

Messung und Monitoring des pulmonal-arteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'RAPID REPORT' in white, uppercase letters.

RAPID REPORT

Projekt: D23-02

Version: 1.0

Stand: 01.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1709

DOI: 10.60584/D23-02

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.08.2023

Interne Projektnummer

D23-02

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/D23-02>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III; Rapid Report [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/D23-02>.

Schlagwörter

Blutdrucküberwachung – Ambulante, Arteria Pulmonalis, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Blood Pressure Monitoring – Ambulatory, Pulmonary Artery, Heart Failure, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang C dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von IQWiG-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige

- Karl Josef Osterziel, Oberpfalz Research GbR, Amberg

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christoph Mosch
- Naomi Fujita-Rohwerder
- Konstanze Angelescu
- Simone Heß
- Heike Kölsch
- Katherine Rascher
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Kernaussage	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	5
4.1.1 Population	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	6
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	6
4.2 Informationsbeschaffung.....	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	6
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	8
4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	9
4.3 Informationsbewertung und -synthese	9
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	9
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	10
4.3.3 Metaanalysen	11
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	12
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	12
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	12
5 Ergebnisse	14
5.1 Informationsbeschaffung.....	14

5.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	14
5.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	14
5.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	14
5.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	14
5.1.2.1.2	Studienregister	15
5.1.2.1.3	Herstellernanfragen	16
5.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	17
5.1.2.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	17
5.1.2.2.2	Autorenanfragen.....	17
5.1.2.2.3	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	18
5.1.3	Resultierender Studienpool.....	18
5.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	18
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	19
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	19
5.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	30
5.3	Patientenrelevante Endpunkte	31
5.3.1	Gesamtmortalität	32
5.3.2	Kardiovaskuläre Mortalität.....	35
5.3.3	Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung.....	36
5.3.4	Hospitalisierung jeglicher Ursache.....	42
5.3.5	Krankenhausverweildauer.....	42
5.3.6	Körperliche Belastbarkeit	43
5.3.7	Gesundheitszustand	45
5.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	47
5.3.9	Unerwünschte Ereignisse	50
5.3.10	Sensitivitätsanalysen	53
5.3.11	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
5.4	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	54
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses.....	58
7	Fazit	59
8	Literatur	60
9	Studienlisten	66
9.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	66
9.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche	66
Anhang A	Suchstrategien	68
A1.1	Bibliografische Datenbanken	68

A1.2 Studienregister.....	72
Anhang B Ergänzende Darstellung ereignisbasierter Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung.....	74
Anhang C Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	13
Tabelle 3: Berücksichtigte Basis-SÜ.....	14
Tabelle 4: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	15
Tabelle 5: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente.....	16
Tabelle 6: Übersicht über Herstelleranfragen.....	16
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen	17
Tabelle 8: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	18
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	18
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	19
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs.....	23
Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	24
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	27
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch.....	29
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	30
Tabelle 16: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	32
Tabelle 17: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität.....	33
Tabelle 18: Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	34
Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: kardiovaskuläre Mortalität.....	35
Tabelle 20: Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität.....	36
Tabelle 21: Operationalisierung der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.....	36
Tabelle 22: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung	38
Tabelle 23: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (Zeit-Ereignis- Analyse)	39
Tabelle 24: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (personenbasierte Analyse)	41
Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Krankenhausverweildauer	42
Tabelle 26: Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer ^a	43
Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: körperliche Belastbarkeit	44
Tabelle 28: Ergebnisse zu körperlicher Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest)	45

Tabelle 29: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand.....	46
Tabelle 30: Ergebnisse zu Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^a).....	47
Tabelle 31: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität	48
Tabelle 32: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Responderanalyse)	49
Tabelle 33: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Mittelwertdifferenzanalyse).....	50
Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.....	52
Tabelle 35: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (personenbasierte Analyse)	52
Tabelle 36: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	54
Tabelle 37: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (ereignisbasierte Auswertung)	74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	15
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität (Hazard Ratio).....	34
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung mit ambulanter Notfallbehandlung (Hazard Ratio der Zeit-Ereignis-Analyse).....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
EQ-5D VAS	EuroQoL 5-Dimensions Visual Analogue Scale
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HI	Herzinsuffizienz
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LQ	gesundheitsbezogene Lebensqualität
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
PA-Druck	pulmonalarterieller Druck
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SÜ	systematische Übersicht

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen (PA-)Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung im Vergleich zu jeglichem nicht invasivem Monitoring jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

Fazit

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 3 randomisierte kontrollierte Studien mit Daten von insgesamt 1548 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III ein.

Für den Vergleich des invasiven Monitorings des pulmonalarteriellen (PA) Druckes mittels implantierten Sensors zu einer alleinigen Standardversorgung mit einem nicht invasiven Monitoring zeigte sich für die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Prüfintervention. Für die Krankenhausverweildauer nach herzinsuffizienzbedingter Aufnahme zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des PA-druckgestützten Monitorings.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des PA-druckgestützten Monitorings.

Für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität sowie für die körperliche Belastbarkeit und den Gesundheitszustand ergab sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

Aufgrund nicht veröffentlichter Studiendaten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Methode im Vergleich mit einer Studienpopulation ohne implantierten Drucksensor bleibt weiterhin unklar, welches Schadenspotenzial sich im Vergleich gegen eine solche Vergleichsgruppe insbesondere durch die Implantation des Sensors ergeben würde. Infolgedessen war trotz der aufgezeigten Vorteile der Prüfintervention keine abschließende Bewertung des zugehörigen Schadens möglich (kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden hinsichtlich unerwünschter Ereignisse).

Daher bleibt der Nutzen des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mit implantiertem Sensor in der Gesamtabwägung so lange unklar, bis anhand weiterer Studienergebnisse eine vollständige Beurteilung insbesondere möglicher Nachteile der Methode möglich ist.

1 Hintergrund

Bei einer Herzinsuffizienz (HI) handelt es sich um ein komplexes klinisches Syndrom. Sie ist Folge einer strukturellen oder funktionellen Störung des Herzens und beeinträchtigt seine Fähigkeit, sich mit Blut zu füllen oder es auszuwerfen [1,2]. In der Folge ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Körper in Ruhe und / oder bei Belastung ausreichend mit Blut und Sauerstoff zu versorgen und damit einen stabilen Stoffwechsel zu gewährleisten. Viele Mechanismen, die der Körper infolge der nachlassenden Leistung einleitet (z. B. Stimulation des sympathischen Nervensystems), führen kurzfristig zu einer Verbesserung der Herzleistung, aber langfristig verstärken sie die Symptome und sie führen zur Progression der HI.

Je nach Schweregrad und Manifestation der HI geht diese mit verschiedenen Symptomen und Begleiterscheinungen einher. Zu den typischen Symptomen zählen Atemnot, Müdigkeit und Flüssigkeitsansammlungen, die durch einen Rückstau in den Lungen- und / oder Körperkreislauf aufgrund der kardialen Funktionsstörung hervorgerufen werden [1]. Im Frühstadium ist eine HI aber asymptomatisch [1].

Mit einer Prävalenz von knapp 12 % (berücksichtigt alle Schweregrade) bei Personen ab 65 Jahren ist die HI eine häufige Erkrankung in der älteren Bevölkerung in Industrieländern [3] und gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. So wurde laut Gesundheitsberichtserstattung des Bundes im Jahr 2021 deutschlandweit bei rund 35 000 verstorbenen Personen eine HI als Todesursache angegeben [4]. Zudem wurden im Jahr 2021 knapp 440 000 Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose HI (10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [ICD-10]: I50) vollstationär behandelt [5]. Damit zählt die HI zu den häufigsten Gründen für einen Krankenhausaufenthalt in Deutschland.

Eine Einteilung der HI anhand der Symptomatik und des damit verbundenen Schweregrades kann mithilfe der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in die Stadien I bis IV erfolgen. Während die HI im NYHA-Stadium I noch keine Symptome verursacht, löst die HI im NYHA-Stadium II bei stärkerer körperlicher Belastung Symptome wie Erschöpfung oder Atemnot aus. Geringe körperliche Anstrengungen sind jedoch ohne Beschwerden möglich. Das NYHA-Stadium III ist darüber definiert, dass bereits bei Alltagstätigkeiten und geringen körperlichen Aktivitäten wie Gehen auf gerader Strecke Symptome auftreten. Im NYHA-Stadium IV treten Symptome bereits in Ruhe oder schon bei geringsten körperlichen Aktivitäten auf. Die Klassifizierung anhand der Symptomatik in das jeweilige NYHA-Stadium ist jedoch nicht stabil, d. h., es kann bei ein und derselben Person je nach Therapieerfolg und Progression zu einem mehrfachen Stadienwechsel kommen [1]. Zudem hängt das NYHA-Stadium stark von der subjektiven Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin ab [6]. Trotz der Limitationen findet die NYHA-Klassifikation breite Anwendung in der Praxis und im Studiensetting.

In der klinischen Praxis hat sich außerdem die Einteilung der HI anhand des Ausmaßes der Einschränkung der Auswurfleistung (Ejektionsfraktion) des linken Ventrikels etabliert. Auch hier ist einschränkend zu beachten, dass die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) im Rahmen einer echokardiografischen Untersuchung einer erheblichen Variabilität unterliegt [1,2].

Neben leitliniengerechten medikamentösen, nicht medikamentösen bzw. invasiven Therapieoptionen wird insbesondere dem Selbstmanagement eine positive Auswirkung auf die Prognose zugesprochen [1]. Zu diesem Selbstmanagement gehört insbesondere eine engmaschige selbstständige Kontrolle des Körpergewichts, da ein rascher Anstieg des Körpergewichts auf eine beginnende kardiale Dekompensation hinweisen kann. Eine frühzeitige Erkennung von Verschlechterungen und das rechtzeitige Ergreifen von therapeutischen Maßnahmen könnten eine kardiale Dekompensation verhindern und dadurch die Progression der HI verlangsamen sowie ggf. die Lebensqualität der Betroffenen verbessern. Darauf zielt auch das Telemonitoring bei HI ab. Ein Telemonitoring mittels kardialer Aggregate oder mittels externer Geräte ist bereits im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähig [7].

Auch durch die regelmäßige Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks (PA-Drucks) mittels dauerhaft in die Pulmonalarterie per Katheter implantierten Sensors sollen sich frühzeitig hämodynamische Veränderungen im Lungenkreislauf erkennen lassen. Dabei wird angestrebt, mögliche Veränderungen bereits vor dem Auftreten klinischer Zeichen einer beginnenden Dekompensation wie rascher Gewichtszunahme oder einer Verschlechterung der Symptomatik zu erkennen. Auf dieser Grundlage soll rechtzeitig die medikamentöse Therapie angepasst und damit eine kardiale Dekompensation vermieden werden. Der Einsatz der Messung und des Monitorings des PA-Druckes zur Therapieoptimierung bei Patientinnen und Patienten mit HI im Stadium NYHA III ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen (PA-)Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung im Vergleich zu jeglichem nicht invasivem Monitoring jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.08.2023 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei HI im Stadium NYHA III beauftragt. Dieser Bewertung ging eine Potenzialbewertung (E15-04 [8]) sowie ein zugehöriges Addendum (E16-02 [9]) voraus. Im Gefolge dieser Bewertungen hatte der G-BA bereits 2017 einen Antrag auf Erprobung der Methode gemäß §137e Absatz 7 Sozialgesetzbuch (SGB) V positiv beschieden und die Erprobung der Methode initiiert [10].

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [11] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit HI im Stadium NYHA III aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention bildete die invasive Messung und das Monitoring des PA-Druckes (ggf. zusätzlich zu einem nicht invasiven Monitoring) mittels eines dauerhaft implantierten Sensors zur Therapieoptimierung. Als Vergleichsintervention galt jegliches nicht invasive (Selbst-) Monitoring (z. B. regelmäßige Gewichtskontrolle oder telefonische Visite).

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (z. B. Gesamtmortalität und kardiale Mortalität)
- Morbidität (insbesondere klinische Symptome der HI und Hospitalisierung)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse)

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.3 genannten Endpunkte war eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht sind daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeflossen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors (ggf. zu einem nicht invasiven Monitoring) (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: jegliches nicht invasives (Selbst-)Monitoring (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [12] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [13] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich waren.	
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; NYHA: New York Heart Association	

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt waren, wurden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorlagen, die die Einschlusskriterien erfüllten.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 24.08.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A1.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht (SÜ) infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden konnte (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion wurden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen wurden, erfolgte nach Fertigstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall wurden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wurde eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.1), wurde diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wurde ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden konnte, sollte eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum stattfinden.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov, wurden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichten den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben wurden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingingen, wurden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wurde folgender Hersteller:

- Abbott

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen

4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Februar 2016 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthielt Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, war geplant eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2.2). Daher wurden die Suchen auf das Publikationsdatum ab Februar 2016 eingeschränkt.

Mit den Suchstrategien wurden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [14], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthielten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche wurden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate wurden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse wurden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend wurden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % war.

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wurde das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wurde bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, galt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls fanden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [15] untersucht. Es wurde außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effekt-modifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden konnten, so wurde der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgten in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden konnte, wurde für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. War das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wurde die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wurde die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgte nach Paule-Mandel [16]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ war, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten war. Zusätzlich wurde ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ war oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, war eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wurde hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurde im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Im Fall von mehr als 2 Studien musste die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. War die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wurde das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant war. Lag kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wurde zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte. War dies der Fall, wurden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. War das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wurde die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. War die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, wurden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestanden Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein konnten, war geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wurde (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel war es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- LVEF bei Behandlungsbeginn.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei waren 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es lag

entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit war von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial hatten eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien hatten eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	Hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	Mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	Gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [11]).

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wurde auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar war, wurde eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbeschaffung

5.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 5 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 9.1) wurde das Addendum mit Informationsbeschaffung zur Potenzialbewertung des IQWiG (siehe Tabelle 3) als Basis-SÜ berücksichtigt. Auf eine Bewertung der Informationsbeschaffung wurde verzichtet.

In der Basis-SÜ wurde 1 Studie identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllt (siehe Abschnitt 4.1). Alle in der Basis-SÜ eingeschlossenen Publikationen zu relevanten Studien erfüllten die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Somit wurden insgesamt 6 Publikationen [17-22] zu 1 Studie als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Tabelle 3: Berücksichtigte Basis-SÜ

Systematische Übersicht	Vollpublikation
IQWiG 2016	ja [9]
SÜ: systematische Übersicht	

5.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2016), der nicht durch die in Abschnitt 5.1.1 identifizierte Basis-SÜ abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

5.1.2.1 Primäre Informationsquellen

5.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A1.1. Die letzte Suche fand am 22.09.2023 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurde 1 Designpublikation [23] identifiziert, die 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreibt (siehe Abschnitt 5.1.4).

