endpunkt (6 Monate Überleben ohne Schlaganfall oder Austauschoperation des Gerätes) [3]. Nach 6 Monaten traten in der HeartMate3™ Gruppe keine Pumpenthrombosen auf. Wenn diese Ergebnisse der Interventionsgruppe auch nach einem Jahr bestätigt werden, wäre HeartMate3™ die erste Thromben-freie Pumpe.“	[1] Angaben zu HeartMate3™: https://www.sjmglobal.com/en-int/patients/heart-failure/our-solutions/left-ventricle-assist-device/heartmate-3?halert=show&clset=92f57278-460e-4300-b7fe-89e52a04194f%3acaddb93-fcc4-47f2-8ceb-fd88f01ca17f [2]: Hinweise zum Studienprotokoll der Momentum 3-Studie: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02224755?term=Momentum+3&draw=1&rank=2 [3] Mandeep R. Mehra, M.D., Yoshifumi Naka, M.D., Nir Uriel, M.D., Daniel J. Goldstein, M.D., Joseph C. Cleveland, Jr., M.D., Paolo C. Colombo, M.D., Mary N. Walsh, M.D., Carmelo A. Milano, M.D., Chetan B. Patel, M.D., Ulrich P. Jorde, M.D., Francis D. Pagani, M.D., Keith D. Aaronson, M.D., David A. Dean, M.D., Kelly McCants, M.D., Akinobu Itoh, M.D., Gregory A. Ewald, M.D., Douglas Horstmanshof, M.D., James W. Long, M.D., and Christopher Salerno, M.D., for the MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. N Engl J Med 2017; 376:440-450, February 2, 2017. Verfügbar unter: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1610426	Im Hintergrundtext wird ergänzt, dass es neuere Systeme mit geringeren Komplikationen gibt, insbesondere weniger Pumpenthrombosen; Mandeep et al. 2017 wird als Referenz aufgenommen.

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
20	7.		85	Methode bisher nicht in Leitlinie erwähnt	7.x Immunadsorption_neu Empfehlung: Bei Patienten deren chron. Herzinsuffizienz eine Dilatative Kardiomyopathie mit kardialen Autoantikörpern zugrunde liegt, kann eine Immunadsorption erwogen werden. Die Immunadsorption (IA) bei Dilatativer Kardiomyopathie ist eine kausale Therapie dieser Form der Herzinsuffizienz, da Sie ursächliche Autoantikörper depletieren kann. Wegen des oftmals progredienten Verlaufs der Erkrankung ist die DCM eine der häufigsten Indikationen für eine Herztransplantation. Aufgrund des Mangels an geeigneten Spenderorganen steht die Herztransplantation nicht in erforderlichem Umfang zur Verfügung. Darüberhinaus werden mit einer Transplantation nicht die ursächlichen Autoantikörper entfernt.	In der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie zur therapeutischen Apherese aus dem Jahr 2016 wird die IA bei Patienten mit DCM bereits empfohlen (Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. Journal of clinical apheresis. 2016;31(3):149-338. Die Immunapherese wird in der US-Richtlinie mit einer Therapieempfehlung der Kategorie 2 (von 4) bewertet, bei einem zugrundeliegenden Evidenzgrad von I B (siehe Tabelle V; Seite 155). Eine detaillierte Analyse ist auf Seite 207 aufgeführt. Neben der positiven Erwähnung in der oben genannten US-Leitlinie, gibt es zahlreiche Studien, die positive Effekte auf die klinisch relevanten Outcome Parameter: LVEF und NYHA-Kassen zeigen. Daten zur LVEF zeigen über verschiedene Studientypen und Follow-up eine signifikante Verbesserung nach Anwendung der Immunadsorption. In Kontrollgruppen, die keine Immunadsorption erhielten, wurde dieser Effekt nicht bzw. bei einer Studie in nur sehr geringem Umfang festgestellt. Nach der Immunadsorption wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Studien eine Verschiebung in niedrigere NYHA-Klassen festgestellt. Eine Zusammenstellung der verfügbaren Evidenz wurde durch das IGES Institut angefertigt. Der Evidenzbericht mit Literaturangaben ist dieser Kommentierung beigelegt. Die Immunadsorption ist als Therapieoption für betroffene Patienten sehr wichtig und sollte daher auch in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kapitel 7 vor dem Absatz 7.7 „Herztransplantation“ Erwähnung finden.	Erwähnung der Immunadsorption/therapeutische Apherese im Kapitel 5.3 Kausale Therapie, im Absatz zu (noch) nicht etablierten Verfahren

