

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische Herzinsuffizienz

Leitlinienreport



3. Auflage, Version 3
AWMF-Register-Nr. nvl-006

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2021 äzq



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

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Peggy Prien, Corinna Schaefer, Sabine Schüler; Dr. Sabine Schwarz; Svenja Siegert
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: nvl@azq.de
Internet: www.leitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

ÄNDERUNGSPROTOKOLL

- Version 2, Mai 2020: Einfügung der Evidenztabelle zu SGLT2-Inhibitoren
- Version 3, September 2021: Ergänzung der Dokumentation der systematischen Evidenzaufarbeitung und Einfügung der Evidenztabelle zu SGLT2-Inhibitoren, Aktualisierung und Ergänzung der Autorenliste, des Interessenkonfliktmanagements und der Stimmenthaltungen

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport (das vorliegende Dokument);
- Patientenleitlinie;
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport, 3. Auflage. Version 3. 2021 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000483.
www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.

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

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

Bitte beachten Sie, dass nur die unter www.leitlinien.de enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) 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.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

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

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Inhaltsverzeichnis	4
1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien	6
2 Ziele der NVL Chronische Herzinsuffizienz.....	7
3 Adressaten	7
4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
5 Patientenbeteiligung	10
6 Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	11
6.1 Auswahl und Bewertung der Evidenz für die 2. Auflage.....	11
6.2 Auswahl und Bewertung der Evidenz für die 3. Auflage.....	11
7 Formulierung von Empfehlungen	13
8 Entwicklung und Konsentierung	14
9 Externe Begutachtung	16
10 Redaktionelle Unabhängigkeit	16
11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung.....	17
12 Anwendung und Verbreitung	17
12.1 Materialien und Formate	17
12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit	18
13 Evaluation.....	19
Tabellenverzeichnis.....	20
Anhang.....	21
Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten	21
Anhang 1.1 Übersicht Interessenkonflikterklärungen.....	21
Anhang 1.2 Stimmenthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten.....	35
Anhang 2 Recherchestrategien.....	35
Anhang 2.1 Strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten	35
Anhang 2.2 Leitlinienrecherche und -bewertung.....	36
Anhang 2.3 Systematische Recherchen	40
Anhang 2.4 Studienregister-Suche zu SGLT2-Inhibitoren	88
Anhang 3 Evidenztabelle.....	89
Anhang 3.1 Evidenztabelle Kapitel Diagnostik.....	89
Anhang 3.2 Evidenztabelle Kapitel Therapieplanung	91
Anhang 3.3 Evidenztabelle Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie	92
Anhang 3.4 Evidenztabelle Kapitel Medikamentöse Therapie.....	112
Anhang 3.5 Evidenztabelle Kapitel Invasive Therapie	155
Anhang 3.6 Evidenztabelle Kapitel Komorbiditäten	186
Anhang 3.7 Evidenztabelle Kapitel Akute Dekompensation	201
Anhang 3.8 Evidenztabelle Kapitel Rehabilitation.....	210
Anhang 3.9 Evidenztabelle Kapitel Palliativmedizinische Versorgung.....	212

	Anhang 3.10 Evidenztabelle Kapitel Versorgungskoordination	215
Anhang 4	Evidenzgrundlage der Patientenblätter zur 2. und 3. Auflage	241
Anhang 5	Kommentare aus der öffentlichen Konsultation	245
Anhang 6	Kommentare aus der öffentlichen Konsultation des Amendments (Auflage 3, Version 3).....	291
Literatur	311

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].

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [3], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [4], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [5,6] sowie des AWMF-Regelwerk Leitlinien [7]. Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [8] beschrieben.

Leitlinien als Entscheidungshilfen

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 [4].

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 [4].

2 Ziele 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).

3 Adressaten

Die Empfehlungen der NVL 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.

4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

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 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurden die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) sowie die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) neu in die Leitliniengruppe aufgenommen.

BÄK und KBV begleiteten den Aktualisierungsprozess der NVL Chronische Herzinsuffizienz und entsendeten diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen der Leitliniengruppe als Beobachter.

In Tabelle 1 und Tabelle 2 werden alle Mitglieder der Leitliniengruppe aufgeführt, die an der Erstellung der 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren. Die Mitglieder der Leitliniengruppe voriger Auflagen sind im jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert [9,10].

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen/Kapitelpaten- schaften 3. Auflage
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Prof. Dr. Martin Schulz	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Komorbiditäten; Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Ulrich Laufs	Stellvertreter des Erstbenannten	
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Klaus Mörke	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Medikamentöse Therapie
	Dr. Gisela Schott, MPH	Stellvertreterin des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Diethelm Tschöpe	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Komorbiditäten; Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Fa- milienmedizin (DEGAM)	Dr. Christiane Muth	Erstbenannte der Fachgesellschaft	Diagnostik; Akute Dekompensa- tion; Therapieplanung/nicht-medi- kamentöse Therapie; Komor- biditäten; Medikamentöse The- rapie
	Prof. Dr. Martin Scherer (bis 11/2019)	Stellvertreter der Erstbenannten	
	Prof. Dr. Erika Baum (ab 02/2018)	Stellvertreterin der Erstbenannten	
	Dr. Joachim Feßler (ab 02/2018)	Stellvertreter der Erstbenannten	
Deutsche Gesellschaft für Geriatric (DGG)	Prof. Dr. Roland Hardt	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Palliativversorgung; Therapie- planung/nicht-medikamentöse Therapie; Komorbiditäten; Medi- kamentöse Therapie
	PD Dr. Philipp Bahrman	Stellvertreter des Erstbenannten	Palliativversorgung; Diagnostik, Akute Dekompensation; Medika- mentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Rolf Wachter	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Epidemiologie/Definition
	Univ.-Prof. Dr. Frank Edelmann	Stellvertreter des Erstbenannten	Epidemiologie/Definition; Reha- bilitation; Diagnostik; Therapie- planung/nicht-medikamentöse Therapie; Medikamentöse The- rapie
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedi- zin und Notfallmedizin (DGIIN) (ab Oktober 2018)	Dr. Sebastian Wolfrum	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Akute Dekompensation
	Prof. Dr. Karl Werdan	stellvertretend nur für 1. Konsensuskonferenz 28.02.2019	
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Prof. Dr. Georg Ertl (bis 09/2019)	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Epidemiologie/Definition; Akute Dekompensation; Therapiepla- nung/nicht-medikamentöse The- rapie
	Prof. Dr. Stefan Störk	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Epidemiologie/Definition; Thera- pieplanung/nicht-medikamen- töse Therapie; Komorbiditäten; Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Norbert Frey (ab 09/2019)		Medikamentöse Therapie

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen/Kapitelpaten- schaften 3. Auflage
	Prof. Dr. Christian Schulze (ab 09/2019)	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie
	Priv.-Doz. Dr. Ralph Bosch (ab 09/2019)	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Prof. Dr. Gunnar Heine	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Komorbiditäten; Medikamentöse Therapie
	PD Dr. Sarah Seiler-Mußler	Stellvertreterin des Erstbenannten	
	Prof. Dr. Christoph Wanner (ab 03/2021)	Stellvertreter des Erstbenannten	Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Bernd Alt-Epping	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Palliativversorgung; Komorbiditäten; Akute Dekompensation
	Dr. Dietrich Wördehoff (ab November 2018)	Stellvertreter des Erstbenannten	
	Dr. Johannes Rosenbruch (ab Februar 2019)	Stellvertreter des Erstbenannten	
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Nina Kolbe, MScN	Erstbenannte der Fachgesellschaft	Therapieplanung/nicht-medikamentöse Therapie;
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	PD Dr. Mathias M. Borst	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Akute Dekompensation; Komorbiditäten; Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz Kreislauferkrankungen; Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGPR, DGRW)	Prof. Dr. Axel Schlitt, MHA	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Rehabilitation; Therapieplanung/nicht-medikamentöse Therapie; Medikamentöse Therapie
	Univ.-Prof. Dr. Martin Halle	Stellvertreter des Erstbenannten	Rehabilitation; Therapieplanung/nicht-medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie; Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DGPM, DKPM)	Prof. Dr. Christiane Waller	Erstbenannte der Fachgesellschaft	Therapieplanung/nicht-medikamentöse Therapie; Komorbiditäten; Medikamentöse Therapie
	Prof. Dr. Christan Albus (ab November 2018)	Stellvertreter der Erstbenannten (DKPM)	
	Dr. Hilka Gunold (ab November 2018)	Stellvertreterin der Erstbenannten (DGPM)	
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	PD Dr. Thomas Bitter	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Komorbiditäten
	Univ.-Prof. Dr. Christoph Schöbel	Stellvertreter des Erstbenannten	Therapieplanung/nicht-medikamentöse Therapie; Komorbiditäten
	Prof. Dr. Jan Gummert	Erstbenannter der Fachgesellschaft	Therapieplanung/nicht-medikamentöse Therapie

Fachgesellschaft/ Organisation	Experte/Expertin	Funktion in der Leitliniengruppe	Arbeitsgruppen/Kapitelpaten- schaften 3. Auflage
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäß- chirurgie (DGTHG)	Prof. Dr. Christoph Knosalla	Stellvertreter des Erstbenannten	Diagnostik; Akute Dekompensa- tion; Therapieplanung/nicht-me- dikamentöse Therapie; Medika- mentöse Therapie

Tabelle 2: Methodische Begleitung, Redaktion und Moderation

Name	Organisation	Funktion
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fachge- sellschaften (AWMF)	Moderation Konsensuskonferenzen, methodische Begleitung
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
Sabine Schüler	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
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

5 Patientenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den ärztlichen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patienten(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [11]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patienten am NVL-Programm beschlossen. Patienten sind regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe Kapitel 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL. Die Benennung von Patientenvertretern erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe Handbuch Patientenbeteiligung [12]) über die Dachverbände der Selbsthilfeorganisationen:

- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE);
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG);
- Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband.

Die Interessenvertretung der an Chronischer Herzinsuffizienz erkrankten Patienten übernahmen Herr Hans Brink (Gemeinnützige Selbsthilfe Schlafapnoe Deutschland) sowie Herr Matthias Kollmar (Defibrillator (ICD) Deutschland).

6 Auswahl und Bewertung der Evidenz

Für die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz (erschienen 2017) wurden die Kapitel Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie sowie Versorgungskoordination überarbeitet. In der 3. Auflage wurden alle weiteren Kapitel aktualisiert.

6.1 Auswahl und Bewertung der Evidenz für die 2. Auflage

Auf Basis einer vom IQWiG im Rahmen der Aktualisierung des DMP Chronische Herzinsuffizienz erstellten methodisch hochwertigen Leitliniensynopse [13] und einer Aktualisierungsrecherche wurden folgende Leitlinien als Quellleitlinien für die 2. Auflage der NVL herangezogen:

- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 [14];
- ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure 2013 [15].

Zu folgenden Themen wurden systematische Recherchen durchgeführt:

- Kapitel Medikamentöse Therapie:
 - Sacubitril/Valsartan;
 - Ivabradin;
 - Spironolacton bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).
- Kapitel Invasive Therapie:
 - Komplikationen von ICD und CRT;
 - Registerdaten ICD und CRT;
 - ICD und CRT bei älteren Patienten;
 - CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern;
 - ICD in der Sekundärprävention;
 - Vergleich von Einkammer- vs. Zweikammer-ICD;
 - Vergleich von CRT-P und CRT-D;
 - Herzunterstützungssysteme;
 - Operative/katheterbasierte Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz.
- Kapitel Versorgungskoordination:
 - Strukturierte Versorgungskonzepte;
 - Strukturierte Versorgungskonzepte in Deutschland.

Die identifizierten 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 2 und Anhang 3. Für weitere Informationen siehe auch Leitlinienreport zur 2. Auflage [10].

6.2 Auswahl und Bewertung der Evidenz für die 3. Auflage

Systematische Evidenzrecherche

Für die 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde zuerst in einem zweistufigen Vorgehen strukturiert nach Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichten gesucht, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), die Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR) oder Cochrane erstellt worden waren. Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit und – im Falle des IQWiG und NICE – ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext als primäre Quellen systematischer Übersichtsarbeiten ausgewählt. Zum Vorgehen und den Ergebnissen der strukturierten Suche nach Übersichtsarbeiten siehe Anhang 2.1.

Thematisch relevante Übersichtsarbeiten konnten von Cochrane, der AHQR und NICE identifiziert werden; sie wurden methodisch bewertet und extrahiert. Da weitere aktuelle Übersichtsarbeiten von NICE zur chronischen Herzinsuffizienz [16] erst zu einem späten Zeitraum im Überarbeitungsprozess (September 2018) zur Verfügung standen, konnten diese mit Ausnahme eines Reviews nicht mehr berücksichtigt werden. Die Ergebnisse wurden jedoch mit denen aus dem NVL-Aktualisierungsprozess abgeglichen, und es ergaben sich keine relevanten Abweichungen bei der Evidenzbewertung und den daraus resultierenden Empfehlungen.

Eine zusätzliche systematische Recherche durch das ÄZQ erfolgte, wenn

- thematisch passende Übersichtsarbeiten der oben genannten Anbieter fehlten;
- wichtige Aspekte in den identifizierten Übersichtsarbeiten nicht adressiert wurden;
- Therapieverfahren sehr neu waren und/oder sich sehr dynamisch entwickeln, um einen möglichst aktuellen Erkenntnisstand wiedergeben zu können.

Die systematischen Recherchen erfolgten vorzugsweise nach aggregierter Evidenz; nach Primärstudien wurde nur recherchiert, wenn keine systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden konnten.

Zu folgenden Themen wurden systematische Recherchen durchgeführt:

- Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie:
 - Ernährung;
 - Gewichtsreduktion;
 - Tabakverzicht;
 - Alkoholverzicht bzw. -reduktion
 - körperliche Aktivität/Training;
 - Schulungen.
- Kapitel Komorbiditäten:
 - Eisensupplementierung (für i.v. Eisensupplementierung zusätzliche Suche nach Spontanmeldungen zur Pharmakovigilanz).

Die identifizierten 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 2 und Anhang 3.

Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, wenn nach Einschätzung der Arbeitsgruppe und/oder aus methodischen Erwägungen kein Erkenntnisgewinn durch eine systematische Suche zu erwarten war. In diesen Fällen wurden Quell- und Referenzleitlinien herangezogen.

Quell- und Referenzleitlinien

Bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern wurde nach thematisch relevanten Leitlinien gesucht. Gemäß allgemeinem Methodenreport [8] wurden die gültigen Leitlinien mit der größten Relevanz und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgewählt und ihre methodische Qualität mit dem AGREE-II-Instrument [17,18] bewertet. Um die Evidenzgrundlage selbst einschätzen zu können, prüfte und bewertete die Leitliniengruppe jeweils die empfehlungsbegründende Literatur. Ergaben sich Unstimmigkeiten oder Zweifel, erfolgte eine eigene systematische Recherche oder selektive Nachrecherche.

Folgende Leitlinien wurden für Adaptationen von Empfehlungen herangezogen:

- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 [14];
- ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure 2013 [15] sowie die dazugehörigen Focus-Updates von 2016 [19] und 2017 [20]
- 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure [21]
- SIGN 147 Management of chronic heart failure 2016 [22]

Da die NICE NG106 Chronic heart failure in adults – Diagnosis and management 2018 [16] erst zu einem späten Zeitraum im Überarbeitungsprozess (September 2018) veröffentlicht wurde, konnte sie nicht mehr für Adaptationen von Empfehlungen berücksichtigt werden. Die Empfehlungen wurden jedoch mit denen aus der NVL abgeglichen, und es ergaben sich keine relevanten Abweichungen.

Zur Leitlinienrecherche und zur methodischen Bewertung der Quelleitlinien siehe Anhang 2.2.

Sonstige Daten- und Evidenzgrundlagen der 3. Auflage

Für einzelne Empfehlungen bzw. Hintergrundtexte wurden existierende evidenzbasierte Leitlinien aus dem deutschen Kontext (NVL, S3- sowie S2e-Leitlinien) herangezogen.

Zur Aktualisierung epidemiologischer Daten (v. a. für die Kapitel Epidemiologie und Komorbiditäten) wurden in einer strukturierten Recherche Veröffentlichungen aus Deutschland gesucht. Es wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) www.gbe-bund.de und die Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) www.degs-studie.de sowie Herzinsuffizienz-spezifische Studien zur Versorgungsforschung und Epidemiologie aus dem deutschen Kontext herangezogen.

Für die Empfehlung zur i.v. Eisensupplementierung erfolgte eine strukturierte Suche nach Spontanmeldungen in der europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank EudraVigilance.

Für das Amendment zu den SGLT2-Inhibitoren erfolgte eine strukturierte Suche nach abgeschlossenen und laufenden Studien im Studienregister clinicaltrials.gov.

In wenigen Fällen wird in den Hintergrundtexten zusätzlich selektiv recherchierte oder von den Autoren eingebrachte Literatur zitiert. Diese hat jedoch lediglich erläuternden Charakter und dient nicht als Evidenzgrundlage für Empfehlungen.

Evidenzbewertung

Die Evidenzgraduierung („Level of Evidence“) der einzelnen Quellen folgte dem Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM 2011, www.cebm.net). Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet [23]; die methodische Bewertung von Primärstudien erfolgte adaptiert nach den SIGN-Checklisten [24] sowie gegen Ende des Aktualisierungsprozesses nach den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [25]. Für Evidenzgraduierung und methodischer Bewertung der einzelnen Quellen siehe Evidenztabelle(n) (Anhang 3).

7 Formulierung von Empfehlungen

Empfehlungsrelevante Endpunkte

Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zielt darauf, folgende klinische/patientenrelevante Outcomes zu verbessern:

- Mortalität (insgesamt und erkrankungsspezifisch);
- Morbidität: (Re-)Hospitalisierungen (insgesamt und erkrankungsspezifisch), Symptomatik: Dyspnoe, Einschränkung der Leistungsfähigkeit (NYHA-Klasse);
- Lebensqualität.

Entsprechend werden diese Parameter am häufigsten als Endpunkte klinischer Studien zu Herzinsuffizienz gewählt bzw. in Komposit-Endpunkten kombiniert, und die Effekte von Interventionen auf diese Endpunkte stellen – neben Sicherheits- und Versorgungsaspekten – die wichtigste Grundlage für die Empfehlungen der NVL Chronische Herzinsuffizienz dar. Weitere häufige Endpunkte klinischer Studien zu Herzinsuffizienz sind Messgrößen für die Belastungsfähigkeit (z. B. VO₂peak), Laborparameter (z. B. BNP, NT-proBNP) sowie echokardiographische Parameter. Da diese als Surrogate für Patienten nicht unmittelbar relevant sind, haben sie in der Regel weniger Gewicht für die Formulierung von Empfehlungen.

Empfehlungsgraduierung

Die Empfehlungsgrade wurden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (siehe Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [7,26]:

- die klinische Relevanz der Studienendpunkte, Präzision des Effektschätzers und Effektstärken;
- die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die Abwägung von potenziellem Nutzen und Schaden (Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten);
- die Anwendbarkeit der Evidenz auf die Patientenzielgruppen der NVL;
- die Angemessenheit der Vergleichsintervention;
- das Risiko für Publikationsbias;
- die Präferenzen der Patienten;
- die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie ökonomische Erwägungen.

Die Graduierung der Empfehlungen im NVL-Verfahren entspricht den in Tabelle 3 dargestellten Symbolen. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Eine mittlere Evidenzstärke führt demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere der Relevanz der Endpunkte und Effektstärken für die Patienten kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Gründe für ein Auf- oder Abwerten werden im Hintergrundtext dargelegt. Empfehlungen sollten möglichst klar und eindeutig, handlungsorientiert und leicht verständlich formuliert sein. Vereinfacht drücken im Ergebnis die Empfehlungsgrade folgende Gesamteinschätzung aus:

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Empfehlungen für Versorgungsabläufe und Entscheidungsprozesse mit verschiedenen Handlungsoptionen werden als klinische Algorithmen dargestellt. [27]

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [7,8]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑
0	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓↓

8 Entwicklung und Konsentierung

Entwicklung

Die 1. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz [28] wurde zwischen Januar 2007 und Dezember 2009 erstellt (siehe 1. Auflage des Leitlinienreports [9]). Für die zweite Auflage [29] wurden zwischen Oktober 2015 und August 2017 die von der Leitliniengruppe priorisierten Kapitel Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie und Versorgungskoordination aktualisiert. Zudem wurde die Leitlinie neu strukturiert und redaktionell überarbeitet. Für Details siehe Leitlinienreport zur 2. Auflage. [10]

Für die 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurden alle in der 2. Auflage nicht aktualisierten Kapitel zwischen September 2017 und April 2019 komplett überarbeitet. Im Zuge der Vereinheitlichung der Leitlinien im NVL-Programm wurden das Kapitel Therapieplanung neu erstellt und weitere strukturelle Änderungen vorgenommen; Inhalte zur Primärprävention wurden gestrichen. Zu den für die 2. Auflage aktualisierten Kapiteln erfolgte eine Update-Recherche (strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten, RCT aus dem deutschen Kontext, Meldungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit); daraus resultierten punktuelle Ergänzungen in den Hintergrundtexten. Weitere Änderungen in diesen Kapiteln ergaben sich aus der modifizierten Struktur der Leitlinie.

Tabelle 4: Arbeitsgruppenarbeit

Arbeitsgruppe	Zeitraum	Telefonkonferenzen
Diagnostik	03/2018-08/2018	2
Therapieplanung, nicht-medikamentöse Therapie	02/2018-09/2018	3
Akute Dekompensation	10/2018-11/2018	1
Komorbiditäten	07/2018-10/2018	3
Medikamentöse Therapie (Amendment)	10/2019-04/2020	1

Die Überarbeitung der Kapitel Definition, Epidemiologie, Rehabilitation und Palliativversorgung erfolgte im Rahmen von Patenschaften durch telefonische Abstimmung und/oder elektronischen Umlauf in Kooperation mit einzelnen Experten der Leitliniengruppe (siehe Tabelle 1).

Konsentierung

Empfehlungen, 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 zweier Konsensuskonferenzen am 28. Februar und 16. April 2019. Dabei wurden die Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses von Frau Dr. Nothacker und Frau Schaefer moderiert. Der Ablauf des Nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte;
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Notiz von Stellungnahmen (jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Abstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen.

Wenn notwendig:

- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- Endgültige Abstimmung.

2020 wurde eine elektronische Abstimmung über die geplante Empfehlung des Amendments zu den SGLT2-Inhibitoren durchgeführt (Auflage 3, Version 2); 2021 erfolgte die Abstimmung der Empfehlungen des Amendments (Auflage 3, Version 3) im Rahmen einer Videokonferenz am 28. April 2021 per Nominalen Gruppenprozess und mittels elektronischem Abstimmungstool unter Moderation von Frau Dr. Nothacker und Frau Schaefer.

Gemäß dem Methodenreport NVL [8] stehen den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei Nichterreichen eines Konsenses verschiedene Optionen, wie z. B. das Einbringen eines Sondervotums zur Verfügung. Mit den beschriebenen Vorgehensweisen wurde jedoch bei fast allen Empfehlungen der 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz ein Konsens erreicht; bei der mit einfacher Mehrheit abgestimmten Empfehlung zu den SGLT2-Inhibitoren (Auflage 3, Version 3) verzichteten die betroffenen Fachgesellschaften auf ein Sondervotum.

Die für die 2. Auflage überarbeiteten Kapitel Medikamentöse Therapie, Invasive Therapie und Versorgungskoordination wurden von der Gruppe als weiterhin gültig bestätigt.

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Alle Texte, Tabellen, und Abbildungen und Patientenblätter (Details siehe Kapitel 12.1 Materialien und Formate) wurden während der Erstellung der Leitlinie in der Leitliniengruppe abgestimmt.

Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen haben der Veröffentlichung der NVL sowie des Amendments 2021 zugestimmt und werden im Impressum als Mitherausgeber aufgeführt.

9 Externe Begutachtung

Nach Fertigstellung der inhaltlichen Arbeiten an der NVL wurde eine Konsultationsfassung auf den Internetseiten des ÄZQ (www.leitlinien.de) öffentlich zugänglich für 6 Wochen zur Kommentierung bereitgestellt (vom 20.06.2019 bis 31.07.2019); das 2021 publizierte Amendment (3. Auflage, Version 3) 4 Wochen lang (vom 07.06.2021 bis 05.07.2021). Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde auf den Internetseiten des ÄZQ und über eine Pressemitteilung an Presseverteiler bekannt gegeben.

Eingehende Kommentare wurden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und anonymisiert an die Leitliniengruppe weitergeleitet. Die eingegangenen Kommentare wurden durch die Leitlinienautoren diskutiert und daraus resultierende Änderungen bzw. die Feststellung keines Änderungsbedarfs mit Begründungen beschlossen (siehe Anhang 5). Eine erneute Abstimmung von Empfehlungen war nicht erforderlich. Die Änderungen bezogen sich ausschließlich auf Hintergrundtexte und begleitende Tabellen.

10 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Chronische Herzinsuffizienz erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern des NVL-Programms. Diese finanzieren die Koordination und methodische Begleitung der Entwicklung der NVL. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen getragen, die Leitlinienautoren arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

Bei der Erstellung der NVL Chronische Herzinsuffizienz kamen folgende schützende Faktoren zur Anwendung, die den Einfluss möglicher Interessenkonflikte reduzieren:

- unabhängige Koordination der Leitlinie (ÄZQ);
- unabhängige Moderation (AWMF, ÄZQ);
- unabhängige Leitung von Arbeitsgruppen (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodiker (ÄZQ);
- multidisziplinäre Leitliniengruppe, bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme;
- strukturierter Konsensprozess;
- festgeschriebene Leitlinienmethodik (von der Evidenz zur Empfehlung).

Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe haben sekundäre Interessen im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Chronische Herzinsuffizienz zu Beginn entsprechend des gültigen Formblatts der AWMF schriftlich erklärt und vor den jeweiligen Konsensuskonferenzen aktualisiert. Diese sind im Anhang 1.1 tabellarisch zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Die in den Formularen angegebenen Interessenkonflikte wurden gemäß AWMF-Regelwerk [30,31] in den Sitzungen gesichtet und bewertet. Ein Interessenkonflikt von hoher Relevanz wurde nicht festgestellt, insofern wurde für kein Mitglied der Leitliniengruppe ein Ausschluss als erforderlich angesehen. Desweiteren beschloss die Gruppe folgenden Umgang mit Interessenkonflikten:

- Das Vorhandensein thematisch relevanter Interessenkonflikte der Kategorien „Berater- und Gutachtertätigkeit“ sowie „Geschäftsanteile“ wird grundsätzlich als moderater Interessenkonflikt bewertet. Bei Vorliegen soll eine Stimmenthaltung erfolgen.
- Vortrags- und Schulungstätigkeiten werden bei häufiger Tätigkeit für ein bestimmtes Produkt (im Sinne eines „Speakers Bureau“) als moderater Interessenkonflikt eingestuft. Gleiches gilt für Drittmittel, für die der Betroffene selbst die Managementverantwortung hat. In diesen Fällen soll eine Stimmenthaltung erfolgen.
- Thematisch relevante Eintragungen in den übrigen Kategorien des Formulars werden – auch angesichts der vorhandenen Schutzfaktoren (s. o.) als geringe Interessenkonflikte bewertet, die keinen zusätzlichen Umgang erfordern.
- Für das Amendment zu den SGLT2-Inhibitoren wurde gemäß neuem AWMF-Regelwerk die Interessenkonflikte extern durch Frau Nothacker (AWMF) und Frau Schaefer (ÄZQ) bewertet und Enthaltungen festgelegt, wenn finanzielle Verbindungen zu Firmen bestanden, die SGLT2-Inhibitoren anbieten.

Die Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten sind im Anhang 1.2 dokumentiert.

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 moderaten Interessenkonflikten wurde das Risiko einer Verzerrung des Gruppenurteils weitestmöglich reduziert.

11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 3. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz wurde am 22. Oktober 2019 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet. 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.leitlinien.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/themen/herzinsuffizienz/archiv.

12 Anwendung und Verbreitung

12.1 Materialien und Formate

Langfassung

Die Langfassung wird als Druckversion (PDF-Format) herausgegeben und kann auf den Internetseiten des NVL-Programms kostenlos heruntergeladen werden. Zusätzlich steht sie dort auch im html-Format zur Verfügung. Hierdurch ist die NVL auch auf mobilen Endgeräten gut lesbar. Die Empfehlungen werden zusätzlich auch als Übersicht dargestellt, so dass der Nutzer von der Empfehlung zum Hintergrundtext und weiter zur Evidenz navigieren kann.

Kurzfassung

Die Kurzfassung besteht aus den Empfehlungen, wichtigen Tabellen und den Algorithmen der Langfassung. Nach der Veröffentlichung der Langfassung wird sie redaktionell im ÄZQ erstellt und ist auf den Internetseiten des NVL-Programms frei verfügbar.

Flyer und Foliensatz

Zur besseren Verbreitung und Information von Ärzten wurde ein DIN-A5-Flyer mit den wichtigsten Änderungen und Kernbotschaften der NVL erstellt. Der Flyer kann kostengünstig in großem Umfang gedruckt werden und z. B. bei den Kongressen der Fachgesellschaften oder Aktionstagen der Fachgesellschaften verteilt werden. Ergänzend wurde ein Foliensatz erstellt. Dieser kann für Vorträge und Präsentationen der Leitlinienautoren auf Kongressen und/oder Veranstaltungen adaptiert und genutzt werden bzw. kann kostenlos von den Internetseiten heruntergeladen werden.

Patientenblätter

Zur Implementierung der Empfehlungen der NVL bei spezifischen Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden Patientenmaterialien erstellt. Diese sollen behandelnde Ärzte bei der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared-decision-making) beitragen.

Während des Aktualisierungsprozesses der 2. und 3. Auflage wurden dafür Themen nach folgenden Kriterien gesammelt (modifiziert nach GKE-Manual der AWMF [32]):

- Hinweise auf ein Versorgungsproblem;
- Möglichkeit der Beeinflussung in der Praxis;
- geringes Risiko für Fehlsteuerung;
- erhöhter Kommunikationsbedarf mit den Patienten.

Im Anschluss wurden die Themen durch die Leitliniengruppe priorisiert und dazu passende Patienteninformationen gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [33] entwickelt. Die Patientenblätter wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und sind integraler Bestandteil der NVL Chronische Herzinsuffizienz. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung für die NVL und ggf. ergänzende Literatur (siehe Anhang 4).

Patientenleitlinie

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Patientenleitlinie Chronische Herzschwäche aktualisiert. Die Patientenleitlinie übersetzt die ärztliche Leitlinie in eine allgemeinverständliche Sprache und stellt umfassend alles Wesentliche zum Krankheitsbild Chronische Herzinsuffizienz dar. Die Patientenleitlinie folgt den die Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [34], wird vom ÄZQ mit dem Patientenvertreter und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe Methodenreport Patientenleitlinie [35]) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht (www.leitlinien.de/herzinsuffizienz bzw. www.patienten-information.de/patientenleitlinien/herzschwaeche).

Kurzinformationen

Im Zuge der Aktualisierung wurde die Kurzinformation für Patienten „Herzschwäche“ geprüft und aktualisiert. In der Kurzinformation werden die wichtigsten Informationen zum Krankheitsbild übersichtlich auf zwei DIN-A4-Seiten zusammengefasst. Die Kurzinformationen folgen den die Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [34], werden im ÄZQ nach einer festgeschriebenen Methodik (siehe Methodenreport Kurzinformationen [36]) erstellt und in mehreren Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Russisch, Türkisch und Arabisch herausgegeben (www.leitlinien.de/herzinsuffizienz bzw. www.patienten-information.de/kurzinformationen/herz-und-gefaesse).

12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Zur Verbreitung und Implementierung gibt es folgende Maßnahmen:

- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen (z. B. Verteilung der Flyer bei Kongressen);
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, z. B. QEP® (www.kbv.de/qep) oder KTQ® (www.ktq.de).
- Unterstützung der Verbreitung der Patientenleitlinie wird durch die Patientenorganisationen (www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#selbsthilfe).

13 Evaluation

Die Evaluation der NVL soll im Hinblick auf die Ziele des NVL-Programms erfolgen:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten ärztlichen Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinien und weiteren Materialien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch insbesondere strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) sowie durch Verträge zur Integrierten Versorgung (IV);
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen.....	8
Tabelle 2: Methodische Begleitung, Redaktion und Moderation.....	10
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [7,8].....	14
Tabelle 4: Arbeitsgruppenarbeit	15
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke	16

Anhang

Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten

Anhang 1.1 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Auto-enschaften	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?
Albus, Prof. Dr. med. Christian	Nein	Ja: Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim, Bayer Vital, Caiichi Sankyo, MSD Sharp & Dohme	Dt. Ges. f. Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (Grant); Bundesministerium für Bildung und Forschung (Grant)	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Kollegium für psychosomatische Medizin, Dt. Gesell. f. Kardiologie, Europ. Soc. of Cardiology, Int. Soc. of Behavioral Medicine	Nein	Universitätsklinikum Köln (AöR)	Nein
Alt-Epping, Prof. Dr. med. Bernd	Nein	Ja: Vorträge auf wissenschaftlichen Symposien (niemals produktbezogen): Amgen, Roche, Novartis, Diostrahan, Kyowa Kirin, Teva	Ja: 1 x industrie-gesponserte AMG- Studie (Schmerztherapie/Atemnot)	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Palliativmedizin, Dt. Ges. f. Hämatologie / Onkologie, Dt. Krebsges., Europ. Ass. of Palliative Care, Europ. Soc. for Medical Oncology, Dt. Ges. f. Innere Medizin, Akademie für Ethik in der Medizin, Ges. f. Medizinische Ausbildung, Dt. Ges. f. Berg-	Nein	Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Palliativmedizin	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?
							und Expeditionsmedizin			
Bahrmann, PD Dr. med. Philipp	Nein	Nein	Ja: Forschungskolleg Geriatrie der Robert-Bosch-Stiftung	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Geriatrie, Dt. Ges. f. Kardiologie, Europ. Ges. f. Kardiologie	Nein	Agaplesion Elisabethenstift Darmstadt	Nein
Baum, Prof. Dr. med. Erika	Ja: Schlichtungsstelle Arzt haftungsfragen; Projekt Landtage des Hessischen Sozialministeriums	Ja: Kompetenzzentrum Weiterbildung Allgemeinmedizin, LÄK Hessen, Institut für hausärztliche Fortbildung IhF (jeweils non-profit); Kirchheim- und Springer-Verlag	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DEGAM und Hausärzterverband	Ja: evidenzbasierte Medizin	Rentnerin, vorher selbstständig und Land Hessen	Nein
Bitter, PD Dr. med. Thomas	Nein	Ja: Vortragshonorare von ResMed, Novartis	Ja: Studienunterstützung von ResMed, Linde	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Herz- und Diabeteszentrum NRW Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum Klinik für Kardiologie Georgstr. 11 32545 Bad Oeynhausen	Nein
Borst, PD Dr. med. Mathias M.	Nein	Nein: nicht im Bereich Herzinsuffizienz	Nein: nicht im Bereich Herzinsuffizienz	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Kardiologie, Eur. Soc. Cardiology, Dt. Ges. f.	Nein	Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim	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?
							Pneumologie und Beatmungsmedizin (hier: Mandat), American College of Chest Physicians		gGmbH (angestellt) Württembergische Landeskirche (Beamter im Ehrenamt)	
Bosch, PD Dr. Ralph	Ja: Beraterhonorare von Biotronik, Pfizer	Ja: Vortagshonorare von Pfizer, Bayer, Böhringer-Ingelheim, Astra-Zeneca, Novartis, Biotronik, Medtronic	Ja: Studienunterstützung von Pfizer, Bayer, Böhringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Biotronik, Medtronic und Gelder für Studien/Forschungsvorhaben von Pfizer, Bristol-Myers-Squibb	Nein	Nein	Nein	Klinische Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und 1. Vorsitzender des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen, Baden-Württemberg	Nein	Niedergelassener Arzt	Nein
Brink, Hans	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Nein
Edelmann, Prof. Dr. med. Frank	Ja: Pharma-Cosmos, Merck, Bayer, Novartis, Boehringer Ingelheim, Vifor Pharma	Ja: Honorare für medizinische Vorträge (Kongresse, Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Assistenzpersonal): Abbott, Astra-Zeneca, MSD, Bayer, Merck,	Ja: Research Grant BG Medicine (UMG), Research Grant Servier (Charité)	Nein	Nein	Nein	Ja Dt. Ges. f. Kardiologie (DKG), Dt. Ges. f. Innere Medizin, Dt. Zentrum für Herz-Kreislauf-forschungen (DZHK), Europ. Soc. of Cardio-	Nein	Charité Universitätsmedizin Berlin, Universitätsmedizin Göttingen	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder be-zahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/ bezahlte Auto-renschäften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsantei-len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele-vanter Fachge-sellschaften/ Berufsver-bände	8. Politische, akademische, wissenschaftli-che oder per-sönliche Inte-ressen	9. Gegenwärtiger Arbeitge-ber, relevante frühere Arbeit-geber der letz-ten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten be-deutende Inte-ressenkon-flikte?
		PharmaCosmos, Berlin Chemie, BG Medicine, Boehringer Ingelheim, Servier, Novartis, Vifor Pharma					logy, Mandats-träger zur Leitli-nie "Hausärztli-che Beratung zur kardiovasku-lären Präven-tion"			
Ertl, Prof. Dr. med. Georg	Ja: Wissen-schaftlicher Bei-rat für klinische Studien bei: No-vartis, Bayer, Clinical Trial Service Unit (CTSU), Univer-sity of Oxford, Population Health Research Institute (PHRI), McMaster Uni-versity	Ja: Vortragstätigkeit: Bayer, Boehringer, No-vartis, Servier	Nein	Nein	Ja: Bayer, Sanofi	Nein	Ja: DGK, ESC, HFA, DGIM, AHA, ACC	Nein	Universität Würzburg	Nein
Feßler, Dr. med. Joachim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DEGAM; Leitlinien „Multi-morbidität“ und „Multimedika-tion“	Nein	selbstständig	Nein
Frey, Prof. Dr. Norbert	Ja: Böhninger Ingelheim, Astra Zeneca, Novar-tis	Ja: Bayer, No-vartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGK, DGIM	Nein	UKSH, Campus Kiel	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?
Gummert, Prof. Dr. med. Jan	Ja: Berlin Heart	Ja: Medtronic, Abbott, Edwards, Cyto-sorbents	Ja: Actelion, Novartis, Astellas	Nein	Nein	Nein	Ja: ISHLT, DCTHG, DGK, EACTS, ISMICS	Nein	HDZ NRW	Nein
Gunold, Dr. med. Hilka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Kardiologie	Nein	Universität Leipzig Herzzentrum	Nein
Halle, Univ.-Prof. Dr. med. Martin	Ja: Advisory Boards: DITG, Medical Park, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis	Ja: Vorträge zu körperlichem Training/ 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 Influenzaimpfstoffe	Ja: Vortragshonorare von Bayer Vital, BMS, Pfizer, Sanofi MSD Pasteur	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGG, DGK, ESC	Nein	Universitätsmedizin Mainz (seit 1.9.2016), Katholisches Klinikum Mainz (bis 31.8.2016)	Nein
Heine, Prof. Dr. med. Gunnar	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: NVL Chronische Herzinsuffizienz	Nein	Agaplesion Markus Krankenhaus	Nein
Knosalla, Prof. Dr. med. Christoph	Nein	Ja: Actelion, Novartis	Ja: Novartis (nicht im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz)	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Dt. Ges. f. Kardiologie, Int. Soc. for	Nein	Deutsches Herzzentrum Berlin	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?
							Heart and Lung Transplantation, Soc. of Thoracic Surgeons, American Ass. of Toracic Surgery			
Kolbe, MScN Nina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Pflegewissenschaften, Europ. Soc. of Cardiology	Nein	FH St. Gallen; Universität Witten/Herdecke, Dt. Ges. f. Gesundheits- und Pflegewissenschaft	Nein
Kollmar, Matthias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	seit September 2009 auf Grund einer Herzerkrankung in voller Erwerbsminderungsrente	Nein
Laufs, Prof. Dr. med. Ulrich	Ja: ABDA, AkdÄ, Amgen, DFG, EU, i-cor, MSD, Sanofi, Servier, Stifterverband, UdS, UKS	Ja: Keine bezahlten Autorenschaften. Fortbildungsvorträge für ABDA, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, DACH, Daiichi-Sankyo, i-cor, Lilly, Medtronik, MSD, Pfizer, Ro-	Ja: die Universität des Saarlandes erhält Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben, speziell im Rahmen von klinischen Studien	Nein	Nein	Nein	Ja: AMK, DACH, DGK	Nein	bis 07/2017: Universität des Saarlandes, Universitätsklinikum des Saarlandes; seitdem Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig	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?
		che, Sanofi, Servier, Synlab, UdS, UKS								
Mörke, Prof. Dr. med. Klaus	Ja: Mehrere honorierte Gutachten für Gerichte	Ja: (1) Vortragstätigkeiten: - 1 honorierter Vortrag (2019) bei Bezirksärztekammer Südwürttemberg, - 1 honoriertes Fachreferat (2018) beim Titisee-Symposium der Falk Foundation, - 1 honoriertes Fachreferat (2018) bei Landesärztekammer BaWü, - 1 honorierter Fachvortrag (2018) bei Landesärztekammer Thüringen. (2) mehrere und andauernde schriftstellerische Tätigkeiten mit Autoren- bzw. Herausgeber-Honoraren für Fachbücher: Springer Verlag,	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): ordentl. Mitglied, andauernd	Nein	seit Okt. 2019 im Ruhestand, zuvor Arbeitgeber: Universitätsklinikum Tübingen	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?
		Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. (3) Mehrfache und andauernde honorierte Examenstätigkeit für Landesprüfungsamt BaWü.								
Muth, Dr. med. MPH Christiane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DE-GAM)	Nein	Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.M.	Nein
Nothacker, Dr.med. Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Netzwerk evidenzbasierte Medizin, Guidelines International Network, Chair Performance Measures Working Group Dt. Krebsgesellschaft	Nein	AWMF	Nein
Prien, Peggy	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ	Nein
Rosenbruch, Dr. Johannes	Nein	Ja: Vorträge im gemeinnützigen Umfeld für Kirchen und Hospizvereine; Coautorenschaft ei-	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGIM, Mandatsträger für die Leitlinie Palliativmedizin; DGP, Mandatsträger für die	Nein	Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin	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?
		nes Buchprojekts im Elsevier-Verlag					Leitlinie Folikuläres Lymphom			
Schaefer, Corinna	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Scherer, Prof. Dr. med. Martin	Ja: AQUA-Institut Göttingen: wiss. Beirat; ZI Versorgungsatlas; IMPP: Prüfungsfragen Allgemeinmedizin	Ja: Hausärzteverband Bremen: Vortrag 11/2012; Hausärzteverband Hamburg: Vortrag 9/2012; HFH (Hausärztliche Fortbildung Hamburg): Vortrag 9/2012	Ja: KV Hamburg, IQWiG, BÄK, Hamburger Behörde für Arbeit, Soziales, Familie und Integration (BASFI)	Nein	Nein	Nein	Ja: DEGAM: Vizepräsident, Vorsitzender der Leitlinienkommission	Ja: Versorgungsforschung, Multimorbidität, Vertreter der hausärztlichen Medizin	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Nein
Schlitt, Prof. Dr. med. habil. MHA Axel	Ja: Advisory Boards: Boehringer Ingelheim, Bayer, Sanofi (10/15 geplant); Astrazeneca (kardiologisches Schulungsprogramm für Rehabilitationseinrichtungen)	Ja: Vorträge: Sanofi-Aventis, Bayer, Pfizer, BMS, MSD, Boehringer-Ingelheim, Actelion, MSD, Astra-Zeneca, Servier, Novartis u.a.	Ja: Forschungsförderung durch Herzstiftung Actelion, Bayer, Novartis (aktuell erneut ein gemeinsames Register geplant), Boehringer-Ingelheim, u.a.	Nein	Nein	Nein	Ja: Aktuell Vertreter der DGPR in Update S3-Leitlinie Kardiogener Schock, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der primären Poststernotomie-Mediasinitis/Osteomyelitis nach herzchirurgischem Eingriff	Nein	Paracelsus-Herz-Klinik Bad Suderode, Quedlinburg, bis 2011 Universitätsklinikum Halle (Saale), aktuell Zugehörigkeit zur medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Ja: Eventuell geplantes Register Novartis (LCZ-696)
Schöbel, Univ.-Prof. Dr. med. Christoph	Nein	Ja: Vortrags- und Schulungstätigkeiten für ResMed, Berlin-	Ja: Drittmittel für Forschungsvorhaben von	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied in Dt. Ges. f. Kardiologie (DGK), Europ. Soc. of	Ja: Vertreter der DGSM	Charité - Universitätsmedizin	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?
		Chemie, Novartis, Somnico	Weinmann, ResMed, Itamar				Cardiology (ESC), Dt. Ges. f. Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Europ. Respiratory Soc. (ERS), Dt. Ges. f. Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Europ. Sleep Research Soc. (ESRS)		Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin	
Schott, Dr. med. MPH Gisela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied Dt. Ges. f. Innere Medizin (DGIM), Dt. Netzwerk evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Mein Essen zähl ich selbst (MEZIS)	Nein	Arzneimittelinformationsdienst .V., Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH	Nein
Schüler, Sabine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ	Nein
Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Martin	Ja: MSD, Vifor, Gerichtsgutachten	Ja: Vortragshonorare, DGK, Landesapothekerkammern, DHKT, Sanofi	Ja: an die ABDA (u.a. BMG, Apothekerstiftungen)	Nein	Nein	Nein	Ja Geschäftsführer von ABDA/BAK/DAV ; Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Dt. Apotheker	Nein	ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V., Berlin	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?
							(AMK); Mitglied ESC/DGK, DDG, DNEbM			
Schulze, Prof. Dr. Christian	Ja: Novartis, Bayer, Abiomed	Ja: Bayer, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Actelion, Roche, Sanofi Aventis, Medtronic, Thoratec, Heartware, Coronus, Abbott, Boston Scientific, St. Jude Medical, Abiomed, DGK	Ja (am UK Jena): Boston Sci, Boehringer Ingelheim, Abiomed	Nein	Nein	Nein	Ja: DGK, AHA, ACC, GIMEDT	Nein	Universitätsklinikum Jena	Nein
Schwarz, Dr. Sabine	nein	Ja: Vortrag für den Verein für Fort- und Weiterbildung in der Gastroenterologie c/o Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Seiler-Mußler, PD Dr. med. Sarah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGIM, DGFN	Nein	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten	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?
Siegert, Svenja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ	Nein
Störk, Prof. Dr. med. Stefan	Ja: Advisory Boards: für AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, Pfizer, Vifor	Ja: Vortragshonorare: AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, Pfizer, Vifor	Ja: Drittmittel: Öffentliche Geldgeber (BMBF, DFG, EU, DZHK) Projektbasierte Zuwendungen, inkl. Case payments in klinischen Studien Industrie: Case payments in klinischen Studien: Akcea, Alnylam, AMGEN, Bayer, Boehringer, IO-NIS, Novartis, Pfizer, Sanofi, Vifor	Nein	Nein	Nein	ESC, HFA-ESC, DGK, DGIM, Dt. Ges. f. Epidemiologie	Nein	Universitätsklinikum Würzburg, Med Klinik I, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg	Ja: Siehe Punkte 1-3
Tschöpe, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm	Ja: Berater- und Gutachtertätigkeit: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca (Advisory Board Dapagliflozin)	Ja: Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca (Dapagliflozin), Bayer	Ja: Sponsoring klinischer Studien am HDZ: Bayer, GWT Dresden, Novartis, Astrazeneca (Studienzentrum DAPA HF)	Nein	Nein	Nein	Ja: DDG, DGK, Kuratoriumsvorsitz Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ in der Deutschen Diabetesstiftung, DGIM, EASD, ESC	Nein	Herz- und Diabeteszentrum (HDZ) NRW	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?
Wachter, Prof. Dr. med. Rolf	Ja: Novartis, Servier: Leiter Qualify Register	Ja: Vorträge: Novartis, Servier, CVRx	Ja: BMBF und Europ. Union, Teilnahme an klinischen Studien: ABDA, Bayer, CVRx, Novartis	Nein	Nein	Nein	Dt. Ges. f. Innere Medizin, Dt. Ges. f. Kardiologie, Bund Deutscher Internisten, ESC, AHA	Nein	Klinik und Poliklinik für Kardiologie im Universitätsklinikum Leipzig; bis 7/2017 Universitätsmedizin Göttingen	Ja. „Ich werde mich bei speziellen Fragestellungen der Stimme enthalten.“
Waller, Prof. Dr. med. Christiane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mandatsträgerin Task Force Covid, post-Covid; Mitglied DGK, DKPM, DGPM	Nein	Seit 2018: Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität; Vorher: Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychosomatische Medizin	Nein
Wanner, Prof. Dr. Christoph	Ja: advisory board SGLT2-Inhibitoren: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD; advisory board Finerenone: Bayer	Ja: Vorträge: AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Lilly	Ja: Durchführung klinischer Studien zu Empagliflozin	Nein	Nein	Nein	ERA-EDTA; Vorstand, Präsident; seit 2009	Nein	Universitätsklinikum Würzburg; Oberarzt, Schwerpunktleiter	Ja (SGLT2-I)
Werdan, Prof. Dr. med. Karl	Ja: Mitglied des Advisory Boards „Immunglobulin-Therapie bei Pneumonie und Sepsis“ der Firma Biotest	Ja: Fa. Novartis, Fa. Servier	Ja: Fa. Bemer	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Innere Medizin, Dt. Ges. f. Kardiologie, Dt. Ges. f. Internistische Intensivmedizin	Ja: Mitglied des wiss. Beirats der BÄK bis 2016, Sekretär der Dt. Ges. f. Kardiologie seit 2014, Medizinischer	2014 emeritiert, seitdem wissenschaftlicher Mitarbeiter (Teilzeit) eines	Ja: Aufgrund meines Engagements für den Einsatz von Ivabradin sowie für Sacubitril/Valsartan

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?
	bis 2017, Advisory Board „Herzinsuffizienz“ der Fa. Novartis seit 2016						und Notfallmedizin	Geschäftsführer der Dt. Ges. f. Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin seit 2018	BMBF-Forschungsprojekts der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale)	
Wolfrum, Dr. med. Sebastian	Ja: Advisory Board Böhringer Ingelheim, Antikoagulation und deren Andidots	Ja: Antikoagulation in der Notaufnahme, Böhringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGIIN, DGK, DIVI	Nein	Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck	Nein
Wördehoff, Dr. med. Dietrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Dt. Ges. f. Palliativmedizin	Nein	Kein Arbeitgeber	Nein

Anhang 1.2 Stimmenthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten

Empfehlung	Thema	Enthaltungen
3-7	Erfassung von Lebensqualität	1
3-15	BNP/NT-proBNP für Verlaufskontrolle	1
4-1	Gemeinsame Entscheidungsfindung	1
5-16	Alkoholkonsum nur in geringen Mengen	1
6-x*	SGLT2-Inhibitoren	3
6-16**	Therapieintensivierung mit SGLT2-Inhibitoren oder Sacubitril/Valsartan	7
6-17**	Weitere Therapieintensivierung mit SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan	7
6-18	Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit eGFR < 30 ml/min/1,73m ²	2
8-5	medikamentöse Behandlung bei chronischer Nierenerkrankung und eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m ²	2
8-17	i.v. Eisensupplementierung	1
9-7	Sauerstofftherapie bei akuter Dekompensation	1
10-2	medizinische Rehabilitation im Antragsverfahren	1
10-3	Stationäre oder ambulante medizinische Rehabilitation	1

* Für die geplante Empfehlung wurde bei der Abstimmung für Auflage 3, Version 2 (2020) nicht die erforderliche Mehrheit erreicht.

** Auflage 3, Version 3 (2021)

Bei Empfehlung 6-16 änderte sich das Abstimmungsergebnis unter Berücksichtigung der Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten: Ohne Enthaltungen wurde ein formeller Konsens über den starken Empfehlungsgrad erzielt, mit Enthaltungen nur eine mehrheitliche Zustimmung (71%) (vgl. Tabelle 5). Die zwei nicht zustimmenden Fachgesellschaften erklärten jedoch, die Empfehlung dennoch mitzutragen und auf ein Sondervotum zu verzichten, wenn die Gründe für die Bedenken bezüglich eines starken Empfehlungsgrades im Hintergrundtext dargestellt würden.

Weitere Details können auf Nachfrage zur Verfügung gestellt werden.

Anhang 2 Recherchestrategien

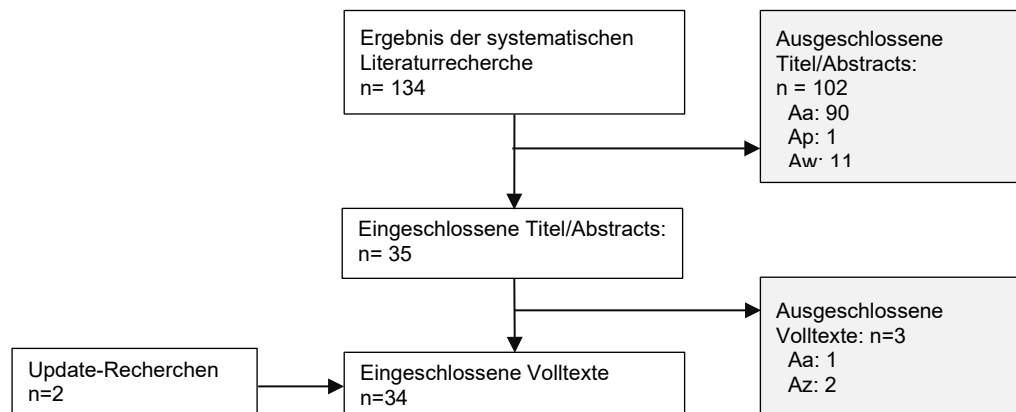
Anhang 2.1 Strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Cochrane Library

Eine systematische Datenbankrecherche wurde am 26. April 2018 durchgeführt.

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	134
#2	"heart failure":ti,ab,kw or "cardiac failure":ti,ab,kw or "myocardial failure":ti,ab,kw or "heart insufficiency":ti,ab,kw or "cardiac insufficiency":ti,ab,kw or "myocardial insufficiency":ti,ab,kw	19458
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	7220

Aa thematisch nicht passend; Ap anderer Publikationstyp/anderer Studientyp; Aw zurückgezogen; Az: Zeitraum zu weit zurückliegend



Von den 32 Treffern der systematischen Recherche handelte es sich um 26 veröffentlichte Reviews und 6 Review-Protokolle. Ein zum Zeitpunkt der Recherche nur als Protokoll vorliegender Review wurde wenig später veröffentlicht. Zwei weitere Reviews wurde bei Update-Recherchen im Oktober 2018 und Januar 2019 identifiziert, so dass nach dem Volltextscreening 29 Reviews und 5 Protokolle berücksichtigt wurden. Von den Reviews waren 15 thematisch für die 3. Auflage der NVL Herzinsuffizienz relevant und wurden in die qualitative Synthese einbezogen. Bewertung und Extraktion siehe bei den jeweiligen Themen.

IQWiG

Unter www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html wurde zum einen ohne Filter mit dem Suchwort „Herzinsuffizienz“ gesucht, zum anderen wurden alle Projekte mit dem Status „Bearbeitung abgeschlossen“ des Anwendungsgebiet „Herz und Kreislauf“ durchgesehen. Von den Suchergebnissen waren keine thematisch für die 3. Auflage der NVL Herzinsuffizienz.

AHQR

Unter www.ahrq.gov wurde mit dem Keyword „heart failure“ nach EPC Reports gesucht. Von den Suchergebnissen war eine Arbeit thematisch für die 3. Auflage der NVL Herzinsuffizienz: Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure (2013); EPC Type: Comparative Effectiveness Reviews. Bewertung und Extraktion siehe beim jeweiligen Thema.

NICE

www.nice.org.uk wurde über folgende Pfad durchsucht: NICE Guidance – Conditions and diseases – Cardiovascular conditions – Heart failure. In der Leitlinie „Acute heart failure: diagnosis and management (CG187); Id:CG187“ (2014) fanden sich mehrere thematisch relevante Übersichtsarbeiten für 3. Auflage der NVL Herzinsuffizienz. Bewertung und Extraktion siehe in den Evidenztabelle zum Thema „Akute Dekompensation“. Weitere Ergebnisse (Interventional procedures guidance, Medtech innovation briefings) waren zwar thematisch relevant, aber zu speziell für eine NVL. Im September 2018 veröffentlichte das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) die aktualisierte Leitlinie „Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management“. Die dort enthaltenen systematischen Reviews wurden jedoch aufgrund des fortgeschrittenen Arbeitsstandes der NVL mit einer Ausnahme nicht mehr berücksichtigt.

Anhang 2.2 Leitlinienrecherche und -bewertung

Die strukturierte Leitlinienrecherche zum Thema Chronische Herzinsuffizienz wurde im Juni 2017 durchgeführt. Recherchestrategie und -vokabular richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle und wurden entsprechend modifiziert. Die Suche umfasst Dokumente in deutscher und englischer Sprache. In Aktualisierungsrecherchen wurden weitere nach dem Suchzeitraum publizierte thematisch passende Leitlinien ergänzt.

Leitliniendatenbanken

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html, Keyword: Herzinsuffizienz
- Guidelines International Network (G-I-N): www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library, Advanced Search Guideline Library, Keyword “heart failure”

- National Guideline Clearinghouse (NGC): www.guideline.gov/index.aspx, Keyword: “heart failure”
- Canadian Medical Association Guidelines Infobase (CMA): www.cma.ca/en/Pages/cpg-advanced-search.aspx, Keyword: (Include search in abstract) “heart failure”

Leitlinien-Seiten fachübergreifender Anbieterorganisationen

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): www.nice.org.uk/guidance, Keyword “heart failure”
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): www.sign.ac.uk/guidelines/published; Sichtung der Liste “Guidelines by topic – Cardiovascular”
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): www.icsi.org/guidelines__more/find_guidelines; Sichtung der Liste; Filter: condition ‘Cardiovascular’
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM): www.degam.de/leitlinien-51.html; Sichtung der Leitlinienliste
- Arzneimittelkommission der Ärzte (AkdÄ): www.akda.de, Filter „Therapieempfehlung“
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): www.nhmrc.gov.au/guidelines/search sowie www.clinicalguidelines.gov.au; Sichtung unter “Guidelines & Publication”
- Canadian Medical Association (CMA) Guidelines Infobase: www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx; Sichtung der Liste
- World Health Organization (WHO): www.who.int/publications/guidelines/atoz/en; Sichtung der Liste
- Royal Australasian College of General Practitioners: www.racgp.org.au/your-practice/guidelines, Sichtung der Leitlinien
- DynaMed Plus: www.dynamed.com/home/, Keyword „heart failure guideline“, Filter: Guidelines and Resources

Leitlinien-Seiten fachspezifischer Anbieterorganisationen

- European Society of Cardiology (ESC): www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines, Keyword “heart failure”
- American Heart Association (AHA): professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/UCM_316885_Guidelines-Statements.jsp, Keyword “heart failure”
- American College of Cardiology (ACC): www.acc.org/guidelines, Keyword “heart failure”
- Canadian Cardiovascular Society (CCS): www.ccs.ca/en/guidelines-library, Keyword “heart failure”
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK): leitlinien.dgk.org, Sichtung der Leitlinien
- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI): www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current, Keyword „guideline“, Filter “Heart & Vascular Diseases”

Ergebnisse der Leitlinienrecherche

Die Tabelle enthält alle eingeschlossenen sowie thematisch relevante, aber ausgeschlossene Leitlinien mit Ausschlussgrund. Bedingt durch unzureichend spezifische Suchfunktionen der Anbieter wurde in der Suche auch eine Vielzahl thematisch nicht passende Leitlinien identifiziert; diese sind in der Tabelle nicht dokumentiert.

Kurztitel	Titel	Herausgeber	Land	AGREE-II Domäne 3*	AGREE-II Domäne 6**	Jahr	Ein-/Auschluss	Kommentar
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	50%	75%	2016	E	Focus Update von ACCF 2013, Themen: ARNI; Ivabradin
ACC/AHA/HFSA 2017	2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACC/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	52%	75%	2017	E	Fokus-Update von ACCF 2013; Peptide, Eisen i.v. bei Eisenmangel, Anämie: Negativ-Empfehlung Erythropoietin; Hypertension, Schlafapnoe
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	85%	88%	2013	E	globale Herzinsuffizienz-Leitlinie
ACR 2016	ACR Appropriateness Criteria® dyspnea-suspected cardiac origin	American College of Radiology (ACR)	US	44%	25%	2016	E	Thema weiterführende Diagnostik bei Dyspnoe
CCS 2017	2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure	Canadian Cardiovascular Society (CCS)	CA	33%	33%	2017	E	punktueller Update: Risk Scores, HFpEF, Training, Rehabilitation, Devices, Reva, Anämie, Eisenmangel u. a.
ESC 2016	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of	European Society of Cardiology (ESC)	EU	36%	69%	2016	E	globale Herzinsuffizienz-Leitlinie

Kurztitel	Titel	Herausgeber	Land	AGREE-II Domäne 3*	AGREE-II Domäne 6**	Jahr	Ein-/Aus-schluss	Kommentar
	acute and chronic heart failure							
SIGN 2016	SIGN 147 • Management of chronic heart failure	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	UK	52%	75%	2016	E	globale Herzinsuffizienz-Leitlinie
ACC 2017	Heart Failure: Guideline for the Management of (Focused Update)	American College of Cardiology Foundation (ACC)	US	entfällt	entfällt	2017	Ad	Duplikat; entspricht ACC/AHA/HFSA 2017
AHA 2016	Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure	American Heart Association (AHA)	US	entfällt	entfällt	2016	Ap	keine Leitlinie; Übersichtsarbeit und Empfehlungen auf Grundlage bereits publizierter Leitlinien
AHA 2017	Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure	American Heart Association (AHA)	US	entfällt	entfällt	2017	Ap	keine Leitlinie; systematischer Review/Meta-Review, teilweise mit Konsensus-Empfehlungen
BC 2015	Chronic heart failure - diagnosis and management	British Columbia Guidelines	CA	10%	42%	2015	Aq	globale Herzinsuffizienz-Leitlinie, Kurzform; qualitative Mängel
DGK 2016	Pocket-Leitlinie: Herzinsuffizienz (Version 2016)	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	DE	entfällt	entfällt	2016	Ad	Duplikat; deutsche Version von ESC 2016

* standardisierter Domänenwert für die Domäne „methodische Exaktheit“

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

Ausschlussgründe: Ad: Duplikat; Ap: keine Leitlinie; Aq: mangelhafte methodische Qualität (AGREE-II, Domäne 3 < 33%)

Im September 2018 veröffentlichte das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) die aktualisierte Leitlinie „Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management“. Diese wurde für Leitlinienadaptationen jedoch aufgrund des fortgeschrittenen Arbeitsstandes nicht mehr berücksichtigt.

Anhang 2.3 Systematische Recherchen

Anhang 2.3.1 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, Nicht-RCT, Kohorten, Editorials, Kommentare, Letter etc., Guidelines, Abstracts
	Ad	Doppelpublikation oder nicht erhältlich
	As	Sprache nicht deutsch oder englisch
	Az	falscher Zeitraum: Zeitraum zu weit zurückliegend, bislang nur Protokoll veröffentlicht o. Ä.
	Aw	withdrawn
	Aq	schwache methodische Qualität

Anhang 2.3.2 Recherchen für das Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie

Recherche: Ernährung bei Chronischer Herzinsuffizienz

PICO-Frage

Fragestellung: Können spezifische Diäten – insbesondere die Restriktion der Flüssigkeits- und Salzaufnahme – die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bessern?

- P chronische Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF)
- I spezielle Ernährung: Diäten, Salzrestriktion, Flüssigkeitsrestriktion
- C keine spezielle Ernährung
- O klinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit, Lebensqualität u.a.)
- Studientyp: aggregierte Evidenz
- Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (28. Juni 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	Search (#11 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2012/01/01	130
#11	Search (#10 AND #1)	9864
#10	Search (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #9)	1377677
#9	Search (#7 AND #8)	818351
#8	Search diet[tiab] OR dietary[Title/Abstract] OR intake[tiab] OR restrict*[tiab] OR re-duc*[tiab] OR change[tiab] OR changing[tiab] OR decreas*[tiab] OR consum*[tiab] OR low[tiab] OR lower[tiab] OR high[tiab] OR higher[tiab] OR normal[tiab]	10275241
#7	Search sodium[tiab] or salt[tiab] or fluid[tiab] or water[tiab]	1313377
#6	Search "Diet, Sodium-Restricted"[Mesh]	5919
#5	Search "Sodium, Dietary"[Mesh]	13722
#4	Search "Sodium Chloride, Dietary"[Mesh]	5783
#3	Search Diet[tiab] or dietary[tiab] or nutrition[tiab] or nutritional[tiab]	573543
#2	Search "Nutrition Therapy"[Mesh]	89478

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	Search "heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency"	180886

Datenbanken der Cochrane Library (28. Juni 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	#12 and #3 Publication Year from 2012, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	166
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #11	107629
#11	#9 and #10	48762
#10	diet:ti,ab,kw or dietary:ti,ab,kw or intake:ti,ab,kw or restrict*:ti,ab,kw or reduc*:ti,ab,kw or change:ti,ab,kw or changing:ti,ab,kw or decreas*:ti,ab,kw or consum*:ti,ab,kw or low:ti,ab,kw or lower:ti,ab,kw or high:ti,ab,kw or higher:ti,ab,kw or normal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	660088
#9	sodium:ti,ab,kw or salt:ti,ab,kw or fluid:ti,ab,kw or water:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61792
#8	MeSH descriptor: [Diet, Sodium-Restricted] explode all trees	569
#7	MeSH descriptor: [Sodium, Dietary] explode all trees	602
#6	MeSH descriptor: [Sodium Chloride, Dietary] explode all trees	254
#5	Diet:ti,ab,kw or dietary:ti,ab,kw or nutrition:ti,ab,kw or nutritional:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65644
#4	MeSH descriptor: [Nutrition Therapy] explode all trees	8369
#3	#1 or #2	19689
#2	"heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency"	19679
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6853

Cochrane Reviews	
▪ Review	151
▪ Protocol	5
Other Reviews	9
Trials	nicht gesucht
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	130	166	296
RCTs	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht
Sonstige Primär	nicht gesucht	nicht gesucht	nicht gesucht

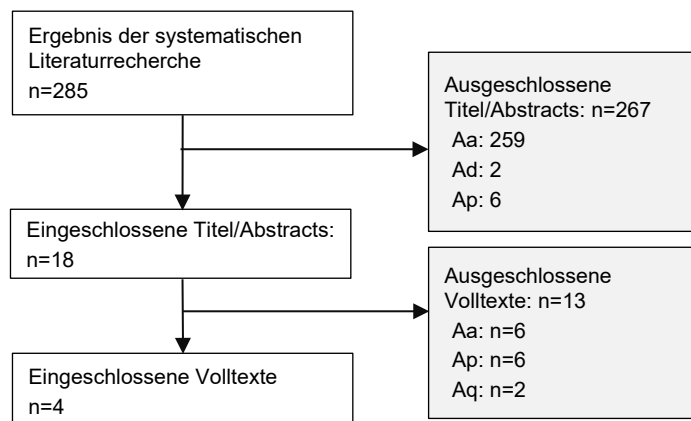
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 8
- A2 (nicht englisch/deutsch): 3

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 285

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben



In der systematischen Recherche konnte keine aggregierte Evidenz zu spezifischen Diäten (Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmittel) für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz identifiziert werden.

Zum Einfluss von Salz- und/oder Flüssigkeitsrestriktion auf klinische Endpunkte ergab die Suche einen Rapid Review und eine Metaanalyse mäßiger methodischer Qualität sowie zwei Meta-Reviews.

Recherche: Gewichtsreduktion bei chronischer Herzinsuffizienz

PICO-Frage

Fragestellung:

- 1) Welchen Einfluss hat das Gewicht des Patienten auf die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz?
- 2) Können Interventionen zur Reduktion von Übergewicht bei dieser Patientengruppe klinische Endpunkte beeinflussen?
 - Pchronische Herzinsuffizienz (HFrEF und HFpEF), Übergewicht
 - I Interventionen zur Reduktion von Übergewicht
 - Ckeine Intervention
 - Oklinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit, Lebensqualität u.a.)
 - Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT
 - Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (29. Juni 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#15	Search (#14 NOT #12)	390
#14	Search (#11 AND #13)	421
#13	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]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	3352099
#12	Search (#11 AND systematic[sb])	66
#11	Search (#1 AND #10)	1252
#10	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	118889
#9	Search ("obesity paradox"[tiab] or "overweight paradox"[tiab])	670

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	Search “reducing diet”[tiab] OR “reducing diets”[tiab] OR “diet reducing”[tiab] OR “diets reducing”[tiab]	434
#7	Search “BMI change”[tiab] OR “BMI changes”[tiab] OR “intentional BMI loss”[tiab] OR “BMI reduction”[tiab] OR “BMI management”[tiab]	982
#6	Search “Weight change”[tiab] OR “weight changes”[tiab] OR “intentional weight loss”[tiab] OR “Weight reduction”[tiab] OR “weight management”[tiab]	20898
#5	Search "Obesity/therapy"[Mesh]	57086
#4	Search "Body Weight Changes"[Mesh]	59529
#3	Search "Diet, Reducing"[Mesh]	10426
#2	Search “Weight reduction programs”[MeSH Major Topic]	837
#1	Search “heart failure” [MeSH Terms] OR “heart failure” OR “cardiac failure” OR “myocardial failure” OR “heart insufficiency” OR “cardiac insufficiency” OR “myocardial insufficiency”	180921

Datenbanken der Cochrane Library (29. Juni 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	#3 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	257
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	20388
#11	"obesity paradox":ti,ab,kw or "overweight paradox":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22
#10	"reducing diet":ti,ab,kw or "reducing diets":ti,ab,kw or "diet reducing":ti,ab,kw or "diets reducing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2313
#9	"BMI change":ti,ab,kw or "BMI changes":ti,ab,kw or "intentional BMI loss":ti,ab,kw or "BMI reduction":ti,ab,kw or "BMI management":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	222
#8	"Weight change":ti,ab,kw or "weight changes":ti,ab,kw or "intentional weight loss":ti,ab,kw or "Weight reduction":ti,ab,kw or "weight management":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9125
#7	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	10140
#6	MeSH descriptor: [Body Weight Changes] explode all trees	6504
#5	MeSH descriptor: [Diet, Reducing] explode all trees	1899
#4	MeSH descriptor: [Weight Reduction Programs] explode all trees	414
#3	#1 or #2	19690
#2	"heart failure" or "cardiac failure" or "myocardial failure" or "heart insufficiency" or "cardiac insufficiency" or "myocardial insufficiency"	19680
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6853

Cochrane Reviews	
• Review	22
• Protocol	1
Other Reviews	2
Trials	231
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	66	26	92
RCTs	390	231	621
Sonstige Primär			

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen (aggregierte Evidenz) nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 1
- A2 (nicht englisch/deutsch): 6

Eingeschlossene Treffer insgesamt (aggregierte Evidenz): 85

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen (RCTs) nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 47
- A2 (nicht englisch/deutsch): 4
- A3 (vor 2012): 325

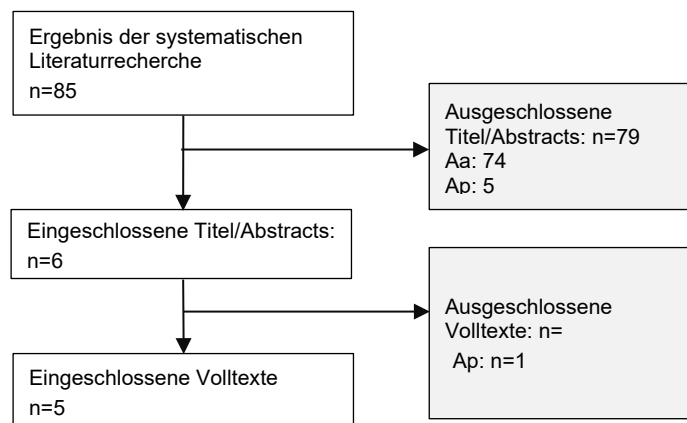
Eingeschlossene Treffer insgesamt (RCTs): 245

Screening

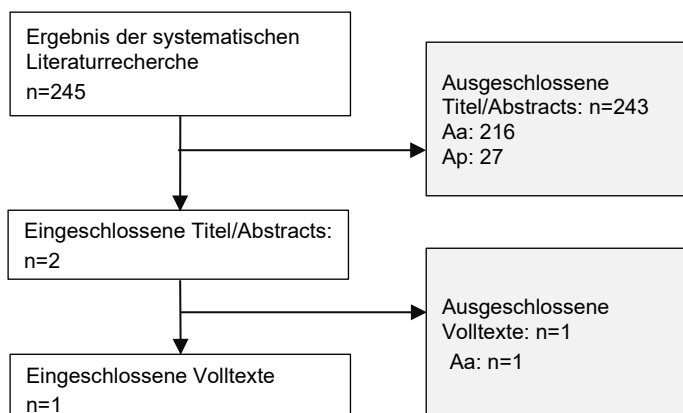
Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben

Studien zu gemischten Interventionen (Diät + andere Komponenten) wurden ausgeschlossen.

Aggregierte Evidenz:



RCT:



Die Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz erbrachte 5 systematische Review bzw. Metaanalysen zum Gewicht als prognostischem Faktor bei Herzinsuffizienz. Nach der Extraktion von 3 eingeschlossenen Studien wurden die beiden ältesten Arbeiten zurückgestellt, da ihre Inhalte weitgehend redundant sind und zudem teils auf Patientendaten aus den 1990er Jahren basieren, so dass aufgrund der starken Unterschiede zur heute

üblichen medikamentösen Therapie die Übertragbarkeit eingeschränkt ist. Die methodische Qualität der drei für die qualitative Synthese berücksichtigten Arbeiten ist niedrig bis moderat (AMSTAR 4 bzw. 6; bei einer Metaanalyse [Padwal 2014] war AMSTAR nicht anwendbar).

Die Recherche nach aggregierter Evidenz ergab keine Ergebnisse zur interventionellen Gewichtsreduktion. Daher, wurde zusätzlich nach RCT gesucht. Die Recherche identifizierte nur eine kleine methodisch schwache Studie bei Patienten mit HFpEF.

Recherche: Alkoholkonsum bei chronischer Herzinsuffizienz

PICO-Frage

Fragestellung: Beeinflusst der Verzicht oder die Reduktion des Alkoholkonsums klinische Endpunkte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?

- P chronische Herzinsuffizienz (HFrefEF und HFpEF)
- I Veränderung von Lebensstilfaktoren (alle)
- C keine Änderung
- Oklinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit, Lebensqualität u.a.)
- Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT (nach Ende Suchzeitraum des jüngsten Reviews)
- Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (3. Juli 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	Search (#8 NOT #6)	409
#8	Search (#5 AND #7)	430
#7	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]) NOT (“animals”[MeSH Terms] NOT “humans”[MeSH Terms]))	3353858
#6	Search (#5 AND systematic[sb])	51
#5	Search (#1 AND #4)	1602
#4	Search (#2 or #3)	380103
#3	Search “Drinking Behavior”[Mesh]	65316
#2	Search (alcohol*[tiab] OR ethanol[tiab])	363210
#1	Search (“heart failure” [MeSH Terms] OR “heart failure” OR “cardiac failure” OR “myocardial failure” OR “heart insufficiency” OR “cardiac insufficiency” OR “myocardial insufficiency”)	181014

Datenbanken der Cochrane Library (3. Juli 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	#7 not “conference abstract”:pt	106
#7	#3 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	123
#6	#4 or #5	19557
#5	MeSH descriptor: [Drinking Behavior] explode all trees	3132
#4	alcohol*:ti,ab,kw or ethanol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19469
#3	#1 or #2	18060
#2	“heart failure”:ti,ab,kw or “cardiac failure”:ti,ab,kw or “myocardial failure”:ti,ab,kw or “heart insufficiency”:ti,ab,kw or “cardiac insufficiency”:ti,ab,kw or “myocardial insufficiency”:ti,ab,kw	18050
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6883

Cochrane Reviews	
▪ Review	3
▪ Protocol	0
Other Reviews	0
Trials	103
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	51	3	54
RCTs	409	103	512
Gesamt			566

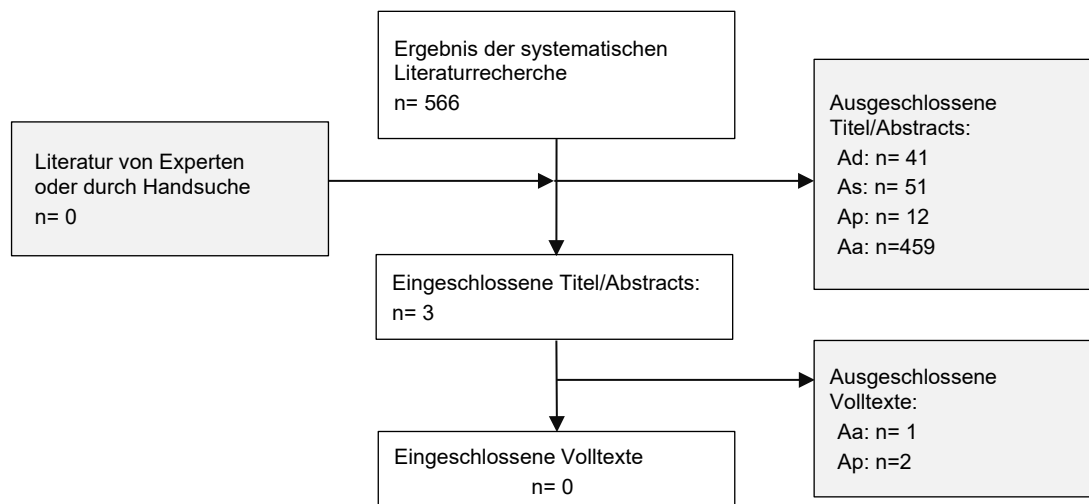
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- Ad (Dubletten): 41
- A2 (nicht englisch/deutsch): 51

Anzahl der eingeschlossenen Treffer insgesamt: 474

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben



In der systematischen Recherche konnten weder aggregierte Evidenz noch prospektiv-randomisierte Interventionsstudien zu klinischen Effekten eines Verzichts oder einer Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten mit Herzinsuffizienz identifiziert werden. Es wurden auch keine interventionellen prospektiven Kohortenstudien gefunden.

Die Suche ergab lediglich zwei aus RCT-Populationen gebildete Kohortenstudien, die den prognostischen Einfluss unterschiedlich starken Alkoholkonsums auf klinische Endpunkte (u. a. Mortalität) bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchten.

Recherche: Tabakverzicht bei chronischer Herzinsuffizienz

PICO-Frage

Fragestellung: Beeinflusst der Verzicht auf Tabakkonsum klinische Endpunkte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?

- P chronische Herzinsuffizienz (HFref und HFpEF)
- I Tabakverzicht
- C keine Änderung
- O klinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit, Lebensqualität u.a.)
- Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT (nach Ende Suchzeitraum des jüngsten Reviews)
- Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (25. Juli 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	Search (#10 NOT #8) – RCTs	95
#10	Search (#7 AND #9)	113
#9	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]) NOT (“animals”[MeSH Terms] NOT “humans”[MeSH Terms]))	3365163
#8	Search (#7 AND systematic[sb]) – Aggregierte Evidenz	36
#7	Search (#1 AND #6)	278
#6	Search (#4 OR #5)	41676
#5	Search “Smoking Cessation”[Mesh]	24081
#4	Search (#2 AND #3)	33847
#3	Search (cessat*[tiab] OR quit*[tiab] or stop*[tiab])	177872
#2	Search (smok*[tiab] OR tabac*[tiab] OR nicotin*[tiab])	304291
#1	Search (“heart failure” [MeSH Terms] OR “heart failure” OR “cardiac failure” OR “myocardial failure” OR “heart insufficiency” OR “cardiac insufficiency” OR “myocardial insufficiency”)	181619

Datenbanken der Cochrane Library (25. Juli 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#10	#9 not “conference abstract”:pt	34
#9	#3 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	42
#8	#6 or #7	7900
#7	MeSH descriptor: [Smoking Cessation] explode all trees	3826
#6	#4 and #5	7900
#5	cessat*:ti,ab,kw or quit*:ti,ab,kw or stop*:ti,ab,kw	24574
#4	smok*:ti,ab,kw or tabac*:ti,ab,kw or nicotin*:ti,ab,kw	24530
#3	#1 or #2	18054
#2	“heart failure”:ti,ab,kw or “cardiac failure”:ti,ab,kw or “myocardial failure”:ti,ab,kw or “heart insufficiency”:ti,ab,kw or “cardiac insufficiency”:ti,ab,kw or “myocardial insufficiency”:ti,ab,kw	18044
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6883

Cochrane Reviews	
■ Review	2
■ Protocol	0
Other Reviews	0
Trials	32

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	36	2	38
RCTs	95	32	127
Sonstige Primär	Nicht gesucht		Nicht gesucht
Gesamt	131	34	165

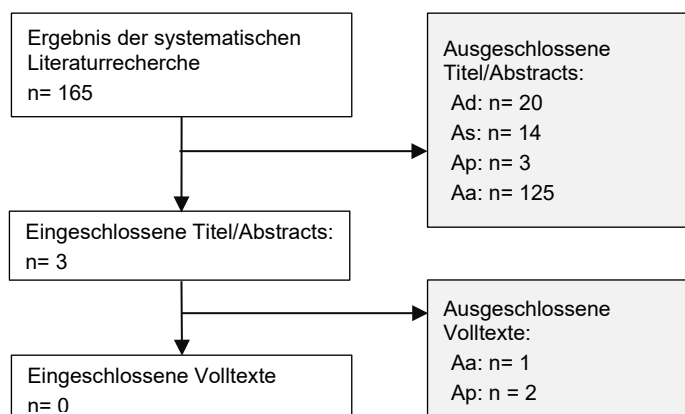
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- Ad (Dubletten): 20
- As (nicht englisch/deutsch): 14

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 131

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben



In der systematischen Recherche konnte weder aggregierte Evidenz noch prospektiv-randomisierte Interventionsstudien zu klinischen Effekten eines Verzichts oder einer Reduktion des Tabakkonsums bei Patienten mit Herzinsuffizienz identifiziert werden.