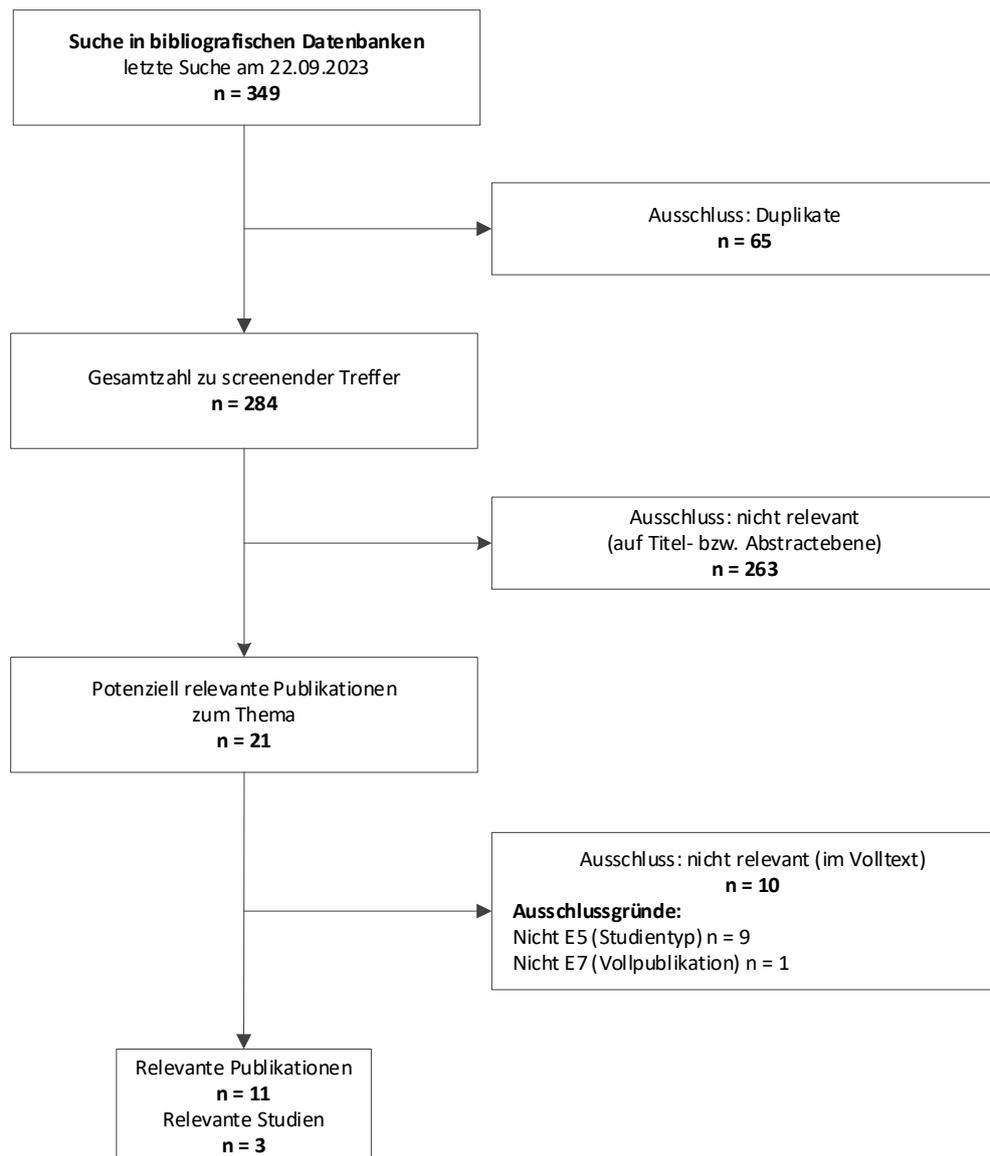


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

5.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante abgeschlossene Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 4):

Tabelle 4: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
CHAMPION	NCT00531661	ClinicalTrials.gov [24]	ja
GUIDE-HF	NCT03387813	ClinicalTrials.gov [25]	nein
MONITOR-HF	NL7430	ClinicalTrials.gov [26]	nein

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 28.09.2023 statt.

5.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
CHAMPION	Abbott	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienprotokoll [27-29] ▪ Statistischer Analyseplan [30] ▪ Studienberichte [31,32] ▪ PMA-Amendment [33]
GUIDE-HF	Abbott	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienprotokoll [34] ▪ Statistischer Analyseplan [35] ▪ Studienbericht [36]
PASSPORT-HF	Abbott	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienprotokoll [37]
PMA: Premarket Approval		

Für die vorliegende Bewertung wurde für 1 Studie mit Studienbericht eine Anfrage an den Hersteller versendet. Eine Übersicht über diese Anfragen befindet sich in Tabelle 6. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Herstelleranfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
CHAMPION	Im bereitgestellten Studienbericht werden Erweiterungen des vorliegenden Studienprotokolls (Version 1.7) mit zusätzlichen Analysen benannt, die für die Zulassung durch die FDA notwendig wurden. Können diese Erweiterungen des Studienprotokolls (Version 1.8 und 1.9) sowie die Ergebnisse dieser zusätzlichen Analysen zur Verfügung gestellt werden?	ja	Das Studienprotokoll (Version 1.9 und 1.8) [27,28] und die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen (PMA-Amendment [33]) wurden übermittelt.
FDA: Food and Drug Administration; PMA: Premarket Approval			

5.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

5.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

5.1.2.2.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
MONITOR-HF	Gemäß der Ergebnispublikation [38] wurden während der gesamten Studiendauer unerwünschte Ereignisse erhoben. Aus welchem Grund wurden die Ergebnisse zu sämtlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nicht berichtet? Können die Ergebnisse zu allen aufgetretenen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt werden?	ja	Sämtliche Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden an verschiedenen Stellen der Ergebnispublikation berichtet. Die Daten zur Sicherheit der Implantation (Komplikationen) wurden im Ergebnisabschnitt der Publikation und in den Tabellen des zugehörigen Appendix berichtet. Die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für klinische Ereignisse (z. B. herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen, Notfälle mit der Notwendigkeit von intravenösen Diuretika sowie kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität) werden ebenfalls in den Textabsätzen bzw. Tabellen der Ergebnisse aufgeführt. Wenn Sie die SUE zusammenfassen, erhalten Sie natürlich die Summen. Für sicherheitsrelevante SUE / Komplikationen ist die Summe der DSRC heranzuziehen (nur für 1 Gruppe). In der Standardversorgungsgruppe gibt es logischerweise keine DSRC- oder gerätebezogenen Sicherheitsereignisse.
DSRC: Device or System related Complications; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			

5.1.2.2.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 8):

Tabelle 8: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
GUIDE-HF	Lindenfeld 2019 [39] (Designpublikation) und Zile 2022 [40]

Diese Dokumente wurden über die zugehörige Ergebnispublikation bzw. über den zugehörigen Studienregistereintrag identifiziert.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 3 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 9).

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
CHAMPION	ja [17-22,41-46]	ja [24] / ja	ja [31,32]	ja [27-30,33] ^a
GUIDE-HF	ja [39,40,47-49]	ja [25] / nein	ja [34-36]	nein
MONITOR-HF	ja [38,50]	ja [26] / nein	nein ^b	nein

a. Studienprotokolle (Version 1.7, 1.8 und 1.9), Statistical Analysis Plan und PMA-Amendment
b. Investigator initiated Trial
PMA: Premarket Approval

5.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (geplantes Studienende)
SELFie-HF	Studienregistereintrag (NCT04441203 [51])	RCT	150	laufend (30.06.2024)
SAINTS B	Studienregistereintrag (NCT05284955 [52])	RCT	60	laufend (31.12.2025)
PASSPORT-HF	Designpublikation [23], Studienregistereintrag (NCT04398654 [53]) und Studienprotokoll [37]	RCT	554	laufend (31.12.2026)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Für die vorliegende Bewertung wurden mit CHAMPION, GUIDE-HF und MONITOR-HF insgesamt 3 abgeschlossene RCTs mit berichteten Ergebnissen eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.3).

Für den Vergleich einer Managementstrategie mithilfe eines invasiven PA-Druck-Monitorings (als Ergänzung zu einer leitliniengerechten Standardversorgung) mit einer Managementstrategie ohne invasives Monitoring (mit alleiniger Standardversorgung) wurden in die zwischen 2007 und 2012 in den USA durchgeführte Studie **CHAMPION** insgesamt 550 erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter HI eingeschlossen. Diese wiesen zu Studienbeginn ein durchschnittliches Alter von 61 (Interventionsgruppe) bzw. 62 Jahren (Vergleichsgruppe) und einen mittleren PA-Druck von durchschnittlich 28,9 mmHg bzw. 29,9 mmHg auf (siehe Tabelle 14). Somit lagen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Mittel über dem in der Studie angestrebten Zielbereich von 10 bis 25 mmHg (siehe Tabelle 13). Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine zum Rekrutierungszeitpunkt bestehende HI-Symptomatik nach NYHA-Stadium III sowie mindestens 1 HI-bedingte stationäre Krankenhausaufnahme im Jahr vor der Rekrutierung. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen mit bekannten Gerinnungsstörungen oder stark verminderter Nierenleistung (siehe Tabelle 12). Eine Beschränkung hinsichtlich der Ejektionsfraktion war nicht vorgesehen. Für den Vergleich der beiden Managementstrategien wurde allen Patientinnen und Patienten ein aktiver Sensor zur invasiven Messung des PA-Drucks vor der randomisierten Gruppenzuteilung implantiert. Anschließend erfolgten die Messungen und elektronischen Übermittlungen des PA-Drucks täglich durch die verblindeten Patientinnen und Patienten beider Gruppen ohne Kenntnis der übermittelten Werte. In der ersten Studienphase mit randomisiertem Vergleich erfolgte die ärztliche Auswertung der übermittelten Daten (mindestens einmal wöchentlich) ausschließlich für die Interventionsgruppe – die Messdaten der Vergleichsgruppe waren für die nicht verblindeten Prüferärztinnen und -ärzte nicht einsehbar (siehe Tabelle 13). Bei hämodynamischen

Abweichungen von den vorab festgelegten PA-Druck-Zielwerten erfolgte in der Interventionsgruppe ein telefonischer Kontakt durch die Studienzentren mit einer Empfehlung zur Anpassung der medikamentösen Therapie, um eine kardiale Dekompensation zu vermeiden. Das Management in der Vergleichsgruppe umfasste ausschließlich eine leitliniengerechte Standardversorgung mit einem nicht invasiven Monitoring. Darin erfolgte die Anpassung der medikamentösen Therapie vorrangig anhand von veränderten klinischen Zeichen und HI-bedingten Krankheitssymptomen sowie regelmäßigen körperlichen Untersuchungen (nach 1, 3 und 6 Monaten, anschließend halbjährlich) mit gleichzeitiger Bestimmung des aktuellen NYHA-Stadiums (siehe Tabelle 13). Weiterführende Details zu den damit einhergehenden Maßnahmen werden nicht benannt. Um die Anzahl der Kontakte zwischen den Studiengruppen vergleichbar zu halten, erhielten auch die Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe standardisierte Telefonate, um den möglichen Bedarf einer Anpassung der medikamentösen Therapie zu besprechen. Um die Einhaltung des Studienprotokolls durch die Studienzentren sicherzustellen, erfolgte zusätzlich eine wöchentliche Kontrolle der übermittelten PA-Druck-Werte durch medizinisches Personal des Sponsors mit optionaler Beratung der Studienzentren.

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an HI-bedingten Hospitalisierungen nach 6 Monaten (siehe Tabelle 11). Dieser Endpunkt umfasste Ereignisse mit ungeplanter ambulanter oder stationärer Krankenhausbehandlung mit einer Dauer von ≥ 24 Stunden aufgrund einer Verschlechterung der klinischen Zeichen und körperlichen Symptome der HI und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer Therapieeskalation. Um sicherzustellen, dass die bestehende HI ursächlich war für die erfolgte Krankenhausbehandlung, überprüfte ein verblindetes Prüfungsgremium alle dokumentierten Hospitalisierungsereignisse. Nach Abschluss der 6-Monats-Visite aller teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden auch die Messdaten der Vergleichsgruppe für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zur Therapiesteuerung freigegeben und die Verblindung wurde aufgehoben. Bis zu diesem Zeitpunkt betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 17,6 Monate. Die daran anschließende nicht randomisierte Studienphase wurde aufgrund der dann identischen Managementstrategie in den beiden Studiengruppen für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Die ebenfalls eingeschlossene Studie **GUIDE-HF** wurde zwischen 2018 und 2021 in den USA und Kanada durchgeführt. Für den Vergleich einer Managementstrategie mithilfe eines invasiven PA-Druck-Monitorings (in Ergänzung zu einer leitliniengerechten Standardversorgung) mit einer Managementstrategie ohne invasives Monitoring (mit alleiniger Standardversorgung) wurden 1000 erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter HI eingeschlossen. 650 dieser Personen wiesen initial Symptome gemäß NYHA-Stadium III auf, und nur für diese Teilpopulation wurden für die vorliegende Bewertung Daten herangezogen. Das durchschnittliche Alter dieser Teilpopulation lag in beiden Gruppen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 14), der mittlere PA-Druck lag durchschnittlich bei 29,5 mmHg

(Interventionsgruppe) bzw. 29,3 mmHg (Vergleichsgruppe) und somit ebenfalls über den angestrebten Zielbereich von 10 bis 25 mmHg (siehe Tabelle 13). Einschlusskriterien der Studie waren eine zum Rekrutierungszeitpunkt bestehende HI-Symptomatik mit NYHA-Stadium II, III oder IV innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage sowie mindestens 1 HI-bedingte stationäre Krankenhausaufnahme im Jahr vor der Rekrutierung. Ausgeschlossen wurden u. a. Patientinnen und Patienten mit refraktärer HI oder stark verminderter Nierenleistung (siehe Tabelle 12). Für den Vergleich der beiden Managementstrategien wurde, wie auch in der CHAMPION-Studie, sowohl der Interventions- als auch der Vergleichsgruppe ein aktiver Sensor zur invasiven Messung des PA-Drucks implantiert. Die täglichen Messungen und Übermittlungen des PA-Drucks erfolgten durch die verblindeten Patientinnen und Patienten beider Gruppen ohne Kenntnis der übermittelten Werte. Die ärztliche Auswertung der übermittelten Daten erfolgte ausschließlich für die Interventionsgruppe, die Messdaten der Vergleichsgruppe waren für die nicht verblindeten Prüfärztinnen und -ärzte nicht einsehbar. Das Standardmonitoring beider Gruppen erfolgte nicht invasiv anhand telefonischer Abfragen von Veränderungen klinischer Zeichen, krankheitsspezifischen Symptomen und dem Körpergewicht sowie anhand von körperlichen Untersuchungen nach 6 und 12 Monaten. Weiterführende Details wurden nicht benannt. Dieser telefonische Kontakt des Studienzentrums mit den Patientinnen und Patienten erfolgte in beiden Gruppen in den ersten 3 Monaten 14-täglich und anschließend monatlich (siehe Tabelle 13). Darüber hinaus konnten die Patientinnen und Patienten beider Gruppen bei Rückfragen oder sich verändernden Symptomen auch selbst die Studienzentren kontaktieren.