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
49	14.1.1	14-3	104	Allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen regelmäßige fachkardiologische Verlaufuntersuchungen angeboten werden. Dies gilt auch für wenig symptomatische/asymptomatische Patienten mit kardialer Dysfunktion zur Frage nach Verbesserung oder Verschlechterung unter Therapie. Die Länge der Intervalle soll der Schwere der Erkrankung angepasst werden.	Im Satz "Allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz..." sollte das Wort "symptomatischer" zwischen "mit" und "chronischer" eingefügt werden. Der Satz "Dies gilt auch für wenig symptomatische/asymptomatische Patienten mit kardialer Dysfunktion zur Frage nach Verbesserung oder Verschlechterung unter Therapie." sollte gestrichen werden.	Der Wert einer REGELMÄSSIGEN kardiologischen Mitbetreuung bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig vom Schweregrad bedeutet eine Überversorgung. Zudem sind bereits jetzt die Wartezeiten auf Termine beim Kardiologen oft sehr lang. Jetzt noch asymptomatische Patienten regelmäßig dorthin schicken zu sollen birgt in sich den potenziellen Schaden, dass wirklich bedürftige Patienten keinen rechtzeitigen Termin bekommen.	Die Formulierung wurde von der Arbeitsgruppe ausführlich diskutiert und bewusst so gewählt. Die Rationale dafür wird im Hintergrundtext erläutert.
29	14.	14-3	105	Intervalle für die fachkardiologischen Verlaufuntersuchungen werden für jeden Patienten individuell vom behandelnden Kardiologen festgelegt. Asymptomatische Patienten sind in die Empfehlung ausdrücklich mit eingeschlossen, da es nach Ansicht der Autoren wichtig ist, auch bei Patienten, die unter Behandlung beschwerdefrei sind, eine Therapieoptimierung zu prüfen. Zudem werden nach Einschätzung der Autoren in der Versorgungsrealität bestimmte Patientengruppen (z. B. mit Diabetes mellitus) zu selten fachkardiologisch untersucht.	Intervalle für die fachkardiologischen Verlaufuntersuchungen werden für jeden Patienten individuell vom behandelnden Kardiologen vorgeschlagen . Asymptomatische Patienten sind in die Empfehlung ausdrücklich mit eingeschlossen, da es nach Ansicht der Autoren wichtig ist, auch bei Patienten, die unter Behandlung beschwerdefrei sind, eine Therapieoptimierung zu prüfen. Patient und Hausarzt entscheiden anhand der individuellen aktuellen Situation, wie und ob dieser Vorschlag umgesetzt werden sollte.	Diese Empfehlung setzt den Einleitungssatz des Kapitels unzureichend um. Es widerspricht der geteilten Entscheidungsfindung und der gemeinsamen Betreuung, dass hier nur der Kardiologe Termine festlegt. Er sollte das vorschlagen - das muss dann aber im Sinne der gemeinsamen Entscheidungsfindung anhand der individuellen und aktuellen Situation überprüft und ggf. modifiziert werden. Für den letzten Satz gibt es keinerlei belastbare Evidenz (im Gegenteil gab es sogar eine Negativstudie für ein Screening auf KHK bei asymptomatischen Diabetikern), so dass er ersatzlos zu streichen ist.	„festgelegt“ wird durch „vorgeschlagen“ ersetzt

Nr.	Kapitel	Empfehlung	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Kommentar Leitliniengruppe
53	14.3		111	Neuen Absatz nach [608] einfügen.	Ein neues hämodynamisches Telemonitoring-Konzept zur Reduktion Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen, das auch Eingang in die Empfehlungen der aktuellen ESC-Guidelines gefunden hat [X1], basiert auf der Überwachung des pulmonalarteriellen (PA) Druckverlaufs mittels eines in der Pulmonalarterie implantierten Sensors. Dies ermöglicht ein patientenindividuelles medikamentöses Therapiemanagement. Individuelle Therapieverläufe mittels Messung täglicher Druckwerte werden direkt vom behandelnden Zentrum (Pflege & Ärzte) in einer wöchentlichen Kontrolle gesichtet und triggern ggf. eine Anpassung von Medikamenten und/oder deren Dosierung. Die randomisierte, sham-kontrollierte CHAMPION-Studie, in die 550 Patienten mit HFrEF oder HFpEF im NYHA Stadium III und stattgehabter Herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung in den letzten 12 Monaten eingeschlossen wurden, zeigte eine signifikante Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen nach 6 Monaten in der Gruppe mit PA-Druck Monitoring um 28% (primärer Endpunkt: RR 0,72; 95% KI 0,60; 0,85, p=0,0002, NNT 8) sowie nach Abschluss der randomisierten Studienphase um 37% (Mittlere Follow Up Dauer 15 Monate; RR 0,63; 95% KI 0,52; 0,77, p<0,0001) [X2], Darüber hinaus zeigte die Kontrollgruppe nach Entblindung bei Verwendung der PA-Druckwerte eine vergleichbare Reduktion Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen (Mittlere Follow Up Dauer 13 Monate; RR 0,52; 95% KI 0,402; 0,69, p<0,0001) [X3]. Aktuelle „Real-World“-Daten erhärten diese Ergebnisse weiter [X4, X5] und legen nahe, dass bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einem hohen Ereignisrisiko der Einsatz des pulmonalen Drucksensors erwogen werden sollte.	[X1] Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30]. [X2] Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomised controlled trial. Lancet 2011;377:658–666. [X3] Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, for the 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 2015; published online Nov 8. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0 . [X4] J. Thomas Heywood, Rita Jermyn, David Shavelle, William T. Abraham, Arvind Bhimaraj, Kunjan Bhatt, Fareed Sheikh, Eric Eichorn, Sumant Lamba, Rupinder Bharmi, Rahul Agarwal, Charisma Kumar, Lynne W. Stevenson Impact of Practice-Based Management of Pulmonary Artery Pressures in 2000 Patients Implanted With the CardioMEMS Sensor. Circulation 2017;135: 1509–1517. [X5] Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, Redfield MM, Hull R, Pelzel JA, Davis K, Dalal N, Adamson PB, Heywood JT, Reduction in Heart Failure Hospitalizations With Ambulatory Hemodynamic Monitoring Seen in Clinical Trials Is Maintained in the 'Real World', Journal of the American College of Cardiology (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.009.	Ein allgemeiner Passus zu hämodynamischem Telemonitoring soll eingefügt werden.