In der Suche wurden zwei aus RCT-Populationen gebildete Kohortenstudien identifiziert, die den prognostischen Einfluss eines Rauchstopps im Vergleich zum Weiterrauchen auf klinische Endpunkte bei Patienten mit Herzinsuffizienz betrachteten.

Recherche: Schulungen bei chronischer Herzinsuffizienz

PICO-Frage

Fragestellung: Beeinflussen Herzinsuffizienz-spezifische Schulungen klinische Endpunkte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?

- P chronische Herzinsuffizienz (HF_rEF und HF_pEF)
- I Schulungen (alle Themen, Fokus auf Selbstmanagement)
- C keine Änderung
- O patientenrelevante klinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit, Lebensqualität u. a.)
- Studientyp: (I) aggregierte Evidenz; (II) RCT im deutschen Kontext
- Sprache: englisch, deutsch

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (19. Januar 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#15	Search (#12 NOT #8) Filters: Publication date from 2013/01/01	19
#12	Search (#10 AND #11)	37
#11	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1045459
#10	Search (#7 AND #9)	208
#9	Search (German or Germany)	1724900
#8	Search #7 AND systematic[sb] Filters: Publication date from 2013/01/01	116
#7	Search #1 AND #6	3886
#6	Search #2 or #3 or #4 or #5	998923
#5	Search Education*[tiab]	475059
#4	Search "Health Education"[Mesh]	221048
#3	Search "Patient Education as Topic"[Mesh]	78757
#2	Search "Education"[Mesh]	729109
#1	Search (("heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency"))	187123

Datenbanken der Cochrane Library (19. Januar 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	#3 and #8 and #10 not "conference abstract":pt Publication Year from 2013 in Trials	13
#10	german or germany	54409
#9	#3 and #8 Publication Year from 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	11
#8	#4 or #5 or #6 or #7	54601
#7	Education*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47176
#6	MeSH descriptor: [Health Education] explode all trees	16081
#5	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	8407
#4	MeSH descriptor: [Education] explode all trees	27782
#3	#1 or #2	18937
#2	"heart failure":ti,ab,kw or "cardiac failure":ti,ab,kw or "myocardial failure":ti,ab,kw or "heart insufficiency":ti,ab,kw or "cardiac insufficiency":ti,ab,kw or "myocardial insufficiency":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18927
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	7119

Cochrane Reviews	
• Review	6
• Protocol	1
Other Reviews	4
Trials	13
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	116	11	127
RCTs	19	13	32
			159

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

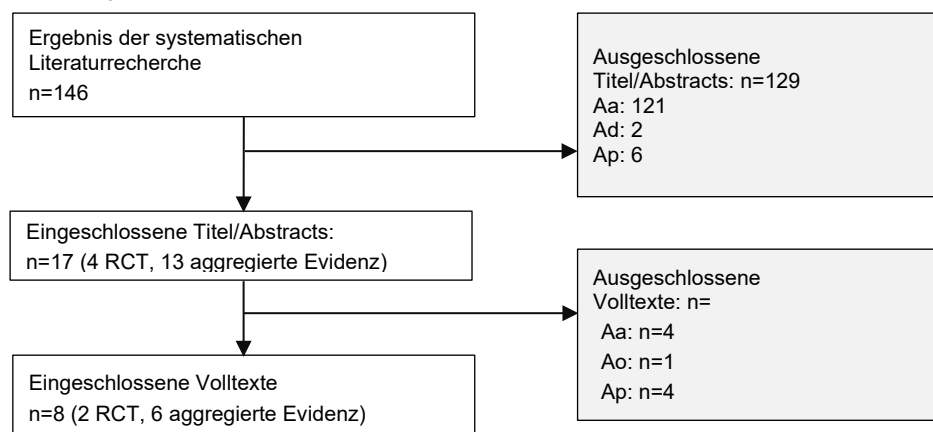
- A1 (Dubletten): 11
- A2 (nicht englisch/deutsch): 2

Anzahl Treffer nach Abzug der Ausschlüsse: 146

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben

Studien, die nicht ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder nicht ausschließlich Schulungen untersuchen (Mischinterventionen), wurden ausgeschlossen, sofern die Effekte der Schulungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht separat ausgewertet waren.



Studien, die nicht ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder nicht ausschließlich Schulungen untersuchen (Mischinterventionen, häufig z. B. in Verbindung mit Telefon-Monitoring, Hausbesuche), wurden ausgeschlossen, sofern die Effekte der Schulungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht separat ausgewertet waren. Zudem wurden Studien ausgeschlossen, die keine klinischen/patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Lebensqualität) berichten, sondern bei denen als Endpunkte ausschließlich Krankheitswissen, Selbstfürsorge- und Selbstmanagement-Kompetenzen gewählt worden waren (Ao).

6 systematische Reviews erfüllten alle Einschlusskriterien. Um die Machbarkeit innerhalb des deutschen Versorgungssystems zu prüfen, wurde zusätzlich nach RCT im deutschen Kontext gesucht. 2 Referenzen erfüllten alle Einschlusskriterien.

Recherche: Körperliches Training bei Chronischer Herzinsuffizienz

PICO-Frage

Fragestellung: Welchen Einfluss hat körperliches Training auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?

- P chronische Herzinsuffizienz (HF_rEF und HF_pEF)
- I körperliches Training
- C alle

- O patientenrelevante klinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Lebensqualität)
- Studientyp: (I) aggregierte Evidenz, (II) RCT aus deutschem Kontext
- Sprache: englisch, deutsch
- Suchzeitraum: ab 2013

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (24. Januar 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#19	#18 NOT #12	77
#18	Search (#15 AND #16) Filters: Publication date from 2013/01/01	84
#17	Search (#15 AND #16)	259
#16	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1046185
#15	Search (#10 AND #14)	1128
#14	Search German or Germany	1725925
#12	Search #10 and systematic[sb] Filters: Publication date from 2013/01/01	272
#10	Search (#1 AND #9)	13354
#9	Search (#2 or #3 or #4 or #5 or #8)	804537
#8	Search (#6 AND #7)	163050
#7	Search education[tiab] or activit*[tiab]	3064016
#6	Search physical[tiab]	567853
#5	Search fitness[tiab]or training[tiab] or sport*[tiab] or exercise[tiab]	612412
#4	Search “Sports/therapeutic use”[Mesh] OR “Sports/therapy”[Mesh]	1567
#3	Search “Physical Exertion”[Mesh]	55096
#2	Search “Exercise”[Mesh]	159972
#1	Search (“heart failure” [MeSH Terms] OR “heart failure” OR “cardiac failure” OR “myocardial failure” OR “heart insufficiency” OR “cardiac insufficiency” OR “myocardial insufficiency”)	187259

Datenbanken der Cochrane Library (24. Januar 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	#3 and #11 and #13 Publication Year from 2013, in Trials	57
#13	german or germany	54410
#12	#3 and #11 Publication Year from 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	42
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #10	114637
#10	#8 and #9	26502
#9	education:ti,ab,kw or activit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	138746
#8	physical:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62638
#7	fitness:ti,ab,kw or training:ti,ab,kw or sport*:ti,ab,kw or exercise:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	101170
#6	MeSH descriptor: [Sports] explode all trees	13661
#5	MeSH descriptor: [Physical Exertion] explode all trees	3687
#4	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees	20216
#3	#1 or #2	18929

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#2	“heart failure”:ti,ab,kw or “cardiac failure”:ti,ab,kw or “myocardial failure”:ti,ab,kw or “heart insufficiency”:ti,ab,kw or “cardiac insufficiency”:ti,ab,kw or “myocardial insufficiency”:ti,ab,kw	18919
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	7119

Cochrane Reviews	
• Review	18
• Protocol	0
Other Reviews	19
Trials	57
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	5
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	272	42	314
RCTs	77	57	134
Gesamt			448

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

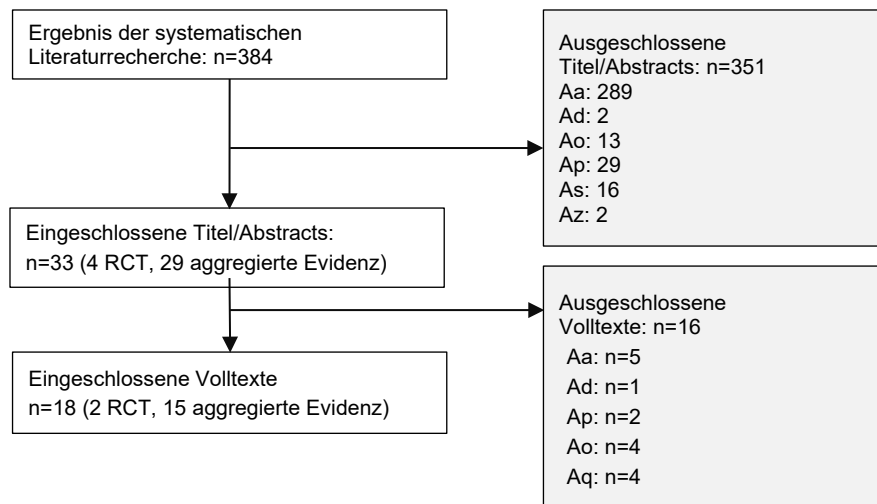
- A1 (Dubletten): 61
- A2 (nicht englisch/deutsch): 3

Anzahl der bereinigten Treffer: 384

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben

Studien, die nicht ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder nicht ausschließlich körperliches Training untersuchen (Mischinterventionen), wurden ausgeschlossen, sofern die Effekte eines Trainings bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht separat ausgewertet waren. Studien, die nicht klassisches kardiales Training (i.e. Ausdauer-, Kraft- oder kombiniertes Ausdauer-Kraft-Training) untersuchten (z. B. Yoga, Aquafitness, Schwimmen) untersuchen, wurden ebenfalls ausgeschlossen (As). Zudem wurden Studien ausgeschlossen, die keine klinischen/patientenrelevanten Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Lebensqualität) berichten, sondern bei denen als Endpunkte ausschließlich Biomarker, echokardiographische Werte oder sonstige Surrogat-Parameter (z. B. 6-Minuten-Gehtest, maximale Sauerstoffaufnahme, Wattleistung u. Ä.) gewählt worden waren (Ao).



19 systematische Reviews und Metaanalysen erfüllten alle Einschlusskriterien. Aufgrund von Redundanz wurde die Extraktion von 5 Review mit länger zurückliegendem Suchzeitraum zurückgestellt. Weitere 4 Reviews wurden wegen mangelnder methodischer Qualität ausgeschlossen, so dass 10 Reviews in die qualitative Analyse einbezogen wurden. Ihre methodische Qualität war moderat bis sehr gut (AMSTAR 6-10).

Um die Machbarkeit innerhalb des deutschen Versorgungssystems zu prüfen, wurde zusätzlich nach RCT im deutschen Kontext gesucht. 2 Studien erfüllten alle Einschlusskriterien, d. h. berichteten auch patientenrelevante Endpunkte. Dabei handelte es sich um multinationale Studien mit Beteiligung mindestens eines deutschen Zentrums.

Anhang 2.3.3 Recherchen für das Kapitel Medikamentöse Therapie

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

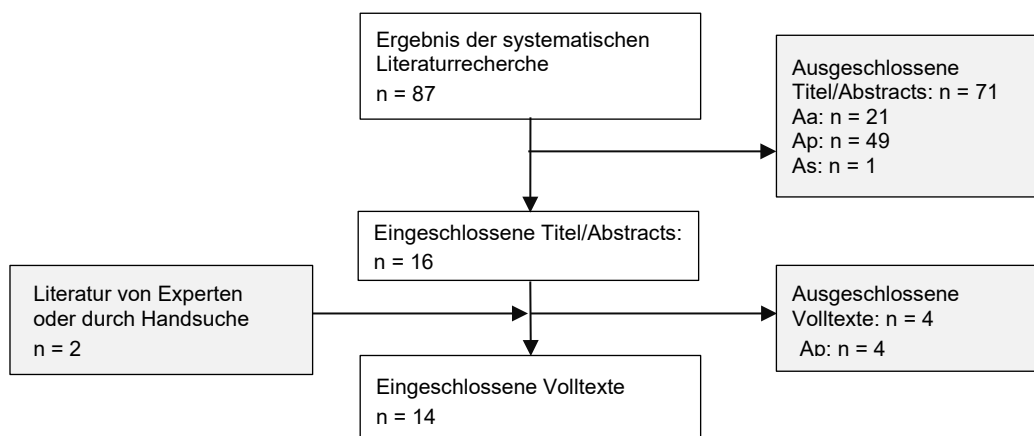
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 13
- A2 (nicht englisch/deutsch): 4

Anzahl der eingeschlossenen Treffer insgesamt: 87

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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).

Recherche: 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 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

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

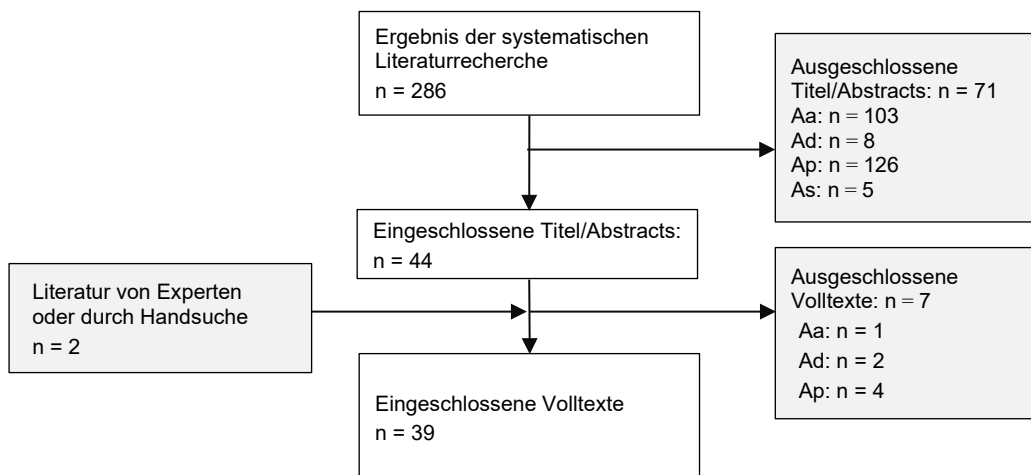
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 44
- A2 (nicht englisch/deutsch): 49

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 286

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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.

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

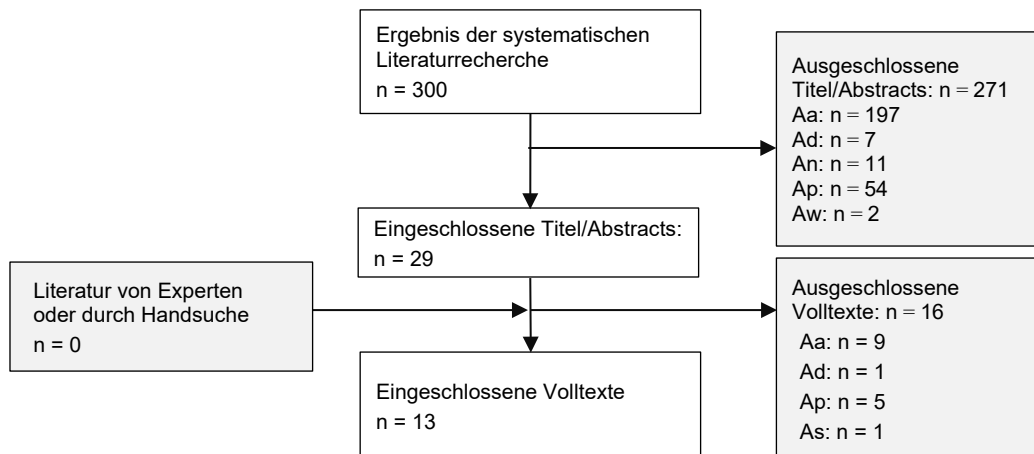
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 74
- A2 (nicht englisch/deutsch): 16

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 300

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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

Anhang 2.3.4 Recherchen für das Kapitel Invasive Therapie

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

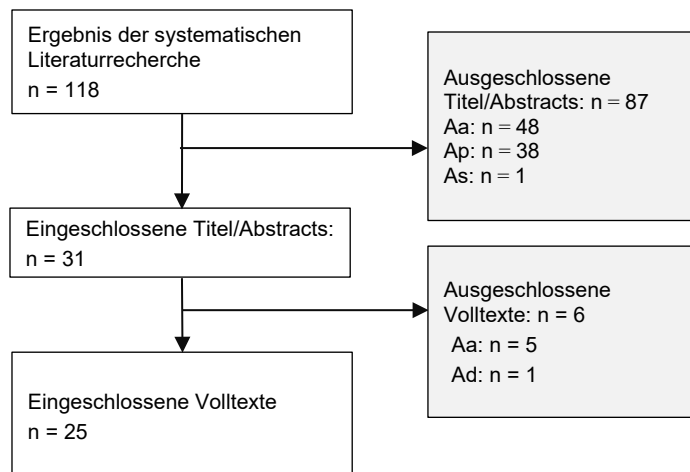
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 3
- A2 (nicht englisch/deutsch): 9

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 118

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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.

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

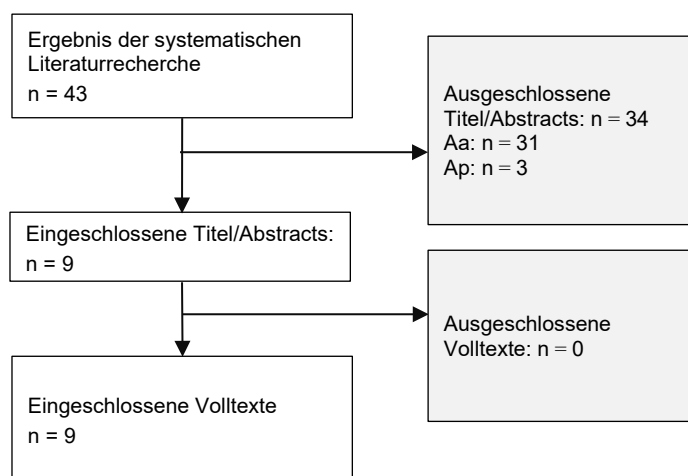
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 0
- A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 43

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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.

Recherche: 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 real[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

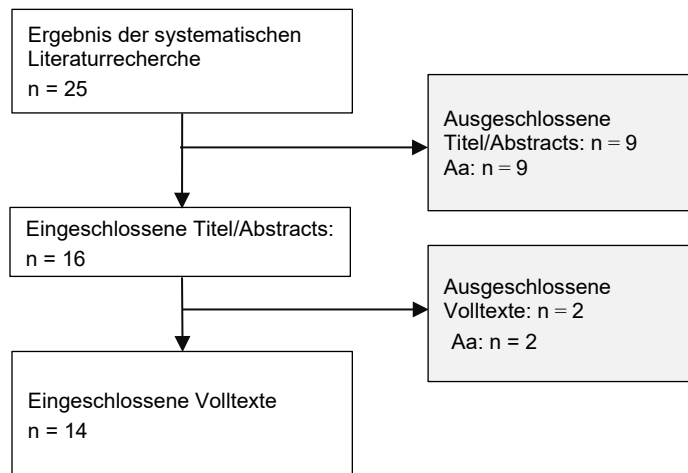
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 0
- A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 25

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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 Nebenwirkungen enthielten.

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

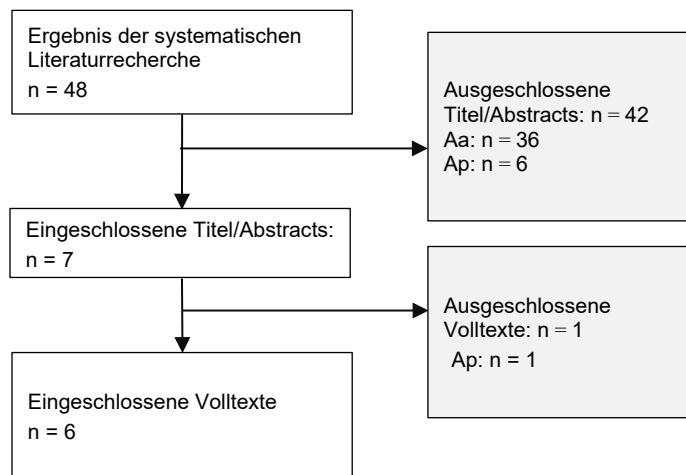
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 17
- A2 (nicht englisch/deutsch): 2

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 49

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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.

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

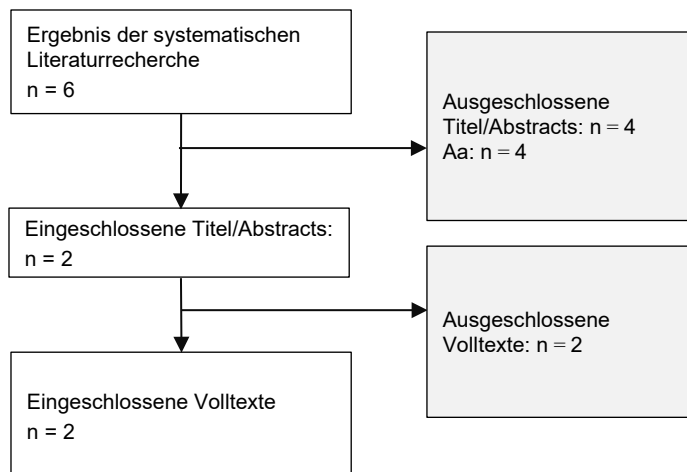
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 0
- A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 6

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

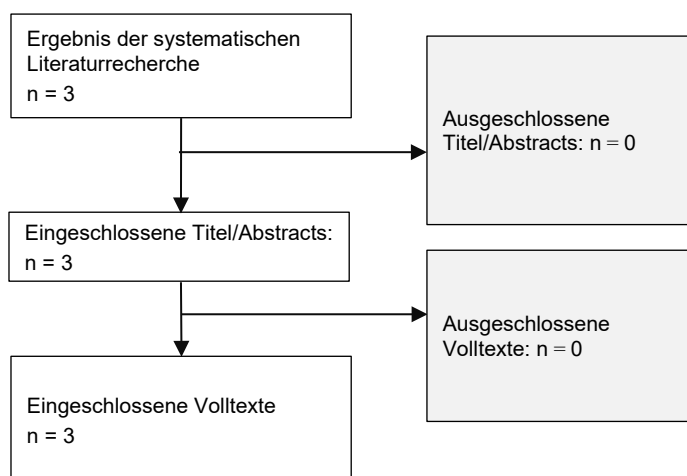
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 2
- A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 3

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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.

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

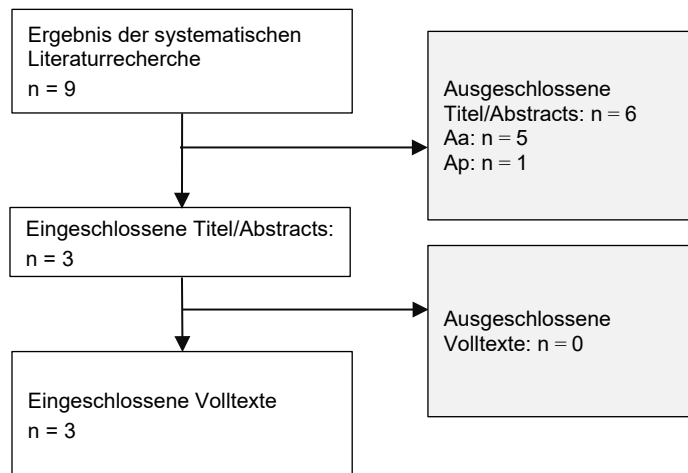
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 2
- A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 9

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

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

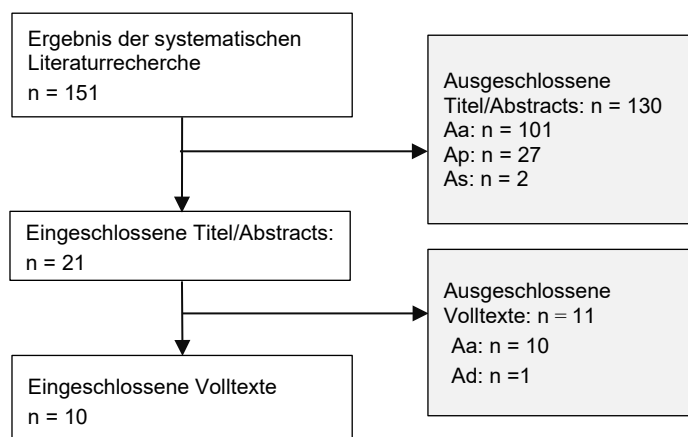
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 9
- A2 (nicht englisch/deutsch): 5

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 151

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss siehe oben



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.

Recherche: 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, rezidivierende 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[ti]))	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

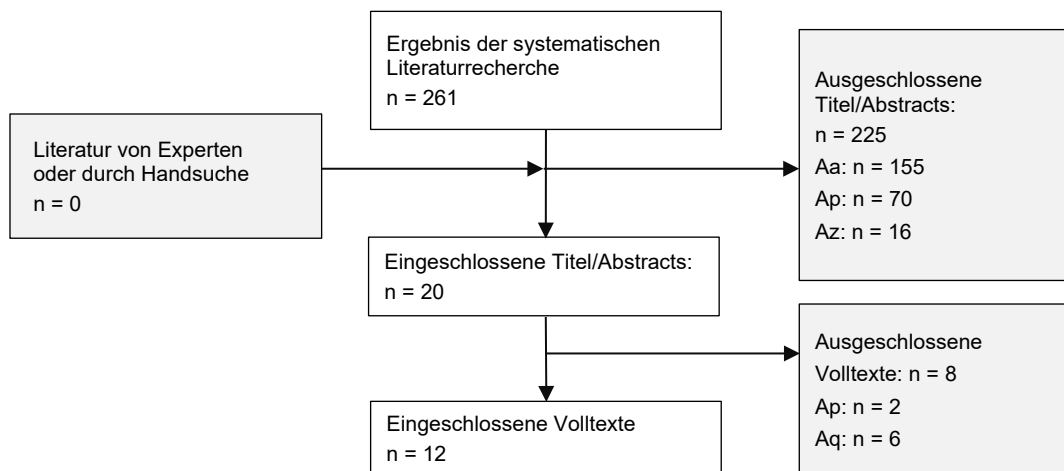
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

- A1 (Dubletten): 88
- A2 (nicht englisch/deutsch): 5

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 261

Screening

Kriterien für Ein- und Ausschluss siehe oben



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).

Anhang 2.3.5 Recherchen für das Kapitel Komorbiditäten

Recherche: Eisensupplementierung

PICO-Frage

Fragestellung: Welche Effekte hat eine Eisensupplementierung (i.v. oder oral) bei Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz?

- P Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel
- I Eisenpräparate oral oder i.v.
- C alle
- O alle, vorzugsweise patientenrelevante/klinische Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)
- Sprachen: englisch, deutsch
- Studientyp: aggregierte Evidenz, RCT

Recherchestrategien

Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (18. Juni 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	Search ((#9 AND #11) NOT #12)	34
#12	Search (#9 AND #10)	23
#11	Search (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1071013
#10	Search systematic[sb]	366468
#9	Search #1 AND #7 Filters: Publication date from 2015/01/01	355
#8	Search #1 AND #7	1720
#7	Search #2 or #3 or #4 or #5 or #6	221405
#6	Search "iron isomaltoside"[tw] or "ferric gluconate"[tw] or "ferric carboxymaltose"[tw] or "ferric gluconate"[tw]	590

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search iron[tw] or ferrous[tw] or ferric[tw]	218551
#4	Search "iron deficiency"[tw]	20721
#3	Search "Ferric Compounds/therapeutic use"[Mesh]	6038
#2	Search "Anemia, Iron-Deficiency"[Mesh]	8810
#1	Search (("heart failure" [MeSH Terms] OR "heart failure" OR "cardiac failure" OR "myocardial failure" OR "heart insufficiency" OR "cardiac insufficiency" OR "myocardial insufficiency"))	192110

Datenbanken der Cochrane Library (18. Juni 2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#10	#3 and #9 Publication Year from 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	77
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	8456
#8	„iron isomaltoside“:ti,ab,kw or „ferric gluconate“:ti,ab,kw or „ferric carboxymaltose“:ti,ab,kw or „ferric gluconate“:ti,ab,kw	322
#7	iron:ti,ab,kw or ferrous:ti,ab,kw or ferric:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7892
#6	"iron deficiency":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2459
#5	MeSH descriptor: [Ferric Compounds] explode all trees	1228
#4	MeSH descriptor: [Anemia, Iron-Deficiency] explode all trees	1110
#3	#1 or #2	21622
#2	"heart failure":ti,ab,kw or "cardiac failure":ti,ab,kw or "myocardial failure":ti,ab,kw or "heart insufficiency":ti,ab,kw or "cardiac insufficiency":ti,ab,kw or "myocardial insufficiency":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21606
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	8597

Cochrane Reviews	
• Review	4
• Protocol	1
Other Reviews	0
Trials	72
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	23	5	28
RCTs	34	72	106
Gesamt			134

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

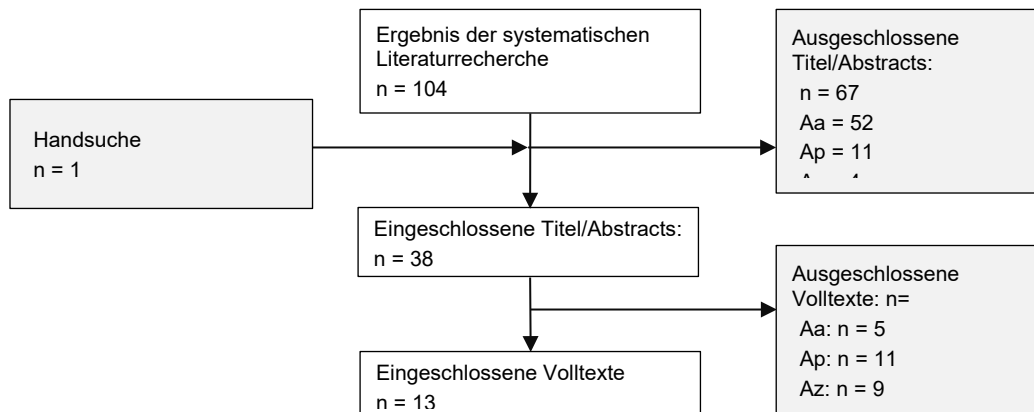
- A1 (Dubletten): 29
- A2 (nicht englisch/deutsch): 1

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 104

Screening

Kriterien für den Ein- und Ausschluss: siehe oben

Studien, die nicht ausschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder nicht ausschließlich Eisensupplementierung (Mischinterventionen), wurden ausgeschlossen, sofern die Effekte der Eisensupplementierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht separat ausgewertet waren.



Insgesamt erfüllten 12 Referenzen alle Einschlusskriterien (6 systematische Reviews/Metaanalysen, 6 RCT); per Handsuche wurde ein weiterer RCT (Anker 2009) ergänzt, der vor dem definierten Suchzeitraum publiziert worden war, da er eine der größten Studien zum Thema darstellt und wesentlich die Ergebnisse der identifizierten Metaanalysen beeinflusst. Aufgrund von Redundanz wurde die Extraktion von 1 Review zurückgestellt, so dass 5 Reviews/Metaanalysen sowie 7 RCT in die qualitative Analyse einbezogen wurden. Im Einzelnen waren dies

- Reviews zu verschiedenen i.v. Wirkstoffen (Jankowska 2016, Qian 2016, Avni 2015)
- Metaanalysen (Anker 2018, Theidel 2017) und 4 RCT (Yeo 2018, van Veldhuisen 2017, Ponikowski 2015, Anker 2009) zu Eisencarboxymaltose i.v.
- 2 RCT zu Eisensaccharose (Toblli 2015; Toblli 2017)
- 1 RCT zu Eisenpolysaccharid oral (Lewis 2017)

Selektive Suche: Spontanmeldungen im Zusammenhang mit i. v. Eisensupplementierung

- Stichworte: i. v. Eisensupplementierung
 - ferric carboxymaltose, iron sucrose (Wirkstoffe, für die Evidenz aus RCT speziell für Patienten mit Herzinsuffizienz aus der systematischen Recherche vorliegt)
 - iron (III) isomaltoside 1000 (ebenfalls versorgungsrelevant für Deutschland, da)
- Stichprobe: Verdachtsfälle schwerer Reaktionen (SAE) des Immunsystems

Zeitraum: 2018, 2019

Datenbank: EudraVigilance http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html

Suchstrategie 1: Gesamtzahl an Meldungen zu SAE des Immunsystems

Suchdatum: 19.08.2019

Suchpfad:

- Tab Suspected adverse drug reaction reports for Substances
- Suche nach Substanzname
- für jede der 3 Substanzen: Tab "Number of Individual Cases By Reaction Groups"
- für jede der 3 Substanzen: Tab „By Seriousness“

Filter:

- „immune system disorder“

Suchstrategie 2: Einzelmeldungen zu SAE des Immunsystems 2018 und 2019

Suchdatum: 19.08.2019

Suchpfad:

- Tab Suspected adverse drug reaction reports for Substances
- Suche nach Substanzname
- für jede der 3 Substanzen: Tab "Line Listing"

Filter:

- Reaction groups: immune system disorder
- Seriousness: serious
- Gateway date: 2018, 2019

Für alle drei Substanzen wurden im Zeitraum 1.1.2018 bis 17.8.2019 Verdachtsfälle von SAE des Immunsystems identifiziert, jeweils auch SAE mit lebensbedrohlichen Folgen und jeweils auch mit mindestens einem Todesfall.

Anhang 2.3.6 Recherchen für das Kapitel Versorgungskoordination

Recherche: 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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

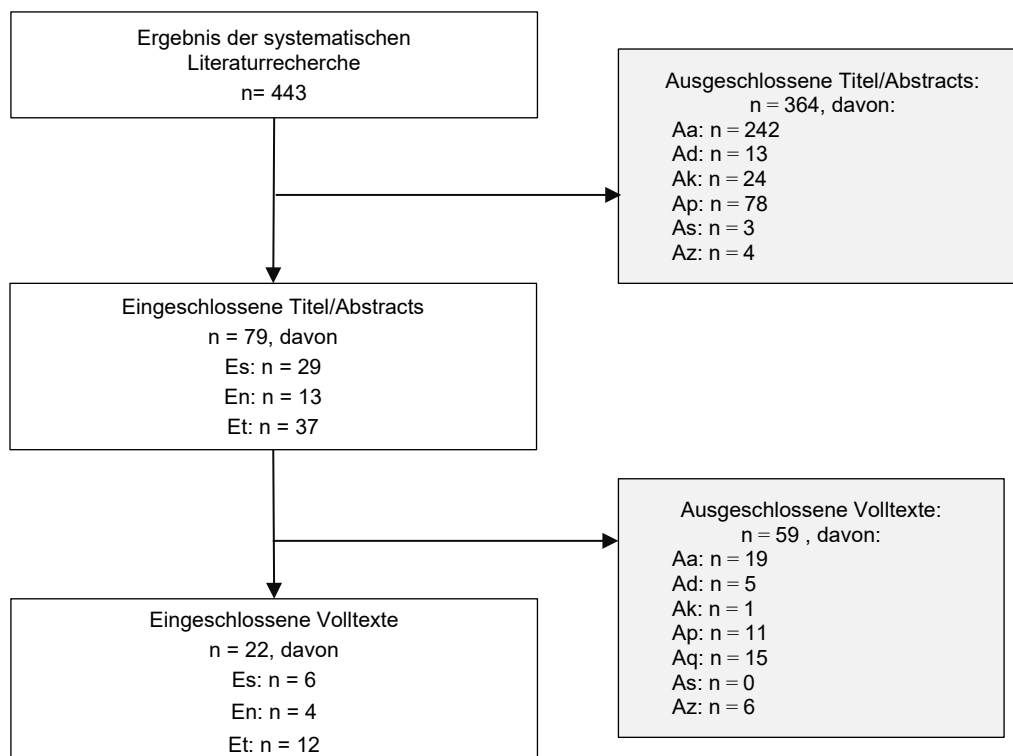
- Ad (Dubleiten): 29
- As (nicht englisch/deutsch): 6

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



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.

Recherche: 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[tij])	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 educat* OR readmission OR discharg*)	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

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#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

Nr.	Suchanfrage	Anzahl
#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	nicht gesucht
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

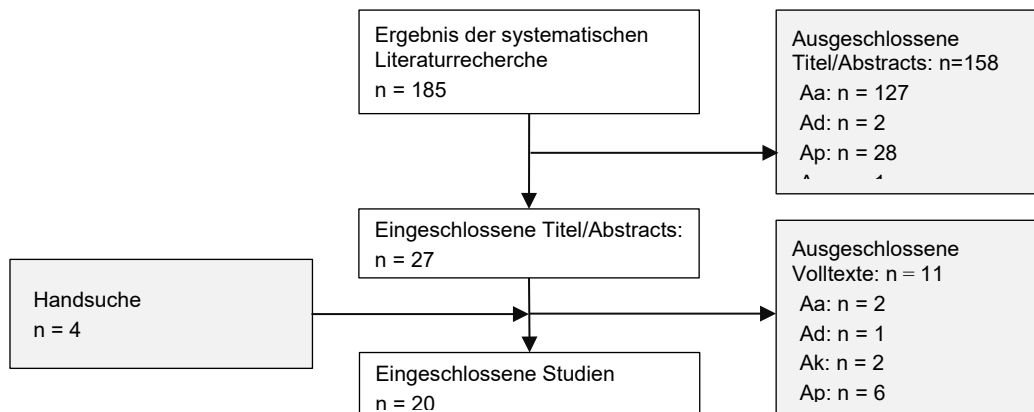
Eingeschlossene Treffer insgesamt: 185

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



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.

Anhang 2.4 Studienregister-Suche zu SGLT2-Inhibitoren

PICO-Frage

Fragestellung: Welchen Effekt haben SGLT2-Inhibitoren auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Patient*innen mit chronischer Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus?

- P chronische Herzinsuffizienz (HF_rEF und HF_pEF) auch ohne Diabetes mellitus
- I SGLT2-Inhibitoren
- C Placebo
- O klinische Endpunkte (Mortalität, Hospitalisierungen, Lebensqualität)
- Studientyp: RCT
- Sprache: englisch, deutsch
- Status: abgeschlossen, veröffentlicht

Recherchestrategien

Am 29.10.2019 erfolgte eine Suche auf clinicaltrials.gov mit den Keywords „heart failure“ (condition or disease) sowie „SGLT2“, „Dapagliflozin“, „Empagliflozin“, „Canagliflozin“, „Ertugliflozin“, „Tofogliflozin“, „Sotagliflozin“ (other terms). Die Suche wurde in regelmäßigen Abständen aktualisiert, zuletzt am 21.04.2021.

Zwei Studien erfüllten alle PICO-Kriterien:

- DAPA-HF (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>)
- EMPEROR-reduced (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>)

Anhang 3 Evidenztabelle

Anhang 3.1 Evidenztabelle Kapitel Diagnostik

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Mant, J et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009 Jul;13(32):1-207, iii. doi: 10.3310/hta13320	HTA: syst. Review und Individualdatenanalyse (als Basis für Update der NICE-Guideline 2010; Empfehlung 2018 unverändert) Fragestellung: Sensitivität/Spezifität diagnostischer Methoden bei V.a. Herzinsuffizienz Suchzeitraum: bis Juli 2006 Population: V.a. Herzinsuffizienz Interventionen: Untersuchung von Symptomen, klin. Zeichen, EKG, Peptide Referenzstandard: klinische Diagnose, Echo (LV syst. Dysfunktion) Endpunkte: Sensitivität, Spezifität, AUC Body of Evidence: n=32 (syst. Review); n=9 (Individualdatenanalyse; ca. 2600 Patienten)	Testgüte von Symptomen/klinischen Zeichen (Sensitivität/Spezifität): Dyspnoe: 83%/54%; myocardial infarction: 26%/87%; orthopnoe: 44%/89%; oedema: 53%/72%; elevated jugular venous pressure: 52%/70%; cardiomegaly: 27%/85%; added heart sounds: 11%/99%; lung crepitations: 51%/81%; hepatomegaly: 17%/97% Spezifisch diagnostischer Verfahren: Electrocardiography (ECG): Sensitivität 89%, Spezifität 56% B-type natriuretic peptides (BNP): Sensitivität 93%, Spezifität 74% N-terminal pro-B-type natriuretic peptides (NT-proBNP): Sensitivität 93%, Spezifität 65% Röntgen-Thorax (alle Veränderungen): Sens. 68%, Spez. 83% authors conclusion: <i>The data from these studies show that each of the symptoms and signs of heart failure have varying specificity but their poor sensitivity limits the usefulness of these features in ruling out disease in a general practice setting. (...) BNP and ECG have relatively high sensitivity and so are useful for ruling out heart failure. CXR has the highest specificity and so is of some value in making a positive diagnosis of heart failure.</i> <i>From this a simple clinical rule was developed: in a patient presenting with symptoms such as breathlessness in whom heart failure is suspected, refer directly to echocardiography if the patient has a history of myocardial infarction or basal crepitations or is a male with ankle oedema; otherwise, carry out a BNP test and refer for echocardiography depending on the results of the test.</i>	OCEBM 1 (syst. Review, diagnost. Studien) AMSTAR ca-y-y-y-y-y-y-y-n-8/11 QUADAS-Assessment der Studien Daten nicht gepoolt aufgrund hoher Heterogenität
Taylor KS et al. Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care. BMJ. 2018 May 21;361:k1450. doi: 10.1136/bmj.k1450.	Syst. Review und Metaanalyse Fragestellung: Testgüte ambulanter BNP/NT-proBNP-Tests (point-of-care) Suchzeitraum: bis März 2017 Population: V. a. Herzinsuffizienz Interventionen: ambulante BNP/NT-proBNP-Tests Referenzstandard: Echo, klinische Untersuchung Endpunkte: Sensitivität, Spezifität Body of Evidence: n=37 (BNP: n=30; NTproBNP: n=7)	BNP, Schwellenwert >100 pg/mL: Sensitivität 0.95 (95% CI 0.90 to 0.98) BNP, Schwellenwert <100 pg/mL: Sensitivität 0.46 bis 0.97, Spezifität 0.31 bis 0.98 NTproBNP, Schwellenwert 135 pg/mL Sensitivität 0.99 (0.57 to 1.00), Spezifität 0.60 (0.44 to 0.74) authors conclusion: <i>In ambulatory care settings in populations with a low prevalence of CHF, the sensitivity of BNP point-of-care tests at 100 pg/mL, the threshold recommended by NICE and ESC for acute care, is high but this threshold may not be appropriate for the primary care setting specifically. At lower thresholds, including the ESC recommended threshold for non-acute care</i>	OCEBM 1 (syst. Review, diagnost. Studien) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-n-9/11 QUADAS-Assessment der Studien

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<i>of 35 pg/mL, results in primary care settings vary. Testing for NTproBNP might be slightly better than testing for BNP to exclude CHF, and the ESC threshold for non-acute care may be appropriate for NTproBNP point-of-care testing; however, prospective trials would need to confirm this.</i>	
Balion C et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 13(14)-EHC118-EF.	Comparative Effectiveness Review; teils mit Metaanalyse Fragestellungen: - diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP für Diagnose der Herzinsuffizienz im Notfall-Setting (KQ1) bzw. im ambulanten Setting (KQ2) - BNP und NT-proBNP als prognostische Faktoren (KQ3, 4, 5) - Nutzen einer BNP/NT-proBNP-geleiteten Therapie (KQ6) - biologische Variation von BNP und NT-proBNP (KQ7) Studiendesign: KQs 1, 2, 7: alles außer case report KQs 3, 5, alles außer cross-sectional und case-control Studien KQ6: nur RCTs Suchzeitraum: January 1989 to June 2012 Body of Evidence (Anzahl Studien): (KQ1) n= 76; (KQ2) n=28; (KQ3) n=183; (KQ4) n=22; (KQ5) n=7; (KQ6) n=6; (KQ7) n=7	diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP für Diagnose der Herzinsuffizienz im Notfall-Setting (KQ1): hohe Wertigkeit, starker Einfluss der Kovariablen Alter und Nierenfunktion (Hersteller-Cutpoint BNP 100 pg/mL; NT-proBNP verschiedene) ... im ambulanten Setting (KQ2): gepoolte Sensitivität BNP 0.77 to 0.84; NT-proBNP 0.86 to 0.90 (je nach Schwellenwert) BNP und NT-proBNP als prognostische Faktoren (KQ3, 4, 5): unabhängige Prädiktoren für Mortalität und Komposit-Outcomes Nutzen einer BNP/NT-proBNP-geleiteten Therapie (KQ6): Studien sehr heterogen, daher keine Metaanalyse; oft sehr kurze Follow-ups (3-0 Monate) -> keine Aussage möglich biologische Variation von BNP und NT-proBNP (KQ7): intrapersononelle Varianz nicht gut untersucht; Geschlecht, Alter, Training und Komorbidität als Parameter bestätigt; mit stärkerem Einfluss auf BNP als auf NT-proBNP	OCEBM 1 -2 (systematischer Review nicht nur von RCT, teils mit Metaanalyse) AMSTAR y-n-y-y-y-y-y-y-y-y(y) 10/11
McLellan J et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec 22;12:CD008966. doi: 10.1002/14651858.CD008966.pub2.	syst. Review und Metaanalyse von RCT Fragestellung: Nutzen einer BNP/NT-proBNP-geleiteten Therapie Suchzeitraum: bis März 2016 Population: HI Interventionen: BNP/NT-proBNP geleitete Therapie primärer Endpunkt: all-cause mortality sekundäre Endpunkte: HI-Mortität, HI-Hospitalisierungen, AE, QoL ... Follow-up: 3 bis 54 Monate Body of Evidence: 18 RCT (n=3660)	Mortalität: n.s. (RR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.01; patients = 3169; studies = 15; low quality of evidence) HI-Mortalität: n.s. (RR 0.84, 95% CI 0.54 to 1.30; patients = 853; studies = 6; low quality of evidence) HI-Hospitalisierungen: sig. besser (38% vs. 26%, RR 0.70, 95% CI 0.61 to 0.80; patients = 1928; studies = 10; low quality of evidence) all-cause admission: n.s. (57% vs 53%, RR 0.93, 95% CI 0.84 to 1.03; patients = 1142; studies = 6; low quality of evidence) Lebensqualität: n.s. (MD -0.03, 95% CI -1.18 to 1.13; patients = 1812; studies = 8; very low quality of evidence)	OCEBM 1 (systematischer Review von RCT mit Metaanalyse) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-y 11/11
NICE Acute Heart Failure, 2014: In adults with suspected acute heart failure does the addition of natriuretic peptides to	systematischer Review, Metaanalysen Fragestellung: diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP für Diagnose der Herzinsuffizienz im Notfall-Setting (akute Dekompensation) Suchzeitraum: Januar 2014	BNP ≤ 100 pg/mL: Sensitivität 0.95 (0.95-0.95); Spezifität 0.63 (0.62-0.63) (19 Studien, n=6950; quality: high) BNP 100-500 pg/mL: Sensitivität: 0.85 (0.85-0.85); Spezifität 0.86 (0.86-0.86) (20 Studien, n=4543; quality: moderate) NTproBNP ≤ 300 pg/mL: Sensitivität: 0.99 (0.99-0.99); Spezifität 0.43 (0.43-0.43) (10 Studien, n=3349; quality: high)	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse AMSTAR y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
the standard initial investigations (using ECG, chest x-ray and blood tests) improve speed and accuracy of diagnosis? (ja)	<p>Population: All adults with suspected (under investigation for) acute heart failure presenting in an acute care (i.e. non primary care) setting.</p> <p>Index Tests: Serum natriuretic peptides: BNP NT-proBNP ANP NT-proANP mid regional-proANP</p> <p>Data to be extracted for individual natriuretic peptides at the thresholds specified in the European (ESC) Guidelines for heart failure 2012: BNP ≤ 100 pg/mL, 100-500 pg/mL, >500pg/mL NTproBNP ≤300 pg/mL, 300-1800 pg/mL, >1800pg/mL MRproANP <120 pmol/L, ≥120 pmol/L</p> <p>Reference Standard: Clinical judgement (including use of ECG, chest x-ray and blood tests)</p> <p>Outcomes: 2x2 tables Sensitivity Specificity PPV NPV Most accurate threshold ROC curve Destination of care, Consequences of false positive and false negative outcomes</p> <p>Study design: Cross sectional studies, retrospective or prospective case reviews and cohort studies. Case-control studies will be excluded</p> <p>Body of evidence: BNP 22 Studien (n=7090); NTproBNP 21 Studien (n=6756); MRproANP 5 Studien (n=3117)</p>	<p>NTproBNP NTproBNP 300-1800 pg/mL: Sensitivität: 0.90 (0.90-0.90); Spezifität 0.76 (0.76-0.77) (13 Studien, n=3223; quality: moderate</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Take a history, perform a clinical examination and undertake standard investigations – for example, electrocardiography, chest X-ray and blood tests – in line with Chronic heart failure (NICE clinical guideline 108).</i></p> <p><i>In people presenting with new suspected acute heart failure, use a single measurement of serum natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide [BNP] or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP]) and the following thresholds to rule out the diagnosis of heart failure.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - BNP less than 100 ng/litre - NT-proBNP less than 300 ng/litre. <p><i>In people presenting with new suspected acute heart failure with raised natriuretic peptide levels (see recommendation 6), perform transthoracic Doppler 2D echocardiography to establish the presence or absence of cardiac abnormalities.</i></p>	doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur

Anhang 3.2 Evidenztabelle Kapitel Therapieplanung

selektiv eingebrachte Literatur

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Stacey D et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD001431.	<p>syst. Review (RCT); Update (Stacey 2014)</p> <p>Fragestellung: Welche Effekte haben Entscheidungshilfen</p> <p>Suchzeitraum: bis April 2015</p> <p>Population: Patienten, die eine Entscheidung über eine Behandlung oder ein Screening zu treffen hatten</p> <p>Interventionen: Entscheidungshilfen vs. Usual Care</p> <p>Endpunkte: International Patient Decision Aids Standards (IPDAS)-Kriterien: Knowledge, Risikowahrnehmung, Beteiligung an Entscheidungsfindung, Übereinstimmung von Werten und Entscheidung (values-choice congruence) u. a.</p> <p>Body of Evidence: 105 Studien, 31.043 Teilnehmer</p>	<p>Knowledge</p> <p>Score war 13.27% (11,32;15,23) höher mit Entscheidungshilfen (52 Studien, n=13.316, high quality of evidence)</p> <p>Accurate risk perceptions</p> <p>565 von 1000 vs. 269 von 1000; RR 2,10 (1,66; 2,66) (17 Studien, n=5096; moderate quality of evidence [imprecision])</p> <p>Values-choice congruence</p> <p>289 von 1000 vs. 595 von 1000; RR 2,06 (1,46; 2,91) (10 Studien, n=4626; low quality of evidence [imprecision, inconsistency, indirectness])</p> <p>authors conclusion: ... <i>people exposed to decision aids feel more knowledgeable, better informed, and clearer about their values, and they probably have amore active role in decisionmaking andmore accurate risk perceptions. There is growing evidence that decision aids may improve values-congruent choices.</i></p>	OCEBM 1-2 syst. Review, nicht nur RCT AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Kane PM et al. The gap between policy and practice: a systematic review of patient-centred care interventions in chronic heart failure. Heart Fail Rev. 2015 Nov;20(6):673-87. doi: 10.1007/s10741-015-9508-5.	syst. Review (RCT und andere), nicht gepoolt Fragestellung: Nutzen patientenzentrierter Interventionen Suchzeitraum: März 2015 Population: Herzinsuffizienz Interventionen: "actively supported patients to play informed, active roles in decision-making about their goals of care"; patient assessment, healthcare professional-patient collaboration, education and patient engagement; Shared-decision-making (u.a. advance care planning), Schulung, Training, Endpunkte: Lebensqualität, Symptomlast; Patienten-Aktivierung/ Engagement, Funktionalität Body of Evidence: 10 Studien (n=2540)	keine Metaanalyse, narrative Zusammenfassung der Ergebnisse Durch patientenzentrierte Interventionen Verbesserungen der HRQoL, Symptomlast, Depression, Patientenaktivierung; Rehospitalisierungen strength of evidence: moderate to low authors conclusion: <i>While the strength of evidence is poor, PCC has been shown to reduce symptom burden, improve health-related quality of life, reduce readmission rates and enhance patient engagement for patients with CHF.</i>	OCEBM 1-2 syst. Review, nicht nur RCT AMSTAR y-(y)-y-y-y-y-y-na-y-n 9/10

Anhang 3.3 Evidenztabelle Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie

Schulungen

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Rice H. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review. Patient Educ Couns 2017.	syst. Review von RCT, keine Metaanalyse Suchzeitraum: nicht angegeben, vor Juni 2017 Population: Herzinsuffizienz Interventionen: Schulung durch nicht-ärztliches Personal (nurse-led) Vergleichsgruppen: Standardtherapie (heterogen definiert) Endpunkte: (Re-)Hospitalisierungen, Lebensqualität (MLHFQ, SF-26, SF-12, EuroQoL-5D) Body of Evidence : 7 Studien, n=3549; USA, Kanada, Argentinien [Ferrante 2010, Galbreath 2004, Hancett 1967, Harrison 2002, Hebert 2008, Jerant 2001, Krumholz 2002] Details zu Schulungen: Modus: 5x Telefon-Schulung, 3x Hausbesuche, 1x „home telecare“, 1x in ambulantem Zentrum; verbal, Workbooks/Booklets	NYHA I-IV, mittleres Alter 59-75 Jahre Follow-up max. 4 Jahre Ergebnisse (narrative Synthese): Re-Hospitalisierung (3 Studien, n=317): positiver Einfluss, aber Effektgröße sehr heterogen (n.s., -39%, -8%) Hospitalisierungen (2 Studien, n=1757): 1x Reduktion (-6,6%), 1x keine Änderung Lebensqualität (2 Studien): verbessert (keine Werte angegeben) authors conclusion: <i>Our results conclude that nurse-led educational intervention is beneficial regardless of the intervention delivery method (i.e. telephone follow-up, face-to-face visit).</i>	OCEBM 1 (systematischer Review von RCT) AMSTAR ca-y-y-n-n-(y)-y-y-y-n-n 6/11 narrative Synthese, numerische Angaben zu Effektgrößen fehlen teilweise sehr heterogene Interventionen, kleine Studien
Srisuk N. Heart failure family-based education: A systematic review. Patient	syst. Review von RCT, keine Metaanalyse Suchzeitraum 2005- Mai 2015 Population: Herzinsuffizienz	NYHA II-IV; Alter Patienten 73 Jahre, Alter Pflegende 62 Jahre Ergebnisse (für Patienten): Lebensqualität (2 Studien):	OCEBM 1 (systematischer Review von RCT) AMSTAR

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Educ Couns 2016; 99(3):326–38.	Interventionen: Schulung der Pflegenden (i.e. Familienangehörige) Vergleichsgruppen: Standardtherapie (nicht näher definiert) Endpunkte: HI-Wissen (der Pflegenden), Adhärenz, Lebensqualität (EHFScBS, andere), Depression (CES-D, BDI-II) Body of Evidence : 6 Studien, n=438 (Patienten bzw. Paare Patient-Pflegender) und n=230 Pflegende [Agren 2012, Agren 2013], Etemadifar 2014, [Dunbar 2013, Stamp 2015], [Lovenmark 2011, Lovenmark 2013], Schwarz 2008, Shahriari 2013 Details zu Interventionen: Schulung teil von Patient und Pflegenden, teil nur Pflegende, teils in Gruppen, teils per Telefon, von nicht-ärztlichem Personal oder multidisziplinärem Team; unterschiedlichste Materialien (Print, DVD, CD-rom)	1 Studie MLHFQ: verbessert nach 90 Tagen (p<0,01), Effektgröße nicht berichtet 1 Studie SF-36: n.s. nach 3 oder 12 Monaten Depression (2 Studien): n.s. <i>Authors conclusion: Modest evidence was found for family-based education among HF patients and carers. Methodological shortcomings of trials signify the need for empirically sound future research.</i>	y-y-y-n-n-(y)-y-y-y-n-n-7/11 Outcomes der Einzelstudien nicht berichtet Interventionen sehr heterogen Stichprobengröße für patientenrelevante Outcomes nicht ausreichend
van Spall HG. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: A systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail 2017; 19(11):1427–43.	syst. Review von RCT; Netzwerk-Metaanalyse (indirekte Vergleiche) und Metaanalyse (direkte Vergleiche) Suchzeitraum 2000–1.1.2015 Population: Herzinsuffizienz Interventionen: HI-Management-Programme Ausschluss: Telemonitoring (außer Telefon) Vergleichsgruppen: Standardtherapie oder anderes Entlassungsmanagement Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen Body of Evidence : 53 Studien, n=12356 davon Intervention Schulung: 4 Studien, n=254 (Albert 2007, Davis 2012, Koelling 2005, Linné 2006) Details zu Interventionen: in der Klinik, zu Hause oder Ambulanz, sehr verschiedene Komponenten, darunter auch Schulung als einzige Intervention (4 Studien: durch Nurse; davon 3 mit follow-up-Schulung, teils mit Video, teils Teach-back-Methode, teils kognitives Training)	Follow-up (Studien zu Schulung): 1-6 Monate Ergebnisse (Schulung als Intervention, 4 Studien): Mortalität RR 1.19 (0.30–4.74) direkter Vergleich (2 Studien) RR 0.99 (95% CI 0.40–2.46) Netzwerk-Metaanalyse	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTARy-y-(y)-n-n-(y)-y-y-y-n-8/11 keine Handsuche Outcomes der Einzelstudien nicht berichtet Interventionen zur Schulung sehr heterogen, für direkten Vergleich (Metaanalyse) nur zwei Studien herangezogen (Anzahl Patienten nicht berichtet)
Oyanguren J. Effectiveness and Factors Determining the Success of Management Programs for Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2016; 69(10):900–14.	syst. Review von RCT, Metaanalyse Fragestellung: 1. Effektivität von Programmen, 2. Effektivität von Einzelkomponenten, darunter auch „content and mode of self-care education“ Suchzeitraum: 1990-Dez 2014 Population: Herzinsuffizienz Interventionen: HI-Management-Programme Vergleichsgruppen: Standardtherapie	„Schulung war Komponente in 95% aller Programme sowie in 26% aller Kontrollgruppen („usual care“); Inhalte und Modi sehr heterogen Ergebnisse: Metaregression Analysis: Factors Related to the Success of Heart Failure Management Programs (Auswahl, nur bezogen auf education) (table 5): Intervention components Protocol-driven education: alle Endpunkte n.s. Education/Understanding-Themen (nur sig. Themen): Exercise/rest: RR reduziert für Mortalität Treatment: RR reduziert für Hosp. + HI-Hosp.	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR ca-y-y-n-y-y-y-y-y-ca-8/11 Supplement nur auf spanisch verfügbar

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen Body of Evidence: 66 Studien</p>	<p>Self-care (nur sig. Aspekte): Signs and symptoms: RR reduziert für Mortalität Care-seeking if there is deterioration: RR reduziert für Mortalität Respiratory rate: RR reduziert für Mortalität Self-care diary: RR reduziert für Mortalität Mode of education (nur sig. Parameter): With caregiver : RR reduziert für Mortalität Evaluation of education: RR reduziert für Mortalität und HI-Hosp. Evaluation of self-care: RR reduziert für Mortalität und HI-Hosp <i>authors conclusion: Although patient education and self-care are considered positive elements of the intervention in numerous metaanalyses, our meta-analysis showed that the reduction was generally nonsignificant ... However, some education and self-care components were essential for a significant risk reduction: (...) In-person and protocol-driven education was nearly significant. Other education and self-care elements reduced the risk but nonsignificantly, such as understanding of diet and fluid intake and inappropriate drugs, the importance of adherence, the discharge plan, weight control, and use of pill-boxes."</i></p>	<p>Details und methodische Bewertung der Einzelstudien nicht im Paper Metaregression Analyse für Programm-Komponenten: Signifikanz darstellbar, aber Effektgröße nicht zu beurteilen</p>
<p>Unverzagt S. Improving Treatment Adherence in Heart Failure. Dtsch Arztebl Int 2016; 113(25):423–30.</p>	<p>Syst. Review und Metaanalyse Suchzeitraum: bis Juli 2014 Population: HI Interventionen: alle mit dem Ziel der Verbesserung der Adhärenz, darunter auch Schulungen Kontrolle: Standard oder weniger intensive Strategie Endpunkte: Adhärenz nach min. 3 Mon. Follow-up, gemessen an: - Medikamenteneinnahme - Syptom- und Gewichtskontrolle - kontrollierter Salz- und Flüssigkeitskonsum - moderate körperliche Aktivität - Beachtung von Lifestyle-Faktoren (Rauchen) Body of Evidenz: 55 Studien, davon 24 zu Medikamenten-Adhärenz und 42 zu Lebensstil-Adhärenz (11 zu beidem); n=15016, international</p>	<p>Patientencharakteristika: teils nach kardialen Event, teil in stabilem Zustand in Studie eingeschlossen, 62% männlich, mittleres Alter 51-78 Jahre Ergebnisse (Zusammenhang Adhärenz - klinische Endpunkte nach 12 Monaten): Mortalität (17 Studien, n=6321): RR -0,02 [-0,04; 0,00] (I2 = 83 %) Hospitalisierungen (11 Studien, n=3368): RR -0,10 [-0,17; -0,03] (I2 = 81 %) Verbesserung der Adhärenz zu medikamentösen Therapien beziehungsweise zu Lebensstilempfehlungen führte in 6 beziehungsweise 11 Studien zu einer signifikanten Verbesserung von mindestens einem klinischen Endpunkt. Ergebnisse (bezogen auf Schulungen): - kombinierte Interventionen nachhaltig und moderat erfolgreich; - Interventionen, die schwerpunktmäßig auf Schulungsmaßnahmen basierten und über den weiteren Beobachtungszeitraum nur wenige Patientenkontakte beinhalteten -> keine nachhaltigen Effekte Fazit der Autoren: <i>wirkungsvoll: über einen längeren Zeitraum hinweg Kontakt zu Patienten (geschulte Pflegekräfte, MFA, Apotheker)...</i> <i>keine nachhaltigen Effekte: schwerpunktmäßig stationäre Schulungsmaßnahmen, nur wenige Patientenkontakte danach</i> <i>Erfolgversprechend: multidisziplinäre Zusammenarbeit mit Verzahnung ambulanter und stationärer Versorgung; Patientenschulungen mit individueller Therapieplanung im Krankenhaus und anschließend regelmäßige ambulante Kontakte mit Wiederholungsschulungen, Anamnesen und Untersuchungen durch nichtärztliche Gesundheitsfachberufe</i></p>	<p>OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR y-y-y-n-n-y-y-y-y-n 8/11 kritische Einschätzung der Autoren: hohes Verzerrungsrisiko durch unverbundene Selbsteinschätzung (ggf. „erwünschte“ Beantwortung) sehr hohe statist. Heterogenität in Metaanalysen zu Einzelkomponenten max. verbale Auswertung, keine Metaanalysen</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<i>Offensichtlich ist dem therapeutischen Bündnis mit einer professionellen Vertrauensperson – sei es durch einen Telefonanruf, durch einen Hausbesuch vor Ort oder im Rahmen einer Schulungsmaßnahme – eine tragende Rolle bei der Adhärenzverbesserung beizumessen. Eine rein technisch basierte Lösung ohne zwischenmenschliche Interaktion scheint weder unmittelbar wirksam noch nachhaltig zu sein.</i>	
Casimir YE. The effectiveness of patient-centered self-care education for adults with heart failure on knowledge, self-care behaviors, quality of life, and readmissions: A systematic review (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014(2):188–262.	<p>syst. Review von RCT ohne Metaanalyse Suchzeitraum: 1990-Juli 2013 Population: HI Interventionen: patienten-zentrierte Schulung zum Selbstmanagement Vergleichsgruppen: keine Self-care education oder nicht patientenzentriert (=nicht individualisiert, Printprodukte, Videos) Endpunkte: HI-Wissen (Fragebögen), HI-Management (Fragebögen: EHFScBS, SCHFI), HI-bezogene Lebensqualität (SF-36, MLHFQ, KCCQ); HI-Hospitalisierungen Body of Evidence : 7 Studien Jaarsma 1999, Martensson 2002, Murray 2007, Gwardry-Sridar 2005, Doughty 2001, Anderson 2005"</p>	<p>narrative Synthese, da Metaanalyse aufgrund Heterogenität nicht möglich Alter: 61-81 Jahre, v.a. Frauen (!) Dauer 2,5 h bis 9 Monate Ergebnisse: narrativ für Einzelstudien dargestellt HI-Hospitalisierungen: 1 von 4 Studien sig. Reduktion Lebensqualität: 1 von 5 Studien sig. Verbesserung authors conclusion: <i>Patient-centered self-care education for adult patients with heart failure may have a positive benefit in reducing heart failure readmissions and improving heart failure-related knowledge, self-care behaviors, and quality of life. Factors that may influence outcomes include a multidisciplinary team approach and reinforcement of individualized advice with emphasis during care transitions.</i></p>	<p>„OCEBM 1 (systematischer Review von RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-n-n 9/11 keine Metaanalyse aufgrund zu hoher Heterogenität der Studien Dauer sehr unterschiedlich, kurzes Follow-up“</p>
Meng K. The impact of a self-management patient education program for patients with chronic heart failure undergoing inpatient cardiac rehabilitation. Patient Educ Couns 2016; 99(7):1190–7.	<p>RCT Intervention: spezielles Selbstmanagement-Schulungsprogramm (+ medical treatment, exercise therapy/physical training, health education, psychological support, relaxation and social counselling) vs. 1 h Schulung durch Arzt Follow-up: 3 Wochen (während stationärer Reha); 6 Monate, 12 Monate Population: n= 475 (analysiert: 449) Patienten in kardiologischer Rehabilitation (klinik-basiert), HFrEF, LVEF II/II primärer Endpunkt: subjektive Selbstmanagement-Kompetenz (heiQ, KCCQ Self-efficacy sub-scale) Lebensqualität (physisch, mental: KCCQ), depressive Symptome: PHQ-2 4 Reha-Kliniken in D; 2012-2013 Schulungsdetails:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modus: five interactive sessions of at least 60 min each provided in small groups • Personal: Arzt, Schwester, Psychologe, Physiotherapeut 	<p>mittleres Alter 62 Jahre, 78% männlich, 57% NYHAII, 43% NYHA III; >30% Devices; >75% Reha nach aktuem kardialen Event (≤ 14 Tage) Ergebnisse: Primärer Endpunkt Selbstmanagement-Kompetenz: signifikanter, aber kleiner Effekt bei Entlassung (3 Wochen), jedoch nicht mehr nach 6 oder 12 Monaten Lebensqualität (HRQL summary score): in beiden Gruppen nach 6 und 12 Monaten gegenüber Baseline verbessert, kein sig. Unterschied zwischen den Gruppen Limitationen/Verzerrungsrisiko: - nur Patienten in kard. Reha eingeschlossen (d. h. i.d.R. nach MI, kardiochirurgischen Eingriffen, ICD oder CRT-Implantation); keine Angabe von Gründen für stationäre Reha -subjektive Einschätzung der Patienten selbst (Verzerrungsrisiko durch „erwünschtes Verhalten“)</p>	<p>OCEBM: 2 (RCT) Studienprotokoll: Meng et al. 2013 Cluster-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben nicht verblindet Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen (kein p angegeben); tendenziell mehr Frauen, höhere Bildung und mehr NYHA II in Interventionsgruppe Drop-out beschrieben; Anzahl der analysierten Patienten nicht im Flow Diagramm nachvollziehbar (im Text: 38</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> Inhalte: disease and treatment knowledge, self-management behaviors, medication, promotion of physical activity, illness related problems in everyday life, emotional distress and coping strategies 		persons had to be excluded (e.g., withdrew consent, did not complete the questionnaire at baseline) Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben
Glatz J. Patientenschulung bei Herzinsuffizienz verbessert krankheitsbezogenes Wissen und Verhalten während kardiologischer Rehabilitation. Rehabilitation (Stuttg) 2014; 53(3):155–60.	RCT Intervention: Schulungsprogramm (modulares Curriculum) zusätzlich zu üblichen Reha-Inhalten, außerdem nach 3 Mon. Erinnerungs-Anruf Population: HFrEF, NYHA I-III; n=205 Endpunkt: Wissen (eigener Fragebogen); LVEF, NYHA-Klasse, 6MWT Follow-up: 6 Monate Ort und Zeit: 2009-2010, 2 Rehakliniken (Teltow, Heidelberg) Details Schulungen: Kleingruppen, multidisziplinär durch Physiotherapeuten, Ernährungsberaterinnen, Psychologen und Ärzte, 6 Module mit je 1 Stunde Dauer	mittleres Alter 54 Jahre, 85% männlich, KHK 49%, dilatative KMP 30% Ergebnisse: Wissen über Herzinsuffizienz nach 6 Monaten sig. verbessert: richtige Antworten 82% (Intervention) vs. 73% (Kontrolle); p<0,001 (Cohens d 0,83=großer Effekt) Medikamenteneinnahme (nur sig. Ergebnisse aufgeführt): ACEi/ARB sig. verbessert nach 6 Mon. (p=0,013, Cohens d 0,47 = moderater Effekt) Dokumentation von Puls, Blutdruck und Gewicht): nach 6 Mon. sig. besser mit Intervention, Effekt moderat Hospitalisierungen (nur numerisch erfasst): n=9 (Intervention) vs. n=13 (Kontrolle)	OCEBM: 2 (RCT)Cluster-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben nicht verblindet Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen (kein p<0,05) Drop-out beschrieben Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (bzw. Verweis auf andere Publikation: Muschalla 2011) streng genommen Mischintervention (Erinnerungsanruf)

Körperliche Aktivität

Literatur von den Autoren selektiv eingebracht

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Kraigher-Krainer, Elisabeth; Lyass, Asya; Massaro, Joseph M.; Lee, Douglas S.; Ho, Jennifer E.; Levy, Daniel et al. (2013): Association of physical activity	Datenset aus Framingham-Studie, n=1142 Population: „elderly“; HFrEF, HFpEF Ausschluss: MI, Herzinsuffizienz ->Primärprävention Kategorien für körperliche Aktivität (PAI-Score): Anzahl Stunden/Tag und Aktivitätslevel	mean age: 76 Jahre follow-up: 10 Jahre 250/1142 entwickelten HI: 108 HFpEF, 106 HFrEF, 36 ?EF Adjustierung für Alter und Geschlecht: im Vergleich zu niedrigstem Aktivitätsniveau	OCEBM 3 (Kohortenstudie, prognostisch) + Fragebogen für Einteilung körperlicher Aktivität validiert; ausführliche Darstellung im Suppl.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly. The Framingham Heart Study. In: Eur J Heart Fail 15 (7), S. 742–746. DOI: 10.1093/eurjhf/hft025.		mittlere bis höchste Aktivität: RR 15-56% (sowohl HFrEF als auch HFpEF) Multivariate Analyse: Assoziation für HI insgesamt und HFpEF bleibt, für HFrEF abgeschwächt	keine Aussage für Patienten mit manifester Herzinsuffizienz
Hegde, Sheila M.; Claggett, Brian; Shah, Amil M.; Lewis, Eldrin F.; Anand, Inder; Shah, Sanjiv J. et al. (2017): Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). In: Circulation 136 (11), S. 982–992. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028002.	Post-hoc-Analyse der TOPCAT-RCT (Spironolacton) nur nord- und südamerikanische Kohorte, n=1751 Population: HFpEF, LVEF >= 45% Endpunkte: composite heart failure [HF] hospitalization + CV mortality + aborted cardiac arrest; Einzelkomponenten, all-cause mortality (Details siehe TOPCAT-Studie) Kategorien für körperliche Aktivität nach AHA: Art, Häufigkeit und Intensität „ideal“ ≥150 min/Woche moderate Aktivität oder >= 75 min/Woche starke Aktivität „intermediate“ 1-149 min/Woche moderate Aktivität oder 1-74 min starke Aktivität „poor“ 0	Baseline self-reportet physical activity (PA): 11% ideal, 14% intermediate, 75% poor Subjects with ideal PA were less likely to have diabetes mellitus, chronic kidney disease, and history of prior HF hospitalization and demonstrated lower BMI, resting heart rate, hemoglobin, and creatinine follow-up median 2.4 years Korrelationen (multivariate Analyse, adjustiert für diverse Confounder): Bezug: ideale körperliche Aktivität primärer Komposit-Endpunkt: poor PA: HR 2.05; 95% CI, 1.28-3.28; intermediate PA: HR 1.95; CI, 1.15-3.33 HF hospitalization: poor PA: HR 1.93; CI, 1.16-3.22; intermediate PA: HR 1.84; CI, 1.02-3.31 CV mortality: poor PA: HR 4.36; CI, 1.37-13.83; intermediate PA: HR 4.05; CI 1.17-14.04 all-cause mortality: poor PA:HR 2.95; CI, 1.44-6.02 intermediate PA: HR 2.05; CI 0.90, 4.67 Effekt auf Komposit-Endpunkt abgeschwächt bei zusätzlicher Adjustierung nach NYHA class, DM, SBP, BMI, heart rate); aber dennoch signifikant	OCEBM 3 (Kohorte aus RCT; prognostisch, post-hoc) + Confounder in multivariater Analyse berücksichtigt: age, sex, race, treatment group, enrollment strata, previous myocardial infarction (MI), previous HF hospitalization, previous cerebrovascular accident (CVA), LVEF, smoking status, alcohol use, creatinine, hemoglobin, beta-blocker use + Effekt bleibt, wenn auch abgeschwächt, bei zusätzlicher Adjustierung - keine validierte Einteilung für körperliche Aktivität
Doukky, Rami; Mangla, Ashvarya; Ibrahim, Zeina; Poulin, Marie-France; Avery, Elizabeth; Collado, Fareed M. et al. (2016): Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients With Heart Failure. In: Am J Cardiol 117 (7), S. 1135–1143. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.060.	Post-hoc-Analyse der HART-Studie (Selbstmanagementberatung vs. Schulung) n gesamt =902; n inaktiv =196; n matching =342 Population: NYHA II/III Endpunkte: Mortalität, CV-Mortalität, HI-Hospitalisationen Kategorien für körperliche Aktivität: inactive (0 min/week) and active (≥ 1 min/week) moderate Aktivität (1–89 min/week)	follow-up: 36 Monate Inaktivität: all-cause death: HR, 2.01; CI, 1.47 – 3.00; P < 0.001 cardiac death: HR, 2.01; CI, 1.28 – 3.17; P = 0.002 HF hospitalization: n.s.P = 0.548 Moderate Aktivität: all-cause death: P = 0.003 cardiac death: P = 0.050 HF hospitalization: n.s.P = 0.548	OCEBM 3 (Kohorte aus RCT; prognostisch, post-hoc) ++ propensity score matching (34 baseline covariates) - keine validierte Einteilung für körperliche Aktivität

Trainingsprogramme

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Giuliano C. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure - A meta-analysis. Int J Cardiol 2017; 227:413–23.	syst. Review und Metaanalyse, CCT/RCT Suchzeitraum: bis Juli 2016 Population: HI Einschluss: LVEF <= 40% Interventionen: „resistance training as a standalone therapy“: Krafttraining ohne Ausdauer-Komponente (nicht-aerob) Vergleichsgruppen: kein Training Endpunkte: 6MWD, VO ₂ , QoL (MLHFQ), Muskelstärke Body of Evidence: 10 RCT, n=240 Follow-up 8-24 Wochen	Baseline-Charakteristika: Alter 48-76, LVEF 18-37% Ergebnisse (Auswahl) VO ₂ peak (9 Studien, n=224): MD + 2.71 ml/kg/min; (1.96, 3.45) 6MWD (4 Studien, n=57): MD 59.26 m (36.75, 18.78) Lebensqualität (3 Studien, n=70): MD -5.71; (-9.85, -1.56) (grenzwertig klinisch relevant) “authors conclusion“: <i>Resistance training as a single intervention can increase muscle strength, aerobic capacity and QoL in patients with CHF and may offer an alternative approach, particularly for those unable to participate in aerobic training.</i>	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-n-n-y-y-n-y-y-n 6/11 teils nur sehr wenige Patienten in Metaanalyse kleine Population, Einzelstudien mit sehr wenigen Teilnehmern
Jewiss D. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2016; 221:674–81.	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: 1985 bis Mai 2016 Population: HI Einschluss: HFrEF Interventionen: Krafttraining oder Kraft-Ausdauer-Training Vergleichsgruppen: kein oder anderes Training Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit (VO _{2max}), QoL (MLHFQ), 6MWD Body of Evidence: 27 Studien (n=2321)	Training: Dauer 6-26 Wochen, 2-5x/Woche, 30-90 min; Intensität 60-80% Wiederholungsmaximum Ergebnisse (Auswahl): Mortalität (9 Studien) n.s. Hospitalisierung (8 Studien) n.s. Peak VO ₂ (10 Studien) Combined aerobic and resistance exercise (CAR) vs. control (10 Studien): MD of 1.43 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (95% CI 0.63, 2.23, p = 0.0004; I ₂ =79%) Resistance exercise (RG) vs. control (4 Studien): MD 3.99 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (95% CI 1.47, 6.51, p = 0.002; I ₂ =91%) Combined aerobic and resistance (CAR) vs. aerobic (6 Studien): n.s. Lebensqualität (8 Studien): aerobic and resistance exercise (CAR) vs. control: MD -8.31 (95% CI -14.3, -2.33, p = 0.006, I ₂ =72%) 6MWD: Combined aerobic and resistance exercise (CAR) vs. control (7 Studien): MD 13.49 m (95% CI 1.13, 25.84, p=0.03; I ₂ =82%) Resistance exercise (RG) vs. control (2 Studien) MD 41.77 m (95% CI 21.90, 61.64, p < 0.0001, I ₂ =29%) authors conclusion: <i>We were unable to find sufficient evidence for benefits in mortality, hospitalization, resting blood pressure and Left ventricular fraction, which were all unchanged with resistance or combined aerobic</i>	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y*-n-y*-ca-y-n-y-y*-n 7/11 *Verweis auf Appendices; Angaben nicht verifizierbar, da Supplement nicht verfügbar - Charakteristika der Einzelstudien (z. B Samplegröße, Patientencharakteristika) nicht nachvollziehbar (keine Tabelle in Publikation, Supplement nicht verfügbar) - sehr hohe Heterogenität - keine Aussage zu Dauer des Follow-ups (entspricht vermutlich Dauer des Training)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<i>and resistance training. Resistance only or combined training improves peak VO2, quality of life and walking performance in heart failure patients.</i>	
Ostman C. The Effect of Exercise Training Intensity on Quality of Life in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cardiology</i> 2017; 136(2):79–89.	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: 1985-Feb 2016 Population: Herzinsuffizienz Einschluss: HFref Interventionen: Training Vergleichsgruppen: kein Training Endpunkte: QoL (MLHFQ) Body of Evidence: 25 Studien, n=2385 Intensität eingeteilt in hoch, dynamisch, moderat und niedrig; Klassifizierung anhand „percentage of heart rate maximum, heart rate reserve, peak oxygen uptake and Borg scale score“ (nicht genauer spezifiziert)	- Art des Training: Ausdauer 18, 3x Kraft, 4x Kraft+Ausdauer - Intensität: 3 Studien: hoch, 15 dynamisch, 6 moderat, 2 n.a. - Dauer: 4-52 Wochen, 1-5x wöchentlich, 25-105 min/Session; 60-200 min/Woche Effektivität insgesamt: total MLWHF (22 Studien): MD -8.24, 95% CI -11.55 to -4.92, p < 0.00001 physical MLWHF (7 Studien): MD -2.89, 95% CI -4.27 to -1.50, p < 0.00001 emotional MLWHF (7 Studien): MD -0.90, 95% CI -1.61 to -0.19, p = 0.01 Effektivität nach Intensität (MLWHF gesamt): hoch (2 Studien): MD -13.74 (-21.34 to -6.14), p = 0.0004 dynamisch (13 Studien): MD -8.56 (-12.77 to -4.35), p < 0.0001 moderat (4 Studien): MD -3.53 (-8.11 to 1.05), p = 0.13 n.s. Art des Trainings: nur Ausdauer (11 Studien): MD -3.87 (-6.97 to -0.78), p = 0.01 nur Kraft (3 Studien): MD -11.35 (-26.1 to 3.39), p = 0.13 n.s. kombiniert (9 Studien): MD -9.82 (-15.71 to -3.92), p = 0.001 andere Fragebögen (z. B. SF-36): meist keine sig. Änderungen Sicherheit nicht berichtet authors conclusion: <i>Our data suggest that aerobic or combined aerobic and resistance programs at vigorous to high intensity may offer the greatest improvements in health-related quality of life in heart failure patients; however, any exercise training should not be implemented in unstable patients due to the risk of adverse health events.</i>	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-y-y-y-y-y-n 9/11 (für methodische Bewertung s. auch zugehörige Supplements + expliziter Verweis auf möglichen Publication Bias: „wenig überzeugendere Studien eher nicht publiziert“ - kein direkter Vergleich der Trainingsintensität und Art des Trainings, sondern Quervergleiche der Effektivität im Vergleich zu kein Training - keine Angabe der Follow-up-Dauer (entspricht vermutlich Dauer des Trainings)
Zwisler A-D. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> 2016; 221:963–9.	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: bis Dez 2015 Population: HI Einschluss: HFref und HFpEF Interventionen: Training zu Hause Vergleichsgruppen: kein Training oder externes Training (4 Studien) Endpunkte: Belastungsfähigkeit (VO _{2max}), QoL (MLHFQ), Mortalität, Hospitalisierungen, Adhärenz	vorwiegend HFref, nur 1 Studien zu HFpEF; vorwiegend NYHA II/III; mittleres Alter 44,5-70 Jahre; 81% männlich Ergebnisse (Auswahl): VO _{2max} Heim-Training vs. Kontrolle: MD: 1.6 ml/kg/min, 95% CI: 0.8 to 2.4, I2: 51% Heim-Training vs. externes Training (3 Studien): keine sig. Unterschiede Lebensqualität (13 Studien) Heim-Training vs. Kontrolle: MD: -3.2, 95% CI: -7.5 to 1.0, I2: 34% (n.s.)	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-n-y*-y*-y*-y-y-ca 8/11 *Verweis auf Appendices; Angaben nicht verifizierbar, da Supplement nicht verfügbar