Primärer Endpunkt der Studie war ein kombinierter Endpunkt aus den HI-bedingten Hospitalisierungen oder der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikatherapie im Krankenhaus oder der Gesamtmortalität nach 12 Monaten.

Die Studie **MONITOR-HF** wurde zwischen 2019 und 2023 in den Niederlanden durchgeführt. Es wurden 348 erwachsene Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter HI eingeschlossen. Beide Gruppen erhielten eine leitliniengerechte Standardtherapie. Nur bei den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe wurde ein aktiver Sensor zur invasiven Messung des PA-Drucks implantiert. Bei der MONITOR-HF-Studie handelt es sich um eine offene, unverblindete Studie. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten lag bei 69 Jahren (Interventionsgruppe) bzw. 70 Jahren (Vergleichsgruppe). Der mittlere PA-Druck in der Interventionsgruppe lag mit durchschnittlich 33,3 mmHg deutlich über dem Zielkorridor von 10 bis 25 mmHg (siehe Tabelle 13), für die Vergleichsgruppe wurden keine Werte erhoben (siehe Tabelle 14). Einschlusskriterium war eine zum Rekrutierungszeitpunkt seit mindestens 3 Monaten bestehende HI-Symptomatik mit NYHA-Stadium III und mindestens 1 HI-bedingte stationäre Krankenhausaufnahme im Jahr vor der Rekrutierung. Ausgeschlossen wurden u. a. Patientinnen und Patienten mit wiederholten Lungenembolien / tiefen Bein thrombosen oder mit stark verminderter Nierenleistung oder Nichtansprechen auf eine Diuretikatherapie (siehe

Tabelle 12). Für beide Gruppen waren regelmäßige körperliche Untersuchungen in der HI-Spezialambulanz nach 3 und 6 Monaten und anschließend halbjährlich bis zu 48 Monaten vorgesehen (siehe Tabelle 13). Ein telefonischer oder ungeplanter persönlicher Kontakt zwischen den Studienzentren und den Patientinnen und Patienten war ausschließlich bei ernst zu nehmenden Symptomen oder einer ungewöhnlichen Gewichtszunahme der Patientinnen und Patienten vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Lebensqualität nach 12 Monaten, die mittels des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erhoben wurde. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer lag bei 1,78 Jahren.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs

Studie	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
CHAMPION	550	häodynamisches Monitoring über sensorgestützte PA-Druckmessung als Ergänzung zur Standardversorgung	Standardversorgung mit nicht invasivem Monitoring	USA 09/2007–04/2012 ^b	17,6 Monate ^c	primär: HI-bedingte Hospitalisierung, produkt- / systembezogene Komplikationen, Störung der Druckmessung sekundär: Gesamtmortalität, jegliche Hospitalisierung, LQ, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
GUIDE-HF	650 ^d	häodynamisches Monitoring über sensorgestützte PA-Druckmessung als Ergänzung zur Standardversorgung	Standardversorgung mit nicht invasivem Monitoring	USA/Kanada 03/2018–01/2021 ^b	12 Monate	primär: HI-bedingte Hospitalisierung oder Besuch der Notaufnahme bzw. Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikatherapie oder Gesamtmortalität (KEP) sekundär: Gesamtmortalität
MONITOR-HF	348	häodynamisches Monitoring über sensorgestützte PA-Druckmessung als Ergänzung zur Standardversorgung	Standardversorgung mit nicht invasivem Monitoring	Niederlande 04/2019–01/2023 ^b	1,78 Jahre ^e	primär: LQ sekundär: HI-bedingte Hospitalisierung, Gesundheitszustand, Gesamtmortalität, geplante HI-bedingte Hospitalisierung, kardiovaskuläre Mortalität, körperliche Belastbarkeit
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. inklusive der geplanten Nachbeobachtungsdauer</p> <p>c. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Implantation des PA-Drucksensors bis zum Abschluss des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich („randomised access period“)</p> <p>d. In die beiden randomisierten Studienarme wurden insgesamt 1000 Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium II–IV eingeschlossen (Interventionsgruppe: N = 497 / Vergleichsgruppe: N = 503). Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Daten der 650 Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III herangezogen.</p> <p>e. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer</p> <p>HI: Herzinsuffizienz; KEP: kombinierter Endpunkt; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck</p>						

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
CHAMPION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ HI-Diagnose seit \geq 3 Monate ▪ Einstufung der HI in NYHA-Stadium III ▪ bei reduzierter LVEF: Einnahme eines Beta-(rezeptoren)blockers (seit \geq 3 Mon.) und eines ACE-Hemmers oder ARB (seit \geq 1 Monat) mit stabilen Medikamentendosierungen ▪ \geq 1 HI-bedingte Hospitalisierung innerhalb der vorausgegangenen 12 Monate ▪ Durchmesser der PA-Abzweigung \geq 7 mm und \leq 15 mm ▪ BMI \leq 35 kg/m²; oder bei BMI $>$ 35 kg/m² Brustumfang zwischen $>$ 132 cm und $<$ 165 cm; Abstand Hautoberfläche des Rückens bis PA $<$ 10 cm (Angiografiebestätigt) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Infektion ▪ Kontraindikation für Durchführung eines Rechtsherzkatheters ▪ schweres kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Myokardinfarkt) innerhalb der vorausgegangenen 2 Monate ▪ kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit Implantation eines Herzschrittmachers innerhalb der vorausgegangenen 3 Monate ▪ GFR $<$ 25 ml/min (dialysepflichtig oder therapierefraktär gegenüber Diuretika) ▪ wahrscheinliche Herztransplantation innerhalb von 6 Monaten ▪ angeborene Herzerkrankungen oder mechanische Rechtsherzklappen ▪ bekannte Gerinnungsstörung oder wiederholte Lungenembolien oder tiefe Beinvenenthrombosen in der Vergangenheit ▪ bekannte Arzneimittelunverträglichkeit gegen Acetylsalicylsäure und / oder Clopidogrel

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
GUIDE-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ HI-Diagnose und -Behandlung seit $>$ 90 Tagen vor Rekrutierung ▪ kontinuierliche optimierte medikamentöse HI-Therapie gemäß ACC-Leitlinien über \geq 30 Tage mit stabilen Medikamentendosierungen ▪ HI-Symptome gemäß NYHA-Stadium II, III oder IV innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage ▪ HI-bedingte Hospitalisierung innerhalb der vorausgegangenen 12 Monate und / oder erhöhte NT-proBNP (oder BNP) innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bei LVEF \leq 40 %: NT-proBNP \geq 1000 pg/ml (oder BNP \geq 250 pg/ml) ▫ Bei LVEF mit $>$ 40 %: NT-proBNP \geq 700 pg/ml (oder BNP \geq 175 pg/ml) ▫ Schwellenwerte für NT-proBNP und BNP (für LVEF \leq 40 % und LVEF $>$ 40 %) werden ab einem BMI $>$ 25 kg/m² um 4 % je BMI-Einheit reduziert ▪ Bei BMI $>$ 35 kg/m²: Brustumfang von $<$ 165 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intoleranz gegenüber allen neurohormonellen Antagonisten (z. B. ACE-Hemmer und -Blocker) ▪ refraktäre HI mit ACC/AHA-Stadium D ▪ bestehende oder geplante weiterführende Therapien (z. B. Herztransplantation oder linksventrikuläres Herzunterstützungssystem) ▪ HI-Symptome gemäß NYHA-Stadium IV mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ inotroper HI-Therapie und einem INTERMACS-Wert von \leq 4 oder ▫ anhaltender Flüssigkeitsretention unter maximaler diuretischer Therapie ▪ eGFR $<$ 25 ml/min/1,73 m² unter Dialyse oder bei Nichtansprechen auf Diuretika ▪ Kontraindikation für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulationstherapie innerhalb 1 Monats nach Implantation des PA-Drucksensors ▪ unbehandelte angeborene Herzerkrankung als Kontraindikation für Implantation des PA-Drucksensors ▪ mechanische Rechtsherzklappe(n) ▪ unbehandelte schwere Herzklappenerkrankung ▪ akute Infektion ▪ aktuelle oder wiederholte Lungenembolie (\geq 2 in den vorausgegangenen 5 Jahren) und / oder tiefe Beinvenenthrombose ▪ schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (innerhalb 90 Tagen vor der Zustimmung zur Studienteilnahme) ▪ Implantation von CRT-P oder CRT-D in $<$ 90 Tagen vor Zustimmung zur Studienteilnahme ▪ Lebenserwartung \leq 12 Monate

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MONITOR-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose einer chronischen HI seit ≥ 3 Monaten, bei Einschluss in NYHA Stadium III ▪ ≥ 1 HI-bedingte Hospitalisierung und / oder ambulante intravenöse Diuretikatherapie innerhalb der vorausgegangenen 12 Monate ▪ bei HI-bedingter reduzierter Ejektionsfraktion leitliniengerechte medikamentöse HI-Therapie ▪ BMI ≤ 35 (bei BMI > 35: Brustumfang < 165 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Infektion ▪ wiederholtes Auftreten von Lungenembolien und / oder tiefen Beinvenenthrombosen ▪ schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der vorausgegangenen 2 Monate (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) ▪ Implantation eines CRT-Systems innerhalb der vorausgegangenen 3 Monate ▪ eGFR < 25 ml/min unter Dialyse oder bei Nichtansprechen auf Diuretikagabe ▪ angeborene Herzerkrankung oder mechanische Rechtsherzklappe(n) ▪ bekannte pulmonalarterielle Hypertonie (WHO Grad 1 oder 4/5) ▪ geplante Herztransplantation oder Implantation eines ventrikulären Herzunterstützungssystems in den darauffolgenden 6 Monaten ▪ bekannte Gerinnungsstörung ▪ bekannte Unverträglichkeit gegen Acetylsalicylsäure und / oder Clopidogrel
<p>ACC: American College of Cardiology; ACE: Angiotensinkonversionsenzym; AHA: American Heart Association; ARB: Angiotensinrezeptorblocker; BMI: body mass index; BNP: B-natriuretisches Peptid; CRT(-D / -P): kardiale Resynchronisationstherapie (mit Herzschrittmacher / mit Defibrillator); (e)GFR: (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; HI: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Mon.: Monat(e); NT-proBNP: aufgespaltenes, biologisch inaktives B-natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PA: Pulmonalarterie; WHO: World Health Organization</p>		

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
CHAMPION ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantation eines Sensors zur invasiven PA-Druckmessung (CardioMEMS) ▪ leitliniengerechte Versorgung der HI ergänzt durch eine hämodynamisch geleitete Therapie ▪ tägliche Messung und Übertragung des PA-Drucks, mindestens wöchentliche Auswertung der übermittelten Messdaten durch Prüferinnen und -ärzte (häufiger bei hämodynamischen Veränderungen und bei Änderung der Medikation) ▪ Zielwerte: <ul style="list-style-type: none"> ▫ systolischer PA-Druck: 15–35 mmHg ▫ diastolischer PA-Druck: 8–20 mmHg ▫ mittlerer PA-Druck: 10–25 mmHg ▪ standardisierter telefonischer Kontakt zu den Patientinnen und Patienten durch die Studienzentren für Empfehlungen zur individuellen Anpassung der medikamentösen Therapie (Diuretika bzw. Vasodilatoren) bei hämodynamischen Veränderungen gemäß Studienprotokoll ▪ zusätzliche wöchentliche Kontrolle der übermittelten PA-Druck-Werte durch medizinisches Personal des Sponsors mit optionaler Beratung der Studienzentren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leitliniengerechte Versorgung der HI ▪ tägliche Messung und Übertragung des PA-Drucks, kein Zugang der Prüferinnen und -ärzte zu den übermittelten Messdaten <p>standardisierter telefonischer Kontakt zu den Patientinnen und Patienten durch die Studienzentren für Absprache der medikamentösen Therapie (Ziel: vergleichbare Frequenz der Kontakte zwischen den Studiengruppen)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ regelmäßige körperliche Untersuchungen und Bestimmung des NYHA-Stadiums durch die Prüferinnen und -ärzte (nach 1, 3 und 6 Monaten, anschließend halbjährlich) 	
GUIDE-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implantation eines Sensors zur invasiven PA-Druckmessung (CardioMEMS) ▪ leitliniengerechte Versorgung der HI ergänzt durch eine hämodynamisch geleitete Therapie ▪ tägliche Messung und Übertragung des PA-Drucks ▪ Zielwerte: <ul style="list-style-type: none"> ▫ systolischer PA-Druck: 15–35 mmHg ▫ diastolischer PA-Druck: 8–20 mmHg ▫ mittlerer PA-Druck: 10–25 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leitliniengerechte Versorgung der HI ▪ tägliche Messung und Übertragung des PA-Drucks, kein Zugang der Prüferinnen und -ärzte zu den übermittelten Messdaten
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ telefonischer Kontakt zu den Patientinnen und Patienten durch verblindete Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Studienzentren für individuelle Empfehlungen zur Anpassung der medikamentösen Therapie (u. a. Diuretika und / oder Vasodilatoren) und Rückmeldung zur Regelmäßigkeit der Datenübermittlung gemäß Studienprotokoll in den ersten 3 Monaten 14-tägig und anschließend monatlich ▪ regelmäßige körperliche Untersuchungen durch die Prüferinnen und -ärzte (nach 6 und 12 Monaten) 	

