

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



| | |
|---------------------------|--|
| Konsortialführung: | Herzzentrum Leipzig |
| Förderkennzeichen: | 01VSF17050 |
| Akronym: | RESET-CRT |
| Projekttitel: | Reevaluation der optimalen Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz |
| Autoren: | Nikolaos Dagues, Thomas Fetsch, Daniela Fischer, Fabian Simon Frielitz, Gerhard Hindricks, Moritz Hadwiger, Alexander Katalinic, Marcus Klein, Ursula Marschall, Jan Tijssen, Michael Wolf |
| Förderzeitraum: | 1. Mai 2018 – 28. Februar 2023 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|--|----|
| I. | Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| II. | Abbildungsverzeichnis..... | 4 |
| III. | Tabellenverzeichnis..... | 4 |
| 1. | Zusammenfassung..... | 5 |
| 2. | Beteiligte Projektpartner..... | 6 |
| 3. | Projektziele..... | 6 |
| 4. | Projektdurchführung..... | 10 |
| | Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie..... | 10 |
| | Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse | 12 |
| | Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation..... | 13 |
| 5. | Methodik..... | 14 |
| | Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie..... | 14 |
| | Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse | 18 |
| | Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation..... | 20 |
| 6. | Projektergebnisse..... | 23 |
| | Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie..... | 23 |
| | Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse | 25 |
| | Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation..... | 28 |
| 7. | Diskussion der Projektergebnisse..... | 29 |
| | Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie..... | 29 |
| | Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse | 29 |
| | Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation..... | 30 |

Akronym: RESET-CRT
Förderkennzeichen: 01VSF17050

| | | |
|-----|---|----|
| 8. | Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung | 30 |
| 9. | Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen | 30 |
| 10. | Literaturverzeichnis..... | 31 |
| 11. | Anhang | 33 |
| 12. | Anlagen..... | 33 |

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

I. Abkürzungsverzeichnis

B

BfArM · Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

BO · Berufsordnung

C

CRI · The Clinical Research Institute

CRT · Kardiale Resynchronisationstherapie

CRT-D · Drei-Kammer-Herzschrittmacher mit Defibrillator-Funktion

CRT-P · Drei-Kammer-Herzschrittmacher/
Biventrikulärer Herzschrittmacher

D

DRG · Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppen)

E

eCRF · elektronischer Case Report Form

EQ-5D · EuroQol 5 Dimensions

ERC · Endpoint Review Committee/Klinisches Endpunktkomitee

G

G-DRG · German Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen in Deutschland)

GKV · Gesetzliche Krankenversicherung

H

HHI · Helios Health Institute

HR · Hazard Ratio

HZL · Herzzentrum Leipzig

I

ICD · Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

ICD-10 · 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

ICER · Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis)

K

KI · Konfidenzintervall

M

MACE · Major Adverse Cardiac Event

MRT · Magnetresonanztomographie

N

Non-AMG-Non-MPG · Klinische Prüfungen von sonstigen Verfahrensweisen (Prüfungen dieser Art fallen weder unter das Arzneimittelgesetz, noch unter das Medizinproduktegesetz)

NYHA · New York Heart Association

O

OMT · Optimal medical therapy

OPS · Operationen- und Prozedurenschlüssel

QALY · Qualitätsadjustiertes Lebensjahr

R

RBMP · Risk Based Monitoring Plan

S

SLÄK · Sächsische Landesärztekammer

U

UKSH · Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

W

W-DWH · Wissenschafts-Datawarehouse

II. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Projektstruktur, Arbeitspakete und Zuständigkeiten der Konsortialpartner | 10 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der klinischen Studie..... | 16 |
| Abbildung 3: CONSORT-Flussdiagramm | 23 |
| Abbildung 4: Auszug des „Study Report“ | 25 |
| Abbildung 5: Überblick Ergebnisse Überlebensanalyse 2014-2019 | 26 |

III. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|---|
| Tabelle 1: Übersicht beteiligte Projektpartner | 6 |
|---|---|

1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Herzinsuffizienz ist eine der Hauptursachen von Tod, Hospitalisierungen, Einschränkungen der Lebensqualität und Gesundheitsausgaben. Eine Besserung von Symptomatik und Überleben kann durch die Implantation eines Gerätes zur „kardialen Resynchronisationstherapie“, kurz „CRT“, erreicht werden. CRT-Geräte gibt es als reine Drei-Kammer-Herzschrittmacher (CRT-P) oder als deutlich komplexere und kostenintensivere Drei-Kammer-Defibrillatoren (CRT-D), welche zusätzlich über eine Defibrillatorfunktion verfügen. Für die überwiegende Mehrheit von Patienten, bei denen eine CRT-Therapie indiziert ist, besteht zurzeit große Unsicherheit, ob die Defibrillatorfunktion tatsächlich benötigt wird und einen zusätzlichen Nutzen bringt. Die Defibrillatorfunktion kann Patienten zwar vor dem plötzlichen Herztod schützen, hat aber auch spezifische wesentliche Nachteile, und die Zahl der gerätebedingten Komplikationen scheint zudem zuzunehmen. Für die tägliche Routineversorgung ist die Fragestellung, ob ein CRT-P oder ein CRT-D implantiert werden soll, von großer Bedeutung. Bisher wurde jedoch noch nie prospektiv in einer randomisierten Studie untersucht, ob der CRT-D dem CRT-P überlegen ist. Diese signifikante Evidenzlücke wird durch die aktuellen ESC-Leitlinien zur Stimulation (Glikson M, et al. 2021) und die Leitlinien zur Herzinsuffizienz (McDonagh TA, et al. 2021) unterstrichen.

Methodik:

Kern des Projektes bildete die Durchführung einer randomisierten klinischen Studie, in der die Therapie mit CRT-P mit der Therapie mit CRT-D bei Herzinsuffizienz verglichen werden sollte. Parallel dazu sollte in einem zweiten Teil des Projektes eine retrospektive Beobachtungsstudie mit pseudonymisierten Daten von Patienten der Routineversorgung durchgeführt werden, bei denen eine CRT-D- oder CRT-P-Implantation bereits stattgefunden hat und die ähnliche Charakteristika wie die randomisierten Patienten aufweisen. Zudem sollte eine Kosteneffektivitäts- und Kostenwertanalyse zum Einsatz von CRT-D- vs. CRT-P-Geräten in der Routineversorgung vorgenommen werden.

Ergebnisse:

Aufgrund des Auslaufens der Förderung musste die randomisierte klinische Studie, die den Kern des Projektes bildete, vorzeitig beendet werden und die erforderliche Fallzahl sowie die notwendigen Endpunkte konnten nicht erreicht werden. Eine wissenschaftliche Auswertung war somit nicht sinnvoll möglich. Ebenso konnte aufgrund des vorzeitigen Endes der klinischen Studie der geplante Vergleich zwischen den Patienten der klinischen Studie und den Patienten der Routineversorgung nicht durchgeführt werden.

Wiederholt wurde eine gegenüberstellende Analyse für das Überleben von CRT-D- und CRT-P-Patienten der Routineversorgung untereinander durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich nach Korrektur der Unterschiede der Patientencharakteristika ein identisches Überleben in beiden Patientengruppen, die grundlegende Hypothese von RESET-CRT wurde damit bestärkt.

Diskussion:

Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der randomisierten klinischen Studie konnten die avisierten Ziele nicht erreicht und die dem Projekt zugrundeliegende Fragestellung nicht beantwortet werden. Die Ergebnisse der Analyse für das Überleben von CRT-D- und CRT-P-Patienten der Routineversorgung deuten jedoch auf die Nicht-Unterlegenheit des CRT-P im Vergleich zum CRT-D hin und untermauern die Notwendigkeit der erfolgreichen Durchführung und des Abschlusses einer klinischen Studie zu dieser Fragestellung.

2. Beteiligte Projektpartner

| Einrichtung/Institution | Verantwortlichkeit/Rolle | Ansprechpartner |
|--|--|---|
| Herzzentrum Leipzig (HZL) | Projektleitung und Konsortialführung | Prof. Dr. Gerhard Hindricks |
| BARMER | Bereitstellung von pseudonymisierten Routedaten | Dr. Ursula Marschall |
| Helios Health Institute (HHI) | Biometrie/Methodik Sponsor der klinischen Studie Projektmanagement | Prof. Jan Tijssen Dr. Sabine Spänig Daniela Fischer |
| The Clinical Research Institute (CRI) | Durchführung der klinischen Studie | Dr. Thomas Fetsch |
| Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) | Kosteneffektivitätsanalyse | Prof. Dr. Alexander Katalinic |

Table 1: Übersicht beteiligte Projektpartner

Hinweis: Ansprechpartner für Rückfragen nach Projektende ist Dr. Sabine Spänig (Sabine.Spaenig@helios-health-institute.com).

3. Projektziele

Hintergrund und Ausgangslage des Projektes:

Die Herzinsuffizienz gehört in Deutschland wie auch in anderen entwickelten Ländern zu den führenden Ursachen von Tod, Hospitalisierungen, Einschränkungen der Lebensqualität und Gesundheitsausgaben (Destatis 2017). Bei einer wesentlichen Zahl von Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine deutliche Besserung der Symptomatik sowie des Überlebens durch die Implantation eines speziellen Gerätes, eines sogenannten Drei-Kammer-Herzschrtrittmachers, erzielt werden. Mit diesem Gerät wird durch eine gleichzeitige Stimulation beider Herzkammern eine synchronisierte Funktion des Herzens bewirkt, was die Herzleistung steigert. Deshalb wird die Therapie mit diesen Drei-Kammer-Geräten „kardiale Resynchronisationstherapie“ (CRT) genannt. Die CRT-Therapie hat in dem Patientenkollektiv, das die entsprechenden Voraussetzungen erfüllt, eine Klasse-I-Indikation gemäß den zu Beginn des Projektes geltenden aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Ponikowski P, et al 2016), die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen wurden (Laufs U, et al 2017). In Deutschland werden pro Jahr ca. 22.500 Operationen mit CRT-Geräten durchgeführt (Deutsche Herzstiftung 2022).

CRT-Geräte gibt es als reine Drei-Kammer-Herzschrittmacher (CRT-P) oder als deutlich komplexere und kostenintensivere Drei-Kammer-Defibrillatoren (CRT-D). Die letzteren sind Geräte, die zusätzlich zu der Schrittmacherfunktion auch über eine Defibrillatorfunktion verfügen, also über die Möglichkeit, einen intrakardialen Schock abzugeben und damit potenziell lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz gehäuft auftreten können, zu beenden. Bei Patienten, die eine solche lebensbedrohliche Rhythmusstörung bereits erlitten haben, ist die Wahl des CRT-D (und nicht des CRT-P) zwingend notwendig. Das sind aber die wenigsten Patienten, die eine CRT-Indikation haben. Für die große Mehrheit der Patienten, die der CRT-Therapie zugeführt werden, besteht zurzeit große Unsicherheit, ob die Defibrillatorfunktion nötig ist und irgendeinen zusätzlichen Nutzen bringt (Boriani G, Diemberger I 2017). Diese Frage ist bisher nie direkt in einer randomisierten Studie untersucht worden. In der randomisierten COMPANION Studie gab es einen CRT-P- und einen CRT-D-Arm, die beide mit einer pharmakologischen Therapie verglichen wurden, aber nicht untereinander (Bristow MR, et al 2004).

Außerdem wurde in der DANISH Studie, die die Rolle des Defibrillators bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund von nicht-ischämischer Kardiomyopathie untersucht hat, kein Unterschied zwischen der CRT-D- und der CRT-P-Gruppe festgestellt (Køber L, et al 2016). Dabei handelte es sich aber um eine Subgruppenanalyse.

Die Fragestellung ist sehr relevant für die tägliche Routineversorgung. Trotz der schwachen Evidenzlage werden jährlich in Deutschland ca. 15.500 Operationen mit CRT-D-Systemen durchgeführt. Die Anzahl der CRT-D-Systeme, die pro Million Einwohner in Deutschland implantiert werden, ist mit Abstand die größte in Europa und zwei- bis dreimal höher als in anderen finanziell starken Ländern mit sehr gut entwickelten Gesundheitssystemen, wie Frankreich, Dänemark, Österreich, Schweiz oder Belgien.

Auch der Anteil der CRT-D-Systeme an der Gesamtzahl der implantierten CRT-Systeme ist in Deutschland viel höher als in den meisten anderen europäischen Ländern (z. B. in Dänemark und Schweden <60% (Swedish ICD & Pacemaker Registry)). Somit entsteht der berechtigte Eindruck, dass in Deutschland eine Überversorgung mit einer äußerst häufigen Verwendung von CRT-D-Systemen und einer nur sehr geringen Verwendung der einfacheren, kostengünstigeren und für den Patienten weniger belastenden CRT-P-Systemen stattfindet - trotz der schwachen Evidenzlage.

Unter den CRT-D-Implantationen in Deutschland wird die Defibrillatorfunktion bei der überwältigenden Mehrheit (über 80%) für die Primärprävention des plötzlichen Herztodes angewandt (Wasmer K, et al 2013). In diesem Patientenkollektiv ist (gemäß der zum Projektstart relevanten ESC Leitlinien) die Implantation eines Gerätes mit Defibrillatorfunktion, also eines CRT-D, anders als bei Patienten, die schon eine bösartige Rhythmusstörung erlebt haben und bei denen der Einsatz eines Defibrillators zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes zwingend notwendig ist (Priori SG, et al 2015), nicht von eindeutig nachgewiesenem Nutzen. Wenn nachgewiesen werden würde, dass der CRT-D bei diesen Patienten keinen wesentlichen Überlebensvorteil und keine wesentliche Besserung der Lebensqualität bringt, würde man bei ca. 12.000 Operationen jährlich auf den CRT-D verzichten und stattdessen auf einen CRT-P zurückgreifen können. Der Unterschied in den Implantationskosten beider Gerätetypen beträgt >5.000 €. Es handelt sich also um den erheblichen Betrag von jährlich ca. 60.000.000 €, den die GKV potenziell einsparen könnte.

Es ist wichtig zu betonen, dass die Evidenzlücke in diesem Bereich nur durch eine randomisierte Studie geschlossen werden kann. Die Evidenz aus Beobachtungsstudien oder aus Registern wird von den großen wissenschaftlichen Gesellschaften als nicht ausreichend angesehen, um die Leitlinien, die letztendlich die klinische Routine bestimmen, zu verändern.

Sehr relevant für die tägliche Patientenversorgung ist auch die z. Zt. fehlende Evidenz für eine altersgerechte Behandlung der betroffenen Patienten und insbesondere die altersgerechte Entscheidung für oder gegen die Defibrillatortherapie. Daten von der DANISH Studie z. B. weisen auf

einen fehlenden Effekt des Defibrillators, insbesondere bei etwas älteren Patienten, hin (Køber L, et al 2016). Solche altersabhängigen Unterschiede werden z. Zt. in den Leitlinien nicht berücksichtigt. Angesichts des rasch und stark zunehmenden Anteils von älteren Patienten ist das jedoch von entscheidender Bedeutung für die tägliche Patientenversorgung. Das Projekt RESET-CRT sollte schlüssige Evidenz liefern und somit eine altersgerechte Therapie bei diesen Patienten ermöglichen.

Ziel des Projektes:

Ziel des Projektes war der Vergleich der Therapie mittels eines „einfachen“ Drei-Kammer-Herzschrittmachers (CRT-P) mit der Therapie mittels Drei-Kammer-Defibrillator (CRT-D) bei Herzinsuffizienz.

Folgende Hypothese wurde formuliert: Die Therapie mit CRT-P ohne zusätzliche Defibrillatorfunktion erbringt einen ähnlichen Nutzen wie die Therapie mit dem deutlich komplexeren, kostenintensiveren und für den Patienten belastenden CRT-D, der z. Zt. bei der überwältigenden Mehrheit genutzt wird. Die CRT-P-Therapie ist der CRT-D-Therapie also nicht unterlegen. Konkret bestand die Forschungsfrage darin zu untersuchen, ob die kardiale Resynchronisationstherapie mittels eines CRT-P ähnlich effektiv ist wie die Therapie mittels des deutlich komplexeren, kostenintensiveren und für den Patienten belastenden CRT-D in Bezug auf den primären Endpunkt Gesamtmortalität sowie die sekundären Endpunkte Lebensqualität und Kosteneffektivität bei Patienten mit Herzinsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion $\leq 35\%$ und Indikation für eine CRT-Therapie.

Wenn sich die Forschungshypothese bestätigt und der CRT-D tatsächlich keinen wesentlichen Vorteil gegenüber dem CRT-P gebracht hätte, hätte der Verzicht auf die Defibrillatorfunktion eine wesentliche Verbesserung der Patientenversorgung bedeutet. Der Grund dafür ist, dass der Defibrillator, wenn er nicht benötigt wird, wesentliche Nachteile mit sich bringt, wie z. B. inadäquate Schocks. Dies sind unnötige Schockabgaben, die fälschlicherweise durch relativ harmlose Herzrhythmusstörungen oder durch eine Fehlfunktion der Geräte ausgelöst werden. Diese inadäquaten Schocks sind häufig und für die Patienten nicht nur traumatisierend, sondern haben auch eine direkte negative Auswirkung auf das Überleben (Poole JE, et al 2008) (Borne RT, et al 2013). Die psychische Belastung durch den Defibrillator ist ebenfalls erheblich. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass ca. 20% der Defibrillatorträger an einem posttraumatischen Stresssyndrom leiden (Sears SF, et al 2011). Außerdem leiden wegen des traumatischen Charakters der Schocks bis zu einem Viertel der Defibrillatorträger unter Angststörungen und Depressionen (Magyar-Russell G, et al 2011). Zusätzlich sind die Komplikationsraten mit einem CRT-D-System signifikant höher (Kirkfeldt RE, et al 2014) und die Batterielaufzeit der CRT-D-Geräte kürzer als die der CRT-P-Geräte (Witt CT, et al 2016), mit der Konsequenz, dass die Patienten häufigeren Operationen zum Austausch des implantierten Gerätes unterzogen werden müssen. Somit verursacht der Defibrillator eine Reihe von wesentlichen Komorbiditäten, die die Versorgung der Patienten negativ beeinflusst.

Langfristiges Ziel von RESET-CRT war es, Evidenz für die tägliche Patientenversorgung zu schaffen, und somit die Therapie mit CRT-P anstelle der heutzutage dominierenden und deutlich kostenintensiveren Therapie mit CRT-D zu etablieren.

Struktur des Projektes:

Zur Untersuchung der genannten Fragestellung waren drei Projektteile geplant:

- (1) Randomisierte klinische Studie: Randomisierung in zwei Arme. Referenzarm: Implantation eines CRT-D, Testarm: Implantation eines CRT-P. Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität. Sekundäre Endpunkte: Kosteneffektivität und Lebensqualität

- (2) Retrospektive Beobachtungsstudie mit Daten der Routineversorgung: BARMER-Patienten mit CRT-P- oder CRT-D-Implantation und ähnlichen Charakteristika wie die Patienten der randomisierten klinischen Studie. Erfassung von Mortalität und Krankenkassenleistungen mit vergleichender Verlaufsbeobachtung a) untereinander, d. h. CRT-D vs. CRT-P sowie b) mit den Patienten der randomisierten klinischen Studie
- (3) Kosteneffektivitätsanalyse und Gesundheitsökonomische Evaluation: Durchführung von Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalysen zum Einsatz von CRT-D- vs. CRT-P-Geräten in der Routineversorgung

Das Projekt hatte damit inhaltlich einen hohen Innovationsgehalt. Wie dargelegt, besteht die Realität der Patientenversorgung in Deutschland auf dem Gebiet der CRT-Therapie in der fast ausschließlichen Versorgung der Patienten mit CRT-D-Geräten, trotz der bestehenden Evidenzlücke. Wenn die klinische Studie eine Nicht-Unterlegenheit der Therapie mittels CRT-P gegenüber der Therapie mit CRT-D demonstriert hätte, hätte das die Therapie in diesem Bereich entscheidend und zugunsten der Versicherten verändern können. Dies hätte die komplette Umkehrung der täglichen Praxis zugunsten des weniger komplexen, für den Patienten nicht so belastenden und für das Gesundheitssystem deutlich kostengünstigeren CRT-P ermöglicht.

Ein ähnlich hohes Innovationspotenzial hatte das Projekt auch im Hinblick auf die internationalen Leitlinien zur klinischen Praxis bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Aufgrund fehlender Evidenz nehmen die aktuellen wie auch die zum Projektstart in 2018 geltenden Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Ponikowski P, et al 2016), die regelmäßig von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie übernommen werden (Laufs U, et al 2017), im Prinzip keine Stellung zur Frage, ob bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz ein CRT-P- oder CRT-D-System eingesetzt werden soll. Unser Projekt sollte konklusive Ergebnisse in dieser Hinsicht liefern, somit diese Lage ausschlaggebend ändern und den Weg für eine entscheidende Änderung der internationalen Leitlinien bereiten.

Hochinnovativ war auch das methodische Design des Projektes. In den letzten Jahren wurden sehr oft in verschiedenen Bereichen der Medizin Versorgungsdaten sowie Daten aus administrativen Datenbanken herangezogen, um Schlussfolgerungen für den Nutzen von Behandlungsansätzen zu ziehen. Außerdem wurden sehr oft Matching-Verfahren, wie z. B. Propensity Score Matching, angewandt, um aus realen Patientenkollektiven Vergleiche zwischen Patientengruppen zu ermöglichen, die einem randomisierten Vorgehen ähneln. Der Grund für diese methodischen Ansätze ist die Komplexität der Durchführung von randomisierten Studien, die als der goldene Standard für die Etablierung von neuen Behandlungsformen und den Vergleich von unterschiedlichen medizinischen Ansätzen gelten, sowie die damit verbundenen hohen Kosten. Die Validität dieser methodischen Ansätze ist aber nie direkt im Vergleich mit einer gleichzeitig durchgeführten randomisierten Studie bewiesen worden. Dieser geplante direkte Vergleich der Ergebnisse der randomisierten Studie mit den Ergebnissen eines gematchten Kollektivs aus der Routineversorgung (BARMER-Patienten) im Projekt RESET-CRT hatte methodisch einen hochinnovativen Charakter und sollte wichtige Rückschlüsse auf die Validität von Daten, die direkt aus der Versorgungsforschung gewonnen werden und von gematchten Patientenkollektiven, ermöglichen.