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>Body of Evidence: 19 Studien (n=995 für Vergleich vs. usual care, n=295 für Vergleich home- vs. centre-based) Follow up median 3 Monate (8 Wochen bis 12 Monate)</p>	<p>Hospitalisierungen (4 Studien): kein sig. Unterschied zw. Training und Kontrolle Mortalität: keine Metaanalyse aufgrund kleiner Fallzahl authors conclusion: <i>we found that home-based CR improves the short-term exercise capacity and health-related quality of life of HF patients compared to usual care. Head-to-head trials show that the magnitude of outcome improvements were similar to centre-based CR. Home-based CR appears safe with no evidence of increased risk of hospitalisation or death. These findings support the provision of home-based CR as an evidence-based alternative to the traditional model of centre-based programmes for HF.</i></p>	<p>+ Suche aus Cochrane-Reviews (Taylor 2014, Taylor 2015) übernommen, Ergebnisse auch, dann Update-Recherche - eingeschlossene Studien heterogen (Alter, LVEF, Intervention, Dauer) - Einzelstudien klein (median n=55)</p>
<p>Cornelis J. Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> 2016; 221:867–76.</p>	<p>syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: bis Okt 2015 Population: HI Einschluss: HFREF und HFpEF Interventionen: Training Vergleichsgruppen: anderes Training Endpunkte: Belastungsfähigkeit (VO_{2max}), QoL (MLHFQ) Body of Evidence: 20 Studien (n=811) Trainings kategorisiert: "interval training (IT1) versus combined interval and strength training (IT1S)" (5 Studien, n=156)"continuous training (CT1) versus combined continuous and strength training (CT1S)", (3 Studien, n=130)"interval training (IT2) versus continuous training (CT2)" (11 Studien, n=501)"continuous training (CT3) versus strength training (1 Studie, n=24)</p>	<p>Baseline-Charakteristika: 82,9% männlich; Alter 45,7-76,5 Jahre, MBI 24,1-30,4LVEF 23-41,7%; ischämische Ätiologie 20-100% Trainingsdauer: 3-24 Wochen, 2-6x/Woche Ergebnisse (Auswahl) peak VO₂ (12 Studien) n.s. für jegliche Vergleiche zwischen Trainingsarten Lebensqualität: continuous training (CT1) versus combined continuous and strength training (CT1S) (2 Studien): WMD 10.86 (95%CI: 5.25 to 16.48; P<0.001; I²=0,0) keine weiteren sig. Ergebnisse authors conclusion: <i>it is not possible to state which training modality is outstanding to apply in patients with HF. There is some evidence to support that interval training is more effective to improve LVEF and LVEDD. Regarding CPET parameters and QOL however, it is not clear which training modality is the best. The fact that patients with HF are actively involved in any kind of exercise training program seems sufficient to improve the prognosis, QOL and anatomic function.</i></p>	<p>OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-n-y-y-y-n 8/11 -sehr kleine Studien, sehr heterogen bezüglich Patienten und Interventionen; Metaanalyse mit sehr geringen Fallzahlen - keine Angabe zu Follow-up (entspricht vermutlich Dauer des Trainings)</p>
<p>Chan E. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. <i>Monaldi Arch Chest Dis</i> 2016; 86(1-2):759.</p>	<p>syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: bis Sept 2015 Population: HI Einschluss: HFpEF Interventionen: Training (allein oder als Bestandteil eines Programms) Vergleichsgruppen: kein Training Endpunkte: peak VO₂, Herzfrequenz, 6MWT, Echoparameter, QoL (MLHFQ, SF-36), AE, Mortalität, Hospitalisierungen Body of Evidence: 8 Studien, n=317</p>	<p>Trainingscharakteristika: Dauer 6-26 Wochen, 2-5x/Woche; teils Walking, teils Fahrrad, 1x Elektrostimulation, 1x Atemmuskelttraining Ergebnisse (Auswahl): Mortalität und Hospitalisierungen nicht berichtet VO₂: MD 2.08 mL kg⁻¹min⁻¹ (95% C.I. 1.51 to 2.65), p<0.00001 Lebensqualität: MLHFQ (7 Studien, n=275): MD -6.77 units (95% C.I. -9.70 to -3.84, p<0.00001) SF-36 (3 Studien, n=166): MD +11.38 units (95% C.I. 5.28 to 17.48, p=0.0003) 6MWT (5 Studien, n=202): MD of +32.1 metres (95% C.I. 17.20 to 47.05, p<0.0001; I²=83%)</p>	<p>OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-n-n-y-y-y-y-n 7/11 - Interventionen sehr heterogen in Art, Dauer und Intensität - Einzelstudien sehr klein (25-98 Patienten)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Alves (2011) , Edelmann (2011) , Fu (2015) , Gary (2004) , Karavidas (2013) , Kitzmann (2013) , Palau (2013) , Smart (2012)	AEs: keine Analyse möglich, kein Todesfall (3222 Patienten-Trainingsstunden), 1 Hospitalisierung im Zus.hang mit Training	- Follow-up nicht berichtet (entspricht vermutlich Dauer des Trainings)
Dieberg G. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. J Appl Physiol (1985) 2015; 119(6):726–33.	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: 1985 bis Okt 2014 Population: HI Einschluss: HFpEF Interventionen: Training Vergleichsgruppen: kein Training Endpunkte: peak VO2, Herzfrequenz, 6MWT, Echoparameter, QoL (MLHFQ, SF-36), AE Body of Evidence: 7 Studien, n=258 Alves (2011) , Edelmann (2011) , Gary (2004) , Karavidas (2013) , Kitzmann (2013) , Palau (2013) , Smart (2012)	Trainingsdauer 6-26 Wochen, 2-5x/Woche; Walking, Radfahren, Elektrostimulation, Atemmuskeltraining VO2 (4 Studien): MD +2.13 ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ [95% CI 1.54 to 2.71), P < 0.00001 6MWD (5 Studien): MD +32.1 m (95% CI 17.20 to 47.05, P< 0.0001) Lebensqualität: MLHFQ (6 Studien): MD - 6.50 (95% CI -9.47 to -3.53, P < 0.0001) SF-36, physical dimension (2 Studien): MD 15.6 (95% CI 7.35 to 23.8, P = 0.0002) AEs: keine Metaanalyse möglich, kein Todesfall (3744 Patienten-Trainingsstunden), 1 Hospitalisierung im Zus.hang mit Training, 5 kardiale Events (je 0 in Kontrollgruppe)	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-n-n-y-y-y-y-n 7/11 - Interventionen sehr heterogen in Art, Dauer und Intensität - Einzelstudien sehr klein - ggf. Publication bias (Negativ-Studien nicht veröffentlicht) - Follow-up nicht berichtet (entspricht vermutlich Dauer des Trainings)
Pandey A. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail 2015; 8(1):33–40.	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: 1985 bis Okt 2014 Population: HI Einschluss: HFpEF, LVEF >= 45% Interventionen: Training Vergleichsgruppen: kein Training Endpunkte: peak VO2, Herzfrequenz, Echoparameter, QoL (MLHFQ, SF-36) Body of Evidence: 6 Studien, n=276 Alves (2011) , Edelmann (2011) , Gary (2004) , Kitzman (2010) , Kitzmann (2013) , Smart (2012)	Trainingsdauer/Follow-up 12-24 Wochen VO2 (4 Studien): WMD 2.72 (95% CI, 1.79–3.65); P=0.0001 Lebensqualität: MLHFQ (5 Studien): WMD -3.97 (95% CI, -7.21 to -0.72); P=0.02 nicht im Bereich klinischer Relevanz (bei Schwellenwert für MLHFQ ≥ 5) authors conclusion: <i>the findings from our study suggest that exercise training in patients with HFPEF improves CRF and quality of life without a significant change in LV diastolic function. Additional studies among patients with HFPEF with well-characterized phenotype that have longer followup duration, use more efficient and less resource intense exercise training protocols, and assess relevant clinical end points are needed to determine whether exercise training can be used as an effective management strategy for these patients in the real world.</i>	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-n-y-y-y-y-y-n 8/11 - Interventionen sehr heterogen in Art, Dauer und Intensität - Einzelstudien sehr klein kurzes Follow-up
Tu R-H. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: bis August 2013 Population: HI Einschluss: HFREF und HFpEF Interventionen: Training (auch als Komponente eines umfassenden Programms) Vergleichsgruppen: kein Training	mittleres Alter 54-81 Jahre; vorwiegend HFREF Art des Trainings: walking, bicycle, treadmill, games, jogging, calisthenics, Tai Chi Chuan, Krafttraining Dauer und Intensität: 2-7/Woche, 20-60 min, 6 Wochen bis 1,5 Jahre teils klinikbasiert, teils ambulant Ergebnisse (Depression; 16 Studien, n=3266) SMD -0.38 (95% CI -0.55 to -0.21), P <0.00001 (I ² =54%)	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR ca-y-y-y-n-y-y-y-y-n 8/11

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Heart Fail 2014; 16(7):749–57.	Endpunkte: Depressive Symptome (13 verschiedene Instrumente, z. B. HADS u.v.a.) Body of Evidence: 19 Studien (n=3447)	Subgruppenanalyse: Effekte bei jüngeren (<65 J.) und älteren (>65 J.) Patienten konsistent	- sehr viele unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der depressiven Symptome - für Metaanalyse aufgrund der unterschiedlichen Skalen SMD genutzt -> klinische Relevanz des Effekts (Cohen's d): 0,2 klein, 0,5 moderat, 0,8 groß
Taylor RS. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2014(4):CD003331.	syst. Review und Metaanalyse, RCT Suchzeitraum: bis Feb 2013 Population: HI Einschluss: Follow-up min. 6 Monate Interventionen: Training allein oder in Kombination mit anderen Interventionen Vergleichsgruppen: kein Training Endpunkte: Mortalität, Hospitalisationen, QoL (MLHFQ) Body of Evidence: 33 Studien, n=4740 (größtes Datenset bislang)	vorwiegend HFREF, vorwiegend NYHA II/III; mittleres Alter 51-81 Jahre, männlich 87% vorwiegend kleine Studien (n<100), außer HF-Action (n=2331) Follow-up: 6 Monate bis 10 Jahre (davon 6x 12 Monate) Ergebnisse: Mortalität 6-12 Months (22 Studien, n=1871) RR 0.93 (0.69 to 1.27) [ohne HF-Action] Mortalität >12 Months (6 Studien, n=2845) RR 0.88 (0.75 to 1.02) [davon n=2330 HF-Action; Wichtung 70,35%] Hospitalisations Follow-up <=12 months (15 Studien, n=1328): RR 0.75 (0.62 to 0.92); ARR 5,68%; NNT 18 [ohne HF-Action] Hospitalisations Follow-up: >12 months (5 Studien, n=2722) RR 0.92 (0.66 to 1.29) [ohne HF-Action] HF-Hosp. (12 Studien, n=1036) RR 0.61 (0.46 to 0.8); ARR 7,1%, NNT 15 [davon HF-Action n=2330, Wichtung 41,9%] Lebensqualität: MLWHF bis 12 Monate (13 Studien, n=1270): MD -5.83 [-9.21, -2.44] Sicherheit: keine Hinweise auf erhöhtes Mortalitätsrisiko authors conclusion: <i>exercise-based rehabilitation does not increase or decrease the risk of all-cause mortality in the short term (up to 12-months' follow-up) reduces the risk of hospital admissions and confers important improvements in health-related quality of life may reduce mortality in the longer term</i>	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11 + Sensitivitätsanalysen (Meta-regression): Ergebnisse konsistent für verschiedene Patientengruppen (Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse) + nur Einschluss ab Follow-up ≥ 6 Monate - teilweise unveröffentlichte Langzeit-Follow-up-Daten von Studienautoren zusätzlich eingeholt - Ergebnisse >12 Monate stark von HF-Action getriggert
Ellingsen O. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circulation 2017; 135(9):839–49.	RCT: SMARTEX Heart Failure Study Ort: multinational (Europa), darunter Herzzentrum Leipzig Zeitraum: Juni 2009-Juli 2014 n=261 Einschluss: LVEF ≤ 35%; NYHA II/III Intervention: high-intensity interval training (HIIT) vs. moderate continuous training (MCT) vs. regular exercise (RRE) Follow-up: 12 Wochen, 52 Wochen	Alter median 60 Jahre, 19% Frauen LVEDD-Änderung: nicht sig. zwischen HIIT und MCT; nicht sig. zwischen MCT und RRE, knapp sig. besser unter HIIT im Vergleich zu MCT: -2.8 mm (-5.2 to -0.4 mm); P=0.02 -> klin. Relevanz? Lebensqualität: keine statistisch sig. Unterschiede Sicherheit: keine statistisch sig. Unterschiede, aber Trend zu mehr SAEs (vor allem CV-Hospitalisierungen) unter HIIT nach 52 Wochen (p=0,1)	OCEBM: 2 (RCT) Randomisierung Allocation concealment beschrieben - ja (vorab publiziert) Details der Verblindung beschrieben - ja (vorab publiziert)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>Primärer Endpunkt: LVEDD-Änderungen sekundäre Endpunkte: u. a. Lebensqualität nach KCCQ, HADS u. a. (PRO)</p>	<p>Problem ggf. mangelnde Adhärenz authors conclusion: <i>HIIT was not superior to MCT in changing left ventricular remodeling or aerobic capacity, and its feasibility remains unresolved in patients with heart failure.</i></p>	<p>Patientencharakteristika beschrieben - ja nur teils ausbalanciert zwischen den Gruppen (nicht z. B. Vorhofflimmern, ICD, Digoxin), keine Angabe von p-Wert Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm - ja Statistische Methoden beschrieben - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben - ja (Trainingsprotokolle, Fragebögen) ITT-Analyse: nein (12 Wochen n=215, 52 Wochen n=202) Interessenkonflikte beschrieben Sponsoring: öffentliche Institutionen (diverse)</p>
<p>Nolte K. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: The Ex-DHF-P trial. Eur J Prev Cardiol 2015; 22(5):582–93.</p>	<p>RCT: Ex-DHF-P (Pilotstudie) - Detailergebnisse (Lebensqualität) Ort: multicenter Deutschland (Göttingen, Berlin, München) + Österreich (Graz) Zeitraum: 2007 n=64 Einschluss: HfPEF (LVEF >= 50%), NYHA II/III Intervention: Training (n=44; 2x wöchentlich Fahrrad, steigende Intensität und Dauer; individuell angepasst) vs. Standardversorgung (n=20) Follow-up: 3 Monate Primärer Endpunkt: Lebensqualität (SF-36, MLWHFQ, PHQ-9)</p>	<p>Alter 65 ± 7 Jahre, 56% Frauen Ergebnisse: SF-36: im Vergleich zu Baseline viele sig. Verbesserung; im Vergleich zu Standardversorgung sig. Verbesserungen in einigen Parametern (z. B. Körperliche Funktionsfähigkeit +15, Physical component score) MLWHFQ: physical limitation scale sig. verbessert im Vergleich zu Baseline: -5 (-7 bis -3; p<0,001); grenzwertig sig. verbessert im Vergleich zu Standardversorgung: -3 (-5 bis 0) (p=0,04) PHQ-9: sig. verbessert im Vergleich zu Baseline: -2 (-3 bis -1; p=0,004); nicht sig. Unterschiede zu Standardversorgung</p>	<p>OCEBM: 2 (RCT) Randomisierung, Allocation concealment nicht beschrieben, Details der Verblindung beschrieben - „technical staff“ + investigator (Trainer und Patienten nicht) Patientencharakteristika beschrieben (teils Text, teils Tabelle), Gruppen ausbalanciert (kein p≤0,05) Drop-out beschrieben (Consort diagramm in Edlmann 2011) Statistische Methoden beschrieben - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben - ja (Trainingsprogramm, Fragebögen)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			zu Methodik und Baseline-Daten siehe auch Edelmann, JACC 2011

Ernährung

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
Castro-Gutierrez V. Is fluid restriction needed in heart failure? Medwave 2017;17(Suppl1):e6817.	<p>“Quick evidence review”: Meta-Review mit Meta-Analyse Suchzeitraum: nicht angegeben (vor Januar 2017) Population: chronische und dekompensierte Herzinsuffizienz Interventionen: Flüssigkeitsrestriktion auf 1 oder 1,5 Liter/Tag), teils kombiniert mit Salzrestriktion Kontrolle: Standardbehandlung Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen, Durst, i.v. Diuretika Bedarf, Laborparameter Body of Evidence: 5 systematische Reviews (Waldreus 2013, Allida 2014, Li 2015, DeVecchis 2016, Abshire 2015) mit insgesamt 11 Primärstudien, davon 7 RCT; davon 4 in Metaanalyse: Holst 2008, Albert 2013 (SALT-HF), Paterna 2008; Philipson 2013,</p>	<p>Flüssigkeitsrestriktion zwischen 1 und 1,5 l/Tag Salzrestriktion (3 Studien) zwischen 5 g (7,5g) Tag Metaanalyse: 4 RCT (n=678) (inkl. Paterna 2008) Mortalität: RR 0,67 (0,39-1,15) (GRADE: low), n.s. Hospitalisierungen: RR 0,58 (0,47-0,70) (GRADE: moderat), NNT=10 Durst: MD 4,5 vs. MD 4,84 (GRADE: very low) authors conclusion: <i>Fluid restriction probably decreases hospital readmission in chronic heart failure and might decrease mortality. It is not clear whether fluid restriction increases thirst ...</i> Ergebnisse vermutlich stark getriggert durch größte Studie: Paterna 2008 (n=410)</p>	<p>AMSTAR nicht anwendbar (Meta-Review) Methodik: http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Perspectivas/Editorial/5997 in Metaanalyse gleiche Studien wie Li 2015, aber abweichende Ergebnisse - keine Forest plots erhältlich (mangelnde Nachvollziehbarkeit der Gewichtung der Studien)</p>
Castro-Gutierrez V. Should sodium intake be restricted in chronic heart failure? Medwave 2016;16(Suppl5):e6696.	<p>“Quick evidence review”: Meta-Review mit Meta-Analyse Suchzeitraum: nicht angegeben (vor Dezember 2016) Population: LVEF <= 35/40% (1x 22,5%); NYHA II-IV Interventionen: Salzrestriktion teils in Kombination mit Furosemid, Schulung, Diät, Flüssigkeitsrestriktion Vergleichsgruppen: keine oder unterschiedlich strenge Salzrestriktion, Salzrestriktion mit und ohne Schulung, Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen, Durst, i.v. Diuretika Bedarf, Laborparameter Body of Evidence: 3 systematische Reviews (Abshire 2015, Ontario Health 2015, DiNicolantonio 2012) mit insgesamt 13 Primärstudien, davon 10 RCT (Paterna 2008, 2009, Parnello 2009, Dunbar 2013, Arcand 2005, Philipson 2010, Welsh 2013, Colin-Ramirez 2015, Donner 2012, Philipson 2013); davon 3 in Metaanalyse: Dunbar 2013, Arcand 2005, Philipson 2010</p>	<p>Salzrestriktion: zwischen 1,5 g und 5g/Tag Metaanalyse (3 RCT: Dunbar 2013, Arcand 2005, Philipson 2010): Mortalität (n=775): RR 2,61 (1,57-4,33) erhöht bei Salzrestriktion! (GRADE low), NNH 10 Hospitalisierungen (n=578): RR 3,64 (2,58-5,15) erhöht bei Salzrestriktion! (GRADE low), NNH 3+L20 authors conclusion: <i>Sodium restriction might increase mortality and the risk of hospital admission in chronic heart failure, but the certainty of the evidence is low. The main guidelines widely recommend sodium restriction, and do not address the evidence suggesting it might be harmful.</i></p>	<p>AMSTAR nicht anwendbar (Meta-Review) sehr heterogene Interventionen und sehr heterogene Vergleichsgruppen Methodik: http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Perspectivas/Editorial/5997 - keine Forest plots erhältlich (mangelnde Nachvollziehbarkeit der Gewichtung der Studien)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	methodische Qualität
Li Y. Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Int Heart J</i> 2015;56(2):192-5.	Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: nicht angegeben, vor Sept. 2014 Population: HI (akut+chronisch) Interventionen: Flüssigkeitsrestriktion, teils auch Salzrestriktion; bei akuter HI + i.v. Diuretika Vergleichsgruppen: liberale vs. restriktive Flüssigkeitsaufnahme Follow-up: 2 Wochen bis 8 Monate Outcomes: HI-Hospitalisierung, Mortalität, Durst u.a. Body of Evidence: 6 RCT: Akute HI: Travers 2006, Aliti 2013 (=Graziella 2013); Chronische HI: Holst 2008, Albert 2012 (SALT-HF); Paterna 2008, Philipson 2013	Flüssigkeitsrestriktion: zwischen 0,8 und 1,5 l/Tag Gesamtgruppe (5 Studien, n=749; inkl. Paterna 2008): ->keine sig. Unterschiede bei allen Endpunkten: - Hospitalisierung, mit vs. ohne Flüssigkeitsrestriktion: 4,3% vs. 2,6%; RR 1.32 (95% CI: 0.86-2.01; P = 0.2; I ² =44%) n.s. - Mortalität: 8,5% vs. 5,6%; RR 1.50 (95% CI: 0.87-2.57; P=0.14; I ² =0%); n.s. - Durst (4 Studien, n=359): WMD -0,7 (95% CI -2,58-1,17, P=0,46; I ² =90%) Sensitivitätsanalyse (ohne Paterna 2008): Unterschiede noch geringer Studien mit stabiler HI (4 Studien, n=678, inkl. Paterna 2008): -> sig. Verschlechterungen durch Flüssigkeitsrestriktion - Hospitalisierungen: RR = 1.74 (95% CI: 1.43-2.11; P < 0.00001; I ² = 0%) - Mortalität: RR = 1.50 (95% CI: 0.87-2.57; P = 0.14; I ² = 0%) Sensitivitätsanalyse ohne Paterna 2008 (n=268): ->keine sig. Unterschiede: Hospitalisierung RR = 1.19; 95% CI: 0.7-2; P = 0.52; I ² = 0%) - Mortalität RR = 1; 95% CI: 0.31-3.26; P = 1; I ² = 0%) authors conclusion: <i>While fluid restriction is recommended by current guidelines for the treatment of patients with heart failure, results of this systematic review and meta-analysis suggest this therapy has no benefit in patients with heart failure. However, the studies to date are limited by heterogeneity and small sample sizes.</i>	AMSTAR ca-y-(y)-n-n-y-y-y-y-n 7/11 + getrennte Auswertung stabile/dekompensierte HI + Sensitivitätsanalyse (ohne große Studie Paterna 2008) -RoB in Review nur insgesamt, nicht für Einzelstudien in Forest plots falsches Studienkürzel (Graziella 2013 anstelle Aliti 2013 - Vor -/ Nachname verwechsel) Ergebnisse Metaanalyse der Studien mit stabiler HI: sig. schlechteres Ergebnis für Flüssigkeitsrestriktion (siehe auch exakt gleiche Metaanalyse von Castro-Gutierrez 2017 mit gegensätzlichen Ergebnissen)
Health Quality Ontario (HQO). Sodium restriction in heart failure: a rapid review (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2015;(4).	Rapid Review von RCT und Beobachtungsstudien, keine Metaanalyse Suchzeitraum: Januar 2003-April 2014 Endpunkte: Hospitalisierungen/Notfallaufnahmen, Mortalität Follow-up: 30 Tage bis 83 Monate Body of Evidence: 8 Studien (5 RCT, 2 Beob.): Paterna 2008, 2009, 2011, Parrinello 2009, Aliti 2013	Salzrestriktion: zwischen 0,8 und ca. 5 g/Tag (80 mmol Natrium) keine Metaanalyse aufgrund von Studienmängeln authors conclusion: <i>There is conflicting evidence about the effects of restricting sodium in patients with heart failure. More high-quality research is needed in this area.</i>	AMSTAR ca-n-y-n-n-y-y-y-n 5/11 (AMSTAR für Rapid Review nur eingeschränkt anwendbar)

Anmerkung: Die Validität der Studien der Paterna/Parinello-Gruppe, die aufgrund ihrer Sample-Größe einen großen Einfluss auf Metaanalysen hat, wird angezweifelt (Verwendung doppelter Daten). Infolge dessen wurde der Review von DiNicolantonio et al. 2013 zurückgezogen. Im Cochrane-Review (Taylor 2011) wurden nachträglich alle Analysen zu Salzrestriktion bei manifester Herzinsuffizienz gestrichen. (Taylor 2011; Update 2013: *Following doubts raised about the integrity of research from the Paterna group and retraction of a publication by this group (DiNicolantonio J 2013) we have now removed this trial and its data from this review.* DiNicolantonio J 2013: *"This paper was published on-line in Heart on 21 August 2012. It reports a meta-analysis of six earlier papers. 1-6 It has come to our attention that two of these papers contain duplicate data in tables reporting baseline data and treatment effects. 3 4 The matter was considered by BMJ Publishing Ethics Committee. The Committee considered that without sight of the raw data on which the two papers containing the duplicate data were based, their reliability could not be substantiated. Following inquiries, it turns out that the raw data are no longer available having been lost as a result of computer failure."* Health Quality Ontario 2015: *A notice of concern was issued by the Journal of Cardiac Failure because of the possibility of patient duplication in the Parrinello et al and Paterna et al 2008 studies.*

Gewichtsreduktion

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität																								
Oga EA. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. J Obes 2016;2016:9040248.	<p>syst. Review prospektiver und retrospektiver Beobachtungsstudien, keine Metaanalyse</p> <p>Suchzeitraum: 2004-03/2014</p> <p>Population: Herzinsuffizienz</p> <p>Interventionen: keine (prognostische Studien)</p> <p>Vergleichsgruppen: BMI (WHO-Einteilung: untergewichtig, normal, übergewichtig, fettleibig), Bauchumfang, Trizeps-hautfaltenmessung (THF)</p> <p>primärer Endpunkt: Mortalität</p> <p>Body of Evidence : 10 Studien (5 USA, 3 Spanien, Brasilien, Israel); darunter 1 RCT, 9 Kohorten, ca. n=9000</p> <p>Follow-up: zwischen ca. 14 Monaten und ca. 6 Jahren</p>	<p>mittleres Alter: zwischen 53 und 83 Jahren</p> <p>7 Studien: signifikante Ergebnisse für Mortalität für alle BMI > 25 kg/m²; THF > 20 mm; Bauchumfang > 35 inches (Frauen, =89 cm) bzw. >40 (Männer, =102 cm)</p> <p>3 Studien: Signifikanz bei BMI >30; keine Signifikanz bei BMI 25-<30</p> <p>Erklärungsansätze:</p> <p>1.) Übergewicht-> Hypertonie/KHK-> HI --> bei Patienten ohne Übergewicht hat HI oft schwerwiegendere Ursache</p> <p>2.) Übergewichtige mit HI: eher jünger, weniger schwere HI (= bessere Prognose)</p> <p>3.) „kompensatorisches Training“: durch das Bewegen von mehr Masse sind übergewichtige Patienten fitter (insbesondere wenn sie bei HI gemäß Leitlinienempfehlung Sport machen)</p> <p>authors conclusion: <i>There is now increasing consensus that obesity may be associated with a better prognosis in heart failure. There are, however, concerns that these associations seen may be a result of collider bias or an unassessed effect of physical fitness, irrespective of obesity category.</i></p>	<p>1-2 (Syst. Review von Beobachtungsstudien)</p> <p>AMSTAR</p> <p>ca-ca-y-n-n-y-y-na-n-n</p> <p>4/10</p> <p>+ wegen der einheitlicheren Kategorisierung von BMI und HI (NYHA) auf die letzten 10 Jahre beschränkt</p> <p>- Follow-up sehr heterogen</p> <p>- Patientenalter sehr heterogen</p> <p>- Berichtsqualität lückenhaft</p>																								
Sharma A. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2015;115(10):1428-34.	<p>syst. Review und Metaanalyse</p> <p>Suchzeitraum: bis 31.05.2014</p> <p>Population: Herzinsuffizienz</p> <p>Interventionen: keine (prognostische Studien)</p> <p>Vergleichsgruppen: BMI (<20, 20-<25, 25-<30, 30-<35, >=35)</p> <p>Endpunkte: Mortalität, kardiale Mortalität, Hospitalisierungen aufgrund HI</p> <p>Body of Evidence : 6 Studien, n=22807</p> <p>Follow-up 1,5-4,1 Jahre (Mittel 2,85 Jahre)</p>	<p>übergewichtige Patienten eher jünger als normal- (4 Jahre) oder untergewichtige (7 Jahre)</p> <p>BMI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><20</th> <th>20-24.9</th> <th>25-29.9</th> <th>30-34.9</th> <th>35</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total mortality</td> <td>1.27 [1.17-1.37]</td> <td>1</td> <td>0.78 [0.68-0.89]</td> <td>0.79 [0.65-0.97]</td> <td>0.75 [0.57-0.98]</td> </tr> <tr> <td>CV mortality</td> <td>1.20 [1.01-1.43]</td> <td>1</td> <td>0.79 [0.70-0.90]</td> <td>0.82 [0.64-1.05]</td> <td>0.71 [0.50-1.01]</td> </tr> <tr> <td>Hospitalization</td> <td>1.19 [1.09 e 1.30]</td> <td>1</td> <td>0.92 [0.86-0.97]</td> <td>0.99 [0.92-1.07]</td> <td>1.28 [0.88-1.87]</td> </tr> </tbody> </table> <p>authors conclusion: <i>Our results also show that unlike less severe degrees of obesity, which seem to be associated with an obesity paradox, severe obesity is associated with quite poor overall CV outcomes, suggesting that the apparent protective effect of adiposity tends to disappear at more extreme levels of obesity.</i></p>		<20	20-24.9	25-29.9	30-34.9	35	Total mortality	1.27 [1.17-1.37]	1	0.78 [0.68-0.89]	0.79 [0.65-0.97]	0.75 [0.57-0.98]	CV mortality	1.20 [1.01-1.43]	1	0.79 [0.70-0.90]	0.82 [0.64-1.05]	0.71 [0.50-1.01]	Hospitalization	1.19 [1.09 e 1.30]	1	0.92 [0.86-0.97]	0.99 [0.92-1.07]	1.28 [0.88-1.87]	<p>1-2 (Syst. Review von Beobachtungsstudien)</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-y-y-n-n-y-n-n-y-(y)-n</p> <p>6/11</p> <p>- Qualität der einzelnen Studien nicht berichtet</p> <p>- Publikationsbias nur im Protokoll angegeben, aber nicht berichtet</p> <p>+ ausführliche Diskussion der inhaltlichen Limitationen</p>
	<20	20-24.9	25-29.9	30-34.9	35																						
Total mortality	1.27 [1.17-1.37]	1	0.78 [0.68-0.89]	0.79 [0.65-0.97]	0.75 [0.57-0.98]																						
CV mortality	1.20 [1.01-1.43]	1	0.79 [0.70-0.90]	0.82 [0.64-1.05]	0.71 [0.50-1.01]																						
Hospitalization	1.19 [1.09 e 1.30]	1	0.92 [0.86-0.97]	0.99 [0.92-1.07]	1.28 [0.88-1.87]																						

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität																								
Padwal R. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. <i>Int J Obes</i> (Lond) 2014;38(8):1110-4.	<p>Metaanalyse, basierend auf MAGGIC Metaanalyse (Eur Heart J 2012): RCT und Beobachtungsstudien; Individualdatenbasis</p> <p>Suchzeitraum: bis Ende 2008</p> <p>Population: HI</p> <p>Vergleichsgruppen: BMI (<22.5, 22.5–24.9, 25–29.9, 30–34.9, >=35)</p> <p>Endpunkt: Mortalität</p> <p>Body of Evidence : 14 Studien, n=23976</p> <p>Follow-up median 914 (316-1096) Tage</p>	<p>vorwiegend NYHA II/III</p> <p>übergewichtige Patienten eher jünger, häufiger Hypertonie, Diabetes, häufiger Betablocker und Digoxin, sig. höhere LVEF (bei HFrEF)</p> <p>Mortalität:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>gesamt</th> <th>HFrEF</th> <th>HFpEF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><22.5</td> <td>1.29 (1.14, 1.46)</td> <td>1.31 (1.15, 1.50)</td> <td>1.12 (0.80, 1.57)</td> </tr> <tr> <td>22.5–24.9</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>25–29.9</td> <td>0.84 (0.75, 0.93)</td> <td>0.85 (0.76, 0.96)</td> <td>0.74 (0.56, 0.97)</td> </tr> <tr> <td>30–34.9</td> <td>0.64 (0.55, 0.73)</td> <td>0.64 (0.55, 0.74)</td> <td>0.64 (0.46, 0.88)</td> </tr> <tr> <td>>=35</td> <td>0.88 (0.74, 1.05)</td> <td>0.95 (0.78, 1.15)</td> <td>0.71 (0.49, 1.05)</td> </tr> </tbody> </table> <p>authors conclusion: <i>Mortality in both HF subtypes was U-shaped, with a nadir at BMI levels of 30.0–34.9 kgm².</i></p> <p><i>Our findings were robust to sensitivity analyses and confirm the presence of the obesity paradox regardless of LVEF... The published data do support the contention that obese patients with HF do systematically differ from the non-obese in ways that may improve prognosis (... younger with higher blood pressure and more likely to receive drug therapy) but it is notable that in our study the paradox was still present even after adjustment for these factors.</i></p> <p><i>Increasing BMI may therefore reflect less cachexia, greater fitness and/or greater metabolic reserve instead of greater adiposity... the obesity paradox may represent a valid phenomenon, with increasing adiposity protective against the malnutrition-inflammation-cachexia complex that characterizes the HF state.</i></p>		gesamt	HFrEF	HFpEF	<22.5	1.29 (1.14, 1.46)	1.31 (1.15, 1.50)	1.12 (0.80, 1.57)	22.5–24.9	1	1	1	25–29.9	0.84 (0.75, 0.93)	0.85 (0.76, 0.96)	0.74 (0.56, 0.97)	30–34.9	0.64 (0.55, 0.73)	0.64 (0.55, 0.74)	0.64 (0.46, 0.88)	>=35	0.88 (0.74, 1.05)	0.95 (0.78, 1.15)	0.71 (0.49, 1.05)	<p>1-2 (Metaanalyse von Beobachtungsstudien)</p> <p>AMSTAR nicht anwendbar (Fokus: Metaanalyse)</p> <p>+ syst. Literatursuche und Kontaktaufnahme zu Autoren</p> <p>+ Auswertung auf Basis von Individualdaten</p> <p>+ Auswertung separat HFpEF/HFrEF</p> <p>+ Sensitivitätsanalysen (allerdings nicht dokumentiert für die meisten Confounder)</p> <p>- Berichtsqualität entspricht nicht Anforderungen an syst. Reviews: syst. Suche, aber keine Charakteristika der Einzelstudien, keine Bewertung der Studienqualität, Liste der eingeschlossenen Studien ohne Referenzierung)</p>
	gesamt	HFrEF	HFpEF																								
<22.5	1.29 (1.14, 1.46)	1.31 (1.15, 1.50)	1.12 (0.80, 1.57)																								
22.5–24.9	1	1	1																								
25–29.9	0.84 (0.75, 0.93)	0.85 (0.76, 0.96)	0.74 (0.56, 0.97)																								
30–34.9	0.64 (0.55, 0.73)	0.64 (0.55, 0.74)	0.64 (0.46, 0.88)																								
>=35	0.88 (0.74, 1.05)	0.95 (0.78, 1.15)	0.71 (0.49, 1.05)																								
Shirley S. The relationship between body mass index/body composition and survival in patients with heart failure. <i>J Am Acad Nurse Pract</i> 2008;20(6):326-32.	<p>Suchzeitraum: 1999-2006</p> <p>Body of Evidence: 6 Studien</p>	<p>Nicht extrahiert, redundant</p> <p>weit zurückliegender Suchzeitraum; Daten teils aus den 90er Jahren -> andere HI-Medikation; auf heutige Population nicht gut übertragbar</p>																									
Oreopoulos A. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. <i>Am Heart J</i> 2008;156(1):13-22.	<p>Suchzeitraum: bis 2007</p> <p>Body of Evidence: 9 Studien (n=28209)</p>	<p>Nicht extrahiert, redundant</p> <p>weit zurückliegender Suchzeitraum; Daten teils aus den 90er Jahren -> andere HI-Medikation; auf heutige Population nicht gut übertragbar</p>																									

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Kitzman DW. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(1):36-46.</p>	<p>RCT, n=100 Intervention: Diät (n=24) vs. Diät+Training (n= 25) vs. Training (n=25) vs. Kontrolle (n=25) Training: 3x 1 h, v.a. Walking, Intensität individuell angepasst und ggf. gesteigert Diät: kalorienarme Ernährung; Erhebung des persönlichen Kalorienbedarfs; als Intervention: Reduktion um 400 kcal/Tag (Diät-Gruppe) bzw. 350 kcal/Tag (Diät+Training) primäre Endpunkte: Belastungsfähigkeit (VO2), Lebensqualität (MLHF) weitere Endpunkte: 6MWD u.a. Zeitraum: 02/2009-11/2014 Dauer: 20 Wochen Einschluss: HFpEF LVEF ≥ 50% Ausschluss: Klappenvitien, Anämie u. a.</p>	<p>„Alter: 67 ± 5 Jahre; BMI=39.3±5.6kg/m2 Frauen n=81, Männer n=19 Follow-up: n=92 im Paper selbst keine Dokumentation der Einzelgruppen, sondern nur jeweils beide Trainings- und Diätgruppen zusammen: 1. Diät/Training+Diät vs. Training+Kontrolle (je n=46); 2. Diät/Training+Training vs. Diät+Kontrolle (je n=46) peak VO2: Diät vs. keine Diät: + 1,3 ml/kg body mass/min; p<0,0001; Training vs. kein Training: + 1,2; p<0,0001 QoL (MLHF): Training -1, p=0,7; Diät -0,6, p=0,078; KCCQ, SF-36 PCS: je keine sig. Unterschiede NYHA-Klasse: Training: -0,4, p<0,0001; Diät: -0,4, p=0,0001 Interaktion zwischen Training und Diät: immer n.s., außerder NYHA-Klasse (p=0,009) Daten aus Supplement (jeweils kein p angegeben): peak VO2: Baseline 14,5; Kontrolle 14,1, Training 15,5, Diät 15,5, Training+Diät 16,6 MLHF: Baseline: 29; Kontrolle 21, Training 22, Diät 17, Training+Diät 14 KCCQ: Baseline: 62; Kontrolle 69, Training 71, Diät 77, Training+Diät 79 SF-36 PCS: Baseline: 37; Kontrolle 41, Training 40, Diät 44, Training+Diät 45 NYHA: Baseline: 2,4; Kontrolle 2,4, Training 1,8, Diät 1,8, Training+Diät 1,7 Sicherheit: 5 AEs ggf. mit Intervention verbunden: 2 Hypoglykämien (Diät), Luftnot, Gelenksbeschwerden, Fraktur (Training) Sowohl Training als auch Diät verbesserten signifikant die Belastungsfähigkeit, jedoch nicht die Lebensqualität. Für den Vergleich der 4 verschiedenen Interventionen untereinander war die Studie nicht gepowert (keine Berechnung der statistischen Signifikanz); rein numerisch zeigen sich additive Effekte (Training+Diät) bzgl. Belastungsfähigkeit, Lebensqualität und NYHA-Klasse.</p>	<p>OCEBM 2 (RCT) Randomisierung: Allocation concealment beschrieben - ja Details der Verblindung beschrieben - ja Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle) - nicht gut ausbalanciert zwischen den Gruppen; kein p angegeben, deutlich mehr Frauen als Männer, auch NYHA-Klasse scheint nicht ausbalanciert Drop-out beschrieben, CONSORT diagram Statistische Methoden beschrieben - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben - ja ITT-Analyse - nein (nur 92 Patienten auswertbar) Sponsoring: NIH Interessenkonflikte berichtet kombinierte Gruppenauswertung: kein Vergleich mit echter Kontrollgruppe ohne Intervention Die Aussagekraft der Studie ist aufgrund der kleinen Gruppen sehr begrenzt.</p>

Tabakkonsum

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Shah AM. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2010;106(7):911-6.</p>	<p>historische Kohortentudie: retrospektive statistische Auswertung eines RCTs (SAVE trial: Captopril); n=2231 (vollständige Datensätze für n=2230) untersucht den Zusammenhang zwischen Rauchstopp und klinischen Endpunkten primäre Endpunkte: Gesamtmortalität, erneuter MI + Tod, Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz + Tod Follow up: Minimum= 2 Jahre; durchschnittlich 42 Monate (+- 10 SD, range 24-60); Erstes Follow Up nach 6 Monaten Einschluss: Pat. mit linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt; LVEF≤ 40% Ausschluss Patienten mit behandlungsbedürftiger Herzinsuffizienz (ACE-Hemmer) Studienzeitraum Originalstudie: 1987-1990 Raucherstatus erhoben: ◦ im Rahmen der Randomisierung ◦ 2 Wochen nach Randomisierung ◦ im ersten Jahr alle 3 Monate ◦ dann alle 4 Monate (bis zu 5 Jahre nach Randomisierung)</p>	<p>Outcomes für <u>Rauchstopp</u> bei Rauchern (welche mind. 6 Monate überlebt haben) nach 6 Monaten Follow Up: ◦ Gesamtmortalität: HR 0,57 (95%CI 0,31-0,91); 43% geringeres Risiko ◦ Tod oder erneuter MI: HR 0,68 (95%CI 0,47-0,99); 32% geringeres Risiko ◦ Tod oder Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz: HR 0,65 (95%CI 0,46-0,92); 35% geringeres Risiko ◦ Tod, erneuter MI, Stroke, HF-Hospitalisation: HR 0,72 (95%CI 0,52-1,01); p=0,06 ähnliche Risikoreduktionen nach 12, 16 und 24 Monaten Rauchstopp authors conclusion: <i>“In conclusion, in patients with LV dysfunction after MI, smoking cessation is associated with a 40% lower hazard of all-cause mortality and a 30% lower hazard of death or recurrent MI or death or HF hospitalization. These findings indicate that smoking cessation is beneficial after after high-risk MI and highlight the importance of smoking cessation as a therapeutic target in patients with LV dysfunction after MI.</i></p>	<p>OCEBM 3 historische Kohortentudie: retrospektive Datenauswertung Patientencharakteristika in Tabelle 1 der Publikation beschrieben Statistik: Cox proportional Hazard models; stat. Signifikanzlevel: <0,05; Sensitivitätsanalyse Interessenkonflikte/Sponsoring nicht beschrieben - Studienzeitraum weit zurückliegend - Medikation mit heutigem Standard nicht vergleichbar; Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie ausgeschlossen</p>
<p>Suskin N. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;37(6):1677-82.</p>	<p>Pat. mit linksventrikulärer Dysfunktion; LVEF <35%; n=6704 retrospektive Auswertung zweier abgeschlossener RCTs (SOLVD Prevention und SOLVD Intervention: Enalapril); Interventions- und Kontrollgruppe gemeinsam ausgewertet Einschlusskriterien: - SOLVD Intervention trial: ca. 11% NYHA I + ca. 57% NYHA II + ca. 30% NYHA III + ca. 2% NYHA IV (aller Studienteilnehmer: Interventions- + Placebogruppe) - SOLVD Prevention trial: ca. 67% NYHA I + ca. 33% NYHA II (aller Studienteilnehmer: Interventions- + Placebogruppe) Vergleich der Outcomes zwischen Weiter-Rauchern, Ex-Rauchern seit ≤ 2 Jahren sowie Ex-Rauchern seit > 2 Jahren und Nie-Rauchern primäre Endpunkte: Auftreten von Tod, Hospitalisationen aufgrund von Herzinsuffizienz oder MI</p>	<p>Baseline-Charakteristika: Never-Smoker: n=1471; Ex-Smoker >2 Jahre n=2354; Ex-Smoker ≥ 2 Jahre: n=1317; Smoker: n=1562; In Gruppe der Nie-Raucher geringere Zahl an ischämischer Ätiologie und MI im Vergleich zu Ex- und Weiter-Rauchern SOLVD Intervention + Prevention (Raucher vs. Nicht- + Ex-Raucher): ● Endpunkt: Tod: RR: 1.41, 95% CI: 1.25 to 1.58, p < 0.001 ● Endpunkt: Tod oder HI-Hospitalisation oder Myokardinfarkt: RR: 1.39, 95% CI: 1.26 to 1.52, p< 0.001 nur SOLVD Intervention: (Raucher vs. Nicht- + Ex-Raucher) ● Endpunkt: Tod RR 1.34 (1.15, 1.56) , p<0.001 ● Endpunkt: Tod oder HI-Hospitalisation oder Myokardinfarkt: RR 1.26 (1.11, 1.43), p<0.001 andere Endpunkte n.s. (Konfidenzintervall schneidet 1; zu wenige Events)</p>	<p>OCEBM 3 retrospektive statistische Datenauswertung Patientencharakteristika in Tabelle 1 der Publikation beschrieben kein Drop out, da nur vollständige Datensätze von Pat. verwendet wurden Statistik: Cox proportional hazards model; stat. Signifikanz: 0,05</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Follow up: durchschnittlich 41 Monate (intervention) bzw 37 Monate (prevention) (SOLVD Intervention trial: 41,4 Monate (range, 22-55); SOLVD Prevention trial: 37,4 Monate (range, 14,6 - 62,0))	authors conclusion: "Quitting smoking appears to have a substantial and early effect (within two years) on decreasing morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction, which is at least as large as proven drug treatments recommended in patients with left ventricular dysfunction."	Interessenkonflikte/Sponsoring angegeben - Studienzeitraum weit zurückliegend

Alkoholkonsum

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Cosmi F. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. <i>Circ Heart Fail</i> 2015;8(3):428-37.	historische Kohortenstudie (sekundäre statistische Auswertung von Daten (Fragebögen) aus vorangegangenen RCT) Kohorte aus GISSI-HF trial (RCT; Vergleich Wirkung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei HF-Patienten) n=6973 (n=1235 in Biomarker Substudie + n=1465 in QoL, Depression und kognitiver Funktion Substudie) Endpunkte: klinische Outcomes (Gesamtmortalität; Gesamthospitalisationen oder Tod; Verschlechterung der Herzinsuffizienz, plötzlicher Tod); Lebensqualität; Biomarker Follow up: 3,9 Jahre Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) Fragestellung: Einfluss von Weinkonsum auf Outcomes (keine Intervention; retrospektive Auswertung als Prognosefaktor) Fragebögen über Ernährungsgewohnheiten Einteilung nach: ◦ kein Weinkonsum ◦ gelegentlicher Weinkonsum ◦ wenig - moderat (1-2 Gläser /Tag) ◦ hoch (≥ 3 Gläser/Tag)	Alter: 67 (SD11) Jahre Ergebnisse: Hazard Ratios für gelegentlicher Weinkonsum (n=1325) - 1-2 Gläser/Tag (n=2570) - ≥3 Gläser/Tag (n=617); p-Werte für Trend: ◦ <u>All-cause mortality</u> : Fully adjusted 0.91 (0.80–1.03); 0.96 (0.86–1.07); 0.91 (0.76–1.09); p=0.31 ◦ <u>All cause death or hospitalization for CV causes</u> : Fully adjusted 1.07 (0.98–1.17); 1.01 (0.94–1.09); 1.04 (0.92–1.18); p=0.64 ◦ <u>Worsening HF</u> : Fully adjusted 1.06 (0.94–1.21); 1.08 (0.97–1.21); 1.12 (0.94–1.34); p=0.11 ◦ <u>Sudden death</u> : Fully adjusted 0.99 (0.79–1.24) 0.98 (0.81–1.19) 0.90 (0.65–1.24) p=0.63 -> kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Weinkonsum und klinischen Endpunkten Signifikante Korrelation zwischen Weinkonsum (≥3 Gläser/Tag) und einer besseren Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustandes (QoL) sowie weniger Auftreten von (moderaten-schweren) Depressionen Signifikanz und damit möglicher Zusammenhang bei Weinkonsum und zusätzlicher Rosuvastatin-Gabe: schlechtere Outcomes Authors conclusion: "We show for the first time in a large cohort of patients with chronic heart failure that moderate wine consumption is associated with a better perceived and objective health status, lower prevalence of depression, and less vascular inflammation, but does not translate into more favorable clinical 4-year outcomes."	OCEBM 3 (Kohorte aus RCT) historische Kohortenstudie Patientencharakteristika in Tabelle 1 beschrieben statistische Auswertung mit SAS: Markov chain Monte Carlo approach; lineare Regression; Hazard ratios "Sources of Funding + Disclosures" angegeben
Petrone AB. Alcohol consumption and risk of death in male physicians with heart failure.	prospektive Kohortenstudie, n=449	Alter: 75,7 ± 8,2 Jahre Ergebnisse:	OCEBM 2 (prospektive Kohortenstudie)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
The American journal of cardiology 2014;114(7):1065-8.	Daten aus Physicians Health Study I + II (PHS I: RCT, niedrigdosiertes Aspirin und Betakarotin für Primärprävention von KHK und Krebs; 1982-1995; PHS II: 1997-2001) >>> Kohorte: alle Teilnehmer, die zwischen 1999 und 2001 den food frequency questionnaire beantworteten und eine bekannte HI hatten männliche Ärzte mit bestehender Herzinsuffizienz Fragestellung: Einfluss von Alkoholkonsum auf Mortalität (keine Intervention, retrospektive Auswertung als Prognosefaktor) Endpunkte: Mortalität, Morbidität Follow Up: durchschnittlich 7 Jahre; jährliche Follow Ups durchgeführt Fragebögen über Alkoholkonsum; jährliche Überprüfung per Mail-Fragebögen Einteilung nach: ◦ kein Alkoholkonsum ◦ Alkoholkonsum <1/Tag ◦ Alkoholkonsum 1-2/Tag ◦ Alkoholkonsum 3+/Tag	Zusammenhang („J-shaped“) zwischen Alkoholkonsum (Menge) und Überlebensrate. Die Art des Alkohols scheint keinen Einfluss zu haben. Beste Überlebensrate bei mittlerem Konsum. einfache Inzidenzraten für Mortalität pro 1000 Personen-Jahre: ◦ 82,7 (kein Alkoholkonsum); HR 1,00 (Ref.) ◦ 61,1 (Alkoholkonsum <1/Tag); HR 0,85 (95%CI 0,61-1,20) ◦ 55,1 (Alkoholkonsum 1-2/Tag); HR 0,60 (95%CI 0,40–0,88) ◦ 61,5 (Alkoholkonsum 3+/Tag); HR 0,71 (95%CI 0,42–1,21) Prävalente KHK, Diabetes mellitus und Hypertonus scheinen keinen potentiellen Mediatoreinfluss auf diese Zusammenhänge zu haben. Authors conclusion: <i>“In this prospective study of male physicians with prevalent HF, we found a J-shaped association between alcohol intake and risk of death. Type of alcoholic beverage consumed did not influence such relation.”</i>	prospektive Kohortenstudie Patientencharakteristika in Tabelle 1 SAS; multivariable Regressionsanalyse; Signifikanzlevel: 0,05 n=449 nach mittlerem Follow Up von 7 Jahren: 206 verstorben sehr stark selektierte Patientenpopulation (männliche Ärzte mit Herzinsuffizienz)

Anhang 3.4 Evidenztabelle Kapitel Medikamentöse Therapie

Anhang 3.4.1 Recherchen für 2. Auflage

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Sacubitril/Valsartan

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
McMurray JJ. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.	<p>Zulassungsstudie PARADIGM, RCT, Phase-III</p> <p>Population: Patienten mit Herzinsuffizienz mit red. LVEF (HFREF) (n = 8399)</p> <p>Intervention: LCZ696 (200 mg bid) (n = 4187) vs. Enalapril (10 mg bid) (n = 4212)</p> <p>Einschlusskriterien (Auswahl, vollständige Liste im Protokoll):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Outpatients ≥ 18 years of age, male or female 2. Patients with a diagnosis of CHF NYHA II-IV and reduced EF: <ul style="list-style-type: none"> - NYHA II-IV, LVEF ≤ 40% at Visit 1 (change to ≤ 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 <p>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 1,73m² KOF, oder eine Abnahme der GFR um 25% (im Verlauf berichtigt auf 35%) zwischen Screening und Randomisierung, Serumkalium > 5,2 mmol/l at screening, Angioödem in der Anamnese oder nicht akzeptable UAW bei Einnahme von ACE-Hemmern oder ARB</p> <p>Studiendesign: mit Run-in-Phase</p> <p>single-blind run-in period during which all patients received enalapril, which was followed by a single-blind run-in period</p>	<p>Baseline-Charakteristika:</p> <p>LCZ696: Alter: 63,8±11,5; weiblich 21,0%; NYHA II: 71,6%</p> <p>Enalapril: 63,8±11,3; weiblich 22,6%; NYHA II: 69,3%</p> <p>Sicherheit:</p> <p>- <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</p> <p>- <u>after randomization</u>:</p> <p>LCZ696: likely to have symptomatic hypotension, events rarely required the discontinuation of treatment. cough, serum creatinine level of 2.5 mg per dL (221 µmol 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).</p> <p>Effektivität primärer Komposit-Endpunkt: 21.8% (LCZ696) vs. 26.5% (Enalapril), HR 0.80 (0.73-0.87); P<0.001</p> <p>- CV deaths: 13.3% vs. 16.5%, HR, 0.80 (0.71-0.89); P<0.001</p> <p>- hospitalized for heart failure: 12.8% vs. 15.6%, HR, 0.79 (0.71 to 0.89); P<0.001</p> <p>- KCCQ clinical summary score after 8 month: between-group difference, 1.64 points; 95% CI, 0.63 to 2.65; p = 0.001</p> <p>- death from any cause: 17.0% (LCZ696) vs. 19.8% (Enalapril) HR 0.84; 95% CI, 0.76 to 0.93; P<0.001</p> <p>- Subgruppen-Auswertungen: s. S. 1000 ff. (PDF S. 8)</p> <p>Sicherheit</p> <p>- New-onset atrial fibrillation: 84 patients(LCZ696) vs. 83 patients (Enalapril) (p = 0.84)</p> <p>- protocol-defined decline in renal function: 94 patients (LCZ696)and 108 patients (Enalapril) (p = 0.28),</p> <p>- progression to end-stage renal disease: 8(LCZ696) vs. 16(Enalapril) (p = 0.11)</p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisierung: ja 2. Allocation concealment: ja, PC-gestützt 3. Details zur Verblindung: ja, jedoch zweistufig 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: No-vartis

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>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</p> <p>primärer Endpunkt: Komposit-Endpunkt: death from CV causes or a first hospitalization for heart failure</p> <p>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</p> <p>Follow-up: in den ersten 4 Monaten alle 2-8 Wochen, dann alle 4 Monate</p> <p>Zeitraum: Rekrutierung: 08.12.2009-23.11.2012; 28.03.2014</p> <p>Abbruch der Studie nach 3. Interimanalyse</p> <p>Ort: multizentrisch, 1043 Center, 47 Länder</p>	<p><i>Kommentar: durch vorgeschaltete single-blind-Phase erfolgt Selektion aller Patienten mit relevanten UAW</i></p>	
<p>Solomon SD. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2012;380(9851):1387-95.</p>	<p>PARAMOUNT, RCT, Phase-II</p> <p>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)</p> <p>Studiendesign:</p> <p>- 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."</p> <p>Population: n = 301</p> <p>Einschlusskriterien: ≥ 40 Jahre, HFpEF (LVEF ≥ 45%), dokumentierte HI mit Symptomen (anstrengungsinduzierte Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale Dyspnoe, periphere Ödeme), NT-proBNP > 400 pg/mL beim Screening, Diuretikatherapie, 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.</p>	<p>Baseline-Charakteristika: siehe Tab. S. 1389</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Over 36 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Effektivität</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>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</p> <p>primärer Endpunkt: change from baseline in NT-proBNP, assessed at 12 weeks</p> <p>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)</p> <p>Follow-up: 4, 12, 36 Wochen</p> <p>Zeitraum: 02.11.2009-31.03.2011</p> <p>Ort: multizentrisch; 65 Zentren, 13 Länder</p>	<p>at 36 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>10. Coi/Funding: Novartis</p>

Subanalysen PARADIGM

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>Packer M. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. <i>Circulation</i> 2015;131(1):54-61.</p>	<p>Fragestellung: description of the incremental effects of LCZ696 over enalapril on the nonfatal progression of heart failure in surviving patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effect on Death or Hospitalization for Any Reason - Effect on Occurrence of Clinical Worsening - Effect on Biomarkers of Heart Failure Progression <p>Sicherheit: keine Angaben zu UAW</p> <p>primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>ausgewählte weitere Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
<p>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. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2015;66(19):2059-71.</p>	<p>Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Population:</p> <p>für MAGGIC risk score: n = 8375 (von 8399) Pat.</p> <p>für EMPHASIS_HF_Score: 6112 Patienten mit NYHA I und II</p> <p>Sicherheit: Hyperkaliämie am häufigsten, symptomatische Hypotonie, renale Dysfunktion (zunehmende Häufigkeit mit höherem Risikoscore für alle UAW) (Details s. Tab. 3, S. 2066)</p> <p>Outcome allgemein</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Effektivität</p> <p>MAGGIC- Risikoscore</p> <ul style="list-style-type: none"> - je höher Score, desto besser der Behandlungseffekt von LCZ696 bzgl. primärer Komposit-Endpunkt

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>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.</p>	<p>Fragestellung: Differenzierung der Todesfälle nach Todesursachen primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>ausgewählte weitere Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
<p>Jhund PS. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. Eur Heart J 2015;36(38):2576-84.</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>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. <i>Circ Heart Fail</i> 2016;9(3):e002744.</p>	<p>Fragestellung: Zusammenhang zwischen LVEF und Outcomes und Effektivität von Sacubitril/Valsartan</p> <p>LVEF Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <17.5% ≥17.5% to <22.5% ≥22.5% to <27.5% ≥27.5% to <32.5% ≥32.5% <p>Outcome allgemein:</p> <ul style="list-style-type: none"> -LVEF ranged from 5% to 42% (mean, 29.5±6.2%; median, 30; IQR, 25–34) - Each 5-point reduction in EF was associated with: <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Effektivität:</p> <p>Sacubitril/valsartan was effective across the spectrum of EF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
<p>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. <i>Circ Heart Fail</i> 2016;9(1).</p>	<p>Fragestellung: Zusammenhang zwischen glycemie status und Outcomes sowie Effektivität von Sacubitril/Valsartan</p> <p>Population:</p> <p>4013 (49%), davon mit bekannter Diabetes (n = 2907) oder HbA1c ≥6.5% (n = 1106) (Diabetes-Subgruppen siehe Tab.1, Seite 5)</p> <p>Outcome nach Diabetes-Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<ul style="list-style-type: none"> - 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]; $P=0.07$). - 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. <p>Effektivität und Sicherheit LCZ696:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <i>Circ Heart Fail</i> 2014;7(6):953-9.	<p>Fragestellung: Zusammenhang von Troponin-P mit Outcomes und Effektivität von Sacubitril/Valsartan</p> <p>primäres Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - change in NT-proBNP from baseline to 12 weeks <p>Population: 298 aus PARAMOUNT; signifikante Baseline-Unterschiede in Interventions-Subgruppen für Parameter: GFR, diastolischer Blutdruck, Alter und Geschlecht, Diabetes mellitus in Anamnese</p> <p>Outcome allgemein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Effektivität LCZ696:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Fragestellung: Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung durch LCZ696 und Effekten auf Herz und Nieren</p> <p>primäres Outcome: change from baseline in NT-proBNP at 12 weeks</p> <p>sekundäre Outcomes: changes in echocardiographic measures, blood pressure, NYHA class</p> <p><i>NT-proBNP nach 12 Wochen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, $P =0.006$)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. Eur J Heart Fail 2014;16(6):671-7.</p>	<p>- 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 =0.008), similar to that for the unadjusted change in NT-proBNP (0.76, 95%CI 0.63–0.92, P =0.006)</p> <p><i>SBP nach 12 Wochen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p><i>NT-proBNP und SBP nach 36 Wochen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)
<p>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).</p>	<p>Fragestellung: Beziehung zwischen Biomarkern und demographischen Charakteristika, EKG, Änderungen NT-proBNP, linksatriales Volumen</p> <p>Biomarker-Subanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lösliches ST2 (Growth Stimulation-Expressed Gene 2) - Galectin-3 - Matrix Metalloproteinase-2 - N-terminales Prokollagen(III)-Propeptid <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle 4 Biomarker mit Schwere der Erkrankung (i.e. NT-proBNT, linksatriales Volumen) korreliert - alle Biomarker nicht mit Wirkung von ARNI auf NT-proBNT 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 Linksherz volumen, die anderen Patienten nicht <p>ARNI verringerten NT-proBNT, aber nicht die Levels der 4 Biomarker</p> <p><i>Kommentar: Volltext noch nicht bestellbar, Ergebnisse aus Abstract</i></p>
<p>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.</p>	<p>Fragestellung: Effekte auf Nierenfunktion</p> <p>Baseline-Charakteristika: (differenziert nach Subgruppen: Tab.1, S. 513 RefID: 25014)</p> <ul style="list-style-type: none"> - mean age was 71±9.1 years, mean LVEF was 58±7.7%. (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±20.4mL/min.1.73m2, while 42% had chronic kidney disease defined as a reduction in eGFR to less than 60mL/min.1.73m2. 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]. <p>primärer Endpunkt: effects on renal function after 12 weeks treatment: change in eGFR, Cystatin C, change in urinary albumin excretiob (UACR), Worsening renal function (WRF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gruppengrößen unterschiedlich (No Worseneing of renal failure „no WFR“: 260, „WFR“: 41)

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<ul style="list-style-type: none"> - 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±0.18mg/dL in the LCZ696 group and by +0.09±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)

Ivabradin

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.	<p>gepoolte Analyse von BEAUTIFUL, SHIFT und SIGNIFY Suchzeitraum: 2004–7.10.2015</p> <p>Einschluss: nur RCT, Patienten mit stabiler KHK mit und ohne LV-Dysfunktion</p> <p>Endpunkte: Mortalität, CV-Mortalität, Hospitalisierung aufgrund neu auftretender oder verschlechterter HI; Sicherheit</p> <p>Body of evidence: 36.524 Patienten, davon 17422 mit LV-Dysfunktion</p>	<p>Patientencharakteristika: mittleres Alter: zwischen 60 und 65 Jahre; 76% Männer</p> <p>Effektivität:</p> <p>gepoolte Analyse von BEAUTIFUL und SHIFT (nur Pat. mit HI und LV-Dysfunktion)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>gepoolte Analyse von BEAUTIFUL, SHIFT und SIGNIFY (Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Sicherheit (gepoolte Analyse von BEAUTIFUL, SHIFT und SIGNIFY)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>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</p>	<p>OCEBM: 1 (syst. Review und Metaanalyse von RCT)</p> <p>AMSTAR: 6/11</p> <p>n-y-n-y-n-y-n-y-n</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		with subgroups of patients with a heart rate ≥ 70 bpm, represent the clearest guidance for selecting ivabradine...”	
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 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)	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-n-y-n
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) verschommenes 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.	<p>SHIFT (Zulassungsstudie für Indikation Herzinsuffizienz)</p> <p>Studiendesign: randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group</p> <p>Intervention: Ivabradine vs. placebo in addition to standard HI treatment</p> <p>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</p> <p>Follow-up: nach 4 Wochen, dann q4m; nachträgliche Dosisanpassungen möglich (s. Run-in-Phase)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Population: n = 6558</p> <p>Einschluss: Patienten mit HFrEF (LVEF ≤ 35%), Herzfrequenz ≥ 70bpm, Hospitalisierung aufgrund HI ≤ 12 Monate, Sinusrhythmus</p> <p>Ausschluss: Vorhofflimmern/-flattern, Myokardinfarkt <2 Mon. u. a.</p> <p>Ort: multinational (677 Zentren, 37 Länder)</p> <p>Zeitraum: 10/2006, last patient assigned 6/2009; closure 03/2010</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <p>Durchschnittsalter 60,4 Jahre (11% ≥ 75 J.); 76% Männer</p> <p>49% NYHA II, 50% NYHA III, 2% NYHA IV</p> <p>mittlere Herzfrequenz 79,9 bpm; mittlere LVEF 29,0%</p> <p>β blocker: 89%, davon 56% mit min. 50% der Zieldosis, 26% mit Zieldosis behandelt</p> <p>Medianes follow-up: 22,9 Monate (IQR 18–28)</p> <p>Effektivität</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><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</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p><i>Kommentar:</i> stark vorselektierte Patientenpopulation (Ein/Ausschlusskriterien, Run-in-Phase); keine sig. Ergebnisse bei Patienten mit ausreichender Betablocker-Therapie</p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 dis-	<p>BEAUTIFUL (Zulassungsstudie für Indikation Angina Pectoris)</p> <p>Studiendesign: randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <p>Durchschnittsalter 65,2</p> <p>15% NYHA I, 61% NYHA II, 23% NYHA III</p> <p>Männer 83%</p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
ease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372(9641):807-16.	<p>Intervention: Ivabradin vs. Placebo (+ standard HI treatment)</p> <p>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</p> <p>Follow-up: nach 2 Wochen, 1, 3, 6 Monate, danach q6m, insgesamt 28 Monate</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - primärer Endpunkt: composite CV-death or hospital admission aufgrund Myokardinfarkts oder Herzinsuffizienz - sekundäre Endpunkte: Mortalität, CV-Mortalität u. a., Hospitalisierung, Revaskularisierung u. a. <p>Population: n = 10.917</p> <p>Einschluss: KHK-Patienten >55 Jahre (bzw. <18 bei Diabetikern), LVEF<40% (HFrEF), Sinusrhythmus; Herzfrequenz ≥ 60 bpm, stabile Anginal pectoris >3 Monate</p> <p>Ausschluss: Myokardinfarkt oder Reva <6 Monate, Schlaganfall <3 Monate, Schrittmacher, CRT, ICD, NYHA IV u.a.</p> <p>Ort: multinat. (781 Zentren, 33 Länder)</p> <p>Zeitraum: 12/2004–12/2006</p>	<p>Diabetes: 37%; Myokardinfarkt: 88%</p> <p>mittlere Herzfrequenz 71,6 bpm; mittlere LVEF 32,4%</p> <p>β blocker: je 87% in beiden Gruppen</p> <p>Medianes follow-up: 19 Monate (geplant: 28 Monate)</p> <p>Effektivität:</p> <p>in ITT-Population: kein Endpunkt signifikant</p> <p>Subgruppe Patienten mit Herzfrequenz ≥ 70 bpm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>weitere Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt (s. Fig. 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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% <p>Sicherheit:</p> <p>40% der Patienten erhielten die Zieldosis 7,5 mg Ivabradin</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p><i>Kommentar: AEs nur online publiziert, unvollständig (vollständige Daten in EMEA-Unterlagen)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomisiert, Allocation concealment beschrieben, Details der Verblindung beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen 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.	<p>prospectiv, double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial</p> <p>Population: n = 30</p> <p>Einschluss: HFpEF definiert als HI-Symptome und LVEF ≥50%</p> <p>min. 60 Jahre alt, mit subjektiv verminderter Belastungsfähigkeit (VO₂ peak <80%, alters- und geschlechtsbezogen)</p> <p>Studiendauer: 12/2011-01/2014</p> <p>Ort: UK (2 Kliniken)</p> <p>Intervention/Studiendesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening Visit 	<p>24 HFpEF-Patienten randomisiert, 22 ausgewertet</p> <p>mittlere Herzfrequenz (Ruhe) 75 +/- 12 bpm</p> <p>Effektivität (Ivabradin vs. Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>hypertensive Patienten:</p>	<p>OCEBM 2-3 (RCT mit Qualitätsmängeln)</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomisiert, crossover-Design - Allocation concealment nicht beschrieben - Details der Verblindung nicht beschrieben - Patientencharakteristika beschrieben, aber nicht gruppenspezifisch dargestellt

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> - 1. Phase Randomisierung 7,5 mg Ivabradin vs. Placebo 2 Wochen - Assessment (CPEX, Echo, Cardiac MRI) - 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 <p>primärer Endpunkt: Belastungsfähigkeit (VO₂ peak) sekundäre Endpunkte: Doppler-Echo, BNP, QoL</p>	<p>22 Patienten randomisiert und ausgewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reduktion Herzfrequenz: 127 vs. 145 bpm; P=0.003 - keine sig. Effekte auf Endpunkt, aber Tendenz zur Verschlechterung der Belastbarkeit (Change in V o₂: 1 [-1 to 4] vs. -1.5 [-5.3 to 1]; p=0.08) <p><i>Kommentar: kleine Population</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Drop-out beschrieben, Consort-Diagramm - Statistische Methoden beschrieben - Definitionen beschrieben (HFpEF) - Angewandetes QoL-Messinstrument genannt - Per-Protocol-Analyse (nicht ITT) - Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben
<p>Abdel-Salam Z. I(f) current inhibitor ivabradine in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Impact on the exercise tolerance and quality of life. <i>Cardiol J</i> 2015;22(2):227-32.</p>	<p>randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-arm trial</p> <p>Population: n = 43</p> <p>Einschluss: dilated cardiomyopathy with no apparent cause, LVEF < 40%, NYHA ≥ II, HR ≥ 70 bpm, symptomatic for at least 4 weeks, unter Standardtherapie</p> <p>Ausschluss: KHK (=Myokardinfarkt, Revaskularisierung, Koronarangiographie); Vorhofflimmern, CRT u. a.</p> <p>Studienzeitraum: July 2011 - March 2012</p> <p>Ort: Ain Shams University, Abbassia, Cairo, Egypt</p> <p>Intervention: 7,5 mg Ivabradin bid oder Placebo</p> <p>Follow-up: 3 Monate</p> <p>+O12</p> <p>Endpunkte: exercise tolerance, quality of life</p> <p>Assessment: Symptom-limited exercise tolerance test, Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter: 50.8 ± 14.5 Jahre - ausgewogenes Geschlechterverhältnis (53,5% Männer) - Carvedilol: mean 31.2% der empfohlenen Zieldosis <p>Effektivität:</p> <p>80% der Patienten der Interventionsgruppe erhielten 7,5 mg bid Ivabradin (mean: 6,8 mg)</p> <p>Hauptgrund für Dosisreduktion: symptomatische Bradykardie, Phosphene</p> <p>exercise tolerance: p < 0.05 (diverse Werte)</p> <p>QoL: 46.4 ± 7.3 vs. 51.7 ± 6.6, p < 0.05</p> <p>->Belastungsfähigkeit und Lebensqualität durch zusätzliche Therapie mit Ivabradin verbessert</p> <p>Sicherheit: nur rudimentär berichtet</p> <p>Symptomatische Bradykardie: 3 (15%) vs. 0</p> <p>visual symptoms (phosphenes): 1 (5%) vs. 0</p> <p><i>Kommentar: junge Patienten, ausgewogenes Geschlechterverhältnis, kleine Population</i></p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <p>Randomisiert; Allocation concealment beschrieben: Details der Verblindung beschrieben</p> <p>Statistische Methoden beschrieben</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben, vergleichbar zwischen den Gruppen; Drop-out nicht beschrieben (keine?)</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben: Methoden für Diagnostik (Echo) und Assessment (Belastungsfähigkeit, QoL)</p> <p>ITT-Analyse</p> <p>Interessenkonflikte: keine benannt; Sponsoring: Ain Shams University</p>
<p>Cocco G. Comparison between ivabradine and low-dose digoxin in the therapy of diastolic heart failure with</p>	<p>randomization cross-over design</p> <p>Population: n = 42</p> <p>Einschluss: stable coronary heart disease and previous revascularization, treatment with MTD of β-blockers, renin-blocking drugs and diuretics: dyspnea class 3 (NYHA) and HFpEF</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter 61.8±4.4 - 20 Männer, 22 Frauen <p>Effektivität:</p>	<p>OCEBM 2-3 (RCT mit Qualitätsmängeln)</p> <p>randomisiert, Allocation concealment und Details der Verblindung nicht beschrieben</p> <p>Endpunkte nicht beschrieben</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
preserved left ventricular systolic function. Clinics and Practice 2013;2.	Ausschluss: nicht-ischämische Ätiologie, LVEF <50%, Schrittmacher, Insulin-pflichter Diabetes u. a. 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	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) 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 1 st week of therapy with digoxin. <i>Kommentar: kleine, sehr spezielle Population (KHK-Patienten nach Revaskularisierung, HFpEF)</i>	Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen 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 ≥ 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	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- u. min. 10 Tage postoperativ	Baseline-Patientencharakteristika: mean age 63 ± 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)	OCEBM 2 (RCT) Randomisiert; Allocation concealment nicht beschrieben keine Details der Verblindung beschrieben

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. <i>Cardiol Ther</i> 2013.	<p>Follow-up: 30 Tage nach Operation</p> <p>Population: n = 527</p> <p>Einschluss: conduction abnormalities or LV systolic dysfunction or both, Herz-Op (Bypass u. a.), Sinusrhythmus</p> <p>Ausschluss: AV Block 3. Grades, Herzfrequenz <50 bpm, NYHA IV u. a.</p> <p>Zeitraum: January 1, 2006 – December 31, 2010</p> <p>Ort: University of Medicine and Pharmacy, Bukarest, Rumänien</p> <p>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.</p>	<p>In-hospital AF/arrhythmias: 9.66% (M) vs. 8.94% (M+I) vs. 19.77% (I)</p> <p>In-hospital 3 degree AV block/need for pacing: 12.50% (M) vs. 6.15% (M+I) vs. 2.91% (I)</p> <p>In-hospital HF worsening: 7.95% (M) vs. 4.47% (M+I) vs. 2.33% (I)</p> <p>QoL: verbessert in Kombinationsgruppe aufgrund kürzerer postoperativer Immobilisierung, kürzerem Klinikaufenthalt, weniger Arrhythmien</p> <p><i>Kommentar: größte identifizierte (publizierte) Nicht-Industrie-Studie zu Ivabradin; Direktvergleich vs. Betablocker; spezielle Population (nach kard. Operation), nur 30 Tage Follow-up</i></p>	<p>Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen; Drop-out nicht berichtet (keine Drop-outs?)</p> <p>Statistische Methoden beschrieben; angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (Laborparameter, QoL)</p> <p>ITT-Analyse: unklar</p> <p>Funding: keines</p> <p>Interessenkonflikte: keine</p>
Volterrani M. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). <i>Int J Cardiol</i> 2011;151(2):218-24.	<p>prospektiv, randomised, open, blinded endpoint study</p> <p>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)</p> <p>Follow-up: 3 Monate</p> <p>Population: n = 121</p> <p>Einschluss: NYHA II/III, kein Betablocker oder Betablocker mit ACE-Hemmer in suboptimaler Dosierung des ACE-Hemmers</p> <p>Ausschluss: Herzfrequenz <50 bpm, Belastungsfähigkeit <100m Walking oder 400 m in 6 Minuten</p> <p>Zeitraum: n. a.</p> <p>Ort: Italien (drei Kliniken)</p> <p>primärer Endpunkt: 6 min Geh-Test, MVO₂</p> <p>sekundäre Endpunkte: funktionale Parameter, Echo, QoL</p> <p>Follow-up: 3 Monate</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <p>mean age: 66,8 +/- 9,5</p> <p>32% Frauen</p> <p>Effektivität (s. Table 3, S. 6)</p> <p>- 6-min walking: sig. Verbesserung unter Ivabradin und Kombination, nicht unter Carvedilol</p> <p>- peak VO(2), VAT: verbessert unter Ivabradin und Kombination, nicht unter Carvedilol</p> <p>- QoL: verbessert unter Ivabradin und Kombination, nicht unter Carvedilol</p> <p>Verbesserungen jeweils gleich stark unter Ivabradin und Kombination</p> <p>Herzfrequenz: gleich stark reduziert durch Carvedilol und Ivabradin, stärker durch Kombination</p> <p>Sicherheit: nicht berichtet</p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <p>Randomisiert; Allocation concealment nicht beschrieben</p> <p>Details der Verblindung nicht beschrieben</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen</p> <p>Drop-out beschrieben</p> <p>Statistische Methoden beschrieben; angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (Belastungstests, QoL-Fragebogen)</p> <p>ITT-Analyse und Per-Protocol</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring nicht beschrieben</p>
Mansour S. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. <i>Egyptian Heart Journal</i> 2011;2.	<p>randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-arm trial</p> <p>Population: n = 53</p> <p>Einschluss: dilated cardiomyopathy (DCM), LVEF < 40%, NYHA ≥ II, HR ≥ 70 bpm u. a., unter Standardmedikation</p> <p>Ausschluss: KHK; Vorhofflimmern, CRT u. a.</p> <p>Studienzeitraum: October 2008 – January 2010</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <p>- mean age: 49 ± 13 years</p> <p>- 60% bzw. 61% Männer</p> <p>Effektivität</p> <p>Änderung der Herzfrequenz: 24.0± 13.0 (I) vs. 3.0±7.7 (P), p<0,0001</p> <p>Verbesserung NYHA-Klasse: 12% vs. 12%</p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <p>Randomisiert; Allocation concealment beschrieben, Details der Verblindung nicht beschrieben; statistische Methoden beschrieben</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>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</p>	<p>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></p>	<p>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</p>
<p>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. <i>Circ J</i> 2016;80(3):668-76.</p>	<p>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</p>	<p>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</p>	<p>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</p>

Subanalysen BEAUTIFUL

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>Ceconi C. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. <i>Int J Cardiol</i> 2011;146(3):408-14.</p>	<p>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</p>
<p>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. <i>Eur Heart J</i> 2009;30(19):2337-45.</p>	<p>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 leichte 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 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)."</p>
<p>Fox K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction</p>	<p>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) P=0,0066; Revaskularisierung (3,4%): HR 1,38 (1,02–1,86) p=0,037</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
(BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008;372(9641):817-21.	