Anhang 6 Verwendete Instrumente zur methodischen Bewertung von Evidenz

Anhang 6.1 Oxford CEBM Levels of Evidence

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Anhang 6.2 AMSTAR

AMSTAR – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SIGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

11. Was the conflict of interest included?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Shea et al. BMC Medical Research Methodology 2007 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10

Additional notes (in italics) made by Michelle Weir, Julia Worswick, and Carolyn Wayne based on conversations with Bev Shea and/or Jeremy Grimshaw in June and October 2008 and July and September 2010.

Anhang 6.3 SIGN Checkliste

 Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
Before completing this checklist, consider: 1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.	
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question ☐ 2. Other reason ☐ (please specify):	
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY	
<i>In a well conducted RCT study...</i>	<i>Does this study do it?</i>
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.3 An adequate concealment method is used.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.5 The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.6 The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.7 All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐
1.8 What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	
1.9 All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐ Does not apply ☐
1.10 Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes ☐ No ☐ Can't say ☐ Does not apply ☐

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) ☐ Acceptable (+) ☐ Low quality (-) ☐ Unacceptable – reject 0 ☐
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4	Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

Anhang 7 Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen



Klinischer Zustand



Entscheidungsknoten



Aktionsfeld (Tätigkeit)



Logische Abfolge

1

Nummerierung

ersetzt durch 3. Auflage

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. 2003 [cited: 2017-09-15]. <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/vertraege/awmfvertragfinal.pdf>.
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethod.pdf>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000061. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/mr-aufl-4-version-1.pdf>.
4. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, et al. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001;95(Suppl I):4-84.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2013-03-05]. <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/clearingberichte>.
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Leitlinien-Report, 1. Auflage. Version 2. 2010 [cited: 2017-09-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000168. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000168>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz. Abschlussbericht. Auftrag V14-01. Version 1.0. IQWiG-Berichte; 342. 2016 [cited: 2016-03-16]. http://www.iqwig.de/download/V14-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronische-Herzinsuffizienz.pdf.
12. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14(8):803-69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828712>.
13. Ponikowski P, Anker SD, Voors AA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 [cited: 2017-03-30].
14. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603348>.
15. The AGREE Next Steps Consortium. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (AGREE) II Instrument. Update: September 2013. 2009 [cited: 2017-08-02]. http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147-e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>.
17. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention. Update 2016. 2016 [cited: 2016-09-22]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020I_S3_ambulant_erworbene_Pneumonie_Behandlung_Praevention_2016-02-2.pdf.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK - Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2016 [cited: 2017-06-26]. DOI: 10.6101/AZQ/000267. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000267>.
19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35(37):2541-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173339>.

20. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2017-06-26]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
21. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302989>.
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2006 [cited: 2006-11-24]. <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.
23. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
25. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2015 [cited: 2016-01-04]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
26. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Leitlinienprogramm Onkologie, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi). Erstellung von Patientenleitlinien zu S3-Leitlinien/NVL im Rahmen der Leitlinienprogramme. Beta-Version 2. 2016 [cited: 2016-03-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000274. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000274>.
27. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK). Methodenreport zur Entwicklung von Kurzinformationen für Patienten (KiP). 2. Auflage, Version 1. 2016 (Kurzinformation für Patienten) [cited: 2016-07-08]. DOI: 10.6101/AZQ/000309. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000309>.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2017-09-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empf-coi.pdf.