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MONITOR-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leitliniengerechte Versorgung der HI in der jeweiligen HI-Spezialambulanz des Krankenhauses sowie ▪ Implantation eines Sensors zur invasiven PA-Druckmessung (CardioMEMS) ▪ tägliche Messung und Übertragung des PA-Drucks ▪ Zielwerte: <ul style="list-style-type: none"> ▫ systolischer PA-Druck: 15–35 mmHg ▫ diastolischer PA-Druck: 8–20 mmHg ▫ mittlerer PA-Druck: 10–25 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leitliniengerechte Versorgung der HI in der jeweiligen HI-Spezialambulanz des Krankenhauses ▪ <u>keine</u> Implantation eines Sensors zur PA-Druckmessung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ regelmäßige körperliche Untersuchungen nach 3 und 6 Monaten und anschließend halbjährlich bis 48 Monate in der HI-Spezialambulanz 		
<p>a. Interventionen während der randomisierten Studienphase HI: Herzinsuffizienz; NYHA: New York Heart Association; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck</p>		

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	LVEF MW (SD) %	Blutdruck (systolisch / diastolisch) [mmHg] MW (SD)	Mittlerer PA-Druck [mmHg] MW (SD)	(e)GFR [ml/min pro 1,73 m ²] MW (SD)	Studienabbruch n (%)
CHAMPION								
Intervention	270	61 (13,0)	28 ^a / 72	k. A. ^c	121,2 (22,5) / k. A.	28,9 (9,9)	60,4 (22,5)	71 ^d (26,3 ^a)
Vergleich	280	62 (12,7)	27 ^a / 73	k. A. ^c	123,2 (21,0) / k. A.	29,9 (10,1)	61,8 (23,2)	71 ^d (25,4 ^a)
GUIDE-HF^e								
Intervention	322	69 (11,3)	40 / 60 ^a	39,9 (17,2) ^f	121 (19,4) / 69,6 (10,9)	29,5 (9,3)	53,7 (21,0)	k. A. ^g
Vergleich	328	69 (11,2)	39 / 61 ^a	41,0 (17,3) ^f	120,6 (17,5) / 68,7 (10,8)	29,3 (9,8)	52,5 (21,6)	k. A. ^g
MONITOR-HF								
Intervention	176	69 (61–75) ^h	22 / 78	30 (23–40) ^{h,i}	112 (103–129) ^h / 68 (60–75) ^h	33,3 (10,6)	48 (35–60) ^h	9 ^a (5,1 ^a)
Vergleich	172	70 (61–75) ^h	27 / 73	30 (22–43) ^{h,i}	115 (104–131) ^h / 68 (61–76) ^h	k. A.	48 (38–63) ^h	5 (2,9 ^a)

a. eigene Berechnung
b. gemäß Einschlusskriterien
c. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer LVEF \geq 40 % betrug 23 % (Interventionsgruppe) bzw. 20,4 % (Vergleichsgruppe).
d. Studienabbrüche innerhalb des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich („randomised access period“; Nachbeobachtungsdauer durchschnittlich 17,6 Monate)
e. In diese Studie wurden insgesamt 1000 Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium II–IV eingeschlossen (Interventionsgruppe: N = 497 / Vergleichsgruppe: N = 503). Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Daten der 650 Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III dargestellt. Diese entsprechen einem Anteil von 65 % der gesamten Studienpopulation.
f. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer LVEF \geq 40 % betrug 47,2 % (Interventionsgruppe) bzw. 50,6 % (Vergleichsgruppe).
g. Für die Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III wurden keine spezifischen Studienabbruchraten berichtet. Für die gesamte Studienpopulation (NYHA-Stadium II bis IV) lag die Abbruchrate bei 5,0 % (Interventionsarm) bzw. 8,7 % (Vergleichsgruppe).
h. Median (IQR)
i. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer LVEF \geq 40 % betrug 27,3 % (Interventionsgruppe) bzw. 28,5 % (Vergleichsgruppe).

(e)GFR: (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; IQR: Interquartilsregion; k. A.: keine Angabe; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

5.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Für 2 (CHAMPION und MONITOR-HF) der 3 eingeschlossenen Studien wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft (siehe Tabelle 15). Einzig für die Studie GUIDE-HF wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
CHAMPION	ja	ja	ja	nein	nein ^a	nein ^b	hoch
GUIDE-HF	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
MONITOR-HF	ja	ja	nein	nein	nein ^c	ja	hoch

a. Es wurden keine Ergebnisse für die geplante Erhebung der LQ mittels SF-12 berichtet.
 b. Für die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erfolgte eine zusätzliche Kontrolle der PA-Druckmeldungen und Beratung der Studienzentren durch medizinisches Personal des Sponsors. Hierdurch wurde Einfluss auf die Behandlungsentscheidungen der Interventionsgruppe genommen [54]. Zudem wurden teils Empfehlungen ausgesprochen, die von den Studienprotokollvorgaben abwichen [55].
 c. Es wurden keine Ergebnisse für die vorab geplante Erhebung der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse berichtet.

LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck; SF-12: Short Form 12

Allen 3 Studien war gemein, dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet war. Da in MONITOR-HF – anders als in den beiden anderen Studien – nur den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe ein PA-Drucksensor implantiert wurde, war dies auch die einzige Studie mit offenem Studiendesign, d. h., den unverblindeten Patientinnen und Patienten war die jeweilige Gruppenzugehörigkeit bekannt. Eine Verblindung der behandelnden Personen, also derjenigen, die bei hämodynamischen Veränderungen des PA-Druckes über eine Therapieanpassung entschieden, war nicht möglich. Im Hinblick auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung fiel auf, dass für einzelne, vorab geplante Endpunkte weder in den bereitgestellten Herstellerunterlagen noch in den Journal-Publikationen Ergebnisse berichtet wurden. Da dies bei MONITOR-HF auf den zentralen Endpunkt unerwünschte Ereignisse zutraf, führte dies (zusammen mit der fehlenden Verblindung) zu einem endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzial der Studie. Für die Studie CHAMPION wurde hingegen berichtet, dass die eigentlich zu bewertende PA-Druck-gestützte Managementstrategie durch

medizinisches Personal des Sponsors in den Studienzentren kontrolliert wurde. Ziel der Beratung und der zusätzlichen Kontrolle der PA-Druckmeldungen war die Sicherstellung der Einhaltung des Studienprotokolls. Hierdurch wurde jedoch (zumindest teilweise) Einfluss auf die Behandlungsentscheidungen in der Interventionsgruppe genommen. Zudem wurden dabei teils Empfehlungen ausgesprochen, die von den Studienprotokollvorgaben abwichen. So wurden die PA-Drücke der Interventionsgruppe auch an den Sponsor übermittelt, der bei Auffälligkeiten Kontakt zu den Studienzentren aufnehmen und teils umfassende Behandlungsempfehlungen aussprechen konnte. In mehreren Fällen führte dies zu Therapieänderungen, die von den Vorgaben des Studienprotokolls abwichen [55]. Da diese zusätzliche Intervention allein für die Interventionsgruppe erfolgte, könnte sie insbesondere bei niedrigeren Ereignisraten den Effekt zugunsten des PA-Druckgestützten Monitorings verzerrt haben. Im Zuge der FDA-Nachforderungen im Zulassungsprozess legte der Hersteller zusätzliche, nicht präspezifizierte Analysen zum Vergleich der Daten der randomisierten Studienphase mit den Daten der nachfolgenden offenen Studienphase vor, die für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung zeigen sollten, dass sich die Effekte zwischen den beiden Studienphasen nicht statistisch signifikant unterschieden und sie somit vorrangig aus den unterschiedlichen Monitoringstrategien resultierten. Für die vorliegende Bewertung wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der CHAMPION-Studie dennoch als hoch eingestuft, da auch diese Post-hoc-Analysen keine verlässliche Einschätzung erlaubten, welchen Anteil die zusätzliche Kontrolle und Einflussnahme des Sponsors an den beobachteten Effekten hatte und welche Effekte sich in der randomisierten Studienphase tatsächlich ohne diese systematische Verzerrung ergeben hätten.

5.3 Patientenrelevante Endpunkte

In allen 3 eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte								
	Mortalität		Morbidität					LQ	Nebenwirkungen
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	HI-bedingte Hospitalisierung	Hospitalisierung jeglicher Ursache	Krankenhausverweildauer	Körperliche Belastbarkeit	Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE
CHAMPION	●	–	●	○ ^a	●	–	x ^b	●	●
GUIDE-HF	●	○ ^c	○ ^a	–	–	○ ^c	○ ^c	○ ^c	○ ^c
MONITOR-HF	●	●	●	–	–	●	●	●	x

a. Es wurden ausschließlich Ergebnisse zu ereignisbasierten Analysen berichtet.
 b. keine verwertbare Operationalisierung des Endpunkts, zudem keine Ergebnisse berichtet
 c. Es wurden keine spezifischen Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet.
 ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
 –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

HI: Herzinsuffizienz; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NYHA: New York Heart Association; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

5.3.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität

In allen 3 eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität berichtet. Dabei wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial nur für 1 (GUIDE-HF) der 3 Studien als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 17). Für die beiden anderen Studien lag bereits endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass keine endpunktspezifische Bewertung erfolgte.

Tabelle 17: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	hoch		nicht bewertet ^a			hoch
GUIDE-HF	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MONITOR-HF	hoch		nicht bewertet ^a			hoch
a. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In den berichteten Ergebnissen zur Gesamtmortalität zeigte sich in allen 3 Studien unabhängig vom Auswertungszeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 18).

Da sich in der metaanalytischen Zusammenfassung (siehe Abbildung 2) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, war für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Tabelle 18: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich			
	Zeitpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	HR	[95 %-KI]	p-Wert		
									n	%
CHAMPION										
	6 Monate	270	15	5,6 ^a	280	20	7,1 ^a	0,77 ^b	[0,4; 1,5] ^b	0,448 ^c
	17,6 Monate ^d	270	50	19	280	64	23	0,80 ^b	[0,55; 1,15] ^b	0,23 ^c
GUIDE-HF^e										
	12 Monate ^f	322	24	7,5 ^a	328	27	8,2 ^a	0,90 ^g	[0,52; 1,55] ^g	0,698 ^g
MONITOR-HF										
	1,78 Jahre ^h	176	42	23,9 ^a	172	45	26,2 ^a	0,96 ^g	[0,63; 1,46] ^g	0,85 ^c

a. eigene Berechnung
b. Cox-Proportional-Hazard-Modell
c. Logrank-Test
d. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Implantation des PA-Drucksensors bis zum Abschluss des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich („randomised access period“)
e. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III dargestellt.
f. Tag der Krankenhausentlassung nach erfolgter Implantation bis 395 Tage nach dem Implantationsdatum
g. Anderson-Gill-Modell
h. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck

Metaanalyse zur Gesamtmortalität

Intervention vs. Vergleich
Gesamtmortalität

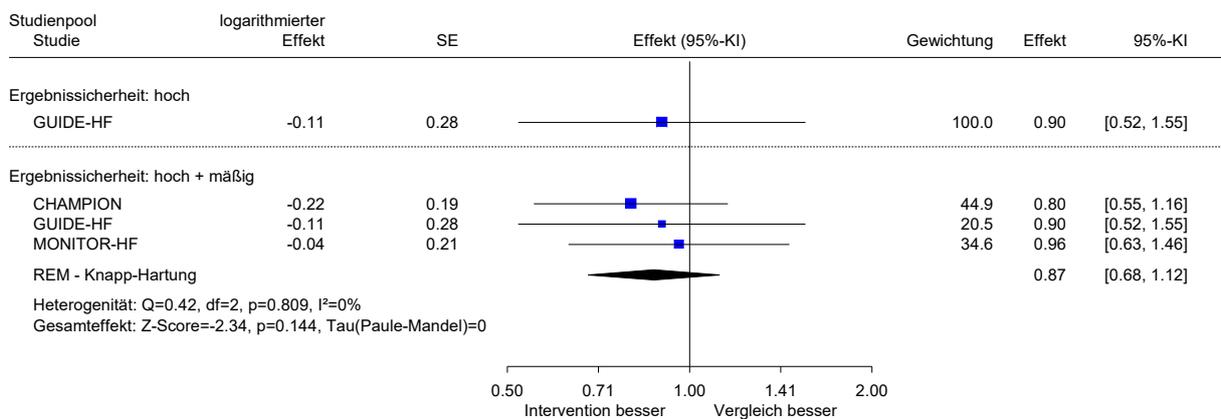


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität (Hazard Ratio)

5.3.2 Kardiovaskuläre Mortalität

Nur in 1 (MONITOR-HF) der 3 eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität berichtet. In der Studie GUIDE-HF wurde der Endpunkt zwar ebenfalls erhoben, die zugehörigen Ergebnisse wurden jedoch nur schweregradübergreifend, nicht aber separat für die Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet. Daher konnten die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Das Verzerrungspotenzial der MONITOR-HF-Studie wurde bereits endpunktübergreifend als hoch eingestuft (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: kardiovaskuläre Mortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION			Endpunkt nicht erhoben			
GUIDE-HF	niedrig		keine verwertbaren Daten ^a			–
MONITOR-HF	hoch		nicht bewertet ^b			hoch
a. keine spezifischen Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet b. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte. ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich in MONITOR-HF – analog zu den Ergebnissen zur Gesamtmortalität – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 20).

Somit ist für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Tabelle 20: Ergebnisse zu kardiovaskulärer Mortalität

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	HR	[95 %-KI]	p-Wert
MONITOR-HF							
1,78 Jahre ^a	176	25 14,2 ^b	172	31 18,0 ^b	0,83 ^c	[0,49; 1,39] ^c	0,48 ^d

a. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer
b. eigene Berechnung
c. Anderson-Gill-Modell
d. Logrank-Test

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

5.3.3 Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

In den eingeschlossenen 3 Studien wurden die Ereignisse für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung anhand unterschiedlicher Operationalisierungen erhoben. Sie unterschieden sich insbesondere in der Mindestbehandlungsdauer, die nötig war, damit ein zählbares Hospitalisierungsereignis vorlag, sowie in der Berücksichtigung ambulanter Notfallbehandlungen mit intravenöser Diuretikagabe (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Operationalisierung der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen

Studie	Kriterien ambulante Notfallbehandlung	Kriterien stationäre Aufnahme
CHAMPION	Ereignisse mit ungeplanter ambulanter oder stationärer Behandlung im Krankenhaus mit einer Dauer von ≥ 24 Stunden aufgrund einer Verschlechterung der klinischen Zeichen und körperlichen Symptome der Herzinsuffizienz und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer Therapieeskalation	
GUIDE-HF	Ereignisse mit ungeplanter ambulanter oder stationärer Behandlung mit einer Dauer von < 24 Stunden aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz und der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe	Ereignisse mit ungeplanter stationärer Behandlung mit einer Dauer von ≥ 24 Stunden aufgrund einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz und der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe
MONITOR-HF	Ereignisse mit ungeplanter Notfallbehandlung einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz im Krankenhaus, die < 6 Stunden andauerte und eine intravenöse Diuretikagabe umfasste	Ereignisse mit ungeplanter Notfallbehandlung einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz im Krankenhaus, die > 6 Stunden andauerte und / oder eine intravenöse Diuretikagabe umfasste

Unter der Annahme, dass in Deutschland Patientinnen und Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz regelhaft stationär behandelt werden, wurden im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext für die vorliegende

Bewertung sämtliche Ereignisse einer ambulanten oder stationären Dekompensationsbehandlung für die primäre Analyse herangezogen.