Das Projekt bestand aus drei Teilprojekten (1. Prospektive, randomisierte, multizentrische, ereignisgesteuerte, Nicht-Unterlegenheitsstudie; 2. Retrospektive, offene Beobachtungsstudie anhand von pseudonymisierten Daten der Routineversorgung; 3. Kosteneffektivitätsanalyse – Gesundheitsökonomische Evaluation), die auf die folgenden fünf Arbeitspakete aufgeteilt wurden (siehe **Abbildung 1**):

- Arbeitspaket 1: Durchführung der randomisierten klinischen Studie (Leiter: Herzzentrum Leipzig)
- Arbeitspaket 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie von Patienten der Routineversorgung (Leiter: BARMER)

- Arbeitspaket 3: Statistische Analyse der Ergebnisse (Leiter: Prof. Jan Tijssen, Helios Health Institute)
- Arbeitspaket 4: Kosteneffektivitätsanalyse (Leiter: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein)
- Arbeitspaket 5: Projektmanagement (Leiter: Helios Health Institute)

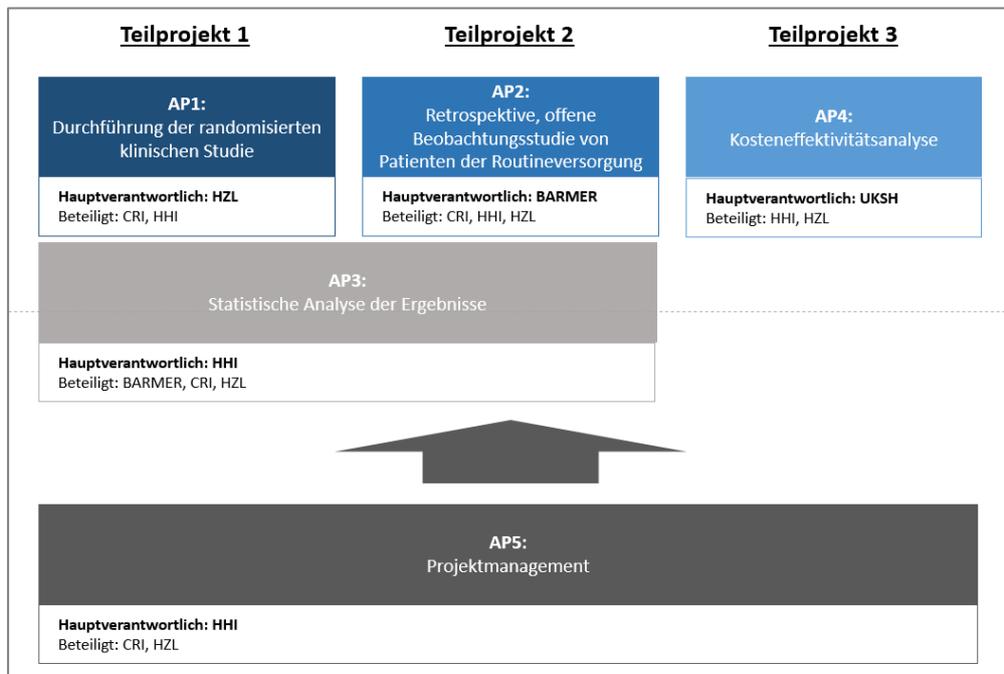


Abbildung 1: Projektstruktur, Arbeitspakete und Zuständigkeiten der Konsortialpartner

4. Projektdurchführung

Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie

Teilprojekt 1 umfasste eine prospektive, randomisierte, multizentrische, ereignisgesteuerte, Nicht-Unterlegenheitsstudie ([Re-evaluation of Optimal Re-synchronisation Therapy in Patients With Chronic Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#); NCT03494933) sowie alle zur Durchführung dieser erforderlichen Maßnahmen. Dazu gehörten z. B. die Entwicklung des finalen Studienprotokolls, die Koordinierung der Einreichung bei den regulatorischen Behörden und Ethikkommissionen, die Entwicklung des eCRF, die Auswahl der rekrutierenden Zentren, die Koordinierung der Zentren-Initiierung, die Überwachung der Einschussraten von Patienten, das Management der teilnehmenden Studienzentren und das Monitoring der Datenqualität sowie die Organisation von regelmäßigen Konferenzen des Lenkungsausschusses der klinischen Studie (Steering Committee).

Einen wichtigen Meilenstein für den Beginn der klinischen Studie bildete die Einreichung bei der Ethikkommission: Die randomisierte klinische Studie wurde am 26. März 2018 bei der Ethikkommission des Studienleiters Prof. Dr. Gerhard Hindricks (Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig) nach §15 BO der SLÄK eingereicht und in ihrer Sitzung am 23. April 2018 besprochen. Aufgrund des ungewöhnlichen Konzepts der Studie als „Proof of Strategy Trial“ mit Randomisierung, aber ohne Prüfprodukt, waren bis zur abschließenden Bewertung eine Reihe von Anstrengungen nötig, bis die regulatorische Einordnung der Studie geklärt werden konnte. So war die richtige regulatorische Einordnung (Non-AMG-Non-MPG-Studie) erst nach Erstellen eines Rechtsgutachtens und Rücksprache mit der Bundesbehörde (BfArM) nach mehreren

Diskussionsrunden mit der Ethikkommission der Universität Leipzig zu erreichen, die die Einordnung am 06. August 2018 schließlich bestätigte und das positive Ergebnis ihrer Beratung gemäß BO mitteilte.

Mit Vorliegen des ersten positiven Beratungsbescheids der Ethikkommission der Universität Leipzig begannen die Akquise und Initiierung von Studienzentren sowie die anschließende Aktivierung dieser. Das erste Studienzentrum (Herzzentrum Leipzig) wurde im August 2018 initiiert. Am 05. September 2018 wurde der erste Studienpatient vom Herzzentrum Leipzig eingeschlossen.

Im Vorfeld wurde das elektronische, webbasierte CRF-System (eCRF) vorbereitet und getestet. Als System für den eCRF wurde das System MARVIN des Herstellers EvidentIQ Germany GmbH (früher XClinical GmbH) in der Version 2.6. verwendet. Die Entwicklung des eCRFs für dieses System umfasste die Definition, Programmierung und Testung

- einer CRF-Struktur, d. h. die Definition aller Parameter sowie Datentypen und Auswahlmöglichkeiten sowie Gruppierung dieser Parameter in Formularen und Visiten entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls,
- von Dynamiken zur Berechnung von Werten bzw. der gezielten Anzeige oder Ausblendung von Elementen der CRF-Struktur,
- von automatischen Datenprüfungen in Form von Eingabebeschränkungen, Datenrückfragen (Queries) oder Warnmeldungen,
- des blockbasierten Randomisierungsservices des CRF-Systems sowie
- von Zugriffsrollen und ihren individuellen Berechtigungen innerhalb des CRF-Systems.

Auch wurde ein Risk Based Monitoring Plan (RBMP) erstellt. Dieser bildete die Grundlage für ein effizientes, risikobasiertes Monitoring (Vor-Ort-Monitorbesuche und in-house), bei dem nicht alle Datenpunkte überprüft werden, sondern nur solche, die für die Analysen am Ende der Studie ausschlaggebend sind (da es sich um eine „Low-Risk-Studie“ handelte, in der alle Prozeduren der klinischen Routine entsprachen, diente das Monitoring in erster Linie der Sicherstellung der Datenqualität und weniger der Sicherstellung der Patientensicherheit).

Im Mittelpunkt der randomisierten klinischen Studie stand die Rekrutierung von Patienten, die sich als sehr schwierig gestaltete. Bereits zu Beginn führten die verspätete Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Leipzig, die sich daraus ergebenden Verzögerungen bei den sekundärberatenden Ethikkommissionen sowie die langwierigen Beratungszeiten dieser zu einer zeitlichen Verschiebung zunächst bei der Akquise der teilnehmenden Studienzentren, sowie infolge davon später auch bei der Patientenrekrutierung.

Die COVID-19-Pandemie wirkte sich ebenfalls erheblich und langanhaltend auf die Akquise und Initiierung von Studienzentren sowie die anschließende Rekrutierung von Patienten aus, so dass zeitweise enorme Anstrengungen notwendig waren, um die Studie unter diesen Umständen weiter voranzutreiben. Besuchsverbote erschwerten über einen langen Zeitraum Zentren-Initiierungen und Monitoring-Besuche.

Bereits von Beginn an wurden daher zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um Hemmnissen entgegenzuwirken und die avisierten Patientenzahlen im Förderzeitraum erreichen zu können. Trotz dieser außerordentlich intensiven Maßnahmen ist es nicht gelungen, die geplanten und notwendigen Rekrutierungsraten zu erreichen. Die erhoffte Steigerung der Einschlusszahlen auf das für den Abschluss von RESET-CRT notwendige Niveau innerhalb der Förderperiode von letztlich 58 Monaten blieb aus, so dass die Studie im Februar 2023 aufgrund des Auslaufens der Förderung vorzeitig beendet werden musste.

Für zukünftige Studien sollte in jedem Fall versucht werden, bereits im Vorfeld mit einer umfassenden Aufklärung für den Hintergrund und das Ziel der Studie zu beginnen. Es hat sich weiter herausgestellt, dass es, insbesondere bei Studien, die etablierte Entscheidungswege infrage stel-

len, einer sehr intensiven Umfeldvorbereitung bedarf mit einer wiederholten Vorstellung der Evidenzlücke, die geschlossen werden soll. Besonders als hemmend empfunden wurde die generelle Bereitschaft in den Studienzentren, bei einer vergleichsweise geringen Höhe der Investigator Fees Studienvorhaben voranzutreiben. Ohne eine erhebliche Steigerung der Investigator Fees und damit des Anreizes für Studieneinschlüsse wird eine Rekrutierung innerhalb der relativ knappen Förder-Zeitfenster auch weiterhin schwierig bleiben.

Geplantes Ziel der randomisierten klinischen Studie war es, in N=123 Studienzentren insgesamt N=1.356 Patienten einzuschließen und zu behandeln (laut Randomisierung) und N=361 primäre Endpunkte (Tod jeglicher Ursache) zu beobachten. Mit Datenstand vom 28. Februar 2023 (nach vorzeitiger Beendigung der Studie am 21. Februar 2023 und dem Ende der Rekrutierung am 21. November 2022) wurden N=933 Patienten randomisiert und behandelt, in welchen N=101 primäre Endpunkte beobachtet werden konnten. Durch das Ende der Nachbeobachtung am 21. Februar 2023 wäre mit der vorliegenden Anzahl an primären Endpunkten eine Power von etwa 36% erreicht worden. Das Ziel der Studie, nämlich die Beantwortung der leitlinienrelevanten Fragestellung CRT-P vs. CRT-D, wurde damit nicht erreicht.

Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse

Es war geplant, im Rahmen dieses Teilprojektes eine offene Beobachtungsstudie von Patienten der Routineversorgung, bei denen eine CRT-D- oder CRT-P-Implantation bereits stattgefunden hat, anhand von pseudonymisierten Daten aus der Routineversorgung durchzuführen. Als Datenbasis diente das W-DWH des Konsortialpartners BARMER, einer vollständig nach außen abgegrenzten technischen Infrastruktur von virtuellen Rechnern, die einen Zugriff auf vollständig pseudonymisierte Routinedaten der BARMER erlaubt.

Vorgesehen war, zunächst alle bei der BARMER versicherten Patienten zu identifizieren, die im zur Auswahl vorgesehenen Zeitraum ab dem 01. Januar 2014 einer CRT-P- oder CRT-D-Implantation unterzogen wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten klinischen Studie erfüllten. Anschließend sollte ein Matching dieser BARMER-Patienten mit den in die randomisierte klinische Studie eingeschlossenen Patienten in Hinblick auf ihre wesentlichen Patientencharakteristika (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Ursache der Herzinsuffizienz) erfolgen. Somit sollten die Patienten identifiziert werden („gematchte“ BARMER-Patienten), die schon einen CRT-P oder CRT-D tragen und die sehr ähnliche Charakteristika wie die Patienten haben, die in die randomisierte klinische Studie eingeschlossen wurden.

Die so ausgewählten Patienten, jeweils ein CRT-P-Arm bzw. ein CRT-D-Arm, sollten anschließend anhand der pseudonymisierten Daten vom W-DWH der BARMER bzgl. des Auftretens von Endpunkten, die auch für die randomisierte Studie definiert wurden (Mortalität und Kosteneffektivität), „virtuell“ nachverfolgt werden. Die erfassten Daten - primärer Endpunkt Mortalität und sekundäre Endpunkte (Ausnahme: Lebensqualität) - sollten anschließend sowohl zwischen den beiden Armen der Beobachtungsstudie, d. h. zwischen dem CRT-P- und dem CRT-D-Arm der Beobachtungsstudie, als auch mit den Patienten der parallel laufenden randomisierten Studie verglichen werden (am Ende des Projektes), d. h. der CRT-P-Arm der Beobachtungsstudie mit dem CRT-P-Testarm der randomisierten klinischen Studie und der CRT-D-Arm der Beobachtungsstudie mit dem CRT-D-Referenzarm der randomisierten klinischen Studie.

Ziel war es:

- (1) direkte Daten von der realen Routineversorgung der Versicherten zu gewinnen und einen direkten Vergleich der beiden Therapien in der alltäglichen Versorgung zu erlangen sowie
- (2) aussagen zu können, ob und inwiefern sich die Daten der täglichen Routineversorgung von denen der randomisierten klinischen Studie unterscheiden.

Aufgrund des vorzeitigen Endes der randomisierten klinischen Studie konnten die geplanten Analysen der CRT-D-Patienten und CRT-P-Patienten aus dem BARMER W-DWH mit gematchten Patienten aus der randomisierten klinischen Studie nicht durchgeführt und dieses Teilprojekt damit ebenfalls nicht abgeschlossen werden.

Zusätzlich zu den geplanten Arbeiten dieses Teilprojektes wurde im Projektverlauf entschieden, eine gegenüberstellende Überlebensanalyse von Patienten mit CRT-P- oder CRT-D-Implantation und ähnlichen Charakteristika wie die randomisierten Patienten der klinischen Studie innerhalb des BARMER W-DWH vorzunehmen und hinsichtlich des primären Endpunktes Mortalität miteinander zu vergleichen. Damit sollte die randomisierte klinische Studie in den Daten der BARMER abgebildet werden („retrospective, non-experimental, population-based weighted cohort study design“). Dabei wurden de novo CRT-Implantationen mit und ohne Defibrillator von 2014 bis 2019 berücksichtigt, außerdem wurden zur Auswahl der Patienten die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten klinischen Studie angewendet:

- Haupteinschlusskriterium: Chronische Herzinsuffizienz
- Hauptausschlusskriterien: Klasse-I- oder -IIa-Indikation für die Implantation eines ICD zur Sekundärprävention; vorherige Implantation eines Herzschrittmachers, Defibrillators oder CRT-Gerätes

In der so identifizierten Versichertenpopulation wurde schließlich das Überleben von Patienten nach CRT-P- und CRT-D-Implantation miteinander verglichen.

Die Ergebnisse dieser Überlebensanalyse wurden mit Unterstützung des renommierten Biostatistiker Prof. Jan Tijssen in einem Manuskript zusammengefasst und im European Heart Journal unter dem Titel „Survival of patients undergoing cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator: the RESET-CRT project“ als Open Access Publikation (März 2022) veröffentlicht (siehe Kapitel „Projektergebnisse“ sowie „Erfolge bzw. geplante Veröffentlichungen“).

Aufgrund der außergewöhnlich positiven Resonanz des auf Grundlage dieser Auswertung erstellten Manuskriptes wurde die Überlebensanalyse von CRT-D- und CRT-P- Patienten der Routineversorgung in 2023 aktualisiert. Im Vergleich zur ersten durchgeführten Analyse wurden inzwischen zwei weitere Jahre (2020 und 2021) ins BARMER W-DWH eingespeist, damit stand auch ein deutlich längeres Follow-up zur Verfügung. Mit der erneuten Überlebensanalyse sollte überprüft werden, ob sich die gefundenen Ergebnisse der Überlebensanalyse aus den Jahren 2014 bis 2019 mit den Daten von 2014 bis 2021 replizieren lassen.

Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation

Kern des Teilprojektes 3 war die Durchführung von Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalysen zum Einsatz von CRT-D- vs. CRT-P-Geräten in der Routineversorgung. Dieses Teilprojekt verfolgte folgende Ziele:

- Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalyse von der Therapie mit CRT-P- und CRT-D-Geräten mit einem Markov-Modell, parametrisiert mit literaturbasierten Daten,
- Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalyse von der Therapie mit CRT-P- und CRT-D-Geräten mit einem Markov-Modell, parametrisiert mit Daten aus dem W-DWH der BARMER sowie
- Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalyse von der Therapie mit CRT-P- und CRT-D-Geräten mit einem Markov-Modell, parametrisiert mit Daten der randomisierten klinischen Studie.

Das besondere Element dieser Kosteneffektivitätsstudie sollte in der Verschränkung mit den Daten aus Teilprojekt 1, der randomisierten klinischen Studie, sowie Teilprojekt 2, der retrospektiven Beobachtungsstudie, liegen. Die Analysen basierten folglich auf der Datenverfügbarkeit und bedingten damit die eingesetzten Markov-Modelle.

Hierzu wurde zunächst ein Studienmodell für Kosteneffektivität entwickelt. Das erste Modell wurde im März 2019 auf der 11. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie vorgestellt. Zum Abschluss wurde ein Manuskript mit dem Titel „Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Moderate to Severe Heart Failure in Germany: A Cost-Utility Analysis of the Additional Defibrillator“ erstellt und am 25. März 2021 online als Open Access von dem Journal „Applied Health Economics and Health Policy“ (siehe Kapitel „Projektergebnisse“ sowie „Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen“) veröffentlicht.

Einen weiteren Teil dieses Arbeitspaketes umfassten die Auswertung der ökonomischen Parameter und das BARMER-Matching, genauer gesagt die gesundheitsökonomische Evaluation von CRT-P-Geräten und CRT-D-Geräten mit Daten aus dem W-DWH der BARMER sowie die Diffusion dieser Ergebnisse mit den Ergebnissen aus der klinischen Studie.

Aus den Analysen zur Gerätelaufzeit von CRT-D- und CRT-P-Geräten auf Basis der BARMER W-DWH Daten ist ein Manuskript entstanden und bei dem Journal „German Medical Science“ (März 2022) unter dem Titel „Device runtime and costs of cardiac resynchronization therapy pacemakers – a health claims data analysis“ als Open Access veröffentlicht worden (siehe Kapitel „Projektergebnisse“ sowie „Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen“).

Eine erste Fassung des Modells wurde im März 2021 auf der 13. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie vorgestellt (siehe „Abstract 13. Jahrestagung der DGGÖ“ unter <https://dggoe.de/konferenzen/2021/programm/3/sitzung/11>).

Aus den Ergebnissen des Markov-Modells, das mit den Daten des W-DWH der BARMER parametrisiert wurde, ist außerdem ein Manuskript entstanden, das unter dem Titel „A long-term cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronisation therapy with or without defibrillator based on health claims data“ als Open Access im Journal „Cost Effectiveness and Resource Allocation“ (September 2022) publiziert wurde (siehe Kapitel „Projektergebnisse“ sowie „Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen“).

Teilprojekt 3 konnte damit größtenteils abgeschlossen werden. Die Ergebnisse aus dem Markov-Modell, das mit den Daten des BARMER W-DWH befüllt wurde, sollten ursprünglich außerdem mit den Ergebnissen der randomisierten klinischen Studie verglichen werden, um die Diffusion der Ergebnisse in ein echtes klinisches Setting außerhalb der hier vorliegenden Studienbedingungen darzustellen. Dieser dritte und letzte Teil von Teilprojekt 3, die geplante Erstellung der Abschlussimulation und die Parametrisierung des Markov-Modells mit den Daten der Patienten der klinischen Studie, konnte aufgrund der vorzeitigen Beendigung der klinischen Studie jedoch nicht durchgeführt werden. Zudem wäre durch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und das teils kurze Follow-up mit großer Unsicherheit im Modell zu rechnen, so dass eine sinnvolle Verwertung dieser Ergebnisse nicht zu realisieren ist.

5. Methodik

Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie

Für Teilprojekt 1, den Kern des RESET-CRT-Projektes, wurde eine eigeninitiierte, prospektive, randomisierte, offene (open-label), multizentrische, ereignisgesteuerte, klinische Nicht-Unterlegenheitsstudie mit zwei Behandlungsarmen und verblindetem Endpunkt-Assessment (parallel-group, randomised, open-label, blinded outcome assessment – PROBE) durchgeführt, die aufgrund der Beendigung der Förderung im Februar 2023 **nicht abgeschlossen** werden konnte.

Patientenselektion

Folgende **Einschlusskriterien** mussten erfüllt sein:

- (1) Alter ≥ 18 Jahre

- (2) Symptomatische chronische Herzinsuffizienz aufgrund von ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie mit NYHA Klasse II, III oder ambulant IV
- (3) Reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ in transthorakaler Echokardiographie (TTE) oder Magnetresonanztomographie (MRT)
- (4) Unter optimaler medikamentöser Therapie (optimal medical therapy - OMT) für mindestens drei Monate vor dem Einschluss
- (5) Klasse-I-oder -IIa-Indikation zur Implantation eines aktiven Gerätes für kardiale Resynchronisationstherapie gemäß den 2016 ESC Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz
- (6) Unterschriebene Einwilligungserklärung

Folgende **Ausschlusskriterien** mussten erfüllt sein:

Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit einer kardialen Ursache

- (1) Klasse-I- oder -IIa-Indikation zur Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) zur Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes und ventrikulärer Tachykardie gemäß den 2015 ESC Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes
- (2) Verletzung der Gebrauchsanweisung des ausgewählten Geräts durch mindestens einen der Therapiearme
- (3) Ventrikuläre Tachykardie, induziert in einer elektrophysiologischen Untersuchung
- (4) Vorhandensein eines implantierbaren Herzschrittmachers, Defibrillators oder CRT Gerätes
- (5) Unerklärte Synkope
- (6) Hospitalisiert mit instabiler Herzinsuffizienz NYHA Klasse IV innerhalb von einem Monat vor dem Einschluss
- (7) Akutes Koronarsyndrom oder kardiale Revaskularisation mittels Koronarangioplastie oder koronare Bypass-Operation innerhalb von sechs Wochen vor dem Einschluss
- (8) Herzklappenchirurgie oder perkutane Herzklappenintervention wie kathetergestützter Aortenklappenersatz oder kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion innerhalb von drei Monaten vor dem Einschluss
- (9) Reversible nicht-ischämische Kardiomyopathie wie akute virale Myokarditis oder Alkoholabstinenz bei alkoholinduzierter Herzerkrankung
- (10) Auf der Warteliste für Herztransplantation

Allgemeine Ausschlusskriterien

- (11) Jede Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als zwei Jahre limitiert
- (12) Schwere chronische Nierenerkrankung (GFR <15 ml/min und/oder Notwendigkeit der Hämodialyse)
- (13) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, entweder während der vergangenen drei Monate oder aktuell (Teilnahme an einer Sub-Studie von RESET-CRT und Teilnahme an Beobachtungsstudien ist erlaubt)
- (14) Vorherige Teilnahme an RESET-CRT
- (15) Schwangere Frauen oder gebärfähige Frauen ohne adäquate Kontrazeption
- (16) Drogenabusus oder klinisch manifester Alkoholabusus

Randomisierung und Behandlung

Laut aktuellem Studienprotokoll war geplant, mindestens 1.356 Patienten im Verhältnis 1:1 in zwei Arme zu randomisieren. Die Zuteilung zu der Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) mit CRT wurde dabei als CRT-D-Gruppe (Referenzarm) und die Zuteilung zu der Implantation eines CRT-Gerätes ohne die Möglichkeit der Defibrillation als CRT-P-Gruppe (Testarm) bezeichnet. Die Randomisierung wurde mittels eines zentralen web-basierten Systems

durchgeführt und sollte zeitlich so nah wie möglich an der Implantation des CRT-Gerätes stattfinden, in jedem Fall innerhalb des Krankenhausaufenthaltes der Implantation.

Die Wahl des CRT-P-Gerätemodells im Testarm und des CRT-D-Gerätemodells im Referenzarm, das beim jeweiligen Patienten implantiert wurde, blieb dabei dem behandelnden Arzt überlassen, die Auswahl lag komplett in seiner Verantwortung und richtete sich nach der lokalen Routine.