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.	<p>Fragestellung: Zusammenhang zwischen Baseline-Herzfrequenz und CV-Risiko anhand der Placebo-Gruppe (siehe auch Ref-ID 24994: Herzfrequenz und Outcomes in Ivabradin-Gruppe)</p> <p>Population: Ivabradin (n = 3241) vs. Placebo (n = 3264)</p> <p>nach Baseline-Herzfrequenz in Quintilen eingeteilt</p> <p>primärer (Komposit-)Endpunkt: CV-Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz</p> <p>Outcome Placebo-Gruppe (höchste Herzfrequenz [≥87 bpm] vs. niedrigste Herzfrequenz [70 to <72 bpm]):</p> <p>primärer Komposit-Endpunkt: h: HR 2.34, (1.84-2.98), p<0.0001</p> <p>->Risiko pro bpm um 3% erhöht und um 16% pro 5 bpm</p>
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).	<p>Fragestellung: Post-hoc-Analyse zum Zusammenhang der Variation von Ruheherzfrequenz und niedrigem systolischem Blutdruck mit dem Herzinsuffizienz-Risiko</p> <p>erhobene Parameter: Herzfrequenz, mittlerer systolischer Blutdruck, sowie Variabilitäts-Koeffizient [CV] von beidem (Visit-to-visit-variation)</p> <p>Ergebnisse bezüglich Baseline:</p> <p>hohe Herzfrequenz, niedriger systolischer Blutdruck -> verbunden mit erhöhtem Risiko für primären Komposit-Endpunkt, all-cause Mortalität und HI-Hospitalisierung</p> <p>Ergebnisse bezüglich des primärem Komposit-Endpunkts:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Effekte von Ivabradin:</p> <p>Reduktion Herzfrequenz, Erhöhung deren Variabilität</p> <p>leichte Erhöhung des systolischen Blutdruck und dessen Variabilität</p>
Bohm M. Non-adherence to ivabradine and placebo and outcomes in chronic heart	<p>Fragestellung/Population: Nicht-Adhärenz (n = 1287) vs. Adhärenz (n = 5204)</p> <p>Endpunkte: CV-Outcomes</p> <p>Ergebnisse:</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail 2016.</p>	<p>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) Patienten nach Hospitalisierung eher nicht-adhärenz ->Nicht-adhärenz Patienten haben ein erhöhtes CV-Risiko, <i>unabhängig</i> von der Art der Behandlung <i>Kommentar: Volltext noch nicht bestellbar, Ergebnisse aus Abstract</i></p>
<p>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.</p>	<p>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></p>
<p>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.</p>	<p>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)</p>
<p>Komajda M. Efficacy and safety of ivabradine in patients with</p>	<p>Fragestellung: Subanalyse zur Effektivität und Sicherheit von Ivabradin bei Diabetikern N=1979 (von 6505 in SHIFT, =30%), davon 32% Insulin-pflichtig</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. Eur J Heart Fail 2015;17(12):1294-301.</p>	<p>Patientencharakteristika: Patienten mit Diabetes im Vergleich zur Gesamtpopulation: älter, höherer BMI, schlechtere Nierenfunktion, höhere NYHA-Klasse Outcome generell: 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% (py0,001) - 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</p>
<p>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.</p>	<p>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 (<40bpm) nach 8 Monaten: 21,3% (Ivabradin) vs. 8,5% (Placebo), p<0,001</p>
<p>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.</p>	<p>Fragestellung: Post-hoc-Analyse unter Einteilung der SHIFT-Population nach Baseline systolischem Blutdruck: 2110 <115 mmHg, 1968 115<=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</p>
<p>Borer JS. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J</p>	<p>Fragestellung: Post-hoc-Analyse bei SHIFT-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (definiert als LVEF <= 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:</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
Cardiol 2014;113(3):497-503.	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 SHIFT. Eur J Heart Fail 2014;16(4):426-34.	Fragestellung: Post-hoc-Analyse zur Wirkung von Ivabradin bei Patienten mit und ohne Nierenfunktionsstörung und Wirkung auf Nierenfunktion Population: 6160 von 6505 in SHIFT 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

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<p>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 Sicherheit: AEs und SAEs nehmen generell mit dem Alter zu, aber keine wesentlichen therapiebedingten Unterschiede</p>
<p>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.</p>	<p>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</p>
<p>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.</p>	<p>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.</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<p>Sicherheit: - asymptotische Bradykardie und Vorhofflimmern generell häufiger bei LBBB, aber nicht Ivabradin-bedingt</p>
<p>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.</p>	<p>Fragestellung: Subanalyse zum Einfluss von Mineralkortikoid-Behandlung auf Outcomes Population: MRA n = 3922 ; ohne MRA n = 2583 Patientencharakteristika: MRA-Patienten jünger, höhere NYHA-Klasse, seltener KHK und Bluthochdruck Outcome allgemein: Risiko für primären Komposit-Endpunkt mit MRA um 40% erhöht gegenüber Nicht-MRA Ivabradin: MRA-Status ohne Einfluss auf Effektivität und Sicherheit</p>
<p>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.</p>	<p>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)</p>
<p>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.</p>	<p>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</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>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.</p>	<p>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)</p>
<p>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.</p>	<p>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</p>
<p>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.</p>	<p>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)</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<p>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</p>
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.	<p>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</p>

Spironolacton bei HFpEF

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.	<p>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'</p>	<p>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)</p>	<p>OCEBM: 1 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen) AMSTAR: 6/11 ca-y-y-y-n-y-n-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</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>sekundär: Veränderung Dezelerationszeit DT, Veränderung E/A, Laborwerte (PIIINP, PICIP ...) u.a.</p> <p>Body of Evidence :11 RCTs (5 zu symptomatischer HFpEF, 5 zu asymptomatischer LV diastol. Dysfunktion [LVDD] und/oder LVH), 942 Patienten</p> <p>Herkunft der Patienten nicht angegeben</p>	<p>- diastol. Blutdruck (nur Pat. mit asympt. DD)</p> <p>andere Endpunkte: alle n. s. (darunter auch 6-min Gehstest), zudem teils hohe Heterogenität</p> <p>Sicherheit</p> <p>Serumkalium-Spiegel sig. erhöht in beiden Patientengruppen</p> <p><i>Kommentar: vor der Publikation von TOPCAT durchgeführt</i></p>	<p>keine Ergebnisse zu klinischen Endpunkte</p>
<p>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.</p>	<p>Metaanalyse, nur RCT eingeschlossen</p> <p>Suchzeitraum: Jan 2000-Jun 2014</p> <p>Population: HFpEF: LVEFs $\geq 40\%$, including those with symptomatic or asymptomatic HF; myocardial infarction with PEF (MI-PEF)</p> <p>Einschlusskriterien: min 6 Mon. Follow-up; klinische Outcomes berichtet</p> <p>Interventionen: MRA</p> <p>Vergleichsgruppen: Placebo oder ACE-Hemmer oder „Standardtherapie“</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Body of Evidence : 14 RCT (HFpEF: 9; MI-PEF: 5); Patienten: n = 6428</p> <p>Herkunft der Patienten: international (Amerika, Australien, Europa)</p>	<p>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%;</p> <p>teils auch in Metaanalysen sehr hohes I²</p> <p>Effektivität (ausgewählte, nur HFpEF-Patienten):</p> <p>Mortalität (9 Studien, n = 4047): absolute Risikoreduktion (RD) -0,00 (-0,01, 0,01)</p> <p>HF-Hospitalisierung (2 Studien, n = 3539): relatives Risiko (RR) 0,84 (0,71, 1,00)</p> <p>Änderung E/e' (4 Studien): WMD -1,82 (-2,23, -1,42)</p> <p>weitere sig. Endpunkte: Änderung von LVEF, LVEDD, PIIINP; QoL</p> <p>Sicherheit (kein Forest plot, gemeinsame Auswertung HFpEF und MI-PEF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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% 	<p>OCEBM: 1-2 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen)</p> <p>AMSTAR: 7/11</p> <p>ca-y-y-n-y-y-n-y-y-n</p> <p>Metaanalysen teilweise trotz hoher Heterogenität durchgeführt; zu klinischen Endpunkten aber ohne Heterogenität; Metaanalysen zu einigen Endpunkten mit nur 2 eingeschlossenen Studien</p> <p>viele sehr kleine Studien, daher Ergebnisse für HFpEF im Wesentlichen durch 2 große Studien getriggert: Aldo-DHF 2013 und TOPCAT 2014</p>

RCT

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Pitt B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. The New England journal of medicine 2014;15.</p>	<p>TOPCAT: RCT, double-blind</p> <p>Intervention/Studiendesign:</p> <p>45 mg Spironolacton (Startdosis 15 mg) vs. Placebo (ohne Background-Medikation)</p> <p>Randomisierung stratifiziert nach Einschlusskriterien (Hospitalisierung oder BNP-Werte)</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika</p> <p>medianes Alter 68,7 (≥ 75 Jahre: 28,7 vs. 26,3%), 52% Frauen</p> <p>LVEF median 56% (51-61)</p> <p>v. a. NYHA II (ca. 64%) und NYHA III (ca. 33%)</p> <p>Serumkreatinin 4,3 mmol/L (4,0-4,6)</p> <p>GFR ca. 65 ml/min/1.73 m² (ca. 53-79)</p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - permutierte Block-Randomisierung - allocation concealment nicht beschrieben

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>Population: n = 3445, davon 71,5% aufgrund Hospitalisierung, 28,5% aufgrund BNP-Werten Einschlusskriterien: symptomatic heart failure LVEF \geq 45%, \geq50 Jahre, Serum Kaliumspiegel < 5.0 mmol/l; UND entweder HF-Hospitalisierung <12 Monate vor Randomisierung oder BNP \geq100pg/ml bzw. pro-BNP \geq360 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, Herzstillstand, HF-Hospitalisierung sekundäre Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierung, Hyperkaliämie, erhöhte Serumkreatinin-Werte u. a.</p> <p>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</p>	<p>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% doubling of the serum creatinine level to a value above the upper limit of the normal range: 10.2% vs. 7.0%</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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% - 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.	<p>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 \geq1) oder Vorhofflimmern, Alter \geq 50 Jahre, maximum exercise capacity (peak V02) \leq 25 mL/kg/min Ausschlusskriterien: jemals dokumentierte LVEF \leq40%, sig. KHK, unbehandelte Koronarstenose, MI oder Bypass-Op \leq3 Monate, eGFR<30 mL/min/1.73 m² primäre Endpunkte: diastolische Funktion (E/e'), maximale Belastungsfähigkeit (peak V02)</p>	<p>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 durch Spironolacton sig. verbesserte Echo-Parameter: LVEF, LVEDD, LVMI</p>	<p>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</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>sekundäre Endpunkte: weitere Echo-Parameter, Serummarker, Belastungsparameter, QoL, Mortalität, Morbidität, Sicherheit</p> <p>Studienzeitraum: März 2007 - April 2012</p> <p>Ort: Deutschland, Österreich</p>	<p>durch Spironolacton verbesserte klinische Outcome-Parameter: systol. Blutdruck Sicherheit</p> <p>- Serumkalium-Werte durch Spironolacton erhöht: +0.2 mmol/L (+0,1, +0,3), P<.001; keine Fälle von schwerer Hyperkaliämie (>5,5 mmol/L)</p> <p>- GFR unter Spironolacton verringert: -5 mL/min/1.73 m² (- 8, -3 mL/min/1.73 m²); P<.001</p> <p>- Gynäkomastie: 4% vs. <1%, p=0,02</p>	<p>- statistische Methoden beschrieben</p> <p>- ITT-Analyse für primäre Endpunkte, für sekundäre Endpunkte abweichende Patientenzahlen (missing data)</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: Uni Göttingen</p> <p>Studiendesign detailliert publiziert: Edelmann et al. Eur J Heart Fail 2010;12(8):874-82.</p>
<p>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.</p>	<p>RCT, Vergleich Schleifendiuretikum mit MRA-Kombinationen in zwei Dosierungen</p> <p>Intervention/Studiendesign:</p> <p>A furosemide group (20 mg/day, n = 27) vs.</p> <p>B optimal dose group (20 mg/day furosemide+40 mg/day spiro lactone, n = 36) vs.</p> <p>C large dose group (40 mg/day furosemide+100 mg/day spiro lactone, n = 30)</p> <p>Follow-up: 1 Monat</p> <p>Population: (n = 93)</p> <p>Einschlusskriterien: NYHA I/II, „älter“, klinische HF, LVEF >50%, aber auch mit „impaired systolic functions“</p> <p>Ausschlusskriterien: dilatierte Kardiomyopathie, schwere Myokarditis, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung, schwere Arrhythmien u. a.</p> <p>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.</p> <p>Studienzeitraum: February, 2013 and February, 2014</p> <p>Ort: China, Department of Cardiology at the Yichang Central People’s Hospital</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika</p> <p>49 Männer, 44 Frauen; 75,6 +/- 6,6 Jahre (67-83)</p> <p>Effektivität</p> <p><i>NYHA-Klassen:</i> in allen drei Gruppen gegenüber Baseline sig. verbessert (p<0.05), aber keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen</p> <p><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</p> <p><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</p> <p><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</p> <p><i>Hospitalisierung:</i> am meisten in Gruppe mit optimaler Dosierung verbessert (sehr geringe Fallzahl: n = 5 bis 7)</p> <p>Sicherheit</p> <p>Inzidenz von „electrolyte disorder“ am geringsten in Gruppe mit optimaler Dosierung (sehr geringe Fallzahl: n = 3 bis 4)</p> <p><i>Kommentar: sehr geringe Fallzahlen für einzelne Endpunkte</i></p>	<p>OCEBM 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln)</p> <p>- Randomisierung</p> <p>- allocation concealment nicht beschrieben</p> <p>- nicht verblindet (bzw. nicht beschrieben)</p> <p>- Patientencharakteristika nicht aufgeführt, aber erwähnt, dass ausbalanciert zwischen den Gruppen</p> <p>- Drop-out nicht beschrieben/ kein Consort-Diagramm</p> <p>- statistische Methoden beschrieben</p> <p>- Endpunkte: nicht vordefiniert (nicht genannt)</p> <p>- ITT-Analyse?</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring nicht beschrieben</p> <p>Publikation erfüllt nicht aktuelle Standards der Berichterstattung von RCTs</p>

Subanalysen TOPCAT

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>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. <i>Circ Heart Fail</i> 2015;8(2):268-77.</p>	<p>Fragestellung: Zusammenhang zwischen QoL und Depression: <i>“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.”</i></p> <p>Fragebögen/Population: (von 3445 in TOPCAT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (n = 3400) - European QOL 5D Visual Analog Scale (n = 3395) - Patient Health Questionnaire-9 (n = 1431) <p>Ergebnisse:</p> <p><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</p> <p><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</p>
<p>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.</p>	<p>Echo-Substudie</p> <p>Fragestellung: veränderte kardiale Struktur und Funktion (Echo-Parameter) als Prädiktoren für klinische Outcomes/ Identifikation von Hochrisiko-HFpEF-Patienten mittels Echo-Parametern</p> <p><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></p> <p>Population: 935 Patienten von 3445 in TOPCAT</p> <p>Ergebnisse:</p> <p><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])</p>
<p>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).</p>	<p>Fragestellung: HRQoL</p> <p>Population: KCCQ available for 91.7% of 3445 TOPCAT patients</p> <p>Endpunkte: HRQL</p> <p>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)</p> <p>EQ5D visual analog scale (VAS)</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>nach 4 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mean change in KCCQ 7.7+/-16 - mean change in EQ5D VAS 4.7+/-16 <p>Adjusted mean changes in KCCQ (Spironolacton vs. Placebo):</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<p>- 4 Mon.: 1.54 better; P=0.002 -12 Mon.: 1.35 better; P=0.02 - 36 Mon.: 1.86 better; P=0.02</p> <p>EQ5D VAS, McMaster Overall Treatment Evaluation: keine Unterschiede zwischen Interventionsgruppen</p> <p><i>Kommentar: Daten aus Abstract; Volltext noch nicht bestellbar</i></p>
<p>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.</p>	<p>Substudie der Echo-Substudie (vgl. Shah 2014, RefID 25476)</p> <p>Fragestellung: Einfluss von Spironolacton auf Parameter der kardialen Struktur und Funktion + deren prognostische Relevanz</p> <p><i>“we determined the impact of randomization to spironolactone versus placebo on measures of cardiac structure and function in HFrEF. In addition, we explored the prognostic relevance of changes in cardiac structure and function over 12 to 18 months on subsequent outcomes.”</i></p> <p>Population: n = 305 von 935 der Echo-Substudie von 3445 in TOPCAT</p> <p>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)</p>
<p>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.</p>	<p>Fragestellung: prognostische Relevanz einer verminderten systolischen Funktion (LV Längsdehnung; left ventricular longitudinal strain, LS) definiert als absolute LS <15.8%</p> <p>systolische Dysfunktion als prädiktiver Faktor -> Risikostratifizierung/ Eignung von LV als Surrogatendpunkt</p> <p>Population: n = 447 Patienten von 3445 in TOPCAT</p> <p>Methode: 2-dimensional speckle-tracking echocardiography</p> <p>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</p>
<p>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.</p>	<p>post-hoc Analyse</p> <p>Fragestellung: Auswertung nach Studienregionen (Amerika vs. Osteuropa) aufgrund ungewöhnlich großer Abweichungen bei Studienergebnissen in TOPCAT</p> <p>Population: n = 3345, davon Amerika (USA, Kanada, Brasilien, Argentinien) n = 1767, Osteuropa (Russland, Georgien) n = 1678</p> <p>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):</p>

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
	<p>Amerika: 10,4% vs. 12,6%, HR 0,82 (0,69-0,98), p=0,026 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</p>

Subanalysen Aldo-DHF

Referenz	Studiencharakteristika, Studienergebnisse
<p>Edelmann F. Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction—results of the Aldo-DHF trial. <i>Int J Cardiol</i> 2013;169(6):408-17.</p>	<p>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 < 0.001), LAVI (r=+0.29, p < 0.001), LVMI (r=0.09, p=0.06)</p>
<p>Edelmann F. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. <i>Eur J Heart Fail</i> 2015;17(2):214-23.</p>	<p>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.</p>

Anhang 3.4.2 Update-Recherche für 3. Auflage

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Abdelhamid AS et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 7. Art. No.: CD003177.	<p>Syst. Review und Metaanalyse von RCT</p> <p>Fragestellung: Nutzen von Omega3PUFA aus Fisch oder pflanzlicher Nahrung (Nüsse, Margarine) bezüglich Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen</p> <p>Suchzeitraum: bis April 2017</p> <p>Population: adults with or without existing CVD</p> <p>Intervention: increased intake of fish- and plant-based omega-3 (omega-3 polyunsaturated fatty acids [PUFA] from 1. oily fish [long-chain omega-3 (LCn3), including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)], as well as 2. from plants (alpha-linolenic acid [ALA]))</p> <p>Vergleich: Standard/weniger Einnahme</p> <p>Endpunkte: all-cause mortality, cardiovascular (CVD) events, adiposity, lipids</p> <p>Einschluss: ≥ 12 Monate</p> <p>Body of Evidenz: 79 RCT (n=112.059), davon mit vorbestehender CV-Erkrankung n=33 (=Sekundärprävention) und n=46 Primärprävention</p>	<p>nur Primär- vs. Sekundärprävention (jeweils Risk Ratio M-H, Random, 95% CI)</p> <p>Omega3-PUFA aus Fischöl (high-quality evidence)</p> <p>All-cause mortality (39 Studien, n=92653) RR 0.98 [0.93, 1.03]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary CVD prevention (17 Studien, n=41202) RR 1.01 [0.94, 1.08] - Secondary CVD prevention (22 Studien, n=51451) RR 0.95 [0.88, 1.04] <p>CVD mortality (25 Studien, n=67772) RR 0.95 [0.87, 1.03]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary prevention (7 Studien, n=17931) RR 0.98 [0.88, 1.09] - Secondary prevention (18 Studien, n= 49841) RR 0.94 [0.83, 1.06] <p>pflanzliche Omega3-PUFA (moderate/low-quality evidence):</p> <p>All-cause mortality - ALA (5 Studien, n=19327) RR 1.01 [0.84, 1.20]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary CVD prevention (3 Studien, n=14380) RR 1.14 [0.75, 1.74] - Secondary CVD prevention (2 Studien, n=4947) RR 0.98 [0.81, 1.19] <p>CVD mortality - ALA (4 Studien, n=18619) RR 0.96 [0.74, 1.25]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary prevention (1 Studien, n=13406) RR 1.00 [0.58, 1.70] - Secondary prevention (3 Studien, n=5213) RR 0.95 [0.70, 1.28] <p>Serumtriglyceride und HDL (high- or moderate-quality evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCn3 slightly reduced triglycerides and increased HDL. - ALA probably reduces HDL. 	<p>OCEBM 1</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-y</p> <p>11/11</p>

Anhang 3.4.3 Recherche für Amendment zu SGLT2-Inhibitoren

Recherchestrategie: strukturierte Suche in Studienregistern nach laufenden und abgeschlossenen Studien

DAPA-HF

Design und Baseline-Charakteristika

McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]

design	international, multicentre, parallel group, event-driven, randomized, double-blind, placebo-controlled study randomization stratified based on diagnosis of type 2 diabetes (HbA1c \geq 6.5%)
Dauer der Hauptphase	median 18.2 months (0 to 27.8)
Endpunktmessungen	at 14 days and 60 days at 4 months and at 4-month intervals thereafter
objectives	evaluate the efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction, regardless of the presence or absence of diabetes
intervention, control	<ul style="list-style-type: none"> ■ intervention: Dapagliflozin, 10 mg tablets once daily + standard therapy* dose reduction to 5 mg or placebo or temp temporary discontinuation was permitted in case of an acute, unexpected decline in the eGFR, volume depletion, or hypotension (or to avoid these conditions) ■ control: placebo, administered orally once daily + standard therapy* ■ *standard therapy guideline recommended ■ standard drug therapy, including ACE-I or ARB or sacubitril-valsartan + beta-blocker + ggf. MRA, unless contraindicated or unacceptable side effects; if required: diuretics; dosing individually titrated ■ device therapy (ICD or/and CRT) ■ patients with T2DM: continued glucose-lowering therapies; doses could be adjusted as required (specifically insulin and sulfonylurea to minimize the risk of hypoglycemia (e.g., in patients with a gly-cated hemoglobin level of <7%))
inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ LVEF \leq 40% ■ NYHA II-IV \geq 2 month ■ NT-proBNP \geq 600 pg/ml or \geq 400 pg/ml + hospitalized for heart failure \leq 12 months r \geq 900 pg/ml in patients with atrial fibrillation or atrial flutter ■ \geq 18 years
exclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ recent treatment with or unacceptable side effects associated with an SGLT2 inhibitor ■ type 1 diabetes mellitus ■ symptoms of hypotension or a systolic blood pressure < 95 mm Hg ■ eGFR < 30 ml/min/1.73 m² or rapidly rapidly progressing renal disease ■ acute decompensated HF or hospitalization due to decompensated HF < 4 weeks ■ MI, unstable angina, stroke or transient ischemic attack < 12 weeks ■ PCI or CABG or valvular repair/replacement < 12 weeks or planned ■ Implantation of a CRT < 12 weeks or planned ■ previous or expected cardiac transplantation, implantation of a VAD or similar device ■ HF due to restrictive cardiomyopathy, active myocarditis, constrictive pericarditis, hypertrophic (ob-structive) cardiomyopathy or uncorrected primary valvular disease ■ symptomatic bradycardia or second or third degree heart block without a pacemaker
baseline char-acteristics	<ul style="list-style-type: none"> ■ n=4.744; Dapagliflozin n=2373; Placebo n=2371 ■ age: 66.2\pm11.0 vs. 66.5\pm10.8; gender: 23,8% vs. 23,0% female, ■ type 2 diabetes (HbA1C \geq 6,5): 45% (inkl. 3% newly diagnosed) no T2DM: 55% (n=2605), of that 67% pre-diabetes (HbA1C \geq 5,7%), 33% normal HbA1C ■ BMI 28.2\pm6.0 vs. 28.1\pm5.9 ■ NYHA II 67%; NYHA III 32%, NYHA IV 1%; LVEF 31% +/- 7%

McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print]

	<ul style="list-style-type: none"> heart rate ca. 72 bpm; syst. BP ca. 122 mmHG (+/-16) median NT-proBNP 1428 vs. 1446 pg/ml; ischaemic cardiomyopathy: 55,5% vs. 57,3% HF-hospitalisation: about 47%; atrial fibrillation about 38% ICD: 26%; CRT: 8,0 vs. 6,9% eGFR ca. 66 ml/min/1,73m2 Region: ca. 14% north america, 17% south america, 45% europa, 23% asia
baseline treatment	<ul style="list-style-type: none"> Heart failure: diuretics 93%; RAAS-I: 94% [ACE-I 56%; ARB 28,4 vs. 26,7%; Sac/Val 11%]; Beta-Blocker 96%; MRA 71 %; digitalis 19% T2DM (only T2DM patients): Biguanide (Metformin) 51%, sulfonyleurea 22%, DPP-4-I 16%; GLP-1-RA 1%; insulin 27%
analysis	<p>Full Analysis Set (FAS)</p> <p>All patients who have been randomized to study treatment will be included in the Full Analysis Set irrespective of their protocol adherence and continued participation in the study.</p> <p>As the primary analysis is intention-to-treat analysis, protocol deviation will not imply exclusion from the primary analysis</p>
	<p>Safety analysis set</p> <p>All patients who received at least 1 dose of randomized treatment will be included in the safety population.</p>
Multiple testing	pre-specified hierarchical order of the primary and secondary endpoints; The testing procedure will continue down the hierarchy if the preceding endpoint is rejected at a one-sided 0.02496 level and will stop if the null hypothesis for the preceding endpoint is not rejected at a one-sided 0.02496 level
Risk of Bias	für alle Kriterien "low"
Links	<ul style="list-style-type: none"> McMurray. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure Trial (DAPA-HF): Results in Nondiabetic Patients. Presentation at AHA 2019 https://professional.heart.org/idc/groups/ahamh-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_505122.pdf McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303 (+Protocol, Supplement, Disclosure forms) McMurray et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. Eur J Heart Fail. 2019 Jul 15. doi: 10.1002/ehjhf.1548. [Epub ahead of print] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehjhf.1548 McMurray et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. 2019 May;21(5):665-675. doi: 10.1002/ehjhf.1432. Epub 2019 Mar 21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6607736/ Petrie et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jama.2020.1906. Online ahead of print. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124

Ergebnisse Gesamtgruppe

		Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)	HR (95% KI), ARR
primary composite outcome	cv death/HF hospitalization/urgent HF visit	386 (16.3)	502 (21.2)	0.74 (0.65 to 0.85) ARR: 4,9%
primary composite outcome; prespecified subgroups	male	307/1809	406/1826	0.73 (0.63–0.85)
	female	79/564	96/545	0.79 (0.59–1.06)
	NYHA II	190/1606	289/1597	0.63 (0.52–0.75)
	NYHA III/IV	196/767	213/774	0.90 (0.74–1.09)

		Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)	HR (95% KI), ARR
	NT-proBNP ≤ Median	100/1193	155/1179	0.63 (0.49–0.80)
	NT-proBNP >Median	286/1179	347/1191	0.79 (0.68–0.92)
	HI-Hospitalization yes	195/1124	279/1127	0.67 (0.56–0.80)
	HI-Hospitalization no	191/1249	223/1244	0.84 (0.69–1.01)
	AF yes	109/569	126/559	0.82 (0.63–1.06)
	AF no	277/1804	376/1812	0.72 (0.61–0.84)
key secondary outcome	composite of cv death/HF hospitalization	382 (16.1)	495 (20.9)	0.75 (0.65 to 0.85) ARR: 4,8%
secondary outcomes	HF hospitalizations (including repeat admissions) + cv deaths	567	742	0.75 (0.65 to 0.88)
	change from baseline to 8 months in the total symptom score on the KCCQ (≥ 5 = clinically meaningful)	6.1±18.6	3.3±19.2	1.18 (1.11 to 1.26)
	composite renal worsening, end stage disease or death	28 (1.2)	39 (1.6)	0.71 (0.44 to 1.16) n.s.
	time to death from any cause	276 (11.6)	329 (13.9)	0.83 (0.71 to 0.97) n.s.
	discontinuation due to AE	111 (4.7)	116 (6.8)	
	Volume depletion	178 (7,5)	162 (6,8)	
	Renal AE	153 (6,5)	170 (7,2)	
	Major hypoglycemia	4 (0,2)	4 (0,2)	all cases in patients with T2DM
	Fractures	48 (2,0)	47 (2,0)	
	Diabetic ketoacidosis	3 (0,1)	0	all cases in patients with T2DM
	Fournier's gangrene	0	1 (<0,1)	
laboratory findings(change from baseline to 8 month)	NT-proBNP (pg/ml)	-196±2387	101±2944	-303 (-457 to -150)
	HbA1c (mmol/mol)*	-0.21±1.14	0.04±1.29	-0.24 (-0.34 to -0.13)
	Creatinine (mg/dl)	0.07±0.24	0.04±0.25	0.02 (0.01 to 0.03)
	Hematocrit (%)	2.31±3.90	-0.19±3.81	2.41 (2.21 to 2.62)
	Systolic BP (mm Hg)	-1.92±14.92	-0.38±15.27	-1.27 (-2.09 to -0.45)
	Weight (kg)	-0.88±3.86	0.10±4.09	-0.87 (-1.11 to -0.62)
	*only T2DM patients			

Patienten mit T2DM vs. ohne T2DM

		Diabetes (n=2139)	No Diabetes (n=2605)	
Baseline characteristics	well-balanced: age, gender, LVEF, NT-proBNP, syst. BP, mean eGFR, prior HF-hospitalization Diabetes status based on total population*: 45% (n=2137) T2DM (HbA1C ≥6,5) 37% (n=1750) pre-diabetes (HbA1C ≥5,7%) 18% (n=857) normal HbA1C			
	NYHA class II/III/IV	64/35/1%	71/29/1 %	
	Ischaemic aetiology	62%	51%	
	eGFR <60 ml/min/1.173 m ²	46%	36%	
	KCCQ symptom score	75,0 (56,3-91,7)	79,2 (61,5-91,7)	p<0,001
Baseline treatment	Diuretic	95%	92%	
	ACE-I/ARB/ARNI	93%	94%	
	Beta-blocker	97%	96%	
	MRA	72%	71%	
	ICD	27%	26%	
	CRT	7%	8%	
		Diabetes (n=2139) Dapagliflozin vs. placebo	No Diabetes (n=2605) Dapagliflozin vs. placebo	p _{interaction}
primary outcome	Cv death/HF hospitalization/urgent HF visit	20% vs. 25.5% HR 0.75 (0.63–0.90) ARR 5.5%	13.2% vs. 17.7% HR 0.73 (0.60–0.88) ARR 4.5%	0.8
	HbA1c subgroup analyses (prespecified) <ul style="list-style-type: none"> • Normoglycaemic: 53/438 (12.1%) vs. 71/419 (16.9%); ARR 4.8%; HR 0.67 (0.47–0.96) • Prediabetes: 118/860 (13.7%) vs. 160/888 (18.0%); ARR 4.3%; HR 0.74 (0.59–0.94) • Diabetes: 215/1075 (20.0%) vs. 271/1064 (25.5%); ARR 5.5%; HR 0.75 (0.63–0.90) HbA1c tertile analyses of patients without diabetes (post-hoc) <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 5.6% (n=521 vs. n=485): 65/521(12.5%) vs. 77/485 (15.9%), HR 0.74 (0.53–1.04) • 5.7%–5.9% (n=365 vs. n=388): 44/365 (12.1%) vs. 66/388 (17.0%); HR 0.71 (0.48–1.04) • 6.0%–<6,5% (n=408 vs. n=432): 62/408 (15.2%) vs. 87/432 (20.1%); HR 0.72 (0.52–1.00) 			
components of primary outcome	Cv death	11.3% vs. 13.9% HR 0.79 (0.63–1.01)	8.2 % vs. 9.6% HR 0.85 (0.66–1.10)	0.7
	Worsening HF event (HF-hospitalization/urgent visit + i.v. therapy for HF)	13.2% vs. 16.5% HR 0.77 (0.61–0.95)	7.3% vs. 11.5% HR 0.62 (0.48–0.80)	0.23
Secondary outcomes	All-cause mortality	13.3 vs. 16.7% HR 0.78 (0.63–0.97)	10.2% vs. 11.6% HR 0.88 (0.70-1.12)	0.45
	Change in KCCQ total symptom score at 8 m	+ 3.5 (2.1 to 4.9) HR 1.22 (1.11 to 1.35) p<0.001	+3.1 (2.1 to 4.2) HR 1.15 (1.05 to 1.26) p=0.004	0.18
	KCCQ clinically meaningful improvement (≥5p)	58.9% vs 49.9% OR 1.20 (1.09-1.31)	57.7% vs 51.7% OR 1.12 (1.03-1.22)	0.294

		Diabetes (n=2139)	No Diabetes (n=2605)	
	Worsening renal function	1.7% vs. 2.3% HR 0.73 (0.39–1.34)	0.8% vs. 1.1% HR 0.67 (0.30–1.49)	0.86

		Diabetes (n=2139) Dapagliflozin vs. placebo	No Diabetes (n=2605) Dapagliflozin vs. placebo	Pinteraction
Safety endpoints	Volume depletion	84 (7.8) vs. 83 (7.8) OR 1.00 (0.73-1.38)	94 (7.3) vs. 79 (6.1) OR 1.21 (0.89-1.66)	0.4
	Renal AE	91 (8.5) vs. 92 (8.7) OR 0.98 (0.72-1.32)	62 (4.8) vs. 78 (6.0) OR 0.79 (0.56-1.11)	0.36
	Fracture	22 (2.1) vs. 25 (2.4) OR 0.87 (0.49-1.55)	27 (2.1) vs. 25 (1.9) 1.09 (0.63-1.89)	0.58
	Amputation	12 (1.1) vs. 9 (0.8) OR 1.32 (0.56-3.16)	1 (0.1) vs. 3 (0.2) OR 0.34 (0.03-3.23)	0.24
	Major hypoglycaemia	4 (0.4) vs. 4 (0.4) OR 0.99 (0.25-3.97)	0 vs. 0	

Verzerrungsrisiko

Selection bias

Randomisierung: low

Kommentar:

sequestered, fixed-randomization schedule, with the use of balanced blocks to ensure an approximate 1:1 ratio of the two regimens

The IxRS will allocate the IP through a randomization scheme and provide the randomization number and the appropriate Kit IDs from IP available at the study site. The randomization codes will be computer generated and loaded into the IxRS data-base.

Randomization will be stratified in IxRS based on patients with and without T2D at the time of randomization in order to ensure approximate balance between treatment groups within each sub-population. (i.e., an established diagnosis or a glycated hemoglobin level of $\geq 6.5\%$ [≥ 48 mmol per mole])

Allocation concealment: low

The blinding of treatment is ensured by using a double-blind technique. The bottles with IP will be labelled with unique identification numbers.

Performance bias: low

Verblindung von Teilnehmern und Personal: double-blind

Kommentar: The dapagliflozin tablets and the respective placebo tablets will be identical in size, colour, smell, and taste. No member of the extended AZ study team, personnel at study sites, or any CRO handling study data will have access to the randomization scheme during the study.

Entblindung durch Messung HbA1c eher unwahrscheinlich, da HbA1c-Senkung gegenüber Placebo zwar signifikant, aber gering (Difference -0.24 [-0.34 to -0.13], $p < 0.001$)

Entblindung durch Messung des HbA1c denkbar (Difference -303 [-457 to -150], $p < 0.001$)

Detection bias: low

Verblindung der Ergebnisevaluation: low

Kommentar: unabhängiges Endpunktkomitee erhoben Data management will be performed by AstraZeneca Data Management Centre personnel

Potential endpoints in the study, including the primary efficacy endpoint as well as the secondary and to some extent the exploratory endpoints, will be centrally adjudicated by an independent Clinical Event Adjudication (CEA) Committee

An independent Cardiovascular Endpoint Committee (CEC), blinded to treatment allocation, is adjudicating all deaths and non-fatal cardiovascular events submitted by investigators (or otherwise identified) as possible endpoints.

The analyses conducted by the sponsor were replicated by an independent academic group at the University of Glasgow.

PK samples will be analysed at the bioanalytical laboratory only for patients on active IP. The bioanalytical laboratory will therefore have access to the treatment codes but will not share the codes with the sponsor or others involved in the study until the blinding is broken for the study after closure.

Attrition bias: low

Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low

Kommentar: Drop-out 249 vs. 258 Patienten (10.5% vs. 10.9%, P = 0.71).

Gründe für Drop-out nicht im Detail berichtet; SAE als Grund für Drop-out: 4,7% vs. 4,9%

ITT-Analyse: low

Kommentar: *All the patients who underwent randomization were included in the primary analysis. Patients who did not receive a dose of either dapagliflozin or placebo were excluded from the safety analysis. partially missing dates will be imputed based on available corroborating information.*

Reporting bias: low

selektive Ergebnisdarstellung:

Kommentar: vordefinierte Endpunkte wurden berichtet

Andere Biasursachen:

Baseline imbalance: nein

Kommentar: Patientengruppen mit und ohne Diabetes und mit Prediabetes waren gemäß Protokoll stratifiziert; es erfolgte aber keine Stratifizierung nach HbA1c-Tertilen (Post-hoc-Analyse)

Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca

Methodische Qualität

OCEBM: 2 (RCT)

EMPEROR-reduced

Design und Baseline-Charakteristika

Packer M et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424

design	randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, event-driven trial; international, multi-centre; superiority trial randomisation stratified according to geographical region, diabetes status at screening, eGFR
Dauer der Hauptphase	20-38 months double-blind treatment until the required number of adjudicated primary events is reached; follow-up period may be adjusted to achieve the 841 confirmed primary outcome events
Endpunktmessungen	every 2 to 3 month; KCCQ: 52 weeks
objectives	empagliflozin in a population of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction (with or without diabetes) that was enriched for patients with a greater severity of left ventricular systolic dysfunction
intervention, control	intervention: Empagliflozin, 10 mg tablets once daily + standard therapy* control: placebo, administered orally once daily + standard therapy* *all appropriate treatments for heart failure or other medical conditions (such as ACEi, ARB, β -blocker, oral diuretics, MRA, ARNI, ivabradine; ICD, CRT)
inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ NYHA II-IV with an increased risk for a serious HF event ■ LVEF \leq 40% ■ LVEF 31-35%: + history of hospitalization for HF 12 month or NT-proBNP \geq1000 pg/ml (doubled in patients with AF) ■ LVEF 36-40%: + history of hospitalization for HF or NT-proBNP \geq2500 pg/ml (doubled in patients with AF) ■ \geq 18 years
exclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ MI ■ Severe valvular heart disease ■ Acute decompensated HF ■ Atrial fibrillation or atrial flutter with a resting heart rate $>$110 bpm ■ Untreated ventricular arrhythmia with syncope in patients without ICD

Packer M et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424

	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatic bradycardia or second or third degree heart block without a pacemaker Systolic blood pressure (SBP) \geq 180 mmHg or symptomatic hypotension and/or a SBP < 100 mmHg eGFR < 20 mL/min/1.73 m² History of ketoacidosis 	
baseline characteristics	<ul style="list-style-type: none"> n=3.730; Empagliflozin n=1863; Placebo n=1867 age: 67.2\pm10.8 vs. 66.5\pm11.2; gender: 23,5% vs. 24,4% female no type 2 diabetes: n=1874 (936 vs. 938) type 2 diabetes: n=1856 (927 vs. 926) BMI 28.0\pm5.5 vs. 27.8\pm5.3 NYHA II ca. 75%; NYHA III ca. 24%, NYHA IV ca. 0,5% mean LVEF 27.7\pm6.0 vs. 27.2\pm6.1; \leq30%: 1337 (71.8%) vs. 1392 (74.6%) median NT-proBNP 1887 vs. 1926 pg/ml; ischaemic cardiomyopathy: 52.8% vs. 50.7% HF-hospitalisation \leq12 mo: ca. 31%; atrial fibrillation 35.6% vs. 37.8% eGFR mean 61.8\pm21.7 vs. 62.2\pm21.5 ml/min/1,73m² Region: ca. 11% north america, 34% latin america, 36% europa, 13% asia 	
baseline treatment	<ul style="list-style-type: none"> ACE-I/ARB: ca. 69%; Sac/Val ca. 19%; Beta-Blocker 95%; MRA 71 % Diuretics: 82,1% vs. 84,4% (no CKD); 90,4% vs. 90,6% (CKD patients) [Zannad 2020] ICD: ca. 31%; CRT: ca. 12% 	
analysis	Full Analysis Set	The primary analysis will be performed on the randomised (intention to treat) set.
	Safety analysis set	Safety analyses included all the patients who had received at least one dose of empagliflozin or placebo.
Multiple testing	A hierarchical testing procedure will be followed for the assessment of the primary and the key secondary endpoints: 1. Time to first event of adjudicated CV death or adjudicated HHF; 2. Occurrence of adjudicated HHF (first and recurrent); 3. eGFR (CKD-EPI)cr slope of change from baseline	
Risk of Bias	für alle Kriterien "low"	
Links	<ul style="list-style-type: none"> Packer M et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. Anker SD et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status - Results from the EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2020 Nov 11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824. Online ahead of print. Zannad F et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights from the EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2020 Oct 23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685. [Epub ahead of print] Packer M et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2020 Oct 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. [Epub ahead of print] Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodiumglucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail 2019; 21: 1270-8. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057977 	

Ergebnisse Gesamtgruppe

		Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1867)	HR (95% KI), ARR
Median follow-up: 16 month				
primary composite outcome	cv death/HF hospitalization (time to 1st event)	361 (19.4)	462 (24.7)	0.75 (0.65 to 0.86)

		Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1867)	HR (95% KI), ARR
	HF hospitalization			ARR: 5,3%
	Cv death	246 (13.2) 187 (10.0)	342 (18.3) 202 (10.8)	0.69 (0.59 to 0.81) 0.92 (0.75 to 1.12) n.s.
primary composite outcome; prespecified subgroups	male	294/1426	353/1411	0.80 (0.68–0.93)
	female	67/437	109/456	0.59 (0.44–0.80)
	NYHA II	220/1399	299/1401	0.71 (0.59–0.84)
	NYHA III/IV	141/464	163/466	0.83 (0.66–1.04) n.s.
	Baseline diabetes	200/927	265/929	0.72 (0.60–0.87)
	No baseline diabetes	161/936	197/938	0.78 (0.64–0.97)
	HI-Hospitalization yes	153/577	177/574	0.79 (0.64–0.99)
	HI-Hospitalization no	208/1286	285/1293	0.71 (0.60–0.85)
	LVEF ≤30%			0.70 (0.53–0.93)
	NT-proBNP <median	80/699	115/724	0.65 (0.53–0.79)
	NT-proBNP median	169/631	249/661	0.99 (0.76–1.31) n.s.
	LVEF >30%	108/526	97/475	
Region				
North America	48/121	64/213	0.69 (0.48-1.01)	
Latin America	115/641	151/645	0.73 (0.58-0.94)	
Europe	140/676	149/677	0.94 (0.74-1.18)	
Asia	49/248	80/245	0.55 (0.38-0.78)	
other	9/86	18/87	0.50 (0.22-1.11)	
secondary outcomes	Total no. of HF hospitalizations (first and recurrent events)	388	553	0.70 (0.58 to 0.85)
	Mean eGFR change	-0.55±0.23	-2.28±0.23	1.73 (1.10 to 2.37)
Other prespecified outcomes	Composite renal outcome*	30 (1.6)	58 (3.1)	0.50 (0.32 to 0.77)
	change from baseline to 52 weeks in the quality-of-life score on the KCCQ (≥ 5 = clinically meaningful)	5.8±0.4	4.1±0.4	1.7 (0.5 to 3.0)
	No. hospitalizations for any cause	1364	1570	0.85 (0.75 to 0.95)
	death from any cause	249 (13.4)	266 (14.2)	0.92 (0.77 to 1.10) n.s.
Safety endpoints	discontinuation due to AE	158 (8.5)	167 (8.9)	
	Volume depletion	197 (10.6)	184 (9.9)	
	Hypotension symptomatic	176 (9.4) 106 (5.7)	163 (8.7) 103 (5.5)	
	Hypoglycemic events	27 (1.4) 20 (2.2) 7 (0.7)	28 (1.5) 22 (2.4) 6 (0.6)	

		Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1867)	HR (95% KI), ARR
	Bone fractures	45 (2.4)	42 (2.3)	
	Urinary tract infections	91 (4.9)	83 (4.5)	
	Genital infections	31 (1.7)	12 (0.6)	
laboratory find- ings(change from baseline to 52 weeks)	HbA1c (mmol/mol)**	-0.28±0.03	-0.12±0.03	-0.16 (-0.25 to -0.08)
	median NT-proBNP (IQR) pg/ml	-244 (-890 to 260)	-141 (-784 to 585)	0.87 (0.82 to 0.93)
	Hematocrit (%)	1.98±0.10	-0.38±0.10	2.36 (2.08 to 2.63)
	Systolic BP (mm Hg)	-2.4±0.4	-1.7±0.4	-0.7 (-1.8 to 0.4)
	Weight (kg)	-0.73±0.13	0.08±0.13	-0.82 (-1.18 to -0.45)
* composite renal outcome: chronic dialysis or renal transplantation or a sustained reduction of 40% or more in the estimated GFR or a sustained estimated GFR of less than 15 ml per minute per 1.73 m ² in patients with a baseline estimated GFR of 30 ml per minute per 1.73 m ² or more or a sustained estimated GFR of less than 10 ml per minute per 1.73 m ² in those with a baseline estimated GFR of less than 30 ml per minute per 1.73 m ² . **patients with diabetes only				

Patienten mit T2DM vs. ohne T2DM

		No Diabetes (n=1874)	Diabetes (n=1856)	
Baseline charac- teristics	baseline characteristics well balanced between intervention and placebo group 49.8% diabetes (incl. 7.2% previously undiagnosed diabetes at baseline) 50% (n=1856) T2DM (HbA1C ≥6,5) 34% (n=1268) pre-diabetes (HbA1C ≥5,7%) 16% (n=606) normal HbA1C			
	Prior HF-hospitalization	Ca. 28%	Ca. 34%	
	NYHA III	Ca. 21%	Ca. 28%	
	hypertension	Ca. 66%	Ca. 79%	
	eGFR<60 mL/min/1.73 m ²	Ca. 46%	Ca. 50%	
Baseline treat- ment	ACE-I	Ca. 47%	Ca. 45%	
	ARB	Ca. 24%	Ca. 24%	
	ARNI	Ca. 18%	Ca. 19%	
	Diuretika	Ca. 86%	Ca. 88%	
	MRA	Ca. 70%	Ca. 73%	
	Glucose lowering therapy	Ca. 0,5%	Ca. 74%	
		No Diabetes (n=1874) Empagliflozin vs. placebo	Diabetes (n=1856) Empagliflozin vs. placebo	P _{interaction}
primary outcome	Time to first event of CV death or HF-Hospitalization	161/936 (17.2) vs. 197/938 (21.0) HR 0.78 (0.64, 0.97)	200/927 (21.6) vs. 265/929 (28.5) HR 0.72 (0.60, 0.87)	0.57

		No Diabetes (n=1874) Empagliflozin vs. placebo	Diabetes (n=1856) Empagliflozin vs. placebo	P _{interaction}
	HbA1c subgroup analyses (prespecified stratification variables) Normoglycaemic: 57/304 vs. 68/302 HR 0.90 (0.55–1.48) Prediabetes 110/632 vs. 148/636 HR 0.70 (0.50–0.99) Diabetes: 221/927 vs. 337/929 HR 0.65 (0.50–0.85)			
components of primary outcome	Time to first HF-Hospitalization	106/936 (11.3) vs. 141/938 (15.0) HR 0.72 (0.56, 0.93)	140/927 (15.1) vs. 201/929 (21.6) HR 0.67 (0.54, 0.83)	0.66
	Time to CV death	83/936 (8.9) vs. 89/938 (9.5) HR 0.92 (0.68, 1.24)	104/927 (11.2) vs. 113/929 (12.2) HR 0.92 (0.71, 1.20)	0.98
Key secondary outcomes	First and recurrent HF-Hospitalization	167/936 vs. 216/938 HR 0.76 (0.57, 1.01)	221/927 vs. 337/929 HR 0.65 (0.50, 0.85)	0.44
	Mean slope of change in eGFR – ml/min/1.73 m ² /year	-0.45 - -1.72 HR 1.27 (0.38, 2.16)	-0.64 vs. -2.85 HR 2.21 (1.31, 3.10)	0.15

		No Diabetes (n=1873) Empagliflozin vs. placebo	Diabetes (n=1853) Empagliflozin vs. placebo	P _{interaction}
Safety endpoints	AE → discontinuation	147/936 (15.7) vs. 152/937 (16.2)	175/927 (18.9) vs. 176/926 (19.0)	n.a.
	Volume depletion	94/936 (10.0) vs. 100/937 (10.7)	103/927 (11.1) vs. 84/926 (9.1)	n.a.
	Acute renal failure	77/936 (8.2) vs. 94/937 (10.0)	98/927 (10.6) vs. 98/926 (10.6)	n.a.
	Genital infections	13/936 (1.4) vs. 8/937 (0.9)	18/927 (1.9) vs. 4/926 (0.4)	n.a.
	Urinary tract infection	39/936 (4.2) vs. 34/937 (3.6)	52/927 (5.6) vs. 49/926 (5.3)	n.a.

Verzerrungsrisiko

Selection bias

Randomisierung: low

Kommentar: *interactive-response system that used a permuted-block design; randomisation stratified according to geographical region, diabetes status at screening, eGFR*

Allocation concealment: low

Kommentar: *assignment in a blinded fashion via Interactive Response Technology (IRT)*

Performance bias: low

Verblindung von Teilnehmern und Personal: double-blind

Kommentar: *Patients, Investigators and everyone involved in trial conduct or analysis or with any other interest in this double-blind trial, will remain blinded with regard to the randomised treatment assignments until after database lock.*

Detection bias: low

Verblindung der Ergebnisevaluation: unabhängiges Endpunktkomitee

Kommentar: *A data monitoring committee (DMC), independent of the Sponsor and CRO will assess the progress of the trial, including an unblinded safety and efficacy assessment at specified intervals, and to recommend to the Sponsor whether to continue, modify, or stop the trial.*

An independent external committee (Clinical Event Committee, [CEC]) will be established to adjudicate centrally and in a blinded fashion whether pre-specified criteria for adjudication endpoints are met.

Statistical Evaluation will be done by BI according to BI SOPs and Data Management will be done by the CRO in accordance with CRO SOPs.

Attrition bias: low

Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low

Kommentar: Drop-out n=303 (16,3%) vs. n=335 (18,0%)

Unknown vital status: n=21 (0,6%)

Incomplete follow-up for 1st endpoint: n=22 vs. n=20

Gründe für Drop-out: z. B. nonfatal AE n=158 vs. 167

Several sensitivity analyses were performed to account for missing follow-up data

ITT-Analyse: low

Kommentar: The primary analysis was performed according to the intention-to-treat principle and included all the data that had been obtained up to the end of the planned treatment period for all the patients who had undergone randomization.

Reporting bias: low

selektive Ergebnisdarstellung:

Kommentar: vordefinierte Endpunkte wurden berichtet

1st endpoint: no changes (Summary of protocol changes: protocol file p. 189 ff.)

2^{ndary} endpoint: "time to first occurrence of $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI)cr" → "Time to first occurrence of chronic dialysis or renal transplant or sustained* reduction of $\geq 40\%$ eGFR (CKD-EPI)cr"

Andere Biasursachen:

Baseline imbalance: nein

Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly

Methodische Qualität

OCEBM: 2 (RCT)

Anhang 3.5 Evidenztabelle Kapitel Invasive Therapie

Anhang 3.5.1 Recherchen für 2. Auflage

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Komplikationen von ICT und CRT

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Tajstra M. Complications in recipients of cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy: Insights from Silesian Center Defibrillator registry. <i>Cardiol J</i> 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. <i>Int J Cardiol</i> 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=0014 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	OCEBM 4 Registerstudie Deutschland + adjustierte multivariate Analyse für Confounder -telefonisches Follow-up

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		<i>(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."</i>	
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% Hämatoeme, 21% Geräte-Dislokation, 7% Sepsis, 6% Pneumothorax Prädiktoren: schwere Nierenerkrankung, Alter ≥ 75 Jahre, CRT-D, Antikoagulationen 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)	mediane 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) Auswertungsjahr: 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 Effektivität CRT-D (medianes Follow-up: 4,5 Jahre):	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

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		<p>8-Jahres-Mortalität (kumulativ): 55% (52%-58%), dabei niedriger bei Primär als bei Sekundärprävention (52% vs. 71%, p=0,001)</p> <p>adäquate Schocks: bei 21% (Primärpr.) bzw. 39% (Sekundärpr.)</p> <p>Geräte austausch: 1339 Geräte bei 3055 Patienten ausgetauscht, 34% mit min. 1 Austausch; nach 12 J. 1,8 +/- 0,7 Austausche pro Patienten</p> <p>erster ICD-Austausch im Mittel nach 5,6 Jahren notwendig, bei CRT-D nach 4, 9 Jahren</p> <p>Inadäquate Schocks: bei 13% aller Patienten (n = 397)</p> <p>kumulative Inzidenz nach 12 Jahren: 20% (18%-22%), nach 8 Jahren: seltener mit CRT-D (12%) als mit ICD (20%) p=0,001</p> <p>Komplikationen:</p> <p>bei 3% der Patienten Infektionen mit Notwendigkeit einer Geräteextraktion;</p> <p>12-Jahre-Inzidenz Infektionen kumulativ 6%, häufiger bei CRT-D (8%) als bei ICD (6%) p=0,01</p> <p>bei 7% der Patienten Geräteversagen; kumulative Inzidenz nach 8 Jahren: ICD 10% (7%-12%), CRT-D 19% (14%-24%), p<0,001</p> <p>authors conclusion: <i>“The complication rates, especially of inappropriate shocks and lead failure, are worrisome and require effort from physicians and industry.”</i></p>	<p>Kontaktaufnahme oder durch kommunale Sterberegister</p>
<p>Ann HW. Incidence of and risk factors for infectious complications in patients with cardiac device implantation. Int J Infect Dis 2015;36:9-14.</p>	<p>retrospektive Kohorte (single center), Südkorea</p> <p>Zeitraum: 1990-2013</p> <p>Intervention: ICD, CRT, RV-Pacing</p> <p>Endpunkt: Infektionen</p> <p>n = 1307</p>	<p>Baseline-Charakteristika: Alter 61.5 +/-14.2 Jahre, 49.6% männlich</p> <p>86,5% Schrittmacher, 11,2% ICD, 2,3% CRT</p> <p>Infektionen: n = 12 (0,9%) (ICD und Schrittmacher), davon 7 Tascheninfektionen und 5 Endokarditis; keine bei CRT</p> <p>Wunden- bzw. Narben-Revision als unabhängiger Risikofaktor für Infektionen</p> <p>authors conclusion: <i>“Infection was a rare complication of cardiac device implantation, but repeated procedures were associated with infectious complications.”</i></p>	<p>OCEBM 4</p> <p>retrospektive Kohortenstudie</p> <ul style="list-style-type: none"> - sehr langer Zeitraum (ältere Gerätetypen) - nur sehr kleine Kohorten für ICD und CRT + matched case-control Studie + multivariate Analyse - extrem wenige Events (Underreporting?)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Zeitler EP. Complications from prophylactic replacement of cardiac implantable electronic device generators in response to United States Food and Drug Administration recall: A systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm 2015;12(7):1558-64.	Systematischer Review von Observationsstudien (nur USA, darunter 1 prospektive Studie), Metaanalyse Suchzeitraum: bis 09/2014 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	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%) 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>	OCEBM 2 (Systematischer Review von Observationsstudien, methodische Mängel) AMSTAR 5/11 ca-y-y-n-n-y-y-n-y-n-n
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 DE-	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):	OCEBM 4 Registerstudie -Follow-up per Telefoninterview - rel. kleine Kohorte für Fragestellung, insbesondere für CRT-D

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
VICE registry. Int J Cardiol 2013;168(4):4184-90.	Follow-up: 1 Jahr	<p>1-Jahres-Mortalität: 11,2% vs. 4,9%, HR 2.3; $p < 0.0001$</p> <p>Symptomverbesserung: 58,3% vs. 49,8%, $p < 0,05$</p> <p>erhaltene ICD-Schocks: 28,8% vs. 16,1% (adäquat/nicht-adäquat nicht unterscheiden)</p> <p>multivariate Analyse: AF ist unabhängiger Prädiktor für 1-Jahres-Überleben: HR 1,39, $p=0,03$</p> <p>Ergebnisse AF vs. SR (CRT-D):</p> <p>1-Jahres-Mortalität: $p=0,16$ (nicht anders berichtet; Abbildung fehlt)</p> <p>Komplikationen: Trend zu mehr bei AF Patienten, aber nicht signifikant</p> <p>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."</p>	- kurzes Follow-up
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.	<p>Subanalyse der MASCOT Studie (multizent. RCT)</p> <p>Zeitraum: September 2003 bis März 2006</p> <p>Einschluss: NYHA III/IV trotz OMT, QRS ≥ 30ms, LVEF $\leq 35\%$</p> <p>Ausschluss: permanentes Vorhofflimmern, Myokardinfarkt/Revaskularisation/kardiale Operation < 3 Monate</p> <p>Intervention: CRT</p> <p>Vergleich RCT: verschiedene Pacing-Algorithmen</p> <p>Vergleich retrospektive Subanalyse: CRT-P vs. CRT-D (Zuteilung nach Entscheidung des Behandlers)</p> <p>Body of Evidence: 402 Patienten, davon 228 (57%) CRT-D und 174 (43%) CRT-P</p>	<p>Baseline-Charakteristika: CRT-D Patienten eher männlich, häufiger ischämische Kardiomyopathie, kürzere QRS-Dauer u.a.</p> <p>Alter, LVEF, NYHA u.a. vergleichbar</p> <p>Komorbiditäten nicht angegeben</p> <p>Eingriffsdauer: 124.6+50.4 min (median: 120.0 min) CRT-D vs. 135.2+61.9 min (median 122.5 min) CRT-P ($p = 0.09$)</p> <p>Effektivität:</p> <p>Mortalität und Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz: keine signifikanten Unterschiede</p> <p>Komplikationen:</p> <p>Gerätebedingt („Loss of Capture“): CRT-D (9.2%) vs. CRT-P (3.5%); $p = 0.01$</p> <p>Infektionen: 1.3% CRT-D vs. 1.2% CRT-P</p> <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."</p>	<p>OCEBM 3 retrospektive Subgruppenanalyse einer RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>MASCOT-Studie: Hersteller-gesponsert</p>
Freeman JV. Physician procedure volume and	Registerstudie USA (NCDR-ICD)	<p>große Streubreite des jährlichen Operationsvolumens, median 16 (4-37)</p> <p>Komplikationen:</p>	OCEBM 4 Registerstudie

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
complications of cardioverter-defibrillator implantation. Circulation 2012;125(1):57-64.	Fragestellung: Einfluss des Operationsvolumens auf 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-n-y-n - Recherche nur in Pubmed - keine eigene Analyse der Registerdaten

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>	(Übernahme aus 2 Registerstudien) - Qualität der Studien nicht bewertet 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 retrospektivfe 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, teils retrospektive/nicht vordefinierte Subgruppen-Analysen) AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-y-n-n-y-n

nicht extrahiert (Redundanz)

- 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.
- Steckman DA. In-hospital complications associated with reoperations of implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol* 2014;114(3):419-26.
- Yaminisharif A. Generator and lead-related complications of implantable cardioverter defibrillators. *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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brumberg GE. Biventricular defibrillator patients have higher complication rates after revision of recalled 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.
- 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.
- 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.

Registerdaten ICT und CRT

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. <i>Int J Cardiol</i> 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=0014 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: <i>“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.”</i>	OCEBM 4 Registerstudie Deutschland + adjustierte multivariate Analyse für Confounder -telefonisches Follow-up
Bogale N. The European cardiac resynchronization therapy survey:	Registerstudie Fragestellung: Outcome bei CRT-Implantationen in Abhängigkeit vom Operationsvolumen der Zentren	keine Unterschiede in Baseline-Charakteristika zwischen Hoch- und Niedrigvolumen-Zentren Mehr CRT-D (72,5%) als CRT-P (27,5%)	OCEBM: 4

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
patient selection and im-plantation practice vary according to centre volume. Europace 2011;13(10):1445-53.	<=120 Implantationen/y: Niedrigvolumen (66,7%) >120 Implantationen/y: Hochvolumen (29,8%) Implantationen 11/2008-6/2009, Patienten n=2392 141 Zentren aus 12 europäischen Ländern + Israel	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 klei- nen Zentren authors conclusion: <i>High-volume centres explore newer indications in their CRT practice and implant devices more frequently in patients with mild symptoms and narrow QRS durations. Electrophysiologists dominate implantation practice at HVol centres and duration of hospitalization is substantially shorter at these centres.</i>	keine kontrollierte Studie; Registerdaten, retrospektive Analyse + Rationale und Design vorab veröffentlicht + durch Steering Committee zugelassen mittleres Implanationsvolu- men ermittelt und danach als Grenzwert zwischen Hoch- und Niedrigvolumen verwendet
Kobe J. Impact of atrial fibrillation on early complications and one year survival after cardioverter defibrillator im-plantation: 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 Sekundärprä- vention Vergleich: Outcome von Patienten mit Sinusrhythmus (SR) vs. Patienten mit Vorhofflimmern (AF) n=3261 Patienten (Erstimplantation n=2701, Aus- tausch 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 hat- ten 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 unter- schieden) 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: <i>“AF patients have a trend to higher peri-operative complica- tions 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.”</i>	OCEBM 4 Registerstudie -Follow-up per Telefoninter- view - rel. kleine Kohorte für Fra- gestellung, insbesondere für CRT-D - kurzes Follow-up
Boveda S. Implantation of subcutaneous im-plantable cardioverter defibrillators in Europe:	Registerstudie Fragestellung: aktuelle Nutzung von subkutanen ICD in europäischen Kliniken aus dem EHRA electrophysi- ology (EP) research network; standards and policies	73% der Zentren haben S-ICD implantiert in den zurückliegenden 12 Monaten, mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit zwischen den Zentren	OCEBM 4 Registerstudie, EU Fragebogen-Studie

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace 2016;18(9):1434-9.</p>	<p>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</p>	<p>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% jüngeres Alter - 63% vermutetes höhere Infektionsrisiko - 53% Verfügbarkeit neuester S-ICD - 45% primärpreventive Indikation 48% der Zentren: sehr restriktive Indikation 28% Shared decision making mit Diskussion beider Möglichkeiten Komplikationen: 51%: keine 38%: inadäquate Therapie 16%: nachträgliche Notwendigkeit Bradykardie- oder Anti-Tachykardie-Pacing (Gerätwechsel oder Upgrade) 11%: Infektionen/Wundheilungsstörungen authors conclusion: "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."</p>	

nicht extrahiert (Redundanz)

- Bogale N. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. Eur J Heart Fail 2011;13(9):974-83.
- Bogale N. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. Eur J Heart Fail 2012;14(1):61-73.
- 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.
- Lenarczyk R. The use of wearable cardioverter-defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace 2016;18(1):146-50.
- 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.

CRT und ICD bei älteren Patienten

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>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.</p>	<p>Registerstudie, deutsches DEVICE-Register (ICD+CRT) Auswertungsjahre: 2007-03/2011 Intervention: CRT (Implantation oder Revision) Einschluss: Patienten \geq 75 Jahre (n=320) Vergleich: Patienten <75 Jahre (n=879) Endpunkte: perioperative Komplikationen, 1-Jahres-Outcome</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika: Revision bei 18,8% (\geq75 J) bzw. 20,8% (<75 J) der Patienten Unterschiede: Komorbiditäten (KHK, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz) häufiger bei Pat. \geq75 Jahren Sekundärprävention 24,1% (\geq 75 J) vs. 20,2% (<75 J) Effektivität: 1-Jahres-Mortalität nach Neuimplantation: 11,0% (\geq75 J) vs. 6.4% (<75 J), p=0014 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: <i>“Patients \geq75 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.”</i></p>	<p>OCEBM 4 Registerstudie Deutschland + adjustierte multivariate Analyse für Confounder -telefonisches Follow-up</p>
<p>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.</p>	<p>USA retrosp. single center Kohorte Einschluss: CRT, nur Patienten \geq 75 Jahre, NYHA III/IV, QRS-Dauer \geq120 ms, LVEF \leq35% n=512 (405 CRT-D, 107 CRT-P) Zeitraum: 03/2002-Mai 2013 Follow-up: 40,8 Monate</p>	<p>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: <i>“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.”</i></p>	<p>OCEBM 4 - relativ kleine Fallzahl + Adjustierung für Confounder + propensity matching</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Green AR. Geriatric Conditions in Patients Undergoing Defibrillator Implantation for Prevention of Sudden Cardiac Death: Prevalence and Impact on Mortality. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;9(1):23-30.	Registerstudie, USA (NCDR-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	Patienten-Charakteristika: mittleres Alter 75,42 Jahre, 72% männlich, 85% kaukasisch, 1/3 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: <i>“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.”</i>	OCEBM 4 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. Europeace 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: <i>“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,</i>	OCEBM 4 retrospektive Kohortenstudie - kleine Fallzahl

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		<i>but a careful selection of patients should be performed because of greater mortality due to non-cardiovascular causes."</i>	
Heidenreich PA. Does Age Influence Cardiac Resynchronization Therapy Use and Outcome? JACC Heart Fail 2015;3(6):497-504.	Registerstudie, USA (NCDR-ICD) Zeitraum: 2006-2009 Einschluss: LVEF ≤35%, QRS ≥120ms, 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	Patienten-Charakteristika: mittleres Alter 69,4 Jahre; 39% ≥75 Jahre CRT-D in allen Altersgruppen min 80% im Vergleich zu ICD 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	OCEBM 4 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 co-morbidities: 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 co-morbidities."	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	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
	n=490/490 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 Primärprevention) 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

nicht extrahiert (Redundanz)

- Setoguchi S. Influence of healthy candidate bias in assessing clinical effectiveness for implantable cardioverter-defibrillators: cohort study of older patients with heart failure. *BMJ* 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.
- Yung D. Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly. *Circulation* 2013;127(24):2383-92.
- 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.
- 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.

CRT bei Patienten mit Vorhofflimmern

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Lopes C. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. <i>Rev Port Cardiol</i> 2014;33(11):717-25.	<p>Metaanalyse von RCT und Kohortenstudien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<p>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)</p> <p>Effektivität</p> <p>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).</p> <p>Non-Response CRT: OR=1.41, (95% CI: 1.15---1.73, p=0.001)</p> <p>Responder: AF 65% vs. 71% SR</p> <p>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)</p> <p>authors conclusion: <i>“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.”</i></p>	<p>OCEBM: 2 (systematischer Review, auch Kohortenstudien)</p> <p>AMSTAR 6/11</p> <p>ca-ca-y-n-n-y-y-y-y-n</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Yin J. Effects of atrio-ventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol 2014;37(11):707-15.</p>	<p>Metaanalyse von Kohortenstudien (prospektiv und retrospektiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 Remodelling, NYHA-Klasse u.a. Body of Evidence : 13 Studien (1256 Patienten, davon 644 AVNablation) Follow-up: 18 Monate 	<p>Gesamtmortalität (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: <i>“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.”</i></p>	<p>OCEBM: 2 (systematischer Review von Kohortenstudien) AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-y-n-n-y-y-n Qualität der Studien erhoben, aber nicht berichtet; nur allgemeiner Hinweis auf Limitation, da keine RCT</p>
<p>Stavrakis S. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012;14(10):1490-7.</p>	<p>Metaanalyse von RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>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: <i>“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.”</i></p>	<p>OCEBM: 1 AMSTAR 6/11 ca-y-y-n-n-y-y-y-n-n</p>

nicht extrahiert (Redundanz)

- 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.
- 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.

- 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.

ICT in der Sekundärprävention

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>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. Europace 2013;15(6):813-9.</p>	<p>Metaanalyse von Landmark-RCT, Primär- und Sekundärprävention</p> <ul style="list-style-type: none"> Interventionen: ICD Vergleichsgruppen: Medikamentöse Therapie Endpunkte: Mortalität Body of Evidence : 3 RCT (AVID, CIDS, CASH) + 1 Metaanalyse (Conolly et al. 2000) zu Sekundärprävention 	<p>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</p>	<p>OCEBM: 2 Post-hoc-Analyse der Landmark-Studien</p>
<p>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.</p>	<p>systematischer Review von RCT (auch retrospektive Auswertungen), Metaanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) 	<p>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></p>	<p>OCEBM: 1-2 (systematischer Review von RCT, aber retrospektive Auswertung) AMSTAR 6/11 ca-y-y-y-n-y-n-n-y-y-n - keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien</p>

Vergleich von Einkammer- vs. Zweikammer-ICD

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Hu ZY. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Car-</p>	<p>systematischer Review von RCT (auch retrospektive Auswertungen), Metaanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum: January 1998 to July 2014 Interventionen: ICD als Sekundärprävention Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammersysteme Endpunkte: Mortalität, inadäquate Therapie (Schocks), Komplikationen u.a. 	<p>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%)</p>	<p>OCEBM: 1-2 (systematischer Review von RCT, aber retrospektive Auswertung) AMSTAR 6/11 ca-y-y-y-n-y-n-n-y-y-n</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
diac Death Prevention: A Meta-analysis. Heart Lung Circ 2016;25(2):148-54.	<ul style="list-style-type: none"> • Body of Evidence : 9 RCT (1140 Patienten Zweikammer, 1454 Patienten Einkammer) 	<p>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></p>	
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.	<p>systematischer Review (keine Begrenzung auf RCT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<p>Mortalität</p> <p>RCT-Metaanalyse: RR, 1,04 (95% CI 0,75-1,44; p=0,81)</p> <p>RCT-Metaanalyse, nur Sekundärprävention: RR 1,14 (95% CI 0,78-1,64; p=0.50)</p> <p>Metaanalyse Nicht-RCT: höhere Mortalität mit Doppelkammer-Systemen (RR 1,54; 95 %CI 1,29-1,84; p<0,001)</p> <p>Inadäquate Therapie: keine Unterschiede zwischen Gerätetypen in allen Analysen</p> <p>Komplikationen:</p> <p>1 RCT: keine Unterschiede</p> <p>Metaanalyse von 4 Nicht-RCT: mehr Komplikationen mit Doppelkammer-Systemen (RR, 1,83; 95% CI, 1,32-2,54;p<0,001)</p> <p>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></p>	<p>OCEBM: 2 (systematischer Review, auch Observationsstudien)</p> <p>AMSTAR 4/11</p> <p>ca-y-y-n-n-y-n-y-n-n</p> <p>- keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien</p>
Goncalves J. Inappropriate shocks in patients with ICDs: single chamber versus dual chamber. Arq Bras Cardiol 2013;101(2):141-8.	<p>systematischer Review, Metaanalyse (RCT, Observationsstudien, Registerstudien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: bis Oktober 2011 • Interventionen: ICD • Vergleichsgruppen: Einkammer- vs. Zweikammer-Systeme • Endpunkte: Gesamtmortalität • Body of Evidence : 4 RCT, 886 Patienten • Follow-up zwischen 6 und 15,7 Monaten 	<p>keine Unterschiede in Baseline-Charakteristika zwischen Gruppen</p> <p>Inadäquate Schocks:</p> <p>OR = 1,53 (CI 95%: 0,91-2,57, p = 0.11, I² = 53%)</p> <p>Sensitivitätsanalyse: OR = 1.91 (95% CI: 1.09–3.37; p = 0.27, I² = 24%)</p> <p>->tendenziell weniger Schocks mit Einkammersystemen</p> <p>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></p>	<p>OCEBM: 2 (systematischer Review, auch Observationsstudien)</p> <p>AMSTAR 5/11</p> <p>ca-y-y-n-n-y-n-y-n-n</p> <p>- eingeschlossene Studien nicht qualitativ bewertet;</p> <p>+ fehlende Primärdaten für Metaanalyse wurden angefordert</p> <p>- starke Heterogenität</p>

Vergleich von CRT-P und CRT-D

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.	<p>systematischer Review, Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse von RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: bis 2015? • Einschluss: LVEF ≤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 	<p>Patientencharakteristika heterogen: Alter, LVEF vergleichbar; CRT-D mehr Männer, kleinere NYHA-Klasse, mehr ischämische Ätiologie, seltener LBBB, kürzerer QRS-Komplex</p> <p>Ergebnisse (nur für CRT-D vs. CRT-P), Netzwerk-Metaanalyse</p> <p>Mortalität nicht adjustiert: CRT-D vs. CRT-P RR 0.81 (0.67–0.99)</p> <p>adjustierte Analysen (nach Geschlecht, Alter, QRS-Komplex, LBBB):</p> <p>-> CRT-D vs. CRT-P keine signifikanten Ergebnisse für jegliche adjustierte Analysen</p> <p>Komplikationen nicht berichtet</p>	<p>OCEBM: 1</p> <p>AMSTAR 6/11</p> <p>ca-y-y-n-n-y-y-y-n-n</p> <p>-Netzwerk-Metaanalyse</p> <p>+adjustiert nach versch. Parameter</p> <p>+teils Originaldaten</p> <p>Sponsoring durch 3 Gerätehersteller: Medtronic, Biotronic, St. Jude Medical</p>
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).	<p>systematischer Review, Metaanalyse (RCT, Observationsstudien, Registerstudien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<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</p> <p>Effektivität:</p> <p>10 Studien: CRT-D effektiver; 9 Studien: gleich effektiv</p> <p>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</p> <p>CRT-D am effektivsten bei ischämischer Ätiologie</p> <p>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%</p> <p>Sicherheit/Komplikationen: keine Angaben</p> <p>authors conclusion: <i>“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.”</i></p>	<p>OCEBM: 2 (systematischer Review von Observationsstudien)</p> <p>AMSTAR 6/11</p> <p>ca-ca-y-n-n-y-y-y-y-n</p>
Colquitt JL. Implantable cardioverter defibrillators for the treatment of arrhythmias and cardiac resynchronisation therapy for the treatment of	<p>HTA (UK: NIHR/NICE) nur RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: bis Nov 2012 • Interventionen: ICD+OMT, CRT-D+OMT, CRT-P+OMT • Vergleichsgruppen: untereinander sowie OMT • Endpunkte: mortality, adverse events, QoL 	<p>für Vergleich CRT-D vs. CRT-P nur Subgruppenanalyse von COMPANION benannt -> nicht gepowert für diesen Vergleich</p> <p>authors conclusion: <i>“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.”</i></p>	<p>OCEBM: 1 (für Gesamtarbeit), 3 (für PICO-Frage)</p> <p>AMSTAR 10/11</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-n-y</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
heart failure: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014;18(56):1-560.	<ul style="list-style-type: none"> • Body of Evidence: 26 RCT; davon 4 CRT-P/CRT-D vs. OPT und CRT-D vs. ICD 		

Herzunterstützungssysteme

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>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).</p>	<p>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</p>	<p>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></p>	<p>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)</p>
<p>Neyt M. Left ventricular assist devices in the treatment of end-stage heart failure (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2016;(4).</p>	<p>HTA (Belgien) Suchzeitraum: 2010-08/2015 (DT) bzw. 2005-08/2015 (CTD/BTC) Intervention: LVAD Indikation: DT, BTB/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) - Kirklin 2014 (INTERMACS-Daten)</p>	<p>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 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></p>	<p>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</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none"> - Slaughter 2009 (RCT zum Vergleich CF- vs. PF-LVAD) - Rose 2001 (RCT PF-LVAD als DT vs. med. Therapie) 		
<p>Karason K. Left Ventricular Assist Device as permanent support in patients with end-stage heart failure (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014;(4).</p>	<p>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)</p>	<p>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></p>	<p>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</p>
<p>Health Quality Ontario (HQO). Left ventricular assist devices for destination therapy: a health technology assessment (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2016;(4).</p>	<p>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. Interventional procedures guidance [IPG516] 2) Boothroyd 2013 (= RefID 26308) 3) Rector 2012 (= RefID 26310) 4) Jorde 2014 (INTERMACS-Daten) in die Reviews eingeschlossene Studien:</p>	<p>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 QALY.”</i></p>	<p>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, nur narrative Wiedergabe der Ergebnisse der einzelnen Reviews</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	<ul style="list-style-type: none"> - Kirklín 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) 		
<p>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. <i>Health Technol Assess</i> 2013;17(53):1-11.</p>	<p>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</p>	<p>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: <i>“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. (...)”</i></p>	<p>OCEBM 2 (systematischer Review von Observationsstudien) AMSTAR 9/11 y-y-y-y-y-y-y-y-n-n qualitativ hochwertiger Review, aber zugrundeliegende Studien nicht randomisiert, observational, teils klein, teils große Register daraus resultierend sehr große Spannweiten der Ergebnisse</p>
<p>McIlvennan CK. Clinical outcomes after continuous-flow left ventricular assist device: a systematic review. <i>Circ Heart Fail</i> 2014;7(6):1003-13.</p>	<p>systematischer Review, keine Einschränkung des Studientyps, auch INTERMACS-Registerdaten Suchzeitraum: 2007-2013 Intervention: LVAD (kontinuierlich) Indikationen: BTT, DT</p>	<p>keine Metaanalyse, narrative Synthese Ergebnisse (Spanne bei Studien mit >100 Patienten; ca. 20.000 Pat.): Gesamtüberleben 1 Jahr: 56%–86% (9 Studien) 2 Jahre: 43%–84% (5 Studien) 4 Jahre: 46%–47% (2 Studien, beide INTERMACS)</p>	<p>OCEBM 2 (systematischer Review von Observationsstudien) AMSTAR 4/10 ca-y-y-y-n-y-ca-n-na-n-n</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	<p>Endpunkte: Mortalität, Funktionalität, Lebensqualität, Komplikationen</p> <p>Body of Evidence: 52 Studien; Auswertungen getrennt zwischen Studien mit >100 und <100 Patienten</p>	<p>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></p> <p>Rehospitalisierungen: 41% (Follow-up 6 Monate) bis 94% (Follow-up 24 Monate)</p> <p>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)</p> <p>außerdem: Schlaganfälle, RV-Versagen, Arrhythmien, ; sehr große Abweichungen zwischen Studien</p> <p>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></p>	<p>Studien nicht randomisiert, observational, teils sehr klein, teils single center; teils große Register, teils Hersteller-Studien, Fallserien</p> <p>daraus resultierend sehr große Spannweiten der Ergebnisse</p>
<p>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.</p>	<p>systematischer Review (RCT und Observationsstudien Suchzeitraum: 2008-06/2012</p> <p>Einschluss: transplantationsfähige und nicht-transplantationsfähige LVAD-Patienten</p> <p>Intervention: LVAD vom Typ HeartMate II (HMII) bzw. HeartWare (HW)</p> <p>Vergleich: BTT vs. DT/BTC</p> <p>Body of Evidence: 14 Studien, davon 10 BTT, 3 DT, 1 beide Indikationen</p> <p>teilweise Überlappungen; Patienten ca n=1900 (BTT) und 1200 (DT); 2900 HMII, 200 HM</p> <p>1 RCT, 2 INTERMACS-Auswertungen</p>	<p>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</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>Lebensqualität: in den meisten Studien klinisch sig. verbessert, unabhängig von Indikation</p> <p>neurokognitiver Status: nach 6 Monaten: stabil (BTT) vs. stabil oder verbessert (DT/BTC)</p> <p>Komplikationsrate: unabhängig von Indikation; am häufigsten Blutungen und Infektionen</p> <p>authors conclusion: <i>“... continuous-flow LVAD therapy is often highly effective, despite frequent adverse events, for carefully selected patients regardless of</i></p>	<p>OCEBM 2 (systematischer Review ohne Beschränkung auf RCT)</p> <p>AMSTAR nicht bewertbar, da Supplement nicht vorlag</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
		<i>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>	

nicht extrahiert (Redundanz):

- 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.
- 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).
- Rector TS. Use of Left Ventricular Assist Devices as Destination Therapy in End-Stage Congestive Heart Failure: A Systematic Review. 2012.