Über die abweichenden Operationalisierungen hinaus wurden die Daten in den Studien sehr unterschiedlich analysiert: Neben einer personenbasierten Auswertung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 HI-bedingten Hospitalisierung im Beobachtungszeitraum (CHAMPION und MONITOR-HF) fanden sich auch Ergebnisse zu Zeit-Ereignis-Analysen (Überlebenszeitanalysen), die ausschließlich das jeweils erste Hospitalisierungsereignis erfassten und rezidivierende Ereignisse nicht zählten (CHAMPION und MONITOR-HF). Aufgrund der höheren Aussagekraft wurden vorrangig die Ergebnisse dieser Zeit-Ereignis-Analysen für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Bei den ereignisbasierten Auswertungen ohne weiterführende Informationen zur Verteilung der Ereignisse blieb insbesondere für die Ergebnisse aus GUIDE-HF unklar, ob sich die kumulierten Hospitalisierungen gleichmäßig auf alle oder nur auf sehr wenige Patientinnen und Patienten verteilten und ob diese Verteilung in der Interventions- und der Vergleichsgruppe ähnlich war. Aufgrund der daraus resultierenden Einschränkungen in der Interpretation der Daten wurden die berichteten Ergebnisse der ereignisbasierten Auswertungen nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang B). In die Ableitung der Beleglage gingen die ereignisbasierten Ergebnisse nicht ein, eine spezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Daten erfolgte ebenfalls nicht. Da für die Studie GUIDE-HF zum Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung ausschließlich ereignisbasierte Daten berichtet wurden, konnten aus dieser Studie keinerlei verwertbare Daten zu diesem Endpunkt berücksichtigt werden.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu HI-bedingter Hospitalisierung

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung wurde für beide Studien mit verwertbaren Daten als hoch eingestuft (siehe Tabelle 22), da bereits endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag (CHAMPION und MONITOR-HF).

Tabelle 22: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	hoch		nicht bewertet ^a			hoch
GUIDE-HF	niedrig		keine verwertbaren Daten ^b			–
MONITOR-HF	hoch		nicht bewertet ^a			hoch

a. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte.
 b. Es wurden ausschließlich ereignisbasierte Analysen berichtet, die für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden konnten.

ITT: Intention to treat

Ergebnisse zu HI-bedingter Hospitalisierung

Für die beiden Studien CHAMPION und MONITOR-HF wurde in den Zeit-Ereignis-Analysen auf Studienebene ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe berichtet (siehe Tabelle 23).

Auch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Zeit-Ereignis-Analysen (siehe Abbildung 3) zeigte sich, dass bei den Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe mit PA-Druck-gestütztem Monitoring das Risiko einer HI-bedingten Krankenhausbehandlung statistisch signifikant geringer war als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 23: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (Zeit-Ereignis-Analyse)

Studie Setting Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	HR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
CHAMPION									
Ereignisse mit ambulanter bzw. stationärer Behandlung (Dauer ≥ 24 Stunden)									
17,6 Monate ^a	270	k. A.	k. A.	279	k. A.	k. A.	0,70 ^b	[0,50; 0,98] ^b	0,039 ^b
MONITOR-HF									
Ereignisse mit stationärer Behandlung oder ambulanter Notfallbehandlung (Dauer < 6 Stunden)									
1,78 Jahre ^c	176	63	0,254 ^d	172	85	0,395 ^d	0,67 ^e	[0,49; 0,93] ^e	0,017 ^f
Ereignisse mit stationärer Behandlung (ohne ambulante Notfallbehandlung)^g									
1,78 Jahre ^c	176	62	0,249 ^d	172	81	0,367 ^d	0,71 ^e	[0,51; 0,99] ^e	0,041 ^f

a. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Implantation des PA-Drucksensors bis zum Abschluss des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich („randomised access period“)
b. eigene Berechnung
c. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer
d. Rate pro Patientenjahr
e. Cox-Proportional-Hazard-Modell
f. Log-Rank-Test
g. Die Daten zu dieser Operationalisierung wurden für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen.

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Metaanalysen zu HI-bedingter Hospitalisierung

Intervention vs. Vergleich

Zeit bis zur 1. herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung mit ambulanter Notfallbehandlung

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

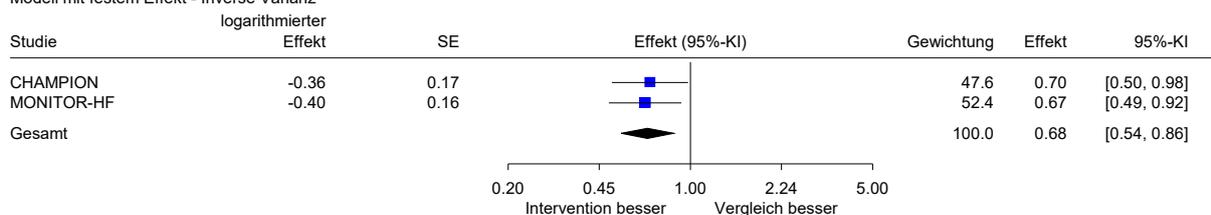
Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.853$, $I^2=0\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.21$, $p=0.001$

Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung mit ambulanter Notfallbehandlung (Hazard Ratio der Zeit-Ereignis-Analyse)

Sensitivitätsanalysen zu HI-bedingter Hospitalisierung

Um die Robustheit der Ergebnisse der vorrangig herangezogenen Zeit-Ereignis-Analysen zu prüfen, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Für die ausschließlich stationären / länger dauernden Krankenhausbehandlungen (ohne ambulante Notfallbehandlungen < 6 Stunden Aufenthalt) zeigte sich in der Zeit-Ereignis-Analyse in der metaanalytischen Zusammenfassung (gepooltes HR: 0,71; 95 %-KI [0,56; 0,89]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe.
- Für die Analyse aller Personen mit einer ambulanten bzw. stationären Dekompensationsbehandlung zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung (gepooltes OR: 0,65; 95 %-KI [0,50; 0,86]; $p = 0,002$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe.
- Für die personenbasierte Analyse der ausschließlich stationären / länger dauernden Krankenhausbehandlungen (ohne ambulante Notfallbehandlungen < 6 Stunden Aufenthalt) zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung (gepooltes OR: 0,67; 95 %-KI [0,51; 0,88]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe.

Diese Sensitivitätsanalysen zeigten die Robustheit der Ergebnisse, da weder die Nichtberücksichtigung der ambulanten Notfallbehandlungen noch die Wahl der Analyse (Zeit-Ereignis versus personenbasiert) einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Tabelle 24: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (personenbasierte Analyse)

Studie Setting Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
CHAMPION							
Ereignisse mit ambulanter bzw. stationärer Behandlung (Dauer ≥ 24 Stunden)							
6 Monate	270	55 20,4	280	80 28,6	0,64 ^a	[0,43; 0,95] ^a	0,026 ^b
17,6 Monate ^c	270 ^b	91 ^b 33,7 ^b	279 ^b	116 ^b 41,6 ^b	0,71 ^a	[0,50; 1,01] ^a	0,059 ^b
MONITOR-HF							
Ereignisse mit stationärer Behandlung oder ambulanter Notfallbehandlung (Dauer < 6 Stunden)							
1,78 Jahre ^d	176	63 35,8 ^a	172	85 49,4 ^a	0,57 ^a	[0,37; 0,88] ^a	0,011 ^b
Ereignisse mit stationärer Behandlung (ohne ambulante Notfallbehandlung)							
1,78 Jahre ^d	176	62 35,2 ^a	172	81 47,1 ^a	0,61 ^a	[0,40; 0,94] ^a	0,025 ^b
a. eigene Berechnung							
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [56]])							
c. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Implantation des PA-Drucksensors bis zum Abschluss des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich („randomised access period“)							
d. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer							
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck							

Somit ließ sich für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung bei mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit insgesamt ein Hinweis auf einen höheren Nutzen des PA-Druck-gestützten Monitorings im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung mit einem nicht invasiven Monitoring ableiten.

Subgruppenanalysen zu HI-bedingter Hospitalisierung

Für die vorliegende Bewertung lagen für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung verwertbare Subgruppenergebnisse für Patientinnen und Patienten mit reduzierter versus erhaltener LVEF (LVEF < 40 % versus LVEF ≥ 40 %) aus der Studie CHAMPION vor. Hierbei zeigte sich im Interaktionstest weder für die Zeit-Ereignis-Analyse (p = 0,539) noch für die personenbasierte Analyse (p = 0,582 [6 Monate] bzw. p = 0,981 [17,6 Monate]) eine Effektmodifikation. Daher wurden für diese Subgruppen keine getrennten Nutzensaussagen getroffen.

5.3.4 Hospitalisierung jeglicher Ursache

Ergebnisse zum Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache wurden nur in 1 Studie (CHAMPION) erhoben. Da die zugehörigen Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich anhand von ereignisbasierten Analysen berichtet wurden und die Ergebnisse somit nur sehr eingeschränkt interpretierbar sind, wurden sie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Numerisch zeigte sich in dieser Studie für die Ereignisse an Hospitalisierungen jeglicher Ursache zum Zeitpunkt 17,6 Monate ein ähnlicher Effekt zugunsten der Prüfintervention wie bei den HI-bedingten Hospitalisierungen. Für die nicht HI-bedingten Hospitalisierungen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (372 versus 393 Ereignisse) gering. Dies legt nahe, dass der statistisch signifikante Vorteil der Prüfintervention im Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung (siehe Abschnitt 5.3.3) nicht alleinig durch eine gezielte, ergebnisorientierte Zuordnung der Einweisungen der Kontrollgruppe aus HI-Gründen erreicht wurde.

Für den Endpunkt Hospitalisierung jeglicher Ursache war mangels verwertbarer Daten kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

5.3.5 Krankenhausverweildauer

Für den Endpunkt Krankenhausverweildauer wurden ausschließlich in der Studie CHAMPION Ergebnisse berichtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausverweildauer

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse wurde analog zur endpunktübergreifenden Bewertung als hoch eingestuft (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Krankenhausverweildauer

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	hoch		nicht bewertet ^a			hoch
GUIDE-HF			Endpunkt nicht erhoben			
MONITOR-HF			Endpunkt nicht erhoben			
a. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte.						
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer

In den berichteten Ergebnissen (siehe Tabelle 26) zeigte sich eine durchschnittliche Verweildauer nach HI-bedingter Hospitalisierung von 2,2 (Interventionsgruppe) versus 3,8 Tage (Vergleichsgruppe). Der Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe war statistisch signifikant ($p = 0,02$).

Somit war für den Endpunkt Krankenhausverweildauer anhand der Ergebnisse 1 Studie bei mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des PA-Druck-gestützten Monitorings im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung mit einem nicht invasiven Monitoring ableitbar.

Tabelle 26: Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer^a

Studie (Zeitpunkt)	N ^b	Krankenhausverweildauer (in Tagen)		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
CHAMPION (6 Monate)						
Interventionsgruppe	280	2,2	6,8	k. A.	k. A.	0,02 ^c
Vergleichsgruppe	270	3,8	11,1			
a. Krankenhausverweildauer der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden c. Wilcoxon-Rangsummentest ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung						

5.3.6 Körperliche Belastbarkeit

Nur in 1 (MONITOR-HF) der 3 eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit berichtet. In dieser Studie wurden die Daten anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) erhoben. In GUIDE-HF wurde der Endpunkt zwar ebenfalls anhand des 6MWT erhoben, die zugehörigen Ergebnisse wurden jedoch nur schweregrad-übergreifend, nicht aber separat für die Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet. Daher konnten die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu körperlicher Belastbarkeit

Das Verzerrungspotenzial der MONITOR-HF-Studie wurde bereits endpunktübergreifend als hoch eingestuft (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: körperliche Belastbarkeit

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	Endpunkt nicht erhoben					
GUIDE-HF	niedrig	keine verwertbaren Daten ^a				-
MONITOR-HF	hoch	nicht bewertet ^b				hoch
a. keine spezifischen Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet b. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte. ITT: Intention to treat; NYHA: New York Heart Association						

Ergebnisse zu körperlicher Belastbarkeit

In der Studie MONITOR-HF zeigte sich für den 6MWT nach 12 Monaten eine Verlängerung der Wegstrecke um durchschnittlich 29,3 Meter in der Interventionsgruppe und eine Verlängerung der Wegstrecke um durchschnittlich 9,8 Meter in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 28). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,345$).

Daher ließ sich für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableiten.

Tabelle 28: Ergebnisse zu körperlicher Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest)

Studie	N ^a	Werte Studienbeginn (in Meter)		Werte nach 12 Monaten (in Meter)		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b (in Meter)		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MONITOR-HF										
Interventionsgruppe	176	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	29,3	[2,4; 56,2] ^c	19,50 ^d	[-21,07; 60,07] ^d	0,345 ^d
Vergleichsgruppe	172	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	9,8	[-20,4; 40,1] ^c			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. 95 %-KI</p> <p>d. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung</p>										

5.3.7 Gesundheitszustand

Nur in 1 (MONITOR-HF) der 3 eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand berichtet. Die Daten in dieser Studie wurden anhand des EuroQoL-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) erhoben.

Für die in GUIDE-HF geplante Erhebung des Gesundheitszustandes wurden keine spezifischen Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet. Für die in der CHAMPION-Studie geplante Erhebung des (nicht verwertbaren) EQ-5D Health Profile wurden keine Ergebnisse berichtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Das Verzerrungspotenzial der MONITOR-HF-Studie wurde bereits endpunktübergreifend als hoch eingestuft (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	hoch		keine Ergebnisse berichtet ^a			-
GUIDE-HF	niedrig		keine verwertbaren Daten ^b			-
MONITOR-HF	hoch		nicht bewertet ^c			hoch

a. Für die geplante Erhebung des EQ-5D Health Profile wurden keine Ergebnisse berichtet. Diese wären u. a. aufgrund der fehlenden arithmetischen Eigenschaften der Skala für die vorliegende Bewertung ohnehin nicht verwertbar gewesen.
 b. keine spezifischen Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet
 c. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte.

EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions; ITT: Intention to treat; NYHA: New York Heart Association

Ergebnisse zum Gesundheitszustand

In der Studie MONITOR-HF zeigte sich im EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (siehe Tabelle 30). Es ergab sich ein standardisierter Effekt (Hedges' g) von 0,26; das 95 %-KI für diesen Effekt [0,05; 0,47] überdeckte die Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.

Daher ließ sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableiten.

Tabelle 30: Ergebnisse zu Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^a)

Studie	N ^b	Werte Studienbeginn		Werte nach 12 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^c		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MONITOR-HF										
Interventionsgruppe	176	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,0	k. A.	6,0 ^d	[1,1; 10,9]	0,016 ^e
Vergleichsgruppe	172	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-3,0	k. A.			
<p>a. Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand in der Selbstbeurteilung durch die Patientin bzw. den Patienten</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>d. Es ergab sich ein standardisierter Effekt (Hedges' g) von 0,26; das 95 %-KI für diesen Effekt [0,05; 0,47] überdeckte die Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.</p> <p>e. t-Test</p> <p>EQ-5D VAS: EuroQoL 5-Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung</p>										

5.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Alle 3 eingeschlossenen Studien erhoben Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) bzw. anhand des Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF). Verwertbare Ergebnisse fanden sich jedoch nur für 2 Studien (CHAMPION und MONITOR-HF). Dabei wurde nur für MONITOR-HF der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer relevanten Veränderung der LQ im Vergleich zu Studienbeginn in Form von Responderanalysen berichtet. In GUIDE-HF wurde der Endpunkt zwar ebenfalls anhand des KCCQ erhoben, die zugehörigen Ergebnisse wurden jedoch nur schweregradübergreifend, nicht aber separat für die Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet. Daher konnten die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die LQ-Ergebnisse der beiden Studien CHAMPION und MONITOR-HF wurden aufgrund der endpunktübergreifenden Bewertung auch endpunktspezifisch als hoch verzerrt eingestuft (siehe Tabelle 31). Ergänzend ist anzumerken, dass in der CHAMPION-Studie in beiden Gruppen etwa 15 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in der Analyse des MLHF nach 6 Monaten unberücksichtigt blieben.

Tabelle 31: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	hoch		nicht bewertet ^a			hoch
GUIDE-HF	niedrig		keine verwertbaren Daten ^b			–
MONITOR-HF	hoch		nicht bewertet ^a			hoch

a. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte.
 b. keine spezifischen Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet
 ITT: Intention to treat; NYHA: New York Heart Association

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

In der Responderanalyse der MONITOR-HF-Studie zeigte sich im Hinblick auf die Verbesserung der LQ nach 12 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüferintervention (siehe Tabelle 32): Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des KCCQ um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert lag in der Interventionsgruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,011$).

Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung der LQ um ≥ 15 Punkte waren hingegen nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,139$).

Neben den Responderanalysen wurden zusätzlich Analysen auf Basis der Mittelwertdifferenzen in den Studien CHAMPION (MHLF, Vergleich zum Auswertungzeitpunkt) und MONITOR-HF (KCCQ, Vergleich der Änderungen zum Studienbeginn) berichtet. In beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 33). Aufgrund der unterschiedlichen Instrumente und Operationalisierungen erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung.

Basierend auf den Ergebnissen der Responderanalyse der Studie MONITOR-HF ließ sich für den Endpunkt LQ bei mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des PA-Druck-gestützten Monitorings im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung mit einem nicht invasiven Monitoring ableiten.

Tabelle 32: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Responderanalyse)

Erhebungsinstrument Studie (Zeitpunkt)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire^a							
MONITOR-HF (12 Monate)^b							
Verbesserung ^c	132	44 33,3	147	31 21,1	2,27	[1,26; 4,08]	0,011 ^c
Verschlechterung ^c		21 15,9		32 21,8	0,65	[0,35; 1,20]	0,139 ^c
<p>a. Skala von 0 bis 100 (overall summary score); höhere Werte bedeuten eine geringere herzinsuffizienzbedingte Beeinträchtigung und somit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>b. In den Ergebnispublikationen gab es verschiedene Sensitivitätsanalysen zum Umgang mit fehlenden Werten. Deren Ergebnisse zeigten in die gleiche Richtung.</p> <p>c. Als Responder galt eine Veränderung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>d. logistische Regression adjustiert bezüglich Baseline-Werten</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio</p>							

Tabelle 33: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität (Mittelwertdifferenzanalyse)

Skala Studie (Zeitpunkt)	N ^a	Werte Studien- beginn		Werte Auswertungs- zeitpunkt		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire^c										
CHAMPION (6 Monate)										
Interventions- gruppe	229	56,6	25,6	45,2	26,4	-10,6	k. A.			
Vergleichs- gruppe	236	59,4	24,5	50,6	24,8	-7,4	k. A.	-5,40 ^{d,e}	[-10,07; -0,73] ^d	0,023 ^d
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire^f										
MONITOR-HF (12 Monate)										
Interventions- gruppe	132	55,8	23,3	66,1	25,4	7,05	[2,77; 11,33] ^g			
Vergleichs- gruppe	147	54,9	22,3	56,9	24,2	-0,08	[-3,76; 3,60] ^g	7,13 ^{h,i}	[1,51; 12,75] ^h	0,013 ^h
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung</p> <p>c. Skala von 0 bis 105; niedrigere Werte bedeuten eine geringere HI-bedingte Beeinträchtigung und somit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf den Werten zum Auswertungszeitpunkt (t-Test)</p> <p>e. Es ergab sich ein standardisierter Effekt (Hedges' g) von -0,21; das 95 %-KI für diesen Effekt [-0,39; -0,03] überdeckte die Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.</p> <p>f. Skala von 0 bis 100 (Overall Summary Score); höhere Werte bedeuten eine geringere HI-bedingte Beeinträchtigung und somit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>g. 95 %-KI</p> <p>h. t-Test</p> <p>i. Es ergab sich ein standardisierter Effekt (Hedges' g) von 0,30; das 95 %-KI für diesen Effekt [0,06; 0,53] überdeckte die Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.</p> <p>HI-bedingt: herzinsuffizienzbedingt; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung</p>										

5.3.9 Unerwünschte Ereignisse

Da die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) im Hinblick auf die vorliegende Krankheitsschwere als am aussagekräftigsten eingeschätzt wurden, wurden im vorliegenden Bericht zur Bewertung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE) ausschließlich Ergebnisse zu SUEs herangezogen. Obwohl in allen 3 eingeschlossenen Studien

die Erhebung von SUEs vorgesehen war, wurden ausschließlich für 1 Studie (CHAMPION) verwertbare Ergebnisse berichtet.

In GUIDE-HF wurde der Endpunkt zwar ebenfalls erhoben, die zugehörigen Ergebnisse wurden jedoch nur schweregradübergreifend, nicht aber separat für die Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet. Da sich die Daten aller untersuchten Patientinnen und Patienten nur sehr eingeschränkt auf die zu bewertende NYHA-III-Teilpopulation übertragen ließen, konnten die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden. Außerdem hätten diese Daten keinen Vergleich gegenüber einer Kontrollgruppe ohne implantierten Sensor erlaubt.

Die einzige Studie (MONITOR-HF), die aufgrund des Studiendesigns einen Vergleich der Prüfintervention mit einer Vergleichsgruppe ohne implantierten Sensor ermöglicht hätte, berichtete – trotz geplanter Erhebung aller SUEs – ausschließlich Ergebnisse zu den gerätebezogenen Komplikationen. Da diese Ereignisse jedoch nur eine Teilmenge aller aufgetretenen SUEs der Interventionsgruppe darstellen und nur in der Interventionsgruppe auftreten konnten, konnten die Ergebnisse der gerätebezogenen Komplikationen nicht zur Bewertung der endpunktspezifischen Beleglage herangezogen werden. Eine Autorenanfrage bez. der fehlenden Ergebnisse aller SUEs (siehe Tabelle 7) lieferte keine weiterführenden Informationen. Vielmehr wurde in der Antwort der Autorinnen und Autoren vorgeschlagen, dass eine Berechnung der übrigen SUEs durch eine Addition der klinischen Ereignisse (z. B. HI-bedingte Hospitalisierungen und Mortalitätsereignisse) möglich sei. Dieser Vorschlag ermöglichte jedoch keine verlässliche und vollständige Quantifizierung der aufgetretenen SUEs, da eine Addition der Mortalitätsereignisse bspw. mit den gerätebezogenen Komplikationen nur einen Teil der tatsächlich aufgetretenen SUEs umfassen kann. Darüber kann aus den berichteten ereignisbasierten Daten keinerlei Information darüber entnommen werden, wie viele Patientinnen und Patienten mindestens ein SUE aufwiesen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die für CHAMPION berichteten Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden aufgrund der endpunktübergreifenden Bewertung auch endpunktspezifisch als hoch verzerrt eingestuft (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
CHAMPION	hoch		nicht bewertet ^a			hoch
GUIDE-HF	niedrig		keine verwertbaren Daten ^b			–
MONITOR-HF	hoch		keine Ergebnisse berichtet			–

a. Aufgrund des bereits endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials erfolgte keine Bewertung der endpunktspezifischen Aspekte.
 b. keine spezifischen Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III berichtet
 c. keine Ergebnisse berichtet
 ITT: Intention to treat; NYHA: New York Heart Association

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In den für CHAMPION berichteten Ergebnissen zeigte sich für die SUEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,247$). Zu beachten ist allerdings, dass in der CHAMPION-Studie alle Teilnehmenden ein Implantat erhalten hatten. Eine Aussage zum möglichen Schaden durch die Implantation oder das Implantat selbst wäre anhand dieses Vergleichs somit ohnehin nicht möglich gewesen.

Insgesamt ist für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Tabelle 35: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (personenbasierte Analyse)

Unerwünschtes Ereignis	Studie	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			Patientinnen und Patienten mit Ereignissen			OR	[95 %-KI]	p-Wert
		N	n	(%)	N	n	(%)			
Gesamtrate SUE	CHAMPION ^c	270	198	73,3	280	218	77,9	0,78 ^d	[0,53; 1,16] ^d	0,247 ^e

a. nach 17,6 Monaten (durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Implantation des pulmonalarteriellen Drucksensors bis zum Abschluss des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich [„randomised access period“])
 b. eigene Berechnung
 c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [56]])
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

5.3.10 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Robustheit berichteter Ergebnisse erfolgten für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung (siehe Abschnitt 5.3.3).

5.3.11 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung lagen ausschließlich für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung verwertbare Subgruppenergebnisse für Patientinnen und Patienten mit reduzierter versus erhaltene LVEF (LVEF < 40 % versus LVEF ≥ 40 %) aus der Studie CHAMPION vor. Die Ergebnisse der zugehörigen Interaktionstests werden in Abschnitt 5.3.3 beschrieben.

5.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die nachfolgende Tabelle 36 zeigt die endpunktspezifische Beleglage der verwertbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten.

Tabelle 36: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Mortalität		Morbidität				LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung	Hospitalisierung jeglicher Ursache	Krankenhausverweildauer	Körperliche Belastbarkeit	Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE
Invasives PA-Druck-gestütztes Monitoring vs. Standardversorgung mit nicht invasivem Monitoring	↔	↔	↑	— ^a	↗	↔	↔	↗	↔ ^b
<p>↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis —: keine (verwertbaren) Daten berichtet a. Es wurden ausschließlich Ergebnisse zu ereignisbasierten Auswertungen berichtet. b. Diese Beleglage bezieht sich ausschließlich auf den Vergleich zu einer Vergleichsgruppe mit implantiertem Drucksensor. Aufgrund der fehlenden SUE-Daten zum Vergleich der Prüfintervention zu einer Studienpopulation ohne implantierten PA-Drucksensor ist keine abschließende Aussage zum Schadenspotenzial des PA-Druck-gestützten Monitorings möglich.</p> <p>LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PA-Druck: pulmonalarterieller Druck; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>									

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Aufgrund der nicht berichteten SUE-Ergebnisse der MONITOR-HF-Studie und der somit insgesamt fehlenden SUE-Daten für den Vergleich mit einer Population ohne implantierten PA-Drucksensor (siehe Abschnitt 5.3.9) war keine verlässliche Bewertung des Schadens der Intervention möglich. Daraus resultierten bei der derzeitigen Datenlage erhebliche Einschränkungen für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (siehe unten).

Über die Recherche in Studienregistern wurden insgesamt 3 laufende RCTs mit einer geplanten Fallzahl von insgesamt 764 NYHA-III-Patientinnen und -Patienten identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.4). In allen 3 Studien werden analog zur vorliegenden Bewertung patientenrelevante Endpunkte (u. a. HI-bedingte Hospitalisierung und LQ) erhoben, die zusätzliche Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden des PA-Druck-Monitorings erwarten lassen. Da alle 3 Studien Interventionsgruppen mit Implantation eines PA-Drucksensors gegenüber Vergleichsgruppen ohne Implantation eines PA-Drucksensors untersuchen, scheinen sie zudem geeignet, die bislang fehlenden Daten zur Bewertung des Schadenspotenzials des PA-Druckgestützten Monitorings liefern zu können. Erste Ergebnisse hierzu könnte die kanadische Studie SELFie-HF [51] bereits Mitte 2024 liefern. Allerdings war für diese Studie der Einschluss von nur 150 Patientinnen und Patienten geplant. Aufgrund der deutlich höheren Fallzahl von geplant 554 einzuschließenden Personen sollten die Ergebnisse der laufenden Erprobungsstudie PASSPORT-HF [53] sehr viel aussagekräftiger sein, um eine abschließende Bewertung der Prüflintervention unter Berücksichtigung der deutschen Versorgungsstrukturen zu ermöglichen. Allerdings ist das Ende dieser Studie erst für Ende des Jahres 2026 vorgesehen.