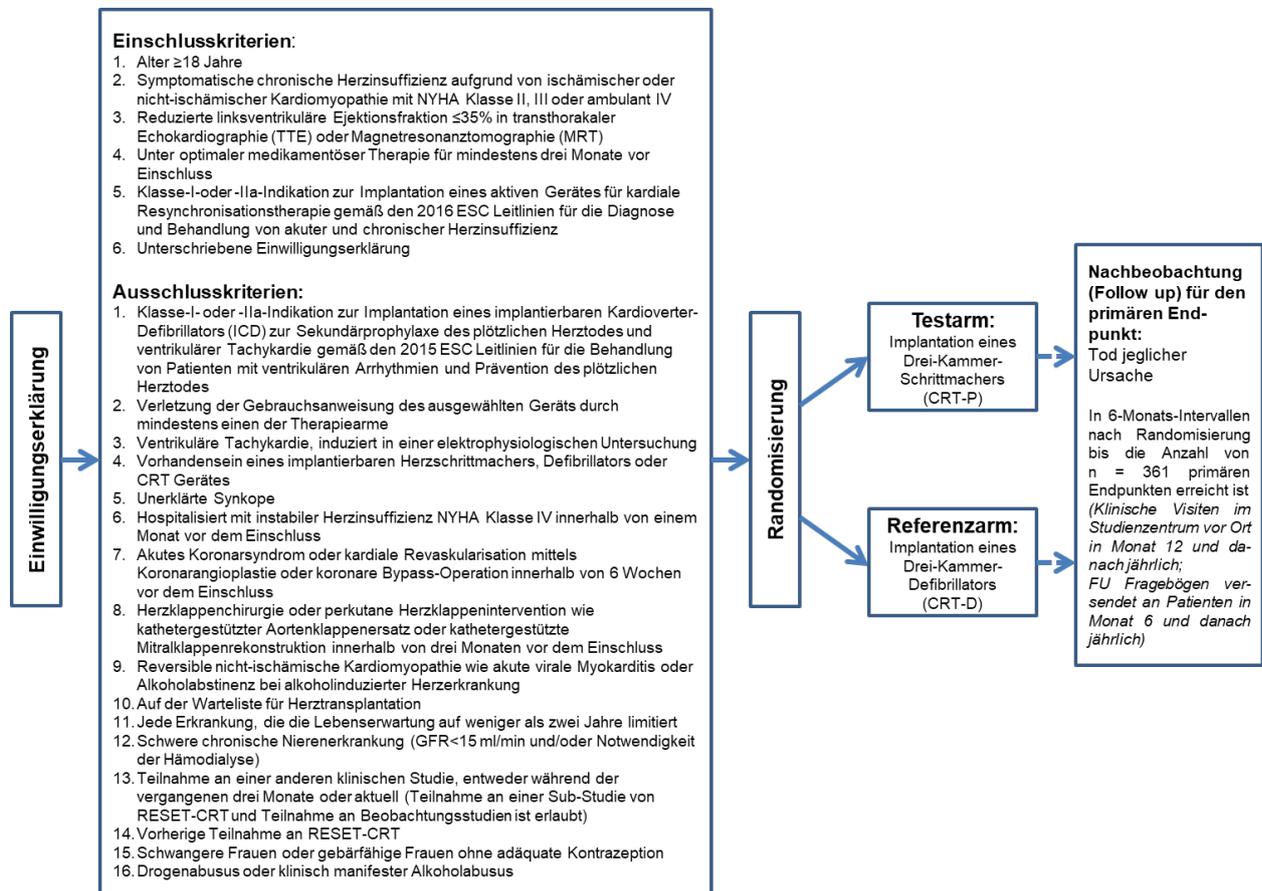


Abbildung 2: Flussdiagramm der klinischen Studie

In beiden Gruppen wurde eine optimale medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz durchgeführt, wie von den aktuellen Leitlinien empfohlen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität

- Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache

Sekundäre Endpunkte: Kosteneffektivität, Lebensqualität

- Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus kardialer Ursache
- Zeit von der Randomisierung bis zum plötzlichen Herztod
- Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Zeit von der Randomisierung bis zu schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (Major Adverse Cardiac Event, MACE)
- Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Hospitalisierung kardiovaskulärer Ursache

- Anzahl der Übernachtungen im Krankenhaus kardiovaskulärer Ursache pro Nachbeobachtungsjahr
- Anzahl der Krankenhaus-Wiedereinweisungen kardiovaskulärer Ursache nach Randomisierung
- Unterschiede in der Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 und 24 Monaten verglichen mit dem Anfangsstatus
- Gesamtkosten der Behandlung als ein zusammengesetzter Endpunkt aus schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (Major Adverse Cardiac Event, MACEs), Anzahl der Krankenhausübernachtungen kardiovaskulärer Ursache und ambulanten Visiten kardiovaskulärer Ursache

Sowohl potentiell kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - oder solche, bei denen sich das nicht ausschließen ließ – als auch Todesfälle aufgrund anderer Ursache, einschließlich primärer und sekundärer Endpunktparameter, wenn sie auf klinischen Ereignissen basierten, wurden von einem unabhängigen Klinischen Endpunktkomitee (ERC) adjudiziert. Dies erfolgte gemäß ERC-Charter (siehe Anhang 2 „ERC-Charter“ zu Teilprojekt 1), welche Aufgaben, Verantwortlichkeiten und Vorgehensweisen des ERC definierte. Die Charter war integraler Bestandteil des Vertrages mit jedem ERC-Mitglied.

Außerdem wurde mittels des Fragebogens „EuroQol 5 Dimensions“ (EQ-5D) die Lebensqualität der Patienten beurteilt. Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument für die Messung des generischen Gesundheitszustandes, das die Berechnung von qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs) erlaubt. Dieser Fragebogen wurde den Patienten bei der Einschluss-/Einwilligungs-Visite (Baseline) und danach alle sechs Monate ausgehändigt.

Es war geplant, den primären Endpunkt als Zeit bis zum Ereignis mit Cox proportional hazards Modell und Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven zu analysieren. Die Analyse sollte in dem „Full Analysis Set“ von allen randomisierten Patienten unter Anwendung des Intention-To-Treat (ITT) Prinzips durchgeführt werden, d. h. die Patienten sollten in dem Behandlungsarm analysiert werden, in den sie randomisiert wurden, unabhängig von dem tatsächlich implantierten Gerät. Das Follow-up sollte am Datum des letzten bekannten Vitalstatus oder am globalen Ende des Follow-ups zensiert werden.

Stichprobenberechnung

Es war geplant, mit dem Test für die Primärhypothese die Nichtunterlegenheit der Therapie mittels CRT-P im Vergleich zu der Therapie mittels CRT-D unter Anwendung von Hazard Ratio (HR) und dem Cox proportional hazards Modell zu zeigen.

Die Studie folgte einer ereignisgesteuerten Fallzahlberechnung. Es wurde eine Ereignisrate für den primären Endpunkt von 9% - 12,5% pro Jahr bei einem medianen Follow-up zwischen 36 und 38 Monaten erwartet (Leyva F, et al 2018) (Champ-Rigot, et al. 2019) (Liang Y, et al 2019) (Winkler A, et al 2019) (Okafor O, et al 2019). Die Grenze der Nicht-Unterlegenheit (auf einer Skala des relativen Risikos) für die Ereignisproportion für den primären Endpunkt wurde als 1,30 gewählt. Unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung entspricht die Grenze von 1,30 für Proportionen einer Grenze von 1,343 für die Hazard Ratio. Unter diesen Annahmen wäre mit 361 primären Endpunkten eine Power von 80% erreicht worden in einem Test mit Cox proportional hazards Modell und einer Nicht-Unterlegenheitsschranke (non-inferiority margin) von 1,343 für die Hazard Ratio. Die hierfür benötigte Patientenzahl lag bei mindestens 1.356 Patienten.

Studiendauer

Aufgrund der dargestellten Rekrutierungshemmnisse und der langanhaltenden Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie verlief die Rekrutierung deutlich langsamer als ursprünglich erwartet. Die geplanten Zeitlinien mussten im Verlauf des Projektes daher mehrfach angepasst werden. Für einen erfolgreichen Abschluss der randomisierten klinischen Studie wäre der Einschluss von mindestens 1.356 Patienten innerhalb einer voraussichtlich 64-monatigen Rekrutierungsperiode notwendig gewesen und damit eine Verlängerung der Studie nach dem Ende der Förderperiode von 58 Monaten (ursprüngliche Projektdauer: Mai 2018 – April 2021; tatsächliche Projektdauer nach Verlängerung der Laufzeit: Mai 2018 – Februar 2023). Alle Patienten sollten bis zum Auftreten von 361 Ereignissen (oder bis zum Widerruf ihres Einverständnisses) nachverfolgt werden, womit das globale Ende des Follow-ups bestimmt wird. Hätte die Pro-Jahr-Ereignisrate in beiden Gruppen 9% - 12,5% betragen, wären 361 primäre Endpunkte aufgetreten, wenn der letzte randomisierte Patient ein Minimum Follow-up von 9 Monaten erreicht hat mit einem medianen Follow-up von allen Patienten zwischen 36 und 38 Monaten. Die gesamte Studiendauer hätte damit voraussichtlich 73 Monate betragen und damit das Ende der Förderperiode um voraussichtlich weitere 19 Monate überschritten.

Aufgrund fehlender finanzieller Mittel zur Fortführung der randomisierten klinischen Studie musste die Studie am 21. Februar 2023 vorzeitig beendet werden und das geplante Ziel der randomisierten klinischen Studie, N=1.356 Patienten einzuschließen und zu behandeln (laut Randomisierung) sowie N=361 primäre Endpunkte (Tod jeglicher Ursache) zu beobachten, konnte nicht erreicht werden. Mit Datenstand vom 28. Februar 2023 (nach vorzeitiger Beendigung der Studie am 21. Februar 2023 und dem Ende der Rekrutierung am 21. November 2022) wurden N=933 Patienten randomisiert und behandelt, in welchen N=101 primäre Endpunkte beobachtet werden konnten. Das 1. Zentrum wurde am 17. August 2018 initiiert und eröffnet, der 1. Patient wurde am 05. September 2018 eingeschlossen. Das maximale Follow-up betrug damit 52 Monate (durchschnittliches Follow-up: 19 Monate), die gesamte Studiendauer 53 Monate. Durch das Ende der Nachbeobachtung am 21. Februar 2023 wird mit der vorliegenden Anzahl an primären Endpunkten eine Power von schätzungsweise etwa 36% realisiert und damit das Ziel der Studie, nämlich die Beantwortung der leitlinienrelevante Fragestellung CRT-P vs. CRT-D, nicht erreicht. Eine Nicht-Unterlegenheit kann damit keinesfalls nachgewiesen werden.

Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse

Für die retrospektive, offene Beobachtungsstudie von Patienten der Routineversorgung wurden von der BARMER Daten im W-DWH bereitgestellt. Diese sollten die Grundlage bilden für Teilprojekt 2 (sowie ebenfalls für Teile der Kosteneffektivitäts- und Kostennutzwertanalyse von Teilprojekt 3). Ursprünglich war geplant, für die Auswahl der Patienten ein sequentielles Matching von Patienten der randomisierten Studie mit Patienten aus dem BARMER W-DWH in konsekutiven Gruppen von jeweils 200 Patienten durchzuführen. Basierend auf ersten Analysen zur Identifikation von Patienten im BARMER W-DWH im zur Auswahl vorgesehenen Zeitraum ab dem 01. Januar 2014 wurde jedoch festgestellt, dass die Anzahl der Patienten, die eine CRT-P-Implantation aufwiesen und den Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten klinischen Studie entsprachen, deutlich niedriger ausfiel als ursprünglich erwartet (und auch deutlich niedriger als die Anzahl der Patienten mit CRT-D-Implantation). Die geplante Vorgehensweise des schrittweisen Matching-Verfahrens musste daher im Projektverlauf angepasst werden. Die beiden finalen Subgruppen der BARMER CRT-P- und BARMER CRT-D-Patienten sollten aufgrund der Datenlage erst am Ende des Projektes im Zuge eines einmaligen Matching-Verfahrens gebildet werden. Durch die Verlagerung des finalen Matchings auf das Projektende sollte außerdem zur Integrität der Daten der randomisierten Studie beigetragen und eine frühzeitige Entblindung der Zuweisung zu den beiden Therapiearmen vermieden werden. Aufgrund des vorzeitigen Endes der randomisierten

klinischen Studie und der fehlenden Patientendaten konnte auch dieses Teilprojekt jedoch nicht wie geplant durchgeführt werden.

Im Verlaufe des Projektes wurde entschieden, eine Überlebensanalyse innerhalb des BARMER W-DWH durchzuführen, die im folgenden Abschnitt näher beschrieben werden soll.

Den ersten Schritt für die Überlebensanalyse bildete die Identifikation von versicherten CRT-P- und CRT-D-Patienten. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Versicherten aus dem W-DWH der BARMER orientierten sich an den Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten klinischen Studie. Die Kriterien wurden mithilfe von ICD-10- und OPS-Codes operationalisiert. Zusätzlich wurden Matching-Kriterien für die weiteren statistischen Analysen von CRT-D- und CRT-P-Patienten definiert, die ebenfalls über ICD-10- und OPS-Codes operationalisiert wurden. Informationen zu den verwendeten ICD-10-Codes und OPS-Codes für die Ein- und Ausschlusskriterien und für die Matching-Kriterien können dem Anhang 3 „Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation von Versicherten im wissenschaftlichen Datawarehouse BARMER“ sowie Anhang 4 „Matching-Kriterien Beobachtungsstudie“ zu Teilprojekt 2 entnommen werden. Die Identifikation der Versichertenpopulation fand zunächst für den Zeitraum 2014 bis 2019 statt, später wurde die Analyse erneut durchgeführt und für den Zeitraum 2014 bis 2021 aktualisiert.

Für den Zeitraum von 2014 bis 2019 wurden alle Patienten im W-DWH der BARMER berücksichtigt, die in diesem Zeitraum ein CRT implantiert bekommen hatten. Insgesamt konnten 7.110 Patienten mit einer CRT-Implantation beobachtet werden; davon waren für N=7.082 Patienten die notwendigen Stammdaten verfügbar. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie Folgendes aufwiesen:

- (1) jünger als 18 Jahre (n=3),
- (2) keine symptomatische Herzinsuffizienz (n=612),
- (3) Indikation zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes (n=1.144),
- (4) Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers, Defibrillators oder CRT-Gerätes (n=596),
- (5) ungeklärte Synkope (n=477),
- (6) Krankenhausaufenthalt mit instabiler Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse IV innerhalb eines Monats vor der CRT-Implantation (n=43),
- (7) akutes Koronarsyndrom oder eine kardiale Revaskularisationstherapie durch Koronarangioplastie oder Koronararterien-Bypass-Transplantation sechs Wochen vor der Implantation (n=738),
- (8) Herzklappenoperation oder perkutaner Herzklappen-Eingriff wie ein Transkatheter-Aortenklappenersatz oder eine Transkatheter-Mitralklappenreparatur innerhalb von drei Monaten vor der CRT-Implantation (n=182),
- (9) schwere chronische Nierenerkrankung (Stadium 5) (n=125),
- (10) auf der Warteliste für eine Herztransplantation (n=2).

Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, die vor der CRT-Implantation nicht über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren durchgängig beobachtbar waren (n=104). Patienten ohne eine Mindestnachbeobachtungszeit von drei Monaten (oder Tod während dieses Zeitraums) (n=56) sowie Patienten, für die vor der CRT-Implantation keine (n=321) oder unklare (n=141) NYHA-Informationen vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Nach Anwendung dieser Kriterien blieben 3.569 CRT de novo Implantationen übrig, davon waren 847 CRT-P-Implantationen und 2.722 CRT-D-Implantationen.

Im Verlauf des Projektes wurde diese Analyse erneut durchgeführt und für die Jahre 2014 bis 2021 aktualisiert, also um zwei weitere Jahre erweitert (2020 und 2021). Insgesamt konnten hierfür 9.545 Patienten mit einer CRT-Implantation identifiziert werden; davon hatten N=9.514 verfügbare Stammdaten.

Patienten wurden wieder ausgeschlossen, wenn sie Folgendes aufwiesen:

- (1) jünger als 18 Jahre (n=5),
- (2) keine symptomatische Herzinsuffizienz (n=831),
- (3) Indikation zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes (n=1.538),
- (4) Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers, Defibrillators oder CRT-Gerätes (n=632),
- (5) ungeklärte Synkope (n=672),
- (6) Krankenhausaufenthalt mit instabiler Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse IV innerhalb eines Monats vor der CRT-Implantation (n=62),
- (7) akutes Koronarsyndrom oder eine kardiale Revaskularisationstherapie durch Koronarangioplastie oder Koronararterien-Bypass-Transplantation sechs Wochen vor der Implantation (n=990),
- (8) Herzklappenoperation oder perkutaner Herzklappen-Eingriff wie ein Transkatheter-Aortenklappenersatz oder eine Transkatheter-Mitralklappenreparatur innerhalb von drei Monaten vor der CRT-Implantation (n=261),
- (9) schwere chronische Nierenerkrankung (Stadium 5) (n=160),
- (10) auf der Warteliste für eine Herztransplantation (n=2).

Zusätzlich wurden für die Überlebensanalyse Patienten ausgeschlossen, die vor der CRT-Implantation nicht über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren durchgängig beobachtbar waren (n=131). Patienten ohne eine Mindestnachbeobachtungszeit von drei Monaten (oder Tod während dieses Zeitraums) (n=44) sowie Patienten, für die vor der CRT-Implantation keine (n=451) oder unklare (n=185) NYHA-Informationen vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Nach Anwendung dieser Kriterien blieben 4.851 CRT de novo Implantationen übrig, hiervon waren 1.337 CRT-P-Implantationen und 3.514 CRT-D-Implantationen.

Nach Auswahl der geeigneten Patienten wurde eine Überlebensanalyse von CRT-P- und CRT-D-Trägern auf Basis der Versichertenpopulation aus dem W-DWH der BARMER durchgeführt: zunächst für den Zeitraum 2014 bis 2019 sowie später ein weiteres Mal für den Zeitraum 2014 bis 2021. Bei der Überlebensanalyse wurde die Zeit zum Tod jeglicher Ursache zwischen der CRT-Implantation (Indexdatum) und dem 31. Dezember 2019 bzw. dem 31. Dezember 2021 analysiert. Nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstorbene Patienten wurden zensiert.

Die Überlebensanalyse erfolgte in drei Schritten. Als erstes wurde eine unadjustierte Überlebensanalyse von CRT-P- und CRT-D-Patienten durchgeführt. Als zweites wurde in der Überlebensanalyse zusätzlich für Alter adjustiert. Außerdem wurde die Versichertenpopulation in drei Altersgruppen eingeteilt: „≤ 65 Jahre“, „> 65 und ≤ 75 Jahre“, „> 75 Jahre“. In jeder Altersgruppe wurde eine unadjustierte Überlebensanalyse erstellt. Im dritten Schritt wurde mittels Entropy Balancing ein skalares Gewicht für jeden CRT-D-Patienten berechnet und für eine gewichtete Analyse herangezogen. Als Sensitivitätsanalyse wurde ein 1:1 Propensity Score Matching mit einem Caliper von 0,05 ohne „Zurücklegen“ durchgeführt. Mehr Informationen zu den verwendeten Variablen für das Entropy Balancing bzw. Propensity Score Matching finden sich im Anhang 4 zu Teilprojekt 2 „Matching-Kriterien Beobachtungsstudie“. Als weitere Sensitivitätsanalyse wurde nochmals das Entropy Balancing angewendet, allerdings wurden zusätzlich die Patienten berücksichtigt, die eine unklare NYHA-Klasse aufwiesen.

Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation

Die Analysen für die gesundheitsökonomische Evaluation wurden in drei Phasen eingeteilt:

- (1) Markov-Modell mit literaturbasierten Inputparametern,
- (2) Parametrisierung eines Markov-Modells mit Daten aus dem W-DWH der BARMER,
- (3) Markov-Modell mit den Daten der randomisierten klinischen Studie RESET-CRT.

Dieses Teilprojekt beinhaltete zunächst die Entwicklung des Studienmodells für Kosteneffektivität, dazu gehörte eine umfangreiche Literaturrecherche und die Erstellung eines ersten Studienmodells für die gesundheitsökonomische Analyse der Therapie mit CRT-D- und CRT-P-Geräten, um im Anschluss mit den gesammelten Informationen ein literaturbasiertes Markov-Modell konzipieren zu können. Die Ideen zum Modell wurden im „Methodenpapier für die Kosteneffektivitätsanalyse RESET-CRT“ verschriftlicht und das bestehende Modell anschließend aus medizinischer Sicht diskutiert. In einem nächsten Schritt wurden für alle Markov-Zustände im Modell klinische Studien gesucht, um die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Markov-Zuständen zu bestimmen. Das entwickelte Studienmodell wurde auf Basis der aus der Literatur entnommenen Daten angepasst, um der mangelnden Datenlage innerhalb des skizzierten Markov-Modells entgegenzuwirken. Es wurde ein Markov-Modell mit der Statistiksoftware „R“ programmiert und die Ergebnisse der identifizierten klinischen Studien als Übergangswahrscheinlichkeiten verwendet.

Für die erste Phase der geplanten Analysen wurde zunächst die Literatur zu Kosteneffektivitätsanalysen von kardialer Resynchronisationstherapie gesichtet. Das Modell baut auf bereits bestehenden systematischen Übersichtsarbeiten auf, zusätzlich wurde weitere Literatur verwendet. Die Mortalität war der entscheidende Parameter in dieser Modellierung. Bisher gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die CRT-D mit CRT-P direkt miteinander vergleichen, aber es wurden bereits zahlreiche Metaanalysen zum Vergleich von CRT-Geräten durchgeführt. Daher wurde eine systematische Suche nach Meta-Analysen in Medline via PubMed vorgenommen, um den Einfluss der Geräte auf die Mortalität zu untersuchen. Anschließend wurde ein literaturbasiertes Markov-Modell in „R“ (R Core Team 2019) erstellt. Falls es mehrere klinische Studien pro Inputparameter gab, wurden diese mit einem Random-Effects-Modell gepoolt.

Um jedem Markov-Zustand einen Nutzwert zuweisen zu können, wurde die Literatur nach Lebensqualitätsstudien im Bereich Herzinsuffizienz durchsucht. Direkte Kosten wurden in der Modellierung berücksichtigt. Alle Kosten im Zusammenhang mit der Behandlung der Herzinsuffizienz, wie ambulante Kosten, Rehabilitationskosten und Medikamentenkosten in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse, wurden aus einer deutschen Kostenstudie im Bereich der Herzinsuffizienz verwendet. Für die stationären Kosten wurden alle mit dem Krankenhausaufenthalt verbundenen Kosten auf Basis des G-DRG-Fallpauschalen-Katalogs berechnet. Jeder Krankenhausaufenthalt konnte einer oder mehreren DRGs zugeordnet werden, wobei jeder DRG-Code nach aufsteigendem Schweregrad abgestuft ist. Die Kosten eines Krankenhausaufenthaltes wurden anhand der verschiedenen DRG-Codes und ihrer Schweregrade geschätzt. Dies erfolgte durch eine Gewichtung der DRGs mit ihrer Fallschwereverteilung aus dem G-DRG Report Browser 2018 nach ICD- und OPS-Kodes. Nach der Bestimmung der Nutzwerte und Kosten pro Markov-Zustand konnten diese den Markov-Zuständen zugeordnet werden. Darauf aufbauend wurden deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen sowie Szenarioanalysen für das Markov-Modell programmiert. Weitere Informationen zu den Methoden können im Detail in der Open Access-Publikation nachgelesen werden (<https://doi.org/10.1007/s40258-020-00571-y>).

Die Outcomes des Modells waren Kosten und Lebensjahre bzw. qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY). Aus diesen Outcomes wurde das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (ICER) berechnet und damit die Therapie von CRT-D-Geräten mit der Therapie von CRT-P-Geräten verglichen. Zusätzlich wurde die Therapieoption der rein medikamentösen Therapie berücksichtigt. Für die Modellierung des Überlebens wurden die Kaplan-Meier-Kurven für die Therapie mit CRT-P-Geräten und für die medikamentöse Therapie aus der CARE-HF-Studie (Cleland J, et al 2006) digitalisiert und rekonstruiert, um damit parametrische Überlebensfunktionen schätzen und das Überleben extrapolieren zu können. Für die Therapie mit CRT-D-Geräten wurde eine Hazard Ratio der Überlebenskurve des CRT-P hinzugefügt. Die Hazard Ratio stammt aus einer Netzwerk-Metaanalyse (Woods B, et al 2015). Es wurden deterministische Sensitivitätsanalysen und probabilistische Sensitivitätsanalysen mit einer Monte-Carlo-Simulation (10.000 Wiederholungen) durchgeführt, um die Unsicherheit in den Inputparametern für die Modellergebnisse abschätzen zu

können. Alle Kosten, die im stationären Kontext anfielen, wurden anhand des DRG-Fallpauschalen-Katalogs berechnet. Jeder Grund für eine Hospitalisierung konnte im Modell einem oder mehreren DRG-Codes zugeordnet werden. Alle weiteren Kosten, wie ambulante Kosten und Medikamentenkosten nach Abhängigkeit der NYHA-Klasse, wurden aus anderen Studien übernommen. Die Outcomes wurden mit 3% diskontiert. Die Modelllaufzeit betrug 20 Jahre.