Operative/katheterbasierte Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Takagi H. Similar Survival After Repair vs Replacement for Ischemic Mitral Regurgitation. <i>Seminars in thoracic and cardiovascular surgery</i> 2017;(no pagination).	systematischer Review und Metaanalyse, RCT oder Observationsstudien (auch retrospektiv) <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: bis Januar 2016 • Population: ischämische Mitralklappeninsuffizienz (MKI) • Interventionen: Replacement + größtenteils CABG • Vergleichsgruppen: Repair + größtenteils CABG • Endpunkte: frühe Mortalität (30 Tage), Gesamtmortalität (≥1Jahr) • 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. <i>N Engl J Med</i> 2014;370(1):23-32.	RCT <ul style="list-style-type: none"> • 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 	Effektivität LVESVI nach 12 Monaten: repair 54.6±25.0 ml/m ² vs. 60.7±31.5 ml/m ² 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	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment nicht beschrieben keine Verblindung

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Sicherheit</p> <p>keine sig. Unterschiede</p> <p>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></p>	<p>Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen</p> <p>Statistische Methoden beschrieben, angewendete Methoden und Definitionen beschrieben</p> <p>ITT-Analyse</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben</p>
Goldstein D. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. <i>N Engl J Med</i> 2016;374(4):344-53.	RCT siehe Acker 2014, RefID 26420 - 2-Jahres-Follow-up	<p>Effektivität</p> <p>LVESVI nach 2 Jahren: repair 52.6±27.7 ml/m2 vs. 60.6±39.0 ml/m2</p> <p>2-Jahres-Mortalität: 19.0%repair vs. 23.2% replacement; HR 0.79 (95% CI 0.46-1.35),p=0.39, n.s.</p> <p>Wiederauftreten von MKI: repair 58,8% vs replacement 3,8%, p<0,001</p> <p>Komposit-CV-Endpunkte: keine sig. Unterschiede</p> <p>sig. mehr Herzinsuffizienz-SAE in Repair-Gruppe (24.0 per 100 patient-years vs. 15.2 per 100 patient-years, P=0.05)</p> <p>Hospitalisationen gesagt: keine sig. Unterschiede</p> <p>CV-Hospitalisationen (vor allem aufgrund von Herzinsuffizienz) mehr in Repair-Gruppe (48.3 vs. 32.2 per 100 patient-years, P=0.01)</p> <p>QoL: Trend zugunsten Replacement (P=0.07)</p> <p>Sicherheit</p> <p>keine sig. Unterschiede</p> <p>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></p>	OCEBM 2 (RCT) siehe Acker 2014; RefID 26420
Mihos CG. A Meta-Analysis of Ring Annuloplasty Versus	systematischer Review mit Metaanalyse, Observationsstudien (prospektiv, retrospektiv, neu teilweise Kontrollgruppen) • Suchzeitraum: bis August 2015	angewendete subvalvuläre Techniken (SV-T) heterogen: Secondary chordal cutting (n=84), Papillary muscle relocation (n=115), Papillary muscle approximation (n=31)	OCEBM 1-2 (systematischer Review/Metaanalyse von Observationsstudien)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Combined Ring Annuloplasty and Subvalvular Repair for Moderate-to-Severe Functional Mitral Regurgitation. <i>J Card Surg</i> 2016;31(1):31-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>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?) 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></p>	<p>AMSTAR 7/11 ca-y-y-n-n-y-(y)-(y)-y-(y)-n Anzahl der ausgewerteten Patienten in einzelnen Metaanalysen teils sehr klein</p>
<p>Nappi F. Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2016;67(20):2334-46.</p>	<p>RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>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 that restrictive mitral annuloplasty without approximation of the subvalvular apparatus but no difference in 5-year survival.”</i></p>	<p>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</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			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.	<p>systematischer Review und Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (auch retrospektiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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 	<p>mean follow-up: 35,3 Monate</p> <p>Effektivität</p> <p>Gesamtmortalität:</p> <p>10 Studien: RR 0,96 (95% CI 0,75-1,24), p=0,775</p> <p>nur RCTs: RR 1.08 (95% CI 0.62–1.88), p = 0,775</p> <p>frühe Mortalität (8 Studien): keine Unterschiede</p> <p>nach MKI-Chirurgie: seltener erneute moderate/schwere MKI RR: 3.24 (95% CI: 1.79–5.89), p < 0.001</p> <p>Sicherheit</p> <p>kardiale Events: keine Unterschiede</p> <p>authors conclusion: <i>Addition of MVR/Re to CABG in patients with moderate ischemic 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></p>	<p>OCEBM 1-2 (Systematischer Review von vorwiegend Observationsstudien)</p> <p>AMSTAR 6/11</p> <p>y-y-n-n-y-ca-n-y-y-n</p> <p>keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien; allgemeiner Hinweis auf hohes Biasrisiko bei retrospektiven Studien</p>
Michler RE. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016;374(20):1932-41.	<p>RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>Baseline-Patientencharakteristika</p> <p>separat publiziert in Smith 2014: vergleichbar zwischen Gruppen</p> <p>Effektivität</p> <p>LVESVI nach 2 Jahren: kein sig. Unterschied (z score, 0.38; p = 0.71)</p> <p>moderate/schwere MKI nach 2 Jahren: höher in CABG-Gruppe (32.3% vs. 11.2%, P<0.001); dabei schwere MKI selten (2%)</p> <p>Mortalität: keine sig. Unterschiede (10.6% CABG allein vs. 10.0% Kombination; HR 0.90 [95% CI 0.45-1.83], p = 0.78)</p> <p>Hospitalisierung: keine Unterschiede</p> <p>Sicherheit</p> <p>SAE: keine sig. Unterschiede</p> <p>authors conclusion: <i>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</i></p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <p>Block-Randomisierung</p> <p>Allocation concealment nicht beschrieben</p> <p>keine Verblindung</p> <p>Patientencharakteristika in separater Publikation beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen</p> <p>Drop-out beschrieben (Consort-Diagramm)</p> <p>Statistische Methoden beschrieben</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<i>survival or reduce overall adverse events or readmissions and was associated with an early hazard of increased neurologic events and supraventricular arrhythmias.</i>	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) <ul style="list-style-type: none"> 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 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 	nicht extrahiert – Suchzeitraum weit zurückliegend (Dezember 2014), aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017)	
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) <ul style="list-style-type: none"> 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 	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	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>Obs. Studien: Prifti 2001, Harris 2002, Di Donato 2003, Wong 2005, Golland 2009, Jeong 2012, Diken 2014</p>		
<p>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.</p>	<p>systematischer Review und Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (auch retrospektiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>RCT: Fattouch 2009, Chan 2012, Bouchard 2014, Smith 2014</p> <p>Obs. Studien: Harris 2002, Di Donato 2003, Wong 2005, Golland 2009, Diken 2014</p>	<p>nicht extrahiert – aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017)</p> <p>Weitgehende Übereinstimmung der eingeschlossenen Studien mit Anantha 2017, aber ohne Michler 2016</p>	
<p>Chatterjee S. Does Surgical Repair of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation Improve Survival? A Systematic Review. Curr Cardiol Rep 2016;18(3):22.</p>	<p>systematischer Review ohne Metaanalyse, Einschluss von RCT und Kohortenstudien (auch retrospektiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: bis August 2015 • Population: moderate ischämische Mitralklappeninsuffizienz (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 <p>RCT: Chan 2012, Smith 2014, Fattouch 2009</p> <p>CCT/ Obs. Studien: Bonacchi 2006, Harris 2002, Michael 2004, Kim 2005, Kang 2006, Golland 2009, Mihaljevic 2015, Deja 2012</p>	<p>nicht extrahiert – aktuellerer Review vorhanden (Anantha 2017)</p> <p>Weitgehende Übereinstimmung der eingeschlossenen Studien mit Anantha 2017, aber ohne Michler 2016, nur narrative Synthese</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Ansari MT. Mitral Valve Clip for Treatment of Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Analysis. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> 2015;15(12):1-104.</p>	<p>HTA, systematischer Review ohne Metaanalyse, RCT oder Observationsstudien (auch retrospektiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: 1994 bis Feb 2014 • Body of Evidence : 8 Studien (n=1015), davon 1 RCT (EVEREST II); gemischte Ätiologie <p>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</p>	<p>nicht extrahiert - keine gesonderte Auswertung für sekundäre MKI</p>	

Anhang 3.5.2 Update-Recherche für 3. Auflage

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
El Moheb M et al. Implantable cardiac defibrillators for people with non-ischaemic cardiomyopathy. Cochrane Database Syst Rev 2018; 12:CD012738.	Syst. Review und Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: bis Januar 2018 Population: Herzinsuffizienz Intervention: ICD-Implantation Vergleich: Standardbehandlung Endpunkte: Mortalität, Plötzlicher Herztod, AE Body of Evidence: 6 RCT (n=3128) CAT (1991-1997) AMIOVIRT (1996-2001) COMPANION (2000-2002; CRT-D vs. CRT-P; 41% non-isch.) DEFINITE (2002-2004) SCD-HeFT (1997-2001; 48% non-isch.) DANISH (2007-2016; inkl. CRT 58%)	Mortalität 16.5 to 67.6 months: HR (n=6)0,78 (0,66; 0,92); RR (n=4) 0,87 (0,72; 1,05); NNTB 24; GRADE: high Sensitivitätsanalyse nach Publikationsjahr (z. B. wegen Vergleichbarkeit der med. Basistherapie): kein Einfluss CV-Mortalität 22.8 to 67.6 months: HR (n=2): 0.78 [0.58, 1.05]; RR (n=4): 0.75 [0.46, 1.21] nicht sig., GRADE: moderate (sehr breites KI) Plötzlicher Herztod 24 to 67.6 months: HR (n=3) 0,45 (0,29; 0,70); NNTB 25, GRADE: high Noncardiovascular mortality 22.8 to 67.6 months: RR (n=4) 1.17 (0.81 to 1.68) AE: nur von DANISH berichtet; erhöhtes Risiko für Geräteinfektionen, Pneumothorax und Blutungen; GRADE: moderate (wenige Events, sehr breite CI) authors conclusion: <i>Our findings suggest that ICD should be implemented for primary prevention in people with non-ischaemic cardiomyopathy... The high number of patients with non-ischaemic cardiomyopathy needed to prevent one sudden cardiac death (25 patients), reinforces the need of finding better ways of risk stratifying patients with non-ischaemic cardiomyopathy, as based on current guidelines, the large majority of these patients (> 90%) will not have their lives saved by the device.</i>	OCEBM 1 AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-y-y-y-y-y 11/11 Anmerkung: Poolen der RR für alle 6 Studien nicht möglich, da für 2 Studien nur noch HR für die nicht-ischäm. Subgruppe verfügbar, aber keine Primärdaten (Eventraten) mehr

Anhang 3.6 Evidenztabelle Kapitel Komorbiditäten

Asthma/COPD

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002992.	Systematischer Review und Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: bis Juni 2011 (Updatercherche) Population: reversible obstruktive Atemwegserkrankungen (Asthma, COPD mit reversibler Komponente) Intervention: kardioselektive Betablocker in Verbindung mit Beta2-Agonist Endpunkte: 1. change in FEV1 (forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde) in response to placebo or study drug;	Einzelndosis: FEV1 (n=660): 7.46% (95% CI 5.59 to 9.32) reduction, but with a 4.63% (95% CI 2.47 to 6.78) increase in FEV1 with beta2-agonist, compared to placebo. 3-28 Tage Behandlung: - FEV1 (n=174): MD -0.42% change from baseline (95% CI -3.74 to 2.91) - Ansprechen auf Beta2-Agonisten: 8.74% (95% CI 1.96 to 15.52) Authors' conclusions <i>Cardioselective beta-blockers given in mild to moderate reversible airway disease or COPD do not produce adverse respiratory effects.</i>	OCEBM: 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-n-n-y-(y)-n 8/11 - Bewertung der methodischen Studienqualität entspricht nicht heutigen Standards,

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
DOI: 10.1002/14651858.CD 002992.	2. FEV1 response to beta2-agonist administered after placebo or study drug; 3. number of patients with reported symptoms during the trial, such as wheezing, dyspnea or asthma exacerbation; 4. the weekly use of inhaled short-acting beta2-agonists (nur bei Studien zur Dauerbehandlung) Evidenzbasis: Einzeldosis: 19 RCT (n=240) Dauerbehandlung: 10 RCT (n=141)	<i>Given their demonstrated benefit in conditions such as heart failure, cardiac arrhythmias and hypertension, these agents should not be withheld from such patients. Long-term safety still needs to be established.</i>	Risk of bias nicht mit etablierten Tools und nicht für Einzelstudien dargestellt - Publication bias: funnel plot zwar berichtet, aber nicht abgebildet keine Anwendung von GRADE, quality of evidence für einzelne Effekte nicht bewertet
Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD 003566.pub2.	Systematischer Review und Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: bis August 2010 (Updaterecherche) Population: COPD Intervention: kardioselektive Betablocker Endpunkte: forced expiratory volume in one second (FEV1), COPD-Symptomatik; Ansprechen auf FEV2-Agonisten Evidenzbasis: Einzeldosis: 11 RCT (n=131) Dauerbehandlung: 11 RCT (n= 185);	Einzeldosis: kein Effekt auf FEV1: MD -2.08% (95% CI -5.25 to 1.09) kein Effekt auf Symptomatik: Risk difference (RD) 0.0% (95%CI -0.04 to 0.04) keine Änderung beim Ansprechen auf FEV2-Agonisten: MD -1.21%; 95% CI -10.97 to 8.56 Dauerbehandlung (Follow-up: 2 Tage-16 Wochen): kein Effekt auf FEV1: MD 2.73; 95% CI -6.03 to 0.57 kein Effekt auf Symptomatik: RD -0.01; 95% CI -0.06 to 0.04 keine Änderung beim Ansprechen auf FEV2-Agonisten: MD -0.70; 95% CI -5.02 to 3.63 Subgruppenanalysen (CV-Erkrankung, 8 Studien): konsistente Ergebnisse Authors' conclusions: <i>Cardioselective beta-blockers, given to patients with COPD in the identified studies did not produce adverse respiratory effects. Given their demonstrated benefit in conditions such as heart failure, coronary artery disease and hypertension, cardioselective beta-blockers should not be routinely withheld from patients with COPD.</i>	OCEBM: 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-n-n-y-n 8/11 - Bewertung der methodischen Studienqualität entspricht nicht heutigen Standards, Risk of bias nicht mit etablierten Tools und nicht für Einzelstudien dargestellt, nur allocation concealment durchgeführt - Publication bias nicht dargestellt - keine Anwendung von GRADE, quality of evidence für einzelne Effekte nicht bewertet - Risk of Bias nur verbal zusammenfassend beschrieben: kleine Cross-over-Studien, sehr alt, nicht immer doppel-blind; 80% Männer; Randomisierungsprozess unklar

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			+ Sensitivitätsanalysen durchgeführt

Psychische Komorbidität

Recherchestrategie: Leitlinien-Adaptation; aggregierte Evidenz aus Quelleitlinien

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Huibers MJ, Beurskens AJ, Bleijenberg G, et al. The effectiveness of psychosocial interventions delivered by general practitioners. Cochrane Database Syst Rev 2003(2):CD003494. DOI: 10.1002/14651858.CD003494. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804471.</p>	<p>Systematischer Review und Metaanalyse von RCT, CCT, CPPT Suchzeitraum: bis Januar 2002 Population: distinct disorders or health complaints Intervention: psychosocial interventions by general practitioners (alle Arten) Endpunkte: alle Evidenzbasis: 8 Studien, davon 2 zu Depression für schwere ("major") Depression: Mynors-Wallis 1995 (n=61), problem solving vs. amitriptyline vs. placebo Mynors-Wallis 2000 (n=75)</p>	<p>schwere Depression (Metaanalyse, 2 Studien; n=136; problem solving vs. antidepressant treatment (12 Wochen) "Recovered" (hamilton rating scale =< 7): RR 0.93 [0.62, 1.39] hamilton rating scale (depression) RR 0.77 [-2.45, 4.00] authors conclusion: <i>There is good evidence (level 1) that problem-solving treatment by a GP is no less effective than antidepressant treatment on depression, psychological symptoms and social functioning.</i> <i>There is limited evidence (level 3) that problem-solving treatment by a GP is more effective than placebo treatment on depression and social functioning.</i> <i>Finally, there is limited evidence (level 3) that problem-solving by a GP is no less effective than problem-solving by a practice nurse or combination treatment on depression, psychological symptoms or social functioning.</i> andere (z. B. Somatisierungsstörungen, Tabakverzicht, Alkoholreduktion): kaum oder widersprüchliche Evidenz</p>	<p>OCEBM: 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-n-y-y-y-y-y-n 8/11 Bewertung der methodischen Studienqualität mit MACL-Tool noch keine Anwendung von GRADE; Angabe von evidence-level; aber Kriterien für Bewertung unklar</p>
<p>Jeyantham K, Kotcha D, Thanki D, Dekker R, Lane DA. Effects of cognitive behavioural therapy for depression in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2017 Nov;22(6):731-741. doi: 10.1007/s10741-017-9640-5.</p>	<p>syst. Review und Metaanalyse, RCT, Beobachtungsstudien • Suchzeitraum: bis März 2016 • Population: HI + depressio/depressive symptoms • Interventionen: cognitive behavioural therapy (CBT; both cognitive and behavioural components) Ausschluss: nur kognitive oder nur behaviourale Therapie • Vergleichsgruppen: v.a. usual care • Endpunkte: change in depression (diverse Fragebögen), quality of life (diverse Fragebögen), hospitalisation, mortality • Body of Evidence: 6 Studien (n=320) Gary 2010, Dekker 2010, Dekker 2011, Dekker 2012, Freedland 2015, Lundgren 2015</p>	<p>CBT vs. usual care (3 months follow-up; 6 Studien, n=320) depression scores : SMD -0.32 (95% CI -0.59 to -0.04, p = 0.03) quality of life scores: n.s. Hospital admissions, mortality n.s. authors conclusion: <i>CBT may be more effective than usual care at improving depression scores and quality of life for heart failure patients initially following CBT and for depression at 3 months</i></p>	<p>OCEBM: 1-2 (systematischer Review, nicht nur RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11 für Metaanalyse aufgrund der unterschiedlichen Skalen SMD genutzt -> klinische Relevanz des Effekts (Cohen's d): 0,2 klein, 0,5 moderat, 0,8 groß</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2014; 16(7):749–57. DOI: 10.1002/ejhf.101. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24797230.</p>	<p>syst. Review und Metaanalyse, RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum: bis August 2013 • Population: HI • Einschluss: HFrEF und HFpEF • Interventionen: Training (auch als Komponente eines umfassenden Programms) • Vergleichsgruppen: kein Training • Endpunkte: Depressive Symptome (13 verschiedene Instrumente, z. B. HADS u.v.a.) • Body of Evidence: 19 Studien (n=3447) 	<p>mittleres Alter 54-81 Jahre; vorwiegend HFrEF</p> <p>Art des Trainings: walking, bicycle, treadmill, games, jogging, calisthenics, Tai Chi Chuan, Krafttraining</p> <p>Dauer und Intensität: 2-7/Woche, 20-60 min, 6 Wochen bis 1,5 Jahre teils klinikbasiert, teils ambulant</p> <p>Ergebnisse (Depression; 16 Studien, n=3266)</p> <p>SMD -0.38 (95% CI -0.55 to -0.21), P < 0.00001 (I² =54%)</p> <p>Subgruppenanalyse: Effekte bei jüngeren (<65 J.) und älteren (>65 J.) Patienten konsistent</p>	<p>OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von CCT/RCT)</p> <p>AMSTAR</p> <p>ca-y-y-y-n-y-y-y-y-n</p> <p>8/11</p> <p>- sehr viele unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der depressiven Symptome</p> <p>für Metaanalyse aufgrund der unterschiedlichen Skalen SMD genutzt -> klinische Relevanz des Effekts (Cohen's d): 0,2 klein, 0,5 moderat, 0,8 groß</p>
<p>O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: Results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56(9):692–9.</p>	<p>RCT, n=469</p> <p>Intervention: sertraline 50 to 200 mg/day vs. placebo</p> <p>Population: LVEF ≥ 45%, NYHA II-IV + Depression (DSM-IV: major dep. Disorder)</p> <p>Endpunkte: change in depression severity (Hamilton Depression Rating Scale [HDRS] total score); composite cardiovascular status</p> <p>Follow-up: 12 Wochen</p>	<p>HDRS total score mean ± SE change from baseline to 12-weeks:</p> <p>-7.1 ± 0.5 (sertraline) vs. -6.8 ± 0.5 (placebo) (P<.001 from baseline, P=.89 between groups, mean change between groups -0.4, 95% CI -1.7, 0.92)</p> <p>cardiovascular score</p> <p>worsened, 29.9% vs. 31.1%</p> <p>improved, 40.6% vs. 43.8%</p> <p>unchanged 29.5% vs. 25.1% (P=0.78).</p> <p>authors conclusion: <i>Sertraline was safe in patients with significant HF. However, treatment with sertraline compared with placebo did not provide greater reduction in depression or improved cardiovascular status among patients with HF and depression.</i></p>	<p>OCEBM 2 (RCT)</p> <p>Selection bias: Randomisierung: Allocation concealment: unclear (nicht berichtet)</p> <p>Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear („double-blind“; Details nicht berichtet)</p> <p>Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p> <p>Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern (Drop-out)/ fehlende Daten: low</p> <p>ITT-Analyse: ja</p> <p>Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p>Andere Biasursachen: unclear</p> <p>Baseline Patientencharakteristika nicht für alle Kriterien ausbalanciert (z. B. Geschlecht, HI-Hospitalisierungen; % Major depression); keine Angabe von p</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: beschrieben, Studie öffentlich finanziert, Medikation gesponsert</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315(24):2683–93.	RCT, n=372 Intervention: escitalopram (10-20mg) vs. placebo Population: LVEF ≥ 45%, NYHA II-IV + Depression (PHQ-9; DSM) primärer Endpunkt: time to all-cause death or hospitalization sek. Endpunkte: Sicherheit, Schwere der Depression (10-item Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) Follow-up: 2 Jahre	medianes follow-up: 18,4 Monate Tod oder Hospitalisierung: 63% vs. 64% HR 0.99 [95%CI,0.76 to 1.27]; P=0,92 Depression Score: Escitalopram: 20.2 -> 11.2 placebo: 21.4 -> 12.5 between-group difference -0.9 [95%CI, -2.6 to 0.7]; P = .26 safety “comparable” authors conclusion: <i>In patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction and depression, 18 months of treatment with escitalopram compared with placebo did not significantly reduce all-cause mortality or hospitalization, and there was no significant improvement in depression. These findings do not support the use of escitalopram in patients with chronic systolic heart failure and depression.</i>	vom Hersteller (Pfizer); „Pfizer had no other role in any aspect“; einige Autoren mit Verbindung zu Pfizer (auch Erstautor) OCEBM 2 (RCT) Selection bias: Randomisierung: Allocation concealment: low (Protokoll) Performance bias: Verblindung von Teilnehmern und Personal: low (Protokoll) Detection bias: Verblindung der Ergebnisevaluation: low (Protokoll) Attrition bias: Verlust von Studienteilnehmern (Drop-out)/ fehlende Daten: low ITT-Analyse: “modified intention-to-treat population” aufgrund withdrawn consent Reporting bias: selektive Ergebnisdarstellung: low Andere Biasursachen: low Baseline Patientencharakteristika ausbalanciert: ja Interessenkonflikte/ Sponsoring: beschrieben, Studie öffentlich finanziert; Studienmedikation generisch (d.h. keine Verzerrung zugunsten eines bestimmten Herstellers) weiteres: angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ja

Frailty

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Apostolo J. et al. Predicting risk and outcomes for frail older adults: an umbrella review of frailty screening tools. JBI Database System Rev Implement Rep. 2017 Apr;15(4):1154-1208.	<p>Metareview von syst. Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen (dort eingeschlossene Studien waren vorwiegend Beobachtungs-/Kohortenstudien)</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum: 2001 bis Oktober 2015 Population: Menschen >60 Jahre (ambulant, stationär, Pflegeeinrichtungen) Interventionen: diverse Frailty-Parameter Vergleichsgruppen: verschiedene Referenztests Endpunkte: reliability, validity, diagnostic accuracy; predictive ability Body of Evidence: 5 SR (n=227.381) 	<p>narrative Synthese; keine Metaanalyse aufgrund hoher Heterogenität</p> <p>26 Fragebögen/Kurzassessments + 8 Frailty-Indikatoren identifiziert</p> <p>gesuchte Endpunkte oftmals nicht berichtet, daher diesbezüglich keine Aussage möglich</p> <p>Frailty Index: diagnostic and predictive characteristics “satisfactory”</p> <p>Gait speed: high sensitivity, moderate specificity, excellent predictive ability for future disability in activities of daily living</p> <p>low physical activity: starker Prädiktor für weiter Abnahme der Aktivitäten des täglichen Lebens</p> <p>authors conclusion: <i>Only a few frailty measures seem to be demonstrably valid, reliable and diagnostically accurate, and have good predictive ability. ... Perhaps the most salient positive finding is the clear usefulness of simple risk indicators, with slow gait speed showing as having excellent predictive abilities.</i></p>	<p>OCEBM 1 (Metareview von syst. Reviews)</p> <p>AMSTAR (nur bedingt anwendbar, da Meta-Review)</p> <p>y-y-y-y-y(y)-y-y-na-na-n 9/9</p> <p>Methodische Qualität der eingeschlossenen Reviews bewertet mit JBI critical appraisal checklist for systematic reviews and research synthesis; 5 Reviews aufgrund methodischer Mängel in Synthese nicht berücksichtigt</p>
Apostolo J. et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018 Jan;16(1):140-232.	<p>Syst. Reviews (RCT, NRCT, quasi-experimental studies)</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum: 2001 bis November 2015 Population: Menschen >65 Jahre (pre-frail, frail) Interventionen: diverse zur Primär- und Sekundärprophylaxe von Frailty, z. B. körperliche Aktivität, nutritional supplementation, kognitives Training, hormone replacement u.a. einzeln oder in Kombination Vergleichsgruppen: Standardbehandlung Endpunkte: frailty; Kognition, Lebensqualität, Aktivität, Funktionalität u.a. Body of Evidence: 21 Studien (n=5275) 	<p>narrative Synthese; keine Metaanalyse aufgrund hoher Heterogenität</p> <p>körperliche Aktivität: effektiv bezüglich diverser Endpunkte in Gruppen, aber nicht, wenn 1:1 Training zu Hause</p> <p>Nahrungsergänzung (z. B. Milchfette, Proteingetränke, hochkalorische Nahrung, Spurenelemente): „vorteilhafte Effekte“, aber jeweils basierend auf sehr kleinen Einzelstudien mit teils sehr kleinen Effektgrößen</p> <p>authors conclusion: <i>Exercise and nutrition interventions were amongst the most successful interventions to reduce frailty. Interventions delivered in group sessions were more successful than exercise interventions delivered one-to-one.</i></p>	<p>OCEBM 1-2 (systematischer Review, nicht nur RCT)</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-na-n-n 9/10</p> <p>Methodische Qualität der eingeschlossenen Reviews bewertet mit JBI critical appraisal checklist for systematic reviews and research synthesis; 11 Reviews aufgrund methodischer Mängel in Synthese nicht berücksichtigt</p>
Ellis G et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 12;9:CD006211.	<p>syst. Review und Metaanalyse von RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum: bis Oktober 2016 Population: stationär aufgenommene Patienten >65 Jahre (Aufnahmegrund nicht berichtet) Interventionen: geriatrisches Assessment (Bestandteile heterogen) Vergleichsgruppen: usual care Endpunkte: zu Hause leben (d.h. nicht verstorben, nicht institutionalisiert); Mortalität, Einweisung in Pflegeeinrichtung, Unselbstständigkeit, kognitive Funktion, Rehospitalisierung u.a. Body of Evidence: 29 Studien (26 für Metaanalyse) 	<p>Living at home (3 to 12 months, 16 RCT, n=6799): RR 1,06 (1,01 to 1,10) GRADE: high</p> <p>Admission to nursing home (3-to 12 month, 14 RCT, n=6285): RR 0,80 (0,72 to 0,89) GRADE: high</p> <p>Mortalität, Unselbstständigkeit: nicht signifikant</p> <p>andere Outcomes: aufgrund Heterogenität nicht gepoolt, GRADE low</p> <p>authors conclusion: <i>Older patients are more likely to be alive and in their own homes at follow-up if they received CGA on admission to hospital. We are uncertain whether data show a difference in effect between wards and teams, as this analysis was underpowered. CGA may lead to a small increase in costs, and evidence for cost-effectiveness is of low-certainty due to imprecision and inconsistency among studies.</i></p>	<p>OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT)</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11</p> <p>- sehr viele unterschiedliche Instrumente für geriatrisches Assessment</p> <p>- RoB in Einzelstudien sehr unterschiedlich; sehr hohes Bias</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			Risiko aufgrund mangender Verblindung von Patienten und Personal

Eisensupplementierung

Recherchestrategie: systematische Literaturrecherche

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Anker SD. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: An individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail 2018; 20(1):125–33.	Metaanalyse von RCT auf Individualdatenbasis Zeitraum: bis Juni 2016 Population: HFrEF (LVEF ≤ 45%) NYHA II/III + Eisenmangel Interventionen: ferric carboxymaltose Vergleichsgruppen: Placebo Endpunkte: wiederholte CV-Hospitalisierung, CV-Mortalität u.a. Body of Evidence: 4 RCT Arutyunov 2009 (FER-CARS-01) Anker 2009 (FAIR-HF) EFFICACY-HF (n=34) (nicht publ.) Ponikowski 2015 (CONFIRM-HF)	Metaanalyse n=839 (507 vs. 335) Baseline: mehr Patienten mit NYHA III in Interventionsgruppe Ergebnisse (ohne Kompositendpunkte): HI-Hospitalisationen: 7,3% (22 events) vs. 19,1 % (43 events); RR 0.41 (0.23–0.73) p=0.003 CV-Hospitalisierungen: 17,4% (52 events) vs. 33,3% (75 events); RR 0.54 (0.36–0.83) p=0.004 Hospitalisierungen: 29,7% (89 events) vs. 44,0% (99 events) RR 0.71 (0.50–1.01) p=0.056 Gesamt mortalität: 6,3% vs. 8,4% pro 100 Patientenjahre (% insgesamt nicht berichtet) Subgruppenanalysen: deutlich geringerer Effekt bei TSAT ≥20.1% Sicherheit: AEs 62,5% vs. 64,2% keine schwereren allergischen Reaktionen	OCEBM n.a. AMSTAR nicht anwendbar (kein syst. Review) + aktuellste Metaanalyse + Individualdatenbasis + 1 Wirkstoff - hohes Risiko für Selektionsbias (keine syst. Recherche) - ausschließlich Hersteller-gesponserter Studien eingeschlossen, Metaanalyse selbst auch Hersteller-geponsert - Arutyunov 2009 (FER-CARS-01): nur als Abstract publiziert; Patienten mit HI + chronischer Nierenerkrankung - EFFICACY-HF abgebrochen, nicht publiziert herstellergesponsert
Dalal J. Effect of ferric carboxymaltose on hospitalization and mortality outcomes in chronic heart failure: A meta-analysis. Indian Heart J 2017; 69(6):736–41.	Systematischer Review und Metaanalyse von RCT Zeitraum: bis August 2016 Population: HFrEF NYHA II/III + Eisenmangel Interventionen: ferric carboxymaltose Vergleichsgruppen: Placebo Ausschluss: Studiendauer <12 Wochen Endpunkte: Hospitalisierung, Mortalität Body of Evidence: 2 Studien	nicht extrahiert und bewertet, da redundant	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Anker 2009 (FAIR-HF) Ponikowski 2015 (CONFIRM-HF)		
Theidel U. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. ESC Heart Fail 2017; 4(3):274–81.	Kostenmodellierungsstudie für Deutschland Population: HFREF NYHA II/III + Eisenmangel Interventionen: ferric carboxymaltose Vergleichsgruppen: Placebo Endpunkte: Kosten (Preis FCM 1000 mg: 316,71 €) Body of Evidence: n=833 Arutyunov 2009 (FER-CARS-01) Anker 2009 (FAIR-HF) EFFICACY-HF (n=34) (nicht publ.) Ponikowski 2015 (CONFIRM-HF)	Gegenüberstellung Kosten für FCM vs. eingesparte Kosten durch seltenere Hospitalisierungen (Hauptanteil), seltenere Arzt- und Hausbesuche, weniger HI-Medikation: Ergebnis: unter FCM insgesamt 40,- mehr Kosten/Jahr/Patient <i>“These costs are the financial equivalent of 1522 patientdays saved from hospitalization per 1000 patients and 36.2% of patients being improved by at least one NYHA class in the FCM group compared with 7.1% in the no-iron group.”</i>	OCEBM n.a. AMSTAR nicht anwendbar (kein syst. Review) Kostenmodellierung offenbar nur Kosten für Medikament berücksichtigt, nicht jedoch Kosten für ambulante Verabreichung (Personalkosten: 30 min Beobachtung obligatorisch, Vorhalten von Equipment und entsprechend ausgebildetem Personal für allerg. Schocks) Übertragbarkeit von RCT-Daten auf tägliche Praxis/Gesamtpopulation fraglich herstellergesponsert
Jankowska EA. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2016; 18(7):786–95.	systematischer Review und Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: September 2014 Population: HFREF + Eisenmangel Ausschluss: ESA Interventionen: Eisenpräparate (iron sucrose, ferric carboxymaltose) Vergleichsgruppen: n.a. Endpunkte: HI-Hospitalisierung, Mortalität ...; Lebensqualität (diverse Scores), NYHA-Klasse, TmWT, LVEF Body of Evidence: 5 RCT, n=851 Anker 2009 (FAIR-HF) (n=459) Okonko 2008 (n=35) Ponikowski 2015 (CONFIRM-HF) (n=301)	Mortalität (4 Studien): n.s. (20 vs. 19 events) CV-Mortalität (3 Studien): n.s. (16 vs. 16 events) HI-Hospitalisierung (4 Studien): OR 0,28 (0,16; 0,56); p<0,0001 (18 events vs. 48 events) Komposit-Endpunkte: Mortalität+CV-Hospitalisierung (3 Studien): OR 0,44 (0,30;0,64), p<0,0001 (61 vs. 90 events) CV-Mortalität+HI-Hospitalisierung (2 Studien): OR 0,39 (0,24; 0,63); p=0,0001 (30 events vs. 55 events) weitere sig. Endpunkte: 6MWD, NYHA-Klasse, QoL (alle Scores) Sensitivitätsanalysen: Ergebnisse konsistent bei (nicht) ko-existierender Anämie	OCEBM 1 AMSTAR ca-y-y-n-n-y-y-y-y-n-n 6/11 verschiedene Wirkstoffe gepoolt Ergebnisse wesentlich getriggert durch FAIR-HF und CONFIRM-HF Studiensponsor: National Science Centre Poland

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	Toblli 2007 (n=40) Beck-da-Silva 2013 (n=16)		Col Autoren: u.a. Hersteller des Eisenpräparates
Qian C. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Can J Cardiol</i> 2016; 32(2):151–9.	systematischer Review und Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: bis Dezember 2014 Population: Herzinsuffizienz + Eisenmangel; jegliche LVEF Ausschluss: ESA-Behandlung Interventionen: Eisenpräparate Vergleichsgruppen: keine Therapie oder Placebo Endpunkte: HI-Hospitalisierung, Mortalität, AE Body of Evidence : Anker 2009 (FAIR-HF) (n=459) Arutyunow 2009 (n=57 bzw. 45 für FCM vs. Placebo) Okonko 2008 (n=35) Ponikowski 2015 (CONFIRM-HF) (n=301) Toblli 2007 (n=40)	Baseline-Charakteristika 2 RCT: ferric carboxymaltose 2 RCT: iron sucrose 1 RCT: beides Follow-up: 14-52 Monate Effektivität: HI-Hospitalisierungen (4 Studien, n=835): 3 von 4 Einzelstudien nicht signifikant; gepoolt: 3,6% (18 events) vs. 14% (47 events); OR 0,28 (95% CI 0.16-0.49; P < 0.001) ARR 10,4% Mortalität (4 Studien, n=867): alle Einzelstudien nicht signifikant; gepoolt: 3,5% (19 events) vs. 5,4% (18 events); OR, 0.81 (95% CI 0.42-1.57; P =0.53) Sicherheit (4 Studien) weniger AE generell in Interventionsgruppen; keine schweren allergischen Reaktionen berichtet	OCEBM 1 AMSTAR ca-y-(y)-n-ca-y-y-y-ca-n 6/11 Supplement nicht verfügbar, daher AMSTAR-Bewertung ggf. unvollständig verschiedene Wirkstoffe gepoolt Ergebnisse wesentlich getriggert durch FAIR-HF und CONFIRM-HF Funding: National Natural Science Foundation of China Authors: keine Col angegeben
Avni T. The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. <i>Mayo Clin Proc</i> 2015; 90(1):12–23.	systematischer Review und Metaanalyse von RCT; Fokus: SAE Suchzeitraum: bis Dezember 2013 Population: Patienten mit Eisenmangel Interventionen: Eisen i.v. (FCM, Eisensaccharose, Eisengluconat, Eisenisomaltosid u.a.) Vergleichsgruppen: keine Therapie, Placebo, Eisen oral oder i.m. Endpunkte: SAE Body of Evidence: 103 Studien (n=10.390) für Herzinsuffizienz: 5 Studien Anker 2009 (FAIR-HF) Arutyunow 2009 Beck-da-Silva 2013 (oral) Okonko 2008 Toblli 2007	SAEs with IV iron RR 1.04; 95% CI, 0.93-1.17) Subgruppenanalysen: SAE bei Herzinsuffizienz RR 0.45; 95% CI, 0.29-0.70 NNP 10 Schwere Infusionsreaktionen: gepoolt: RR, 2.47; 95% CI, 1.43-4.28; NNH, 292 nur FCM: RR 1.47 (0.40-5.39) (n.s.) nur Eisengluconat: RR 5.32 (1.49-18.99), NNH 118 (nicht schwere) Infusionsreaktionen: gepoolt: RR 2.74 (2.13-3.53), NNH 64 alle Einzelwirkstoffe signifikant AE+SAE infusion reactions: RR, 2.47; 95% CI, 1.43-4.28, NNT 200 “... the NNH was 200 for serious infusion reactions, and no death or anaphylaxis was reported by any trial. The feared anaphylactic reaction is extremely rare and occurs mainly with the high-molecular-weight ID. When assessing each of the formulations separately, there was no statistically significant increase for any of the formulations except FG, and overall, 35 severe infusion reactions were reported	OCEBM 1 AMSTAR ca-y-y-y-n-y-y-y-y-n 8/11 Subgruppenanalyse für Herzinsuffizienz nicht als Forest Plot berichtet, nur in Tabelle; stark getriggert von FAIR-HF 86% der HI-Patienten mit FCM behandelt Sponsoring: industrial sponsorship: 44 Studien (42.7%), non-industrial or academic sponsorship: 10 trials (9.7%); sponsorship

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<p>for 9223 patients (1:263; range, 101-481), none of which resulted in death. Thus, it seems that the newer formulations are safer to administer and no test dose is required.”</p>	<p>unclear: 49 trials (47.5%) übergreifender Review mit Fokus SAE; inkl. Herzinsuffizienz-spezifischer Auswertung - keine klare Definition für „infusion reactions“; umfasst offenbar sowohl lokale als auch systemische Reaktionen („general and administration site reaction“) -> kein getrenntes Berichten für schwere allergische Reaktionen</p>
<p>Yeo TJ. Single-dose intravenous iron in Southeast Asian heart failure patients: A pilot randomized placebo-controlled study (PRACTICE-ASIA-HF). ESC Heart Fail 2018; 5(2):344–53.</p>	<p>RCT; Fokus: akut dekompensierte HI n=50 FCM vs. Placebo (1:1) Follow-up: 12 Wochen primärer Endpunkt: 6MWT sekundäre Endpunkte: QoL (KCCQ, VAS) Einschluss: aufgrund dekompensierte HI hospitalisierte Patienten mit Eisenmangel (serum ferritin <300 ng/mL wenn TSAT <20%) Ausschluss: Hb >14 g/dL</p>	<p>Baseline-Charakteristika: Interventionsarm jünger, schwerer, mehr m bei 6MWT 6MWT: nicht sig. Unterschied FCM 252 ± 123 to 334 ± 128 m Placebo 243 ± 67 to 301 ± 83 m adjusted mean difference 0.88 m [95% CI -30.2 ;32.0, P = 0.956] KCCQ, VAS: keine sig. Unterschiede</p>	<p>OCEBM 2 Randomisierung Allocation concealment beschrieben Details der Verblindung beschrieben: ja: durchsichtige Schläuche und Kanülen Patientencharakteristika beschrieben, nicht wirklich ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>van Veldhuisen DJ. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. <i>Circulation</i> 2017; 136(15):1374–83.</p>	<p>RCT (EFFECT-HF) n=172 FCM vs. Placebo (1:1); Ein- oder Mehrfachinfusionen Follow-up: 24 Wochen primärer Endpunkt: Peak VO2 sekundäre Endpunkte: Biomarker, QoL (PGA), Sicherheit Einschluss: HFrEF (LVEF ≤ 45%), NYHA II-III, Eisenmangel (serum ferritin <100 ng/mL or a serum ferritin of 100 to 300 ng/mL in combination with a transferrin saturation (TSAT) <20%) Ausschluss: Hb >15 g/dL, Vorhofflimmern, ACS, PCI, CABG, Schlaganfall, Lebererkrankung u.a. „patient global assessment“: Definition siehe Anker 2009</p>	<p>Baseline: Alter im Mittel 64 Jahre; 75% männlich Ergebnisse: peak VO2: placebo (least square means -1.19 ± 0.389 mL/min/kg); FCM (-0.16 ± 0.387 mL/min/kg; $P=0.020$ between groups) Analyse ohne missing data: $P=0.23$ NYHA-Klasse: sig. verbessert ($p<0,05$) (mit und ohne Imputation der missing data) PGA sig. in Woche 12 und 24</p>	<p>ITT-Analyse: 1 Patienten aus Interventionsarm ausgeschlossen aus Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring: National Medical Research Council, Singapore; unrestricted research grant Hersteller; alle Autoren Hersteller-Sponsoring oder Hersteller-Mitarbeiter</p> <p>OCEBM 2 Randomisierung Allocation concealment beschrieben? Details der Verblindung beschrieben: <i>“open-label trial with blinded end-point evaluation” “All data were reviewed blindly (ie, unaware of treatment assignment) by the core laboratory in Paris.</i> Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			ITT-Analyse für prim. Endpunkt PP-Analyse: n=146 29/86 Patienten in Kontrollgruppe mit oraler Eisensupplementierung Interessenkonflikte/Sponsoring: Hersteller
Lewis GD. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317(19):1958–66.	IRONOUT-HF: RCT, n=225 Intervention: oral Eisenpolysaccharid (150 mg 2xtäglich) vs. Placebo (1:1) Einschluss: LVEF <40%, NYHA II-IV, Eisenmangel (Ferritin 15-100 ng/mL oder Ferritin 101–299 ng/mL bei TSAT <20%), Hb 9-15 (♂) bzw. 9-13.5 g/dL (♀) Primärer Endpunkt: VO2-Veränderung sekundäre Endpunkte: weitere Parameter der Belastungsfähigkeit, 6MWT, Follow-up: 16 Wochen Therapie,	Baseline: Alter 63 Jahre, 36% Frauen Ergebnisse: VO2: keine sig. Veränderung zwischen Gruppen: +21 mL/min (95% CI –34;76 mL/min; P=0,46) “Among participants with HFrEF with iron deficiency, high-dose oral iron did not improve exercise capacity over 16 weeks. These results do not support use of oral iron supplementation in patients with HFrEF.”	OCEBM 2 Randomisierung Allocation concealment beschrieben Details der Verblindung beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen Drop-out beschrieben Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse Sponsoring: NHLBI
Toblli JE. Long-Term Effect of Intravenous Iron on Overall Survival and Hospitalization in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, Iron Deficiency and Mild Renal Impairment: An Open-Label	RCT Intervention: Eisensaccharose vs. Placebo (1:1) n=40 (Follow-up von Toblli 2007) Einschluss: NYHA II-IV, LVEF≤35%, CKD (CrCl 90 mL/m), Hb <12.5 g/dL (♂) bzw. Hb <11.5 g/dl (♀), ferritin <100 ng/ml und/oder TSAT 20% Ausschluss: Hospitalisierung <4 Wochen Primärer Endpunkt: Mortalität Sekundäre Endpunkte: Hospitalisierungen, NYHA-Klasse, Echoparameter, Laborparameter, Nierenfunktion	15 der ursprünglichen 40 Patienten verstorben (4 im Interventionsarm, 11 im Placebo-Arm) Mortalität: 20% vs. 55%; RR 0.49 (95% CI 0.27;0.90); p=0.048 Hospitalisierungen: 20% vs. 85%; p < 0.001 NYHA-Status und Nierenfunktion verbessert Studie nicht gepowert für Mortalität/Hospitalisierungen; sehr wenige Events	OCEBM 2 Randomisierung Allocation concealment beschrieben Details der Verblindung beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen kein Drop-out

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
5-Year Follow Up Observation. JCDR 2017; 11(11):OC18-OC24.	Follow-up: 5 Jahre Nachfolgestudie von Toblli 2007		Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring: Hersteller
Toblli JE. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. Heart Lung Circ 2015; 24(7):686–95.	RCT Intervention: Eisensaccharose vs. Placebo (1:1) n=60 (davon n=40 aus Toblli 2007) Einschluss: NYHA II-IV, LVEF≤35%, CKD (CrCl 90 mL/m), Hb <12.5 g/dL (♂) bzw. Hb <11.5 g/dl (♀), ferritin <100 ng/ml und/oder TSAT 20% Ausschluss: Hospitalisierung <4 Wochen Primärer Endpunkt: n.a. Sekundäre Endpunkte: n.a. Follow-up: 6 Monate Nachfolgestudie von Toblli 2007; zusätzlich 20 neue Patienten	Hb, Ferritin und TSAT sig. verbessert Kreatininclearance sig. verbessert einige Echoparameter sig. verbessert NYHA-Klasse sig. verbessert	OCEBM 2 Randomisierung Allocation concealment beschrieben Details der Verblindung beschrieben Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen kein Drop-out Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte/Sponsoring: Hersteller Nachfolgestudie von Toblli 2007; nur 20 neue Patienten dazugenommen -> Doppeltauswertung; kaum neue Evidenz
Ponikowski P. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric car-	CONFIRM-HF: RCT Intervention: FCM vs. Placebo (1:1) n=304	Baseline: Alter ca. 69 Jahre, 47% Frauen Ergebnisse: 6MWT (24 Wochen): 33+11 m (least squares mean+standard error) , P = 0.002	OCEBM 2 Randomisierung Allocation concealment beschrieben

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
boxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015; 36(11):657–68.	<p>Einschluss: NYHA II/III, LVEF≤45%, erhöhte NPs, Eisenmangel (Ferritin <100 ng/mL, oder Ferritin 100–300 ng/mL bei TSAT <20%, Hb 95-135 g/L)</p> <p>Ausschluss: sig. Nieren- oder Leberfunktionsstörung, unkontr. Bluthochdruck u. a.</p> <p>Primärer Endpunkt: 6MWT</p> <p>Sekundäre Endpunkte: NYHA-Klasse, PGA, QoL (KCCQ), Hospitalisierungen</p> <p>Follow-up: 52 Wochen</p> <p>“patient global assessment”; Definition siehe Anker 2009</p>	<p>PGA ab 12. Woche sig. verbessert</p> <p>HI-Hospitalisierung sig. verbessert (time-to-event analysis) HR 0.39 (95% CI 0.19; 0.82), P=0.009 (10 vs. 32 events)</p> <p>Hospitalisierung gesamt: n.s.</p> <p>Mortalität n.s.</p> <p>Studie war nicht designed/gepowert für CV-Endpunkte/Mortalität (sehr wenige Events)</p>	<p>Details der Verblindung beschrieben</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm</p> <p>Statistische Methoden beschrieben</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben</p> <p>ITT-Analyse: nein (301 von 304)</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring: Hersteller</p> <p>sehr wenige Events</p> <p>klin. Relevanz der 6MWT-Strecken-Veränderung: 37m-54 m (Du et al. 2017. Six-MinuteWalk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure)</p>
Anker et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009 Dec 17;361(25):2436-48.	<p>FAIR-HF: RCT</p> <p>Intervention: Ferric carboxymaltose 200 mg vs. Placebo (2:1) n=459</p> <p>Einschluss: NYHA II/III, LVEF ≤40% (bei NYHA II) oder ≤45% (bei NYHA III), Hämoglobin 95–135 g/L, Eisenmangel (Ferritin <100 ng/mL oder Ferritin 100–299 ng/mL bei TSAT <20%)</p> <p>Endpunkte: „patient global assessment“ nach 24 Wochen, NYHA-Klasse, Hospitalisierungen</p> <p>Definition “patient global assessment” (Suppl.): 1 Frage “Since I started ..., my medical condition is/has ...</p>	<p>PGA: 50% sehr oder moderat verbessert vs. 28% (OR für Verbesserung 2.51; 95% CI: 1.75–3.61; p<0.001)</p> <p>NYHA Klasse: 47% mit NYHA I/II vs. 30% (OR für Verbesserung um 1 Klasse 2.40; 95% CI: 1.55–3.71; p<0.001)</p> <p>HI-Hospitalisationen: n.s. (p=0.08)</p> <p>6MWT: + 35±8m (p<0.001)</p> <p>EQ-5D + KCCQ verbessert</p> <p>Sicherheit: keine schweren allergischen Reaktionen</p>	<p>OCEBM 2</p> <p>Randomisierung</p> <p>Allocation concealment beschrieben</p> <p>Details der Verblindung beschrieben</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben, ausbalanciert zwischen den Gruppen</p> <p>Drop-out beschrieben</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	7 Antwortmöglichkeiten von „sehr verbessert“ bis „sehr verschlechtert“		Statistische Methoden beschrieben angewendete Methoden und Definitionen beschrieben ITT-Analyse: nicht für alle Endpunkte Interessenkonflikte/Sponsoring: Hersteller

Anhang 3.7 Evidenztabelle Kapitel Akute Dekompensation

Nicht-medikamentöse Therapie: Flüssigkeitsrestriktion

Recherchestrategie: systematische Recherche nach Übersichtsarbeiten (siehe auch Anhang 3.3 Evidenztabelle Kapitel Nicht-medikamentöse Therapie)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Li Y. Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Int Heart J</i> 2015;56(2):192-5.	Metaanalyse von RCT Suchzeitraum: nicht angegeben, vor Sept. 2014 Population: HI (akut+chronisch) Interventionen: Flüssigkeitsrestriktion, teils auch Salzrestriktion; bei akuter HI + i.v. Diuretika Vergleichsgruppen: liberale vs. restriktive Flüssigkeitsaufnahme Follow-up: 2 Wochen bis 8 Monate Outcomes: HI-Hospitalisierung, Mortalität, Durst u.a. Body of Evidence: 6 RCT: Akute HI: Travers 2006, Aliti 2013 (=Graziella 2013);	Studien bei akuter Dekompensation: Flüssigkeitsrestriktion: <0,8 l/Tag (Aliti 2013; n=71) bzw. <1l/Tag (Travers 2006; n=67) - keine sig. Unterschiede bzwgl. i.v.Diuretika, Laborparameter, Rehosp. authors conclusion: <i>While fluid restriction is recommended by current guidelines for the treatment of patients with heart failure, results of this systematic review and meta-analysis suggest this therapy has no benefit in patients with heart failure. However, the studies to date are limited by heterogeneity and small sample sizes.</i>	AMSTAR ca-y-(y)-n-n-y-y-y-y-n 7/11 + getrennte Auswertung stabile/dekompensierte HI + Sensitivitätsanalyse (ohne große Studie Paterna 2008) -RoB in Review nur insgesamt, nicht für Einzelstudien in Forest plots falsches Studienkürzel (Graziella 2013 anstelle Aliti 2013 - Vor -/ Nachname verwechsel)

Medikamentöse Therapie

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Blessberger H. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3(3):CD004476.	<p>systematischer Review und Metaanalyse von RCT</p> <p>Suchzeitraum: bis Juni 2013</p> <p>Population: Patienten mit chirurgischen Eingriffen (inkl. Anästhesie)</p> <p>Intervention: perioperative Betablockertherapie</p> <p>Endpunkte: Arrhythmien, AE, Mortalität; getrennte Auswertung kardiale/nicht-kardiale Chirurgie</p> <p>Evidenzbasis: 88 RCT (n=19161)</p>	<p>CARDIAC SURGERY (53 trials)</p> <p>nicht-sig. veränderte Endpunkte: All-cause mortality, Acute myocardial infarction (AMI), Myocardial ischaemia, Cerebrovascular events, Hypotension, Bradycardia, Congestive heart failure</p> <p>sig. veränderte Endpunkte: Ventricular arrhythmias: RR 0.37, 95% CI 0.24 to 0.58, number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) 29, 2292 participants, moderate quality evidence; Supraventricular arrhythmias: RR 0.44, 95% CI 0.36 to 0.53, NNTB five, 6420 participants, high quality evidence; length of hospital stay by 0.54 days (95% CI -0.90 to -0.19, 2450 participants, low quality evidence)</p> <p>NON-CARDIAC SURGERY (35 trials)</p> <p>sig. veränderte AE-Endpunkte:</p> <p>All-cause mortality: RR 1.25, 95% CI 1.00 to 1.57, 11,413 participants, low quality of evidence, number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTH) 167; Hypotension: RR 1.50, 95% CI 1.38 to 1.64, NNTH 16, 10,947 participants, high quality evidence.; Bradycardia: RR 2.23, 95% CI 1.48 to 3.36, NNTH 21, 11,033 participants, moderate quality evidence; Cerebrovascular events: RR 2.09, 95% CI 1.14 to 3.82, NNTH 265, 8648 participants (bei Auswertung von Studien mit low RoB; sonst nicht sig.)</p> <p>sig. veränderte andere Endpunkte:</p> <p>AMI: RR 0.73, 95% CI 0.61 to 0.87, NNTB 76, 10,958 participants, high quality evidence; Myocardial ischaemia: RR 0.51, 95% CI 0.34 to 0.77, NNTB nine, 978 participants, moderate quality evidence; Supraventricular arrhythmias: RR 0.73, 95% CI 0.57 to 0.94, NNTB 112, 8744 participants, high quality evidence.</p> <p><i>AUTHORS' CONCLUSIONS: ... perioperative application of beta-blockers still plays a pivotal role in cardiac surgery, as they can substantially reduce the high burden of supraventricular and ventricular arrhythmias in the aftermath of surgery. ... In non-cardiac surgery, evidence shows an association of beta-blockers with increased all-cause mortality. Data from low risk of bias trials further suggests an increase in stroke rate with the use of beta-blockers. As the quality of evidence is still low to moderate, more evidence is needed before a definitive conclusion can be drawn. The substantial reduction in supraventricular arrhythmias and AMI in this setting seems to be offset by the potential increase in mortality and stroke.</i></p>	<p>OCEBM: 1</p> <p>systematischer Review und Metaanalyse von RCT ohne Primärdaten</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-n</p> <p>10/11</p>
NICE Acute Heart Failure, 2014: In people with acute heart failure	<p>systematischer Review von RCT und Beobachtungsstudien</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014</p> <p>Population: acute heart failure already on beta-blockers</p>	<p>Mortality (RCT N=147): in-hospital n.s. RR 1.77 (0.16 to 19.09); nach 3 Monaten RR 0.88 (0.3 to 2.62) (low quality evidence)</p>	<p>OCEBM: 1-2</p> <p>systematischer Review</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>already on beta-blocker therapy should beta-blockers be reduced or discontinued, and if so should they be reinstated in hospital after stabilisation?</p>	<p>The RCT excluded patients with heart rate <50bpm, second or third degree atrioventricular block and shock.</p> <p>Intervention: (1) Continuation vs. Discontinuation (or reduction of dose)</p> <p>Outcomes: Mortality Major cardiovascular events, Length of hospital stay, Re-admission rates and re-admission to critical care units, Quality of Life, Change in renal function, Rate of patients receiving beta-blocker treatment at follow-up, Adverse events (hyperkalaemia, cough, symptomatic hypotension)</p> <p>Evidenzbasis: 2 Studien (1 RCT, 1 Register; n=1576)</p>	<p>Mortality (1 Beobachtungsstudie, n=1429): HR 2.34 (1.2 to 4.55) (Low quality evidence)</p> <p>HI-bedingte Rehospitalisierungen nach 3 Monaten: RR 1.42 (0.81 to 2.47) (RCT, moderate quality of evidence)</p> <p>Recommendation: <i>In a person presenting with acute heart failure who is already taking beta-blockers, continue the beta-blocker treatment unless they have a heart rate less than 50 beats per minute, second or third degree atrioventricular block, or shock.</i></p> <p><i>However, there are individual clinical circumstances when the beta-blocker dose may be reduced rather than continued at the admission dose or stopped completely (e.g. relative bradycardia).</i></p>	<p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-na-y-y</p> <p>8/10</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p>
<p>Salvador DR. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2005(3):CD003178.</p>	<p>Systematischer Review und Metaanalyse von RCT</p> <p>Suchzeitraum: bis 2003</p> <p>Population: congestive heart failure Class III-IV from any etiology</p> <p>Intervention: continuous intravenous infusion versus bolus intravenous administration of loop diuretics</p> <p>Endpunkte: total urine output, days required for resolution of failure symptoms, length of hospitalization and death u.a.</p> <p>Evidenzbasis: 8 RCT (n=254)</p>	<p>urine output (cc/24 hours) (7 Studien): continuous vs. bolus weighted mean difference (WMD) 271 (95%CI 93.1 to 449; p<0.01).</p> <p>Electrolyte disturbances (hypokalemia, hypomagnesemia): n.s. Unterschiede adverse effects (tinnitus and hearing loss): less with continuous infusion RR 0.06 (95%CI 0.01 to 0.44; p=0.005)</p> <p>duration of hospital stay (1 Studie) significantly shortened by 3.1 days with continuous infusion WMD -3.1 (95%CI -4.06 to -2.20; p<0.0001)</p> <p>cardiac mortality (1 Studie) RR 0.47 (95% CI 0.33 to 0.69; p<0.0001)</p> <p>all cause mortality (2 Studien) RR 0.52 (95%CI 0.38 to 0.71; p<0.0001)</p> <p>AUTHORS' CONCLUSIONS</p> <p><i>Currently available data are insufficient to confidently assess the merits of the two methods of giving intravenous diuretics. Based on small and relatively heterogeneous studies, this review showed greater diuresis and a better safety profile when loop diuretics were given as continuous infusion. The existing data still does not allow definitive recommendations for clinical practice and larger studies should be done to more adequately settle this issue.</i></p>	<p>AMSTAR</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-n-n</p> <p>9/11</p> <p>2005 erschienen: noch ohne GRADE</p> <p>Evidenz als nicht ausreichend für klare Empfehlungen eingeschätzt</p>
<p>NICE Acute Heart Failure, 2014: In patients with acute heart failure which diuretic administration strategy is the most clinically/cost-effective to improve outcome?</p>	<p>systematischer Review, Metaanalysen</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014</p> <p>Population: Adults with acute heart failure</p> <p>Intervention/s: diverse Diuretika, oral oder i.v., Bolus</p> <p>Comparison/s: irgendeine andere Art der Diuretika-Therapie</p> <p>Outcomes: Mortality, Dyspnoea, Urine Output, Weight Loss, Length of hospital stay and re-admission rates, Quality of life, Serum creatinine level, Adverse events (particularly renal adverse events and ototoxicity)</p> <p>Study design: Systematic reviews Randomised control trials</p> <p>Evidenzbasis: 10 Studien</p>	<p>IV furosemide bolus versus IV furosemide infusion mortality RR 0.79 (0.39 to 1.59) (1 RCT, quality of evidence: very low)</p> <p>cardiac mortality RR 1.16 (0.82 to 1.64) (1 RCT, quality of evidence: low)</p> <p>IV furosemide bolus versus IV furosemide infusion with HSS mortality RR 2.03 (1.48 to 2.79) (2 RCT, quality of evidence: low)</p> <p>cardiac mortality RR 2.11 (1.46 to 3.06) (1 RCT, quality of evidence: low)</p> <p>In both bolus and continuous infusion strategies there were benefits in terms of weight loss and urine output but neither strategy was superior and their use may depend on the clinical circumstances.</p> <p>comparison of oral and intravenous strategies: no evidence found</p> <p>Recommendations:</p>	<p>OCEBM: 1</p> <p>systematischer Review und Metaanalyse von RCT</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y</p> <p>9/11</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<p><i>Offer intravenous diuretic therapy to people with acute heart failure. Start treatment using either a bolus or infusion strategy.</i></p> <p><i>For people already taking a diuretic, consider a higher dose of diuretic than that on which the person was admitted unless there are serious concerns with patient adherence to diuretic therapy before admission.</i></p> <p><i>Closely monitor the person's renal function, weight and urine output during diuretic therapy.</i></p> <p><i>Discuss with the person the best strategies of coping with an increased urine output.</i></p>	
NICE Acute Heart Failure, 2014: In patients with acute heart failure are inotropes or vasopressors safe and clinically / cost effective compared to medical care or each other to improve outcome?	<p>systematischer Review, Metaanalysen</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014</p> <p>Population: Adults with acute heart failure</p> <p>Intervention/s: Inotropes (milrinone, enoximone, dobutamine, dopamine), vasopressors (adrenaline, noradrenaline/norepinephrine, vasopressin)</p> <p>Comparison/s: Standard medical care (any form of standard medical care provided for the management of acute heart failure) plus placebo, or each other.</p> <p>Outcomes: Mortality (hospital mortality), Major cardiovascular events, Length of hospital stay (or intensive care unit stay) and re-admission rates, Renal functions, Quality of life, Adverse events</p> <p>Study design Systematic reviews and randomised controlled trials</p> <p>Evidenzbasis:</p> <p>Inotropika: 7 Studien (Milrinon, Dobutamin, Dobutamin+Furosemid)</p> <p>Vasopressoren: keine Studien identifiziert</p> <p>Inotropika vs. Vasopressoren: 1 Studie</p>	<p>no sustained benefit from the use of vasopressors or inotropes</p> <p>trend to harm in terms of increased mortality, myocardial infarction and arrhythmia</p> <p>quality of evidence: very low</p> <p>use of vasopressors and/or inotropes may be most appropriate in rescuing patients from life-threatening systemic hypoperfusion, in order to allow other therapies to act and address potentially reversible causes.</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Do not routinely offer inotropes or vasopressors to people with acute heart failure.</i></p> <p><i>Consider inotropes or vasopressors in people with acute heart failure with potentially reversible cardiogenic shock. Administer these treatments in a cardiac care unit or high dependency unit or an alternative setting where at least level 2 care can be provided.</i></p>	<p>OCEBM: 1</p> <p>systematischer Review und Metaanalyse von RCT</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p>
NICE Acute Heart Failure, 2014: In patients with acute heart failure are opiates as an adjunct to other first line therapies safe and clinically / cost effective compared with placebo and to other treatments alone?	<p>systematischer Review von Beobachtungsstudien</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014</p> <p>Population: Adults with acute heart failure</p> <p>Intervention(s) Morphine or diamorphine</p> <p>Comparison(s) Standard medical care or placebo</p> <p>Outcomes, Mortality, Major cardiovascular events, Length of hospital stay and re-admission rates, Number of patients proceeding to invasive ventilation, Measures of dyspnoea (breathing rate or breathlessness scales), Quality of life (as</p>	<p>keine Metaanalyse</p> <p>no evidence of benefit, but some evidence of harm (quality of evidence: very low)</p> <p>mortality: inkonsistente Ergebnisse, teil höher mit Opiaten, teils kein Unterschied</p> <p>invasive ventilation: deutlich häufiger mit Opiaten</p> <p>ITS-Aufnahme: deutlich häufiger mit Opiaten</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Do not routinely offer opiates to people with acute heart failure.</i></p>	<p>OCEBM: 1-2</p> <p>systematischer Review von Beobachtungsstudien</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-na-y-y 8/10</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet,</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>well as reported anxiety and pain), Adverse events (particularly respiratory arrest and nausea)</p> <p>Study design Randomised controlled trials and observational studies</p> <p>Evidenzbasis: 5 Beobachtungsstudien</p>		keine Suche nach grauer Literatur
<p>NICE Acute Heart Failure, 2014: In patients with acute heart failure are vasodilators more clinically or cost effective than placebo to improve clinical outcomes?</p>	<p>systematischer Review, 1 Metaanalyse</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014</p> <p>Population Adults with acute heart failure</p> <p>Intervention/s: Glyceryl trinitrate(GTN)/Nitroglycerin/e, Isosorbide dinitrate, Sodium nitroprusside Placebo (medical care)</p> <p>Outcomes: Mortality, Major cardiovascular events, Length of hospital stay and readmission rates, Quality of life, Dyspnoea, Haemodynamic outcomes: e.g. Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) / Pulmonary Artery Wedge Pressure (PAWP), Right Atrial Pressure (RAP)PCWP, Cardiac Index, Discontinuation of therapy, Adverse events (particularly headache and hypotension)</p> <p>Study design Systematic reviews and randomised controlled trials</p> <p>Evidenzbasis: 5 RCT (2 i.v. Nitroglycerin, 2 oral Isobiddinitrat, 1 Natrium Nitroprussid)</p>	<p>Limited clinical endpoints were available</p> <p>Intravenous nitroglycerin was not associated with any clear global symptomatic improvement or patient reported breathlessness over placebo.</p> <p>Both nitrates and nitroprusside appear to have favourable effects on haemodynamic measures, but these did not appear to translate into clinical benefit</p> <p>Both nitrates and nitroprusside may increase the risk of harm in patients with hypotension, in particular in those with aortic stenosis.</p> <p>quality of evidence: low to very low</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Do not routinely offer nitrates to people with acute heart failure.</i></p> <p><i>If intravenous nitrates are used in specific circumstances, such as for people with concomitant myocardial ischaemia, severe hypertension or regurgitant aortic or mitral valve disease, monitor blood pressure closely in a setting where at least level 2 care can be provided.</i></p> <p><i>Do not offer sodium nitroprusside to people with acute heart failure.</i></p>	<p>OCEBM: 1</p> <p>systematischer Review, 1 Metaanalyse</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p> <p>Publikationsbias nicht berichtet</p>
<p>Wakai A. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database Syst Rev 2013(8):CD005151.</p>	<p>Systematischer Review und Metaanalyse von RCT</p> <p>Suchzeitraum: bis Juli 2011</p> <p>Population: akute Herzinsuffizienz</p> <p>Intervention: isosorbide dinitrate and nitroglycerin versus alternative interventions (frusemide and morphine, frusemide alone, hydralazine, prenalterol, intravenous nesiritide and placebo)</p> <p>Endpunkte: Rapidity or symptom relief (dyspnoea, fatigue, self reported patient satisfaction score, global clinical status); Notwendigkeit von Beatmung, hämodynamische Variablen u.a.</p> <p>Evidenzbasis: 4 RCT (n=634), davon 2 nach Myokardinfarkt, 1 ohne Myokardinfarkt, 1 mit und ohne</p>	<p>rapidity of symptom relief (1 Studie) nitroglycerin/N-acetylcysteine vs. intravenous frusemide/morphine after 30 minutes (fixed-effect MD -0.30, 95% CI -0.65 to 0.05), 60 minutes (fixed-effect MD -0.20, 95% CI -0.65 to 0.25), three hours (fixed-effect MD 0.20, 95% CI -0.27 to 0.67) and 24 hours (fixed-effect MD 0.00, 95% CI -0.31 to 0.31).</p> <p>alle anderen Outcomes nicht signifikant</p> <p>Sicherheit:</p> <p>adverse events (three hours) (1 Studie) nitroglycerin vs. placebo (odds ratio 2.29, 95% CI 1.26 to 4.16)</p> <p>AUTHORS' CONCLUSIONS</p> <p><i>There appears to be no significant difference between nitrate vasodilator therapy and alternative interventions in the treatment of AHFS, with regard to symptom relief and haemodynamic variables. Nitrates may be associated with a lower incidence of adverse effects after three hours compared with placebo. However, there is a lack of data to draw any firm conclusions concerning the use of nitrates in AHFS because current evidence is based on few low-quality studies.</i></p>	<p>OCEBM: 1</p> <p>systematischer Review von RCT mit Metaanalyse</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11</p> <p>Publication bias aufgrund der kleinen Studienanzahl nicht beurteilbar</p> <p>GRADE nicht angewendet; Evidenz verbal als „low“ und unzureichend bewertet</p>

Diagnostik

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
NICE Acute Heart Failure, 2014: In adults with suspected acute heart failure does early echocardiography compared to later echocardiography in addition to standard investigations (using ECG, chest x-ray and blood tests) improve outcome? (innerhalb 48 h)	systematischer Review, Metaanalysen Suchzeitraum: Januar 2014 Population: Adults with suspected (or under investigation for) acute heart failure excluding primary care and community settings Intervention/s: Early echocardiography Comparison/s Later echocardiography (any study that had a time comparison)* Outcomes: Mortality Major adverse events Length of hospital stay and re-admission rates Quality of Life Study design Randomised controlled trials and non-randomised studies will be considered (no particular year or sample size restrictions)	keine relevanten Studien identifiziert	da keine Studien identifiziert, AMSTAR nicht anwendbar
Balion C et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 13(14)-EHC118-EF.	Comparative Effectiveness Review; teils mit Metaanalyse Fragestellungen: - diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP für Diagnose der Herzinsuffizienz im Notfall-Setting (KQ1) bzw. im ambulanten Setting (KQ2) - BNP und NT-proBNP als prognostische Faktoren (KQ3, 4, 5) - Nutzen einer BNP/NT-proBNP-geleiteten Therapie (KQ6) - biologische Variation von BNP und NT-proBNP (KQ7) Studiendesign: KQs 1, 2, 7: alles außer case report KQs 3, 5, alles außer cross-sectional und case-control Studien KQ6: nur RCTs Suchzeitraum: January 1989 to June 2012 Body of Evidence (Anzahl Studien): (KQ1) n= 76; (KQ2) n=28; (KQ3) n=183; (KQ4) n=22; (KQ5) n=7; (KQ6) n=6; (KQ7) n=7	diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP für Diagnose der Herzinsuffizienz im Notfall-Setting (KQ1): hohe Wertigkeit, starker Einfluss der Kovariablen Alter und Nierenfunktion (Hersteller-Cutpoint BNP: 100 pg/mL; NT-proBNP: verschiedene) BNP (cutpoint: 100 pg/mL) Sensitivität: 95 % (95% CI 93; 96%) Spezifität: 66 % (95% CI, 56; 74%). NTproBNP (viele verschiedene cutpoints von 100–6550 pg/mL) Sensitivität (Range): median 88% (Range: 53-100%) Spezifität (Range): median 73,2% (Range 5-100%) ... im ambulanten Setting (KQ2): gepoolte Sensitivität BNP 0.77 to 0.84; NT-proBNP 0.86 to 0.90 (je nach Schwellenwert) BNP und NT-proBNP als prognostische Faktoren (KQ3, 4, 5): unabhängige Prädiktoren für Mortalität und Komposit-Outcomes Nutzen einer BNP/NT-proBNP-geleiteten Therapie (KQ6): Studien sehr heterogen, daher keine Metaanalyse; oft sehr kurze Follow-ups (3-0 Monate) -> keine Aussage möglich biologische Variation von BNP und NT-proBNP (KQ7): intrapersonelle Varianz nicht gut untersucht; Geschlecht, Alter, Training und Komorbidität als Parameter bestätigt; mit stärkerem Einfluss auf BNP als auf NT-proBNP	OCEBM: 1-2 systematischer Review und Metaanalyse von RCT und Beobachtungsstudien AMSTAR y-n-y-y-y-y-y-y-y-y(y) 10/11
NICE Acute Heart Failure, 2014: In adults	systematischer Review, Metaanalysen Suchzeitraum: Januar 2014	BNP ≤ 100 pg/mL: Sensitivität 0.95 (0.95-0.95); Spezifität 0.63 (0.62-0.63) (19 Studien, n=6950; quality: high)	OCEBM: 1

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
with suspected acute heart failure does the addition of natriuretic peptides to the standard initial investigations (using ECG, chest x-ray and blood tests) improve speed and accuracy of diagnosis? (ja)	<p>Population: All adults with suspected (under investigation for) acute heart failure presenting in an acute care (i.e. non primary care) setting.</p> <p>Index Tests: Serum natriuretic peptides: BNP NT-proBNP ANP NT-proANP mid regional-proANP</p> <p>Data to be extracted for individual natriuretic peptides at the thresholds specified in the European (ESC) Guidelines for heart failure 2012: BNP ≤ 100 pg/mL, 100-500 pg/mL, >500pg/mL NTproBNP ≤300 pg/mL, 300-1800 pg/mL, >1800pg/mL MRproANP <120 pmol/L, ≥120 pmol/L</p> <p>Reference Standard: Clinical judgement (including use of ECG, chest x-ray and blood tests)</p> <p>Outcomes: 2x2 tables Sensitivity Specificity PPV NPV Most accurate threshold ROC curve Destination of care, Consequences of false positive and false negative outcomes</p> <p>Study design: Cross sectional studies, retrospective or prospective case reviews and cohort studies. Case-control studies will be excluded</p> <p>Body of evidence: BNP 22 Studien (n=7090); NTproBNP 21 Studien (n=6756); MRproANP 5 Studien (n=3117)</p>	<p>BNP 100-500 pg/mL: Sensitivität: 0.85 (0.85-0.85); Spezifität 0.86 (0.86-0.86) (20 Studien, n=4543; quality: moderate)</p> <p>NTproBNP ≤ 300 pg/mL: Sensitivität: 0.99 (0.99-0.99); Spezifität 0.43 (0.43-0.43) (10 Studien, n=3349; quality: high)</p> <p>NTproBNP NTproBNP 300-1800 pg/mL: Sensitivität: 0.90 (0.90-0.90); Spezifität 0.76 (0.76-0.77) (13 Studien, n=3223; quality: moderate)</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Take a history, perform a clinical examination and undertake standard investigations – for example, electrocardiography, chest X-ray and blood tests – in line with Chronic heart failure (NICE clinical guideline 108).</i></p> <p><i>In people presenting with new suspected acute heart failure, use a single measurement of serum natriuretic peptides (B-type natriuretic peptide [BNP] or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP]) and the following thresholds to rule out the diagnosis of heart failure.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - BNP less than 100 ng/litre - NT-proBNP less than 300 ng/litre. <p><i>In people presenting with new suspected acute heart failure with raised natriuretic peptide levels (see recommendation 6), perform transthoracic Doppler 2D echocardiography to establish the presence or absence of cardiac abnormalities.</i></p>	<p>systematischer Review und Metaanalyse</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p>

Beatmung

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
NICE Acute Heart Failure, 2014: What are the predictors of outcome in invasively ventilated acute heart failure patients?	<p>systematischer Review</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2014</p> <p>objective: whether any particular characteristics of a person indicate who may be at risk from, or may benefit from invasive ventilation</p> <p>Population: Adults with acute heart failure who are invasively ventilated</p> <p>Prognostic Factors: Any</p> <p>Outcomes; Mortality, Length of invasive ventilation, Major cardiovascular events, Length of hospital stay, Re-admission rates, Admission to critical care units, Quality of life, Adverse events (organ failure)</p> <p>Study design: Studies using only univariate analysis will be excluded</p> <p>Evidenzbasis: 3 Studien</p>	<p>Ergebnisse nicht gepoolt; für Einzelstudien berichtet</p> <p>zusammenfassend: sehr hohes Verzerrungsrisiko, inkonsistente Ergebnisse -> keine klinischen Variablen identifiziert, die vorhersagen, welche Patienten von invasiver Beatmung profitieren -> individuelle Entscheidung aufgrund klinischer Erwägungen</p> <p>Recommendations:</p> <p><i>Consider invasive ventilation in people with acute heart failure that, despite treatment, is leading to or is complicated by:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - respiratory failure or - reduced consciousness or physical exhaustion. 	<p>OCEBM: 1-2</p> <p>systematischer Review von prognostischen Studien ohne Metaanalyse</p> <p>AMSTAR</p> <p>y-ca-y-n-y-y-y-na-y-y 8/10</p> <p>doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p>
Vital FM. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev 2013(5):CD005351.	<p>Systematischer Review und Metaanalyse von RCT und qRCT (Update)</p> <p>Suchzeitraum: bis April 2011</p> <p>Population: acute or acute-on-chronic cardiogenic pulmonary oedema</p> <p>Intervention: non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV, nasal or facemask)</p> <p>Kontrolle: Standard-Behandlung (aber keine Beatmung)</p> <p>Endpunkte: Hospital mortality, Intubation, Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthaltsdauer u.a.</p> <p>Evidenzbasis: 32 Studien (n=2916)</p>	<p>hospital mortality (RR 0.66, 95% CI 0.48 to 0.89) (GRADE: high)</p> <p>endotracheal intubation (RR 0.52, 95% CI 0.36 to 0.75) (GRADE: low)</p> <p>intensive care unit stay -1 day (WMD -0.89 days, 95% CI -1.33 to -0.45)</p> <p>Sicherheit:</p> <p>acute myocardial infarction during NPPV RR 1.24, 95% CI 0.79 to 1.95) (GRADE: moderat)</p> <p>acute MI during after NPPV (RR 0.70, 95% CI 0.11 to 4.26) (GRADE: very low)</p> <p>fewer adverse events with NPPV (respiratory distress, neurological failure (coma))</p> <p>AUTHORS' CONCLUSIONS</p> <p><i>NPPV in addition to standard medical care is an effective and safe intervention for the treatment of adult patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. The evidence to date on the potential benefit of NPPV in reducing mortality is entirely derived from small-trials and further large-scale trials are needed.</i></p>	<p>AMSTAR'</p> <p>y-y-y(y)-y-y-y-y-y-n 10/11</p> <p>nicht-verblindete RCT eingeschlossen (aufgrund der speziellen Situation ist Verblindung schwierig)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
NICE Acute Heart Failure, 2014: In people with confirmed acute heart failure and cardiogenic pulmonary oedema is non-invasive positive pressure ventilation (CPAP and/or bilevel NPPV) more clinically/cost effective than standard medical care alone to improve outcome?	<p>systematischer Review, Metaanalysen Suchzeitraum: Januar 2014 Population: Adults with acute heart failure and cardiogenic pulmonary oedema Intervention/s: Continuous positive airway pressure (CPAP) or bilevel positive airway pressure (BiPAP) Comparison/s: Standard medical care (any form of standard medical care provided for the management of cardiogenic pulmonary oedema excluding non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) or alternative methods of ventilatory support e.g. oxygen by face mask, diuretics, nitrates, etc). Outcomes: Mortality (in-hospital and at the end of follow-up), Myocardial infarction, Intubation rate, Length of hospital stay, Quality of Life Study design: Systematic reviews, and randomised controlled trials Evidenzbasis: 20 RCT</p>	<p>In-hospital mortality (19 RCT, N=2,253): RR 0.72 (0.57 to 0.90) (GRADE: moderate) ED-Mortality (9 RCT, N=1,657): RR 0.72 (0.54 to 0.97) (GRADE: high) Intubation rate (19 RCT, N=2,359): RR 0.52 (0.41 to 0.67) (GRADE: moderate) Total length of hospital stay: MD 0.04 higher (0.51 lower to 0.58 higher) (GRADE: moderate) Sicherheit: Incidence of new MI (CPAP): RR 1.01 (0.79 to 1.28) (GRADE: low) Incidence of new MI (BiPAP): RR 1.09 (0.87 to 1.37) (GRADE: moderate) Recommendations <i>Do not routinely use non-invasive ventilation (continuous positive airways pressure [CPAP] or non-invasive positive pressure ventilation [NIPPV]) in people with acute heart failure and cardiogenic pulmonary oedema.</i> <i>If a person has cardiogenic pulmonary oedema with severe dyspnoea and acidaemia consider starting non-invasive ventilation without delay:</i> - at acute presentation or - as an adjunct to medical therapy if the person's condition has failed to respond.</p>	<p>OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT AMSTAR y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11 doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur Publikationsbias nicht berichtet eigene Metaanalyse, da Inkonsistenzen zwischen identifizierten Reviews</p>

Monitoring

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
NICE Acute Heart Failure, 2014: Is the addition of invasive monitoring more clinically/cost-effective over and above non-invasive monitoring to improve outcome	<p>systematischer Review, 1 Metaanalyse Suchzeitraum: Januar 2014 Population: Adults with acute heart failure Intervention/s: Invasive monitoring with arterial lines, central venous pressure lines or pulmonary artery catheters Comparison/s: All those who are not invasively monitored including those with non-invasive monitoring Outcomes: Mortality, Major CV events, Length of hospital stay, Re-admission rates, Number of patients proceeding to invasive ventilation, Measures of renal function, Quality of life (incl. anxiety and pain), Adverse events (cardiovascular) Study design: Systematic reviews, randomised controlled trials and observational studies Evidenzbasis: 2 RCT, 2 Registerstudien</p>	<p>Mortality – In-hospital plus 30 days (2 RCT, n=532): RR 1.08 (0.82 to 1.43) (GRADE: moderate) In-hospital mortality - ATTEND registry: OR 0.64 (0.37 to 1.11) (GRADE: very low) NYHA Class IV: OR 0.43 (0.20 to 0.92) (GRADE: very low) In-hospital mortality – SPRINT registry: OR 0.99 (0.76 to 1.30) (GRADE: very low) SAE: Cardiogenic shock (1 RCT, n=421): RR 3.04 (0.62 to 14.91) (GRADE: low) Infection (1 RCT, n=421): RR 1.37 (0.79 to 2.36) (GRADE: moderate) Recommendation: <i>Do not routinely offer pulmonary artery catheterisation to people with acute heart failure.</i></p>	<p>OCEBM: 1 systematischer Review + 1 Metaanalyse von RCT; Registerstudien nicht gepoolt AMSTAR y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11 doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur</p>

Sonstige Verfahren

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
NICE Acute Heart Failure, 2014: For people with acute heart failure is intra-aortic balloon counterpulsation more clinically / cost effective compared to left ventricular assist devices, medical therapy alone or with each other?	systematischer Review, Metaanalysen Suchzeitraum: Januar 2014 Population: Adults with acute heart failure (AHF) alle IABP-Studien mit Patienten nach Myokardinfarkt Intervention/s: Intra-aortic balloon pump Comparison/s: Medical care alone or each other Outcomes: Mortality, Length of hospital stay, Admission to critical care units, Re-admission rates, Number of patients requiring invasive ventilation, Quality of life, Adverse events Study design: Systematic reviews (SRs), Randomised controlled trials (RCTs)	IABP vs. medical care All-cause in-hospital mortality (3 RCT): RR 0.97 (0.61 to 1.54) (GRADE: low) All-cause long-term mortality (to 36 month) (2 RCT): RR 1 (0.85 to 1.17) (GRADE: high) SAE: Myocardial infarction - In-hospital: OR 2.11 (0.78 to 5.68) (GRADE: low) Myocardial infarction 12 month: OR 2.57 (0.99 to 6.67) (GRADE: moderate) IABP vs. LVAD All-cause mortality distribution (3 RCT): HR 1.02 (0.54 to 1.93) (GRADE: low) All-cause mortality (1 RCT): HR 0.72 (0.24 to 2.13) (GRADE: low) SAE: myocardial infarction (2 RCT): OR 1.02 (0.06 to 16.39) (GRADE: low) <i>Recommendations (for IABP and LVAD):</i> <i>At an early stage, the specialist should have a discussion with a centre providing mechanical circulatory support about:</i> <i>- people with potentially reversible severe acute heart failure or</i> <i>- people who are potential candidates for transplantation.</i>	OCEBM: 1 systematischer Review und Metaanalyse von RCT AMSTAR y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11 doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur Evidenz für IABP nur für Patienten nach Myokardinfarkt (hier: kein Benefit, aber erhöhtes Risiko für Re-Infarkt); bei Patienten mit akuter Dekompensation wurden keine Daten identifiziert

Anhang 3.8 Evidenztabelle Kapitel Rehabilitation

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Anderson L et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation 2017	systematischer Review von RCT, Metaanalysen Update von Taylor et al. 2014a; zusätzlich 6 neuere RCT integriert Suchzeitraum: bis September 2016 Population: acute myocardial infarction, revascularisation or heart failure Interventionen: • combination of exercise, education and psychological support	meist nur kurze Follow-ups, nur 3 Studien >12 Monate Ergebnisse (alle Populationen): kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen ambulanter und center-basierter kardialer Rehabilitation nach bis zu 12 Monaten total mortality (relative risk (RR) = 1.19, 95% CI 0.65 to 2.16; very low quality evidence) exercise capacity (standardised mean difference (SMD) = -0.13, 95% CI -0.28 to 0.02; low quality evidence), health-related quality of life up to 24 months: not estimable	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-y 11/11 Update-Review von Versionen 2009, 2014

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> • Home-based cardiac rehabilitation programmes vs. centre-based cardiac rehabilitation programmes (e.g. based at a hospital, gymnasium or in sport centre) Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierungen, Belastungsfähigkeit, Lebensqualität Body of evidence: 23 Studien (n=2890) Body of evidence für Herzinsuffizienz: n= 4 (Cowie 2012; Daskapan 2005; Karapolat 2009; Piotrowicz 2010)	Adhärenz, dass besser bei ambulanter Reha programme completion (RR 1.04, 95% CI 1.00 to 1.08; low quality evidence) keine spezifischen Aussagen für Herzinsuffizienz; keine Sensitivitätsanalysen nach Populationen	
Anderson L. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: An overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2014;(12):CD011273.	Meta-Review Suchzeitraum: Cochrane bis 2014, Issue 10 Population: Myokardinfarkt, Herz-Op, Herzinsuffizienz Interventionen: <ul style="list-style-type: none"> • exercise-based cardiac rehabilitation, psychological- and education-based interventions; • exercise only programmes or exercise in combination with an educational or psychological intervention or both • home- and centre/hospital-based programmes Body of evidence: 6 Cochrane-Reviews (148 RCT, n=98093) <ul style="list-style-type: none"> • Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease (Heran 2011) • Exercise-based rehabilitation for heart failure (Taylor 2014b) • Psychological interventions for coronary heart disease (Whalley 2011) • Patient education in the management of coronary heart disease (Brown 2011) • Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation (Taylor 2014a) • Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation (Karmali 2014) 	Kernaussagen (alle Populationen): <ul style="list-style-type: none"> • kein Einfluss auf Mortalität bei Patienten mit geringem Risiko nach Myokardinfarkt oder perkutaner Koronarintervention oder mit Herzinsuffizienz, Hospitalisierungen verringert; gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert • Psychologische und bildungsbezogene Interventionen allein scheinen wenig oder keinen Einfluss auf die Mortalität oder Morbidität zu haben, können jedoch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern. • Heim- und center-basierte Programme waren gleichermaßen effektiv. Aussagen für Herzinsuffizienz basieren allein auf Taylor 2014b	OCEBM 1 (Metareview systematischer Reviews) AMSTAR nicht anwendbar (Meta-Review) qualitative Bewertung der eingeschlossenen Reviews mit R-AMSTAR keine eigenen Metaanalysen, lediglich narrative Zusammenstellung der Ergebnisse der Reviews
Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 27;(4):CD003331. doi:	systematischer Review von RCT, Metaanalysen Suchzeitraum: bis Januar 2013 Population: heart failure, Interventionen: exercise-based interventions vs. no exercise Ausschluss: Follow-up <6 Monate	Baseline-Charakteristika: vorwiegend HFrEF, vorwiegend NYHA II-IIIHFpEF: 3 Studien Ergebnisse: Gesamtmortalität kurzfristig (bis zu 12 Monate Follow-up) nicht beeinflusst: 6-12 Months n.s. RR 0.93 (0.69 to 1.27)	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
10.1002/14651858.CD003331.pub4.	Endpunkte: mortality, hospitalisation admissions, morbidity and health-related quality of life (MLHFQ) Body of evidence: 33 RCT (n=4740)	Mortalität längerfristig nicht-sig. verringert: 12-120 Months n.s. RR 0.88 (0.75 to 1.02) Hospitalisierungen reduziert Follow-up: 6-12 months RR 0.75 (0.62 to 0.92) Follow-up: 12-74 months n.s. RR 0.92 (0.66 to 1.29) HF-Hosp. 12-120 month RR 0.61 (0.46 to 0.8) gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert mean difference: -5.8 points (95% CI -9.2 to -2.4), aber hohe Heterogenität quality of evidence nicht angegeben: <i>The general lack of reporting of methods in the included trial reports made it difficult to assess their methodological quality and thereby judge their risk of possible bias.</i>	Update-Review (Rees 2004, Davies 2010)
Yamamoto S et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for people with implantable ventricular assist devices. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 30;9:CD012222. doi: 10.1002/14651858.CD012222.pub2.	systematischer Review von RCT Suchzeitraum: Oktober 2017 Interventionen: exercise-based cardiac rehabilitation vs. usual care Population: Implantable ventricular assist devices (VADs) Endpunkte: Sicherheit, Lebensqualität; Belastungsfähigkeit Follow-up: 6-8 Wochen Body of evidence: 2 RCT (n=40)	Health-related quality of life (KCCQ) (2 RCT, n=37): SMD + 0.88 (-0.12 lower to 1.88 higher); GRADE: very low keine Aussagen möglich, da sehr junges Alter der Teilnehmer, hohes Risiko für Bias, sehr geringe Stichprobengröße, große Konfidenzintervalle, kurzes Follow-up 2 SAE (Infektionen), je 4 Notfälle in Interventions- und Kontrollgruppe authors conclusion: <i>The evidence is currently inadequate to assess the safety and efficacy of exercise-based CR for people with implantable VADs compared with usual care.</i>	OCEBM 1 (systematischer Review und Metaanalyse von RCT) AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-y 11/11 sehr geringe Datenbasis