Inwieweit die Ergebnisse der dänischen RCT SAINTS B zukünftig tatsächlich wesentliche zusätzliche Erkenntnisse für die vorliegende Fragestellung liefern, ist fraglich. In diese Studie werden ausschließlich Patientinnen und Patienten aus einer parallel laufenden Beobachtungsstudie (SAINTS-A [57]) eingeschlossen, die bereits eine fortgeschrittene HI-Erkrankung (u. a. LVEF \leq 30 %) aufweisen. Für die SAINTS B-Studie werden sie in der Folge nur dann rekrutiert, wenn eine Kontraindikation für eine Herztransplantation bzw. LVAD vorliegt oder die Patientinnen und Patienten diese geplanten Interventionen ablehnen. Diese Studie deckt somit vermutlich nur einen kleinen Teil der für das PA-Druckgestützte Monitoring infrage kommenden Population ab und wird somit voraussichtlich keine Rückschlüsse auf alle NYHA-III-Patientinnen und -Patienten zulassen.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Im vorliegenden Bericht zeigten sich anhand der Ergebnisse der 3 eingeschlossenen RCTs insbesondere für die HI-bedingte Hospitalisierung und die damit verbundene Krankenhausverweildauer sowie für die krankheitsspezifische LQ ein höherer Nutzen des PA-Druckgestützten Monitorings im Vergleich zur alleinigen Standardversorgung ohne invasives Monitoring (siehe Tabelle 36). Mithilfe des PA-Druck-Monitorings kann offensichtlich eine

frühzeitige Therapieeskalation erreicht werden und auf diese Weise können HI-bedingte Hospitalisierungen vermieden werden. Die verkürzte Krankenhausverweildauer kann so interpretiert werden, dass das PA-Druckgestützte Monitoring eine akute Dekompensation früher erkennt und die notwendige Therapieeskalation bzw. intravenöse Diuretikagabe zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt wird, sodass die Patientinnen und Patienten schneller wieder stabil sind und sie das Krankenhaus früher wieder verlassen können.

Betrachtet man hingegen die Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. zur kardiovaskulären Mortalität, so führt das frühzeitigere Erkennen einer kardialen Dekompensation durch das invasive Monitoring offenbar nicht zu einem erkennbaren Überlebensvorteil.

Im Hinblick auf die Sicherheit der Methode bleibt aufgrund der unzureichenden Berichterstattung der SUE-Daten weiterhin unklar, welches Schadenspotenzial – insbesondere durch die Implantation des Sensors und den Sensor selbst – sich im Vergleich zu einer Studienpopulation ohne implantierten PA-Drucksensor ergeben würde. Zwar wurde in der MONITOR-HF-Studie berichtet, dass bei 2,3 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der (erste) Implantationsversuch fehlschlug und bei weiteren 2,3 % der 172 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe mit implantiertem Drucksensor eine schwerwiegende geräte- bzw. prozedurenbedingte Komplikation auftrat. In der CHAMPION-Studie zeigte sich gegenüber einer Vergleichsgruppe mit ebenfalls implantiertem Drucksensor eine vergleichbar hohe Rate an geräte- / systembedingten bzw. prozedurbedingten (S)UEs. So wurden für die 575 Patientinnen und Patienten mit einem Implantationsversuch gruppenübergreifend 7 prozedurenbedingte SUEs im Zuge der Sensorimplantation sowie 8 geräte- bzw. systembedingte SUEs im weiteren Studienverlauf berichtet [17]. Dies entspricht einer Rate von 2,6 % und somit im Wesentlichen der für MONITOR-HF berichteten SUE-Rate in der Interventionsgruppe. Vergleicht man die Rate von 2,6 % mit der gruppenübergreifenden Rate aller SUEs in CHAMPION (75,64 %, siehe Tabelle 35), so wird deutlich, dass die geräte- / systembedingten bzw. prozedurbedingten Ereignisse nur eine selektierte und sehr kleine Teilmenge aller aufgetretenen SUEs darstellen. Insbesondere SUEs, deren Bezug zum Sensor bzw. zur Implantation des Sensors bisher nicht bekannt ist oder die mit anderen Komponenten der diagnostisch-therapeutischen Kette in Zusammenhang stehen (bspw. mögliche Nebenwirkungen durch eine höhere Arzneimitteldosierung in der Interventionsgruppe), wurden in der MONITOR-HF-Studie auf diese Weise nicht erfasst.

Eine näherungsweise Bewertung des Schadens durch die in MONITOR-HF berichteten Ergebnisse zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität war nicht möglich. Insbesondere bei SUEs, die bereits frühzeitig im Studienverlauf auftraten und keine dauerhafte Beeinträchtigung nach sich zogen, ist nicht zu erwarten, dass diese SUEs die subjektiv empfundene Lebensqualität nach mehreren Monaten relevant beeinflussen

konnten. Daher sind die vorliegenden Daten nicht für eine abschließende Bewertung des Schadens der Prüfintervention geeignet.

Insgesamt stand somit dem höheren Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zu einem nicht invasiven Monitoring in den Endpunkten HI-bedingte Hospitalisierungen und Krankenhausverweildauer sowie LQ eine unzureichende Datenlage zur Bewertung des Schadenpotenzials entgegen. Daher war insgesamt keine endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegenden Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zeigten für mehrere patienten-relevante Endpunkte einen deutlichen Vorteil zugunsten des PA-Druck-gestützten Monitorings (siehe Abschnitt 5.4). Jedoch wurden die eingeschlossenen Studien in einem Versorgungskontext (siehe Tabelle 11) durchgeführt, der erheblich von den Strukturen in Deutschland abweicht. Dies betrifft insbesondere die Ergebnisse zur HI-bedingten Hospitalisierung, dem Endpunkt mit der höchsten abgeleiteten Aussagesicherheit (Hinweis auf einen höheren Nutzen der Prüfintervention). Während für die Versorgung in Deutschland davon ausgegangen wird, dass Patientinnen und Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz regelhaft stationär behandelt werden, erfolgten die Dekompensations-behandlungen im Kontext der hier betrachteten Studien zum Teil auch ambulant. Dabei wichen die Operationalisierungen zwischen den 3 Studien voneinander ab: Während eine Krankenhausbehandlung bspw. in MONITOR-HF bereits ab 6 Stunden als stationäre Aufnahme gewertet wurde, lag die Mindestdauer in CHAMPION bei 24 Stunden. Kürzere HI-bedingte Behandlungen wurden ausschließlich für MONITOR-HF separat als ambulante Notfall-behandlungen berichtet. Da diese ambulanten Ereignisse jedoch nur etwa 10 % aller berichteten Krankenhausbehandlungen stellten und die entsprechenden Sensitivitäts-analysen das Ergebnis der Hauptanalyse bestätigten, ist davon auszugehen, dass der gezeigte Vorteil des PA-Druck-gestützten Monitorings hinsichtlich der HI-bedingten Hospitalisierungen im Wesentlichen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Im Vergleich zur Potenzialbewertung [8] hat sich die Datenlage zur Bewertung des PA-Druckgestützten Monitorings verbessert. Über die bekannten Daten der CHAMPION-Studie hinaus zeigt mittlerweile auch eine zweite Studie (MONITOR-HF) einen Vorteil insbesondere hinsichtlich HI-bedingter Hospitalisierungen. Mit der MONITOR-HF-Studie liegen nun auch Daten vor, die einen Vergleich mit einer Studienpopulation ohne implantierten Sensor erlauben. Aufgrund der fehlenden Berichterstattung der aufgetretenen Nebenwirkungen mangelt es jedoch weiterhin an verwertbaren Studiendaten zur verlässlichen Bewertung der Komplikationen. Um die vorliegenden Ergebnisse zu allein prozedurenbedingten und geräte- / systembedingten SUEs in der Größenordnung innerhalb der Gesamtrate an SUEs einordnen zu können und um den möglichen Schaden durch die Methode des PA-Druckgestützten Monitorings insgesamt im Vergleich zu einem nicht invasiven Monitoring beurteilen zu können, ist ein direkter Vergleich aller SUEs mit einer Studienpopulation ohne implantierten Sensor notwendig. Daher sollten die zu erwartenden Ergebnisse der laufenden Studien abgewartet werden.

7 Fazit

In die vorliegende Bewertung gingen insgesamt 3 randomisierte kontrollierte Studien mit Daten von insgesamt 1548 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III ein.

Für den Vergleich des invasiven Monitorings des pulmonalarteriellen (PA) Druckes mittels implantierten Sensors zu einer alleinigen Standardversorgung mit einem nicht invasiven Monitoring zeigte sich für die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Prüfintervention. Für die Krankenhausverweildauer nach herzinsuffizienzbedingter Aufnahme zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des PA-druckgestützten Monitorings.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen des PA-druckgestützten Monitorings.

Für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität sowie für die körperliche Belastbarkeit und den Gesundheitszustand ergab sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

Aufgrund nicht veröffentlichter Studiendaten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Methode im Vergleich mit einer Studienpopulation ohne implantierten Drucksensor bleibt weiterhin unklar, welches Schadenspotenzial sich im Vergleich gegen eine solche Vergleichsgruppe insbesondere durch die Implantation des Sensors ergeben würde. Infolgedessen war trotz der aufgezeigten Vorteile der Prüfintervention keine abschließende Bewertung des zugehörigen Schadens möglich (kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden hinsichtlich unerwünschter Ereignisse).

Daher bleibt der Nutzen des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mit implantiertem Sensor in der Gesamtabwägung so lange unklar, bis anhand weiterer Studienergebnisse eine vollständige Beurteilung insbesondere möglicher Nachteile der Methode möglich ist.

8 Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung (3. Auflage, Version 3) [online]. 2019 [Zugriff: 30.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.6101/AZQ/000482>.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42(36): 3599-3726. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020; 22(8): 1342-1356. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1858>.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998) [online]. 2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosen der Krankenhauspatienten in Deutschland im Jahr 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 29.08.2023]. URL: <https://www.destatis.de>.
6. Raphael C, Briscoe C, Davies J et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart 2007; 93(4): 476-482. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Telemonitoring bei Herzinsuffizienz [online]. 2020 [Zugriff: 29.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4648/2020-12-17_MVV-RL_Telemonitoring-Herzinsuffizienz_BAnz.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Messung und Monitoring des pulmonalerteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz; Potenzialbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/e15-04_pa-druck-monitoring-bei-herzinsuffizienz_potenzialbewertung_v1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Messung und Monitoring des pulmonalerteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz; Addendum zum Auftrag E15-04 [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/e16-02_pa-druck-monitoring-bei-herzinsuffizienz_addendum-zum-auftrag-e15-04_v1-0.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III [online]. 2017 [Zugriff: 29.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3107/2017-10-19_Erp-RL_MM-pulmonalarterieller-Druck-Herzinsuffizienz_BAnz.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
12. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
14. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
15. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
16. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
17. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9766): 658-666. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60101-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60101-3).
18. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387(10017): 453-461. <https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736%2815%2900723-0>.
19. Adamson PB, Abraham WT, Aaron M et al. CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail* 2011; 17(1): 3-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.08.002>.

20. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7(6): 935-944.
<https://dx.doi.org/10.1161/circheartfailure.113.001229>.
21. Benza RL, Raina A, Abraham WT et al. Pulmonary hypertension related to left heart disease: insight from a wireless implantable hemodynamic monitor. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(3): 329-337. <https://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.04.014>.
22. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21(3): 240-249. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.12.008>.
23. Stork S, Bernhardt A, Bohm M et al. Pulmonary artery sensor system pressure monitoring to improve heart failure outcomes (PASSPORT-HF): rationale and design of the PASSPORT-HF multicenter randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2022; 111(11): 1245-1255.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00392-022-01987-3>.
24. CardioMems. CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION) [online]. 2015 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00531661>.
25. Abbott Medical Devices. Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure (GUIDE-HF) [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03387813>.
26. Erasmus University Medical Center. Hemodynamic Monitoring with the CardioMEMS PA sensor and Quality of Life in Patients with Chronic Heart Failure [online]. 2022 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/28853>.
27. CardioMems. CHAMPION: CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III heart failure patients (Protocol Version 1.8) [unveröffentlicht]. 2011.
28. CardioMems. CHAMPION: CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III heart failure patients (Protocol Version 1.9) [unveröffentlicht]. 2013.
29. CardioMEMS. CHAMPION: CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III heart failure patients (Protocol Version 1.7) [unveröffentlicht]. 2008.
30. CardioMEMS. Statistical Analysis Plan for CHAMPION PMA Amendment [unveröffentlicht]. 2013.

31. CardioMEMS. CardioMEMS Heart Sensor Allows for Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA class III heart failure patients (CHAMPION); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.
32. St. Jude Medical. CardioMEMS Heart Sensor Allows for Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA class III heart failure patients; Final Clinical Study Report for the Champion Trial [unveröffentlicht].
33. CardioMems. Champion HF Monitoring System: PMA P100045 CHAMPION Amendment [unveröffentlicht]. 2013.
34. Abbott. Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure (GUIDE-HF); Clinical Investigation Plan [unveröffentlicht]. 2020.
35. Abbott. Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure (GUIDE-HF); Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2020.
36. Abbott. GUIDE-HF Randomized Arm Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
37. Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Institut für Herzinfarktforschung. PASSPORT-HF Trial: Überwachung des pulmonal-arteriellen Drucks durch ein Sensorsystem zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei Herzinsuffizienz; Klinischer Prüfplan (CIP) [unveröffentlicht]. 2019.
38. Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PRD et al. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet* 2023; 401(10394): 2113-2123.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00923-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00923-6).
39. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A et al. Hemodynamic-GUIDEd management of Heart Failure (GUIDE-HF). *Am Heart J* 2019; 214: 18-27.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.04.014>.
40. Zile MR, Desai AS, Costanzo MR et al. The GUIDE-HF trial of pulmonary artery pressure monitoring in heart failure: impact of the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2022; 43(27): 2603-2618. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac114>.
41. Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Heart Failure Management Reduces 30-Day Readmissions. *Circ Heart Fail* 2016; 9(6).
<https://dx.doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002600>.
42. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB et al. Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. *JACC Heart Failure* 2016; 4(5): 333-344. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2015.11.011>.