In der zweiten Phase basierte die Parametrisierung des Markov-Modells auf den Daten aus dem W-DWH der BARMER. Bereits während der Erstellung des literaturbasierten Markov-Modells wurde festgestellt, dass für den Inputparameter „Gerätelaufzeit“, insbesondere von CRT-P-Geräten, keine guten Daten in der Literatur zu finden waren. Aus diesem Grund wurde mithilfe des BARMER W-DWH die Gerätelaufzeit von CRT-P- und CRT-D-Geräten in den Jahren von 2006 bis 2019 geschätzt und auf dieser Grundlage umfassende Berechnungen vorgenommen.

Für die gesundheitsökonomische Evaluation der CRT mit W-DWH Daten mussten zunächst die Versicherten im W-DWH der BARMER identifiziert werden, die ein CRT-P-Gerät oder ein CRT-D-Gerät implantiert bekommen hatten. Es wurden auf Basis von OPS- und ICD-Codes die Ein- und Ausschlusskriterien für die Versichertenpopulation definiert. Ziel war es, alle CRT-P- und CRT-D-Implantationen zwischen 2014 bis 2019 zu identifizieren, die im Einklang mit den zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien standen.

Die im Rahmen der unter Teilprojekt 2 dargestellten Überlebensanalyse identifizierte Versichertenpopulation wurde außerdem genutzt, um mit dieser das Markov-Modell zu parametrisieren. Um das Markov-Modell der Datenverfügbarkeit des W-DWH der BARMER anzupassen, wurde zunächst intensiv die Literatur zu den Methoden von Überlebensanalysen für die Nutzung von Kosteneffektivitätsanalysen begutachtet. Der Unterschied zwischen dem literaturbasierten Modell und dem Modell mit den Daten des BARMER W-DWH liegt darin, dass in der Literatur nur aggregierte Daten vorhanden sind, während bei den Daten aus dem W-DWH auf Individualdaten zurückgegriffen werden konnte. Das ermöglichte es, für alle Übergangswahrscheinlichkeiten multivariable parametrische Überlebensanalysen durchzuführen. Zusätzlich erlaubten es die vorliegenden Daten, ein Markov-Modell zu erstellen, in dem die Krankheitsprogression der Herzinsuffizienz über weitere Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz abgebildet werden kann.

Dazu wurde die Versichertenpopulation mit einer CRT-Implantation von 2014 bis 2019 betrachtet. Zunächst wurde das Modell auf die Daten im W-DWH angepasst, da aufgrund der verfügbaren Datenlage ein anderes Modell als das literaturbasierte Modell benötigt wurde. Das Modell wurde mit der Statistiksoftware „R“ (R Core Team 2019) erstellt. In diesem Modell wurde die Therapie mit CRT-D-Geräten und die Therapie mit CRT-P-Geräten miteinander verglichen. Zur Bestimmung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell wurden multivariable parametrische Überlebenskurven geschätzt. Zusätzlich wurden direkte Kosten berücksichtigt. Dazu wurden die ambulanten-, Medikamenten-, Geräteimplantations-, Gerätewechsel- und Hospitalisierungskosten analysiert. Die Annahmen der verallgemeinerten linearen Modelle wurden bei der Kostenanalyse verletzt und die statistische Relevanz der einzelnen Prädiktoren war gering. Aus diesem Grund wurde es vorgezogen, Durchschnittskosten zu berechnen und diese in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse um ihre Standardabweichung zu variieren. Zur Laufzeit von CRT-P- und CRT-D-Geräten wurden gesonderte Analysen im W-DWH der BARMER durchgeführt. Die Analyse der CRT-Geräte-Laufzeiten ergab eine mediane Laufzeit für CRT-D-Geräte von 6,04 Jahren und von 8,16 Jahren für CRT-P-Geräte (Hadwiger M, et al 2022). Die Outcomes waren wieder Kosten und Lebensjahre beziehungsweise QALYs, außerdem wurde der ICER berechnet. Es wurden probabilistische und deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Outcomes wurden mit 3% diskontiert. Die Modelllaufzeit betrug 15 Jahre. Weitere Informationen zu den Methoden können im Detail in der Open Access-Publikation nachgelesen werden (<https://dx.doi.org/10.3205/000304>).

In der dritten Phase, so die ursprüngliche Planung, sollte das Markov-Modell auf die Datenlage in der randomisierten klinischen Studie RESET-CRT angepasst und damit parametrisiert werden.

Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der klinischen Studie konnte dieser Arbeitsschritt nicht durchgeführt werden.

6. Projektergebnisse

Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie

Nachdem die Nachbeobachtung zum 21. Februar 2023, dem EOS (End-of-Study-Date), beendet wurde, ist am 28. Februar 2023 der FDBL (Final Data Base Lock) erfolgt.

Insgesamt wurden 933 der 1.356 geplanten Patienten randomisiert. Das geplante Ziel der randomisierten klinischen Studie, N=1.356 Patienten einzuschließen und zu behandeln (laut Randomisierung) sowie N=361 primäre Endpunkte (Tod jeglicher Ursache) zu beobachten, konnte durch die vorzeitige Beendigung nicht erreicht werden. Mit Datenstand vom 28. Februar 2023 (nach vorzeitiger Beendigung der Studie am 21. Februar 2023 und dem Ende der Rekrutierung am 21. November 2022) konnten N=101 primäre Endpunkte beobachtet werden.

Das nachfolgende CONSORT-Flussdiagramm stellt die Studienpopulation zu bestimmten Zwischenschritten und bei vorzeitigem Studienende dar, darüber hinaus benennt es die unterschiedlichen Analyse-Populationen:

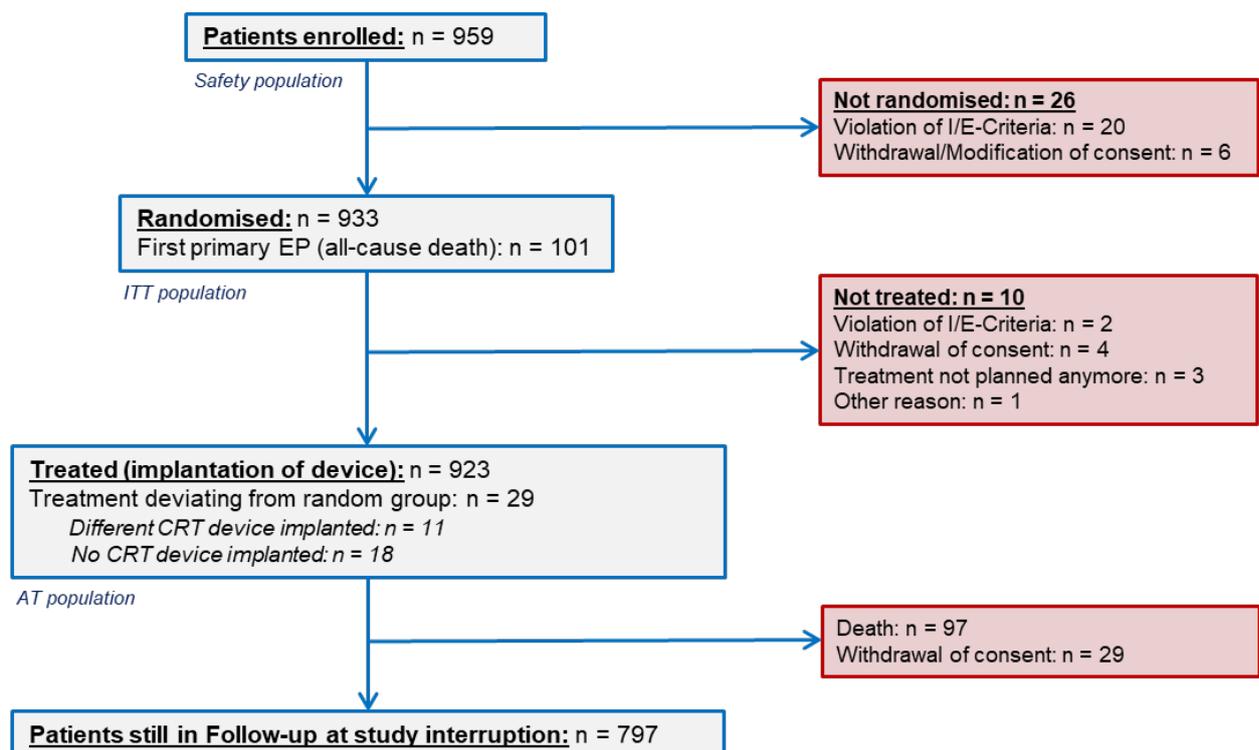


Abbildung 3: CONSORT-Flussdiagramm

Der SAP wurde in Bezug auf das vorzeitige Ende der randomisierten klinischen Studie ergänzt. Dort ist nun beschrieben, dass der Patienten-Einschluss und die Nachbeobachtung aufgrund der Beendigung der Förderung vorzeitig beendet werden mussten, die (vorzeitig beendete) Studie

wird demnach für die primäre Analyse zum Testen der Nicht-Unterlegenheit von CRT-P gegenüber CRT-D eine zu geringe Power aufweisen (schätzungsweise ca. 36%). Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie können die erhobenen Daten gegenwärtig keinerlei sinnvollen statistischen Analysen bzw. Auswertungen unterzogen werden. Wegen der erreichten Anzahl der primären Endpunkte, die weit von der ursprünglich avisierten Anzahl entfernt ist, und der geringen Power ist keine sinnvolle wissenschaftliche Auswertung und Nutzbarkeit der Ergebnisse möglich. Die bedeutende klinische Frage, ob eine Defibrillator-Funktion tatsächlich erforderlich ist, kann folglich mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden und das Ziel der Studie, nämlich die Beantwortung der leitlinienrelevanten Fragestellung CRT-P vs. CRT-D, wurde nicht erreicht. Somit macht es wissenschaftlich auch keinen Sinn, Analysen der primären oder sekundären Endpunkte getrennt nach Behandlungsgruppen durchzuführen. Daher wurden ausschließlich deskriptive Auswertungen für die Gesamtstichprobe, also nicht getrennt nach Behandlungsgruppen, vorgenommen und die Verblindung wurde nicht aufgehoben.

Details zur Darstellung der Studienpopulation sowie der bis zum 21. Februar 2023 erreichten Endpunkte finden sich im Anhang 1 „Study Report“ zu Teilprojekt 1. Nachfolgend ist als Auszug des „Study Report“ eine Übersicht der Populationscharakteristika dargestellt.

| | Mean +- SD or % (n) of presence | Range | Quartiles % (25 - 50 - 75) | % of pts | N pts |
|---|---------------------------------|--------------|----------------------------|----------|-------|
| Age [years] | 70.9 +- 9.7 | 36.0 - 90.0 | 64.0 - 72.0 - 79.0 | 100 % | 959 |
| Age >= 75 years | 42 % (406) | | | | |
| Gender: male | 70 % (668) | | | | |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 28.6 +- 5.7 | 15.2 - 60.1 | 24.6 - 27.7 - 31.6 | 99 % | 951 |
| Heart failure (NYHA classification) | | | | 99 % | 952 |
| I | 0 % (0) | | | | |
| II | 43 % (412) | | | | |
| III | 56 % (528) | | | | |
| Ambulatory IV | 1 % (12) | | | | |
| IV | 0 % (0) | | | | |
| Not performed | 0 % (0) | | | | |
| QRS interval (ms) | 161.2 +- 18.5 | 88.0 - 262.0 | 150.0 - 160.0 - 172.0 | 98 % | 941 |
| Biplane ejection fraction (LVEF) | 27.7 +- 5.6 | 9.0 - 50.0 | 25.0 - 29.0 - 32.0 | 98 % | 944 |
| Follow-up [months, 'best case scenario'] | 23.1 +- 13.3 | 0.0 - 53.6 | 11.7 - 22.1 - 32.8 | 97 % | 933 |
| Follow-up [months, 'worst case scenario'] | 19.2 +- 13.1 | 0.0 - 51.9 | 7.0 - 17.9 - 29.7 | 97 % | 933 |

| | Mean +- SD or % (n) of presence | % of pts | N pts |
|---|---------------------------------|----------|-------|
| Etiology of heart failure | | 99 % | 951 |
| <i>Ischemic</i> | 40 % (384) | | |
| <i>Non-ischemic</i> | 56 % (527) | | |
| <i>Unknown</i> | 4 % (40) | | |
| History of ACS | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 76 % (725) | | |
| <i>Yes</i> | 24 % (226) | | |
| History of PCI | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 64 % (609) | | |
| <i>Yes</i> | 36 % (342) | | |
| History of CABG | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 87 % (830) | | |
| <i>Yes</i> | 13 % (121) | | |
| History of cardiac arrest with CPR or DC shock | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 99 % (943) | | |
| <i>Yes</i> | 1 % (8) | | |

| | Mean +- SD or % (n) of presence | % of pts | N pts |
|---|---------------------------------|----------|-------|
| History of atrial fibrillation | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 66 % (630) | | |
| <i>Paroxysmal</i> | 34 % (321) | | |
| <i>Persistent</i> | 0 % (0) | | |
| <i>Long-lasting persistent</i> | 0 % (0) | | |
| <i>Permanent</i> | 0 % (0) | | |
| History of arterial hypertension | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 24 % (227) | | |
| <i>Yes</i> | 76 % (724) | | |
| History of stroke/TIA | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 90 % (855) | | |
| <i>Yes</i> | 10 % (96) | | |
| Renal dysfunction (GFR < 50 ml/min) | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 69 % (657) | | |
| <i>Yes</i> | 31 % (294) | | |
| Medically treated diabetes mellitus | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 65 % (619) | | |
| <i>Type I</i> | < 1 % (4) | | |
| <i>Type II</i> | 35 % (328) | | |

Abbildung 4: Auszug des „Study Report“

Details zu Studienzentren und deren Rekrutierungsleistungen sind im Anhang 1 „Study Report“ zu Teilprojekt 1 dargestellt.

Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse

Wie bereits geschildert, konnte aufgrund des vorzeitigen Endes der randomisierten klinischen Studie dieses Teilprojekt nicht wie geplant durchgeführt werden. Mit wissenschaftlich sinnvollen und verwertbaren Ergebnissen war auch hier wegen des vorzeitigen Endes der Studie und der

unzureichenden Anzahl eingeschlossener Patienten nicht zu rechnen und Aufwand und Nutzen hätten in keinem Verhältnis gestanden.

Die Ergebnisse der Überlebensanalyse wurden auf Basis der Versichertenpopulation von 2014 bis 2019 durchgeführt und als Open Access-Publikation (European Heart Journal (2022): <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac053>) veröffentlicht (Hadwiger M, et al 2022), der weitere Details entnommen werden können. Zusammenfassend zeigte sich im Ergebnis nach Korrektur der Unterschiede der Patientencharakteristika ein identisches Überleben in beiden Patientengruppen, also CRT-P und CRT-D. Die grundlegende Hypothese von RESET-CRT wurde damit be-
stätigt.

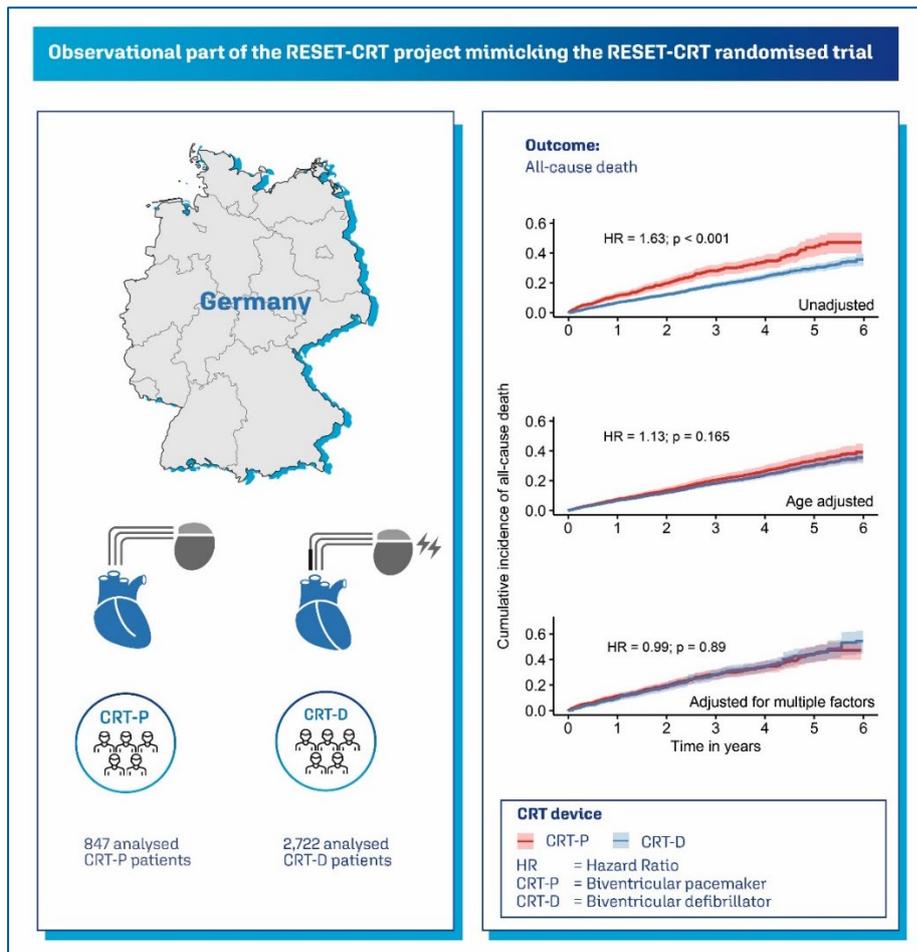


Abbildung 5: Überblick Ergebnisse Überlebensanalyse 2014-2019

Zunächst wurden 847 CRT-P-Patienten und 2.722 CRT-D-Patienten identifiziert. CRT-P-Patienten waren im Schnitt älter (6,7 Jahre) und häufiger weiblich (CRT-P: 48% zu CRT-D: 35%). Der Anteil der nicht-ischämischen Herzinsuffizienz war in beiden Gruppen vergleichbar (27% zu 25%), auch die Unterschiede in Hinblick auf die NYHA-Klasse und Hospitalisierungen vor einer CRT-Implantation waren gering. CRT-D-Patienten wiesen häufiger Diabetes (36% zu 32%) auf, wohingegen Nierenfunktionsstörungen Stadium III (35% zu 28%), Stadium IV (7% zu 4%) und Vorhofflimmern (59% zu 41%) häufiger bei CRT-P-Patienten auftraten.

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 2,35 Jahre (Interquartilsabstand 1,09 Jahre - 3,92 Jahre). Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 203 (24%) Todesfälle bei CRT-P-Patienten und 511 (19%) Todesfälle bei CRT-D-Patienten ermittelt. In der unadjustierten Analyse war das Sterberisiko für CRT-P-Patienten signifikant höher als für CRT-D-Patienten (Hazard Ratio (HR): 1,63; 95%

Konfidenzintervall (KI) 1,38-1,92). Nach der Adjustierung für Alter bei der Überlebensanalyse war der Überlebensunterschied nicht mehr signifikant (HR: 1,13; 95% KI 0,95-1,35), auch konnte in keiner der Altersgruppen ein signifikanter Überlebensunterschied beobachtet werden. Nach der Durchführung des Entropy Balancings waren die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen gleich. Die daraufhin durchgeführte Überlebensanalyse ergab eine HR von nahe 1 (HR: 0,99; 95% KI 0,81-1,20). Die Ergebnisse waren in den beiden weiteren durchgeführten Sensitivitätsanalysen robust.

Die Aktualisierung der Durchführung der Überlebensanalyse mit einer Versichertenpopulation von 2014 bis 2021 bestätigte das Ergebnis der vorherigen Überlebensanalyse (2014-2019). Nach der Adjustierung für Confounder konnte kein signifikanter Überlebensunterschied beobachtet werden. In die Analyse wurden 4.851 Patienten eingeschlossen, 1.337 davon waren CRT-P-Patienten und 3.514 CRT-D-Patienten. Im Mittel waren CRT-P-Patienten 76,89 Jahre, CRT-D-Patienten 69,76 Jahre, der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag damit bei 7,13 Jahren. In der CRT-P-Gruppe waren 49% Frauen, in der CRT-D-Gruppe 34%. Die Anzahl der Krankenhauseinweisungen vor CRT-Implantation und die Verteilung der NYHA-Klassen war vergleichbar zwischen den beiden Gruppen. Diabetes trat häufiger bei CRT-D-Patienten (33% zu 37%) auf, Niereninsuffizienz im Stadium III und Stadium IV war häufiger bei CRT-P-Patienten (35% zu 28% und 7% zu 4%) zu beobachten. Vorhofflimmern war häufiger bei CRT-P-Patienten kodiert. In Bezug auf die Elixhauser-Komorbiditätsgruppen waren nur geringe Unterschiede zu beobachten. Nähere Informationen zu den Baseline-Charakteristika für die Stichprobe sowie stratifiziert nach den beiden Gerätetypen finden sich in **Tabelle 1** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,89 Jahre (Interquartilsabstand 1,30 Jahre - 4,87 Jahre). Insgesamt verstarben 1.258 (26%) Patienten, davon 367 (27%) Patienten in der CRT-P-Gruppe und 891 (25%) in der CRT-D-Gruppe. In der CRT-P-Gruppe wurden 11 Patienten zensiert, die weder bis zum 31. Dezember 2021 beobachtet werden konnten, noch verstorben waren, in der CRT-D-Gruppe waren es 57 Patienten. Die unadjustierte HR betrug 1,51 (95% KI 1,34-1,71). Weitere Informationen sind **Tabelle 3 und Abbildung 1** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2 zu entnehmen. In der Überlebensanalyse, bei der zusätzlich für Alter adjustiert wurde, konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (HR: 1,04; 95% KI 0,92-1,19; siehe **Tabelle 4 und Abbildung 2** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2).

Die Altersgruppe „≤ 65 Jahre“ umfasste 1.203 Patienten (136 CRT-P und 1.067 CRT-D), die Altersgruppe „> 65 und ≤ 75 Jahre“ 1.590 Patienten (300 CRT-P und 1.290 CRT-D) und die Altersgruppe „> 75 Jahre“ 2.058 Patienten (901 CRT-P und 1.157 CRT-D). Das mittlere Alter in den ersten beiden Gruppen war vergleichbar, während in der letzten Gruppe die CRT-D-Patienten deutlich jünger waren (**Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). In den unadjustierten Subgruppenanalysen nach Alter wurde in den ersten beiden Gruppen kein signifikanter Überlebensunterschied beobachtet (**Tabelle 8 und Tabelle 9** sowie **Abbildung 3 und Abbildung 4** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). In der Gruppe von Patienten „> 75 Jahre“ zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied für die CRT-D-Gruppe (HR 1,22; 95% KI 1,05-1,42; **Tabelle 10 und Abbildung 5** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). Da das mittlere Alter in dieser Gruppe jedoch ungleich verteilt war, wurde zusätzlich eine Überlebensanalyse durchgeführt, die für das Alter kontrolliert wurde. Nach der Adjustierung für Alter war der Überlebensunterschied nicht mehr signifikant (HR: 1,02; 95% KI 0,87-1,19; **Tabelle 11** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen:

Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). Die Interaktion von Alter und Gerätetyp war nicht signifikant (**Tabelle 12** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2).