Anhang 3.9 Evidenztabelle Kapitel Palliativmedizinische Versorgung

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten; Leitlinien-Adaptation; aggregierte Evidenz aus Leitlinien

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Gomes B. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. Cochrane Database Syst Rev 2013(6):CD007760.	systematischer Review und Metaanalyse (RCT und andere) Suchzeitraum: November 2012 Population: Krebs, COPD; AIDS, Multiple Sklerose, Herzinsuffizienz u.a.; "severe or advanced disease (malignant or non-malignant), no longer responding to curative/maintenance treatment or symptomatic, or both" Intervention: home palliative care Primärer Endpunkt: Death at home sekundäre Endpunkte: Lebensqualität, Schmerz, Symptome; Kosten	Home death (follow-up: 3 to 24 months) (7 Studien, n=1222: OR 2.21 (95% CI 1.31 to 3.71); LoE strong nur RCTs: OR 1.73 (1.28, 2.33) symptom burden: keine Metaanalyse; 3 von 4 Studien mit sig. Reduktion (LoE strong) Pain: Ergebnisse inkonsistent LoE: conflicting Lebensqualität: Ergebnisse inkonsistent LoE: inconclusive AUTHORS' CONCLUSIONS: <i>The results provide clear and reliable evidence that home palliative care increases the chance of dying at home and reduces symptom</i>	OCEBM: 1-2 systematischer Review, nicht nur RCT AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-n 10/11 nicht GRADE angewendet, sondern qualitative Bewertung nach van Tulder 2003

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p>Evidenzbasis: n=37561 Patienten + 4042 pflegende Angehörige (23 Studien, davon 16 RCT) Herzinsuffizienz: n=269 (aus 4 Studien; n 1 bis 130)</p>	<p><i>burden in particular for patients with cancer, without impacting on caregiver grief. This justifies providing home palliative care for patients who wish to die at home...</i></p>	<p>keine gesonderten Analysen für Patienten mit Herzinsuffizienz</p>
<p>NICE Chronic Heart Failure, 2011: In adults with heart failure, which validated risk tools best identify patients with heart failure who are at increased risk of mortality in the short term (up to 1 year)?</p>	<p>systematischer Review und Metaanalyse Suchzeitraum: 06.12.17 Objective: which prognostic risk tools are the most accurate at predicting patient mortality, to support decisions about involvement of palliative care services and the use of palliative care processes. Population: heart failure, community or outpatient setting or acute setting Target condition: Mortality (all-cause at up to 1 year) Statistical outcomes: Area under the ROC curve (AUC or c-statistic: minimum threshold for AUC: 0.70); Sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value ... Study types: Prospective cohort studies; Retrospective cohort studies will be included only if insufficient prospective cohort studies are identified; Studies with less than 500 participants will be excluded. Evidenzbasis: 14 Studien (7 Risk tools), n>100.000+C2</p>	<p>Tools: Seattle Heart Failure Model, MAGGIC project heart failure risk score, Heart-Mate II Risk Score, 3C-HF score, AHEAD tool, unbenannte Tools Minimum-AUC von 0.70 nicht konsistent erreicht; - Seattle Heart Failure Model: AUC 0.66 to 0.76; hohe Spezifität für 50% vorhergesagter Todesfälle nach 1 Jahr (99,9%); aber sehr niedrige Sensitivität (0,5%) - - MAGGIC: AUC: 0.69 to 0.78; Spezifität 99,2% Sensitivität 3,1% >viele Patienten mit vorhergesagtem „niedrigem Risiko“ verstarben dennoch Recommendations: <i>Do not use prognostic risk tools to determine whether to refer a person with heart failure to palliative care services.</i> <i>If the symptoms of a person with heart failure are worsening despite optimal specialist treatment, discuss their palliative care needs with the specialist heart failure MDT and consider a needs assessment for palliative care.</i></p>	<p>„OCEBM: 1-2 systematischer Review und Metaanalyse AMSTAR y-ca-y-n-y-y-y-y-y-y 9/11 doppelte Selektion/Extraktion nicht berichtet, keine Suche nach grauer Literatur“</p>
<p>Sidebottom AC et al. Inpatient palliative care for patients with acute heart failure: outcomes from a randomized trial. J Palliat Med. 2015 Feb;18(2):134-42. doi: 10.1089/jpm.2014.0192. Epub 2014 Dec 5.</p>	<p>RCT n=232 Population: akute Herzinsuffizienz, hospitalisiert Intervention: Standardbehandlung vs. Palliativversorgung (inpatient) primäre Endpunkte: Symptomlast (ESAS), Depression (PHQ-9), Lebensqualität (MLHF) sekundäre Endpunkte: advance care planning (ACP), 30-Tage-Rehospitalisierung, Hospiznutzung, Tod Ort: Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, USA</p>	<p>Lebensqualität: +12.92 points vs. + 8 points nach 1 Monat (+ 4.92, p < 0.001) Symptomlast -8.39 vs. - 4.7 nach 1 Monat (+ 3.69, p < 0.001). ->klinisch grenzwertig relevant ACP nach 6 Monaten: 2.87 (1.09, 7.59), p = 0.033 (keine absoluten Zahlen berichtet) Authors conclusion: An inpatient PC model for patients with acute HF is associated with short-term improvement in symptom burden, QOL, and depressive symptoms.</p>	<p>OCEBM 2 (RCT) Randomisierung: Allocation concealment nicht beschrieben Studie nicht verblindet Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle) - weitgehend ausbalanciert zwischen den Gruppen; (Alter: p<0,05; Interventionsgruppe älter) Drop-out beschrieben, CONSORT diagram Statistische Methoden beschrieben - ja</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
			angewendete Methoden und Definitionen beschrieben - ja ITT-Analyse - ja Sponsoring: fAbbott Northwestern Hospital Foundation; Interessenkonflikte berichtet Berechnete Sample-Größe (n=500) nicht erreicht -> underpowered teils Crossover
Rogers JG et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul 18;70(3):331-341. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.030.	RCT n=150 Population: akute Herzinsuffizienz, aktuell oder kürzlich hospitalisiert Intervention: Standardbehandlung vs. Palliativversorgung (in- und outpatient) Ausschluss: ESCAPE risk score (für Hospitalisierung oder Tod) nicht „high“; Herztransplantation, VAD <6 Monate primärer Endpunkt: Lebensqualität (KCCQ, FACIT-Pal) sekundäre Endpunkte: Depression (HADS), Angst (HADS), spirituelles Wohlbefinden, Hospitalisationen, Mortalität Ort: single center; Duke University Hospital, Durham, USA Follow-up nach 2, 6, 12, 24 Wochen	KCCQ: + 9.49 points (95% CI 0.94 to 18.05, p =0.030) FACIT-Pal: +11.77 points (95% CI 0.84 to 22.71, p =0.035) ->nicht signifikant, aber klinisch relevant Depression (HADS); difference =-1.94 points; p =0.020) Angst (HADS): difference =-1.83 points; p =0.048). Spiritual well-being (FACIT-Sp): difference =3.98 points; p =0.027) ->nicht bzw. grenzwertig klinisch relevant authors conclusions: <i>An interdisciplinary palliative care intervention in advanced HF patients showed consistently greater benefits in quality of life, anxiety, depression, and spiritual well-being compared with UC alone.</i>	OCEBM 2 (RCT) Randomisierung: Allocation concealment nicht beschrieben Studie nicht verblindet Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle) - keine Angabe von p-Werten; nicht gut ausbalanciert (z. B. Hautfarbe, KHK, Schlaganfall, Hypertonie...) Drop-out beschrieben, CONSORT diagram (im Suppl.) Statistische Methoden beschrieben - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben - ja ITT-Analyse - ja Sponsoring: National Institute of Nursing Research (NINR).; Interessenkonflikte: nicht berichtet

Anhang 3.10 Evidenztabelle Kapitel Versorgungskoordination

Anhang 3.10.1 Recherchen für 2. Auflage

Recherche-strategie: systematische Literaturrecherche

Strukturierte Versorgungskonzepte

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.	<p>Metaanalysen</p> <p>Suchzeitraum: 1995-Februar 2014</p> <p>untersuchte Komponenten: „transitional care interventions“:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pre-discharge 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> <p>Teilweise mit zusätzlichen Komponenten, z. B. verfügbarer 24h-Nurse</p> <p>Subgruppen: low (13)/moderate(14)/high intensity(16; home visits + telephone follow-up, clinic visits, or both); LVEF; Alter</p> <p>Vergleichsgruppe: usual care</p> <p>Endpunkte: All-Cause Hospital Readmission, all-cause emergency department visits</p> <p>Body of Evidence (41 RCT, n = ca. 11.400)</p> <p>Herkunft der Patienten: USA (19), Kanada (3), Brasilien (1), Europa (14, D nicht), Australien (2), Asien (1)</p>	<p>Intensive Programme (multiple Komponenten) sind effektiv, weniger intensive erst nach längerer Zeit</p> <p>Intensive Programme insbesondere bei älteren Pat. effizient</p> <p>Effekt steigt mit Dauer des Programms</p> <p>intensiv=direkter Kontakt + andere Komponente</p> <p>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</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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-intensity am effizientesten bei Pat. >75 Jahre (RR = 0.83; 95% CI, 0.76-0.92) <p><70 0.89 (0.81-0.99)</p> <p>70-75 0.99 (0.91-1.08)</p> <p>LVEF: bei LVEF >40 keine sig. Effekte</p>	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse)</p> <p>AMSTAR 9/11</p> <p>y-y-y-y-n-y-y-y-y-n</p>
Feltner C. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic re-	<p>Metaanalyse, RCTs, für einige sekundäre Endpunkte auch CCTs und Kohortenstudien</p> <p>Suchzeitraum: 1990-Oktober 2013</p> <p>Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Home-visiting programs (<i>nurse or pharmacist</i>) 15 RCTs 	<p><i>high-intensity home-visiting program/30 days:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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]). <p><i>home-visiting programs/3 to 6 months:</i></p>	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse)</p> <p>AMSTAR 10/11</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-y-n</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
view and meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> 2014;160(11):774-84.	<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Vergleichsgruppe: usual care oder andere Intervention</p> <p>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</p> <p>Body of Evidence: 47 RCT</p> <p>Herkunft der Patienten: Nordamerika, Südamerika, Australien, EU (1 aus D), Asien</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 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 <p><i>Multidisciplinary clinic interventions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><i>Structured telephone support:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><i>telemonitoring, nurse-led clinic interventions:</i> no impact on readmissions or mortality</p> <p><i>Effektive Komponenten (all-cause readmissions or mortality):</i></p> <p>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)</p> <p>-> intensiv, face-to-face, multidisziplinäres Team</p> <p>Pat.-bezogene Subgruppen: 1 Studie: keine Unterschiede (age, sex, race, KHK)</p> <p>1 Studie: Risikostratifizierung nach >4 stationäre Aufnahmen in den letzten 5 Jahren, bekannte HI, Hypocholesterolämie (<150 mg/dl), Rechtsschenkelblock im EKG)</p>	<p>composite endpoint:(all-cause readmission or death)</p> <p>ausführliche Definition der verschiedenen Interventionen</p> <p>Darstellung der key findings mit Effektmaßen, NNT und SoE: table C, S. 25</p> <p>detaillierte Metaanalyse: S. 70 ff.</p>
In-home care for optimizing chronic disease management in the	HTA-Bericht Suchzeitraum: 2006-2012	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 (I ² : n/a; p = n/a) (1 Studie, n = 42)	OCEBM 1-2 (Systematischer Review und

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
community: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2013;13(5):1-65.	<p>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</p> <p>Vergleichsgruppe: usual care</p> <p>Endpunkte: Kombiniertes Endpunkt aus Gesamtmortalität und Hospitalisierung, Gesamtmortalität, Kardiovaskuläre Mortalität, ungeplante Hospitalisierung, HI-spezifische Hospitalisierung, Liegedauer, Rettungsstellenbesuche, Lebensqualität, funktionelle Schwierigkeiten</p> <p>Body of Evidence: 1 HTA, 4 SR, 12 RCTs (HI-spezifische RCTs:6)</p> <p>Herkunft der Patienten (HI-spezifisch): Spanien, Thailand, UK, Australien</p>	<p>- 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)</p> <p>- 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)</p> <p>HI-specific HRQOL (MD: -11.45; 95% CI: -16.08 to -6.82; P < 0.001; I²: 0%, p = 0.75) (2 Studien, n = 115)</p>	<p>Metaanalyse mit methodischen Schwächen</p> <p>AMSTAR 7/11</p> <p>ca-y-y-n-y-y-y-y-n- Interventionen sehr heterogen- „Metaanalysen“ für HI basieren oft nur auf 1 Studie (Aguado 2010)</p>
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.	<p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>Interventionen: Behandlung in specialist clinics, 3 Kliniken unter spezialisierter pflegerischer Leitung, multidisziplinär, alle mit Schulungsansatz, Selbstmonitoring</p> <p>Endpunkte: ungeplante Rehospitalisierung</p> <p>Body of Evidence: 11 RCTs, n = 2780</p> <p>Herkunft der Patienten: Europa, NZ, USA</p>	<p>Specialist clinics significantly reduced the rate of unplanned hospital admissions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; I² 50%; five RCTs) - but not at 6 months (RR 0.83, 95% CI 0.65 to 1.07; three RCTs). <p>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.</p>	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse)</p> <p>AMSTAR 7/11</p> <p>ca-y-y-y-ca-ca-y-y-y-ca</p> <p>„Specialist clinics“: multidisziplinäre Einrichtungen für verbesserte Diagnostik und Therapie</p> <p>-> Übertragbarkeit auf Deutschland?</p>
Bryant-Lukosius D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of clinical nurse specialist-led hospital to home transitional care: a systematic review. J	<p>Nurse für den Übergang stationär->ambulant</p> <p>Review nicht HI-spezifisch, aber spezifische Auswertung</p> <p>Metaanalyse für einige Outcomes, weitere Ergebnisse für HI erzählend berichtet</p> <p>Suchzeitraum: 1980-2012 (HI-Studien 2003, 2005, 2006)</p>	<p>3 Studien zu HI, 632 Patienten</p> <p>Metaanalyse (nur 2 Studien eingeschlossen, 345 Patienten; AR/ARR/NNT nicht berechenbar):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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]) 	<p>OCEBM 1-2 (Systematischer Review und Metaanalyse mit methodischen Schwächen)</p> <p>AMSTAR 7/11</p> <p>ca-y-y-n-y-y-y-n-n</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Eval Clin Pract 2015;21(5):763-81.	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	- death ODER re-hospitalization: nach 6 Monaten reduziert (RR 0,73 [0,59-0,91, p=0,005]	nur 3 Studien zu HI eingeschlossen
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-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:	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];	OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 10/11 y-y-y-y-y-y-y-y-n Einschränkung der Patientengruppe: nur systol. Herzinsuffizienz (HFREF)

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	<p><i>Primär:</i> 1. All-cause hospital admissions, 2. Heart failure-related hospital admissions, 3. All-cause mortality, 4. All-cause event-free survival</p> <p><i>Sekundär:</i> 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)</p> <p>Body of Evidence: 7 RCTs Herkunft der Patienten: keine Angaben</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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); I²=72% 	
<p>Qaddoura A. Efficacy of Hospital at Home in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(6):e0129282.</p>	<p>teils Metaanalyse, teils beschreibende Darstellung der Studien</p> <p>Suchzeitraum: 1990-2014</p> <p>Intervention: Hospital at home (HaH): "delivery of hospital ward-level care in the patient's home as a substitute for routine hospitalization"</p> <p>Endpunkte: Primär: Mortalität, Rehospitalisierung Sekundär: other clinical, patient-centered, and cost outcomes</p> <p>Body of Evidence: 3 RCTs (n = 203), 3 Beobachtungsstudien (n = 329)</p> <p>Herkunft der Patienten: Spanien, Italien, Schweden</p>	<p>Gesamtmortalität: - 3 RCTs (Fig 2) zeigen keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (RR, 0.94 [95% CI, 0.67 to 1.32]; p = 0.176; I²<1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Beobachtungsstudie zeigt Effekte zugunsten der HaH-Gruppe, 6 (3.8%) der 158 HaH-Patienten starben, während 132 (9.7%) der 1358 Kontrollgruppenpatienten starben (P<0.05). <p>Wiederaufnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>RST-Besuche pro Patient:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein Pooling erfolgt, in Beobachtungsstudien signifikante Effekte zugunsten der HaH-Versorgung (MD range, -7,10 bis -1,00) - keine signifikanten Unterschiede im RCT <p>Liegedauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein Pooling der RCTs, unterschiedliche Ergebnisse in Beobachtungsstudien <p>gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Anzahl der Rehospitalisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in einem RCT und einer Beobachtungsstudie gemessen - im RCT ähnliche Rehospitalisierungsraten im Gruppenvergleich 	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse)</p> <p>AMSTAR 8/11</p> <p>y-y-y-n-y-y-y-n-n</p> <p>Intervention: „ambulante Pflege auf Krankenhaus-Niveau“:</p> <p>keine vergleichbare Intervention in Deutschland -> fraglich, ob Ergebnisse sinnvoll übertragbar</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		- Beobachtungsstudie zeigt Senkung der Rehospitalisierung bei HaH um 65%	
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.	<p>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, emergency department visits, healthrelated quality of life Body of Evidence: 6 RCT davon 3 gepoolt Herkunft der Patienten: Spanien, UK, Thailand, Australien</p>	<p>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</p>	<p>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</p>
Shaw RJ. 2013. Effects of Nurse-Managed Protocols in the Outpatient Management of Adults with Chronic Conditions [Internet].	<p>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 selfmanagement or behavioral vs. not Body of Evidence: 10 Studien mit Schwerpunkt HI (alle RCTs) Herkunft der Patienten: USA, Nord/Westeuropa</p>	<p>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; I2=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-</p>	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse) AMSTAR 9/11 y-y-y-y-n-y-y-y-y-n Endpunkte besonders differenziert dargestellt</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		<p>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-</p> <p>Rettungsstellen-Besuche (2 RCTs): keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe-</p> <p>Kosten (1 RCT): Mean cost for hospital readmission was significantly lower (-35%) in the intervention group (€843 ± 1733) compared with the control group (€1298 ± 2322; p<0.01)</p>	
Flodgren G. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD002098.	<p>Review nicht nur zu Herzinsuffizienz, aber spezifische Auswertung;</p> <p>Suchzeitraum: Juni 2013, Beginn ohne Einschränkung</p> <p>Interventionen: Telemedizin zusätzlich oder alternativ zu Standardversorgung</p> <ul style="list-style-type: none"> - remote monitoring (13 HI-Studien): schnelle Reaktionsmöglichkeit - store-and-forward applications: Speicherung von Daten für späteren Zugriff - interactive TM (5 HI-Studien): Austausch in Echtzeit (Video) - oder Kombination daraus <p>Subgruppen: Erkrankungen (Diabetes, HI u. a.)</p> <p>Vergleichsgruppe: keine Telemedizin</p> <p>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 ...</p> <p>Body of Evidence: für Herzinsuffizienz 25 RCT (6718 Patienten), davon 23 in Metaanalyse</p> <p>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</p>	<p>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)</p> <p>QoL: (5 Studien, n = 482, evidence: moderate) MD -4.39 [-7.94 to -0.83], p = 0.02 (nach median 3 Monaten)</p> <p>Emergency Department (ED)/urgent care visits: (n = 689) RR 0.93 95% CI 0.74 to 1.17; p = 0.54</p> <p>Length of hospital stay:</p> <p>all-cause (n = 2688) MD -0.12; 95% CI -0.79 to 0.55, P=0.73; I2=24%</p> <p>HI-spezifisch: (n = 2920) MD -0.16, 95% CI -0.85 to 0.53, P=0.64; I2 =15%</p> <p>Hospitalisierung (all-cause): (n = 4529, evidence: moderate) RRs 0.36 to 1.60 (nach median 8 Monaten) (entspricht -64% to +60%) keine Metaanalyse</p> <p>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.</p>	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse)</p> <p>AMSTAR 11/11</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-y-y</p>
Kitsiou S. Effects of home telemonitoring interventions on patients	<p>Meta-Review mit Meta-Analyse auf RCT-Basis; mittleres Alter der Pat.: 48-85 Jahre</p> <p>Suchzeitraum: 1996-Dezember 2013</p>	<p><i>all-cause Mortalität:</i> 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%)</p>	<p>OCEBM 1 (Meta-Review mit Meta-</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. J Med Internet Res 2015;17(3):e63.	<p>Interventionen: Telemonitoring</p> <p>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)</p> <p>Vergleichsgruppe: usual care oder andere Interventionen (Hausbesuche, Telefonsupport)</p> <p>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;eltener: compliance, acceptability, emergency room visits, patient satisfaction</p> <p>Body of Evidence: 15 Reviews (2003-2013)</p> <p>Herkunft der Patienten: international, nicht spezifiziert, auch Daten/Studien aus D enthalten</p>	<p><i>all-cause Hospitalisierungen</i>: RR range: 0.99 (0.88-1.11) to 0.67 (0.42-0.97)<i>HF-Hospitalisierungen</i>: RR 0.64 (0.34-1.14, entspricht rel. Risikored. um 36%) to 0.86 (0.61-1.21, entspricht rel. Risikored. um 14%)</p> <p>Effekt Hospitalisierungen stärker bei stabiler HI: HR 0.70 (0.34-1.5)</p> <p>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)</p> <p>Kosten: keine Metaanalysen in SRs vorhanden (Heterogenität)</p> <p>QoL: die meisten berichten Verbesserung, aber inadäquat</p> <p>Technologie-Subgruppen: nur automated device-based telemonitoring und mobile telemonitoring effektiv (bzw. genügend Evidenz):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Automated Device-Based Telemonitoring (12 bzw. 5 RCTs) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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) 	<p>Analyse auf RCT-Basis)</p> <p>AMSTAR 7/7*</p> <p>y-na-y-y-na-y-y-na-na-na</p> <p>*AMSTAR für Meta-Review eingeschränkt anwendbar</p> <p>sehr ausführlich, Auswertung auf Basis der in den einzelnen Reviews verwendeten RCT; Analyse der verschiedenen Technologien</p>
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.	<p><i>Meta-Review</i> mit Meta-Analyse auf RCT-Basis; außerdem Network-Analyse zum indirekten Vergleich der Interventionen</p> <p>Suchzeitraum: bis Dezember 2012, keine Beschränkung zu Beginn</p> <p>Interventionen: telephone support, telemonitoring, video monitoring, EKG monitoring</p> <p>Vergleichsgruppe: usual post-discharge care</p> <p>Endpunkte: all-cause hospitalization, heart failure hospitalization</p> <p>Body of Evidence: 6 SR, daraus 30 RCTs (2001-2012), 10193 patients</p> <p>Herkunft der Patienten: n.a.</p>	<p>Metaanalyse (nur direkte Vergleiche ohne nennenswerte Heterogenität und mit Daten aus >1 Studie):</p> <p>structured telephone support vs. usual care:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>Telemonitoring vs. usual care:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>Telemonitoring&Telephone support vs. usual care:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalität: OR 0.79 [0.55 to 1.14] (3 Studien) <p>EKG-Monitoring vs. usual care:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalität: OR 0.83 [0.63 to 1.08] (4 Studien) <p>Video-Monitoring vs. usual care:</p>	<p>OCEBM 1 (Meta-Review mit Meta-Analyse auf RCT-Basis)</p> <p>AMSTAR 8/10*</p> <p>ca-y-y-n-y-y-y-y-na</p> <p>*AMSTAR auf Meta-Review eingeschränkt anwendbar</p> <p>Auswertung auf Basis der in den gefundenen Reviews eingeschlossenen RCT</p> <p>mit viel Zeitverzug veröffentlicht -> älter als Meta-Review Kitsiou et al. 2013</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		Mortalität: OR 1.20 [0.61 to 2.37] (3 Studien)	
Inglis SC. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;10.	<p>Update des Reviews Inglis et al. 2010 (nicht in NVL 2009), Metaanalyse</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis Januar 2015</p> <p>untersuchte Komponenten: - structured telephone support-non-invasive home telemonitoringkeine Hausbesuche, keine intensivierete Betreuung</p> <p>Subgruppen:- Technologie: a) telephone calls; b) video-phone; 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</p> <p>Vergleichsgruppe: Standard/usual care (=keine Hausbesuche, keine intensivierete Betreuung)</p> <p>Endpunkte:Primary Outcomes: Mortalität, Hospitalisierung2ndary Outcomes: Dauer Hospitalisierung, HRQoL, HF-Wissen und self care, Akzeptanz, Kosten</p> <p>Body of Evidenceeingeschlossene 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</p> <p>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)</p>	<p>Sowohl Telemonitoring als auch strukturierter Telefonsupport verbesserten Mortalität (alle Ursachen) und HI-Hospitalisierungen, nicht aber all-cause Hospitalisierungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Non-invasive telemonitoring:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Structured telephone support:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 (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; <p>Auswertung nach Altersgruppen:</p> <p>deutliche Unterschiede bei HI-Hospitalisierungen:</p> <p>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)</p> <p>Telefonsupport >=70 Jahre RR 0.81 [0.67, 0.96] vs. RR bei Pat. <70 Jahre 0.86 [0.77, 0.96]</p> <p>Auswertung nach Technologie-Subgruppen vorhanden</p>	<p>OCEBM 1 (Systematischer Review und Metaanalyse)</p> <p>AMSTAR 10/11</p> <p>y-y-y-y-y-y-y-y-n nicht-invasives Telemonitoring und strukturierter Telefonsupport ->als isolierte Interventionen, nicht im Rahmen strukturierter Programme untersucht</p>
Clarke M. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive	<p>Suchzeitraum: 1969-10/2009</p> <p>Body of Evidence: 13 RCT</p>	<p>Zurückgestellt (Redundanz)</p> <p>in Meta-Review Kitsiou 2013 enthalten</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
heart failure: a meta-analysis. J Telemed Telecare 2011;17(1):7-14.			
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 failure. Eur J Heart Fail 2011;13(4):450-9.	Suchzeitraum: bis 09/2009 Body of Evidence: 21 RCTs (5715 Pat.) in Metaanalyse	Zurückgestellt (Redundanz) in anderen Reviews enthalten, z. B. Inglis 2015	
Radhakrishnan K. Impact of telehealth on patient self-management of heart failure: a review of literature. J Cardiovasc 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-	Suchzeitraum: bis August 2010 Body of Evidence: 12 Studien, nicht alle RCTs (max. 9 RCTs)	Zurückgestellt (Redundanz) 6/12 Studien in Inglis 2015 enthalten	

Referenz	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
efficacy and self-care behaviour in telehealth patients with heart failure. J Telemed Telecare 2012;18(7):384-91.			
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)	

Strukturierte Versorgungskonzepte in Deutschland

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	protokollbasiertes Pflegemanagement, inkl. strukturiertes Assessment, Aktionsplan und Monitoring durch Praxisassistentinnen	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	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

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Trial. Ann Intern Med 2016;164(5):323-30.</p>	<p>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</p>	<p>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</p>		<p>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</p>
<p>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.</p>	<p>Telemonitoring (invasiv und nicht-invasiv) fluid monitoring (FM) combined + remote monitoring (RM)</p>	<p>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 Monate primärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten HF-Hospitalisierung, Tachyarrhythmien, Mortalität Follow-up: 15 Monate Studienzeitraum: 2007-2011 Ort: Göttingen</p>	<p>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</p>	<p>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 streng genommen keine ITT-Analyse (176 von 178 random.</p>

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
				<p>Patienten, 2 zogen Einwilligung zurück)</p> <p>Interessenkonflikte aufgeführt</p> <p>Sponsoring: Medtronic</p> <p>Studiendesign separat publiziert (Zabel et al. Contemp Clin Trials 2013;34:109 - 16)</p>
<p>Kielblock B. Einfluss einer elektromedizinisch unterstützten Betreuung auf Gesamtbehandlungskosten und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 417–422</p>	<p>Telemonitoring nicht-invasiv, Telefon-Monitoring, spezialisierte nicht-ärztliche Betreuung</p> <p>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)</p> <p>interaktive Fragebäume</p> <p>Schulungsmaterialien</p> <p>modulare Schuleinheiten, In-</p>	<p>Programm „Herzengut“ der Kaufmännischen Krankenkasse Hannover (KKH) und der ArztPartner almeda AG</p> <p>Intervention/Studiendesign: RCT: Telemonitoring + Telefon-Monitoring vs. Standardbetreuung</p> <p>Population: n = 502</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>ICD-Diagnosen (I50.1, I50.11–19, I50.9), Datenbestand der KKH aus Krankenhausentlassungs-Mitteilungen; Hospitalisierung <6 Wochen</p> <p>Ausschlusskriterien: gravierende Komorbiditäten (Tumoren, Demenz), Pflegebedürftigkeit</p> <p>Endpunkte: Hospitalisierung sekundär: Kosten, Mortalität</p> <p>Dauer: geplant 1 Jahr, später verlängert</p> <p>Studienzeitraum: 2004-2005</p> <p>Ort: Deutschland (nicht spezifiziert)</p>	<p>Teilnahmebereitschaft höher bei Männern und jüngeren Patienten</p> <p>Baseline-Patientencharakteristika</p> <p>zwischen Gruppen nicht ausbalanciert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Follow-up: min. 6, max. 18 Monate</p> <p>Effektivität</p> <p>Hospitalisierungen: 2 vs. 3,4 pro Teilnehmer und Jahr (p=0,04)</p> <p>Anzahl Krankenhaustage: 16,8 vs. 18,5 pro Teilnehmer und Jahr (p=0,01)</p> <p>Mortalität: 14,7% vs. 27,1% (auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Beobachtungsdauer statistisch hochsignifikant)</p> <p>Steigerung der Einnahme relevanter Medikamente in Interventionsgruppe um 10,2%</p> <p>Kosten</p> <p>Krankenhaus: 8682 € vs. 15810 € (p=0,01)</p> <p>Arzneimittel: 1881 € vs. 1636 € (p=0,53)</p> <p>Gesamt: 10563 € vs. 17446 € (p=0,05)</p> <p>Fazit: positive Effekte durch Kombination aus Telemonitoring und Telefonmonitoring und Schulung. Der Anteil der telemetrischen Überwachung an den Gesamteffekten ist nicht zu beurteilen, da auch Telefonmonitoring und Schulungselemente zum Programm gehörten.</p>	<p>OCEBM 2-3 (RCT mit methodischen Mängeln)</p> <p>Publikation erfüllt nicht aktuelle Standards der Berichterstattung von RCTs</p> <p>Randomisierung nach Geburtsdatum, Allocation concealment nicht beschrieben, Verblindung nicht möglich</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben;</p> <p>Art der Patientengewinnung/Randomisierung hatte sig. Unterschiede bei Patientencharakteristika zur Folge</p> <p>keine Angaben zu Drop-outs, daher nicht klar, ob ITT-Analyse</p> <p>Statistische Methoden beschrieben</p> <p>Interessenkonflikte teilweise benannt (ArztPartner almeda AG);</p>

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
	halte in telefonischen Kontakten nachbesprochen			nicht benannt: Erstautor bei KKH Sponsoring: n.a. ; Programm durchgeführt durch ArztPartner almeda AG und Kaufmännische Krankenkasse Hannover (KKH)
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

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
				von 99 in Interventions-Gruppe) Interessenkonflikte: keine; Sponsoring: unabhängiges Projekt innerhalb KNHI, finanziert über BMBF
Freund T. Praxisbasiertes 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.	komplexes hausärztliche Case Management siehe HICMan-Studie, Peters-Klimm 2010; Ref 25506	Siehe HICMan-Studie, Peters-Klimm 2010; Ref 25506 Fragestellung: Darstellung von Entwicklung und Anwendung der Monitoringlisten in der HICMan-Studie	Beispiel für Telefon-Fragebogen zu Erfassung von Zeichen einer beginnenden Dekompensation oder klinische Symptome für eine erhöhte Dekompensationsgefahr Fazit: „Insgesamt erwiesen sich die vorgestellten Monitoringlisten als brauchbare Instrumente hausärztlichen Case Managements.“	Siehe HICMan-Studie, Peters-Klimm 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 signifi-	Telemonitoring + Telefonmonitoring, spezialisierte nicht-ärztliche Betreuung tägliche Messung von Gewicht, Blutdruck, Sauerstoffsättigung sowie bei Bedarf 12-Kanal-EKG, trans-telefonisch übertragen	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

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
kant die Krankenhausverweildauer. Clin Res Cardiol 97-Suppl 1 (V1734)	regelmäßige Betreuung durch Fachschwester 24h-Support			
Loges, C. Die rein telemedizinische Nachsorge von ICD/CRT-D Patienten mit Herzinsuffizienz ist einer konventionellen Nachsorge mit persönlichem Arzt-Patienten Kontakt nicht unterlegen – Ergebnisse der In-Contact Studie. Pressemitteilungen / 81. Jahrestagung der DGK 2015	Telemonitoring ICD/CRT-D persönliche Nachsorge (in der Klinik oder telefonisch) in Kombination mit telemedizinischer Überwachung vergleichbar mit einer reinen telemedizinischen Nachsorge	InContact-Studie Intervention/Studiendesign: RCT (Nicht-Unterlegenheit) rein telemedizinische Überwachungs vs. quartalsweise Arzt-Patienten-Kontakte (direkt oder telefonisch) +Telemonitoring Population: n = 210 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	Baseline-Patientencharakteristika 84% männlich, 59% ischämische Kardiomyopathie, 85% Primärprävention, Alter: 64±11 Jahre, LVEF 28±8% Follow-up: 370±115 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 Pressemeldung vom DGK-Kongress 2015 Fazit: Das ausschließliche ICD-Telemonitoring war in dieser Studie dem persönlichem Arzt-Patienten-Kontakt nicht unterlegen.	(noch) nicht publiziert keine Einschätzung der methodischen Qualität möglich
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)	Nurse, Telefonmonitoring (klinikbasiert, Entlassungsmanagement) zusätzlich zur Standardbetreuung: (1) in Klinik face-to-face Schulung, Ausgabe von Informations- und Selbstmonitoring-Materialien;	INH/HeartNetCare-HF Intervention/Studiendesign: RCT Standardversorgung vs. Nurse-basiertes Telefonmonitoring Population: n = 715 Einschlusskriterien: HFREF (LVEF <= 40%), Hospitalisierung aufgrund Dekompensation Ausschlusskriterien: logistische oder gesundheitliche Gründe, die Telefon-Monitoring unmöglich machen primärer Komposit-Endpunkt: Mortalität und Rehospitalisierung	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	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben keine Verblindung möglich (Telefonmonitoring) Patientencharakteristika beschrieben, weitgehend ausbalanciert zwischen den Gruppen

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
study. Circ Heart Fail 2012;5(1):25-35.	(2) Telefon-basierte strukturierte Überwachung mittels Fragebogen (3) Auftitrierung der Herzinsuffizienz-Medikamente, Schulung zur Selbsteinstellung der Diuretika-Dosierung; (4) fachärztliche Versorgung nach Bedarf, Koordination durch spezialisierte Pflegekraft; (5) Schulung und Supervision der spezialisierten Pflegekräfte	sekundäre Endpunkte: Symptomatik, QoL (SF-36) Follow-up: 180 Tage Studienzeitraum: 2004-2007 Ort: Uni Würzburg, 9 internistische Kliniken (Bayern, BW)	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)	Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm Statistische Methoden beschrieben Intervention ausführlich beschrieben ITT-Analyse Interessenkonflikte: keine Sponsoring: BMBF, KNHI, Uni Würzburg
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	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

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
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.				
Guder G. Nurse-coordinated collaborative disease management improves the quality of guideline-recommended heart failure therapy, patient-reported outcomes, and left ventricular remodelling. Eur J Heart Fail 2015;17(4):442-52.	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 ACEi/ARB, Betablockern und MRA; Symptomatik, Echo-Parameter, QoL (SF-36)	nach 18 Monaten: Verschreibungsraten und Dosierung verbessert, bessere klinische Outcomes und Echo-Parameter	siehe Angermann et al. 2012, RefID 25484 Post-hoc-Analyse
Hindricks G. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. Lancet	Telemonitoring ICD/CRT automatic multiparameter telemonitoring: ventricular and atrial tachyarrhythmia episodes, low percentage of biventricular pacing, in-	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.	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.	OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben Patienten anfänglich verblindet (Auswertung der übertragenen Daten bzw. Nicht-Auswertung) bis zu not-

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
2014;384(9943): 583-90.	crease in the frequency of ventricular extrasystoles, decreased patient activity, and abnormal intracardiac electrogram ICD oder CRT-D mit Home Monitoring (BIOTRONIK Home Monitoring®)	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)	Post-hoc-Subanalyse: Patienten ohne Vorhofflimmern profitieren mehr als Patienten mit Vorhofflimmern, sonst keine erwähnenswerten Unterschiede Fazit: Telemonitoring von ICD/CRT-D vorteilhaft	wendiger 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 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-?	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 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:	Volltext lag nicht vor, daher keine Einschätzung der methodischen Qualität möglich Wiedergabe der Ergebnisse aus: Böhm 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. September 2015) + Präsentation

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
		Ort: Uniklinikum des Saarlandes u. a. Zentren in D	<ul style="list-style-type: none"> - 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	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 klinikbasierte 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 Verwendete Fragebögen: Selbstpflegeskala (European Heart Failure Self-care Behaviour Scale G9-EHFScBS) QoL: KCCQ Pflegeabhängigkeit: Care Dependency Scale (CDS)	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 ausgewertet)

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
				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

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. 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.</p>	<p>Telemonitoring oder Telefonmonitoring durch Nurse (monatlicher Kontakt) Telemonitoring: twice-daily telemonitoring of vital signs (weight, blood pressure and heart rate and rhythm) using home monitoring equipment (IST@HOME Service Pad)</p>	<p>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 Dekompensation 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</p>	<p>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% 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</p>	<p>OCEBM 2 (RCT) Block-Randomisierung, Allocation concealment beschrieben Verblindung nicht möglich Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle), weitgehend ausbalanciert zwischen Gruppen 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</p>

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
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. <i>Circulation</i> 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: Telefon-Kontakt	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: Gesamt mortalität sekundäre Endpunkte: Komposit CV-Tod und HI-Hospitalisierung u.v.a. Dauer: 12 bis 28 Monate Assessment: nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 Monaten Studienzeitraum: 2008-2010 Ort: Berlin, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, BW	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. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2010;12:1354 –1362.
Koehler F. Telemedicine in heart failure: pre-specified and exploratory subgroup analyses from the TIM-HF trial. <i>Int J Cardiol</i> 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 >=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	Telemonitoring TIM-HF	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%)	siehe Köhler 2011, RefID 25499

Referenz	Intervention	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
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.	siehe Köhler 2011, RefID 25499		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	
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 ± 22,8 % - relative Adhärenz (tägliche Messung von <i>mindestens einem</i> Vitalparameter): 88,9 ± 21,5 %) - unterdurchschnittliche Messhäufigkeit: 6,5 % der Patienten (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.“	siehe Köhler 2011, RefID 25499 Post-hoc-Analyse

Anhang 3.10.2 Update-Recherche für 3. Auflage

Recherchestrategie: strukturierte Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten, selektive Ergänzung für deutschen Versorgungskontext)

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Schulz M, Griese-Mammen N, Anker SD, et al. Pharmacy-based interdisciplinary intervention for patients with chronic heart failure: Results	RCT, n=258 Intervention: durch lokale Apotheke Medikamentenre-view + Erstellung Medikationsplan, aller 1-2 Wochen Aushändigung von Medikamenten direkt in Dosierhilfe + Kontrolle Blutdruck, Gewicht und Puls, ggf. Kontaktaufnahme mit behandelndem Arztdurch lokale Apotheke	Drop-out: 17 Patienten aus Interventionsgruppe erschienen nicht in Apotheke Für 35 Patienten (20 Intervention, 15 Kontrolle) aus unterschiedlichen Gründen keine PDC-Auswertung möglich Baseline (mITT): Alter: 74.1 ± 7.0 Jahre, 62% männlich, median 9 Medikamente pro Patient Medianes Follow-up: 2 Jahre	Selection bias: low Performance bias: high (keine Verblindung von Patienten und Personal)

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
of the PHARM-CHF randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2019:[Epub ahead of print].	<p>Kontrolle: übliche Apothekenbetreuung</p> <p>Population: Herzinsuffizienz, ≥60 Jahre</p> <p>Einschluss: <12 Monate stationär behandelt wegen HI, symptomatisch, Diuretikatherapie</p> <p>Endpunkte: medikamentenbezogene Adhärenz gemäß proportion of days covered (PDC) nach 1 Jahr (ACE-H, Betablocker, MRA); Anteil adhärenter Patienten (PDC ≥80%); „verlorene Tage“ aufgrund CV-Hospitalisierung oder Tod</p> <p>Ort: Deutschland, multicenter, 2012-2018</p>	<p>Apothekenbesuche median aller 8,4 Tage (8,0-10,3)</p> <p>medikamentenbezogene Adhärenz nach 1 Jahr : mean difference 5.7% (95% CI 1,6; 9,8; p=0,007)</p> <p>PDC ≥80% (n=202): Interventionsgruppe 44% ->86%; Kontrolle: 42%->68%; OR 2,9 (95% CI 1,4; 5,9), P = 0,005; NNT 5,6</p> <p>Nach 2 Jahren:</p> <p>medikamentenbezogene Adhärenz nicht mehr sig. besser</p> <p>Lebensqualität: MLHFQ -7,8 Punkte gegenüber Kontrolle (95% CI -14,5; -1,1); p=0,02; PHQ-9 und PGA je eine sig. Unterschiede zu Baseline</p> <p>Hospitalisierung/Tod: keine sig. Unterschiede (stat. Power nicht ausreichend)</p>	<p>Detection bias: unclear; keine Angabe zur Verblindung der Endpunkterhebung</p> <p>Attrition bias: high: hohes Drop-out in Interventionsgruppe; modifizierte ITT-Analyse</p> <p>Reporting bias: low</p> <p>Andere Biasursachen: unbeabsichtigtes Cross-over (d.h. Intervention in Kontrollgruppe) möglich, da keine Kontrolle der "usual care", Baseline Patientencharakteristika ausbalanciert, Sponsoring: Apothekerverband, -Stiftungen und -kammern</p>
Köhler F et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. Lancet 2018; 392: 1047–57	<p>RCT, n=1538</p> <p>Intervention: Telemonitoring (tägl. Übertragung Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz, SpOs, Gesundheits-Selbstbewertung; Patientenschulung, Kooperation Telemedizin-Hausarzt/amb. Kardiologe; monatliche Telefon-Interviews</p> <p>Population: Herzinsuffizienz; Patienten aus Klinik oder ambulanter Kardiologie</p> <p>Einschluss: NYHA II/III; <12 Monate stationär behandelt wegen HI, LVEF ≤45% oder Diuretika</p> <p>Ausschluss: schwere Depression</p> <p>Endpunkte: „verlorene Tage“ aufgrund CV-Hospitalisation oder Tod; Mortalität, CV-Mortalität</p> <p>Follow-up: max 393 Tage</p> <p>Ort: Deutschland, multicenter, 2013-2017</p>	<p>Verlorene Tage (CV-Hosp. oder Tod): 4,88% vs. 6,64% usual care; RR 080, 95% CI 0,65–1,00; p=0,0460).</p> <p>Verlorene Tage pro Jahr 17,8 vs. 24,2 days</p> <p>Mortalität: 7,86 per 100 Personenjahre im Follow-up vs. 11,34 (HR 0,70, 95% CI 0,50–0,96; p=0,0280)</p> <p>CV-Mortalität: n.s. (HR 0,671, 95% CI 0,45–1,01; p=0,0560)</p>	<p>Selection bias: low</p> <p>Performance bias: high (keine Verblindung von Patienten und investigators "open trial")</p> <p>Detection bias: low (endpoint committee masked to study group assignment)</p> <p>Attrition bias: low, ITT-Analyse</p> <p>Reporting bias: low</p> <p>Andere Biasursachen: kein Hinweis, Baseline Patientencharakteristika ausbalanciert, Sponsoring: öffentlich</p>

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
IQWiG: N16-02_Telemonitoring-mithilfe-von-aktiven-kardialen-implantierbaren-Aggregaten_Abschlussbericht_V1-2	HTA, Syst. Review, Metaanalyse + Nutzenbewertung Fragestellung: Telemonitorings mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT-P und CRT-D) Suchzeitraum: bis August 2017 Population: ventr. Tachyarrhythmien oder Herzinsuffizienz mit ICD, CRT-P oder CRT-D Intervention: Telemonitoring mithilfe aktiver Aggregate Endpunkte: Mortalität, Dekompensation, Hospitalisierungen, Lebensqualität, Sicherheit u.a. Ausschluss: Studien <6 Mon. Body of Evidence: 17 RCT	keine sig. Vorteile (alle Effektivitätseindpunkte) Gesamtmortalität: OR 0.92 [0.81, 1.05] CV-Mortalität: OR 0.61 [0.22, 1.64] Hospitalisierungen: OR 0,97 [0.77, 1.23] für Lebensqualität und SAE mangelnde Daten Fazit: <i>Der Nutzen des Telemonitorings bleibt insgesamt weiter unklar. Für die endgültige Beurteilung möglicher Vor- oder Nachteile des Telemonitorings ist es notwendig, dass die fehlenden Daten verfügbar werden und so ein vollständiges Bild ermöglichen.</i>	AMSTAR y-(y)-y-y-y-y-y-y-y 11/11 Protokoll: Berichtsplan
Takeda A et al. Disease management interventions for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 8;1:CD002752. doi: 10.1002/14651858.CD002752.pub4. [Epub ahead of print]	Syst. Review und Metaanalyse von RCT; Update von Taylor et al. 2005 und Takeda et al. 2012 (NVL HI, 2. Auflage: Ausschluss Az, da jüngere Reviews vorhanden) Suchzeitraum: bis Januar 2018 Population: Herzinsuffizienz Intervention: Disease management interventions: Case management, klinikbasiert, multidisziplinär Vergleich: Standardbehandlung Endpunkte: Mortalität, Hospitalisierung, AE, Lebensqualität, Kosten Body of Evidence: 47 RCT (n=10869); vorwiegend in westlichen Ländern	HI-Mortalität - multidisziplinäre Betreuung (n=2) RR 0.46 (95% CI 0.23 to 0.95), very low-quality evidence, NNTB 12 (95% CI 9 to 126) Mortalität - case management (n=26): RR 0.78, 95% CI 0.68 to 0.90; NNTB 25, 95% CI 17 to 54); low-quality evidence - clinic-basiert (n=7). N.s., low-quality evidence - multidisziplinäre Studien (n=8) RR 0.67, 95% CI 0.54 to 0.83; NNTB 17, 95% CI 12 to 32, moderate-quality evidence heart failure readmissions - case management (n=12) RR 0.64, 95% CI 0.53 to 0.78; NNTB 8, 95% CI 6 to 13, moderate-quality evidence - clinic-basierte Studien (n=2) RR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.18), moderate-quality evidence - multidisziplinäre Interventionen RR 0.68, 95% CI 0.50 to 0.92; NNTB 11, 95% CI 7 to 44, low-quality evidence all-cause readmissions - case management (n=14) RR 0.92, 95% CI 0.83 to 1.01; moderate-quality evidence - clinic-basierte RCTs (n=4) RR 0.90, 95% CI 0.72 to 1.12; heterogene Evidenz - multidisziplinäre Interventionen (n=5) RR 0.85, 95% CI 0.71 to 1.01; Low-quality evidence	AMSTAR y-y-y-y-y-y-y-y-y-y 11/11

Anhang 4 Evidenzgrundlage der Patientenblätter zur 2. und 3. Auflage

Titel	Literatur
Herzschwäche – Entscheidungen gemeinsam besprechen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 4.2 Therapieziele und gemeinsame Entscheidungsfindung ▪ Empfehlung 4.1: Patient und Arzt sollen initial und wiederholt im Erkrankungsverlauf Therapieziele vereinbaren und nach vollständiger und verständlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden der Therapieoptionen Behandlungsentscheidungen im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung treffen. 	[37]
Herzschwäche – Warum alltägliche und seelische Belastungen wichtig werden können	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 3.3 Lebensqualität und psychosoziale Diagnostik ▪ Kapitel 4.4 Psychosoziale Aspekte ▪ Empfehlung 4-4: In die Therapieplanung sollen <ul style="list-style-type: none"> ○ psychische und psychosomatische Komorbiditäten, ○ die kognitive Leistungsfähigkeit, ○ das soziale Umfeld sowie ○ mögliche psychosoziale Auswirkungen therapeutischer Maßnahmen einbezogen werden. 	[38]
Herzschwäche – Warum Bewegung wichtig ist	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 5.3 Körperliche Aktivität und Training ▪ Empfehlung 5-6: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll empfohlen werden, körperlich aktiv zu sein. ▪ Empfehlung 5-7: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll eine langfristige strukturierte Trainingsintervention empfohlen und ggf. vermittelt werden. 	[39–41] [42–47]
Herzschwäche – Soll ich mein Gewicht regelmäßig kontrollieren?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 6.6.1 Selbstständige Gewichtskontrolle ▪ Empfehlung 6-1: Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz soll empfohlen werden, ihr Gewicht zu messen, zu dokumentieren und bei einem unüblichen, kurzfristigen Gewichtsanstieg den behandelnden Arzt zu benachrichtigen. Die Messungen sollen wie folgt durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ bei Patienten nach Dekompensation täglich zu einem festen Zeitpunkt, ○ bei Patienten ohne vorausgegangene Dekompensation regelmäßig, in einer der klinischen Situation angepassten Häufigkeit. 	

Herzschwäche – Muss ich auf meine Ernährung achten?

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 5.4 Ernährung und Gewicht ▪ Empfehlung 5-11: Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz soll sich die Flüssigkeitszufuhr an kurzfristigen Veränderungen des Gewichts im Verlauf sowie der Nierenfunktion orientieren. ▪ Empfehlung 5-12: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollte eine Salzrestriktion <6 g pro Tag nicht empfohlen werden. ▪ Empfehlung 5-16: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die nicht auf einer alkoholtoxischen Kardiomyopathie beruht, sollte empfohlen werden, Alkohol allenfalls in den allgemein empfohlenen Mengen zu konsumieren. ▪ Kapitel 6.4 Komplementäre und alternative Therapien ▪ Empfehlung 6-25: Zur Behandlung der Herzinsuffizienz sollen weitere medikamentöse oder nahrungsergänzende Mittel nicht angewendet werden. 	<p>[48] [49] [50,51]</p>
---	----------------------------------

Herzschwäche – Warum es hilft, aufs Rauchen zu verzichten

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 5.5 Tabak- und Alkoholkonsum ▪ Empfehlung 5-14: Rauchenden Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll Tabakabstinenz empfohlen werden. Unterstützende Maßnahmen zur Tabakentwöhnung sollen vermittelt werden. 	<p>[52,53]</p>
---	----------------

Herzschwäche – Meine wichtigsten Medikamente

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 6 Medikamentöse Therapie, Empfehlungen 6-1 bis 6-25 	
---	--

Herzschwäche – Vorsicht bei bestimmten Medikamenten

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 6.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie ▪ Empfehlung 6-1: Für Patienten mit Herzinsuffizienz soll ein bundeseinheitlicher Medikationsplan in der Form nach § 31a SGB V erstellt werden. ▪ Empfehlung 6-2: Die Indikation von Arzneistoffen, die den klinischen Zustand von Patienten mit Herzinsuffizienz negativ beeinflussen können, sollte kritisch geprüft werden. Dazu zählen z. B. Antiarrhythmika der Klassen I und III, Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin, Felodipin) und nichtsteroidale Antiphlogistika. 	<p>[54]</p>
---	-------------

Herzschwäche – Was kann man bei erhaltener Pumpfunktion tun?

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) ▪ Empfehlung 6-24: Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden. ▪ Empfehlung 6-25: Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden. ▪ Kapitel 5.3 Körperliche Aktivität und Training ▪ Kapitel 5.4 Ernährung und Gewicht 	<p>[54]</p>
--	-------------

Herzschwäche – Brauche ich besondere Impfungen?

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 6.5 Impfschutz bei Herzinsuffizienz ▪ Empfehlung 6.26: Patienten mit Herzinsuffizienz soll jährlich eine Gripeschutzimpfung empfohlen werden. ▪ Empfehlung 6.27: Patienten mit Herzinsuffizienz soll eine Impfprophylaxe gegen Pneumokokken empfohlen werden. 	<p>[55] [56,57]</p>
---	-------------------------

Herzschwäche – Soll ich mir einen ICD einsetzen lassen?

- Kapitel 7.2 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)
- Empfehlung 7-3: Patienten sollen vor einer geplanten ICD-Implantation darüber aufgeklärt werden,
 - dass ein ICD der Verhinderung des plötzlichen Herztodes dient und nicht der Verhinderung der Progression der Herzinsuffizienz;
 - dass bei schwerer Symptomatik meist keine Indikation besteht*;
 - dass die Indikation bei Aggregatwechsel erneut geprüft und mit dem Patienten abgestimmt werden soll;
 - dass die Systeme bei Bedarf abgeschaltet werden können.
- Empfehlung 7-9: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz soll die Implantation eines Defibrillators (ICD) empfohlen werden, wenn sie eine Lebenserwartung von über einem Jahr haben und eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen:
 - überlebter plötzlicher Herztod;
 - anhaltende, hämodynamisch wirksame Kammertachykardien (die nicht durch vermeidbare Ursachen aufgetreten sind).
- Empfehlung 7-4: Die Implantation eines Defibrillators (ICD) soll Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie empfohlen werden, die folgende Voraussetzungen erfüllen:
 - NYHA II-III;
 - LVEF ≤ 35% trotz ≥ 3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie;
 - Lebenserwartung > 1 Jahr;
 - guter funktioneller Status.

Die Implantation soll frühestens 41 Tage nach zurückliegendem Myokardinfarkt erfolgen.

[58–60]
[61–65]

Herzschwäche – Leere Batterie – Brauche in den ICD noch?

- Kapitel 7.2.3 Austausch und Upgrade von ICD
- Empfehlung 7-5: Ist der Austausch des ICD notwendig, sollte die ICD-Indikation erneut geprüft werden.

[66–70]

Herzschwäche – Soll ich mir einen CRT-Schrittmacher einsetzen lassen?

- Kapitel 7.1 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)
- Empfehlungen 8-1, 8-2, 8-3, 8-4: Indikationen für eine kardiale Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Sinusrhythmus und LVEF ≤ 35%

[71,72]

QRS (ms)	Linksschenkelblock	Nicht-Linksschenkelblock
< 130	↓↓↓	↓↓↓
130-149	↑↑↑	↔
≥ 150	↑↑↑	↑

Herzschwäche – CRT-Schrittmacher mit oder ohne Defibrillator: Welches Gerät ist das richtige für mich?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 7.1.3 CRT-ICD-Systeme ▪ Empfehlung 7-6: Ob CRT-ICD-Systeme gegenüber CRT-Systemen ohne ICD bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einem Überlebensvorteil führen, wurde bisher nicht adäquat untersucht. ▪ Empfehlung 7-7: 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. 	[72,73] [74]
Herzschwäche – Begleiterkrankungen: Was ist wichtig zu wissen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 8 Komorbiditäten ▪ Kapitel 4.3 Multimorbidität ▪ Empfehlung 4-2: Bei multimorbiden Patienten soll eine Priorisierung der komplexen Problemlagen erfolgen. Die Therapien der Einzelerkrankungen werden nicht unkritisch addiert, sondern die Behandlung soll einem individuellen Gesamtkonzept folgen, das so-wohl die Wertvorstellungen, Therapieziele und Präferenzen des Patienten als auch die Perspektive des behandelnden Arztes berücksichtigt. ▪ Empfehlung 6-1: Für Patienten mit Herzinsuffizienz soll ein bundeseinheitlicher Medikationsplan in der Form nach § 31a SGB V erstellt werden. 	
Herzschwäche – Darf ich noch Auto fahren?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung, Stand 24. Mai 2018. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit Heft M 115 	
Herzschwäche – Woran erkenne ich einen Notfall?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinischer Konsens 	
Herzschwäche – Information für Angehörige	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 5.1 Kommunikation, Motivation und Steigerung der Adhärenz ▪ Empfehlung 5-1: Alle Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und bei Einverständnis deren Angehörige sollen nach Diagnosestellung sowie wiederholt im Krankheitsverlauf zu aktiver Mitwirkung motiviert werden. 	[75]
Herzschwäche – Vorsorgevollmacht, Patientenverfügung – brauche ich das?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 11.2 Vorausschauende Kommunikation und Versorgungsplanung ▪ Empfehlung 11-1: Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen frühzeitig Gespräche zu möglichen Verläufen der Krankheit und zu Krisenszenarien angeboten werden. Dabei sollen das gewünschte Vorgehen festgelegt und für den Fall der Nichteinwilligungsfähigkeit die Benennung einer bevollmächtigten Person angeregt werden. 	[76]
Herzschwäche – Behandlung am Lebensende – was hilft, was ist zu viel?	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kapitel 11.5 Therapiebegrenzung in der Sterbephase ▪ Empfehlung 11-4: In der Sterbephase sollen medizinische, pflegerische und physiotherapeutische Maßnahmen, die nicht dem Ziel bestmöglicher Lebensqualität dienen, beendet bzw. nicht eingeleitet werden. 	[77–79]

Anhang 5 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
1	1.1	Tab. 3	11		Der erste Satz der Definition auf Seite 11 ist korrekt. Aber daraus folgt sofort, dass auch jede Anämie die Sauerstoffversorgung reduziert. Auf Seite 13 fehlt also die Anämie als eigenständige Ursache der Herzinsuffizienz.		nicht berücksichtigen Detaillierte pathophysiologische Erörterungen sind nicht Gegenstand von NVL; daher erfolgt die Darstellung der Themen im Kapitel 1 bewusst stark verkürzt.
2	1.1		11		Der zweite Satz der Definition auf Seite 11 ist schon grammatisch falsch. Eine Definition wird um und nicht durch eine Komponente ergänzt. Das Wichtige ist und bleibt also die hämodynamische Definition der Herzinsuffizienz als zu kleines Pumpvolumen sauerstoffreichen Blutes. Wenn man von der Anämie absieht, muss die Herzinsuffizienz als zu kleines Herzzeitvolumen definiert werden. Erst danach mag man sich Gedanken über neurohumorale und medikamentöse Beeinflussungen der Hämodynamik machen.		teilweise berücksichtigen Aufnahme des Herzzeitvolumens in die Definition sonst siehe Kommentar Nr. 1
4	1.1		11		Das HZV ist die wichtigste Kennzahl in der Inneren Medizin. Sie ist das Maß für die Schwere einer jeden Herzinsuffizienz (Ausnahme: Anämie). Bei jedem Menschen beträgt die GFR etwa 2 % des HZV (also ein Prozent für jede Niere). Damit wird die GFR zur zweitwichtigsten Kennzahl in der Inneren Medizin. GFR und HZV sind immer proportional.		nicht berücksichtigen siehe Kommentar Nr. 1
8	1.1		11		Kennen Sie nicht die Formel Herzzeitvolumen plus Links-rechts-Shunt-Volumenfluss gleich Lungenzeitvolumen plus Rechts-links-Shunt-Volumenfluss?		nicht berücksichtigen siehe Kommentar Nr. 1

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
9	1.1		11		Das HZV ist a) das Produkt aus enddiastolischem Höhlenvolumen, zugehöriger Nettoejektionsfraktion und Herzfrequenz (das gilt für alle vier Herzhöhlen), b) der Quotient aus arteriellem Mitteldruck und peripherem Widerstand (das gilt auch für den kleinen Kreislauf) und c) die Quadratwurzel des Quotienten aus Herzleistung und peripherem Widerstand. Dabei ist die Herzleistung der Quotient aus Herzarbeit und Zeit. Herzarbeit ist Herzkraft (Inotropie) mal Weg. Solange diese Zusammenhänge nicht verstanden werden, bringt die von Ihnen geforderte Ergänzung der Hämodynamik um neurohumorale, metabolische und medikamentöse Komponenten nichts außer großer Verwirrung und Falschbehandlungen. Die Hämodynamik (also das HZV) wird moduliert, bleibt aber das Essentielle. Die kardiologischen Leitlinien verlangen die Bestimmung des HZV. Mehr dazu auf meiner Website www.nierenfunktionseinheit.de		teilweise berücksichtigen Aufnahme des Herzzeitvolumens in die Definition sonst siehe Kommentar Nr. 1
5	1.3	Tab. 3	12		Das High output failure auf Seite 12 ist falsch verstanden. Output ist die Abkürzung für Cardiac Output = CO = Herzzeitvolumen = HZV. Die Anämie hat nichts mit der Größe des HZV zu tun. Die Thyreotoxikose mag das HZV vergrößern, bewirkt dann aber das Gegenteil einer Herzinsuffizienz, nämlich eine Leistungssteigerung. Periphere arteriovenöse Fisteln schränken die Leistungsfähigkeit ein. Es gibt aber viele Ursachen von Leistungseinschränkungen, die nicht auf einer Herzinsuffizienz beruhen (z. B. Muskelinsuffizienz, Depression, Polyarthrose, Atherosklerose).		nicht berücksichtigen Die Tabelle gibt nur einen Überblick über mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz und lässt die jeweilige differenzierte Pathophysiologie außer Acht.

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
6	1.3		12		Alle Herzkrankheiten verursachen eine Herzinsuffizienz (Ausnahmen vielleicht einige Ta-chyarrhythmien). Zusätzlich reduzieren fast alle Lungenkrankheiten (Ausnahme COPD) und viele schwere Leberkrankheiten das HZV und damit auch die GFR. Das sind die Extrarenal-syndrome (also die Niereninsuffizienz ohne Nierenkrankheit) beziehungsweise die Extrakardialsyndrome (also die Herzinsuffizienz ohne Herzkrankheit).		nicht berücksichtigen kein konkreter Änderungs-vorschlag
87	1.4		12	Entsprechende pharmakologische Therapieansätze bestehen daher aus ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Aldosteron-Antagonisten (siehe Kapitel 6 Medikamentöse Therapie). Ein weiterer Gegenregulationsmechanismus ist die Ausschüttung natriuretischer Peptide, die daher als Parameter für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz und die Abschätzung der Prognose dienen (siehe Kapitel 3.1.2 Labordiagnostik und EKG).	Entsprechende pharmakologische Therapieansätze bestehen daher aus ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB), Betarezeptorenblockern und Aldosteron-Antagonisten (siehe Kapitel 6 Medikamentöse Therapie). Ein weiterer Gegenregulationsmechanismus ist die Ausschüttung natriuretischer Peptide, die daher als Parameter für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz und die Abschätzung der Prognose dienen (siehe Kapitel 3.1.2 Labordiagnostik und EKG). Einen neuen Therapieansatz stellt ARNI dar, mit kombinierter RAAS-Blockade (ARB) und Neprilysin-Inhibierung.	Hinweis auf die Therapieansätze ARB und ARNI wurde damit komplettiert. Hinweis auf Tab.17 u. 18	berücksichtigen, redaktionell
7	1.5	Tab. 4	13		Auf Seite 13 wird NYHA I falsch definiert. Jede Herzinsuffizienz ist eben immer limitierend und damit symptomatisch. Denken sie nur an die Marathonläuferin mit einem minimalen Septumdefekt oder Klappenfehler. Sie bekommt nur die Silbermedaille, obwohl sie mehr als die Olympiasiegerin trainiert hat. Das gilt auch für die Bundesjugendspiele und letztlich für jede körperliche Belastung.		nicht berücksichtigen international anerkannte Definition

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
26	2.2		16		Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind als Risikofaktor für eine chronische Herzinsuffizienz zu berücksichtigen.	Große Kohortenstudien zeigen, auch multivariat, eine Assoziation zwischen SBAS und dem Auftreten als auch der Verschlechterung der Herzinsuffizienz (z. B. Holt A et al. J Am Heart Assoc. 2018; 7: e008684; Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183:539-46; Punjabi NM et al. PLoS Med 2009; 6: e1000132; Young T et al. Sleep 2008; 31: 1071–1078; Gottlieb DJ et al. Circulation 2010; 122: 352–360). Dem entsprechend schlussfolgert die ESC-Guideline von 2016 “CSA and OSA have been shown to be associated with a worse prognosis in HF. OSA is associated with an increased risk of incident HF in men.”	nicht berücksichtigen Im Text sind nur beispielhaft die wichtigsten Risikofaktoren aufgeführt, da die NVL nur die manifeste HI adressiert (nicht Primärprävention und Screening).
32	3.1.1	Tab. 5	19		Bendopnoe statt Bendopnea		berücksichtigen, redaktionell
33	3.1.1	Tab. 6	20		Untersucherübereinstimmung statt Untersucherübereinstimmung		nicht berücksichtigen
34	3.1.1	Tab. 7	20		Vor Niereninsuffizienz bitte chronische einfügen		berücksichtigen, redaktionell
17	3.1.2		20		Ergänzung: Hinweis auf Pseudohyperkaliämie (Abnahmefehler, Postprocessing der Blutprobe)	Kann eine proarrhythmische Hypokaliämie verdecken und kann zur nicht indizierten Dosisreduktion/zum Absetzen von ACE-Hemmern/AT1-Blockern und Spironolacton führen – UND KOMMT IN DER PRAXIS LEIDER HÄUFIG VOR!!!	berücksichtigen: im Hintergrundtext unter Empfehlung 3-14 zur Verlaufskontrolle
27	3.1.1		20	Tab. 7	Tab. 7 Der Begriff „schlafbezogene Atemstörungen“ ist sprachlich nicht korrekt. Die Diagnose lautet stattdessen „schlafbezogene Atmungsstörungen“.		berücksichtigen, redaktionell
24	3.1.2	3-3	21	Wird die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz für erforderlich gehalten, soll die Bestimmung	Wird die Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz für erforderlich gehalten, soll die Bestimmung von entweder BNP oder	„Die höchste Neuerkrankungsrate, bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung, liegt bei Männern bei 75–79 Jahren (20,2%; Durchschnittsalter 73,8), bei Frauen	nicht berücksichtigen Limitationen sind im HGT erwähnt;

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				von entweder BNP oder NT-proBNP zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen.	NT-proBNP unter Beachtung der Limitationen (u. a. nicht bei Betroffenen über 70 Jahren) zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen.	hingegen im Alter von 80–84 Jahren (22,4%; Durchschnittsalter 80,1).“ LL, Seite 14.	zudem sind natriuretische Peptide zum Ausschluss gerade bei Älteren sehr spezifisch, da die BNP-Werte eher erhöht sind
35	3.1.2		21	<p>Internationale Leitlinien nennen folgende Schwellenwerte für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESC 2016: BNP < 35 pg/ml und/oder NT-proBNP < 125 pg/ml [7] • NICE 2018, SIGN 2016: < 100 pg/ml und/oder NT-proBNP < 400 pg/ml [32,33] • CCS 2017: BNP < 50 pg/ml und/oder NT-proBNP < 125 pg/ml [28] 	Kommentar: Nur ESC Cut-offs!		nicht berücksichtigen; Änderungen im Hintergrundtext (deutlichere Differenzierung zwischen stationär-akut und ambulant-nicht akut, Ergänzung der Schwellenwerte aus dem NICE-Review 2018 zur ambulanten nicht-akuten Situation Die verschiedenen Leitlinien nennen verschiedene Schwellenwerte.
96	3.1.2		22	„Da bei ambulanten Schnelltests (Point-of-care-Tests) die Sensitivität geringer ist als unter Laborbedingungen [35], wird bislang nicht empfohlen, sie in der Praxis zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz einzusetzen.“	Der VDPGH schlägt vor, den Absatz zu streichen oder als Alternativformulierung aufnehmen: „Beim Einsatz ambulanter Schnelltests zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz sollte in der Praxis auf eine Vergleichbarkeit der Sensitivität dieser Point-of-Care-Tests mit Tests, die unter Laborbedingungen durchgeführt werden, geachtet werden.“	Die unter (35) zitierte Studie, die Basis der zitierten textlichen Änderung der NVL zur Vorgängerversion ist, trägt die genannte Schlussfolgerung der Konsultationsfassung aus den folgenden Gründen nicht: - Die Meta-Analyse inkludiert zwar einige POC-Test für NT-proBNP/BNP, nicht aber alle auf dem Markt verfügbaren Tests. Eine Verallgemeinerung der getroffenen Aussage, dass die Sensitivität aller POCT geringer sei als unter Laborbedingungen, kann daher nicht getroffen werden. - Von den sieben in der Meta-Analyse geprüften POCT-Studien wurden drei im ambulanten Bereich erbracht. Die gepoolten Ergebnisse zeigten eine fast 100%ige Sensitivität, eine Studie fiel hingegen ab. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass weitere Studien sinnvoll seien, nicht aber, dass POCT grundsätzlich nicht im ambulanten Setting verwendet werden dürfen. - Auch die grundsätzliche, in der Konsultationsfassung getätigte Aussage, dass die Sensitivität von POCT geringer sei als unter Laborbedingungen, wird	berücksichtigen: Konkretisierung Hintergrundtext: POCT nicht ohne zusätzliche transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz einsetzen Empfehlung und Hintergrundtext thematisieren ausschließlich den Ausschluss einer Herzinsuffizienz durch alleinige Testung, d.h. ohne zusätzliche Echokardiographie

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>durch die Autoren der Meta-Analyse in dieser Form nicht getroffen, denn diese hatte keine vergleichenden Studien von POCT vs. „Labormethoden“ eingeschlossen („We excluded comparisons of laboratory based reference tests as they compared methods rather than diagnostic accuracy“). Die in der Konsultationsfassung getroffene Schlussfolgerung, dass POCT in der Praxis nicht eingesetzt werden sollen, kann daher nicht aus der zitierten Studie hergeleitet werden. - Die Schlussfolgerung der zitierten Studie lautet nicht, dass POC-Methoden in der Versorgung zum Abschluss einer Herzinsuffizienz nicht verwendet werden sollen, sondern sie empfiehlt einerseits die Durchführung weiterer Studien und sieht andererseits eine Verbesserung des Patientenmanagements durch POCT, wenn diese mit einer Ultraschalluntersuchung kombiniert werden. Schäfer et al., Point of Care 2010; 91-97 (siehe Anlage 1) „Diagnostic Equivalence of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Point-of-Care Test to the Laboratory Method in Patient With Heart Failure and in Reference Populations“ Diese Studie zeigt die klinische Vergleichbarkeit für NT-proBNP hinsichtlich POCT und unter Laborbedingungen durchgeführter Tests, so dass die Aussage in der Konsultationsfassung zu streichen oder abzuändern ist:</p> <p>- Seite 94 „In an analytical method comparison of POC NT-proBNP to lab NT-proBNP, an excellent agreement was found. The value of the -2% obtained for the mean relative bias was by far within the inaccuracy goal in measuring NT-proBNP ± 25%.“ - Seite 96 „Our multicenter study has demonstrated the diagnostic equivalence of POC NT-proBNP with lab NT-proBNP both as the diagnosis of individuals suspected of having CHF and as the differential diagnosis of a reference population concerned. Consequently, clinical experiences and indications with the laboratory assay could be applied to the POC assay as well.“ „Aufbau und Organisation von HF-NETs und HTUs zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz“, Gemeinsame Empfehlungen der DKG und DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz. (siehe Anlage 2) Die Empfehlung sieht das Vorhalten von POCT zur Troponinmessung bzw. der des natriuretischen Peptids in der ambulanten Notfallpraxis vor, so dass die</p>	

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>Konsultationsfassung der NLV im Widerspruch zu dieser Empfehlung steht. - Seite 224-225: „Die apparativen Voraussetzungen einer HFU-Schwerpunktpraxis entsprechen der Standardeinrichtung einer kardiologischen Praxis mit Möglichkeiten der Durchführung von 12-Kanal-EKG, Echokardiographie, Ergometrie, 24-h-Blutdruckmessung, 24-h—Langzeit-EKG sowie zur Point-of-Care-Messung des Troponins bzw. des natriuretischen Peptids.“ - Seite 227, Tabelle 1 „Labor“ (Kardiologe 2016, 10:222.235, DOI: 10.1007/s12181-016-0072-6)</p> <p>Aktuelle Studien der IVD-Industrie Es laufen aktuell Studien verschiedener Hersteller, die die Vergleichbarkeit von Labormethoden vs. POC-Methoden der beiden Analyten Troponin bzw. natriuretisches Peptid zum Inhalt haben. Die Ergebnisse werden zeitnah zur Verfügung stehen. Auch deshalb wäre es verfrüht, vor der Veröffentlichung der Ergebnisse, diese in der Neufassung der NVL unberücksichtigt zu lassen, da der Hauptgrund der Empfehlung mit dem Fehlen weiterer Studienergebnisse begründet wird und dies auch die Autoren der zitierten Studie (Taylor et al.) bemängelt hatten.</p>	
36	3.1.3	3-5	22	Befunde und/oder Arztbriefe zu den Ergebnissen der Echokardiographie sollen neben technischen Angaben eine klare Interpretation der Messwerte beinhalten.	Kommentar: Hier muss erwähnt werden, dass die diastolische Funktionsstörung gemessen und im Befund dokumentiert werden muss		berücksichtigen
88	3.1.2		22	Limitationen:... Zudem sind erhöhte Plasmaspiegel beider natriuretischen Peptide mit einer Vielzahl kardialer und nichtkardialer Ursachen assoziiert, so dass ihre Aussagekraft bei Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (Vorhofflimmern, chronische Nierenerkrankung, Adipositas, Rechtsherzinsuffizienz u. a.) und Komorbidität (unter ARNI ist BNP aber nicht NTproBNP erhöht) limitiert ist [34,36].	Limitationen:... Zudem sind erhöhte Plasmaspiegel beider natriuretischen Peptide mit einer Vielzahl kardialer und nichtkardialer Ursachen assoziiert, so dass ihre Aussagekraft bei Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (Vorhofflimmern, chronische Nierenerkrankung, Adipositas, Rechtsherzinsuffizienz u. a.) und Komorbidität (unter ARNI ist BNP aber nicht NTproBNP erhöht) limitiert ist [34,36].	<p>BNP wird durch ARNI Therapie erhöht.</p> <p>Literatur:</p> <p>1.) NVL, Seite 59: „Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft“</p> <p>2.) Fachinformation Entresto: „BNP ist bei Patienten, die mit Entresto behandelt werden, kein geeigneter Biomarker für eine Herzinsuffizienz, da es ein Substrat von Nepilysin ist.“</p>	berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				renerkrankung, Adipositas, Rechtsherzinsuffizienz u. a.) limitiert ist [34,36].			
37	3.2	Tab. 9	24		Kommentar: Bei mittelschwer bis schwer eingeschränkter Pumpfunktion Koronarangiographie empfohlen		nicht berücksichtigen Ischämiediagnostik (umfasst auch Koronarangiographien) ist in der Tabelle enthalten; jeweils mit Hinweis „zur Indikationsstellung siehe NVL KHK“
38	3.2	Tab. 9	24		Bitte streichen: V.a. Myokarditis		berücksichtigen
28	3.2		24	Tab. 9 Tabelle 9: Weiterführende spezifische Diagnostik bei gesicherter chronischer Herzinsuffizienz Unter Rhythmusmonitoring ist darauf hinzuweisen, dass bei ätiologisch unklarem Vorhofflimmern eine SBAS-Diagnostik durchzuführen ist.		Hierzu gibt es ein Statement der Europäischen, Amerikanischen und Asiatischen Heart Rhythm Society (Europace. 2017; 19:190-225): „Based on the evidence, routine screening for OSA and other sleep-related breathing disorders in general practice and in cardiac rehabilitation programs may be considered if clinically indicated. More data are needed to show the benefit of prevention and the treatment of OSA and associated improvement of AF incidence, recurrence rate and outcomes in patients with new onset or recurrent AF.“ Neuere Daten bestätigen einen Zusammenhang zwischen AHI und Vorhofflimmerlast am darauffolgenden Tag – legen jedoch hierbei eine dynamische Nacht-zu-Nacht-Variabilität der SBAS zugrunde (Linz et al, JACC Electrophysiol 2019).	berücksichtigen: Ergänzung der Tabelle
21	3.3.1	3-10	25	Bei Einschränkungen spezifischer Bereiche der Lebensqualität sollen somatische mögliche und psychosoziale Ursachen ermittelt und ggf. mit dem Patienten Schritte zu weitergehender Diagnostik	Bei Einschränkungen spezifischer Bereiche der Lebensqualität sollen mögliche somatische und psychosoziale Ursachen ermittelt und ggf. mit dem Patienten Schritte zu weitergehender Diagnostik und Behandlung vereinbart werden.	Bitte Fehler im Satzbau korrigieren!	berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				und Behandlung vereinbart werden.			
10	3.3.1	3-9	25	Für die Erfragung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können standardisierte Fragebögen eingesetzt werden	Hier sollte ein konkreter Vorschlag gemacht werden, ggf. Einbindung in DMP Intervalle		berücksichtigen: Ergänzung „im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen oder DMP-Intervalle“
11	3.4	3-14	28	Bei allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen regelmäßig folgende Parameter überprüft und dokumentiert werden	Statt regelmäßig konkrete Intervalle, Medikamentenkontrollen im hausärztlichen Alltag wie vorgeschlagen nicht praktikabel		berücksichtigen, redaktionell
40	3.4		29	Röntgen-Thorax oder die Bestimmung des Digitalis-spiegels werden für routinemäßige Verlaufskontrollen ohne konkrete Verdachtsmomente nicht empfohlen.	Bitte ergänzen: Bei Digoxin sollte niederschwellig eine Spiegelbestimmung erfolgen, insb. bei Älteren und Niereninsuffizienten.		teilweise berücksichtigen: Vereinheitlichung durch Ergänzung in Tabelle 17, Fußnote 5: „bei Verdacht auf Über- oder Unterdosierung Routinemäßige Spiegelbestimmungen ohne konkreten Verdacht erachtet die Leitliniengruppe als nicht notwendig.
39	3.4	3-15	29	Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen im Rahmen der Verlaufskontrolle die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP nicht ohne klinischen Verdacht auf Verschlechterung der Erkrankung bestimmt werden.	Zwei Pfeile werden als zu „stark“ empfunden, daher bitte (↓)		nicht berücksichtigen keine Rationale bzw. Evidenz für Änderung der Empfehlungsstärke angeben. Dies wurde von der Gruppe ausführlich diskutiert und formal mit großer Mehrheit konsentiert; im

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
							Hintergrundtext wird erläutert „Bei klinischem Verdacht auf eine Verschlechterung der Erkrankung kann ...“
12	4.3	4-3	32	Multimorbiden und/oder älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollen die in dieser Leitlinie empfohlenen Therapiemaßnahmen angeboten werden, jedoch unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, der spezifischen Begleiterkrankungen und gegebenenfalls in angepasster Dosierung	M.E. keine Evidenz für diese Empfehlung (wie von Ihnen bereits in der Erläuterung geschrieben), leider damit auch für den Praktiker nicht umsetzbar, da keine konkreten Empfehlungen.		nicht berücksichtigen Beispiele für denkbare Maßnahmen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind im Hintergrundtext enthalten. Bei Multimorbidität soll immer individuell abgewogen werden, so dass keine konkreteren Maßnahmen vorgeschlagen werden können.
41	4.5	Tab. 12	34		Bitte streichen (gehört zu den erworbenen Vitien): Sekundäre Mitralinsuffizienz/ Mitralklappenrekonstruktion Bitte ergänzen: Speichererkrankungen wie Amyloidose, Fabry Bitte streichen: Resektion des linksventrikulären Ausflusstraktes ersetzen durch: TASH oder Myektomie		berücksichtigen
13	5.2	5-4	36	Patienten mit Herzinsuffizienz sollen nach Diagnosestellung und wiederholt im Krankheitsverlauf strukturierte Schulungen zu Schlüsselthemen und Selbsthilfe-kompetenzen empfohlen und vermittelt werden	M.E. aktuell keine Evidenz für vernünftige Kosten –Nutzen –Relation dieser Schulungen – wie oft? Für wen? Tatsächlicher Profit?		nicht berücksichtigen Evidenz und Limitationen werden im Hintergrundtext diskutiert.