43. Feldman DS, Moazami N, Adamson PB et al. The Utility of a Wireless Implantable Hemodynamic Monitoring System in Patients Requiring Mechanical Circulatory Support. *ASAIO J* 2018; 64(3): 301-308. <https://dx.doi.org/10.1097/mat.0000000000000670>.
44. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(15): 1875-1886. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.010>.
45. Mazimba S, Ginn G, Mwansa H et al. Pulmonary Artery Proportional Pulse Pressure (PAPP) Index Identifies Patients With Improved Survival From the CardioMEMS Implantable Pulmonary Artery Pressure Monitor. *Heart Lung and Circulation* 2021; 30(9): 1389-1396. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2021.03.004>.
46. Varma N, Bourge RC, Stevenson LW et al. Remote Hemodynamic-Guided Therapy of Patients With Recurrent Heart Failure Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American Heart Association* 2021; 10(5): e017619. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017619>.
47. Desai AS, Maisel A, Mehra MR et al. Hemodynamic-Guided Heart Failure Management in Patients With Either Prior HF Hospitalization or Elevated Natriuretic Peptides. *JACC Heart Failure* 2023; 11(6): 691-698. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2023.01.007>.
48. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398(10304): 991-1001. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01754-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01754-2).
49. Zile MR, Mehra MR, Ducharme A et al. Hemodynamically-Guided Management of Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: The GUIDE-HF Trial. *JACC Heart Failure* 2022; 10(12): 931-944. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2022.08.012>.
50. Brugts JJ, Veenis JF, Radhoe SP et al. A randomised comparison of the effect of haemodynamic monitoring with CardioMEMS in addition to standard care on quality of life and hospitalisations in patients with chronic heart failure : Design and rationale of the MONITOR HF multicentre randomised clinical trial. *Neth Heart J* 2020; 28(1): 16-26. <https://dx.doi.org/10.1007/s12471-019-01341-9>.
51. Montreal Heart Institute. Patient SELF-management With Hemodynamic Monitoring: Virtual Heart Failure Clinic and Outcomes (SELFie-HF) [online]. 2023 [Zugriff: 10.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04441203>.
52. Gustafsson F. Screening for Advanced Heart Failure IN Stable outPatients - The SAINTS Study (SAINTS B) (SAINTS B) [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284955>.

53. Institut für Herzinfarktforschung. Pulmonary Artery Sensor System Pressure Monitoring to Improve Heart Failure (HF) Outcomes [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398654>.
54. Loh JP, Barbash IM, Waksman R. Overview of the 2011 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting on the CardioMEMS Champion Heart Failure Monitoring System. J Am Coll Cardiol 2013; 61(15): 1571-1576. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1035>.
55. Food and Drug Administration. CardioMEMS HF System; summary of safety and effectiveness data (SSED) [online]. 2014 [Zugriff: 30.11.2023]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100045b.pdf.
56. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
57. Gustafsson F. Screening auf fortgeschrittene Herzinsuffizienz bei stabilen ambulanten Patienten – Die SAINTS-Studie (SAINTS-A) [online]. 2022 [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <https://ichgcp.net/de/clinical-trials-registry/NCT05299879>.
58. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
59. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

9 Studienlisten

9.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Hajduczuk AG, Muallem SN, Nudy MS et al. Remote monitoring for heart failure using implantable devices: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2022; 27(4): 1281-1300. <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-021-10150-5>.
2. Halawa A, Enezate T, Flaker G. Device monitoring in heart failure management: outcomes based on a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diagnosis & Therapy* 2019; 9(4): 386-393. <https://dx.doi.org/10.21037/cdt.2019.01.02>.
3. Iaconelli A, Pellicori P, Caiazzo E et al. Implanted haemodynamic telemonitoring devices to guide management of heart failure: a review and meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol* 2023; 112(8): 1007-1019. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-022-02104-0>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz - Addendum zum Auftrag E15-04 [online]. 2016 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/E16-02_PA-Druck-Monitoring-bei-Herzinsuffizienz_Addendum-zum-Auftrag-E15-04_V1-0.pdf.
5. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. Implantation eines telemedizinischen Pulmonalarterien-Drucksensors bei PatientInnen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz [online]. 2020 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: http://eprints.aihta.at/1254/1/DSD_119.pdf.

9.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E5 (Studententyp)

1. Abraham J, McCann PJ, Guglin ME et al. Management of the Patient with Heart Failure and an Implantable Pulmonary Artery Hemodynamic Sensor. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2020; 14(9): 12. <https://dx.doi.org/10.1007/s12170-020-00646-4>.
2. Abraham WT, Perl L. Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(3): 389-398. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.052>.
3. Angermann CE, Rosenkranz S. Telemonitoring and pulmonary artery pressure-guided treatment of heart failure. [German]. *Internist* 2018; 59(10): 1041-1053. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-018-0495-1>.
4. Gronda E, Vanoli E, Zorzi A, Corrado D. CardioMEMS, the real progress in heart failure home monitoring. *Heart Fail Rev* 2020; 25(1): 93-98. <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-019-09840-y>.

5. Ijaz SH, Shah SP, Majithia A. Implantable devices for heart failure monitoring. *Prog Cardiovasc Dis* 2021; 69: 47-53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2021.11.011>.
6. Leung CC. Current Role of the CardioMEMS Device for Management of Patients with Heart Failure. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21(9): 98. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-019-1194-9>.
7. Brinkley DM, Guglin ME, Bennett MK et al. Pulmonary Artery Pressure Monitoring Effectively Guides Management to Reduce Heart Failure Hospitalizations in Obesity. *JACC Heart Failure* 2021; 9(11): 784-794. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2021.05.020>.
8. Guichard JL, Cowger JA, Chaparro SV et al. Rationale and Design of the Proactive-HF Trial for Managing Patients With NYHA Class III Heart Failure by Using the Combined Cordella Pulmonary Artery Sensor and the Cordella Heart Failure System. *J Card Fail* 2023; 29(2): 171-180. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.09.006>.
9. Jermyn R, Alam A, Kvasic J et al. Hemodynamic-guided heart-failure management using a wireless implantable sensor: Infrastructure, methods, and results in a community heart failure disease-management program. *Clin Cardiol* 2017; 40(3): 170-176. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22643>.

Nicht E7 (Vollpublikation)

1. Stork S, Bernhardt A, Bohm M et al. Pulmonary artery sensor system pressure monitoring to improve heart failure outcomes (PASSPORT-HF): rationale and design of the PASSPORT-HF multicenter randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2022; 111(11): 1245-1255. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-022-01987-3>.

Anhang A Suchstrategien

A1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 23, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [58] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Heart Failure/
2	heart failure*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Hemodynamics/
5	(pulmonary adj3 artery adj3 pressure*).ti,ab.
6	h?emodynamic*.ti,ab.
7	(atrial adj3 pressure*).ti,ab.
8	or/4-7
9	(cardiomems* or wireless* or implant* or sensor).ti,ab.
10	and/3,8-9
11	Cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	meta analysis.pt.
14	or/11-13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/10,14
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
18	17 and 20160201:3000.(dt).

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Heart Failure"[mhe]
2	heart failure*[Title] OR heart failure*[abs]
3	#2 OR #1
4	"Hemodynamics"[mhe]
5	(pulmonary AND artery AND pressure*)[Title] OR (pulmonary AND artery AND pressure*)[abs]
6	(hemodynamic* OR haemodynamic*)[Title] OR (hemodynamic* OR haemodynamic*)[abs]
7	(atrial AND pressure*)[Title] OR (atrial AND pressure*)[abs]
8	#7 OR #6 OR #5 OR #4
9	(cardiomems* or wireless* or implant* or sensor)[Title] OR (cardiomems* or wireless* or implant* or sensor)[abs]
10	#9 AND #8 AND #3
11	(*) FROM 2016 TO 2023
12	#11 AND #10

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September 21, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [59] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Heart Failure/
2	heart failure*.ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Hemodynamics/ and Pulmonary Artery/
5	(pulmonary adj3 artery adj3 pressure*).ti,ab.
6	h?emodynamic*.ti,ab.
7	(atrial adj3 pressure*).ti,ab.
8	or/4-7
9	(cardiomems* or wireless* or implant* or sensor).ti,ab.
10	and/3,8-9
11	exp Randomized Controlled Trial/
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	15 not (exp animals/ not humans.sh.)
17	and/10,16
18	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
19	hi.fs. or case report.mp.
20	or/18-19
21	17 not 20
22	21 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
23	22 and 20160212:3000.(dt).
24	remove duplicates from 23

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2023 September 21

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [58] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Heart Failure/
2	heart failure*.ti,ab.
3	or/1-2
4	Lung Artery Pressure/
5	(pulmonary adj3 artery adj3 pressure*).ti,ab.
6	h?emodynamic*.ti,ab.
7	(atrial adj3 pressure*).ti,ab.
8	or/4-7
9	(cardiomems* or wireless* or implant* or sensor).ti,ab.
10	and/3,8-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	and/10,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
19	18 and 20160212:3000.(dc).
20	remove duplicates from 19

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 9 of 12, September 2023

#	Searches
1	[mh "Heart Failure"]
2	(heart failure*):ti,ab
3	#1 or #2
4	[mh Hemodynamics] and [mh ^"Pulmonary Artery"]
5	(pulmonary near/3 artery near/3 pressure*):ti,ab
6	h?emodynamic*:ti,ab
7	(atrial near/3 pressure*):ti,ab
8	#4 or #5 or #6 or #7
9	(cardiomems* or wireless* or implant* or sensor):ti,ab
10	#3 and #8 and #9
11	#10 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
12	#11 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
13	#12 with Publication Year from 2016 to present, in Trials

A1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(cardiomems OR wireless OR implant OR sensor) AND (pulmonary OR hemodynamic OR hemodynamics OR haemodynamic OR haemodynamics OR monitor OR monitoring) [Other terms] AND heart failure [Condition OR disease]//Interventional Studies

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

(heart failure) AND (cardiomems OR wireless OR implant* OR sensor) AND (pulmonary OR hemodynamic* OR haemodynamic* OR monitor*)

Anhang B Ergänzende Darstellung ereignisbasierter Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung

Tabelle 37: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (ereignisbasierte Auswertung) (mehrseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Anzahl der Ereignisse n	N	Anzahl der Ereignisse n	HR	[95 %-KI]	p-Wert
Ereignisse mit stationärer Aufnahme (ohne ambulante Notfallbehandlung)							
CHAMPION							
6 Monate	270	84 ^a	280	120 ^a	IRR ^b : 0,72	[0,60; 0,85]	0,002 ^c
17,6 Monate ^d	270	182 ^e	280	279 ^e	0,67 ^f	[0,55; 0,80] ^f	p < 0,001 ^f
GUIDE-HF^g							
12 Monate ^{h, i}	322	127 ^j	328	156 ^j	0,82 ^f	[0,64; 1,04] ^f	0,108 ^f
MONITOR-HF							
1,78 Jahre ^{k, l}	176	106 ^m	172	195 ^m	0,56 ^f	[0,38; 0,82] ^f	0,003 ^f
Ereignisse mit stationärer Aufnahme oder ambulanter Notfallbehandlung							
GUIDE-HF^g							
12 Monate ^{h, n}	322	147 ^o	328	171 ^o	0,86 ^f	[0,69; 1,09] ^f	0,219 ^f
MONITOR-HF							
1,78 Jahre ^{k, p}	176	117 ^q	172	212 ^q	0,56 ^f	[0,38; 0,84] ^f	0,005 ^f
Ereignisse mit ambulanter Notfallbehandlung (ohne stationäre Aufnahme)							
GUIDE-HF^g							
12 Monate ^{h, r}	322	20 ^s	328	15 ^s	1,34 ^f	[0,68; 2,62] ^f	0,394 ^f
MONITOR-HF							
1,78 Jahre ^{k, t}	176	11 ^u	172	17 ^u	0,65 ^f	[0,23; 0,88] ^f	0,44 ^f

Tabelle 37: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (ereignisbasierte Auswertung) (mehreseitige Tabelle)

Studie Zeitpunkt	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	N	Anzahl der Ereignisse	N	Anzahl der Ereignisse	HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n		n			
a. Die durchschnittliche Ereignisrate pro Patient über 6 Monate lag bei 0,32 (Interventionsgruppe) bzw. 0,44 (Vergleichsgruppe). b. Im nicht öffentlichen Studienbericht wird als Effektmaß das IRR berichtet. In der Ergebnispublikation [17] wird abweichend davon dieselbe Punktschätzung als HR angegeben. c. Negativ-Binomialregression d. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer nach Implantation des PA-Drucksensors bis zum Abschluss des Studienabschnitts mit randomisiertem Gruppenvergleich („randomised access period“) e. Die durchschnittliche Ereignisrate pro Patientenjahr lag zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 0,46 (Interventionsgruppe) bzw. 0,68 (Vergleichsgruppe). f. Anderson-Gill-Modell g. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III dargestellt. h. Tag der Krankenhausentlassung nach erfolgter Implantation bis 395 Tage nach dem Implantationsdatum i. Diese Ergebnisse beziehen sich auf Hospitalisierungen (≥ 24 Stunden) aufgrund einer akuten, dekompensierten HI mit der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe. j. Die geschätzte jährliche Ereignisrate pro Patientin oder Patient lag bei 0,43 (Interventionsgruppe) bzw. 0,53 (Vergleichsgruppe) (Andersen-Gill-Modell). k. durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer l. ohne ambulante Notfallbehandlungen im Krankenhaus m. Die durchschnittliche Ereignisrate pro Patientenjahr lag zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 0,345 (Interventionsgruppe) bzw. 0,624 (Vergleichsgruppe). n. Diese Ergebnisse berücksichtigen sowohl Hospitalisierungen (≥ 24 Stunden) aufgrund einer akuten, dekompensierten HI mit der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe als auch ungeplante oder unvorhergesehene Einweisungen in die Notaufnahme, ambulante oder stationären Aufenthalte (< 24 Stunden) aufgrund einer akuten, dekompensierten HI mit der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe. o. Die geschätzte jährliche Ereignisrate pro Patientin oder Patient lag bei 0,50 (Interventionsgruppe) bzw. 0,58 (Vergleichsgruppe) (Andersen-Gill-Modell). p. Diese Ergebnisse berücksichtigten auch ambulante Notfallbehandlungen im Krankenhaus, die < 6 Stunden andauerten und eine intravenöse Diuretikagabe umfassten. q. Die durchschnittliche Ereignisrate pro Patientenjahr lag zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 0,381 (Interventionsgruppe) bzw. 0,678 (Vergleichsgruppe). r. Diese Ergebnisse berücksichtigen ungeplante oder unvorhergesehene Einweisungen in die Notaufnahme, ambulante oder stationären Aufenthalte (<24 Stunden) aufgrund einer akuten, dekompensierten HI mit der Notwendigkeit einer intravenösen Diuretikagabe. s. Die geschätzte jährliche Ereignisrate pro Patientin oder Patient lag bei 0,07 (Interventionsgruppe) bzw. 0,05 (Vergleichsgruppe) (Andersen-Gill-Modell). t. Diese Ergebnisse berücksichtigten ausschließlich ambulante Notfallbehandlungen im Krankenhaus, die < 6 Stunden andauerten und eine intravenöse Diuretikagabe umfassten. u. Die durchschnittliche Ereignisrate pro Patientenjahr lag zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 0,036 (Interventionsgruppe) bzw. 0,054 (Vergleichsgruppe). HI: Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; IRR: Incidence Rate Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten							

Anhang C Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Osterziel, Karl Josef	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?