In der gewichteten Analyse mit Entropy Balancing konnte ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen CRT-P-Patienten und CRT-D-Patienten beobachtet werden (HR: 1,11; 95% KI 0,95-1,29; **Tabelle 13 und Abbildung 6** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). In der gewichteten Analyse mittels Entropy Balancing waren die standardisierten Mittelwertdifferenzen sehr gering (**Tabelle 2** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). In der Propensity Score Matching Analyse wurden 2.126 Patienten eingeschlossen, je 1.063 pro Gruppe. Ein Dichteplot des Propensity Scores über die Gruppen kann **Abbildung 8** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2 entnommen werden. Das Ergebnis war robust in der Propensity Score Matching Analyse (HR: 1,10; 95% KI 0,93-1,29; **Tabelle 14 und Abbildung 7** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). In der weiteren Sensitivitätsanalyse mittels Entropy Balancing, bei der zusätzlich noch Patienten mit unklarer NYHA-Klasse eingeschlossen wurden, konnte ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied beobachtet werden (HR: 1,14; 95% KI 0,99-1,32; **Tabelle 15 und Abbildung 9** im Anhang 5 „Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021“ zu Teilprojekt 2). Zu den letzten drei Analysen ist anzumerken, dass der beobachtete Unterschied zwischen den beiden CRT-Gruppen nur in den ersten sechs Jahren beobachtbar ist und die Kaplan-Meier-Kurven danach übereinanderliegen.

Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation

Die Ergebnisse des literaturbasierten Markov-Modells (Phase 1) wurden als Open Access-Publikation veröffentlicht (Hadwiger M, et al 2021) und können dort im Detail nachgelesen werden (<https://doi.org/10.1007/s40258-020-00571-y>). Das im Markov-Modell prädizierte mediane Überleben von Patienten mit CRT-D-Geräten betrug 7,8 Jahre, mit CRT-P-Geräten 6,5 Jahre und mit medikamentöser Therapie 4,1 Jahre. Die Therapie mit CRT-D-Geräten im Vergleich zu CRT-P-Geräten verursachte im Schnitt 13.945 € höhere Kosten, wobei die Therapie mit CRT-D-Geräten 32.447 € kostete, die Therapie mit CRT-P-Geräten 18.502 €. Die Therapie mit CRT-D-Geräten generierte pro Patient 5,79 QALYs und mit CRT-P-Geräten 5,22 QALYs. Der ICER betrug 24.659 € pro zusätzlichem QALY für CRT-D-Geräte im Vergleich zu CRT-P-Geräten und 18.945 € pro zusätzlichem Lebensjahr. Für CRT-P-Geräte im Vergleich zu medikamentöser Therapie betrug der ICER 5.837 €. In der deterministischen Sensitivitätsanalyse hatte die Hazard Ratio, die den Überlebensvorteil von CRT-D zu CRT-P angibt, den mit Abstand stärksten Einfluss, gefolgt von der CRT-D-Gerätelaufzeit. In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse waren 96% aller simulierten Fälle im „südwestlichen“ Quadranten mit positiven inkrementellen Kosten und positiven inkrementellen QALYs. Im Umkehrschluss war in 4% der simulierten Fälle die Therapie mit CRT-P günstiger und effizienter. Die Modellergebnisse waren robust in allen Szenarioanalysen.

Die Ergebnisse des Markov-Modells mit Daten aus dem W-DWH der BARMER (Phase 2) wurden ebenfalls als Open Access-Publikation veröffentlicht (Hadwiger M, et al 2022) und können dort im Detail nachgelesen werden (<https://doi.org/10.1186/s12962-022-00384-x>). Die Identifikation der Population und die Berechnung der Laufzeiten von CRT-D- und CRT-P-Geräten wurden in weiteren Open Access-Veröffentlichungen beschrieben (Hadwiger M, et al 2022) (Hadwiger M, et al 2022). Das Modell prädizierte ein medianes Überleben von 7 Jahren für CRT-P-Patienten und

von 7,67 Jahren von CRT-D-Patienten. Nach sechs Jahren prognostizierte das Modell ein Überleben von 63% der CRT-D-Patienten. Dieser Anteil ist vergleichbar mit dem beobachteten Überleben von CRT-D-Patienten aus dem W-DWH der BARMER. Die Therapie mit CRT-D-Geräten verursachte im Schnitt 13.093 € höhere Kosten, wobei die Therapie mit CRT-D-Geräten Kosten von 94.335 € verursachte, die Therapie mit CRT-P-Geräten Kosten von 81.241 €. Durch die Therapie mit CRT-D-Geräten konnten pro Patient 0,3 Lebensjahre gewonnen werden. Der ICER betrug 43.965 € pro zusätzlichem Lebensjahr und 66.218 € pro zusätzlichem QALY. In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse waren 91% aller simulierten Fälle im „südwestlichen“ Quadranten mit positiven inkrementellen Kosten und positiven inkrementellen QALYs. In 7% der simulierten Fälle war die Therapie mit CRT-P günstiger und effizienter. In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zeigte sich, dass es Unsicherheiten hinsichtlich des Überlebensvorteils von der Therapie mit CRT-D-Geräten gibt. Es gab jedoch keine Unsicherheit hinsichtlich geringerer Kosten durch die Therapie mit CRT-P-Geräten. In der deterministischen Sensitivitätsanalyse war der Überlebensvorteil von CRT-D-Geräten zu CRT-P-Geräten wieder der Inputparameter mit dem stärksten Einfluss auf die Modellergebnisse.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie

Wie in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben, wurde die randomisierte klinische Studie vorzeitig beendet. Wegen der erreichten Anzahl der primären Endpunkte, die weit von der ursprünglich avisierten Anzahl entfernt ist, und der geringen Power ist keine sinnvolle wissenschaftliche Auswertung und Nutzbarkeit der Ergebnisse möglich. Eine Beantwortung der leitlinienrelevanten Fragestellung CRT-P vs. CRT-D kann damit nicht vorgenommen werden und das Ziel des gesamten Projektes wurde nicht erreicht.

Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse

Die beiden Überlebensanalysen mit Versicherten aus dem W-DWH der BARMER ergaben nach der Kontrolle für mögliche Confounder keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen CRT-P-Patienten und CRT-D-Patienten. Somit stützen die Ergebnisse die Hypothese der randomisierten klinischen Studie RESET-CRT, wonach die Therapie mit CRT-P-Geräten einen ähnlichen Nutzen wie die Therapie mit CRT-D-Geräten hat. In beiden Überlebensanalysen waren die oberen Grenzen des 95% KI für die HR in der gewichteten Analyse (Entropy Balancing) 1,20 und 1,29 und damit unterhalb des für die randomisierte klinische Studie festgelegten Nicht-Unterlegenheitskriteriums von 1,34. Zusätzlich ist zu beachten, dass der beobachtete Überlebensunterschied in der unadjustierten Analyse besonders durch die ungleiche Altersverteilung der beiden Gruppen getrieben wurde. Bereits nach der Adjustierung für Alter konnte kein signifikanter Überlebensunterschied mehr beobachtet werden.

Die Analysen mit den Daten des W-DWH der BARMER teilt die Limitationen, die allen Routinedatenanalysen und Sekundärdatenanalysen zu eigen sind und die es zu beachten gilt bei der Interpretation der Ergebnisse. In die Analyse konnten keine klinischen Parameter, wie zum Beispiel QRS-Dauer oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion, miteinfließen, da diese Informationen nicht aus den Daten der BARMER, die ausschließlich Abrechnungsdaten sind, hervorgehen. Zudem konnte auch nicht die Todesursache (z. B. plötzlicher Herztod) spezifiziert werden. Die Ergebnisse legen jedoch einmal mehr nahe, wie wichtig die Durchführung einer ausreichend gepowerten randomisierten klinischen Studie ist, um die Frage nach der Notwendigkeit der Defibrillator-Funktion final beantworten zu können.

Teilprojekt 3: Kosteneffektivitätsanalyse - Gesundheitsökonomische Evaluation

Die gesundheitsökonomischen Analysen stützten die Projekthypothese, wonach der Überlebensvorteil durch die Therapie mit CRT-D-Geräten unklar ist. Im literaturbasierten Markov-Modell waren die berechneten ICER geringer als im Markov-Modell, das mit den Daten aus dem W-DWH der BARMER befüllt wurde. Der Grund dafür ist, dass der aus älterer Literatur hervorgehende Überlebensunterschied im ersten Modell größer war als der, der mit den Daten aus dem W-DWH der BARMER berechnet wurde. Je geringer ein potenzieller Überlebensvorteil durch CRT-D-Geräte ist, desto größer wird der ICER pro zusätzlichem Lebensjahr bzw. QALY. Die Analysen haben zusätzlich gezeigt, dass sich durch die Therapie mit CRT-P-Geräten erhebliche Kosten im Gesundheitssystem einsparen ließen, u. a. da diese Geräte günstiger sind und ihre Laufzeit zudem länger ist und sie seltener ersetzt werden müssen.

Die zentrale Limitation des literaturbasierten Markov-Modells ist, dass zur Parametrisierung teils ältere randomisierte kontrollierte Studien verwendet wurden, insbesondere CARE-HF (Cleland J, et al 2005) und COMPANION (Bristow MR, et al 2004). Seitdem hat sich insbesondere die zusätzliche medikamentöse Therapie weiterentwickelt. In Bezug auf das W-DWH Markov-Modell gelten die gleichen Limitationen wie bei den Überlebensanalysen auf selbiger Datengrundlage.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Das Projekt RESET-CRT sollte schlüssige Evidenz liefern für oder gegen die Notwendigkeit der Defibrillatorfunktion, gerade auch in Hinblick auf eine altersgerechte Behandlung der betroffenen Patienten. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der klinischen Studie, die den Kern und elementarsten Teil des Projektes bildete, konnte die leitlinienrelevante Frage „CRT-P oder CRT-D?“ nicht ausreichend beantwortet werden. Eine Verwendung der Ergebnisse des Projektes nach dem Ende der Förderung wird somit nicht möglich sein. Die Ergebnisse der Überlebensanalyse, die auf retrospektiven Beobachtungsdaten basieren, werden von den großen wissenschaftlichen Gesellschaften als nicht ausreichend angesehen, um die Leitlinien, die letztendlich die klinische Routine bestimmen, zu verändern. Die seit langer Zeit bestehende Evidenzlücke in diesem Bereich kann nur durch eine randomisierte Studie geschlossen werden, die aufgrund des vorzeitigen Endes der klinischen Studie im Rahmen dieses Förderprojektes nun weiter bestehen bleiben wird.

Auch nach dem Ende der Förderung wurde und wird daher weiter versucht, eine Anschlussfinanzierung für die Fortführung der randomisierten klinischen Studie zu finden, damit der Einschluss von fast 1.000 Patienten, denen gegenüber auch eine ethische Verpflichtung besteht, einem sinnvollen Ende zugeführt werden kann.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Hadwiger, M., Frielitz, F.-S., Eisemann, N., Elsner, C., Dages, N., Hindricks, G., & Katalinic, A. (2021). Cardiac Resynchronisation Therapy in Patients with Moderate to Severe Heart Failure in Germany: A Cost-Utility Analysis of the Additional Defibrillator. *Applied Health Economics and Health Policy*, 19(1), 1.

Link: <https://doi.org/10.1007/s40258-020-00571-y>

Hadwiger, M., Schumann, L., Eisemann, N., Dages, N., Hindricks, G., Haug, J., Wolf, M., Marschall, U., Katalinic, A., & Frielitz, F.-S. (2022). A long-term cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronisation therapy with or without defibrillator based on health claims data. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 20(1), 48.

Akronym: RESET-CRT
Förderkennzeichen: 01VSF17050

Link: <https://doi.org/10.1186/s12962-022-00384-x>

Hadwiger, M., Dages, N., Haug, J., Wolf, M., Marschall, U., Tijssen, J., Katalinic, A., Frielitz, F.-S., & Hindricks, G. (2022). Survival of patients undergoing cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator: The RESET-CRT project. *European Heart Journal*, ehac053.

Link: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac053>

Hadwiger, M., Dages, N., Hindricks, G., L'hoest, H., Marschall, U., Katalinic, A., & Frielitz, F.-S. (2022). Device runtime and costs of cardiac resynchronization therapy pacemakers – a health claims data analysis. *GMS German Medical Science*, 20:Doc02.

Link: <https://doi.org/10.3205/000304>

Hadwiger, M. (2021): Abstract 13. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie 2021

Link: <https://dggoe.de/konferenzen/2021/programm/3/sitzung/11>

10. Literaturverzeichnis

Boriani G, Diemberger I. „Cardiac resynchronization therapy in the real world: need to focus on implant rates, patient selection, co-morbidities, type of devices, and complications.“ *Eur Heart J*, 2017: 38(27):2129-2131. doi: 10.1093/eurheartj/ehx137.

Borne RT, et al. „Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches.“ *JAMA Intern Med*, 2013: 173(10):859-65. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.428.

Bristow MR, et al. „Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure.“ *N Engl J Med*, 2004: 350:2140-2150.

Champ-Rigot, et al. „Predictors of clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy in patients ≥ 75 years of age: a retrospective cohort study.“ *BMC Geriatrics*, 2019: 19: 325.

Cleland J, et al. „Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase].“ *European Heart Journal*, 2006: 27(16), 1928–1932. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl099>.

Cleland J, et al. „The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure.“ *N Engl J Med*, 2005: 11.

Destatis.2017. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HerzKreislaufErkrankungen.html> (Zugriff am 6. März 2017).

Deutsche Herzstiftung. 34. Deutscher Herzbericht. 2022.

Glikson M, et al. „2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy.“ *Eur Heart J*, 2021: 42:3427-3520.

Hadwiger M, et al. „A long-term cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronisation therapy with or without defibrillator based on health claims data.“ *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2022: 20(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12962-022-00384-x>.

Akronym: RESET-CRT
Förderkennzeichen: 01VSF17050

- Hadwiger M, et al. „Cardiac Resynchronisation Therapy in Patients with Moderate to Severe Heart Failure in Germany: A Cost-Utility Analysis of the Additional Defibrillator.“ *Applied Health Economics and Health Policy*, 2021: 19(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s40258-020-00571-y>.
- Hadwiger M, et al. „Device runtime and costs of cardiac resynchronization therapy pacemakers – a health claims data analysis.“ *GMS Ger Med Sci*, 2022: 20:Doc02. <https://doi.org/10.3205/000304>.
- Hadwiger M, et al. „Survival of patients undergoing cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator: The RESET-CRT project.“ *European Heart Journal*, 2022: ehac053. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac053>.
- Kirkfeldt RE, et al. „Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark.“ *Eur Heart J*, 2014: 35:1186-1194.
- Køber L, et al. „Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure.“ *N Engl J Med.*, 2016: 375:1221-1230.
- Laufs U, et al. „Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.“ *Kardiologe*, 2017: 11:183–192. DOI 10.1007/s12181-017-0143-3.
- Leyva F, et al. „Long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation: impact of the aetiology of cardiomyopathy.“ *Europace*, 2018: 20(11): 1804–1812.
- Liang Y, et al. „Comparison Between Cardiac Resynchronization Therapy With and Without Defibrillator on Long-Term Mortality: A Propensity Score Matched Analysis.“ *J Cardiol*, 27. September 2019: [Online ahead of print] PMID: 31570188, DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.08.018.
- Magyar-Russell G, et al. „The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review.“ *J Psychosom Res*, 2011: 71(4):223-31. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.02.014. Epub 2011 Apr 20.
- McDonagh TA, et al. „2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.“ *Eur Heart J*, 2021: 42:3599-3726.
- Okafor O, et al. „Changes in QRS Area and QRS Duration After Cardiac Resynchronization Therapy Predict Cardiac Mortality, Heart Failure Hospitalizations, and Ventricular Arrhythmias.“ *J Am Heart Assoc*, 2019: 8:e013539.
- Ponikowski P, et al. „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).“ *Eur J Heart Fail*, 2016: 18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May 2.
- Poole JE, et al. "Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure." *N Engl J Med*, 2008: 359(10):1009-17. doi: 10.1056/NEJMoa071098.
- Priori SG, et al. „2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the ESC.“ *Eur Heart J*, 2015: 36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>, 2019.

Akronym: RESET-CRT
Förderkennzeichen: 01VSF17050

Sears SF, et al. „Posttraumatic stress and the implantable cardioverter-defibrillator patient: what the electrophysiologist needs to know.“ *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2011: 4(2):242-50. doi: 10.1161/CIRCEP.110.957670.

Swedish ICD & Pacemaker Registry. <https://www.pacemakerregistret.se/icdpmr/start.do> (Zugriff am 25. April 2017).

Wasmer K, et al. „Comparing outcome of patients with coronary artery disease and dilated cardiomyopathy in ICD and CRT recipients: data from the German DEVICE-registry.“ *Clin Res Cardiol*, 2013: 102(7):513-21. doi: 10.1007/s00392-013-0559-0. Epub 2013 Mar 30.

Winkler A, et al. „Predictors of appropriate interventions and mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators.“ *Pol Arch Intern Med*, 2019: 129 (10): 667-672.

Witt CT, et al. „Adding the implantable cardioverter-defibrillator to cardiac resynchronization therapy is associated with improved long-term survival in ischaemic, but not in non-ischaemic cardiomyopathy.“ *Europace*, 2016: 18(3):413-9. doi: 10.1093/europace/euv212. Epub 2015 Sep 15.

Woods B, et al. „Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices.“ *Heart*, 2015: 101(22), 1800–1806. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307634>.

11. Anhang

Teilprojekt 1: Randomisierte klinische Studie

Anhang 1: *Study Report*

Anhang 2: *ERC-Charter*

Teilprojekt 2: Retrospektive, offene Beobachtungsstudie sowie Überlebensanalyse

Anhang 3: *Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation von Versicherten im wissenschaftlichen Data-warehouse BARMER*

Anhang 4: *Matching-Kriterien Beobachtungsstudie*

Anhang 5: *Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Data-warehouse der BARMER 2014 bis 2021*

12. Anlagen

Nicht zutreffend.



RESET-CRT Study Report

Data status as of 28.04.2023 (Final Database Closure)

1 Study status

1.1 Patients and sites

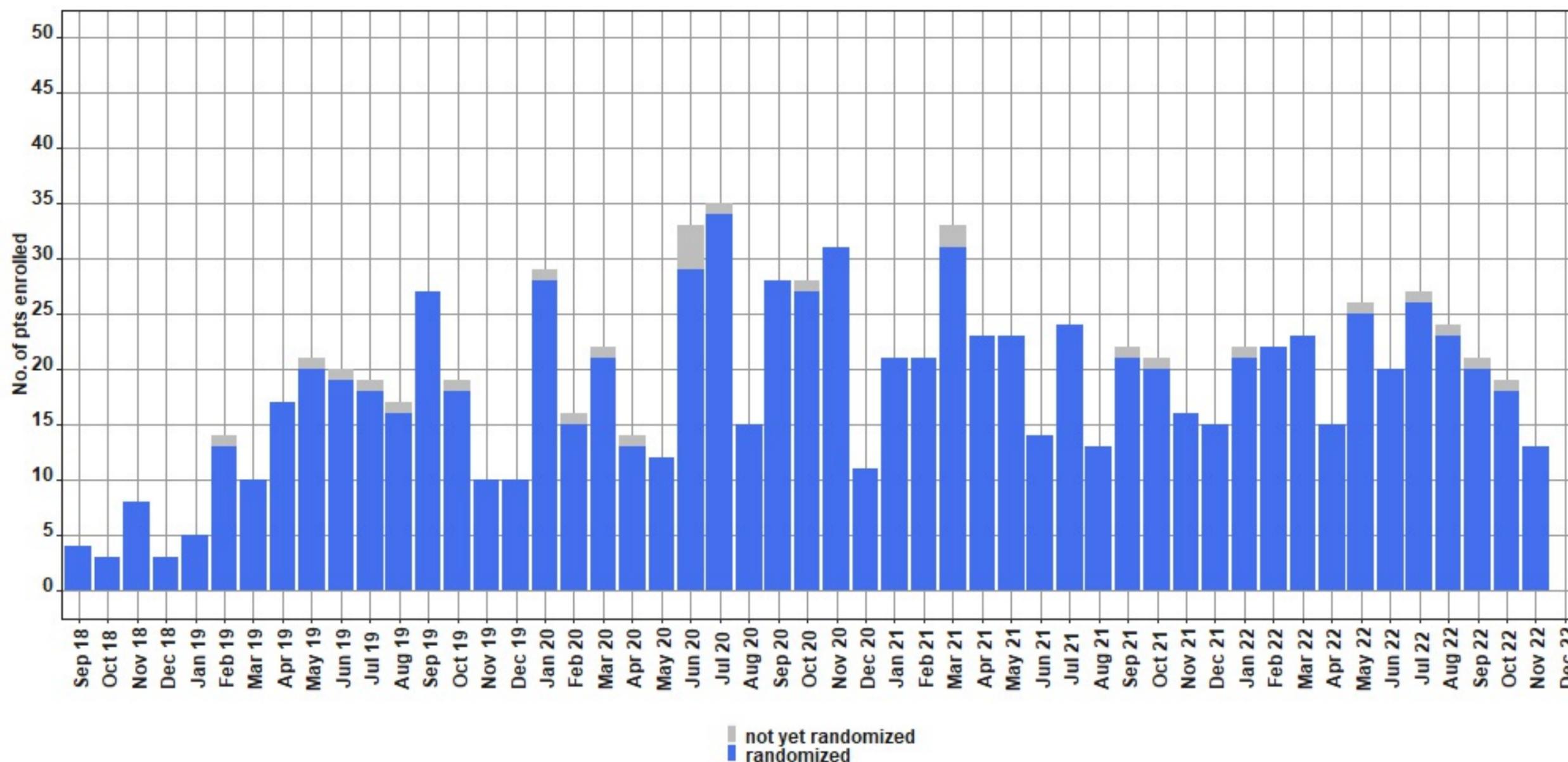
| | DE |
|--|--------------------------|
| First site open for recruitment (OFR) | 17.08.2018 |
| First Patient in (FPI) | 05.09.2018 |
| End of Recruitment (EOR) | 21.11.2022 |
| Last Patient Last Visit (LPLV) | 21.02.2023 |
| Mean recruiting time [months] per site since OFR (since FPI) | 32.8 (30.6) |
| No. of pts enrolled | 959 |
| Screening failure pre Rx | 20 (2.1%) ¹ |
| No. of pts randomised | 933 (97.3%) ¹ |
| No. of pts treated | 923 (96.2%) ¹ |
| Enrolment rate per month since OFR (since FPI) | 0.2 (0.3) |

¹ Percentages refer to the number of enrolled patients (N = 959)