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
25	5.4.2	5-11	43	Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz soll sich die Flüssigkeitszufuhr an kurzfristigen Veränderungen des Gewichts im Verlauf sowie der Nierenfunktion orientieren. Heute gilt eine Trinkmenge von 1,5 Litern pro Tag als empfehlenswert.	Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz soll sich die Flüssigkeitszufuhr (Trinkmenge plus Wasseranteil in fester Nahrung) an kurzfristigen Veränderungen des Gewichts im Verlauf sowie der Nierenfunktion orientieren. Heute gilt bei über 65-Jährigen eine Trinkmenge von etwas über 1 Liter pro Tag als empfehlenswert.	https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/wasser/	berücksichtigen, redaktionell
22	6.1	Tab. 16	48	Hier werden unter den potenziell ungünstigen Psychopharmaka explizit trizyklische Antidepressiva, Citalopram und Escitalopram genannt	Bitte Hinweise auf weitere Antidepressiva, Lithium und Antipsychotika ergänzen	Auch wenn es sich bei der Tabelle explizit nur um eine Auswahl handelt, gelten dieselben Probleme mit der QTc-Zeit-Verlängerung oder anticholinergen Effekten auch für zahlreiche weitere oft eingesetzte Antidepressiva, etwa Venlafaxin oder Fluoxetin (letzteres auch wegen seines hohen Interaktionspotenzials problematisch) sowie z. B. Lithium und die Mehrzahl der Antipsychotika, die gerade älteren Menschen oft unkritisch gegen Schlafstörungen, Unruhezustände etc. verabreicht werden und hier zu Problemen führen können. Für eine Liste der Effekte psychotroper Medikamente auf das QTc-Intervall siehe Wenzel-Seifer K et al. Dtsch Ärztebl Int 2011; 108(41): 687–93.	berücksichtigen
62	6.1	Tab. 16	48	Tabelle 16: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren („Glip-tine) Saxagliptin Möglicherweise erhöhtes Risiko für Hospitalisierung für Herzinsuffizienz	DPP-4-Hemmer: Sicher (bei Saxagliptin potenziell erhöhtes Risiko für Hospitalisierung für Herzinsuffizienz)	Leitlinien-Formulierung potenziell missverständlich für die Gesamtklasse, daher spezifischer formulieren, z. B. entsprechend der gemeinsamen Empfehlungen der EASD und ADA: Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapa A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. Diabetologia 2018; 61: 2461-2498 und Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701.	berücksichtigen
43	6.1	Tab. 16	48		Bitte streichen: Nifedipin		nicht berücksichtigen Effekt ist schwächer und Evidenz schwächer als für

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
							Diltiazem und Verapamil, aber Nifedipin wird in Quelle der aufgeführt; dies ist auch konsistent mit den Empfehlungen 6-2 und 8-7.
42	6.1	Tab. 16	48		Bitte streichen: mögliche Kalziumkanal-Blockade Bitte streichen: (inkonsistente Datenlage) Begründung: (NUR Saxagliptin; gilt nicht für andere DPP-4 Inhibitoren)		berücksichtigen
14	6.1	Tab 17	50	Empfohlene Verlaufskontrollen bei medikamentöser Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	Theoretisch schön, praktisch kaum umsetzbar, daher in dieser Form unbrauchbar		nicht berücksichtigen kein konkreter Änderungsvorschlag
44	6.2	Tab. 18	51		Bitte streichen: Nur in enger Kooperation mit Kardiologen		teilweise berücksichtigen: Einschränkung auf „möglichst“ Bei bestimmten Szenarien (z. B. regionale Nicht-Verfügbarkeit, palliative Situation) ist die Behandlung auch ohne Kardiologen denkbar.
45	6.2	Tab. 18	51		Bitte ergänzen: Ivabradin bei Sinusrhythmus		berücksichtigen, redaktionell
46	6.2.1.2	6-7	53	Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die ACE-Hemmer nicht tolerieren	Bitte im Satz ergänzen: ACE-Hemmer insbesondere aufgrund von Husten nicht tolerieren		nicht berücksichtigen Husten als häufige Nebenwirkung wird im Hintergrundtext zu den ACE-Hemmern aufgeführt. Es

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				rieren, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden			kommen aber auch andere Gründe für eine Intoleranz infrage.
89	6.2.2.1	6-16	58	<p>Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.</p>	<p>6-16 Empfehlungsgrad ↑ ↑ Ambulanten Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, sollte ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils.</p> <p>Bei Patienten, die aufgrund akuter Dekompensation hospitalisiert wurden, soll nach Stabilisierung mit Sacubitril/Valsartan anstatt ACE-Hemmern bzw. ARB gestartet werden</p> <p>↑</p>	<p>Neue Studiendaten / ESC Empfehlungen* seit ESC-HF Leitlinie 2016 bzw. NVL 2017: ARNI als Initialtherapie (stationär):</p> <p>1) * ESC Expert consensus update Heart Failure Association; Seferovic et al 2019 (doi: 10.1002/ejhf.1531): Kapitel 3: "Initiation of sacubitril/valsartan rather than an ACE-I or an ARB may be considered for patients hospitalised with new-onset HF or decompensated CHF to reduce the short-term risk of adverse events and to simplify management (by avoiding the need to titrate ACE-I first and then switch to sacubitril/valsartan). Because these patients are already at high risk of events, there is no need to check plasma concentrations of natriuretic peptides prior to initiating sacubitril/valsartan".</p> <p>Literatur:</p> <p>1) ESC Clinical Practice update 2019 Seferovic et al. 2019 doi: 10.1002/ejhf.1531</p> <p>2) PIONEER Studie: Velazquez et al (2019), New Engl Med J, 380; 6. doi/full/10.1056/NEJMoa1812851</p> <p>3) TRANSITION : Wachter et al. Eur J Heart Fail. 2019 May 27. doi: 10.1002/ejhf.1498</p> <p>4) Marti et al 2019, Eur J Heart Fail. (3):286-296. doi: 10.1002/ejhf.1351</p> <p>Sicherheit/Verträglichkeit:</p> <p>5) Postmarketing Pharmakovigilanzdaten aus > 100 Ländern, seit Einführung ca. 604.000 patient treatment years (PTY); (Investigator's Brochure LCZ696 Ed 20, Stand 31.Jan 2019).</p> <p>6) Verträglichkeitsdaten aus klin. Studien: >28 000 Patienten in klinischen Studien (Investigator's Brochure LCZ696 Ed 20, Stand 31.Jan 2019), auch in verwandten Indikationen, z. B. HFpEF (u.a. PARAGON-HF mit ca. 2.400 Sac/Val-Patienten) und post-Myokardinfarkt (PARADISE-MI mit</p>	<p>nicht berücksichtigen (Erhöhung Empfehlungsgrad und Streichung Nebensatz)</p> <p>keine neue Evidenz für dieses Setting</p> <p>Die Leitliniengruppe erkennt an, dass inzwischen mehr Erfahrungen mit dem Medikament vorliegen. Im Vergleich zu den jahrzehntelangen Erfahrungen mit ACE-Hemmern und ARB schätzen sie die bisherige Follow-up-Zeit in der ambulanten Praxis (seit Zulassung knapp 4 Jahre) im Kontext chronischer Herzinsuffizienz als kurz ein, so dass ein ausdrücklicher Hinweis darauf weiterhin gerechtfertigt erscheint.</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>aktuell (Stand 07/2019) ca. 2.000 Sac/Val-Patienten)</p> <p>7) FORTA Liste 2018, Wehling et al, https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt-deutsch/</p>	
95	6.2.2.1		59	<p>Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFrEF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.</p>	<p>In einer kürzlich durchgeführten randomisierten Studien mit akuter HF (PIONEER-HF, TRANSITION) wurde der Ansatz der Initiierung von Sacubitril / Valsartan im Krankenhaus während einer akuten dekompensierten HF-Episode getestet. Die PIONEER-HF Studie erreichte ihren primären Endpunkt bei der Senkung des natriuretischen N-terminalen pro - brain - natriuretischen-Peptids (NTproBNP) - Niveaus innerhalb von 8 Wochen. Der Nutzen von Sacubitril / Valsartan war ohne Anzeichen von Schaden, übermäßiger Hypotonie oder Nierenfunktionsstörung erkennbar. Die TRANSITION-Studie zeigte, dass die Einleitung von Sacubitril / Valsartan in einem breiten Spektrum von Herzinsuffizienz bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem AHF-Ereignis entweder im Krankenhaus oder kurz nach der Entlassung stabilisiert wurden, möglich ist, wenn etwa die Hälfte der Patienten die Zieldosis innerhalb von 10 Wochen erreicht. Daher legen diese Studie nahe, dass eine frühere und breitere Anwendung von Sacubitril / Valsartan zukünftig in Betracht gezogen werden könnte.</p>	<p>Angiotensin-Nepriylsins Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure.</p> <p>Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E; PIONEER-HF Investigators.</p> <p>N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: N Engl J Med. 2019 Mar 14;380(11):1090.</p> <p>Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study.</p> <p>Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bøhmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, A L Buraiki J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D; TRANSITION Investigators.</p> <p>Eur J Heart Fail. 2019 May 27. doi: 10.1002/ejhf.1498. [Epub ahead of print]</p>	<p>berücksichtigen; Ergänzung eines Absatzes zur Initialtherapie im Hintergrundtext</p> <p>Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz als noch nicht überzeugend genug ein. Die Verbesserung nur eines Surrogatpunktes nach nur 8 Wochen Follow-up wird als nicht ausreichend betrachtet, um eine Empfehlung zur Initialtherapie auszusprechen.</p>
90	6.2.2.1		59	<p>Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFrEF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Emp-</p>	<p>Da bislang nur eine Studie zu Sacubitril/Valsartan bei HFrEF vorliegt und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten schränken die Autoren die Empfehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-</p>	<p>Neu seit 2017:</p> <p>1) ESC Clinical Practice update (2019) Seferovic et al, Eur J Heart Fail. doi/abs/10.1002/ejhf.1531</p> <p>2) Neue Studien: Siehe bitte Kommentierung Nr. 3 oben (nicht komplett)</p>	<p>nicht berücksichtigen siehe oben, Kommentar Nr. 89</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				fehlung von Sacubitril/Valsartan gegenüber dem Zulassungsstatus auf Patienten ein, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind.	Hemmern, Betarezeptorenblockern und MRA symptomatisch sind. Seit 2015 liegen zusätzlich zu kumulierten Spontanberichten/ Pharmakovigilanzdaten auch mehrere klinische Studien zu Sacubitril/Valsartan bei HFpEF vor. Weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus klinische Studien zu HFpEF (PARAGON-HF) werden Mitte des Jahres 2019 publiziert.	Novartis teilt hier verbindlich mit, dass die PARAGON-HF/** Studiendaten beim ESC Kongress (Paris) per Hotline Session am 1. Sept 2019 vorgestellt und parallel als Vollpublikation veröffentlicht werden. * Solomon SD et al. (2017), JACC Heart Fail 5(7):471-82 ** Solomon SD et al. (2018), Circ Heart Fail;11(7):e004962	
63	6.3	6-24	62	Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden.	Welche Leitlinie (LL)? Die LL muß spezifisch genannt und am besten mit einem LINK versehen werden. Vorschlag LINK zur gemeinsamen Empfehlung der EASD/ADA und ggf ESC 2016 zur chron. Herzinsuffizienz, ab Sep 2019 gemeinsame Empfehlung der ESC und EASD, noch nicht publiziert	Davies MJ, D'Álessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapa A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. Diabetologia 2018; 61: 2461-2498 und Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J Fail 2016; 18: 891-975.	nicht berücksichtigen Es gibt verschiedene Leitlinien für die verschiedenen Komorbiditäten; diese werden in den folgenden Abschnitten bei den einzelnen Komorbiditäten genannt.
91	6.3		63	ARNI: PARAMOUNT (Sacubitril/Valsartan) [256]; signifikante Reduktion NT-proBNP (0,77, p = 0,005), Mortalität, Morbidität und Hospitalisierungen nicht berichtet;	Textpassage kann erst nach 01.Sept 2019 ausformuliert werden: Endpunkt Ergebnisse eines großen RCT (PARAGON-HF) mit > 4.800 HFpEF Patienten werden am 1. Sept 2019 erstmals publiziert)	Ergänzung am 1.Sept 2019 möglich: Novartis teilt hier verbindlich mit, dass die PARAGON-HF Studiendaten beim ESC Kongress (Paris) per Hotline Session am 1. Sept 2019 veröffentlicht werden unmittelbar danach als Vollpublikation.	berücksichtigen: Ergänzung im Hintergrundtext
48	7.1.2	7-5	69	In Ausnahmefällen kann eine kardiale Resynchronisation bei Patienten mit Vorhofflimmern erwogen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:	Bitte streichen: In Ausnahmefällen		nicht berücksichtigen wurde von der Gruppe ausführlich diskutiert und konsentiert

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
49	7.1.3	7-6	70	Der Nutzen einer biventrikulären (CRT) im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation bei Patienten, die aufgrund eines AV-Blocks einen Schrittmacher benötigen, ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht endgültig zu beurteilen.	Kommentar zum Empfehlungsgrad „Statement“: nicht tragbar, da einzige publizierte Studie positives Ergebnis für CRT zeigt.		nicht berücksichtigen BioPace-Studie (beendet 2014) ist bis heute nicht publiziert; publication bias vermutet; dies wurde von der Gruppe ausführlich diskutiert und konsentiert; keine neue Evidenz
50	7.2.2	7-10	73		Kommentar zum ersten Satz in der Tabelle: Bei Pat. mit nicht ischämischer Kardiomyopathie sollte eine individuelle Entscheidung erfolgen, wobei insb. jüngere Pat. vom ICD profitieren (in DANISH-Studie <70 Jahre Reduktion der Gesamtmortalität). (Aktuelle internationale Leitlinien empfehlen weiterhin die Implantation eines ICD)		nicht berücksichtigen gesonderte Empfehlung für nicht-ischämische KM wurde von der Gruppe diskutiert und verworfen; nur Erläuterung im Hintergrundtext neue Evidenz stützt DANISH-Ergebnisse (Lee et al. 2019 doi: 10.1002/ehf2.12407)
51	7.2.2		73		Bitte streichen: , auch wegen des teils sehr hohen Komplikationsrisikos (z. B. bei Endokarditis).		berücksichtigen
52	7.3	7-16:	77	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.	Im ersten Satz in der Tabelle bitte streichen: in Einzelfällen		nicht berücksichtigen wurde von der Gruppe diskutiert und konsentiert

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
53	7.4	7-17	77	Der Nutzen einer Myokardrevaskularisation durch Bypassanlage ist auch bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF \leq 35% und behandelbarer koronarer Mehrgefäßerkrankung belegt.	Im ersten Satz in der Tabelle bitte streichen: durch Bypassanlage		nicht berücksichtigen wurde von der Gruppe diskutiert und konsentiert; Evidenz existiert speziell bei Herzinsuffizienz nur für Bypass; Diskussion des Nutzen von Stents bei KHK in NVL KHK (Kapitel derzeit in Überarbeitung)
54	7.5	7-18	78	Bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz können eine Mitralklappenrekonstruktion, ein Mitralklappenersatz unter komplettem Erhalt des Halteapparates bzw. eine katheterbasierte Mitralklappentherapie ...	Bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz können (hier bitte in den Satz einfügen): nach Optimierung der medikamentösen Therapie und Überprüfung der CRT-Indikation		nicht berücksichtigen Alle Patienten mit Herzinsuffizienz sollen leitliniengerecht behandelt werden; dies schließt die Optimierung der medikamentösen Therapie und die Überprüfung der CRT-Indikation mit ein.
55	7.5	7-18	78		Bitte im dann entstehenden Satz die Reihenfolge ändern. Kommentar hierzu: 1. Wahl: Katheterbasierte Klappenreparatur (z. B. MitraClip). Hintergrund: zu chirurgischen Verfahren gibt es sehr wenig wissenschaftliche Evidenz.		nicht berücksichtigen; s. Kommentar Nr. 75 s. Kommentar Nr. 75
56	7.5		79		Kommentar: hier sollten die 2018 publizierten Studien zum MitraClip diskutiert werden.		nicht berücksichtigen, s. Kommentar Nr. 75 s. Kommentar Nr. 75
75	7.5		79	Als eine Alternative zur chirurgischen Therapie sind perkutane Katheterverfahren entwickelt worden, die zu einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führen. Unter ihnen findet das katheterbasierte Edge-to-edge-Clipping (Mitraclip®) aktuell die größte Beachtung. In der randomisierten COAPT Studie wurde gezeigt, dass die	Als eine Alternative zur chirurgischen Therapie sind perkutane Katheterverfahren entwickelt worden, die zu einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz führen. Unter ihnen findet das katheterbasierte Edge-to-edge-Clipping (Mitraclip®) aktuell die größte Beachtung. In der randomisierten COAPT Studie wurde gezeigt, dass die	Veränderung der Studienlage: N Engl J Med 2018; 379:2307-2318 DOI: 10.1056/NEJMoa1806640	teilweise berücksichtigen: Streichung des Absatzes zu den Rechercheergebnissen zu interventionellen Verfahren Die MITRA-FR-Studie erbrachte gegensätzliche

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<p>Clipping (Mitraclip®) aktuell die größte Beachtung. Speziell für die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz konnte keine methodisch hochwertige Evidenz identifiziert werden. Lediglich aus der Subanalyse der Everest II-Studie [414] und Beobachtungsstudien liegen limitierte Daten vor, mit widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des mittel- und langfristigen Behandlungserfolges [415]. Die Behandlung von Klappenvitien, insbesondere mittels katheterbasierter Verfahren, entwickelt sich derzeit sehr dynamisch. Orientierung bieten die jeweils aktuellen Leitlinien und Konsensus-Statements der nationalen und internationalen Fachgesellschaften.</p>	<p>Behandlung mit MitraClip plus medikamentöser Therapie zu einer statistisch signifikanten Senkung der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren im Vergleich zu ausschließlich medikamentöser Therapie führte. Die Behandlung mit MitraClip führte zu einer Senkung der Kombination aus Mortalität und Hospitalisierung aufgrund erstmaliger Herzinsuffizienz um 43,0 Prozent.</p> <p>Die Behandlung mit MitraClip verringerte die Gesamtmortalität innerhalb von zwei Jahren von 46,1 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe auf 29,1 Prozent in der Implantat-Gruppe bei der zweijährigen Nachuntersuchung (p<0,001). Bei Patienten in der Implantat-Gruppe konnte eine signifikante Reduktion des MI-Schweregrads (nach einem Jahr war MI < 2+ bei 94,8 Prozent der Patienten in der Implantat-Gruppe und bei 46,9 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe; p<0,001) und der NYHA-Klasse (nach einem Jahr waren 72,2 Prozent der Patienten in der Implantat-Gruppe und 49,6 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe NYHA-Klasse I oder II; p<0,001) festgestellt werden.</p> <p>Die Behandlung von Klappenvitien, insbesondere mittels katheterbasierter Verfahren, entwickelt sich derzeit sehr dynamisch. Orientierung bieten die jeweils aktuellen Leitlinien und Konsensus-Statements der nationalen und internationalen Fachgesellschaften.</p>		<p>Ergebnisse zur vom Kommentierenden eingebrachten COAPT-Studie (Obadia et al. 2018), so dass die Evidenz für die interventionellen Verfahren und ihre Wertigkeit im Vergleich zu den chirurgischen Verfahren von der Leitliniengruppe weiterhin als unklar eingeschätzt wird. Dem trägt die zurückhaltende Kann-Empfehlung mit einer nicht gewichtenden Aufzählung der verschiedenen Verfahren Rechnung.</p> <p>Um sich differenzierter äußern zu können, müsste eine erneute systematische Recherche erfolgen. Da die Entwicklung jedoch weiterhin sehr dynamisch verläuft und in Anbetracht der langen Gültigkeitsdauer von NVL bevorzugen die Autoren den Verweis auf Statements der entsprechenden Fachgesellschaften, da diese schneller auf neue Entwicklungen reagieren können.</p>
19	8.1		84		<p>Siehe Punkt 2.</p> <p>Der Begriff „kardio-renales Syndrom“ (Ronco) taucht in der ganzen NVL nicht auf!?!</p>	<p>Siehe Punkt 2</p>	<p>berücksichtigen; Ergänzung im Hintergrundtext unter 8.1.</p> <p>Begriff wird in der NVL bewusst nicht verwendet;</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
							dies wird jetzt im Hintergrundtext kurz dargelegt.
3	8.1		86		Der Unterschied zwischen GRF und eGFR muss erklärt werden. Die GFR ist die tatsächliche glomeruläre Filtrationsrate des Patienten. Zur Stadieneinteilung und zur ICD-Klassifizierung muss diese tatsächliche GFR nach der von mir entwickelten Formel $GFR(1,73 \text{ m}^2/\text{KOF})$ normiert werden. Viele glauben fälschlich, die eGFR wäre die $GFR(1,73 \text{ m}^2/\text{KOF})$. KOF = BSA = Körperoberfläche = body surface area.		nicht berücksichtigen Internationale Leitlinien empfehlen bewusst keine Korrektur der eGFR für die tatsächliche Körperoberfläche.
85	8.4	8.4	88	Etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind zugleich an Diabetes mellitus erkrankt [15,19,458,467]. Diabetes beider Typen ist sowohl ein Risikofaktor für die Entstehung als auch einer der wichtigsten Prognosefaktoren für den Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz (siehe Kapitel 2.1 Epidemiologie).	Textergänzungsvorschlag im Anschluss an den Entwurfstext: Selbst bei Kontrolle aller relevanten Risikofaktoren besteht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes nach wie vor ein signifikant erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz(1).	In einer schwedischen Kohorten-Studie wurden Patienten mit (nT2D=271 174) oder ohne (nMatch=1 355 870) Typ-2-Diabetes über 5,7 Jahre beobachtet und nach der Zielerreichung für 5 Parameter (erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhtes LDL-C, Albuminurie, Rauchstatus, erhöhter Blutdruck) stratifiziert. Die Ergebnisse wurden anhand des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse ausgewertet in Abhängigkeit der Anzahl an kontrollierten Risikofaktoren. Im Gegensatz zu kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt wiesen Patienten mit Typ-2-Diabetes selbst bei Kontrolle aller 5 Risikofaktoren ein konsistent und signifikant erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz auf. Quellen 1. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al. 2018. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2018;379:633-44. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800256	nicht berücksichtigen betrifft Risikofaktoren, Diabetes als Komorbidität adressiert Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz; zudem ist der Änderungsvorschlag unverständlich (erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz bei bereits bestehender Herzinsuffizienz?)
57	8.2	8-7	88		Bitte Pfeilrichtung ändern: Bei Negativempfehlungen muss die Pfeilrichtung nach unten gehen		berücksichtigen, redaktionell
58	8.4		88		Empfehlung (zwischen DGK und DDG abgestimmt): Bei Pat. mit Diabetes und kar-		nicht berücksichtigen Wahl der blutzuckersenkenden Medikation ist

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
					diovask. Erkrankungen oder hohem kardiovask Risiko, reduzieren SGLT2-Inhibitoren (Empagliflozin, Dapagliflozin) das Risiko der Hospitalisierung der Herzinsuffizienz)		nicht Gegenstand der NVL Herzinsuffizienz
86	8.4	8.4	89	Dazu sowie zur Wahl der blutzuckersenkenden Medikation bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen informiert die NVL Diabetes.	Textergänzungsvorschlag im Anschluss an den Entwurfstext: SGLT-2-Hemmer haben in kardiovaskulären Endpunktstudien(1-3) konsistent eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gezeigt(4). Derzeit werden eine Reihe von randomisierten Herzinsuffizienz-Studien mit SGLT-2-Hemmern bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes durchgeführt(5-12).	SGLT-2-Hemmer sind Antidiabetika, die durch die Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2) eine Glukosurie herbeiführen und dadurch eine Blutzuckersenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erreichen. Im Rahmen der von der FDA seit 2008 vorgeschriebenen kardiovaskulären Sicherheitsstudien zeigten SGLT-2-Hemmer (Empagliflozin, 2015, EMPA-REG OUTCOME(1); Canagliflozin, 2016, CANVAS Programm(2); Dapagliflozin, 2018, DECLARE-TIMI-58(3)) konsistent eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz(4). Wodurch der signifikante und klinisch hoch relevante Effekt von SGLT-2-Hemmern auf Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz bedingt ist, bedarf der weiteren Klärung. Deswegen wurden für SGLT-2-Hemmer dedizierte Herzinsuffizienz-Studien aufgelegt(5-12). In diesen Studien werden sowohl Typ-2-Diabetiker als auch Nicht-Diabetiker mit erhaltenem(6,7,9,11) oder reduziertem(5,8,10,12) Ejektionsvolumen untersucht. Das aktuelle Konsensus Papier der American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfiehlt bei Typ-2-Diabetes Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) bei denen eine Herzinsuffizienz oder chronische Nierenerkrankung im Vordergrund steht sollten bei adäquater eGFR nach Metformin zuerst einen SGLT-2-Hemmer eingesetzt werden(13). Dies deckt sich ebenfalls mit den Herzinsuffizienz-Leitlinien der European Society of Cardiology von 2016 in welcher eine IIa B Empfehlung für Empagliflozin ausgesprochen wird, um das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu vermeiden oder zu verzögern und das Leben von Patienten zu verlängern(14).Das American College of Cardiology hat im neu aufgelegten 2018 ACC Ex-	nicht berücksichtigen Wahl der blutzuckersenkenden Medikation ist nicht Gegenstand der NVL Herzinsuffizienz

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>pert Consensus Decision Pathway Empagliflozin als bevorzugten SGLT-2-Hemmer ausgewählt und die Rolle bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterstrichen(15).</p> <p>In den Praxisempfehlungen 2018 der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), welche auch an der Überarbeitung der derzeit ungültigen NVL Diabetes mellitus beteiligt ist, heißt es: „In Bezug auf die blutzuckersenkende Therapie konnten die Studien mit Empagliflozin und Canagliflozin eine signifikante Reduktion der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz zeigen, sodass diese Substanzen bei Patienten mit hohem Risiko für eine Herzinsuffizienz und bei Patienten mit Vorliegen einer Herzinsuffizienz zur Blutzuckersenkung und Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität eingesetzt werden sollten.“ Hieraus lässt sich eine klare Empfehlung zum Einsatz von SGLT-2-Hemmern bei Typ-2-Diabetes mit Komorbidität chronischer Herzinsuffizienz ableiten(16).</p> <p>Quellen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117–2128. Verfügbar unter: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720 2) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2017; 377(7):644-657. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925 3) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389 4) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393(10166):31-39. Verfügbar unter: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32590-X/fulltext 5) ClinicalTrials.gov Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124?term=dapa+hf&rank=1 6) ClinicalTrials.gov Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure. (DELIVER). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213?term=DELIVER+and+Dapagliflozin&rank=1 7) ClinicalTrials.gov EMPagliflozin outcomE rTial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951?term=emperor&rank=2 	

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>8) ClinicalTrials.gov EMPagliflozin outcomE TRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977?term=emperor&rank=1</p> <p>9) ClinicalTrials.gov EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on Exercise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic HeArt Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) (EMPERIAL-Preserved). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=emperial&rank=2</p> <p>10) ClinicalTrials.gov EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on Exercise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients With Chronic HeArt Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF) (EMPERIAL-Reduced). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03448406?term=emperial&rank=1</p> <p>11) DETERMINE-preserved - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03877224?term=DETERMINE+Dapagliflozin&rank=1</p> <p>12) DETERMINE-reduced - Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03877237?term=DETERMINE+Dapagliflozin&rank=2</p> <p>13) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetes Care 2018 Dec; 41(12): 2669-2701. Verfügbar unter: http://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/09/EASD-ADA.pdf</p> <p>14) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Eur Heart J 2016; 37:2129-2147. Verfügbar unter: https://academic.oup.com/eurheartj/issue/37/27</p> <p>15) Das SR, Everett BM et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Am Coll Cardiol. 2018; 72(24):3200-3223.</p> <p>16) Schütt K, Müller-Wieland D, Marx N Diabetes mellitus und Herz. Diabetologie 2018; 13 (Suppl 2): S214–S216. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-geellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisempfehlungen/2018/DuS_S2_2018_Praxisempfehlungen_14_Diabetes-und-Herz.pdf</p>	
64	8.4		89	Wird verwiesen mit LINK auf die abgelaufene Deutsche Leitlinie (NVL Diabetes mellitus)	<p>Formulierungsvorschlag (kursiv): „Eskalation der Diabetestherapie nach Metformin entsprechend der gemeinsamen klinischen Empfehlungen der EASD/ADA. LINK</p> <p>Bei bestehender oder hohem Risiko für Herzinsuffizienz SGLT-2-Hemmer.</p>	<p>Die abgelaufene NVL entspricht überhaupt nicht dem „medizinischen Standard“ im Sinne des SGB V !</p> <p>Sie ist falsch und basiert nicht auf der aktuellen Evidenz kardiovaskulärer Endpunktstudien.</p> <p>Vor allem enthält sie auch nicht die Priorisierung der SGLT-2-Hemmern zur Prävention einer Herzinsuffizienz und bevorzugtem Therapie als Diabetesmedikament bei</p>	<p>berücksichtigen, redaktionell</p> <p>„(2. Auflage)“ ergänzt; kein Verweis auf internationale (monodisziplinäre) Leitlinien, wenn entspre-</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
					Bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko oder vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder SGLT-2-Hemmer“ UNBEDINGT verweisen mit LINK auf den aktuellen gemeinsamen Konsens der europäischen und amerikanischen Diabetes-Gesellschaften Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN., Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapa A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. Diabetologia 2018; 61: 2461-2498 und Diabetes Care 2018; 41: 2669-2701.	HFpEF und HFrEF und zur kardiovaskulären Risikoreduktion bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung. Bei der letzteren Patientengruppe auch GLP-1-Rezeptoragonisten bevorzugt nach Metformin	chende NVL derzeit bearbeitet wird; darf nicht dem Konsensprozess der NVL Diabetes vorgreifen
29	8.6		91	... entschloss sich die Leitliniengruppe, die Empfehlung auf Patienten mit bestehender SBAS-Symptomatik einzuschränken“	... entschloss sich die Leitliniengruppe auf ein allgemeines SBAS-Screening bei asymptomatischen herzinsuffizienten Patienten zunächst zu verzichten. Unabhängig davon besteht die Indikation zur diagnostischen SBAS-Abklärung bei herzinsuffizienten Patienten mit SBAS-Symptomen.	Die in der Konsultationsfassung abgedruckte Formulierung könnte den Eindruck erwecken, dass bei herzinsuffizienten Patienten mit SBAS-Symptomatik ein Screening erfolgen solle. Bei den symptomatischen Patienten sind hingegen gezielte diagnostische Maßnahmen indiziert.	berücksichtigen, redaktionell
30	8.6		91	„Bei Patienten mit ZSA inkl. Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) empfiehlt die Leitlinie hingegen zunächst eine optimierte Therapie der Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit HFrEF und prädominanter ZSA wird eine nächtliche adaptive Servoventilation wegen negativer Ef-	„Bei Patienten mit ZSA inkl. Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) empfiehlt die Leitlinie hingegen zunächst eine optimierte Therapie der Herzinsuffizienz. EINE CPAP-THERAPIE KANN BEI SYMPTOMATISCHEN PATIENTEN ERWOGEN WERDEN. Bei Patienten mit HFrEF MIT EINER LVEF ≤45% und prädominanter ZSA wird eine nächtliche adaptive Servoventilation wegen negativer Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität nicht empfohlen. [473]“	Um die Ausführungen der Leitlinien, auf die im NVL-Text verwiesen wird, voll-umfänglich wiederzugeben, bedarf es der Ergänzungen. So steht in der DGSM-S3-LL zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen: „Bei selektionierten Patienten mit symptomatischer mittel- bis schwergradiger ZSA und HFrEF (LVEF ≤45%) kann eine CPAP-Therapie erwogen werden.“ Für die CPAP-Therapie sind positive Effekte bei linksventrikulärer Funktion und Sauerstoffsättigung nachgewiesen, auch wenn kein Mortalitätsvorteil gesehen wurde (Bradley D et al, N Engl J Med. 2005 Nov 10;353(19):2025-33). Daher formuliert das Statement der European Respiratory Society (Randerath W et al, European Respiratory Journal 2017 49: 1600959; DOI: 10.1183/13993003.00959-2016), ein CPAP-Versuch	berücksichtigen

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<p>fekte auf die kardiovaskuläre Mortalität nicht empfohlen. [473]"</p>		<p>könne durchgeführt werden. Die Therapie soll jedoch nur bei symptomatischer Verbesserung (also nicht aus prognostischen Gründen) fortgesetzt werden.</p>	
31	8.6		91	<p>Zusammenfassend befürwortet S3-Leitlinie bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine spezifische Therapie der OSA, da diese mit positiven Effekten auf die Symptomatik der SBAS verbunden zu sein scheint.</p> <p>Bei Patienten mit ZSA inkl. Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) empfiehlt die Leitlinie hingegen zunächst eine optimierte Therapie der Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit HFrEF und prädominanter ZSA wird eine nächtliche adaptive Servoventilation wegen negativer Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität nicht empfohlen.</p>		<p>Bezüglich der ASV-Therapie entspricht genereller Ausschluss, etwa bei Patienten mit geringer eingeschränkter LV-Funktion, weder dem wissenschaftlichen Stand, noch der aktuellen Zulassungssituation der Therapie. Den Ergebnissen der SERVE-HF-Studie ist derzeit zu folgen, auch wenn sie erhebliche Limitationen aufwies. Die Zulassungsbeschränkung betrifft jedoch nur Pt. mit HfrEF mit prädominanter zentraler Schlafapnoe und EF ≤45%.</p>	<p>berücksichtigen; s.o. Kommentar Nr. 30</p>
23	8.7	8-14	92	<p>Eine medikamentöse Therapie psychischer Komorbidität sollte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erst nach Ausschöpfung nicht-pharmakologischer Maßnahmen und nach psychiatrischer Konsultation empfohlen werden.</p> <p>Im Hintergrundtext:</p>	<p>Eine medikamentöse Therapie psychischer Komorbidität sollte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erst nach Ausschöpfung nicht-pharmakologischer Maßnahmen und nach psychiatrischer oder psychosomatischer Konsultation empfohlen werden.</p> <p>Im Hintergrundtext: Sie setzt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und in der Regel auch die</p>	<p>Im Hintergrundtext wird korrekterweise ausgeführt, dass die psychopharmakologische Behandlung „eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und ggf. auch die Rücksprache mit Spezialisten (Psychosomatiker, Psychiater)“ voraussetzt. Hier besteht eine zweifache Diskrepanz zwischen Hintergrundtext und Empfehlung:</p> <p>1. Während der Hintergrundtext „ggfs.“ eine „Rücksprache“ anregt, legt sich die Empfehlung auf eine psychiatrische Konsultation fest. Angesichts der überwiegend negativen Wirksamkeitsstudien (SADHART-CHF: O'Connor et al. 2010; MOOD-HF: Angermann et al. 2016 - wie in der NVL zitiert) und des Nebenwirkungspotenzials der</p>	<p>berücksichtigen: Ergänzung in der Empfehlung keine Neuabstimmung notwendig, da Korrektur einer unbeabsichtigten Ungenauigkeit</p> <p>nicht berücksichtigen: Änderung im Hintergrundtext Die „sollte“-Empfehlung impliziert bewusst eine gewisse Einschränkung, d.</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				Sie setzt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und ggf. auch die Rücksprache mit Spezialisten (Psychosomatiker, Psychiater) voraus (siehe auch Tabelle 27).	Rücksprache mit Spezialisten (Psychosomatiker, Psychiater) voraus (siehe auch Tabelle 27).	Psychopharmaka wäre ich hier dafür, das „ggfs.“ im Hintergrundtext durch „In der Regel“ zu ersetzen. Dies wäre konsistenter mit der Empfehlung. 2. Eine Diskrepanz zwischen Empfehlung und Hintergrundtext besteht auch in der zu konsultierenden Arztgruppe: In der Empfehlung werden nur Psychiater, im Hintergrundtext Psychiater und Psychosomatiker genannt. Aus unserer Sicht gibt es keine inhaltliche Begründung, sich in der Empfehlung auf eine der beiden Arztgruppen zu beschränken, da beide über die erforderlichen Kompetenzen verfügen. Gerade im hier relevanten Bereich der somatopsychischen Komorbidität ist ein Psychosomatiker auch bzgl. der medikamentösen Behandlung mindestens ebenso gut qualifiziert wie ein Psychiater. Angesichts der bekannten Wartezeiten auf einen Facharzttermin sowie oft unzureichender Ausstattung klinischer Konsiliardienste kann eine künstliche und sachlich nicht begründete Beschränkung auf eine Facharztgruppe zu vermeidbaren Verzögerungen im Behandlungsverlauf führen. Es sollten daher beide Arztgruppen gleichberechtigt genannt werden.	h. es könnte aus Sicht der Leitliniengruppe auch Konstellationen geben, bei denen die Rücksprache nicht regelhaft notwendig bzw. (kurzfristig) möglich ist.
76	8.9	8-15	93	Eine Behandlung der Anämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird von internationalen Leitlinien nicht empfohlen, da die Erythropoese-stimulation mit Darbepoetin in Studien keinen Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFREF hatte, jedoch mit mehr thromboembolischen Ereignisse assoziiert war ([492], zitiert nach [7]).	Eine Behandlung der Anämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erythropoese-stimulierenden Substanzen wird von internationalen Leitlinien nicht empfohlen, da die Erythropoese-stimulation mit Darbepoetin in Studien keinen Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFREF hatte, jedoch mit mehr thromboembolischen Ereignisse assoziiert war ([492], zitiert nach [7]).	Zur Präzisierung und besserer Leserlichkeit.	berücksichtigen, redaktionell
97	8.9	8-15	93	Eine Behandlung der Anämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird von internationalen Leitlinien	„Eine Behandlung der Anämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz MIT ERYTHRO-POESESTIMULIERENDEN AGENTIEN wird von internationalen Leitlinien nicht		berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				nicht empfohlen, da die Erythropoese-stimulation mit Darbepoetin in Studien keinen Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFrEF hatte, jedoch mit mehr thrombo-embolischen Ereignisse assoziiert war „	empfohlen, da die Erythropoese-stimulation mit Darbepoetin in Studien keinen Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Patienten mit HFrEF hatte, jedoch mit mehr thrombo-embolischen Ereignisse assoziiert war.“		
100	8.9	8-16	94	„Die orale Supplementierung von Eisen ist im Versorgungsalltag weit verbreitet.“	Dieses allgemeine Statement ist korrekt, und eine orale Fe-Supplementierung mag auch bei sonst körperlich gesunden Personen (zB bei vermehrtem Fe-Verlust bei Menorrhagien) sinnvoll sein. Vielleicht sollte man den Unterschied herausstellen, dass eben speziell bei Herzinsuffizienten bzw. chronisch entzündlichen Erkrankungen nach Literaturlage die orale Fe-Gabe nicht zielführend ist.		nicht berücksichtigen Empfehlung und Hintergrundtext benennen ausdrücklich den fehlenden Nutzen von oralen Eisenpräparaten bei Herzinsuffizienz; die zitierte Literatur bezieht sich auch speziell auf Herzinsuffizienz.
77	8.9	8-16	94	Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ab NYHA II konnte kein Nutzen bezüglich einer Supplementierung mit oralen Eisenpräparaten	Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ab NYHA II konnte kein Nutzen bezüglich einer Supplementierung Behandlung mit oralen Eisenpräparaten	Bezüglich der Terminologie sollte zwischen einer Therapie für die parenterale und einer Supplementierung für die oral Administration unterschieden werden. Aufgrund der für das iv. Eisen bewiesenen bzw. für das oral Eisen nicht bewiesenen Wirksamkeit kann das orale Eisen mit Nahrungsergänzungspräparaten, welche auch Nahrungssupplemente genannt werden, verglichen werden.	teilweise berücksichtigen: Verwendung von „Supplementierung“ für jegliche Form der Eisenpräparate
79	8.9	8-16	94	Die orale Supplementierung von Eisen ist im Versorgungsalltag weit verbreitet. In einer systematischen Recherche wurde ein RCT (n = 225) identifiziert, das eine Hochdosis-Therapie mit oralem Eisenpolysaccharid speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchte. Die Behandlung erbrachte im Vergleich zu Placebo keine Effekte (auch Responder-Subanalyse) auf die Belastungsfähigkeit und allen anderen klinische Endpunkte; aufgrund der stark schwankenden Bioverfügbarkeit scheint	Die orale Supplementierung von Eisen ist im Versorgungsalltag weit verbreitet. In einer systematischen Recherche wurde ein RCT (n = 225) identifiziert, das eine Hochdosis-Therapie mit oralem Eisenpolysaccharid speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchte. Die Behandlung erbrachte im Vergleich zu Placebo keine Effekte (auch Responder-Subanalyse) auf die Belastungsfähigkeit und allen anderen klinische Endpunkte; aufgrund der stark schwankenden Bioverfügbarkeit scheint	Die IRONOUT-HF Studie zeigte auch in den anderen klinisch relevanten Endpunkten wie Sechs-Minuten-Gehtest und Lebensqualität (Lewis JAMA 2019). Auch die Subanalyse der Responder, definiert als Antwort auf orales Eisen als Serumferritin >300 ng/mL oder Serumferritin 100-300 ng/mL mit einer Transferrinsättigung von >20%, keine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (Ambrosy J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2019).	nicht berücksichtigen nicht empfehlungsändernd; Zusatzaspekte; keine Aufnahme nicht systematisch recherchierter Literatur

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				Vergleich zu Placebo keine Effekte auf die Belastungsfähigkeit und klinische Endpunkte; aufgrund der stark schwankenden Bioverfügbarkeit scheint auch der Eisenstoffwechsel nur in geringem Maße beeinflusst zu werden [494]. Orale Eisensupplementierung hat daher aus Sicht der Autoren keinen Stellenwert bei Patienten mit Herzinsuffizienz.	auch der Eisenstoffwechsel nur in geringem Maße beeinflusst zu werden [494, Ambrosy J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2019]. Orale Eisensupplementierung hat daher aus Sicht der Autoren keinen Stellenwert bei Patienten mit Herzinsuffizienz		
98	8.9	8-17	94	„Da es sich nach Ansicht der Leitliniengruppe jedoch vermutlich um einen Klasseneffekt handelt und weil der Nutzen für anämische und nicht-anämische Patienten bislang nicht getrennt darstellbar ist, umfasst die Empfehlung bewusst alle i. v. Präparate und alle Patienten mit HFrEF und Eisenmangel.“	Da empfehlen wir etwas auf der Basis einer Vermutung, was für Leitlinien ganz und gar unüblich ist. Ich denke, da müssen wir eine andere Formulierung finden. Ehrlich gesagt vermute ich sogar, dass die Galenik eine große Rolle spielen wird.		teilweise berücksichtigen; siehe Kommentar Nr. 82
99	8.9	8-17	94		Statement 8-17: Die Definition des Eisenmangels ist inkorrekt. Statt Fe (Eisen) muss es hier jeweils heißen: Ferritin		berücksichtigen, redaktionell
10 1	8.9	8-17	94	i.v. Eisen	Ergänzung Effekte auf PRO	Im nächsten Absatz (Bezüglich einer i. v. Eisengabe...) wären die günstigen Effekte der Substitution mit Fe-Carboximaltose (FCM) auf PROs (wie KCCQ) zu ergänzen.	nicht berücksichtigen Im Hintergrundtext werden patientenberichtete Endpunkte genannt.
10 2	8.9	8-17	94	i.v. Eisen	kein Klasseneffekt	Wesentlich ist, dass fast alle bisherigen wissenschaftlichen Ergebnisse mit FCM gewonnen wurden, auf wagen	teilweise berücksichtigen; siehe Kommentar Nr. 82

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>Verdacht hin kann man keinesfalls von einem Klasseneffekt sprechen. Es gibt keinerlei Forschung dazu, ob die Effekte von FCM und die Verträglichkeit von Dosierungen bis zu 1 g in einer Gabe mit anderen Substanzen auch zu erzielen wären. Es gibt aber Forschung dazu, dass die Galenik des Zucker-Eisen-Moleküls, die Konzentration der Lösung und die Applikationsgeschwindigkeit für die Verträglichkeit entscheidend sind. Insofern ist unumgänglich, darzustellen mit welcher Substanz welche Effekte erzielt wurden. Es könnte Patienten gefährden, wenn basierend auf der NVL andere Produkte als FCM in so hohen Dosierungen eingesetzt würden, wie sie für FCM erprobt wurden.</p>	
10 3	8.9	8-17	94	i.v. Eisen	<p>Indikation nur im Einzelfall</p> <p>Screening auf Fe-Mangel</p> <p>Definition funktioneller/absoluter Eisenmangel</p> <p>Folgen des Eisenmangels</p>	<p>Der letzte Absatz (...Indikation nur im Einzelfall...) ist insofern für den NVL-Anwender wenig hilfreich, als Kardinalsymptome der symptomatischen Herzinsuffizienz so gut wie immer Müdigkeit und Energielosigkeit sind. Wie hier graduieren?</p> <p>Es wäre sinnvoll, das Screenen auf Fe-Mangel unter die obligaten Untersuchungen bei der Herzinsuffizienzdiagnostik aufzunehmen.</p> <p>Beim Fe-Mangel könnte noch zwischen dem funktionellen und dem absoluten unterschieden und es könnten diese Definitionen noch korrekt wiedergegeben werden.</p> <p>Im Hinblick auf die Lebensqualitätsverbesserung und die in vielen Studien gezeigte Tatsache, dass Fe-Mangel mehr als Anämie die maximale Sauerstoffaufnahme und Atemeffizienz beeinträchtigt, wären entsprechende klinische Ergebnisse hier zu zitieren ebenso wie experimentelle, die insgesamt die negativen Effekte des Fe-Mangels auf den Energiestoffwechsel gut belegen (e.g. Jankowska EA et al. J Cardiac Fail 2011;17:899-906, Hoes MF, et al. Eur J Heart Fail 2018; 20:910-19).</p>	<p>nicht berücksichtigen (Screening)</p> <p>Screening: Ferritin/TSAT sind in Tabelle 9 (Weiterführende Diagnostik) enthalten; eine Aufnahme in Tabelle 8 (Laborparameter bei V.a. HI) war diskutiert und verworfen worden; zudem Nennung in Kapitel 4.5 Kausale Therapie</p> <p>nicht berücksichtigen: weitere Ergänzungen im Hintergrundtext</p> <p>funktioneller Eisenmangel ist durch Einbezug von TSAT in Definition und Empfehlung berücksichtigt; keine weiteren Ergänzungen (Hintergrundtext sollen im Wesentlichen empfehlungsbegründend sein, „Lehrbuchcharakter“ soll weitgehend vermieden werden)</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
104	8.9	8-17	94	i.v. Eisen	Empfehlungsstärke erhöhen kein Klasseneffekt	Hinsichtlich der Empfehlungsstärke einer Fe-Substitution sollte im wohlverstandenen Patienteninteresse a) nicht hinter die ESC Leitlinie 2016 zurückgegangen werden, und b) nur die Substanz (FCM) empfohlen werden, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit mit dieser Indikation auch evidenzbasiert ist	nicht berücksichtigen (Empfehlungsstärke erhöhen) wurde von der Gruppe diskutiert und konsentiert; keine neue Evidenz; Leitlinien: SIGN, ESC, CSS „sollte“-Empfehlung, AHA 2017 „kann“; NICE 2018 keine Empfehlung, da Evidenz für harte Endpunkte nicht ausreichend Klasseneffekt: siehe Kommentar Nr. 78
59	8.9	8-17	94		Bitte (Fe) durch (Ferritin) ersetzen (2x in Zeile 2) , ansonsten Verwechslungsgefahr mit Eisen-Bestimmung		berücksichtigen, redaktionell
78	8.9	8-17	94	Eine i. v. Eisensupplementierung kann bei Patienten mit HFrEF und Eisenmangel (Fe < 100 mg/L bzw. Fe 100–299 mg/L + TSAT < 20%) erwogen werden.	Eine i. v. Eisentherapie supplementierung mit Eisencarboxymaltose kann bei Patienten mit HFrEF und Eisenmangel (Ferritin < 100 mg/L bzw. Ferritin 100–299 mg/L + TSAT < 20%) erwogen werden.	Da die überwiegend Mehrheit der Evidenz von Studien mit Eisencarboxymaltose stammt (~90%), keine direkt vergleichende Studien existieren und die verschiedenen i.v. Eisenpräparate bezüglich Ihrer Wirksamkeit und ihren Nebenwirkungsprofil unterschiedlich sind, sollte eine Generalisierung bzw. ein Klasseneffekt zur Therapie des Eisenmangels nicht empfohlen werden, sondern nur Eisencarboxymaltose erwähnt sein. Die Europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien, datierend aus 2016, erwähnen explizit ebenfalls nur Eisencarboxymaltose (Ponikowski Eur Heart J 2016). Siehe auch Punkt 6. Damit es keine Verwechslungen mit Serumeisen (Fe im Periodensystem) gibt, schlagen wir vor, dass in der Empfehlung/Statement 8-17 Fe als Ferritin auszuschreiben.	nicht berücksichtigen (Empfehlung von FCM anstelle i.v. Eisen allgemein); nur ESC empfiehlt konkret FCM, SIGN, CSS, AHA und NICE jeweils „i.v. iron“; die Leitliniengruppe verweist auf die starke personelle Verflechtung der ESC-Leitlinie mit der Forschung zu FCM berücksichtigen: Ferritin in Empfehlung ausschreiben
80	8.9I	8-17	94	Bezüglich einer i. v. Eisensupplementierung ergab eine systematische Recherche Hinweise, dass Surrogatendpunkte (Kör-	Bezüglich einer i. v. Eisentherapie supplementierung ergab eine systematische Recherche Hinweise, dass Surrogat klinische Endpunkte (SymptomeKörperfunktion-Selbstbewertung, Lebensqualität, Leistungsvermögen Sechs- Minuten-Gehtest	Endpunkte wie Körperfunktion-Selbstbewertung und Sechs-Minuten Gehtest sind keine Surrogatendpunkte, sondern klinische Endpunkte, welche in den Europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien als relevant betrachtet wurden (Ponikowski Eur Heart J 2016). Um zwischen den genann-	berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				perfunktion- Selbstbewertung, Sechs- Minuten-Gehtest u. a.) verbessert werden können. Klinische Endpunkte wie Dekompensationen, Krankenhausbehandlungen oder Mortalität waren nicht primäre Endpunkte der Studien. In Metaanalysen ergaben sich im Vergleich zu Placebo Vorteile hinsichtlich der Rate an Krankenhauseinweisungen (ARR 10,4%; OR 0,28; 95% KI 0,16- 0,49; p < 0,001 [495]); die Event-Anzahl ist jedoch insgesamt zu klein und die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um eine ausreichende Aussagekraft für diesen Endpunkt zu erreichen [495– 498].	u. a.) verbessert werden können. Klinische Harte Endpunkte wie Dekompensationen, Krankenhausbehandlungen oder Mortalität waren nicht primäre Endpunkte der Studien. In Metaanalysen ergaben sich im Vergleich zu Placebo Vorteile hinsichtlich der Rate an Krankenhauseinweisungen (ARR 10,4%; OR 0,28; 95% KI 0,16- 0,49; p < 0,001 [495]); die Event- Anzahl ist jedoch insgesamt zu klein und die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um eine ausreichende Aussagekraft für diesen Endpunkt zu erreichen [495– 498]. Studien mit diesen Endpunkten werden momentan durchgeführt (Biggar Dtsch Med Wochenschr 2019, Adlbrecht ESC Heart Failure 2019).	ten Surrogatendpunkten und der Mortalität und Hospitalisierung zu unterscheiden, schlagen wir vor den Term „hart“ voranzustellen. Zurzeit werden mehrere große, sogenannte harte Endpunktstudien durchgeführt. In der AF-FIRM-AHF (NCT02937454), die FAIR-HF2 (NCT03036462), HEART-FID (NCT03037931) wird Eisencarboxymaltose und in der IRONMAN (NCT02642562) Eisensiomaltoside verwendet (Biggar Dtsch Med Wochenschr 2019, Adlbrecht ESC Heart Failure 2019). Bezüglich Therapie/Supplementierung siehe auch Punkt 2/3.	
81	8.9	8-17	94	Die Studien zu i. v. Eisen schlossen sowohl anämische als auch nicht-anämische Patienten mit ausschließlich HFrEF ein und untersuchten verschiedene Wirkstoffe, wobei die meiste Evidenz für Patienten mit Anämie und für Eisencarboxymaltose orliegt [499–501]. Da es sich nach Ansicht der Leitliniengruppe jedoch vermutlich um einen Klasseneffekt handelt und weil der Nutzen für anämische und	Die Studien zu i. v. Eisen bei Patienten mit Herzinsuffizienz schlossen sowohl anämische als auch nicht-anämische Patienten mit ausschließlich HFrEF ein und untersuchten verschiedene Wirkstoffe, wobei die meiste Evidenz für Patienten mit Anämie und für Eisencarboxymaltose (~90%) vorliegt [499–501]. Da es sich nach Ansicht der Leitliniengruppe jedoch vermutlich um einen Klasseneffekt handelt und weil der Nutzen für anämische und nicht-anämische Patienten bislang nicht getrennt darstellbar ist, umfasst die Empfehlung bewusst alle i. v. Präparate und alle Patienten mit HFrEF und Eisenmangel. Da	Die Aussage, dass es sich bei der Wirksamkeit um einen Klasseneffekt handelt, ist wissenschaftlich und formal juristisch nicht statthaft und sollte dementsprechend umformuliert werden: „Da die Evidenz fast ausschließlich mit Eisencarboxymaltose vorliegt, keine direkten Vergleichsstudien existieren und die verschiedenen i.v. Eisenpräparate bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterschiedlich Profile zeigen (Martin-Malo ESC Heart Failure 2019), umfasst unsere Empfehlung nur Eisencarboxymaltose, wie die aktuellen Europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien 2016 ebenfalls empfehlen (Ponikowski Eur Heart J 2016)“. Es wird anerkannt, dass die verschiedenen i.v. Eisenpräparate unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben und deshalb deren Wahl abhängig vom Patientenprofil ist. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile sind sogar in der-	teilweise berücksichtigen; siehe Kommentar Nr. 78 siehe Kommentar Nr. 78

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				nicht-anämische Patienten bislang nicht getrennt darstellbar ist, umfasst die Empfehlung bewusst alle i. v. Präparate und alle Patienten mit HFrEF und Eisenmangel. Unklar ist bislang, welches Dosierungsschema am günstigsten ist (unverdünnt als Bolus, wiederholt niedrigdosiert, Häufigkeit der Wiederholungsinfusionen) und welche Effekte eine i. v. Eisensupplementierung bei Patienten mit HFpEF hat.	die Evidenz fast ausschließlich mit Eisencarboxymaltose vorliegt, keine direkten Vergleichsstudien existieren und die verschieden i.v. Eisenpräparate bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterschiedlich Profile zeigen (Martin-Malo ESC Heart Failure 2019), umfasst unsere Empfehlung nur Eisencarboxymaltose, entsprechend der aktuellen Europäischen Herzinsuffizienz- Leitlinien 2016 (Ponikowski Eur Heart J 2016,). Unklar ist bislang, welches Dosierungsschema am günstigsten ist (unverdünnt als Bolus, wiederholt niedrigdosiert, Häufigkeit der Wiederholungsinfusionen) und welche Effekte eine i. v. Eisentherapie supplementierung bei Patienten mit HFpEF hat. Zurzeit läuft eine Studie in HFpEF, die FAIR-HFpEF (NCT03074591) mit Eisencarboxymaltose (Adlbrecht ESC Heart Failure 2019).	selben Substanzklasse zwischen Original- und Nachahmungspräparat, Eisensucrose und die sogenannten Eisensucrosesimilar, ersichtlich (Lee Curr Med Res Opin 2013). Ebenfalls zeigt sich bezüglich der Eisensucrose und Eisensucrossimilar eine unterschiedliche Wirksamkeit. Nach einem Switch vom Original- zum Nachahmungspräparat wurde festgestellt, dass in Hämodialysepatienten (Beobachtungsstudie) trotz einer höheren Dosierung des Eisensucrosesimilar nicht der gleiche Effekt erzielt werden konnte. Die Hämoglobin und die Eisenparameter (Ferritin/TSAT) waren deutlich erniedrigt verglichen mit dem Originalpräparat und führte dazu, dass eine höhere ESADosierung eingesetzt und damit höhere Kosten verursacht wurden (Pages Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2019, Rottembourg Nephrol Dial Transplant 2011). Ferner konnte in verschiedenen präklinischen Modellen aufgezeigt werden, dass sich die verschieden i.v. Eisenpräparate und Original- und Nachahmungspräparate bezüglich Eisenverteilung und Toxizität in den verschiedene Geweben (Herz, Leber und Niere) klar unterschiedlich verhalten (Toblli Nephrol Dial Transplant 2010, Toblli Arzneim Forsch Drug Res 2009, Toblli Drug Des Devel Ther 2017). Es sind bis heute keine vergleichende Head-to-Head Studien mit i.v Eisenpräparaten zu klinisch relevanten Ergebnissen vorhanden. Die wenigen vergleichenden Studien untersuchten Surrogatendpunkte wie Hämoglobin und Eisenparameter. Interessanterweise jedoch waren in diesen Studien signifikante Unterschiede in der Korrektur der Eisenparameter ersichtlich und dies bei gleicher Eisendosierung und gleichem Dosierungsschema. Bei Eisencarboxymaltose, verglichen mit Eisendextran und Eisensucrose stiegen die Eisenparameter schneller und höher an, was zu einer höheren Wirkungs-AUC-Kurve und möglicherweise zu einer verbesserten Wirkung führte (Wolf JMBR 2013, Arutyunov Poster at HFA 2009, Evenepoel Poster at ASN 2009). Die Annahme höhere Eisenparameter zeigen eine höhere Wirksamkeit wird unterstützt durch die beiden Studien FIND-CKD in chronisch nicht-dialyse pflichtigen Niereninsuffizienzpatienten und insbesondere der PIVOTAL Studie in Hämodialysepatienten. Beide Studien zielten daraufhin, dass in den Versuchsgruppen eine Gruppe	

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>auf hohe und in den anderen auf niedrige Eisenparameter titriert wurde. In beiden Studien war der primäre Endpunkt signifikant besser in der Gruppe mit höheren Eisenparameter. In der PIVOTAL Studie zeigte sich eine Verbesserung im kombinierten Endpunkt nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Hirnschlag, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Tod (Macdougall Nephrol Dial Transplant 2014, Macdougall N Engl J Med 2018). Ferner wird der Aspekt der höheren Eisenparameter gleich bessere Wirksamkeit unterstützt durch die IRONOUT-HF Studie (siehe auch Punkt 4), die beiden doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Eisencarboxymaltose- Studien, FAIR-HF und CONFRIM-HF, sowie die EFFECT-HF Studie vs. SoC und eine Meta-Analyse (Anker N Engl J Med 2009, Ponikowski, Eur Heart J 2014, van Veldhuisen Circulation 2017, Anker Eur J Heart Fail 2017). Folglich haben die verschiedenen i.v. Eisenpräparate auch ein unterschiedliches Wirksamkeitsprofil, welche in den Surrogatendpunkten Eisenparameter klar ersichtlich ist und zum Unterschied in klinischen relevanten Endpunkten führen kann.</p> <p>Der Grund der unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile liegt darin, dass die verschiedenen Eisenpräparate unterschiedliche polynukleäre Eisen(III)-oxyhydroxid /oxid Kerne besitzen, welche mit den präparatspezifischen Kohlenhydrathüllen stabilisiert werden und durch die unterschiedlichen physiko-chemischen Eigenschaften (molekulare Gewichtsverteilung, Komplexstabilität, labilem Eisengehalt etc.) beeinflusst werden. Dadurch wird der Stoffwechsel des Eisenkomplexes reguliert, welches die pharmakokinetischen/- dynamischen Profile und Interaktionen mit dem angeborenen Immunsystem beeinflusst. Des Weiteren spielt das Produktionsverfahren der Eisenpräparate eine entscheidende Rolle. Folglich, gehören die verschiedenen i.v. Eisenpräparate zu der neuen Klasse der „Non-Biological Complex Drugs“, für welche die regulatorischen Behörden (EMA/FDA) anerkennen, dass zusätzliche, detaillierte Charakterisierungen mit anderen Methoden nötig sind (Martin-Malo ESC Heart Failure 2019).</p> <p>Aus all diesen Gründen wurde in den Europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien die Empfehlung von i.v Eisen in 2012 zu Eisencarboxymaltose abgeändert für die Behandlung</p>	

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>des Eisenmangels in HFrEF Patienten, um Symptome, Lebensqualität und Leistungsvermögen zu verbessern (McMurray Eur Heart J 2012, Ponikowski Eur Heart J 2016).</p> <p>Folglich sollte aus den vorhanden klinischen und präklinischen Daten der verschiedenen i.v. Eisenpräparaten und dem Mangel an vergleichenden Head-to-Head Studien mit klinisch relevanten Ergebnissen (Symptome, Lebensqualität, Leistungsverbesserung, Hospitalisierung, Mortalität etc.), eine therapeutisch Äquivalenz, insbesondere bei Herzinsuffizienzpatienten (für die fast ausschließlich Evidenz für Eisencarboxymaltose (~90%) vorliegt), nicht angenommen werden. Dieser Aspekt wird dadurch unterstützt, dass mit unterschiedlichen Eisenpräparaten aber gleicher Eisendosierung und gleichem Dosierungsschema, unterschiedlich hohe Eisenparameter und möglicherweise verbesserte klinisch relevante Endpunkte erreicht werden können. Eine Extrapolation der Evidenz mit Eisencarboxymaltose und Substitution, speziell in der Hochrisikopopulation mit Herzinsuffizienz, mit anderen i.v. Eisenpräparaten kann dementsprechend nicht empfohlen werden (Martin-Malo ESC Heart Failure 2019). Diese Empfehlung ist im Einklang mit der aktuellen Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, in welcher aufgrund der molekularen Komplexität von einer Substitution von „Non-Biological Complex Drugs“ abgeraten wird (Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. Leitlinie Gute Substitutionspraxis; Stand 24.02.2014).</p> <p>Bezüglich Nebenwirkungsprofil siehe auch Punkt 7.</p>	
82	8.9	8-17	94	Für die Wahl des Wirkstoffes spielen mögliche Nebenwirkungen (z. B. Hypophosphatämien) eine wichtige Rolle. In der identifizierten Literatur gab es keine Hinweise auf schwere allergische Reaktionen infolge von i. v. Eisensupplementierung. Ein	Für die Wahl des Wirkstoffes spielen mögliche Nebenwirkungen (z. B. Hypersensitivitätsreaktionen, Hypophosphatämien) eine wichtige Rolle. In der identifizierten Literatur gab es keine Hinweise auf schwere allergische Reaktionen infolge von i. v. Eisentherapie supplementierung. Ein Rote-Hand-Brief warnt jedoch vor schweren Überempfindlichkeitsreaktionen mit teils	Es liegen keine Daten von direkt vergleichenden Head-to-Head Studien von unterschiedlichen i.v. Eisenpräparaten mit einer genügender Stichprobengröße vor, nur Daten aus Beobachtungsstudien, um Hypersensitivitätsreaktionen der verschiedenen i.v. Eisenpräparate zu beurteilen. Diese Studien deuten darauf hin, dass es zwischen den verschiedenen i.v. Eisenpräparaten ein Unterschied zwischen dem Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen und deren Schweregrad gibt. Der Unterschied zeigt sich vor al-	teilweise berücksichtigen: Recherche nach Pharmakovigilanzdaten; Ergänzung im Hintergrundtext; Hypophosphatämie: nicht berücksichtigen

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<p>Rote-Hand-Brief warnt jedoch vor schweren Überempfindlichkeitsreaktionen mit teils tödlichem Ausgang und bewertet das Nutzen-Risiko- Verhältnis von i. v. Eisen nur unter Beachtung besonderer Sicherheitshinweise als positiv: Unter anderem sollen in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen geschulte Fachkräfte sowie eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unverzüglich verfügbar sein. Außerdem sollen die Patienten während und bis mindestens 30 Minuten nach jeder Applikation überwacht werden [502].</p>	<p>tödlichem Ausgang und bewertet das Nutzen-Risiko- Verhältnis von i. v. Eisen nur unter Beachtung besonderer Sicherheitshinweise als positiv: Unter anderem sollen in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen geschulte Fachkräfte sowie eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unverzüglich verfügbar sein. Außerdem sollen die Patienten während und bis mindestens 30 Minuten nach jeder Applikation überwacht werden [502]. Es gibt Hinweise, dass Hypersensitivitätsreaktionen bei verschiedenen i.v. Eisenpräparaten mit unterschiedlicher Häufigkeit und Schweregraden auftreten (Mulder Br J Clin Pharmacol 2018, Ehlken Drug Saf 2018, Bailie Nephrol Dial Transplant 2005). Als weitere beschriebene Nebenwirkung kann eine Hypophosphatämie bei verschiedenen i.v. Eisenpräparaten in unterschiedlicher Frequenz auftreten, die aber in fast ausschließlich allen Fällen asymptomatisch und transient verläuft und sich in wenigen Tagen/Wochen wieder normalisiert (Schouten Clin Endocrin Metabolism 2009, Wolf J Bone Miner Res 2013, Shimizu Bone 2009, Detlie Aliment Pharmacol Ther 2019, Auerbach Am J Hematol 2019). In Herzinsuffizienzpatienten die mit i.v. Eisenpräparaten behandelt wurden, wurde jedoch bislang keine Hypophosphatämie beschrieben (Anker N Engl J Med 2009, Ponikowski Eur Heart J 2014, van Veldhuisen Circulation 2017, Toblli J Am Coll Cardiol 2007, Okonko J Am Coll Cardiol 2008).</p>	<p>lem zwischen den dextranbasierten/haltigen (Eisendextran, Eisenisomaltoside) und nichtdextran (Eisensucrose, Eisengluconat, Eisencarboxymaltose) i.v. Präparaten. Für letztere liegt eine niedrigere Frequenz mit mildem Schweregrad an Hypersensitivitätsreaktionen vor (Bailie Nephrol Dial Transplant 2005, Ehlken Drug Saf 2018, Mulder Br J Clin Pharmacol 2018).</p> <p>Bezüglich Therapie/Supplementierung siehe auch Punkt 2/3. Die Hypophosphatämie tritt bei allen i.v. Eisenpräparaten mit unterschiedlicher Frequenz auf. Dabei handelt es sich in den allermeisten Fällen um einen erniedrigten Laborwert mit asymptomatischem und transienten Verlauf ohne klinische Relevanz, der sich innerhalb von wenigen Tagen/Wochen ohne Therapie wieder normalisiert (Wolf J Bone Miner Res 2013). In Studien konnte bisher auch keine Assoziation von tiefen Phosphatwerten und klinischen Symptomen beschrieben werden.</p> <p>(Schouten Clin Endocrin Metabolism 2009, Wolf J Bone Miner Res 2013, Shimizu Bone 2009, Detlie Aliment Pharmacol Ther 2019, Auerbach Am J Hematol 2019). Einzelne Fallberichte mit Eisencarboxymaltose suggerieren einen Zusammenhang, der jedoch bei genaueren Analyse nicht abschließend kausal bewiesen werden kann. In diesen Einzelfälle fehlen entweder wichtig Informationen wie Phosphatwerte vor Eisengabe, oder es bestehen begleitende Erkrankungen wie unter anderem chronischentzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) mit Vitamin D-Mangel. Andere Patienten wurden mit repetitiv hohen Eisengaben behandelt (z. B. 27g über 3 Jahre mit 11g innerhalb von 4 Monaten), welche wahrscheinlich nicht immer mit bester ärztlicher Sorgfaltspflicht erklärt werden kann (Blazevic Neth J Med 2014 Schaefer Gastroenterology 2017). Diese Extremfälle sollten sicherlich auch im Kontext von den über 9 Millionen Patientenjahre Erfahrung und dem insgesamt positive Benefit/Risiko-Profil gesetzt werden (Vifor Pharma Halbjahresbericht 2018). In Herzinsuffizienzpatienten die mit i.v. Eisenpräparaten behandelt wurden, wurde jedoch bislang keine Hypophosphatämie beschrieben (Anker N Engl J Med 2009, Ponikowski Eur Heart J 2014, van Veldhuisen Circulation 2017,</p>	<p>widersprüchliche Literatur (Stöhr et al. J Am Coll Cardiol. 2018 May 15;71(19):2270-2271. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.448.)</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						Tobli J Am Coll Cardiol 2007, Okonko J Am Coll Cardiol 2008).	
83	8.9	8-17	94	Vor dem Hintergrund der fehlenden Belege für die Effektivität bezüglich harter Endpunkte und dem hohen höheren Aufwand sowohl für die ambulanten Versorger als auch für die Patienten selbst sehen die Autoren eine Indikation für die i. v. Eisensupplementierung nur im Einzelfall. Ein beispielhaftes Szenario für einen Therapieversuch ist ein Patient, der sich erschöpft und müde fühlt und alltägliche Wege nicht mehr schafft, ohne dass die Herzfunktion sich deutlich verschlechtert hat oder andere Ursachen vorliegen und bei dem ein Eisenmangel nachgewiesen wurde.		Der Begriff „Aufwand“ könnte möglicherweise falsch verstanden werden: es sollte unterscheiden werden zwischen operationellem und administrativem Aufwand und dem Kostenaufwand für den Versorger (Arzt, Krankenhaus etc.), das Gesundheitssystem und den Patienten. Besonders für den Patienten stellt eine höherdosierte i.v. Eisengabe, z. B. mit Eisencarboxymaltose, einen deutlich geringeren Aufwand dar (Einmalgabe mit hochdosierbaren i.v. Eisenpräparaten versus Mehrfachgabe mit niedrigdosierbaren i.v. Eisenpräparaten versus täglich mehrmalige orale Eisenpräparate). Bezüglich Therapieversuch mit Eisencarboxymaltose siehe auch Punkt 6 und 7.	nicht berücksichtigen Aufwand bezieht sich patientenseitig auf „treatment burden“, d. h. Praxis aufsuchen und längere Praxisaufenthalt (inkl. Nachbeobachtung)
18	9.2.2		106		Es fehlt die apparative Ultrafiltration/Hämodialyse/Hämofiltration/Peritonealdialyse mit den verschiedenen Methoden	https://leitlinien.dgk.org/files/2014_Empfehlung_Ultrafiltrationsverfahren_Kardioresnales_Syndrom_o.-Werbung.pdf https://de.wikipedia.org/wiki/Kardioresnales_Syndrom	nicht berücksichtigen Diese Themen werden in der NVL nicht adressiert, weil sie zu fachspezifisch sind und nicht nur Patienten mit Herzinsuffizienz betreffen. Es liegen nach Wissen der Leitliniengruppe keine qualitativ hochwertigen fachspezifischen Leitlinien vor, auf die verwiesen werden könnte.

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
							siehe auch Kommentar Nr. 20
20	9.2.2		106		<p>bei der 2. Auflage der NVL Herzinsuffizienz hatten Sie die Diuretika weitestgehend unter den Tisch fallen lassen, ich hatte das seinerzeit kommentiert – und das ist wirklich besser dargestellt in dieser Neuauflage.</p> <p>Aber auch damals schon hatte ich als Nephrologe darauf hingewiesen, dass die apparative Ultrafiltration (und weitere extra- und intrakorporale Verfahren des Volumenentzugs) nicht abgehandelt wurden. Diese Mal gibt es Kapitel über Herzunterstützungssysteme/Kunstherz, Herztransplantation, Ventrikelrekonstruktion und über Andere Geräte</p> <p>Aus diesem letzten Absatz zitiere ich mal: „Die Autoren schätzen jedoch die vorliegende Evidenz zur Baroreflex-Aktivierungstherapie (BAT) [440], Kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM) [441,442] und Vagalstimulation [443] als bislang nicht ausreichend ein, um spezifische Empfehlungen ableiten zu können.“ Na, immerhin werden da sehr sorgfältig irgendwelche neuen Methoden erwähnt.</p> <p>Aber von apparativer Ultrafiltration und den weiteren extra- und intrakorporalen Verfahren des Volumenentzugs ist immer noch nicht die Rede.</p> <p>Das sieht ein bisschen so aus wie bei Digitalis – jeder macht es, jeder sieht, dass es in manchen Situation sehr gut nutzt, über 200 Jahre lang studiert es keiner. Aber so lange wollen wir doch nicht warten, bis diese allseits üblichen Methoden dann endlich Einzug in die NVL Herzinsuffizienz</p>		<p>nicht berücksichtigen (Ultrafiltration); siehe auch Kommentar Nr. 18</p> <p>Herzchirurgische Verfahren und Herzunterstützungssysteme sind historisch in der NVL Herzinsuffizienz enthalten, jedoch konzentrieren sich die Empfehlungen (im Gegensatz zu spezifisch kardiologischen Leitlinien) im Wesentlichen auf Versorgungsaspekte (einige wenige Ausnahmen ausgenommen). Die Rationale, diverse neuere Verfahren aufzuzählen, liegt in der Betonung, dass es sich dabei (noch) nicht um evidenzbasierte Therapien handelt.</p> <p>Hochwertige und aktuelle Leitlinien zu Verfahren des Volumenentzugs sind aus Sicht der Leitliniengruppe wünschenswert, werden jedoch weder von der NVL Herzinsuffizienz, noch von anderen NVL thematisch abgedeckt.</p> <p>berücksichtigen: Pseudohyperkaliämie; siehe Kommentar Nr. 17</p>

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
					halten, oder ☺ ?!? Man möchte die NVL Herzinsuffizienz doch ernst nehmen können! Ich erspare mir an dieser Stelle einen Kommentar zu meiner Anregung, den Hinweis auf die Pseudohyperkaliämie in die Leitlinie aufzunehmen – ich habe unzählige Fälle von Fehlbestimmungen mit entsprechend fehlerhaften Konsequenzen erlebt (einmal ganz abgesehen davon, dass die Mehrzahl der niedergelassenen Kardiologen bei GKV-Patienten gar keine Labordiagnostik durchführt, geschweige denn eine Sofortbestimmung des Kaliums vorhält)!		
92	9.3		108	9-17 „Neben der Rekompensation des Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollte die stationäre Aufnahme genutzt werden, • um zu prüfen, ob die medikamentöse und nicht-medikamentöse Dauertherapie leitliniengerecht erfolgt und sie ggf. anzupassen; „	9-17 „Neben der Rekompensation des Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sollte die stationäre Aufnahme genutzt werden, • um zu prüfen, ob die medikamentöse und nicht-medikamentöse Dauertherapie leitliniengerecht erfolgt und sie ggf. anzupassen; ob anstelle von initial verordneter ACE-Hemmer/ARB Therapie eine ARNI Therapie gestartet wird, soll laut aktuellsten ESC Empfehlungen 2019 abgewogen werden“	Neue Studienergebnisse bzw. ESC Empfehlung 2019 1) PIONEER-HF Studie (siehe oben) 2) ESC Experten Empfehlung 2019 Seferovic et al 2019 3) TRANSITION-HF Studie Literaturreferenzen: siehe oben	nicht berücksichtigen thematisch in diesem Kapitel nicht passend; vgl. Kapitel Sacubitril/Valsartan
93	10.1		111	Der möglichst zeitnahe Übergang zu einer (ambulanten oder stationären) Anschlussrehabilitation ist nach Einschätzung der Autoren wichtig, um eine kontinuierliche Betreuung der Patienten zu gewährleisten und die im Kranken-	Der möglichst zeitnahe Übergang zu einer (ambulanten oder stationären) Anschlussrehabilitation ist nach Einschätzung der Autoren wichtig, um eine kontinuierliche Betreuung der Patienten zu gewährleisten und die im Krankenhaus begonnenen Maßnahmen zu festigen und fortzuführen. Vor allem die im Krankenhaus begonnene prognoseverbessernde Therapie (RAASi bzw. ARNI) soll bezüglich Hochtitration in	Bei Krankenhausentlassung nach akute Dekompensation und zeitnahe Reha Aufnahme, sollte eine evtl. nicht vollendete Hochtitration von prognoseverbessernde HF Therapien nicht während der Reha für 3 Wochen aufgehoben werden.	nicht berücksichtigen thematisch in diesem Kapitel nicht passend; vgl. Kapitel Sacubitril/Valsartan

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				haus begonnenen Maßnahmen zu festigen und fortzuführen.	enger Absprache mit Kardiologe und Hausarzt überprüft werden		
15	10.3	10-6	112	Zum Abschluss der Rehabilitationsmaßnahme sollen den Patienten Maßnahmen der strukturierten Versorgung empfohlen und bei Bedarf vermittelt werden	Zum Abschluss der Rehabilitationsmaßnahme müssen den Patienten Maßnahmen der strukturierten Versorgung empfohlen und bei Bedarf vermittelt werden		nicht berücksichtigen entspricht nicht Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen
16	12		118	Entscheidend ist dabei die aktive Rückmeldung des Hausarztes...	Das Kapitel 12 Versorgungskoordination stellt aus meiner Sicht als Hausärztin das entscheidende Kapitel dar, um überhaupt Erfolg bei einer Verbesserung der Betreuung dieses erfahrungsgemäß sehr schwierigen Patientengutes zu haben. Idealerweise beginnt bereits am ersten Tag des Akutaufenthaltes in der Klinik die Arbeit des dortigen Sozialdienstes mit den Angehörigen (sollte es keine geben ist hier auch schon Gelegenheit mit dem Patienten zeitnah über die zukünftige Versorgung zu sprechen) und die Vermittlung eines Rehaplatzes unmittelbar (ohne tage – bis wochenlanges Warten auf einen Platz) nach dem Akutaufenthalt. Die Rehapphase muss dann dazu genutzt werden – dort ist Zeit – den Patienten und/oder die Angehörigen – zu schulen, die individuellen Prognosefaktoren und Möglichkeiten auszuloten und bereits die ambulante Weiterbetreuung zu bahnen – gerne auch schon mit Kontaktaufnahme zum Hausarzt mit Übermittlung der wesentlichen Daten. Nur durch enge Verzahnung und Nutzen der stationären Möglichkeiten und der zeitnahen Bahnung der ambulanten Betreuung wird ein Ping-Pong des Patienten dauerhaft vermieden.		nicht berücksichtigen Im HGT zu Empfehlung 12-12 wird die mangelnde Versorgungspraxis angesprochen: „Allerdings besteht aus Sicht der Autoren dennoch weiterhin ein Versorgungsproblem, weil die im Rahmenvertrag Entlassmanagement umschriebenen Leistungen in der Praxis noch nicht ausreichend umgesetzt werden ...“

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
					Realität sieht derzeit so aus: Pat. Dekompensiert, kommt mit NA ins Krankenhaus, wird einigermaßen stabilisiert, am Freitag Nachmittag entlassen (ohne Medikation natürlich), kommt (oder überlasteter Angehöriger) am Montag Früh in die überlaufende Sprechstunde und dann soll alles ganz schnell gehen – schlichtweg ist hier der Hausarzt komplett überfordert.		
94	12.1.1	12-5	119	12-5 Insbesondere bei folgenden Konstellationen sollen Hausarzt und Kardiologe Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auch außerhalb der Kontrolluntersuchungen in Kooperation behandeln:.....	12-5 Insbesondere bei folgenden Konstellationen sollen Hausarzt und Kardiologe Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auch außerhalb der Kontrolluntersuchungen in Kooperation behandeln:..... Vor allem die im Krankenhaus begonnene prognoseverbessernde Therapie (RAASi bzw. ARNI) soll bezüglich Hochtitration in enger Absprache mit Kardiologen überprüft werden	Siehe bitte Kommentarpunkt 7	nicht berücksichtigen thematisch in diesem Kapitel nicht passend; vgl. Kapitel Sacubitril/Valsartan
67	12.3.3		128	Aussagen zur Überlegenheit bestimmter Technologien gegenüber anderen lassen sich derzeit noch nicht mit Bestimmtheit treffen; jedoch scheint Telemonitoring, das keine Eigeninitiative des Patienten erfordert (wie z. B. Aufrufen von Internetseiten, Eingabe von Werten o. Ä.), die besseren Effekte zu erbringen [580].	Die Studienlage zeigt, dass Telemonitoring-Systeme mit einer regelmäßigen (täglichen) automatisierten Übertragung relevanter Patientendaten und definierten Alarmen in der datenauswertenden Stelle bei Grenzwertüberschreitungen anderen Telemonitoring-Systemen überlegen sind. Entscheidend für den Nutzen des Telemonitorings ist ebenfalls, dass auf spezifische medizinische Befunde ein strukturiertes Behandlungsregime folgt (Intervention).	<p>1) Auf Grundlage der breit gefächerten Studienlage stellen die relevanten medizinische Fachgesellschaften (DGK, ESC) in Stellungnahmen und Leitlinien jüngst vermehrt fest, dass der Nutzen des kardialen Telemonitorings stark von dem Aufbau des jeweiligen Telemonitoring-Systems und dem strukturierten (ärztlichen) Handelns abhängt.</p> <p>2) Automatisierte Übertragungswege der relevanten Patientendaten sind hierbei weniger stör anfällig als patienten-gesteuerte Übertragungswege.</p> <p>3) Studien, die an die reine Datenübertragung mittels Telemonitoring kein strukturiertes Behandlungsregime anschließen, zeigen einen wesentlich geringeren Patientennutzen oder gar keinen Effekt auf. Ein strukturiertes Behandlungsregime ist daher essenziell.</p> <p>Literaturangaben: § Husser, D., Christoph Geller, J., Taborsky, M., Schomburg, R., Bode, F., Nielsen, J. C., ... & Lewalter, T. (2018). Remote monitoring and clinical outcomes: details on information flow and workflow in the IN-TIME study. European</p>	berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes, 5(2), 136-144.	
65	12.3.3		128	Telemedizinische Interventionen reichen heute von der händischen Eingabe und Versendung von Vitaldaten durch den Patienten per Telefon oder Internet über telemetrische Geräte mit automatischer drahtloser Übertragung von Körpergewicht oder Blutdruckwerten bis hin zu implantierbaren Geräten, die stetig Vitaldaten messen und bei Überschreiten von Grenzwerten automatisch einen Alarm im angeschlossenen Netzwerk auslösen.	Telemedizinische Interventionen reichen heute von der händischen Eingabe und Versendung von Vitaldaten durch den Patienten per Telefon oder Internet über telemetrische Geräte mit automatischer drahtloser Übertragung von Körpergewicht oder Blutdruckwerten bis hin zu implantierbaren Geräten, die täglich Vitaldaten messen und bei Über- und Unterschreiten von Grenzwerten automatisch einen Alarm im angeschlossenen Netzwerk auslösen. Weiterhin ermöglicht das Telemonitoring Patienten mit einem aktiven kardialen Implantat (ICD, Herzschrittmacher oder Ereignisrekorder) die kontinuierliche Erfassung und Übertragung von klinisch relevanten Systeminformationen zu den implantierten Geräten. Dies ermöglicht dem Arzt eine zeitnahe Sichtung der Patientendaten und eine Entscheidung darüber, ob es einer Intervention bedarf oder nicht.	Die vorliegenden Studien zum kardialen Telemonitoring zeigen, dass Telemonitoring nur dann erfolgreich sein kann, wenn sich im Anschluss an die reine (tägliche) Datenübertragung ein ärztliches Behandlungsregime anschließt. Dies schließt die Datenanalyse (Sichtung von Patientendaten) und strukturierte Interventionen ein. Bereits an dieser Stelle sollte daher darauf hingewiesen werden, dass nach der Datenübertragung ein ärztlich geleitetes Behandlungsregime folgen sollte. Literaturangaben: § Hindricks, G., Taborsky, M., Glikson, M., Heinrich, U., Schumacher, B., Katz, A., ... & Kautzner, J. (2014). Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. The Lancet, 384(9943), 583-590. § Husser, D., Christoph Geller, J., Taborsky, M., Schomburg, R., Bode, F., Nielsen, J. C., ... & Lewalter, T. (2018). Remote monitoring and clinical outcomes: details on information flow and workflow in the IN-TIME study. European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes, 5(2), 136-144.	berücksichtigen, redaktionell
66	12.3.3		128	Eine Metaanalyse von Kotb et al. ergab signifikante Effekte bezüglich Gesamtmortalität (OR 0,52 (95% KI 0,37; 0,72)), Hospitalisierungen insgesamt (OR 0,70; 95% KI 0,51; 0,96) und Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen (OR 0,70 (95% KI 0,51; 0,98)) [578], und auch in einem aktuellen Cochrane-Review führte nicht-invasives Telemonitoring zu einer reduzierten	Für nicht-invasive Methoden stellt sich die Studienlage folgendermaßen dar: Eine Metaanalyse von Kotb et al. ergab signifikante Effekte bezüglich Gesamtmortalität [...] Effekt bezüglich Mortalität und Hospitalisierungsraten. Metaanalysen zum invasiven Telemonitoring zeigen, dass Telemonitoring-Systeme mit aktiven Implantaten, täglicher und multiparametrischer Datenübertragung und einem klar definierten Behandlungsregime in Bezug auf die Gesamtmortalität einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie haben (vgl. TRUECOIN). Die Analyse evaluiert Daten	Begründung: Aufgrund der komplexen Studienlage ist eine klare Differenzierung zwischen der Art des Telemonitorings (Implantate/ externe Sensorik), der Art der Datenübertragung (Automatisiert/ patientenseitig ausgelöst) und der Häufigkeit der Datenübertragung (Täglich/ Wöchentlich/ Datenabhängig) sinnvoll. Aufgrund der klaren Empfehlungen zum invasiven Telemonitoring unter den beschriebenen Bedingungen ist ein Hinweis auf die bestehenden Leitlinien-Empfehlungen der Fachgesellschaften sinnvoll. Literaturangaben:	berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<p>Gesamtmortalität (RR 0,80 (95% KI 0,68; 0,94); ARR 2,49%, NNT 41) und weniger Herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen (RR 0,71 (95% KI 0,60; 0,83); ARR 7,44%, NNT 14) [577]. Im systematischen Review von Flodgren et al. [579] zeigte sich nach drei Monaten hingegen lediglich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, aber kein Effekt bezüglich Mortalität und Hospitalisierungsraten.</p>	<p>aus drei randomisiert kontrollierten Studien (TRUST, ECOST, IN-TIME) und 2.405 eingeschlossenen Patienten. Die Studien zeigen, dass durch die Anwendung des kardialen Telemonitorings das allgemeine Sterblichkeitsrisiko und das kombinierte Risiko für Tod oder Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz statistisch signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß reduziert werden kann.</p> <p>Für das invasive kardiale Telemonitoring bestehen zudem bereits internationale und nationale Empfehlungen und Leitlinien von medizinischen Fachgesellschaften. Die Heart Rhythm Society (HRS) empfiehlt in ihrem Konsensus Papier 2015 allen CIED-Patienten, insbesondere denen mit ICD/CRT, den Einsatz von Telemonitoring (Klasse I (A)). Des Weiteren empfehlen die ESC Leitlinien seit 2013 Telemonitoring zur Früherkennung von klinischen und technischen Problemen (Klasse IIa (A)) einzusetzen.</p>	<p>§ Parthiban, N., Esterman, A., Mahajan, R., Twomey, D. J., Pathak, R. K., Lau, D. H., ... & Ganesan, A. N. (2015). Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>, 65(24), 2591-2600.</p> <p>§ Hindricks, G., Varma, N., Kacet, S., Lewalter, T., Søgaard, P., Guedon-Moreau, L., ... & Torp-Pedersen, C. (2017). Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). <i>European heart journal</i>, 38(22), 1749-1755.</p> <p>§ Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. <i>Heart Rhythm</i> 2015;12:e69-100. 10.1016/j.hrthm.2015.05.008</p> <p>§ Brignole M et al.: 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). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). <i>Heart Rhythm</i>, Vol 12, No 7, July 2015 <i>European Heart Journal</i> 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh150</p> <p>§ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <i>European Heart Journal</i> 2016. p. 2129–200. 10.1093/eurheartj/ehw128</p>	
68	12.3.3		128	<p>Für das invasive Telemonitoring von Patienten mit ICD bzw. ICD-CRT ergab sich in der IN-TIME-Studie ein signifikanter Vorteil (Packer-Score-Verschlechterung ARR 8%, NNT 12), wobei die Studie aufgrund der seltenen Nachsorgetermine in der</p>	<p>Für das invasive Telemonitoring von Patienten mit ICD bzw. ICD-CRT ergaben sich in der IN-TIME-Studie signifikante Vorteile: Reduktion der Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten (Packer-Score-Verschlechterung ARR 8%, NNT 12), Reduktion der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität >50%.</p>	<p>Begründung: Die IN-TIME Studie hat neben einer Verbesserung des Packer-Scores auch eine signifikante Verbesserung im Bereich der Mortalitätsdaten ergeben. Der in der aktuellen Fassung der NVL HI enthaltene Nebensatz („wobei die Studie aufgrund der seltenen Nachsorgetermine in der Kontrollgruppe kritisiert wird“), ist aus Sicht von Biotronik fachlich nicht gerechtfertigt. Die Häufigkeit der Nachsorge-Termine in der Kontrollgruppe der Studie wurden dem jeweils behandelnden Arzt überlassen</p>	berücksichtigen