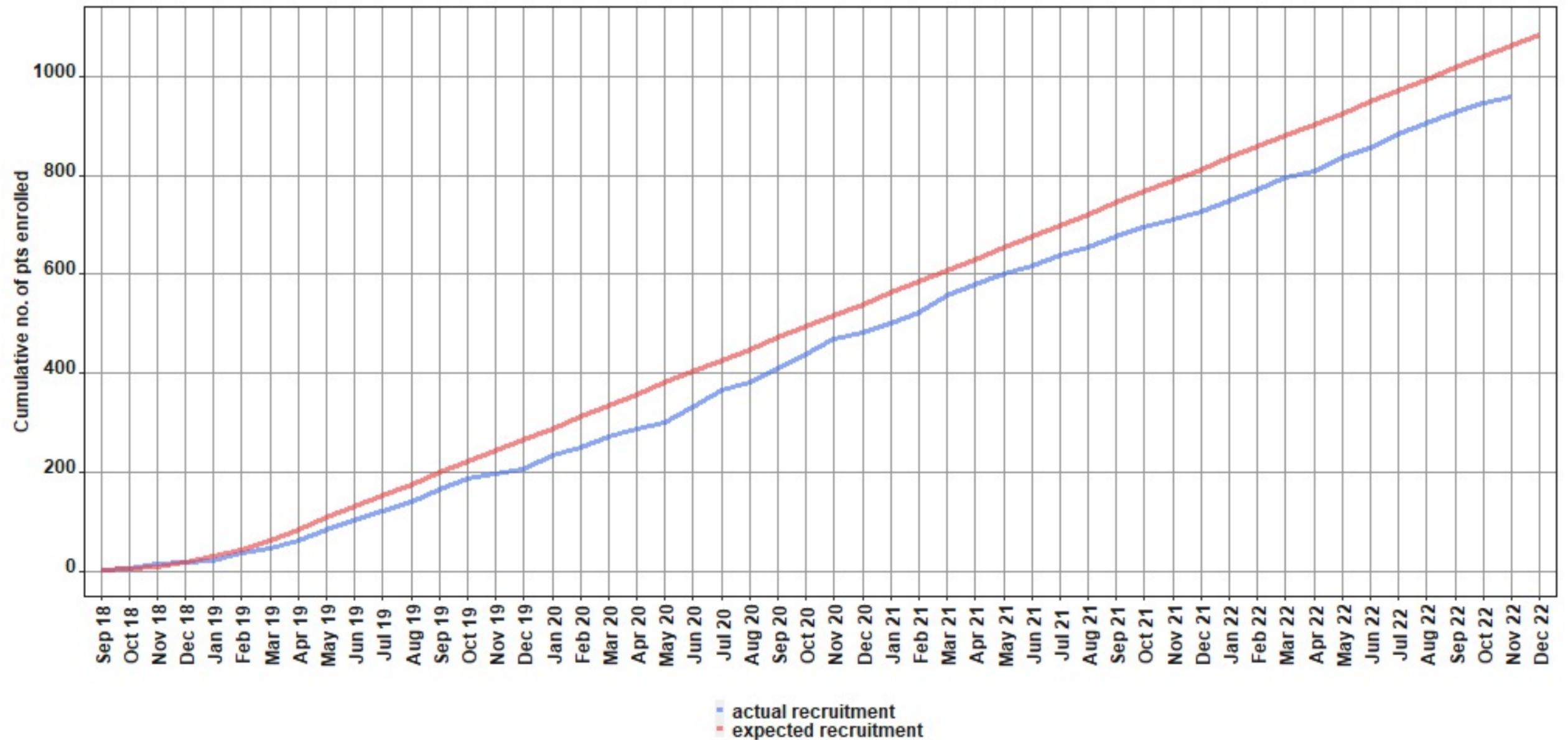
1.2 Top recruiting sites (since OFR) - Top 10 overall

| | Enrolled pts. | Recruiting time in months [since OFR] | Recruitment rate per month [since OFR] |
|---------------------------------|---------------|---------------------------------------|--|
| 1. Uniklinik HZ Helios, Leipzig | 78 | 51.0 | 1.5 |
| 2. Uniklinik HZ, Dresden | 61 | 43.9 | 1.4 |
| 3. KHS HZ, Bad Segeberg | 52 | 48.9 | 1.1 |
| 4. KHS Johanniter, Stendal | 26 | 28.8 | 0.9 |
| 5. KHS HZ, Bad Krozingen | 26 | 44.5 | 0.6 |
| 6. KHS Augustinum, München | 26 | 48.9 | 0.5 |
| 7. Uniklinik, Ulm | 25 | 46.0 | 0.5 |
| 8. Uniklinik, Münster | 23 | 38.0 | 0.6 |
| 9. Uniklinik, Lübeck | 21 | 52.9 | 0.4 |
| 10. KHS Unfall, Berlin | 20 | 39.2 | 0.5 |

1.3 Recruitment per month (completed calendar months, only) all patients grouped by randomization status



1.4 Cumulative recruitment (completed calendar months, only) all patients



1.5 Status of site activity

| | DE |
|---|-----|
| Ever initiated | 124 |
| <i>Ever recruiting</i> | 99 |
| <i>Never recruiting</i> | 25 |
| Operating ¹ | 0 |
| Closed with pts. ² | 99 |
| <i>Unresolved administrative issues</i> | 0 |
| <i>Fully processed</i> | 99 |
| Closed without pts. ³ | 25 |

¹ Sites closed for recruitment but still patients in follow-up or monitoring activities ongoing.

² Sites closed at regular study end or prematurely, having recruited patients but who are not anymore in follow-up.

³ Sites closed after initiation, no patient enrolled.

2 Baseline characteristics

2.1 Study in a nutshell

| | Mean +- SD or % (n) of presence | Range | Quartiles % (25 - 50 - 75) | % of pts | N pts |
|---|------------------------------------|--------------|-------------------------------|----------|-------|
| Age [years] | 70.9 +- 9.7 | 36.0 - 90.0 | 64.0 - 72.0 - 79.0 | 100 % | 959 |
| Age >= 75 years | 42 % (406) | | | | |
| Gender: male | 70 % (668) | | | | |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 28.6 +- 5.7 | 15.2 - 60.1 | 24.6 - 27.7 - 31.6 | 99 % | 951 |
| Heart failure (NYHA classification) | | | | 99 % | 952 |
| <i>I</i> | 0 % (0) | | | | |
| <i>II</i> | 43 % (412) | | | | |
| <i>III</i> | 56 % (528) | | | | |
| <i>Ambulatory IV</i> | 1 % (12) | | | | |
| <i>IV</i> | 0 % (0) | | | | |
| <i>Not performed</i> | 0 % (0) | | | | |
| QRS interval (ms) | 161.2 +- 18.5 | 88.0 - 262.0 | 150.0 - 160.0 - 172.0 | 98 % | 941 |
| Biplane ejection fraction (LVEF) | 27.7 +- 5.6 | 9.0 - 50.0 | 25.0 - 29.0 - 32.0 | 98 % | 944 |
| Follow-up [months, 'best case scenario'] | 23.1 +- 13.3 | 0.0 - 53.6 | 11.7 - 22.1 - 32.8 | 97 % | 933 |
| Follow-up [months, 'worst case scenario'] | 19.2 +- 13.1 | 0.0 - 51.9 | 7.0 - 17.9 - 29.7 | 97 % | 933 |

2.1 Study in a nutshell

| | Mean +- SD or % (n) of presence | % of pts | N pts |
|---|------------------------------------|----------|-------|
| Etiology of heart failure | | 99 % | 951 |
| <i>Ischemic</i> | 40 % (384) | | |
| <i>Non-ischemic</i> | 56 % (527) | | |
| <i>Unknown</i> | 4 % (40) | | |
| History of ACS | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 76 % (725) | | |
| <i>Yes</i> | 24 % (226) | | |
| History of PCI | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 64 % (609) | | |
| <i>Yes</i> | 36 % (342) | | |
| History of CABG | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 87 % (830) | | |
| <i>Yes</i> | 13 % (121) | | |
| History of cardiac arrest with CPR or DC shock | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 99 % (943) | | |
| <i>Yes</i> | 1 % (8) | | |

2.1 Study in a nutshell

| | Mean +- SD or % (n) of presence | % of pts | N pts |
|---|------------------------------------|----------|-------|
| History of atrial fibrillation | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 66 % (630) | | |
| <i>Paroxysmal</i> | 34 % (321) | | |
| <i>Persistent</i> | 0 % (0) | | |
| <i>Long-lasting persistent</i> | 0 % (0) | | |
| <i>Permanent</i> | 0 % (0) | | |
| History of arterial hypertension | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 24 % (227) | | |
| <i>Yes</i> | 76 % (724) | | |
| History of stroke/TIA | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 90 % (855) | | |
| <i>Yes</i> | 10 % (96) | | |
| Renal dysfunction (GFR < 50 ml/min) | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 69 % (657) | | |
| <i>Yes</i> | 31 % (294) | | |
| Medically treated diabetes mellitus | | 99 % | 951 |
| <i>No</i> | 65 % (619) | | |
| <i>Type I</i> | < 1 % (4) | | |
| <i>Type II</i> | 35 % (328) | | |

2.2 FU status

| | Expected ¹ | Done | Missing, relevant ² | Missing, not relevant ² |
|--------------------|-----------------------|-----------|--------------------------------|------------------------------------|
| FU 6 ³ | 868 (100%) | 768 (88%) | 52 (6%) | 48 (6%) |
| FU 12 | 716 (100%) | 628 (88%) | 47 (7%) | 41 (6%) |
| FU 18 ³ | 571 (100%) | 491 (86%) | 49 (9%) | 31 (5%) |
| FU 24 | 445 (100%) | 359 (81%) | 57 (13%) | 29 (7%) |
| FU 30 ³ | 312 (100%) | 254 (81%) | 44 (14%) | 14 (4%) |
| FU 36 | 205 (100%) | 152 (74%) | 37 (18%) | 16 (8%) |
| FU 42 ³ | 114 (100%) | 75 (66%) | 36 (32%) | 3 (3%) |
| FU 48 | 30 (100%) | 15 (50%) | 14 (47%) | 1 (3%) |
| FU 54 ³ | 2 (100%) | 0 (0%) | 2 (100%) | 0 (0%) |

¹ Follow-up visits are expected one month prior to calculated date.

² Missing is defined as not performed until LPLV or immediately after MOC, WOC or death.

Missing, relevant = no further information on EPs after expected date available.

Missing, not relevant = further information on EPs after expected date available.

³ Follow-up questionnaires.

3. Data on WOC (withdrawal of consent) and MOC (modification of consent)

| | N rx patients | N rx patients with an implantation of a CRT device |
|-----|---------------|--|
| WOC | 3.5% (33) | 3.1% (29) |
| MOC | 1.9% (18) | 2.0% (18) |

Data derived from ITT population (N = 933) and patients with an implantation of a CRT device (N = 923).

4. Compliance / Adherence

| | Mean +- SD or % (n) of presence | % of pts | N pts |
|--|------------------------------------|----------|-------|
| Adherence to random group treatment ¹ | | 100 % | 923 |
| No | 3 % (29) | | |
| Yes | 97 % (894) | | |

¹ Only patients who already had their device implantation.

5. Data on SAEs

5.1 SAE types as documented by investigator

N = 959 enrolled patients; Duration of observation ¹ [months]: Min = 0 | Mean = 18.8 | Median = 17.7 | Max = 51.9.

| | N events | % of documented SAEs | N outcome death | N pts with events | % of rx pts | Events per patient-year |
|-----------------------------------|-------------|----------------------|-----------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| Death as primary event | 35 | 3.2 | 35 | 35 | 3.8 | 0.023 |
| Device related event ² | 89 | 8.2 | 3 | 83 | 8.9 | 0.059 |
| Other cardiovascular event | 478 | 43.8 | 36 | 258 | 27.7 | 0.319 |
| Other non-cardiovascular event | 489 | 44.8 | 28 | 278 | 29.8 | 0.326 |
| Total | 1091 | 100.0 | 102 | 467 | 50.1 | 0.728 |

¹ Based on worst case scenario, defined as time from enrolment date to the date of last documented visit or the earliest occurrence of death or WOC.

² Types of device-related event: local wound/suture problem; device-related infection; malfunction of lead; malfunction of device; battery depletion; other device-related event.

Total sum of number of patients can differ from sum of rows as one patient can have several events.

Event rate per patient year all-cause death: 0.068

5.2 SAE types as adjudicated by Endpoint Review Committee (ERC)

N = 959 enrolled patients; Duration of observation ¹ [months]: Min = 0 | Mean = 18.8 | Median = 17.7 | Max = 51.9.

| | N events | % of documented SAEs | N outcome death | N device related SAEs | N pts with events | % of rx pts | Events per patient-year |
|---|------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| Acute coronary syndrome | 23 | 2.1 | 3 | 0 | 20 | 2.1 | 0.015 |
| Worsening of heart failure | 191 | 17.5 | 26 | 3 | 118 | 12.6 | 0.127 |
| Pericardial tamponade | 10 | 0.9 | 2 | 10 | 10 | 1.1 | 0.007 |
| Syncope | 10 | 0.9 | 0 | 0 | 10 | 1.1 | 0.007 |
| Life-threatening arrhythmia | 29 | 2.7 | 5 | 2 | 26 | 2.8 | 0.019 |
| Non-fatal cardiac arrest not due to arrhythmias | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0 | 0.0 | 0.000 |
| Cardiac transplantation | 2 | 0.2 | 0 | 0 | 2 | 0.2 | 0.001 |
| Any type of cardiovascular surgery except cardiac transplantation | 24 | 2.2 | 1 | 1 | 17 | 1.8 | 0.016 |
| Percutaneous coronary, cerebrovascular or peripheral intervention | 44 | 4.0 | 1 | 0 | 37 | 4.0 | 0.029 |
| Blood pressure related hospitalisation | 11 | 1.0 | 0 | 0 | 10 | 1.1 | 0.007 |
| Cardiovascular infection | 15 | 1.4 | 4 | 12 | 14 | 1.5 | 0.010 |
| Pulmonary embolism or deep vein thrombosis | 3 | 0.3 | 0 | 0 | 3 | 0.3 | 0.002 |
| Inappropriate device therapy | 3 | 0.3 | 0 | 1 | 3 | 0.3 | 0.002 |
| Other cardiovascular event | 241 | 22.1 | 10 | 82 | 190 | 20.4 | 0.161 |
| Non-cardiovascular-event ² | 89 | 8.2 | 25 | 5 | 72 | 7.7 | 0.059 |
| Death as primary event, not death as outcome of another event | 25 | 2.3 | 25 | 0 | 25 | 2.7 | 0.017 |
| Total | 720 | 66.0 | 102 | 116 | 370 | 39.7 | 0.480 |

¹ Based on worst case scenario, defined as time from enrolment date to the date of last documented visit or the earliest occurrence of death or WOC.

² Other non-cardiovascular events are adjudicated by ERC only if there is presumably a cardiovascular cause or outcome death. Events with obviously non-cardiovascular cause are excluded from this analysis as they are not adjudicated.

Total sum of number of patients can differ from sum of rows as one patient can have several events.

5.3 Primary endpoints as adjudicated by ERC

N = 959 enrolled patients; Duration of observation ¹ [months]: Min = 0 | Mean = 18.8 | Median = 17.7 | Max = 51.9.

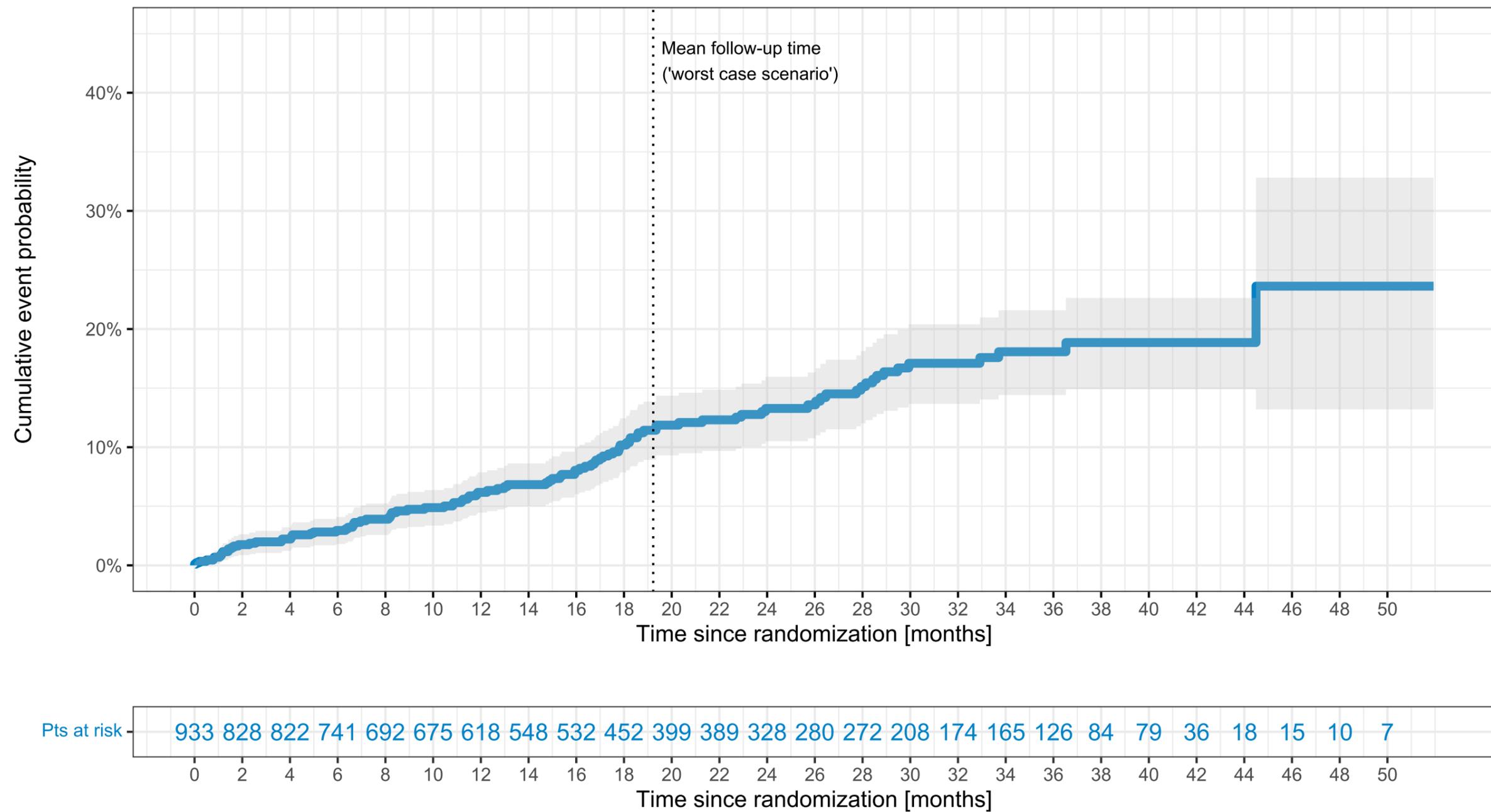
N = 933 randomised patients; Duration of observation ¹ [months]: Min = 0 | Mean = 19.2 | Median = 17.9 | Max = 51.9.

| | N deaths | N deaths related to CV procedures | N endpoints | % of rx pts | Endpoints per patient-year |
|----------------------------|------------|-----------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|
| Sudden cardiac death | 19 | 1 | 19 | 2.0 | 0.013 |
| Other cardiac death | 46 | 5 | 45 | 4.9 | 0.030 |
| Vascular non-cardiac death | 6 | 0 | 6 | 0.6 | 0.004 |
| Non-cardiovascular death | 24 | 1 | 24 | 2.6 | 0.016 |
| Unclassifiable death | 7 | 0 | 7 | 0.8 | 0.005 |
| Total | 102 | 7 | 101 | 10.9 | 0.067 |

¹ Based on worst case scenario, defined as time from enrolment / randomisation date to the date of last documented visit or the earliest occurrence of death or WOC.

Event rate per patient-year according to protocol: 0.11.
Primary endpoints required: 361 (achieved: 28%)

5.4 Kaplan-Meier curve: time to primary endpoint



Data derived from ITT population. All-cause death as documented by investigator.

6. EQ-5D questionnaire status

| | Expected ¹ | Done | Missing ² |
|--------------------|-----------------------|-----------|----------------------|
| Inclusion | 933 (100%) | 899 (96%) | 34 (4%) |
| FU 6 ³ | 868 (100%) | 614 (71%) | 254 (29%) |
| FU 12 | 716 (100%) | 572 (80%) | 144 (20%) |
| FU 18 ³ | 571 (100%) | 346 (61%) | 225 (39%) |
| FU 24 | 445 (100%) | 306 (69%) | 139 (31%) |
| FU 30 ³ | 312 (100%) | 143 (46%) | 169 (54%) |
| FU 36 | 205 (100%) | 119 (58%) | 86 (42%) |
| FU 42 ³ | 114 (100%) | 31 (27%) | 83 (73%) |
| FU 48 | 30 (100%) | 9 (30%) | 21 (70%) |
| FU 54 ³ | 2 (100%) | 0 (0%) | 2 (100%) |

¹ Questionnaires are expected one month prior to calculated date.

² Missing is defined as not performed until LPLV or immediately after MOC, WOC or death.

³ Part of follow-up questionnaires.

Charter of the Endpoint Review Committee (ERC)

1. Preamble

Clinical endpoints in clinical studies are events of interest, which are selected as statistical points of measure for the purposes of demonstrating either efficacy or safety within a medical product's clinical development program, or in post-marketing settings but also in so-called proof-of-strategy studies not directly linked to a specific product. For a number of reasons, there can be a considerable degree of variability in clinical endpoint classification practices performed by investigators. To answer efficacy and safety questions of interest with the accuracy needed requires a reliable method to reduce the impact of this variability on the conclusions drawn from analysis of endpoint outcome data. As a result, it is increasingly expected by regulatory agencies and by the scientific community, that certain events, whether they are to be assessed as formal clinical endpoints (i.e., outcomes utilised in statistical analyses) or whether they are to be assessed as events of special interest (i.e., outcomes utilised in safety risk assessments), undergo centralised adjudication by an Endpoint Review Committee (ERC). An ERC is a panel of independent experts charged with centrally reviewing and classifying suspected efficacy and/or safety endpoints in a blinded and unbiased manner, ascertaining whether they meet protocol definitions (endpoint criteria), and providing endpoint outcomes for critical decision making that are as standardised as possible. Through the acquisition of optimal quality endpoint data and robust adjudicated outcomes, the centralised adjudication process significantly enhances the consistency, and therefore the validity and integrity, of a study's clinical endpoint outcomes.

The purpose of this document (**Charter**) is to describe the roles and responsibilities of the ERC for RESET-CRT "Re-evaluation of optimal re-synchronisation therapy in patients with chronic heart failure" registered at clinicaltrials.gov NCT03494933, the **Study**). Sponsor of the Study is the Leipzig Heart Institute GmbH (**LHI**), Russenstr. 69A, 04289 Leipzig, Germany (**Sponsor**). The involved Contract Research Organisation is CRI – The Clinical Research Institute GmbH, Munich, Germany (**CRI**).

2. Principles of the Study

RESET-CRT is an investigator-driven, prospective, parallel-group, randomised, open-label, blinded outcome assessment (PROBE), multi-centre, non-inferiority trial without investigational medical products (Proof of Strategy Trial) under the direction of the Chief Investigator Gerhard Hindricks, Leipzig, Germany initiated by LHI. It aims to demonstrate that in patients with chronic heart failure who receive optimal medical treatment for this condition and have indication for "Cardiac Resynchronisation Therapy" (CRT), the implantation of a CRT-Pacemaker (index group) is not inferior to CRT-Defibrillator (control group) with respect to all-cause mortality. The Study will be conducted in Germany.

Within RESET-CRT no investigational medical product is used since the therapeutic strategy (CRT-D versus CRT-P) is a pre-defined study treatment and allocated by random group (Proof of Strategy Trial). The marketed devices implanted are chosen by the treating physician on the basis of the situation of the individual study patient and in line with local policies in routine clinical care. The patients will be randomised to one of two parallel double-blinded treatment groups:

- CRT-P (index group) or
- CRT-D (control group).

The primary outcome parameter of the Study is the time from randomisation to all-cause death. All patients randomised will be followed until the global end of the Study.

A total of 1800 patients will be randomised in about 123 study sites within approximately 35 months of recruitment. The Study is event-driven and will therefore be terminated after 361 valid primary endpoints have occurred within a maximum follow-up time of presumably 45 months. The total study duration of 45 months (around 4 years) might be adapted based on an interim analysis.