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				Kontrollgruppe kritisiert wird.		<p>und richteten sich nach den geltenden Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften. Die genauen Daten hierzu sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Telemonitoring Gruppe: 3.13 Kontrollen pro Patientenjahr - Kontrollgruppe I Care: 2.84 Kontrollen pro Patientenjahr <p>Literaturangaben: § Hindricks, G., Taborsky, M., Glikson, M., Heinrich, U., Schumacher, B., Katz, A., ... & Kautzner, J. (2014). Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. The Lancet, 384(9943), 583-590.</p>	
69	12.3.3		128	Ein systematischer Review des IQWiG zum Nutzen von Telemonitoring mithilfe implantierbarer Aggregate erbrachte keine signifikanten Vorteile für Mortalität und Hospitalisierungen.		<p>Der hier angesprochene IQWiG-Abschlussbericht im Rahmen der Methodenbewertung zum Nutzen des kardialen Telemonitorings mithilfe implantierbarer Aggregate aus dem Jahr 2018 kam zu dem Schluss, dass der Nutzen der Methode „unklar“ sei. Das Institut zog zur Bewertung u.a. Telemonitoring-Studien heran, die keine Verknüpfung der Datenübertragung mit medizinischen Eingriffen vorsahen. Eine reine Datenübertragung, ohne ärztliche Intervention, hat selbstverständlich keinen Nutzen für den Patienten.</p> <p>Aufgrund dieser unklaren Fragestellung wurde das Methodenbewertungsverfahren inzwischen um das Telemonitoring mit externer Sensorik erweitert und klar definiert, dass nach der Datenübertragung ein Behandlungsregime folgen muss.</p> <p>Das IQWiG erstellt hierzu aktuell einen „Rapid Report“ (Veröffentlichung geplant für September 2019). Eine finale Bewertung durch den G-BA wird für Ende 2019 erwartet. Der IQWiG-Bericht, auf den die NVL HI derzeit abstellt, ist daher nicht mehr aktuell und wird in Kürze durch eine neue IQWiG-Analyse ersetzt.</p> <p>Literaturangaben: Slotwiner, D., Varma, N., Akar, J. G., Annas, G., Beardsall, M., Fogel, R. I., ... & McLean, R. C. (2015). HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm, 12(7), e69-e100.</p>	berücksichtigen

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz, https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n16-02-telemonitoring-mithilfe-von-aktiven-kardialen-implantierbaren-aggregaten-bei-ventrikulaeren-tachyarrhythmien-sowie-herzinsuffizienz.7436.html, Zugriff: 05.07.2019</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss: Konkretisierung des Auftrags des G-BA an das IQWiG, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5678/2019-03-28_IQWiG-Beauftragung_Telekardiologie_Konkretisierung.pdf, Zugriff: 25.07.2019</p>	
73	12.3.3		128	Ein systematischer Review des IQWiG zum Nutzen von Telemonitoring mithilfe implantierbarer Aggregate erbrachte keine signifikanten Vorteile für Mortalität und Hospitalisierungen.	<Streichung des Satzes>	<p>Das hier angesprochene Review wird derzeit durch eine neue Recherche des IQWiG ersetzt (Rapid Report, Methodenbewertungsverfahren: „datengestütztes, zeitnahes Management in Zusammenarbeit mit einem ärztlichen telemedizinischen Zentrum für Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz“). Der Auftrag an das IQWiG enthält nun klare Vorgaben zu u.a. Intervention, Datenanalyse und Zeitintervallen beim Telemonitoring, wodurch davon auszugehen ist, dass sich das Ergebnis des Reviews deutlich zu dem vorherigen IQWiG-Bericht unterscheiden wird.</p> <p>Zudem wurden im alten IQWiG-Bericht vorliegende randomisierte kontrollierte Studien (Abraham et al., CHAMPION) mit einem positiven Nutzen für das kardiale Telemonitoring nicht berücksichtigt.</p> <p>Literaturangaben: § Gemeinsamer Bundesausschuss (28.03.2019): Konkretisierung des Auftrags des G-BA an das IQWiG: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5678/2019-03-28_IQWiG-Beauftragung_Telekardiologie_Konkretisierung.pdf § Abraham, W. T. et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION</p>	berücksichtigen

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						randomised trial. The Lancet 2015, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0	
70	12.3.3		129	Für die Zukunft können solche Monitoringverfahren für die Betreuung von herzinsuffizienten Patienten in spezialisierten Zentren eine Rolle spielen.	Um vor dem Hintergrund einer steigenden Krankheits-Prävalenz und begrenzten Ressourcen (Ärztmangel) eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten, werden in Zukunft solche Monitoringverfahren zur Betreuung von herzinsuffizienten Patienten in spezialisierten Zentren eine zunehmend bedeutende Rolle spielen. Die Anforderungen an kardiologische Telemedizinzentren müssen hierbei klar definiert sein und sollten sich an den hierfür entwickelten Empfehlungen der DGK orientieren (2019). Diese beinhalten: 1. Qualitätsanforderungen (personelle und technische Infrastruktur) 2. Datenübertragung und -analyse (regelmäßiges Monitoring spezifischer Patientendaten, Alarmdefinition bei Überschreitung medizinischer Grenzwerte, klare Zeitvorgaben zur Datenanalyse) 3. Strukturiertes Behandlungsregime als Reaktion auf spezifische Befundkonstellationen (Standard Operating Procedures, SOPs)	Zur Einordnung des kardialen Telemonitorings wird an dieser Stelle ein Hinweis auf die steigende Versorgungsrelevanz empfohlen. Darüber hinaus sollten auf Grundlage der Expertise der med. Fachgesellschaften auf die zu erfüllenden Anforderungen an Telemedizinzentren hingewiesen werden. Grundlage dieser Ergänzung stellen die Empfehlungen der Arbeitsgruppe 33 (Telemonitoring) der DGK sowie die aktuelle Evidenzlage nach der Auswertung der Studien TIM-HF-II und IN-TIME dar. Literaturangaben: § Helms, T. M., Stockburger, M., Köhler, F., Leonhardt, V., Müller, A., Rybak, K., ... & Perings, C. A. (2019). Grundlegende Strukturmerkmale eines kardiologischen Telemedizin-zentrums für Patienten mit Herzinsuffizienz und implantierten Devices, Herzrhythmusstörungen und erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod. <i>Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie</i> , 30(1), 136-142.	berücksichtigen, redaktionell
71	12.3.3		129	Telemedizin kann helfen, Warnsignale frühzeitig zu erkennen, so dass rechtzeitig interveniert und drohende Hospitalisierungen verhindert werden können. Sie stellt jedoch lediglich eine ergänzende Komponente für ausgewählte Patienten dar und ersetzt nicht den direkten Kontakt	Kardiales Telemonitoring (invasiv und extern) kann helfen, Warnsignale frühzeitig zu erkennen, so dass rechtzeitig interveniert und drohende Hospitalisierungen verhindert werden können. Ein Nutzen für den Patienten ist hierbei nur realisierbar, wenn klare Vorgaben an die Strukturen und Prozesse in Telemedizinzentren definiert werden. So muss eine regelmäßige und zuverlässige Datenübertragung zwingend mit einer zeitnahen Datenauswertung	Begründung: § Im abschließenden Kapitel werden die oben beschriebenen Erkenntnisse zusammengefasst und die Grundbedingungen genannt, unter deren Einhaltung das kardiale Telemonitoring einen klaren Nutzen für die Patienten hat. § Der ursprüngliche Text kann hier zu weiten Teilen beibehalten werden, da die Telekardiologie weiterhin eine ergänzende Komponente zum unmittelbaren Arzt-Patienten Kontakt darstellt. Mehr noch, ein direkter Arzt-Patienten Kontakt (Ärztliches Handeln, Behandlungsregime) ist zwingend erforderlich um ein erfolgreiches Telemonitoring-System durchzuführen (s.o.).	berücksichtigen, redaktionell

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				zu Ärzten bzw. nicht-ärztlichen Ansprechpartnern.	tung und einem strukturierten Behandlungsregime kombiniert werden. Unter Erfüllung dieser Voraussetzung zeigen die vorliegenden Studien (z. B. IN-TIME und TIM-HF II), dass die Telekardiologie eine Verbesserung der Versorgung darstellt. Das Telemonitoring stellt jedoch lediglich eine ergänzende Komponente für ausgewählte Patienten dar und ersetzt nicht den direkten Kontakt zu Ärzten bzw. nicht-ärztlichen Ansprechpartnern.		
74	12.3.3		129	Auch für hämodynamisches Telemonitoring, das auf der Überwachung des rechts- oder linksventrikulären oder des pulmonalarteriellen Drucks mittels eines implantierten Sensors beruht, gibt es zunehmende Evidenz [584,585]. Für die Zukunft können solche Monitoringverfahren für die Betreuung von herzinsuffizienten Patienten in spezialisierten Zentren eine Rolle spielen.	Auch für hämodynamisches Telemonitoring, das auf der Überwachung des rechts- oder linksventrikulären oder des pulmonalarteriellen Drucks mittels eines implantierten Sensors beruht, gibt es zunehmende Evidenz [584], welches für die Messung des pulmonalarteriellen Drucks (CardioMEMS) bereits 2016 zu einer Aufnahme in die Europäischen Leitlinien führte. Für die Zukunft können die Monitoringverfahren des rechts- oder linksventrikulären Druckes für die Betreuung von herzinsuffizienten Patienten in spezialisierten Zentren eine Rolle spielen [585].	Keine Zukunft mehr, sondern bereits Aufnahme der Pulmonalarteriendruckmessung in die Europäischen Leitlinien mit Empfehlungsklasse IIb auf Basis des Evidenzlevels B Trennung der Literaturangaben 584 und 585, da unterschiedliche Methoden. Literaturangaben: § 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, EHJ (2016) 37 (27):2129-2200 - https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128	nicht berücksichtigen keine Produktnamen in NVL Aufnahme in eine Leitlinie stellt per se keine zusätzliche Evidenz dar
72	Leitlinienreport, 12.2		LLR S. 14	Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, z. B. QEP® (www.kbv.de/qep) oder KTQ® (www.ktq.de).	... oder EPA (https://www.epa-qm.de/startseite/index.html).	Entweder es wird darauf verzichtet, einzelne QM-Systeme zu benennen, oder es werden alle relevanten Systeme aufgezählt. Alles andere wäre manipulativ und der Implementierung abträglich.	nicht berücksichtigen nur beispielhaft aufgeführt; vollständige Liste ist nicht zu gewährleisten
47	Patientenblatt „CRT vs. CRT-D“		PB	„Sie sollen die behandelnden Ärzte in der Beratung der Patienten unterstützen und so zur gemeinsamen	Angesichts fehlender Evidenz zu CRT vs CRT-D erscheint eine Patienteninfo problematisch. Dieser Sachverhalt sollte im individuellen Gespräch erläutert werden.		nicht berücksichtigen siehe Empfehlungen 7-15, 7-16; Patientenblatt äußert sich zurückhaltend; Pati-

Nr.	Kapitel	Empf. /Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				Entscheidungsfindung (siehe Patientenblätter).“			entenblätter sollen Gespräch unterstützen, nicht ersetzen
60	Patientenblatt „Soll ich mir einen ICD einsetzen lassen?“	PB		Bei etwa 30 von 100 Betroffenen kommt es im Laufe der Zeit zu mindestens einem Stromstoß.	30% Schocks ist viel zu hoch; Herkunft der Daten unklar. Es gibt ebenfalls einen klaren prognostischen Benefit zumindest bei der KHK, dies steht so ebenfalls nicht in der Tabelle.		nicht berücksichtigen Patientenblatt basiert auf NVL, Kapitel 7.2.5: 30% = Lebenszeitrisiko für adäquate UND inadäquate Schocks; Daten siehe Evidenztabelle, z. B. van der Heijden et al. 2015; Kobe et al. 2013 prognostischer Vorteil nur für HI-Patienten aufgeführt, nicht für KHK
61	Patientenblatt „CRT oder CRT-D“	PB		Bei bis zu 20 von 100 Menschen kommt es zu einem unnötigen Defibrillator-Stromstoß.	Inzidenz von inadäquaten Schocks von 20% ist viel zu hoch angegeben mit den heutigen Systemen. Die Daten liegen ca. bei 2.5% . Auch gibt es keinen Unterschied in der Krankenhaus-Verweildauer.		nicht berücksichtigen Patientenblatt basiert auf NVL, Kapitel 7.3 und 7.2.5: kumulative 12-Jahres-Inzidenz inadäquater Schocks bei 20%

Anhang 6 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation des Amendments (Auflage 3, Version 3)

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
1	6.2.2		4	Für Sacubitril/Valsartan wurde für die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitraum 2016). Für das Amendment zur 3. Auflage wurde nicht erneut systematisch recherchiert, da die in der 2. Auflage identifizierte Evidenz als weiterhin ausreichend für die Empfehlungsbegründung angesehen wird und seitdem vor allem klinische Erfahrungen hinzugekommen sind.	<p>Es ergeben sich Grundsatzfragen Grundsatzfragen: Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Recherchezeitraum bis 2016 ausreichend die Evidenz der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan bewertet.</p> <p>Zudem werden in diesem Jahr die neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie erwartet – diese beinhalten eine Bewertung der aktuell vorliegenden Studienlage. Auch die publizierten Vorstellungen zur Definition der Herzinsuffizienz, deren Stadieneinteilung und Genese werden zukünftig bei den therapeutischen Entscheidungskriterien beachtet werden müssen.</p>	<p>Folgende Punkte sind nicht hinreichend beachtet (beispielhaft):</p> <p># Wertigkeit der medikamentösen Therapiebausteine und Regime der Kombinationstherapie Komajda M, Böhm M et al. Eur J Heart Fail. 2018 Sep; 20 (9): 1315-1322. Editorial Bauersachs EHJ 2021, 2021 Feb 11;42(6):681-683</p> <p># Sicherheitsprofil einer sofortigen ARNI-Therapie Velazquez EJ; PIONEER-HF Investigators et al. N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):539-548 Seferovic PM et al. Eur J Heart Fail. 2019 Oct;21(10):1169-1186 Wachter R et al., TRANSITION primary data poster presentation (P886) ESC Congress 2018, Munich Germany</p>	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>redaktionelle Änderung: "... und seitdem bei HFrEF vor allem Daten aus der klinischen Praxis, nicht aber randomisiert-kontrollierte Studien zu patientenrelevanten Endpunkten hinzugekommen sind."</p> <p>NVL beruhen auf systematisch recherchierten Wirksamkeitsnachweisen aus RCT, nicht auf Leitliniensynopsen. Bei der Interpretation der Evidenz und der Ableitung von Empfehlung spielt die multidisziplinäre Diskussion unter besonderer Berücksichtigung der hausärztlichen Versorgung eine wichtige Rolle, so dass es teils auch zu Abweichungen von monodisziplinären bzw. spezialfachärztlichen Leitlinien kommt.</p> <p>Zu den ARNI wurde im Rahmen des Amendments nicht neu recherchiert; neue Evidenz wurde aber durch die Leitliniengruppe eingebracht und diskutiert. Neue große verblindete RCT zu harten klinischen Endpunkten bei HFrEF sind der Gruppe nicht bekannt. Daher ist das gewählte Vorgehen aus Sicht der Leitliniengruppe für das Amendment adäquat.</p> <p>Aktuelle Entwicklungen werden</p>

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
							von der Leitliniengruppe jährlich geprüft (nächste Prüfung geplant für Anfang 2022).
2	6.2.2	6-16	4	Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie ... empfohlen werden.	Patient*innen mit einer HFrEF sind primär einer ARNI-Therapie zuzuführen. Nur wenn diese nicht vertragen wird, kommen ACE-Hemmer oder AT1RA allein als RAAS-blockierende Substanzen in Betracht.	Die Evidenz der Wirksamkeit ist bereits im Suchzeitraum bis 2016 bewertet. Nachfolgend haben u.a. die Pioneer HF -Studie (s.o.) die Sicherheit und Wirksamkeit der sofortigen ARNI-Therapie belegt. Siehe dazu auch J Am Coll Cardiol. 2021 Feb, 77 (6) 772–810	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #1
6	6.2.2.		5	Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie • _mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder • _mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) empfohlen werden. Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments soll	Als Basistherapie für Patient*innen mit HFrEF gelten Betablocker, ACE-I/ARB oder ARNI, SGLT2-I und MRA. Es sollte eine möglichst schnelle Eindosierung aller vier pharmakologischer Ansätze erfolgen. Über die Reihenfolge und Intensivierung der Therapie kann nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.	Gemäß der neuen ESC Herzinsuffizienzleitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz, die jüngst vorgestellt und derzeit im Druck sind, sollten Betablocker, ACE-I/ARB oder ARNI, SGLT2-I und MRA gleichberechtigt als Erstlinien- oder Basistherapie verstanden werden.	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #1

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				nach klinischen Gesichtspunkten (Korbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.			
15	6.2.2		5	Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie		Wir begrüßen ausdrücklich, dass Sacubitril/ Valsartan und SGLT2i nicht mehr im Kapitel „Empfohlene Medikamente für ausgewählte Patientengruppen“ aufgeführt werden und dass der Empfehlungsgrad für Beide auf „soll“ (↑↑) angehoben wurde.	nicht berücksichtigen kein Änderungsvorschlag
19	6.2.2		5	Für Sacubitril/Valsartan wurde für die 2. Auflage der NVL Chronische Herzinsuffizienz eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitraum 2016). Für das Amendment zur 3. Auflage wurde nicht erneut systematisch recherchiert, da die in der 2. Auflage identifizierte Evidenz als weiterhin ausreichend für die Empfehlungsbegründung angesehen wird und seitdem vor allem klinische Erfahrungen hinzugekommen sind.		Zahlreiche wichtige Sekundäranalysen zu PARADIGM-HF, Studienergebnisse zu mehr als 6.000 Herzinsuffizienz-Patienten (PRIME, PROVE-HF, EVALUATE, PARA-GON-HF), aggregierte Evidenz aus mehreren Metaanalysen bzw. Systematic Reviews sowie zahllose Paper zu RWE fehlen bzw. wurden im Entwurfstext der Leitlinie nicht berücksichtigt. Damit greift die Konsultationsfassung zu kurz und birgt an der Stelle die Gefahr, dem Anspruch einer S3 Leitlinie nicht gerecht zu werden, da sie nicht die Gesamtheit der Daten berücksichtigt. Literatur: in unseren weiteren inhaltlichen Anmerkungen	nicht berücksichtigen siehe Kommentar #1 und #16
3	6.2.2	6-16	5	<ul style="list-style-type: none"> • mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder • mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) 	<p>SGLT2 als Erweiterung der Medikation</p> <p>(ARNI gehören m.E. in die first-line-therapy)</p>	2 unterschiedliche Wirkstoffe in einer Empfehlung nebeneinander zu stellen, ist m.E. nicht korrekt – zudem gibt es synergistische Wirkungen, daher stellt sich nicht die Frage ODER sondern eher die Frage UND! Gerade in der Beurteilung der erweiterten medikamentösen Ansätze ist eine individuelle Beurteilung der Patientencharakteristika (Nierenfunktion, Gweicht, RR, Puls ...) notwendig.	nicht berücksichtigen ausführlich diskutierter Konsens der Leitliniengruppe
7	6.2.2		5	Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angioten-	<p>in Empfehlung ergänzen:</p> <p>"Die Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor sollte möglichst frühzeitig erwogen werden, da die Mortalitäts- und</p>	1) Die Behandlung mit Dapagliflozin war mit einer raschen Verringerung des Risikos eines kardiovaskulären Todes oder einer Verschlechterung der HI verbunden, wobei sich sehr früh nach der Randomisierung ein anhaltender statistisch signifikanter Nutzen zeigte.	1) berücksichtigen (redaktionelle Ergänzung im Hintergrundtext) 2) nicht berücksichtigen; nur

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<p>sionrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder • mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker) empfohlen werden. 	<p>Morbiditäts-senkenden Effekte bereits ab Tag 28 signifikant waren¹ und das gute Nebenwirkungsprofil eine nachträgliche Therapieintensivierung, zum Beispiel mit einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten^{2,3} oder Sacubitril/Valsartan⁴ ermöglicht, während der Patient gleichzeitig geschützt wird.¹"</p>	<p>Patienten mit einer neueren HFKrankenseinweisung wiesen ein besonders hohes Risiko auf und erlebten mit Dapagliflozin eine größere relative und absolute Risikoreduktion. [Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6(5):499-507. doi:10.1001/jamacardio.2020.7585.]</p> <p>2) Patienten mit HFrEF und einem MRA, die auf Dapagliflozin randomisiert wurden, hatten die Hälfte der Inzidenz einer mäßigen/schweren Hyperkaliämie im Vergleich zu denen, die auf Placebo randomisiert wurden. [Kristensen SL Rapid Fire Abstracts: Mechanisms of Heart Failure and Implications for Clinical Translation. ESC 2020.]</p> <p>3) Dapagliflozin war bei Patienten mit HFrEF, die einen MRA erhielten oder nicht, ähnlich wirksam und sicher, was die gemeinsame Anwendung beider Arzneimittel unterstützt. [Shen L et al. JACC Heart Fail. 2021 Apr;9(4):254-264. Doi:10.1016/j.jchf.2020.11.009.]</p> <p>4) Dapagliflozin war in der DAPA-HF Studie bei Patienten, die Sacubitril/Valsartan einnahmen oder nicht einnahmen, ähnlich wirksam und sicher, was darauf hindeutet, dass die gemeinsame Anwendung beider Wirkstoffe die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit HFrEF weiter senken könnte. [Solomon SD et al. JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):811-818. Doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.008. Epub 2020 Jul 8.]</p>	<p>Abstract vorliegend, methodisch nicht ausreichend</p> <p>3) nicht berücksichtigen; Sub-Analyse Dapa-HF außerhalb des randomisierten Designs, methodisch nicht ausreichend</p> <p>4) redaktionelle Änderung (siehe Kommentar #13)</p>
16	6.2.2	6-16	5	<p>Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie</p>	<p>6-5 Asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer empfohlen werden. Allen symptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen reduzierten Ejektionsfraktion und fehlenden Kontraindikationen soll Sacubitril/Valsartan empfohlen werden.</p> <p>...</p> <p>Patienten mit symptomatischer Herz-insuf-</p>	<p>Betr. 6.5: Basierend auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • der in PARADIGM-HF gezeigten signifikanten Überlegenheit von ARNI vs. ACEi auf die patientenrelevanten Endpunkte (HF-) Hospitalisierung, Tod und Lebensqualität (McMurray 2014), • der Konsistenz der Effekte auch bei RAS-Hemmer-naiven bzw. de-novo-HF Patienten in RCTs [PIONEER-HF (Ambrosy 2020), TRANSITION (Senni 2020) und TITRATION (Senni 2016)] sowie in PROVE-HF (Januzzi 2019) und RWE Studien (Khari-ton 2019, Wachter 2019, He 2021) und • vielfältigen Belegen für Machbarkeit, Verträglichkeit, Therapietreue und Effektivität von Sacubitril/Valsartan 	<p>nicht berücksichtigen (siehe Kommentar #1)</p>

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<ul style="list-style-type: none"> • mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder • mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/ Angiotensinrezeptor-blocker) empfohlen werden. <p>Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments soll nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden</p>	<p>fizienz (NYHA II-IV) und reduzierter Ejektionsfraktion, die Sacubitril/Valsartan nicht tolerieren, sollen ACE-Hemmer empfohlen werden. Werden weder Sacubitril/Valsartan noch ACE-Hemmer toleriert, sollen Angiotensinrezeptorblocker empfohlen werden.</p> <p>6-16 Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit Sacubitril/Valsartan (oder ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) empfohlen werden.</p>	<p>auch unter Alltagsbedingungen (vgl. Proudfoot 2021) ... und in Anlehnung an die ACC 2021 Consensus-Empfehlung, die ARNI als Regel- und ACEi als Ausnahmefall vorsieht (Maddox 2021), ist Sacubitril/Valsartan das Mittel der Wahl für symptomatische Patienten mit HFrEF. Betr. 6.16: Da die Wirkmechanismen von ARNI und SGLT2i komplementär sind und in DAPA-HF und EMPEROR-reduced die mit ARNI vorbehandelten Patienten bezüglich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität in konsistenter Weise von der Addition des SGLT2i profitierten und keine Unterschiede im Sicherheitsprofil bestanden (Solomon 2020; Packer 2021; Zannad 2020), sehen wir die Kombination von ARNI und SGLT2i als evidenzbasierte Empfehlung. Literatur: McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004; Ambrosy AP et al. J Am Coll Cardiol 2020;76(9):1034-48; Senni M et al. Eur J Heart Fail 2020;22(2): 303-12; Senni M et al. Eur J Heart Fail 2016; 18(9):1193-202; Khariton Y et al. JACC Heart Fail 2019;7(11):933-41; Wachter R et al. Eur J Heart Fail 2019;21(5):588-97; He Y et al. Cardiology 2021;146(3):335-44; Proudfoot C et al. Int J Cardiol 2021;331: 164-71; Maddox TM et al. J Am Coll Cardiol 2021;77(6):772-810; Solomon SD et al. JACC Heart Fail 2020;8(10):811-8; Packer M et al. Eur Heart J 2021;42(6):671-80; Zannad F et al. Lancet 2020;396(10254): 819-29</p>	
17	6.2.2	6-16	5	<p>Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, soll...</p>	<p>Patient*innen mit HFrEF, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Beta-rezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind (NYHA II-IV), soll...</p>	<p>1.) Typo (Angiotensinrezeptorblocker) 2.) Zur Verdeutlichung, dass bei Patienten ab der NYHA-Klasse II eine weitere Intensivierung der Therapie empfohlen wird</p>	<p>1) redaktionelle Änderung 2) nicht berücksichtigen; ist in Empfehlung zu MRA konkretisiert</p>
18	6.2.2	6-16	5	<p>... soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie</p>	<p>... soll im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie • mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch</p>	<p>Wir befürworten als initialen Therapieschritt den Einsatz von ARNI an Stelle des ACEi und betrachten die nachfolgende Addition eines SGLT2i und die daraus</p>	<p>nicht berücksichtigen Einer der beiden Wirkstoffe</p>

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				<ul style="list-style-type: none"> • mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder • mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/ Angiotensinrezeptor-blocker) empfohlen werden. 	mit dem ACE-Hemmer/ Angiotensinrezeptor-blocker) oder • mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) empfohlen werden.	resultierende Therapie mit Sacubitril/Valsartan plus SGLT2i als evidenz-basierte Empfehlung (Begründung und Literatur s.o.). Wenn ARNI und SGLT2i allerdings entgegen unserem Vorschlag als Alternativen genannt werden, sollte aufgrund der größeren klinischen Erfahrung in der Therapie der Herzinsuffizienz auch unter Alltagsbedingungen Sacubitril/Valsartan als erste Option genannt werden, zumal das auch der alphabetischen Reihung entspricht.	muss zuerst genannt werden. Die Reihenfolge impliziert keine Wertung.
37	6.2.2	6-17	8	Wenn Patient*innen trotz Therapie-intensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, kann additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.	Wenn Patient*innen trotz Therapie-intensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, soll binnen 3 Monaten additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.	Da die Wirkmechanismen von ARNI und SGLT2i komplementär sind und in DAPA-HF und EMPEROR-reduced die mit ARNI vor-be-handel-ten Patienten bezüglich Morbi-dität, Mortalität und Lebensqualität in konsistenter Weise von der Addition des SGLT2i profitierten und keine Unterschiede im Sicherheitsprofil bestanden (Solomon 2020; Packer 2021; Zannad 2020), sehen wir die Kombination von ARNI und SGLT2i als evidenzbasierte Empfehlung; unab-hängig von der Reihenfolge der Gabe. Ent-sprechend befürworten wir die Addition von ARNI (bzw. anderen evidenzbasierten Therapien wie z.B. Betablockern oder MRA) zu mit SGLT2i vorbehandelten Herzinsuffi-zienz-Patienten, da ARNI (wie auch ACEi, Betablocker, SGLT2i oder MRA) unab-hängig von jeweiligen Hintergrundtherapien (Okumura 2016) einen signifikanten Nutzen auf patientenrelevante harte Endpunkte hat. Hinzu kommt, dass ARNI die Therapieadhärenz anderer evidenzbasierter Therapien nicht nachteilig beeinflusst, sondern Thera-pieabbruch von MRA ebenso wie deren Hyperkaliämierisiko signifikant reduziert (Bhatt 2021 bzw. Desai 2017). Wir schlagen zudem die Einführung einer Zeitangabe vor, da ARNI (Packer 2015) wie SGLT2i (Berg 2021) harte Endpunkte bereits binnen Monatsfrist signifikant senken und eine Verzögerung der Therapie-eskalation bei symptomatischen Patienten damit die Gefahr von vermeidbaren Todes-fällen birgt. Literatur: Solomon SD et al. JACC Heart Fail 2020;8(10):811-8; Packer M et al. Eur Heart J 2021;42(6):671-80; Zannad F et al. Lancet 2020;396(10254): 819-29Okumura N et al. Circ Heart Fail 2016;9(9):e003212; Bhatt AS et al. Eur J Heart	nicht berücksichtigen ausführlich diskutierter Konsens der Leitliniengruppe Es gelten die allgemeinen Empfehlungen zum Monitoring

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						Fail 2021 Jun 7. doi: 10.1002/ejhf.2259; Desai AS et al. JAMA Cardiol 2017;2(1):79-85Packer M et al. Circulation 2015;131(1):54-61; Berg DD et al. JAMA Cardiol 2021;6(5):499-507	
8	6.2.2		5	Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74 (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%).	Nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 Monaten wurde der primäre kombinierte Endpunkt – kardiovaskuläre Todesfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder Notaufnahme-Besuch wegen Herzinsuffizienz – in der Gesamtpopulation mit 16,3% vs. 21,2% erreicht (HR 0,74 (95% KI 0,65; 0,85); ARR: 4,9%). Dieser Nutzen war bereits ab Tag 28 signifikant.	Die Behandlung mit Dapagliflozin war mit einer raschen Verringerung des Risikos eines kardiovaskulären Todes oder einer Verschlechterung der HI verbunden, wobei sich sehr früh nach der Randomisierung ein anhaltender statistisch signifikanter Nutzen zeigte. Patienten mit einer neueren HF-Krankenseinweisung wiesen ein besonders hohes Risiko auf und erlebten mit Dapagliflozin eine größere relative und absolute Risikoreduktion. [Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6(5):499-507. Doi:10.1001/jamacardio.2020.7585.]	redaktionelle Änderung (siehe Kommentar #7-1)
9	6.2.2		5	Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)).	Die Gesamtmortalität wurde bei der gesamten Studienpopulation mit 11,6% vs. 13,9% (HR 0,83 (95% KI 0,71; 0,97); ARR 2,3%) signifikant reduziert. Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)).	Die Gesamtmortalität wurde bei der gesamten Studienpopulation mit 11,6% vs. 13,9% (HR 0,83 (95% KI 0,71; 0,97); ARR 2,3%) signifikant reduziert. [McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008. Tabelle 2.]	nicht berücksichtigen Hier interessierte insbesondere der Benefit bei Patient*innen ohne Diabetes; daher wird aus Gründen der Lesbarkeit (Textlänge) auf das Ergebnis in der Gesamtpopulation verzichtet.
10	6.2.2		5	Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)).	Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)). Auf Grundlage dieser Daten attestiert der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin einen beträchtlichen Zusatznutzen zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen	Der G-BA schätzt das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation von Dapagliflozin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. [G-BA Beschluss: https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/615/#beschluesse und tragende Gründe: <a 188="" 69="" 909="" 946"="" data-label="Page-Footer" href="https://www.gba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-</td> <td>nicht berücksichtigen

NVL und Nutzenbewertung sind unabhängige Verfahren; G-BA-Beschlüsse werden in NVL in der Regel nicht zitiert und sind separat nachzulesen.</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="> 	

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
					Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei Erwachsenen vor, unabhängig vom Diabetes-Status.	20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf]	
20	6.2.2		5	Die Gesamtmortalität wurde bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes (13,3% vs. 16,7%; HR 0,73 (95% KI 0,63; 0,97)), nicht jedoch bei Patient*innen ohne Typ-2-Diabetes signifikant reduziert (10,2% vs. 11,6%, HR 0,88 (95% KI 0,70; 1,12)) [8].	Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant reduziert.		redaktionelle Änderung
11	6.2.2		6	Genitale Infektionen kommen unter SGLT2-Inhibitoren häufiger vor als unter Placebo: In der Emperor-reduced-Studie betrug die Rate 1,7% vs. 0,6%; zu Dapagliflozin liegen aus der DAPA-HF-Studie keine Daten vor; in der DECLARE-TIMI-98-Studie traten bei 0,9% vs. 0,1% der Teilnehmenden Genitalinfektionen auf (HR 8,36 (95% KI 4,19; 16,68)).	Genitale Infektionen kommen unter SGLT2-Inhibitoren häufiger vor als unter Placebo: In der Emperor-reduced-Studie betrug die Rate 1,7% vs. 0,6%; In der DAPA-HF-Studie berichtete kein Patient über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen in der Dapagliflozin-Gruppe und ein Patient in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 7 Patienten (0,3 %) mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe; in der DECLARE-TIMI-58-Studie traten bei 0,9% vs. 0,1% der Teilnehmenden Genitalinfektionen auf (HR 8,36 (95% KI 4,19; 16,68)).	[Fachinformation Forxiga, Stand April 2021.]	redaktionelle Ergänzung Ergänzung Daten zu Genitalinfektionen unter Dapagliflozin (Daten nicht in Studie publiziert, aber in EPAR Stand Mai 2021 enthalten)
12	6.2.2		7	Ein weiteres Kriterium stellt das Nebenwirkungsprofil dar und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.	Ein weiteres Kriterium stellt der frühzeitige Nutzen, ¹ die einfache Handhabung (keine Titration) ² und das gute Nebenwirkungsprofil ^{3,4} dar und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.	1) Die Behandlung mit Dapagliflozin war mit einer raschen Verringerung des Risikos eines kardiovaskulären Todes oder einer Verschlechterung der HI verbunden, wobei sich sehr früh nach der Randomisierung ein anhaltender statistisch signifikanter Nutzen zeigte. Patienten mit einer neueren HF Krankenhaus einweisung wiesen ein besonders hohes Risiko auf und erlebten mit Dapagliflozin eine größere relative und absolute Risikoreduktion. [Berg DD et al. JAMA Cardiol. 2021;6(5):499-507. Doi:10.1001/jamacardio.2020.7585.]	1) redaktionelle Ergänzung (siehe Kommentar #7) 2) redaktionelle Ergänzung im Hintergrundtext 3, 4) nicht berücksichtigen (siehe Kommentar #7)

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>2) Dosierung 1x täglich 10 mg. [Fachinformation Forxiga, Stand April 2021.]</p> <p>3) Patienten mit HFrEF und einem MRA, die auf Dapagliflozin randomisiert wurden, hatten die Hälfte der Inzidenz einer mäßigen/schweren Hyperkaliämie im Vergleich zu denen, die auf Placebo randomisiert wurden. [Kristensen SL Rapid Fire Abstracts: Mechanisms of Heart Failure and Implications for Clinical Translation. ESC 2020.]</p> <p>4) Dapagliflozin war bei Patienten mit HFrEF, die einen MRA erhielten oder nicht, ähnlich wirksam und sicher, was die gemeinsame Anwendung beider Arzneimittel unterstützt. [Shen L et al. JACC Heart Fail. 2021 Apr;9(4):254- 264. Doi:10.1016/j.jchf.2020.11.009.]</p>	
5	Literatur		7	25. European Medicines Agency (EMA). Jardiance. empagliflozin. product information. 22/04/2020 Jardiance - EMEA/H/C/002677 - IB/0050/G. 2020 [cited: 2020-06-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf	25. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jardiance® 10 mg Filmtabletten und Jardiance® 25 mg Filmtabletten. Stand Juni 2021.	Am 17.06.2021 wurde von der Europäischen Kommission die Zulassung von Jardiance® zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ausgesprochen: Union Register of medicinal products - Public health - European Commission (europa.eu) Entsprechend wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ergänzt: Jardiance, INN - Empagliflozin (europa.eu) Stand 04.07.2021 sind die aktualisierten Produktinformationen von Jardiance (SmPC und EPAR) noch nicht auf der Website der European Medicines Agency (EMA) publiziert. Ersatzweise könnte auf die Fachinformation Jardiance®, Stand Juni 2021 (Anlage), referenziert werden, oder auf die aktualisierten Dokumente der Europäischen Kommission (s. oben), bzw. die EMA-Dokumente, sobald verfügbar.	redaktionelle Ergänzung Überschneidung der Zulassungserweiterung mit Konsultationsphase
27	6.2.2		7	In der Versorgungspraxis stellt nach Erfahrung der Leitliniengruppe das Auftreten symptomatischer Hypotonien ein Problem dar, vor allem in der Einstellungsphase.	In der Versorgungspraxis kommen geringe Anfangsdosen, eine langsame Steigerung der Dosis und ggf. eine Korrektur von Volumenmangel sowie eine Reduktion der Diuretika-Dosis infrage, um das Risiko symptomatischer Hypotonien vor allem in der Einstellungsphase zu reduzieren.	Ein praktischer Rat zur erfolgreichen Einleitung einer leitlinienbasierten Therapie, der zugleich Risiken minimiert, erscheint hilfreicher als eine rein deskriptive Darstellung; insbesondere, da in der PARADIGM-HF Studie Patienten mit initial niedrigem Blutdruck erheblich profitiert haben (Böhm 2017) und Studienabbrüche wegen Hypotonie in beiden Gruppen selten und	redaktionelle Ergänzung praxisrelevanter Hinweis

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>vergleichbar häufig waren (0,9% vs. 0,7%, p=0,38; McMurray 2014).</p> <p>Ter Maaten 2020 hat hochdosierte Schleifen-diuretika mit schlechterer Auftration von RAS-Hemmern und erhöhter Sterblichkeit assoziiert, und Pharithi 2020 berichtet, dass unter Alltagsbedingungen eine Reduktion der Diuretikadosis der stärkste unabhängige Prädiktor für das Erreichen der Sacubitril/Valsartan Zieldosis war.</p> <p>Literatur: Böhm M et al. Eur Heart J 2017;38(15):1132-43; McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004; Ter Maaten JM et al. Clin Res Cardiol 2020;109(8):1048-59; Pharithi RB et al. ESC Heart Fail 2020;7(1):158-66</p>	
33	6.2.2		7	Die PARADIGM-HF-Studie wird zudem aufgrund ihres Designs kritisiert: Nach einer Run-in-Phase, während der alle Teilnehmenden nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, wurden Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Dies führt zu einem zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patient*innen in der täglichen Praxis.	(Streichung)	<p>Wir fordern die Streichung aufgrund folgender Kritikpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Passus ist redundant, da der Sachverhalt bereits zuvor (im Kapitel „Sicherheit ARNI“) adressiert wurde 2. Wir sehen die Darstellung als unausgewogen bzw. einseitig an, da mögliche Kritikpunkte an den Studien zu den SGLT2i nicht aufgeführt werden. <p>Alternativ zur Streichung dieses Abschnitts fordern wir im Sinne der Konsistenz eine Ergänzung zu den Limitationen der beiden SGLT2i Studien, die den geringen Anteil der mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelten Patienten kritisiert; analog dem Statement aus dem NVL-Amendment vom Mai 2020, dass „bei 89% der [DAPA-HF] Patienten noch nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft [waren], bevor Dapagliflozin eingesetzt wurde“.</p>	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>In DAPA-HF gab es keine Run-in-Phase, so dass eine systematische Verzerrung aus diesem Grund nicht vorliegen kann.</p> <p>Die Art der Vorbehandlung ist bei Formulierung einer gleichwertigen Empfehlung von entweder ARNI oder SGLT2-I (6-16) irrelevant.P23</p>
34	6.2.2		7	Da die beiden Wirkstoffgruppen als Mittel der Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik und Basistherapie bislang nicht miteinander verglichen wurden, ...	Da die beiden Wirkstoffgruppen als Mittel der Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie nicht miteinander verglichen wurden,	<ol style="list-style-type: none"> 1.) Typo („und“ => „unter“) 2.) Streichung „bislang“: da beide Therapieprinzipien in großen RCTs signifikante Reduktionen patientenrelevanter harter Endpunkte gezeigt haben, ist eine solche Vergleichsstudie aus ethischen Gründen nicht durchführbar, da im Rahmen einer solchen Studie jedem Patienten die evidenzbasierte Therapie mit ARNI oder SGLT2i vorenthalten werden 	<ol style="list-style-type: none"> 1) redaktionelle Änderung 2) nicht berücksichtigen; Es gibt keine Belege für die Überlegenheit einer Kombination. Insofern sind direkte Vergleiche zweier evidenzbasierter Therapien ethisch geboten.

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						würde/müsste.	
36	6.2.2		7	Sowohl in der DAPA-HF-Studie, als auch in der EMPEROR-reduced-Studie hatte die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren positive Effekte auf die Diuretika-Therapie: Bei mehr Patient*innen konnte die Diuretikadosis im Verlauf reduziert werden, und bei weniger Patient*innen wurde sie erhöht [21,22].	Sowohl in PARADIGM-HF als auch in DAPA-HF und EMPEROR-reduced hatte die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan bzw. SGLT2-Inhibitoren positive Effekte auf die Diuretika-Therapie: Bei mehr Patient*innen konnte die Diuretikadosis im Verlauf reduziert werden, und bei weniger Patient*innen wurde sie erhöht. Zudem wurde unter Sacubitril/Valsartan eine signifikante Senkung der mittleren Diuretikadosis beobachtet [Vardeny 2019,21,22].	Die im Entwurfstext für SGLT2i beschriebenen positiven Effekte auf die Diuretika-Therapie sind in gleicher Weise für Sacubitril/Valsartan belegt und sollten daher im Sinne der Konsistenz ebenso in der NVL Erwähnung finden. Zudem wurde, anders als mit den SGLT2i, unter Sacubitril/ Valsartan eine signifikante Senkung der mittleren Diuretikadosis beobachtet (netto -6,1%, p<0,001). Literatur: Vardeny O et al. Eur J Heart Fail 2019;21(3):337-41	redaktionelle Ergänzung Anpassung der Darstellung in den Abschnitten zu den Wirkstoffgruppen
21	6.2.2		6	In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss über 8 000 Patient*innen mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und NYHA-Klasse II-IV ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren.	In der Zulassungsstudie PARADIGM-HF wurde der Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglichen. Die Studie schloss 8.399 Patient*innen mit LVEF < 40% (später geändert auf < 35%) und NYHA-Klasse II-IV ein, die trotz mindestens vierwöchiger leitliniengerechter Vorbehandlung u. a. mit ACE-Hemmern oder ARB symptomatisch waren.	Zur Erzeugung von Konsistenz mit der Darstellung der SGLT2i (vgl.: 4.744 bzw. 3.730 Patienten; jeweils: NYHA II-IV). Anmerkung: Wir sehen mangelnde Konsistenz bzw. Ausgewogenheit in der Darstellung von ARNI und SGLT2i auch andersorts, insbesondere bei der Schilderung der Limitationen und des Sicherheitsprofils; s.u.	redaktionelle Ergänzung Anpassung der Darstellung in den Abschnitten zu den Wirkstoffgruppen
22	6.2.2		6	Limitierend sind die strengen Ausschlusskriterien (z. B. verringerte GFR, erhöhte Serumkaliumspiegel, Nicht-Toleranz von ACE-Hemmern oder ARB).	(Streichung)	Die genannten Ausschlusskriterien finden analog bei Studien mit ACEi/ARB Anwendung (eGFR, K+; Intoleranz von Verum- u/o Vergleichstherapie) und sind vergleichbar mit denen der SGLT2i-Studien (Ausschlusskriterien bei DAPA-HF & EMPEROR-reduced: GFR; ‚previous intolerance of SGLT2i‘; ‚symptomatic hypotension‘; bei EMPEROR-reduced zudem ‚history of ketoacidosis‘), was in Verbindung mit dem Fehlen entsprechender Hinweise zu ACEi/ARB und SGLT2i im Sinne einer konsistenten Darstellung eine Streichung dieses Satzes erfordert. Literatur: McMurray JJV et al. Eur J Heart Fail 2019;21(5):665-75; Packer M et al. Eur J Heart Fail	redaktionelle Ergänzung Anpassung der Darstellung in den Abschnitten zu den Wirkstoffgruppen

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						2019;21(10):1270-8	
23	6.2.2.		6	Zum anderen wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen.	Allerdings wurden während einer Run-in-Phase, bei der alle Teilnehmer nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen.	Nach der von uns geforderten Streichung des vorausgehenden und des nachfolgenden Satzes ist die Umformulierung dieses Satzes zum Verständnis im Gesamtkontext nötig.	redaktionelle Änderung
24	6.2.2		6	Das Studiendesign führt daher zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patient*innen in der täglichen Praxis.	(Streichung)	<p>Zum 1. Halbsatz: Eine mit dem vormaligen Therapiestandard ACEi (bzw. ARB) vergleichbare Verträglichkeit des ARNI belegen neben PARADIGM-HF auch a) Daten aus der Anwendungspraxis (Proudfoot 2021), b) große Systematic Reviews und Metaanalysen von Studiendaten zur Safety auf Basis von 20 Studien mit >22.500 Patienten (Nielsen 2020) bzw. 48 RCTs mit >19.000 Patienten (Martins 2021), die zudem auch besonders fragile Patienten nach akut dekompensierter Herzinsuffizienz umfassen, sowie c) eine aktuelle Analyse von Daten aus klinischen Studien und der Real-World Pharmakovigilanz (Kim 2021). Zudem hat Sacubitril/Valsartan in der PARADISE-MI Studie, die keine Run-in-Phase hatte, auch bei vulnerablen Patienten unmittelbar nach Herzinfarkt eine dem Therapiestandard Ramipril vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit gezeigt (Pfeffer 2021). Zudem bestreiten wir die praktische Relevanz einer theoretisch möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen, da RAS-Hemmung eine unverzichtbare Komponente einer jeden HFrEF-Behandlung darstellt, deren positives Nutzen-Risiko-Profil außer Diskussion steht.</p> <p>Zum 2. Halbsatz: Gewichtete Analysen der PARADIGM-HF Studie deuten auf konsistente (nominal sogar größere) Effekte bei Patienten hin, die den in der Run-in-Phase Ausgeschiedenen entsprechen (Desai 2016). Zudem weisen die RCTs PIONEER-HF (Ambrosy 2020) und TRANSITION (Senni 2020) ebenso wie</p>	redaktionelle Änderung Darstellung Risiko

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>PROVE-HF (Januzzi 2019) und RWE Studien (Khariton 2019, Wachter 2019, He 2021) auf konsistente Effekte auch bei RAS-Hemmer-naiven bzw. de-novo-HF Patienten hin.</p> <p>Ein Systematic Review mit Real World Daten zeigt, bezogen auf die Endpunkte Herzinsuffizienz-/Gesamthospitalisierung, Mortalität sowie NYHA-Klasse, konsistente Wirksamkeit auch bei Patienten in der täglichen Praxis (Proudfoot 2021).</p> <p>Alternativ zur Streichung dieses Abschnitts fordern wir eine Ergänzung des bestehenden Textes, die unsere o.g. Argumente widerspiegelt und die theoretischen Implikationen mit den vorliegenden Erkenntnissen abgleicht: „Theoretisch könnte das Studien-design daher zur möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen führen und bessere Ergebnisse als bei Patient*innen in der täglichen Praxis begünstigen; allerdings sprechen die Ergebnisse von weiteren klinischen und von Beobachtungsstudien dafür, dass die in PARADIGM-HF gezeigten Vorteile von Sacubitril/Valsartan auf den Versorgungs-alltag übertragbar sind“.</p> <p>Literatur: Proudfoot C et al. Int J Cardiol 2021;331:164-71; Nielsen EE et al. Open Heart 2020;7(2):e001294; Martins E Pereira G et al. Expert Opin Drug Saf 2021;20(5): 577-88; Kim YS et al. Cardiovasc Drugs Ther 2021 Jun 14. doi: 10.1007/s10557-021-07210-1; Pfeffer M. Prospective ARNI versus ACE inhibitor trial to determine superiority in reducing heart failure events after myocardial infarction (PARADISE-MI). Presented at: ACC 2021. May 15, 2021; Desai AS et al. Circ Heart Fail 2016 Jun;9(6):e002735; Ambrosy AP et al. J Am Coll Cardiol 2020;76(9):1034-48; Senni M et al. Eur J Heart Fail 2020;22(2):303-12; Januzzi JL et al. JAMA. 2019;322(11):1085-95; Khariton Y et al. JACC Heart Fail 2019;7(11):933-41; Wachter R et al. Eur J Heart Fail 2019;21(5):588-97; He Y et al. Cardiology 2021;146(3):335-44</p>	
25	6.2.2.		7	Sicherheit ARNI	Sicherheit ARNI In der PARADIGM-HF Studie traten unerwünschte Ereignisse und schwere uner-	Analog zur einleitenden globalen Aussage zur Sicherheit der SGLT2i fordern wir im Sinne der Konsistenz ein einführendes Statement zur Häufigkeit von (S)AEs unter ARNI bzw. ACEi.	redaktionelle Änderung Anpassung der Darstellung in

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
					wünschte Ereignisse unter Sacubitril/ Valsartan seltener auf als unter Enalapril.	[PARADIGM-HF: Patienten mit mind. 1 AE bzw. SAE: 3.419 (81,35%) vs. 3.503 (82,83%) bzw. 1.937 (46,09%) vs. 2.142 (50,65%); Anzahl bzw. Anteil der Betroffenen für Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril] Literatur: McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004	den Abschnitten zu den Wirkstoffgruppen
26	6.2.2		7	Unter Enalapril kam es in der PARADIGM-HF-Studie häufiger zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln (≥ 2,5 mg/dl) und Husten (jeweils p < 0,05, NNH 76, 83 bzw. 33) [11]. 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) [16].	Unter Sacubitril/Valsartan kam es in der PARADIGM-HF-Studie seltener zu Hyperkaliämien (Serumkaliumspiegel > 6,0 mmol/l), erhöhten Serumkreatininspiegeln (≥ 2,5 mg/dl) und Husten (jeweils p < 0,05) [11]. Das Hypotonierisiko dagegen war insgesamt signifikant erhöht unter Sacubitril/Valsartan (24,43% vs. 18,59%, RR 1,31 (95% KI 1,21; 1,43); p < 0,001) [16].	Bei SGLT2i (und auch den anderen in der NVL berücksichtigten Wirkstoffklassen) werden Studiendaten zur Sicherheit und Verträglichkeit immer aus der Perspektive der jeweiligen Prüfsubstanz dargestellt; zudem wird bei den SGLT2i keine NNH benannt. Im Sinne der Konsistenz fordern wir zur Vermittlung einer einheitlichen Perspektive eine solche Darstellung auch zu Sacubitril/Valsartan.	redaktionelle Änderung Anpassung der Darstellung in den Abschnitten zu den Wirkstoffgruppen
28	6.2.2		7	Angioödeme traten in der Zulassungsstudie häufiger auf als unter Enalapril (RR adjudiziert 1,88, n.s.) [16].	Angioödeme traten in der Zulassungsstudie selten auf, jedoch häufiger als unter Enalapril (0,45% vs. 0,24%; RR adjudiziert 1,88, n.s.) [16].	Wir fordern, die Häufigkeit des Auftretens zu benennen, um so eine bessere Einordnung des Risikos und Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles zu ermöglichen	redaktionelle Änderung Nennung absoluter Daten
29	6.2.2		7	Zur Langzeitverträglichkeit von Sacubitril/ Valsartan lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen treffen.	(Streichung)	Diese Aussage wird der vorhandenen Datenbasis aus klinischen und RWE Studien und der klinischen Erfahrung aus dem Versorgungsalltag nicht gerecht: <ul style="list-style-type: none"> • mehr als 30.000 Sacubitril/Valsartan-Patienten in klinischen Studien • Zugelassen in 115 Ländern; in Deutschland seit Dezember 2015 • mehr als 2,6 Millionen Patientenjahre Behandlungserfahrung in der Herzinsuffizienztherapie unter Alltagsbedingungen • allein in Deutschland werden derzeit mehr als 200.000 Herzinsuffizienzpatienten behandelt [alles: Novartis data on file]. <p>Zudem wird ARNI hier gegenüber SGLT2i benachteiligt: Während für Sacubitril/Val-sartan bereits 5,5</p>	berücksichtigen (streichen) Der Passus bezog sich auf Nachsatz der alten Empfehlung; der in neuer Empfehlung nicht mehr enthalten ist. Die Versorgungspraxis hat nicht zu PRAC-Änderungen geführt, es gab keine Rote-Hand-Briefe, so dass eine Streichung adäquat erscheint.

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>Jahre Behandlungserfahrung unter Alltagsbedingungen in der Therapie der Herzinsuffizienz vorliegen, sind SGLT2i in dieser Indikation erst seit Dezember 2020 bzw. Juni 2021 zugelassen, so dass es für SGLT2i in der Zielindikation Herzinsuffizienz kumuliert ~0,5 Jahre Erfahrung im Behandlungsalltag gibt. Dennoch wird im Entwurfstext ihre Langzeitsicherheit lediglich in der Teilpopulation der Herzinsuffizienz-Patienten ohne Diabetes diskutiert, nicht aber bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Diabetes. Warum hier die Behandlungserfahrung mit SGLT2i in der Fremdindikation Diabetes höher bewertet wird als die ebenfalls langjährige Erfahrung mit Sacubitril/ Valsartan in der Zielindikation Herzinsuffizienz, können wir nicht nachvollziehen. Aus den genannten Gründen fordern wir die Streichung des betreffenden Abschnittes.</p>	
30	6.2.2		7	So bestehen Bedenken zum Einfluss von Neprilysin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn, auch wenn eine kleine Studie eher für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/ Valsartan spricht [19]. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat daher dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patient*innen mit HFpEF zu untersuchen [20].	Bisherige Daten sprechen für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan [19; Cannon 2017]. Um den Einfluss von Neprilysin-Inhibitoren auf den Abbau von Beta-Amyloid-Peptid in der Retina und im Gehirn noch besser zu charakterisieren, hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA dem Hersteller auferlegt, die Wirkung von Sacubitril/Valsartan auf kognitive Funktionen bei Patient*innen mit HFpEF zu untersuchen [20].	Die vorgeschlagene Änderung spiegelt wieder, dass die vorliegenden Daten aus tierexperimentellen (Schoenfeld 2017) und klinischen Studien (u.a. Langenickel 2016), insbesondere Analysen der beiden Phase 3 Outcome-Studien PARADIGM-HF (Cannon 2017) und PARAGON-HF (Dewan 2020), für die zerebrale Sicherheit von ARNI sprechen. Eine Analyse der beiden Outcome-Studien PARADIGM-HF und PARAGON-HF mit zusammen mehr als 13.000 Patienten sowie eine weitere, präspezifizierte Analyse aus PARAGON-HF, bei der 2.895 Patienten mittels Mini-Mental State Examination [MMSE] hinsichtlich ihrer kognitiven Funktion nachverfolgt wurden, sprechen für vergleichbare Effekte vs. Enalapril bzw. Valsartan allein und damit für die zerebrale Sicherheit von Sacubitril/Valsartan (Dewan 2020). Literatur: Cannon JA et al. Eur J Heart Fail 2017;19(1):129-37; Dewan P et al. Eur Heart J 2020 Nov 2;41 Suppl 2, ehaa946.0873; Langenickel TH et al. Br J Clin Pharmacol 2016;81(5):878-90; Schoenfeld HA et al. Toxicol Appl Pharmacol 2017;323:53-65	redaktionelle Änderung Die bisherigen Daten haben die Bedenken nicht bestätigt; allerdings ist das FDA-Verfahren noch nicht abgeschlossen.
31	6.2.2		7	(+ Nephrylysin-Inhibitor)	(+ Neprilysin-Inhibitor).	Typo	redaktionelle Änderung
32	6.2.2		7	Die Mehrzahl der ambulant versorgten Patient*innen ist älter, multimorbide	Die Mehrzahl der ambulant versorgten Patient*innen ist älter, multimorbide und umfasst viele Frauen – Populationsmerk-	1.) Da in den drei genannten Studien Patienten ungeachtet ihres Alters und Geschlechts und ihrer Komorbiditätslast eingeschlossen wurden, fordern wir die	nicht berücksichtigen

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
				und umfasst viele Frauen – Populationsmerkmale, die in den der Empfehlung zugrunde liegenden Studien zu Sacubitril/Valsartan und SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen bzw. unterrepräsentiert waren. Die Population aller drei Studien ist somit – wie bei den meisten Herzinsuffizienz-Studien – nicht repräsentativ	male, die in den der Empfehlung zugrunde liegenden Studien zu Sacubitril/Valsartan und SGLT2-Inhibitoren unterrepräsentiert waren. Die Population aller drei Studien ist somit – wie bei den meisten Herzinsuffizienz-Studien – nicht repräsentativ	Streichung der Worte „ausgeschlossen bzw.“. 2.) Wir anerkennen, dass Populationen in RCTs nicht eins zu eins dem Patientengut im Versorgungsalltag entsprechen, möchten aber zugleich anmerken, dass wir die Schlussfolgerung „nicht repräsentativ“ für sehr (zu) drastisch halten (ohne Änderungsforderung).	Komorbiditäten waren Ausschlusskriterium (z. B. Niereninsuffizienz)
35	6.2.2		7	Da die beiden Wirkstoffgruppen als Mittel der Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik und Basistherapie bislang nicht miteinander verglichen wurden, stehen bei der Wahl des Wirkstoffs klinische Erwägungen im Vordergrund: Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und komorbidem Typ-2-Diabetes sowie bei chronischer Nierenerkrankung liegen zwei Indikationen für SGLT2-Inhibitoren vor; in diesen Fällen ist ein SGLT-2-Inhibitor aus Sicht der Leitliniengruppe die erste Wahl (vgl. auch NVL Typ-2-Diabetes [6]). Ein weiteres Kriterium stellt das Nebenwirkungsprofil dar und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.	Da die beiden Wirkstoffgruppen als Mittel der Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie nicht miteinander verglichen wurden, stehen bei der Wahl des Wirkstoffs klinische Erwägungen im Vordergrund: Für Sacubitril/ Valsartan spricht a) die signifikante Reduktion des plötzlichen Herztods (Desai 2015), der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Gesamtsterblichkeit (McMurray 2014) im Vergleich zum aktiven Komparator Enalapril sowie ein Einsatz bei Herzinsuffizienzpatienten mit komorbider Hypertonie (Geng 2020). Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und komorbidem Typ-2-Diabetes sowie bei chronischer Nierenerkrankung liegen zwei Indikationen für SGLT2-Inhibitoren vor; in diesen Fällen ist ein SGLT-2-Inhibitor aus Sicht der Leitliniengruppe die erste Wahl (vgl. auch NVL Typ-2-Diabetes [6]). Ein weiteres Kriterium stellt das Nebenwirkungsprofil dar und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.	PARADIGM-HF, die eine hochsignifikante Senkung der kardiovaskulären und der Gesamtsterblichkeit gegenüber ACEi als aktivem Komparator belegen konnte, war als Mortalitätsstudie konzipiert: Stichprobengröße und Powerkalkulation waren darauf ausgerichtet, zweifelsfrei signifikante Vorteile von ARNI gegenüber ACEi auf die Komponente 'CV Sterblichkeit' des zusammengesetzten primären Endpunktes zu demonstrieren (McMurray 2013 bzw. 2014), so dass der Effekt auf Senkung der kardiovaskulären und der Gesamtsterblichkeit robuster als in allen anderen Herzinsuffizienzstudien (Docherty 2017). Zudem hat Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril das Auftreten von plötzlichem Herztod signifikant reduziert (Desai 2015); dies sogar unabhängig davon, ob die Patienten einen ICD hatten oder nicht (Okumura 2016). Sacubitril/Valsartan besitzt blutdrucksenkende Effekte (Geng 2020) und hat damit bei Herzinsuffizienzpatienten mit komorbider Hypertonie das Potential zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle und zur Einsparung von Begleitmedikation wie z.B. CCB und/oder Diuretika. Literatur: McMurray JJ et al. Eur J Heart Fail 2013;15(9):1062-73; McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004; Desai AS et al. Eur Heart J 2015;36(30): 1990-7; Okumura N et al. Circ Heart Fail 2016;9(9):e003212; Geng Q et al. Cardiology 2020;145(9):589-598	nicht berücksichtigen Die Gegenüberstellung ist insofern irrelevant, als dass es hier um zugelassene Indikationen für SGLT2-Inhibitoren geht. ARNI sind nicht für andere Erkrankungen zugelassen.

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
13	6.2.2		8	In einer Subanalyse der EMPERORreduced-Studie zeigte sich kein Unterschied der Effektivität bezüglich des primären Komposit-Endpunktes bei Patient*innen mit und ohne Vorbehandlung mit Sacubitril/Valsartan, wobei die Aussagekraft aufgrund der ungleich großen und auch bezüglich der Baseline-Charakteristika nicht ausgewogenen Vergleichsgruppen eingeschränkt ist.	In einer Subanalyse der DAPA-HF und einer Subanalyse der EM-PEROR-reduced-Studie zeigte sich kein Unterschied der Effektivität bezüglich des primären Komposit-Endpunktes bei Patient*innen mit und ohne Vorbehandlung mit Sacubitril/Valsartan, wobei die Aussagekraft aufgrund der ungleich großen und auch bezüglich der Baseline-Charakteristika nicht ausgewogenen Vergleichsgruppen eingeschränkt ist.	Dapagliflozin war in der DAPA-HF-Studie bei Patienten, die Sacubitril/Valsartan einnahmen oder nicht einnahmen, ähnlich wirksam und sicher, was darauf hindeutet, dass die gemeinsame Anwendung beider Wirkstoffe die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit HFREF weiter senken könnte. [Solomon SD et al. JACC Heart Fail. 2020 Oct;8(10):811-818. Doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.008. Epub 2020 Jul 8.]	redaktionelle Änderung
38	6.2.2		8	Die Empfehlung stellt einen Experten-konsens dar, da für Sacubitril/Valsartan als Add-on keine Daten und für SGLT2-Inhibitoren als Add-on nur wenige Daten vorliegen.	Die Empfehlung stellt einen Experten-konsens dar, da für Sacubitril/Valsartan bzw. für SGLT2-Inhibitoren als Add-on nur wenige Daten vorliegen.	Generelle Anmerkung: Das Problem einer limitierten Datenbasis stellt sich allerdings genauso, wenn mit SGLT2i behandelte Dia-betes-Patienten herzinsuffizient werden und leitliniengerecht auf Betablocker, MRA oder auch ACEi eingestellt werden. Existierende Daten zur Initiierung von Sacubitril/Valsartan in SGLT2i-Outcome-Studien (1, 2) bzw. in RWE Patienten (3): 1. DAPA-HF: 5,0% der an der Baseline nicht ARNI-Behandelten im Dapagliflozin-Arm wurden im Studienverlauf neu auf ARNI eingestellt [vs. 6,4% im Placebo-Arm] (Dossier zur Nutzenbewertung Modul 4A) 2. EMPEROR-reduced: 7,9% der an der Baseline nicht ARNI-Behandelten im Dapagliflozin-Arm wurden im Studienverlauf neu auf ARNI eingestellt [vs. 8,9% im Placebo-Arm] (Packer 2021) 3.: 2% von 26.191 neu auf ARNI eingestellten Patienten hatten an der Baseline bereits einen SGLT2i (Wachter 2019) Literatur: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten) Modul 4A Stand: 30.11.2020; Packer M et al. Eur Heart J 2021;42(6):671-80; Wachter R et al. Eur J Heart Fail 2019;21(5):588-97	redaktionelle Änderung

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
39	6.2.2		8	Für den umgekehrten Fall – zusätzliche Behandlung mit Sacubitril/Valsartan bei bereits bestehender Therapie mit SGLT2-Inhibitoren – wurden keine Studiendaten identifiziert. In der PARADIGM-HF-Studie hatten zwar 45% der Teilnehmenden einen komorbiden Diabetes mellitus; keiner von ihnen wurde jedoch mit einem zu dieser Zeit noch nicht zugelassenen SGLT2-Inhibitor behandelt [23].	Für den umgekehrten Fall – zusätzliche Behandlung mit Sacubitril/Valsartan bei bereits bestehender Therapie mit SGLT2-Inhibitoren – besteht eine limitierte Datenbasis; u. a., weil SGLT2-Inhibitoren zum Zeitpunkt der Durchführung der PARADIGM-HF-Studie noch nicht zugelassen waren [23].	1.) Zur Datenbasis für die Addition von ARNI zu SGLT2i s.o. 2.) Hinweis: In PARADIGM-HF betrug der Anteil der Patienten mit Diabetes 35%	redaktionelle Änderung (siehe Kommentar #38)
40	6.2.2		9	Bei der Entscheidung für oder gegen eine weitere Therapieeskalation gilt es die allgemeinen Empfehlungen für ko- oder multimorbide Patient*innen zu bedenken (siehe Kapitel Komorbidität und Kapitel Multimorbidität).		Wir anerkennen, dass multimorbide Patienten eine besondere Herausforderung darstellen, möchten aber zugleich anmerken, dass Sacubitril/Valsartan in einer Vielzahl spezieller Patientenpopulationen und Risiko-konstellationen gleichermaßen effektiv und sicher ist: Der Benefit des ARNI vs. ACEi in PARADIGM-HF war unabhängig von der Ätiologie (Balmforth 2019) und Dauer der Herzinsuffizienz (Yeoh 2020), dem MAGGIC Risk Score (Simpson), dem Alter (Jhund), der Hintergrundmedikation (Okumura 2016), der Ejektionsfraktion (Solomon Circ Heart Fail 2016), dem Blutdruck (Böhm 2017), der Leberfunktion (Suzuki 2020), dem Vorliegen von CKD (Damman 2018), COPD (Ehteshami-Afshar 2021), Diabetes (Kristensen 2016) oder Lungenstauung (Selvaraj 2019) und vorheriger Herzinsuffizienzhospitalisierung (Solomon JACC Heart Fail 2016). Zudem hat ARNI keine nachteiligen Effekte auf die Therapieadhärenz anderer evidenzbasierter Therapien, sondern reduziert Therapieabbruch von MRA ebenso wie deren Hyperkaliämierisiko signifikant (Bhatt 2021 bzw. Desai 2017). Ähnliche Daten zu speziellen Patientenpopulationen und Risikokonstellationen liegen aus Subanalysen der SGLT2i-Studien vor (die sicher von anderer Seite begetragen werden), was in der Gesamtheit der Daten	nicht berücksichtigen ausführlich diskutierter Konsens der Leitliniengruppe Die Kombination von SGLT2-I und ARNI bei vorliegender Indikation aufgrund von Diabetes mellitus ist hiervon nicht betroffen (siehe Empfehlung für SGLT2-I für Patient*innen mit Diabetes mellitus in der NVL Diabetes).

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe beschlossenes Vorgehen
						<p>u.E. eine "soll" Empfehlung für die weitere Therapie- eskalation und die gemeinsame Gabe von ARNI und SGLT2i rechtfertigt.</p> <p>Literatur: Balmforth C et al. JACC Heart Fail 2019; 7(6):457-65; Yeoh SE et al. ESC Heart Fail 2020;7(6):3355-64; Simpson J et al. J Am Coll Cardiol 2015;66(19):2059-71; Jhund PS et al. Eur Heart J 2015;36(38): 2576-84; Okumura N et al. Circ Heart Fail 2016;9(9):e003212; Solomon SD et al. Circ Heart Fail 2016;9(3):e002744; Böhm M et al. Eur Heart J 2017;38(15):1132-43; Suzuki K et al. Eur J Heart Fail 2020;22(9):1662-71; Damman K et al. JACC Heart Fail 2018; 6(6):489-98; Ehteshami-Afshar S et al. J Am Heart Assoc 2021;10(4):e019238; Kristen-sen SL et al. Circ Heart Fail 2016;9(1): e002560; Selvaraj S et al. Circulation 2019; 140(17):1369-79; Solomon SD et al. JACC Heart Fail 2016;4(10):816-22; Bhatt AS et al. Eur J Heart Fail 2021 Jun 7. doi: 10.1002/ejhf.2259; Desai AS et al. JAMA Cardiol 2017;2(1):79-85</p>	
4	Pati- ent*in- nen mit chro- ni- scher Nie- ren- funkti- ons- stö- rung		9	Empagliflozin ist bei Pati- ent*innen mit Diabetes mellitus und einer eGFR \geq 60 ml/min/1,73/m ² zuge- lassen [25]. In die EMPEROR-reduced-Stu- die waren Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit einer eGFR \geq 20 ml/min/1,73/m ² einge- schlossen; für die Indika- tion Herzinsuffizienz ist Empagliflozin bisher nicht zugelassen.	Empagliflozin ist – analog zu den entspre- chenden Einschlusskriterien in der EM- PEROR-reduced-Studie – bei Patient*in- nen mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne Di- abetes) und eGFR \geq 20 ml/min/1,73 m ² zugelassen; bei Patient*innen mit Diabe- tes mellitus ohne Herzinsuffizienz ist die Zulassung bei einer eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m ² nicht eingeschränkt, bei einer eGFR von 45 bis < 60 ml/min/1,73 m ² wird kein Beginn der Therapie empfoh- len. In diesem eGFR Bereich kann die Therapie bei Patient*innen, die bereits Empagliflozin einnehmen, mit 10 mg fort- gesetzt werden [25].	siehe Tabelle im Kommentierungsbogen	<p>erster Teil des Vorschlags: re- daktionelle Änderung (Über- schneidung der Zulassungser- weiterung mit Konsultations- phase)</p> <p>zweiter Teil des Vorschlags: nicht berücksichtigen (betrifft NVL Diabetes)</p>
14	6.2.2		9	Dapagliflozin ist – analog zu den entsprechenden Ein- schlusskriterien in der DAPA-HF-Studie – bei Pa- tient*innen mit Herzinsuffi- zienz und eGFR \geq 30	Dapagliflozin ist – analog zu den entspre- chenden Einschlusskriterien in der DAPA- HF-Studie – bei Patient*innen mit Herzin- suffizienz und eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m ² zugelassen, für Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² liegen begrenzte Er- fahrungen vor;	Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit Dapagliflozin bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min). [Fachinformation Forxiga, Stand April 2021.]	<p>nicht berücksichtigen</p> <p>Verweis auf begrenzte Erfah- rung für Praxis nicht hand- lungsleitend</p>

Nr.	Kapitel	Empf./ Tab.	Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	von der Leitliniengruppe be- schlossenes Vorgehen
				ml/min/1,73 m2 zugelas- sen;			

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: 2020-07-30]. <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.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med 2012; 156(7):525–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
4. 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.
5. 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.
6. 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: 2019-09-05]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie 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>.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2018-04-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000408. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000408>.
11. Brunsmann F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. Dtsch Arztebl 2004; 101(28-29):A-2026-9.
12. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Neukirchen: Make a Book; 2008 (äzq Schriftenreihe; 33). <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
13. 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: 2019-10-16]. http://www.iqwig.de/download/V14-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronische-Herzinsuffizienz.pdf.
14. Ponikowski P, Anker S, 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: 2019-10-01]. <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure>.
15. 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>.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management. 2018 (NICE Clinical Guideline; 106) [cited: 2018-10-09]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>.
17. 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>.
18. 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.
19. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2016; 68(13):1476–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216111>.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136(6):e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28455343>.
21. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017; 33(11):1342–433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29111106>.
 22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016 (SIGN Publications; 147). <http://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.
 23. 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>.
 24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists. 2006 [cited: 2017-10-06]. <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>.
 25. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: Ein Manual für die Leitlinienerstellung. Version 1.0 vom 04.05.2016. 2016 [cited: 2021-03-24]. <https://www.cochrane.de/de/news/bewertung-des-biasrisikos-risiko-systematischer-fehler-klinischen-studien>.
 26. 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>.
 27. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. *Med Decis Making* 1992; 12(2):149–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982>.
 28. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 1. Auflage. Version 7. 2009 [cited: 2017-09-20]. DOI: 10.6101/AZQ/000166. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000166>.
 29. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2018-04-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000405. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000405>.
 30. 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/empfang-coi.pdf.
 31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben. Version 2.3. Betaversion für Praxistest. 2016 [cited: 2017-08-02]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.3_Betaversionf.pdf.
 32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.1. 2016 [cited: 2018-08-15]. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Medizinische_Versorgung/GKE/Manual_GKE_AWMF_V1-1.pdf.
 33. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 21.07.2016. 2016 [cited: 2019-09-05]. https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpgi_2_20160721.pdf.
 34. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. Stand: 18.10.2015. 2015 [cited: 2017-10-17]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>.
 35. 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. Methodenreport. 2. Auflage, Version 1. 2019 [cited: 2019-10-17]. DOI: 10.6101/AZQ/000445. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000445>.
 36. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Bundesärztekammer (BÄK). Methodenreport zur Entwicklung von Kurzinformationen für Patienten (KiP). 3. Auflage, Version 1. 2019 (Kurzinformation für Patienten) [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000440. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000440>.
 37. Kane PM, Murtagh FE, Ryan K, et al. The gap between policy and practice: A systematic review of patient-centred care interventions in chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2015; 20(6):673–87. DOI: 10.1007/s10741-015-9508-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435042>.
 38. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Bedeutung von psychosozialen Faktoren in der Kardiologie – Update 2018: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe* 2018; 131(4):339. DOI: 10.1007/s12181-018-0271-4.
 39. Hegde SM, Claggett B, Shah AM, et al. Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). *Circulation* 2017; 136(11):982–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637881>.
 40. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, et al. Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2016; 117(7):1135–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853954>.
 41. Kraigher-Krainer E, Lyass A, Massaro JM, et al. Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: The Framingham Heart Study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(7):742–6. DOI: 10.1093/eurjhf/hft025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435761>.

42. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4):CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771460>.
43. Ostman C, Jewiss D, Smart NA. The Effect of Exercise Training Intensity on Quality of Life in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology* 2017; 136(2):79–89. DOI: 10.1159/000448088. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577715>.
44. Chan E, Giallauria F, Vigorito C, et al. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2016; 86(1-2):759. DOI: 10.4081/monaldi.2016.759. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748473>.
45. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221:674–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27423089>.
46. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; 8(1):33–40. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399909>.
47. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, et al. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol (1985)* 2015; 119(6):726–33. DOI: 10.1152/jappphysiol.00904.2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749444>.
48. Li Y, Fu B, Qian X. Liberal versus restricted fluid administration in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int Heart J* 2015; 56(2):192–5. DOI: 10.1536/ihj.14-288. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740394>.
49. Castro-Gutierrez V, Rada G. Should sodium intake be restricted in chronic heart failure? *Medwave*. 2016; 16(5 Suppl):e6696. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922584>.
50. Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, et al. Regular wine consumption in chronic heart failure: Impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. *Circ Heart Fail* 2015; 8(3):428–37. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925415>.
51. Petrone AB, Gaziano JM, Djoussé L. Alcohol consumption and risk of death in male physicians with heart failure. *Am J Cardiol* 2014; 114(7):1065–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129877>.
52. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6):1677–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11345383>.
53. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, et al. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(7):911–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854949>.
54. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(6):e32–e69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400984>.
55. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut - 2016/2017. *Epid Bull* 2016(34):301–40.
56. Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ, et al. Stellungnahme zur Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Erwachsene Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). *Pneumologie* 2015; 69(11):633–7. DOI: 10.1055/s-0034-1393413. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523835>.
57. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, et al. S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention. Update 2016: Registernummer 020-020, Version 2016-02-2. 2016 [cited: 2019-10-16]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html>.
58. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102(7):748–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942742>.
59. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101(11):1297–302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10725290>.
60. Zipes DP, Wyse DG, Friedman PL. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(22):1576–83. DOI: 10.1056/NEJM199711273372202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9411221>.
61. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J Med* 2002; 346(12):877–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907286>.
62. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J Med* 2005; 352(3):225–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659722>.
63. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J Med* 2004; 351(24):2481–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590950>.
64. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N. Engl. J Med* 2009; 361(15):1427–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812399>.

65. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375(13):1221–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571011>.
66. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(6):e001289. DOI: 10.1161/JAHA.114.001289. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385346>.
67. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, et al. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. *Heart* 2014; 100(15):1188–92. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305535. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993502>.
68. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, et al. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: Results of the INcidence free SURvival after ICD REplacement (INSURE) trial—a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2013; 34(2):130–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771679>.
69. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, et al. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19(8):784–9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01111.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284493>.
70. Kini V, Soufi MK, Deo R, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: Are indications still met? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(22):2388–94. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727249>.
71. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34(46):3547–56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900696>.
72. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015; 101(22):1800–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269413>.
73. Barra S, Providencia R, Tang A, et al. 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):e002539. DOI: 10.1161/JAHA.115.002539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546574>.
74. Oyanguren J, Latorre García PM, Torcal Laguna J, et al. Effectiveness and Factors Determining the Success of Management Programs for Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69(10):900–14. DOI: 10.1016/j.rec.2016.05.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692124>.
75. Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, et al. Improving Treatment Adherence in Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(25):423–30. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0423. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27397013>.
76. Leitlinienprogramm Onkologie (OL), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, et al. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2015 [cited: 2017-03-29]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf.
77. Hoppe JD. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Dtsch Arztebl* 2011; 108(7):A-346-8.
78. Alt-Epping B. Klug entscheiden: . in der Palliativmedizin. Vor den Rahmenbedingungen von Endlichkeit und komplexer Belastung sind die Behandlungsziele auf die bestmögliche Symptomlinderung und umfassende Unterstützung zu richten. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(42):A-1870-2. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/183068/Klug-entscheiden-in-der-Palliativmedizin>.
79. Waltenberger J, Schöne-Seifert B, Friedrich DR, et al. Verantwortlicher Umgang mit ICDs. *Der Kardiologe* 2017; 11(5):383–97. DOI: 10.1007/s12181-017-0185-6.