The effective version of the study protocol at any time provides definitions and work instructions for all participating parties of the Study and is therefore an integral part of the ERC Charter.

3. Purpose and responsibilities of the ERC

The ERC reviews data on Serious Adverse Events (SAEs) with cardiovascular causes, as well as endpoint-specific data, applying complex medical definitions to provide standardised adjudicated outcomes. It is blinded to treatment when performing centralised adjudication. In addition, the centralised adjudication process is designed to both preserve the independence of the ERC and prevent any undue bias that could have an impact its decision-making processes.

ERC-adjudicated outcomes typically either validate, negate, or otherwise modify initial classifications of the suspected SAEs as assigned by investigators. Therefore, the occurrence of differences between initial classifications and final ERC-adjudicated SAEs and related outcomes is the expected result of any centralised adjudication process. Final ERC-adjudicated SAEs and outcomes are not provided to investigators, as they have the potential to unduly bias investigator reporting of suspected SAEs, and their intended use is to perform uniform analysis of key clinical efficacy and safety variables. ERC-adjudicated SAEs and outcomes are not intended or suited for medical treatment decisions and do not replace or overwrite initial classifications. However, it is the ERC-adjudicated outcomes that are used to assess key efficacy and safety variables in primary and secondary endpoint analyses, rather than the initial classifications by investigators.

Some key conceptual differences exist between SAEs and endpoints, and these distinctions carry operational implications. The first and most important of these is that different parameters are used to define and classify SAEs versus endpoints. Whereas the decisions regarding SAEs centre around assessments of seriousness, expectedness, relatedness, and reportability, the decisions regarding suspected endpoints are based on complex, partially subjective, clinical judgments of whether a set of medical endpoint criteria have been met.

SAE and endpoint data capture are handled as two distinct event processes within this Study. ERC-adjudicated outcomes cannot unblind the Sponsor to how the data in the Study are trending.

3.1 Assessment of SAEs

The primary purpose of the ERC is to centrally assess all SAEs with cardiovascular causes in the Study reported by investigators to adjudicate all valid primary and secondary endpoints (except endpoints "Changes in quality of life" and Total cost of treatment) as defined in the study protocol:

There will be one primary endpoint: Time from randomisation to the occurrence of all-cause death.

The secondary outcome parameters are defined as¹:

- Time from randomisation to death from cardiac causes.
- Time from randomisation to sudden cardiac death.
- Time from randomisation to life-threatening arrhythmias.
- Time from randomisation to first composite of Major Adverse Cardiac Event (MACE).

- Time from randomisation to first hospitalisation for cardiovascular reasons.
- Nights spent in hospital for cardiovascular reasons per year of follow-up.
- Number of hospital readmissions for cardiovascular reasons after randomisation.
- Changes in quality of life (EQ-5D) comparing baseline with 12 and 24 months.
- Total cost of treatment as compound endpoint of MACEs, number of hospital days for cardiovascular reasons and ambulatory visits for cardiovascular reasons.

The committee is blinded to treatment groups, i.e. its adjudication will be done without knowledge of the treatment group and related diagnostic results.

3.2 Documentation, cleaning and consolidation of SAEs

The ERC’s review is not restricted to suspected endpoints but to all SAEs with cardiovascular causes documented by investigators. There are various methods used within the Study to identify all suspected SAEs, beginning with the primary method, which is investigator reporting, and extending to secondary and tertiary SAE detection methods which are designed to supplement the investigator’s identification of potential unreported suspected SAEs. Secondary methods typically include monitoring, central medical review, and ERC identification. Tertiary methods typically include edit checks, reconciliations and triggering.

All clinical data of study patients are documented in the study-specific internet-based data management system MARVIN. The process of data cleaning and consolidation of clinical Study data and SAE data is completely performed within the MARVIN system. In case of documentation of an SAE, CRI obtains relevant clinical documents related to the event such as discharge reports, laboratory parameters, ECGs, etc. blackened for patient identifying data. After review by CRI these documents will be blackened for treatment group and related treatments and linked as PDF files to the corresponding SAE documentation within MARVIN.

After completed data cleaning and consolidation of clinical and SAE data, CRI prepares a short case narrative of the SAE and provides it as a PDF summary form together with the blackened copies of all SAE-relevant clinical documents.

3.3 Adjudication of primary and secondary endpoints

Adjudication of primary and secondary endpoints by the ERC will primarily be performed during web based online meetings using the MARVIN system. The purpose of the ERC web meeting is to make adjudication of SAEs independent from time-consuming travelling and to provide direct access to clinical data related to the SAE. Access to the SAE documents is permitted to ERC members by individual password-protected accounts to the MARVIN system permitting access to data required for adjudication only. Access passwords have to be handled strictly confidential and are in no case permitted to be shared with others.

A list of SAEs for adjudication” will be presented to each ERC member after logging into the MARVIN system. The ERC members will perform SAE adjudication by reviewing clinical data entered by investigators, a case narrative provided by CRI and digital copies of relevant medical documents. Comments to each endpoint adjudication and SAE assessment will be documented in parallel by a CRI member within the MARVIN system and with reference to the specific definitions relevant for SAE adjudication (Annex 3).

If additional documents are required to enable a valid adjudication, the ERC members are able to postpone their decision and ask for additional documents. CRI will collect the required documents and will resubmit the case for adjudication within the subsequent web meeting. In addition, the ERC may demand an ERC conference call at any time for any reason.

For details regarding operating procedures refer to the ERC MARVIN Instruction for ERC Adjudication (Annex 1).

Definitions of events and classifications are given as annex to the Charter (Annexes 2 ff).

4. Composition of the ERC

The ERC is a panel of experts appointed by the Steering Committee (SC). It comprises of members who are able to commit to workload, duration, and timelines of their ERC duties, operate with medically relevant adjudication competence, and work with the appropriate level of independence so that the adjudicated outcomes they provide are both clinically sound and not subject to bias.

The following four experts are appointed as ERC members entitled to vote (sorted in alphabetical order):

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

In addition, the following nonvoting participants are admitted:

- Responsible project managers at CRI, as well as other associates of CRI, if applicable;
- Delegates of the Sponsor;
- Visitors participating on invitation of the ERC chairman (should be limited to visitors absolutely necessary for the assessment of SAEs).

All members of the ERC are obliged to provide their medical and scientific experience and competence with regard to judgment of SAEs. All SAEs presented to the ERC members have to be judged on basis of the effective version of the study protocol at any time, other documents provided by CRI in the name of the Sponsor and according to the criteria as detailed in the Charter and its annexes.

5. Conflict of Interest

No member of the ERC is directly involvement in study conduction. Furthermore, no member has financial, proprietary, professional, or other interests that may affect impartial, independent assessment and adjudication process. All ERC members will sign a Conflict of Interest declaration to that effect.

6. Organisation and Frequency of ERC Meetings

The ERC meets via web based online meetings on demand. The requirement is given if at least 30 SAEs not yet validated by the ERC are documented in MARVIN. The meetings are organized by CRI.

ERC meetings are considered as having a quorum if a minimum of two ERC members entitled to vote are present at the conference call. The transfer of voting right to other persons in case of absence is not possible, neither to representatives of one's own institution nor to other members of the ERC. The ERC has to predetermine this role in each case.

Decisions are made by ERC members with simple majority vote of members being present. In case of a tie vote, the decision will be made by the chairman, in his/her absence by his deputy. The decision on each adjudicated SAE will be documented in parallel by a CRI member in the SAE assessment form in MARVIN. After each ERC web meeting each ERC member will receive an overview of all adjudicated SAEs for signature.

The ERC members are requested to personally attend all meetings. In case that an ERC member will presumably be unable to perform his duties for a period of time (e. g. leaving for several weeks with no access to the ERC tool) he should inform CRI, LHI and the other ERC members as soon as possible.

7. Reimbursement

ERC members with voting power will receive an honorarium for the efforts. Details are specified in dedicated contracts between the ERC members and LHI.

8. Signatures

Date _____

Date _____

Date _____

Date _____

-
- Annex 1: ERC MARVIN Instruction for ERC Adjudication (separate document)
 - Annex 2: Definition of primary and secondary outcome events (refer to following section)
 - Annex 3: Specific definitions relevant for SAE adjudication (separate document)

1. Login

Enter this address into your web browser: <http://reset-crt.cri-muc.eu>

The following page will appear:

[Passwort vergessen?](#)

Please click on “Passwort vergessen?” / “Forgot your password?”. The following page will appear:

After entering the username click **OK**. An email with a link to reset your password will be sent to the email address linked to your username. If you follow this link the following page will appear:

Please set a password and click **OK**.

Please ensure that your password fulfils the following criteria:

At least 8 characters

At least 1 special character

At least 1 number

At least 1 capital letter

At least 1 lower case

You may now log into MARVIN live (URL: <http://reset-crt.cri-muc.eu>) with your username and new personal password.

Please **do not** give your username and password to a third party, even if they are a colleague.

You can always repeat this procedure, if you have forgotten your password.

If you have forgotten your username please contact the RESET-CRT team (Fon +49 89 990 1649 969, email reset-crt@cri-muc.eu).

2. Main navigation

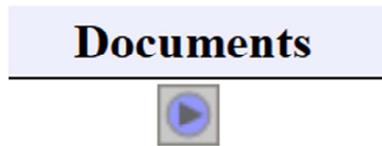
After successful login a list with all the SAE cases (numbered and sorted by PID) to be adjudicated will appear automatically.

The screenshot shows the RESET-CRT web interface. The main content area displays a table titled "SAEs for adjudication". The table has columns for Case, Documents, Patient, SAE, SAE Type / Description, and Outcome. The data is as follows:

| Case | Documents | Patient | SAE | SAE Type / Description | Outcome |
|------|-----------|---------|------|---|--------------------|
| 1 | | 2 | 10 | Device related event: Local wound/suture problem | Recovered/resolved |
| 2 | | 3 | 2-2 | Other cardiovascular event | |
| 3 | | 4 | 4-2 | Other cardiovascular event | |
| 4 | | 14 | 22 | Device related event: Malfunction of device | Recovered/resolved |
| 5 | | 24 | 44 | Death as primary event, not death as outcome of another event | |
| 6 | | 25 | 45 | Other cardiovascular event: Ventricular arrhythmia | |
| 7 | | 32 | 33-1 | Other cardiovascular event: Acute coronary syndrome | |
| 8 | | 32 | 33-2 | Other non-cardiovascular event | |
| 9 | | 40 | 78 | Device related event: Device-related infection | Unknown |
| 10 | | 40 | 29 | Device related event: Malfunction of lead | Recovered/resolved |
| 11 | | 48 | 46 | Other cardiovascular event: Acute coronary syndrome | Recovered/resolved |

3. Case Documents

To get to the file which includes the short case narrative as well as the source documents, please click on the blue **PLAY BUTTON** (see screenshot below).

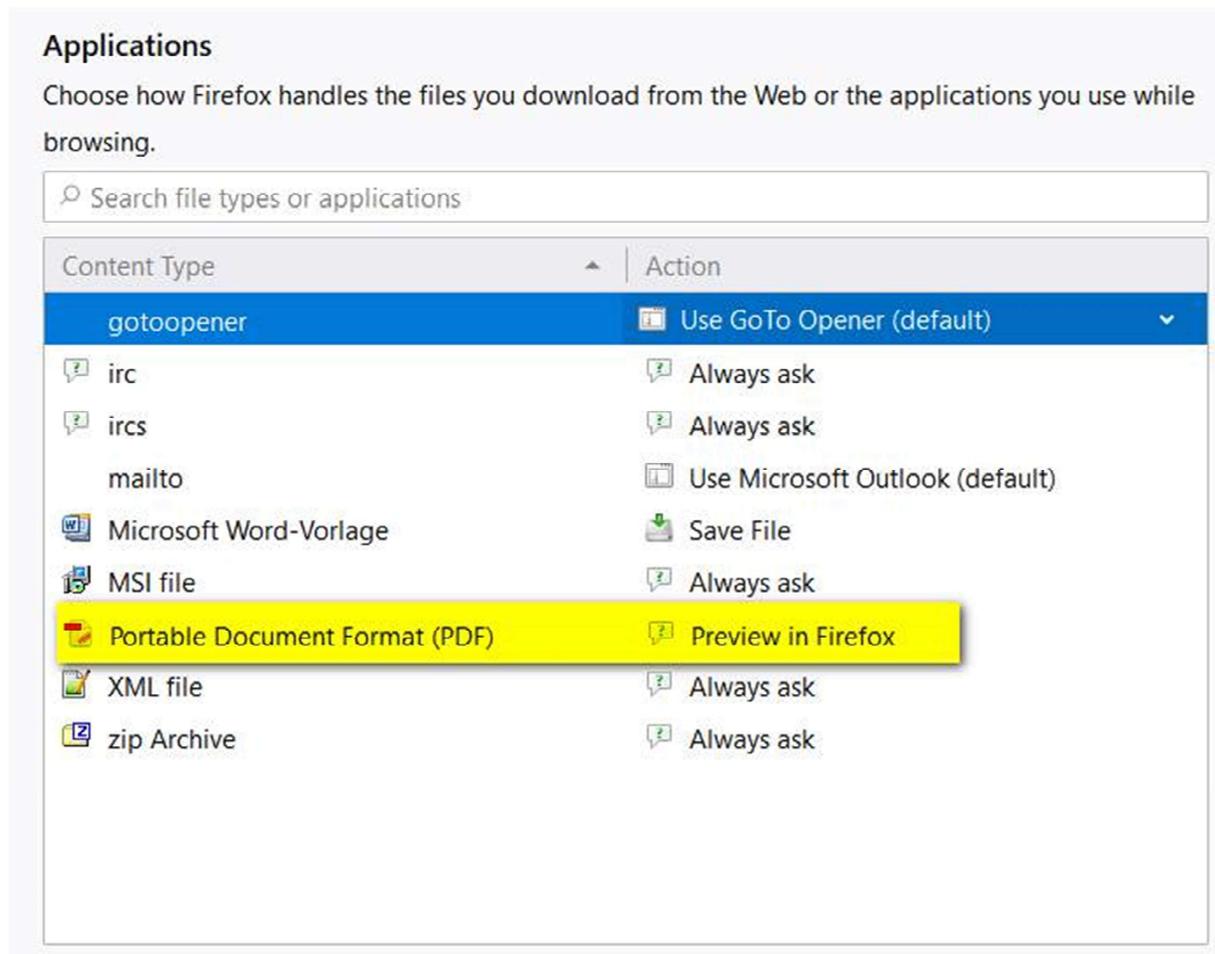


PLEASE NOTE:

If you are using Firefox and experience problems viewing the documents, please change your Browser-Settings as follows:

Under "Options" → "General" → Applications you can choose how Firefox handles the files you want to download (see screenshot). The setting regarding Portable Document Format (PDF) should be **Preview in Firefox** (see highlighted part below).

(Please change your settings and try before the next ERC Web-Conference, if documents are already available).



Please note that the files will open in a new tab (new page).

To get to another case (SAE) please close the tab or switch to the first tab again (SAEs for adjudication). Do not use the “previous page”- button of your browser.

If you click by accident on SAE Type / Description (see below highlighted part)...

Results: SAEs for conference adjudication



| Case | Documents | Patient | SAE | SAE Type / Description |
|------|-----------|---------|------|--|
| 1 | | 6 | 6167 | Other SAE: Other event |
| 2 | | 16 | 6273 | Stroke or TIA (incl. intracranial haemorrhage) |
| 3 | | 16 | 6274 | Other SAE: Other event |
| 4 | | 21 | 6240 | Other SAE: Syncope |

...an error message will appear in a new tab. In this case **do not** click on “Back to start page” rather **close the tab.**



An error has occurred.
An unexcepted error has occurred.
You can contact us by phone on **089 990 1649 969** or by E-Mail (reset-crt@cri-muc.eu).
Thank you.

 Back to start page.

4. Logout

After ERC adjudication was performed, please use the red button (see screenshot below) on the MARVIN main page top right to logout.



Annex 2: Definition of primary and secondary outcome events (extract from study protocol)

There will be one primary endpoint:

Time from randomisation to the occurrence of all-cause death

The secondary outcome parameters are defined as¹:

- Time from randomisation to death from cardiac causes.
- Time from randomisation to sudden cardiac death.
- Time from randomisation to life-threatening arrhythmias.
- Time from randomisation to first composite of Major Adverse Cardiac Event (MACE).
- Time from randomisation to first hospitalisation for cardiovascular reasons.
- Nights spent in hospital for cardiovascular reasons per year of follow-up.
- Number of hospital readmissions for cardiovascular reasons after randomisation.
- Changes in quality of life (EQ-5D) comparing baseline with 12 and 24 months.
- Total cost of treatment as compound endpoint of MACEs, number of hospital days for cardiovascular reasons and ambulatory visits for cardiovascular reasons.

¹ According to current protocol version 1.1 from 09.07.2018 the secondary outcome parameters 5, 6, 7, and 9 refer to "cardiac causes". On 07.10.2019 it was decided by the Steering Committee to change the definition to "cardiovascular reasons" with the next protocol amendment.

| Term / Issue | Definition / Rules for adjudication | Date decision taken by ERC |
|----------------------------------|---|----------------------------|
| Death from cardiac causes | <p><u>Cardiac death is defined as either:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Definite cardiac death due to heart failure, myocardial infarction or documented primary arrhythmia; ▪ Probable cardiac death defined as sudden, unexpected death within 24 hours of a definite or ▪ Probable cardiac event (eg, syncope, cardiac arrest, chest pain, infarction, arrhythmia) without documented etiology. <p>Definition: APHINITY trial Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2017;377:122-131</p> | 17.10.2018 |
| Sudden cardiac death | <p><u>Sudden cardiac death</u> refers to a death that occurs unexpectedly, not following an acute MI, and includes the following deaths:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Death witnessed and occurring without new or worsening symptoms ▪ Death witnessed within 60 minutes of the onset of new or worsening cardiac symptoms, unless the symptoms suggest acute MI ▪ Death witnessed and attributed to an identified arrhythmia (e.g., captured on an electrocardiographic (ECG) recording, witnessed on a monitor, or unwitnessed but found on review of recordings obtained by an implanted device (e.g. a defibrillator, pacemaker, or ECG recorder) ▪ Death after unsuccessful resuscitation from cardiac arrest ▪ Death after successful resuscitation from cardiac arrest and without identification of a specific cardiac or non-cardiac aetiology ▪ Unwitnessed death in a subject seen alive and clinically stable \leq 24 hours prior to being found dead without any evidence supporting a specific non-cardiovascular cause of death (information regarding the patient's clinical status preceding death should be provided, if available). <p>General considerations regarding sudden cardiac death Unless additional information suggests an alternate specific cause of death (e.g., death due to other cardiovascular causes), if a patient is seen alive \leq 24 hours of being found dead, sudden cardiac death should be recorded. For patients who were not observed alive within 24 hours of death, undetermined cause of death should be recorded (e.g., a subject found dead in bed, but who had not been seen by family for several days).</p> <p>Definition: Hicks et al Circulation.2018;137:961-972. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials</p> | 17.10.2018 |

| Term / Issue | Definition / Rules for adjudication | Date decision taken by ERC |
|--|--|----------------------------|
| Life-threatening arrhythmias | <p><u>Life-threatening arrhythmias</u> include documented arrhythmic death, resuscitated cardiac arrest due to documented primary arrhythmia, sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation</p> <p>Definition: mainly based on CARISMA trial (Huikuri HV, et al. Eur Heart J 2009;30:689-98.) adapted for ICD)</p> | 17.10.2018 |
| MACE (Major Adverse Cardiac Event) | <p>All-cause death or heart failure leading to hospitalization</p> <p>Definition: based on RAFT trial (Tang ASL, et al. NEJM 2010; 363 (25): 2385-95)</p> | |
| Hospitalisation for worsening of heart failure (MACE) | <p>A <u>Heart Failure Hospitalization</u> is defined as an event that meets ALL of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The patient is admitted to the hospital with a primary diagnosis of HF ▪ The patient's length-of-stay in hospital extends for at least 24 hours (or a change in calendar date if the hospital admission and discharge times are unavailable) ▪ The patient exhibits documented new or worsening symptoms due to HF on presentation, including at least ONE of the following: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Dyspnea (dyspnea with exertion, dyspnea at rest, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea) ➢ Decreased exercise tolerance ➢ Fatigue ➢ Other symptoms of worsened end-organ perfusion or volume overload (as determined by the medical judgement of the investigator) ▪ The patient has objective evidence of new or worsening HF, consisting of at least TWO physical examination findings OR one physical examination finding and at least ONE laboratory criterion, including: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Physical examination findings considered to be due to heart failure, including new or worsened: <ul style="list-style-type: none"> - Peripheral edema - Increasing abdominal distention or ascites (in the absence of primary hepatic disease) - Pulmonary rales/crackles/crepitations - Increased jugular venous pressure and/or hepatojugular reflux - S3 gallop - Clinically significant or rapid weight gain thought to be related to fluid retention ➢ Laboratory evidence of new or worsening HF, if obtained within 24 hours of presentation, including: <ul style="list-style-type: none"> - Increased B-type natriuretic peptide (BNP)/ N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) concentrations consistent with decompensation of heart failure (such as BNP > 500 pg/mL or NT-proBNP > 2,000 pg/mL). In patients with chronically elevated natriuretic peptides, a significant | |

| Term / Issue | Definition / Rules for adjudication | Date decision taken by ERC |
|--|---|----------------------------|
| | <p>increase should be noted above baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiological evidence of pulmonary congestion - Non-invasive diagnostic evidence of clinically significant elevated left- or right-sided ventricular filling pressure or low cardiac output. For example echocardiographic criteria could include: E/e' > 15 or D-dominant pulmonary venous inflow pattern, plethoric inferior vena cava with minimal collapse on inspiration, or decreased left ventricular outflow tract (LVOT) minute stroke distance (time velocity integral (TVI)) <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasive diagnostic evidence with right heart catheterization showing a pulmonary capillary wedge pressure (pulmonary artery occlusion pressure) ≥ 18 mmHg, central venous pressure ≥ 12 mmHg, or a cardiac index < 2.2 L/min/m² <ul style="list-style-type: none"> ▪ The patient receives initiation or intensification of treatment specifically for HF, including at least ONE of the following: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Augmentation in oral diuretic therapy ➢ Intravenous diuretic or vasoactive agent (e.g., inotrope, vasopressor, or vasodilator) ➢ Mechanical or surgical intervention, including: <ul style="list-style-type: none"> - Mechanical circulatory support (e.g. intra-aortic balloon pump, ventricular assist device, extracorporeal membrane oxygenation, total artificial heart) - Mechanical fluid removal (e.g., ultrafiltration, hemofiltration, dialysis) <p>Definition: McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303</p> | |
| <p>Hospitalisations for cardiovascular reason</p> | <p><u>Cardiovascular reasons for hospitalisation</u> are defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atherosclerosis related (if not otherwise specified) ▪ Myocardial infarction or unstable angina ▪ Stable angina pectoris or atypical chest pain ▪ Syncope ▪ Transient ischemic attack or stroke (except intracranial hemorrhage) ▪ Atrial fibrillation and other supraventricular rhythm disorders ▪ Nonfatal cardiac arrest ▪ Ventricular arrhythmia ▪ Cardiovascular surgery except cardiac transplantation ▪ Cardiac transplantation ▪ Implantation of a pacemaker, ICD, or any other cardiac device ▪ Transcutaneous coronary, cerebrovascular, or peripheral procedure ▪ Blood pressure-related (hypotension, hypertension; | |

| Term / Issue | Definition / Rules for adjudication | Date decision taken by ERC |
|--------------|--|----------------------------|
| | <p>except syncope)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiovascular infection ▪ Major bleeding (requiring two or more units of blood or any intracranial hemorrhage) ▪ Pulmonary embolism or deep vein thrombosis ▪ Worsening congestive heart failure, including pulmonary edema or dyspnea of cardiac origin <p>Definition: based on Table 1 Design paper of ATHENA study (Hohnloser et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008 Jan;19(1):69-73: Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter).</p> | |

Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation von Versicherten im wissenschaftlichen Datawarehouse BARMER

Einschlusskriterium Implantation eines CRT-P- oder CRT-D-Gerätes:

- CRT-P: OPS-Code 5-377.4 Schrittmacher, biventrikuläre Stimulation [Dreikammersystem] (sowohl 5-377.40 als auch 5-377.41)
- CRT-D: OPS-Code: 5-377.7 Defibrillator mit biventrikulärer Stimulation (sowohl 5-377.70 als auch 5-377.71)

- (1) Alter \geq 18 Jahre
- (2) Symptomatic chronic heart failure due to ischemic or non-ischemic cardiomyopathy with NYHA class II, III or ambulatory IV
 - I50.- Herzinsuffizienz
 - I50.01 Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
 - I50.1- Linksherzinsuffizienz
 - I50.12 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung
 - I50.13 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei leichterer Belastung
 - I50.14 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe
 - I50.19 Linksherzinsuffizienz nicht näher bezeichnet
 - I50.9 Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
- (3) Class I or IIa indication for implantation of an ICD for secondary prevention of sudden cardiac death and ventricular tachycardia (according to the 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death).
 - I46.- Herzstillstand
 - I46.0 Herzstillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung
 - U69.13 Herz-Kreislauf-Stillstand vor Aufnahme in das Krankenhaus
 - I46.1 Plötzlicher Herztod, so beschrieben
 - I46.9 Herzstillstand, nicht näher bezeichnet
 - I47.0 Ventrikuläre Arrhythmie durch Re-entry
 - I47.2 Ventrikuläre Tachykardie
 - I49.0 Kammerflattern und Kammerflimmern
- (4) Ventricular tachycardia induced in an electrophysiological study.
 - I47.0 Ventrikuläre Arrhythmie durch Re-entry
 - I47.2 Ventrikuläre Tachykardie
 - I49.0 Kammerflattern und Kammerflimmern
- (5) Carrying any implanted cardiac pacemaker, defibrillator or CRT device.
 - 5-377.0 Schrittmacher, nicht näher bezeichnet
 - 5-377.1 Schrittmacher, Einkammersystem
 - 5-377.2 Schrittmacher, Zweikammersystem, mit einer Schrittmachersonde
 - 5-377.3 Schrittmacher, Zweikammersystem, mit zwei Schrittmachersonden
 - 5-377.30 Ohne antitachykarde Stimulation
 - 5-377.31 Mit antitachykarder Stimulation
 - 5-377.4 Schrittmacher, biventrikuläre Stimulation [Dreikammersystem]
 - 5-377.40 Ohne Vorhofelektrode
 - 5-377.41 Mit Vorhofelektrode
 - 5-377.5 Defibrillator mit Einkammer-Stimulation
 - 5-377.50 Ohne atriale Detektion
 - 5-377.51 Mit atrialer Detektion
 - 5-377.6 Defibrillator mit Zweikammer-Stimulation
 - 5-377.7 Defibrillator mit biventrikulärer Stimulation
 - 5-377.70 Ohne Vorhofelektrode
 - 5-377.71 Mit Vorhofelektrode
 - 5-377.j Defibrillator mit subkutaner Elektrode
 - 5-377.k Intrakardialer Impulsgenerator
 - 5-377.m Kabelloses Stimulationssystem
- (6) Unexplained syncope.
 - R55 Synkope und Kollaps
- (7) Hospitalised with unstable heart failure with NYHA class IV within 1 month prior to enrolment.
 - I50.14 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe
- (8) Acute coronary syndrome or cardiac revascularization therapy by coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting within 3 months prior to enrolment.
 - ICD I21.- Akuter Myokardinfarkt

- I21.0 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand
- I21.1 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand
- I21.2 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen
- I21.3 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation
- I21.4 Akuter subendokardialer Myokardinfarkt
- I21.9 Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet
- ICD I22.- Reizdividierender Myokardinfarkt
- I22.0 Reizdividierender Myokardinfarkt der Vorderwand
- I22.1 Reizdividierender Myokardinfarkt der Hinterwand
- I22.8 Reizdividierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen
- I22.9 Reizdividierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation
- OPS 8-837.0 Angioplastie (Ballon)
- 8-837.00 Eine Koronararterie
- 8-837.01 Mehrere Koronararterien
- OPS 8-837.1 Laser-Angioplastie
- 8-837.10 Eine Koronararterie
- 8-837.11 Mehrere Koronararterien
- OPS 8-837.2 Atherektomie
- 8-837.20 Eine Koronararterie
- 8-837.21 Mehrere Koronararterien
- OPS 8-837.5 Rotablation
- 8-837.50 Eine Koronararterie
- 8-837.51 Mehrere Koronararterien
- OPS 8-837.6 Selektive Thrombolyse
- 8-837.60 Eine Koronararterie
- 8-837.61 Mehrere Koronararterien
- OPS 8-837.k Einlegen eines nicht medikamentefreisetzenden Stents
- 8-837.k0 Ein Stent in eine Koronararterie
- 8-837.k3 2 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.k4 2 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.k5 3 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.k6 3 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.k7 4 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.k8 4 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.k9 5 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.ka 5 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.kb Mindestens 6 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.kc Mindestens 6 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.kx Sonstige
- OPS 8-837.m Einlegen eines medikamentefreisetzenden Stents
- 8-837.m0 Ein Stent in eine Koronararterie
- 8-837.m1 2 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.m2 2 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.m3 3 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.m4 3 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.m5 4 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.m6 4 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.m7 5 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.m8 5 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.m9 Mindestens 6 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.ma Mindestens 6 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.mx Sonstige
- 8-837.p Einlegen eines nicht medikamentefreisetzenden gecoverten Stents (Stent-Graft)
- 8-837.q Blade-Angioplastie (Scoring- oder Cutting-balloon)
- 8-837.w Einlegen eines beschichteten Stents
- 8-837.w0 Ein Stent in eine Koronararterie
- 8-837.w1 2 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.w2 2 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.w3 3 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.w4 3 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.w5 4 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.w6 4 Stents in mehrere Koronararterien

- 8-837.w7 5 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.w8 5 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.w9 Mindestens 6 Stents in eine Koronararterie
- 8-837.wa Mindestens 6 Stents in mehrere Koronararterien
- 8-837.wx Sonstige
- 8-837.x Sonstige
- 8-837.y nicht näher bezeichnet
- OPS 8-83d.0 Einlegen eines medikamentefreisetzenden bioresorbierbaren Stents
- 8-83d.00 Ein bioresorbierbarer Stent in eine Koronararterie
- 8-83d.01 2 bioresorbierbare Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.02 2 bioresorbierbare Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.03 3 bioresorbierbare Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.04 3 bioresorbierbare Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.05 4 bioresorbierbare Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.06 4 bioresorbierbare Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.07 5 bioresorbierbare Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.08 5 bioresorbierbare Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.09 Mindestens 6 bioresorbierbare Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.0a Mindestens 6 bioresorbierbare Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.0x Sonstige
- OPS 8-83d.1 Einlegen eines nicht medikamentefreisetzenden selbstexpandierenden Stents
- 8-83d.10 Ein selbstexpandierender Stent in eine Koronararterie
- 8-83d.11 2 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.12 2 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.13 3 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.14 3 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.15 4 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.16 4 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.17 5 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.18 5 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.19 Mindestens 6 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.1a Mindestens 6 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- OPS 8-83d.2 Einlegen eines medikamentefreisetzenden selbstexpandierenden Stents
- 8-83d.20 Ein selbstexpandierender Stent in eine Koronararterie
- 8-83d.21 2 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.22 2 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.23 3 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.24 3 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.25 4 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.26 4 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.27 5 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.28 5 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- 8-83d.29 Mindestens 6 selbstexpandierende Stents in eine Koronararterie
- 8-83d.2a Mindestens 6 selbstexpandierende Stents in mehrere Koronararterien
- OPS 5-361 Anlegen eines aortokoronaren Bypass
- 5-361.0 Bypass einfach
- 5-361.03 Bypass einfach: Mit autogenen Arterien
- 5-361.05 Bypass einfach: Mit Xenotransplantat
- 5-361.06 Bypass einfach: Mit Prothese
- 5-361.07 Bypass einfach: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-361.08 Bypass einfach: Mit autogenen Venen mit externem Stabilisierungsnetz
- 5-361.0x Bypass einfach: Sonstige
- 5-361.1 Bypass zweifach
- 5-361.13 Bypass zweifach: Mit autogenen Arterien
- 5-361.15 Bypass zweifach: Mit Xenotransplantat
- 5-361.16 Bypass zweifach: Mit Prothese
- 5-361.17 Bypass zweifach: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-361.18 Bypass zweifach: Mit autogenen Venen mit externem Stabilisierungsnetz
- 5-361.1x Bypass zweifach: Sonstige
- 5-361.2 Bypass dreifach
- 5-361.23 Bypass dreifach: Mit autogenen Arterien
- 5-361.25 Bypass dreifach: Mit Xenotransplantat

- 5-361.26 Bypass dreifach: Mit Prothese
- 5-361.27 Bypass dreifach: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-361.28 Bypass dreifach: Mit autogenen Venen mit externem Stabilisierungsnetz
- 5-361.2x Bypass dreifach: Sonstige
- 5-361.3 Bypass vierfach
- 5-361.33 Bypass vierfach: Mit autogenen Arterien
- 5-361.35 Bypass vierfach: Mit Xenotransplantat
- 5-361.36 Bypass vierfach: Mit Prothese
- 5-361.37 Bypass vierfach: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-361.38 Bypass vierfach: Mit autogenen Venen mit externem Stabilisierungsnetz
- 5-361.3x Bypass vierfach: Sonstige
- 5-361.4 Bypass fünffach
- 5-361.43 Bypass fünffach: Mit autogenen Arterien
- 5-361.45 Bypass fünffach: Mit Xenotransplantat
- 5-361.46 Bypass fünffach: Mit Prothese
- 5-361.47 Bypass fünffach: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-361.48 Bypass fünffach: Mit autogenen Venen mit externem Stabilisierungsnetz
- 5-361.4x Bypass fünffach: Sonstige
- 5-361.5 Bypass sechsfach oder mehr
- 5-361.53 Bypass sechsfach oder mehr: Mit autogenen Arterien
- 5-361.55 Bypass sechsfach oder mehr: Mit Xenotransplantat
- 5-361.56 Bypass sechsfach oder mehr: Mit Prothese
- 5-361.57 Bypass sechsfach oder mehr: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-361.58 Bypass sechsfach oder mehr: Mit autogenen Venen mit externem Stabilisierungsnetz
- 5-361.5x Bypass sechsfach oder mehr: Sonstige
- 5-361.y nicht näher bezeichnet
- OPS 5-362 Anlegen eines aortokoronaren Bypass durch minimalinvasive Technik
- 5-362.0 Bypass einfach, durch Sternotomie
- 5-362.03 Bypass einfach, durch Sternotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.05 Bypass einfach, durch Sternotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.06 Bypass einfach, durch Sternotomie: Mit Prothese
- 5-362.07 Bypass einfach, durch Sternotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.0x Bypass einfach, durch Sternotomie: Sonstige
- 5-362.1 Bypass einfach, durch Thorakotomie
- 5-362.13 Bypass einfach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.15 Bypass einfach, durch Thorakotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.16 Bypass einfach, durch Thorakotomie: Mit Prothese
- 5-362.17 Bypass einfach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.1x Bypass einfach, durch Thorakotomie: Sonstige
- 5-362.2 Bypass einfach, durch Endoskopie
- 5-362.23 Bypass einfach, durch Endoskopie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.25 Bypass einfach, durch Endoskopie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.26 Bypass einfach, durch Endoskopie: Mit Prothese
- 5-362.27 Bypass einfach, durch Endoskopie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.2x Bypass einfach, durch Endoskopie: Sonstige
- 5-362.3 Bypass zweifach, durch Sternotomie
- 5-362.33 Bypass zweifach, durch Sternotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.35 Bypass zweifach, durch Sternotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.36 Bypass zweifach, durch Sternotomie: Mit Prothese
- 5-362.37 Bypass zweifach, durch Sternotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.3x Bypass zweifach, durch Sternotomie: Sonstige
- 5-362.4 Bypass zweifach, durch Thorakotomie
- 5-362.43 Bypass zweifach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.45 Bypass zweifach, durch Thorakotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.46 Bypass zweifach, durch Thorakotomie: Mit Prothese
- 5-362.47 Bypass zweifach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz

- 5-362.4x Bypass zweifach, durch Thorakotomie: Sonstige
- 5-362.5 Bypass zweifach, durch Endoskopie
- 5-362.53 Bypass zweifach, durch Endoskopie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.55 Bypass zweifach, durch Endoskopie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.56 Bypass zweifach, durch Endoskopie: Mit Prothese
- 5-362.57 Bypass zweifach, durch Endoskopie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.5x Bypass zweifach, durch Endoskopie: Sonstige
- 5-362.6 Bypass dreifach, durch Sternotomie
- 5-362.63 Bypass dreifach, durch Sternotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.65 Bypass dreifach, durch Sternotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.66 Bypass dreifach, durch Sternotomie: Mit Prothese
- 5-362.67 Bypass dreifach, durch Sternotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.6x Bypass dreifach, durch Sternotomie: Sonstige
- 5-362.7 Bypass dreifach, durch Thorakotomie
- 5-362.73 Bypass dreifach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.75 Bypass dreifach, durch Thorakotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.76 Bypass dreifach, durch Thorakotomie: Mit Prothese
- 5-362.77 Bypass dreifach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.7x Bypass dreifach, durch Thorakotomie: Sonstige
- 5-362.8 Bypass dreifach, durch Endoskopie
- 5-362.83 Bypass dreifach, durch Endoskopie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.85 Bypass dreifach, durch Endoskopie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.86 Bypass dreifach, durch Endoskopie: Mit Prothese
- 5-362.87 Bypass dreifach, durch Endoskopie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.8x Bypass dreifach, durch Endoskopie: Sonstige
- 5-362.9 Bypass vierfach, durch Sternotomie
- 5-362.93 Bypass vierfach, durch Sternotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.95 Bypass vierfach, durch Sternotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.96 Bypass vierfach, durch Sternotomie: Mit Prothese
- 5-362.97 Bypass vierfach, durch Sternotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.9x Bypass vierfach, durch Sternotomie: Sonstige
- 5-362.a Bypass vierfach, durch Thorakotomie
- 5-362.a3 Bypass vierfach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.a5 Bypass vierfach, durch Thorakotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.a6 Bypass vierfach, durch Thorakotomie: Mit Prothese
- 5-362.a7 Bypass vierfach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.ax Bypass vierfach, durch Thorakotomie: Sonstige
- 5-362.b Bypass vierfach, durch Endoskopie
- 5-362.b3 Bypass vierfach, durch Endoskopie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.b5 Bypass vierfach, durch Endoskopie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.b6 Bypass vierfach, durch Endoskopie: Mit Prothese
- 5-362.b7 Bypass vierfach, durch Endoskopie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.bx Bypass vierfach, durch Endoskopie: Sonstige
- 5-362.c Bypass fünffach, durch Sternotomie
- 5-362.c3 Bypass fünffach, durch Sternotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.c5 Bypass fünffach, durch Sternotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.c6 Bypass fünffach, durch Sternotomie: Mit Prothese
- 5-362.c7 Bypass fünffach, durch Sternotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
- 5-362.cx Bypass fünffach, durch Sternotomie: Sonstige
- 5-362.d Bypass fünffach, durch Thorakotomie
- 5-362.d3 Bypass fünffach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Arterien
- 5-362.d5 Bypass fünffach, durch Thorakotomie: Mit Xenotransplantat
- 5-362.d6 Bypass fünffach, durch Thorakotomie: Mit Prothese

- 5-362.d7 Bypass fünffach, durch Thorakotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
 - 5-362.dx Bypass fünffach, durch Thorakotomie: Sonstige
 - 5-362.e Bypass fünffach, durch Endoskopie
 - 5-362.e3 Bypass fünffach, durch Endoskopie: Mit autogenen Arterien
 - 5-362.e5 Bypass fünffach, durch Endoskopie: Mit Xenotransplantat
 - 5-362.e6 Bypass fünffach, durch Endoskopie: Mit Prothese
 - 5-362.e7 Bypass fünffach, durch Endoskopie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
 - 5-362.ex Bypass fünffach, durch Endoskopie: Sonstige
 - 5-362.f Bypass sechsfach oder mehr, durch Sternotomie
 - 5-362.f3 Bypass sechsfach oder mehr, durch Sternotomie: Mit autogenen Arterien
 - 5-362.f5 Bypass sechsfach oder mehr, durch Sternotomie: Mit Xenotransplantat
 - 5-362.f6 Bypass sechsfach oder mehr, durch Sternotomie: Mit Prothese
 - 5-362.f7 Bypass sechsfach oder mehr, durch Sternotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
 - 5-362.fx Bypass sechsfach oder mehr, durch Sternotomie: Sonstige
 - 5-362.g Bypass sechsfach oder mehr, durch Thorakotomie
 - 5-362.g3 Bypass sechsfach oder mehr, durch Thorakotomie: Mit autogenen Arterien
 - 5-362.g5 Bypass sechsfach oder mehr, durch Thorakotomie: Mit Xenotransplantat
 - 5-362.g6 Bypass sechsfach oder mehr, durch Thorakotomie: Mit Prothese
 - 5-362.g7 Bypass sechsfach oder mehr, durch Thorakotomie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
 - 5-362.gx Bypass sechsfach oder mehr, durch Thorakotomie: Sonstige
 - 5-362.h Bypass sechsfach oder mehr, durch Endoskopie
 - 5-362.h3 Bypass sechsfach oder mehr, durch Endoskopie: Mit autogenen Arterien
 - 5-362.h5 Bypass sechsfach oder mehr, durch Endoskopie: Mit Xenotransplantat
 - 5-362.h6 Bypass sechsfach oder mehr, durch Endoskopie: Mit Prothese
 - 5-362.h7 Bypass sechsfach oder mehr, durch Endoskopie: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
 - 5-362.hx Bypass sechsfach oder mehr, durch Endoskopie: Sonstige
 - 5-362.x Sonstige
 - 5-362.x3 Sonstige: Mit autogenen Arterien
 - 5-362.x5 Sonstige: Mit Xenotransplantat
 - 5-362.x6 Sonstige: Mit Prothese
 - 5-362.x7 Sonstige: Mit autogenen Venen ohne externes Stabilisierungsnetz
 - 5-362.xx Sonstige: Sonstige
 - 5-362.y nicht näher bezeichnet
 - OPS 5-363.0 Koronararterienpatch
 - OPS 5-363.1 Koronararterienbypass-Revision
 - OPS 5-363.2 Koronararterienbypass-Neuanlage
 - OPS 5-363.4 Revaskularisation mit freiem A. mamma interna-Transplantat (IMA-Transplantat)
- (9) Cardiac valve surgery or percutaneous cardiac valvular intervention such as transcatheter aortic valve replacement or transcatheter mitral valve repair performed within 3 months prior to enrolment.
- OPS 5-350 Valvulotomie
 - 5-350.0 Aortenklappe, geschlossen
 - 5-350.1 Aortenklappe, offen
 - 5-350.2 Mitralklappe, geschlossen
 - 5-350.3 Mitralklappe, offen
 - 5-350.4 Pulmonalklappe, geschlossen
 - 5-350.5 Pulmonalklappe, offen
 - 5-350.6 Trikuspidalklappe, geschlossen
 - 5-350.7 Trikuspidalklappe, offen
 - 5-350.x Sonstige
 - 5-350.y nicht näher bezeichnet
 - OPS 5-351 Ersatz von Herzklappen durch Prothese
 - 5-351.0 Aortenklappe
 - 5-351.01 Aortenklappe: Durch Allotransplantat
 - 5-351.02 Aortenklappe: Durch Xenotransplantat (Bioprothese)
 - 5-351.03 Aortenklappe: Durch Xenotransplantat, stentless
 - 5-351.04 Aortenklappe: Durch Kunstprothese
 - 5-351.05 Aortenklappe: Durch selbstexpandierendes Xenotransplantat, nahtfrei

- 5-351.06 Aortenklappe: Durch ballonexpandierendes Xenotransplantat mit Fixierungsnähten
- 5-351.07 Aortenklappe: Durch dezellularisiertes Allotransplantat ("mitwachsende Herzklappe")
- 5-351.0x Aortenklappe: Sonstige
- 5-351.1 Mitralklappe, offen chirurgisch
- 5-351.11 Mitralklappe, offen chirurgisch: Durch Allotransplantat
- 5-351.12 Mitralklappe, offen chirurgisch: Durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-351.13 Mitralklappe, offen chirurgisch: Durch Xenotransplantat, stentless
- 5-351.14 Mitralklappe, offen chirurgisch: Durch Kunstprothese
- 5-351.1x Mitralklappe, offen chirurgisch: Sonstige
- 5-351.2 Mitralklappe, thorakoskopisch
- 5-351.21 Mitralklappe, thorakoskopisch: Durch Allotransplantat
- 5-351.22 Mitralklappe, thorakoskopisch: Durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-351.23 Mitralklappe, thorakoskopisch: Durch Xenotransplantat, stentless
- 5-351.24 Mitralklappe, thorakoskopisch: Durch Kunstprothese
- 5-351.2x Mitralklappe, thorakoskopisch: Sonstige
- 5-351.3 Pulmonalklappe
- 5-351.31 Pulmonalklappe: Durch Allotransplantat
- 5-351.32 Pulmonalklappe: Durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-351.33 Pulmonalklappe: Durch Xenotransplantat, stentless
- 5-351.34 Pulmonalklappe: Durch Kunstprothese
- 5-351.37 Pulmonalklappe: Durch dezellularisiertes Allotransplantat ("mitwachsende Herzklappe")
- 5-351.3x Pulmonalklappe: Sonstige
- 5-351.4 Trikuspidalklappe
- 5-351.41 Trikuspidalklappe: Durch Allotransplantat
- 5-351.42 Trikuspidalklappe: Durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-351.43 Trikuspidalklappe: Durch Xenotransplantat, stentless
- 5-351.44 Trikuspidalklappe: Durch Kunstprothese
- 5-351.4x Trikuspidalklappe: Sonstige
- 5-351.x Sonstige
- 5-351.x1 Sonstige: Durch Allotransplantat
- 5-351.x2 Sonstige: Durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-351.x3 Sonstige: Durch Xenotransplantat, stentless
- 5-351.x4 Sonstige: Durch Kunstprothese
- 5-351.xx Sonstige: Sonstige
- 5-351.y nicht näher bezeichnet
- OPS 5-352 Wechsel von Herzklappenprothesen
- 5-352.0 Aortenklappe
- 5-352.00 Aortenklappe: Xenotransplantat durch Kunstprothese
- 5-352.01 Aortenklappe: Kunstprothese durch Xenotransplantat
- 5-352.02 Aortenklappe: Kunstprothese durch Kunstprothese
- 5-352.03 Aortenklappe: Xenotransplantat durch Xenotransplantat
- 5-352.04 Aortenklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch klappentragende Gefäßprothese, mechanisch
- 5-352.05 Aortenklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch klappentragende Gefäßprothese, biologisch
- 5-352.06 Aortenklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch selbstexpandierendes Xenotransplantat, nahtfrei
- 5-352.07 Aortenklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch ballonexpandierendes Xenotransplantat mit Fixierungsnähten
- 5-352.08 Aortenklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch dezellularisiertes Allotransplantat ("mitwachsende Herzklappe")
- 5-352.0x Aortenklappe: Sonstige
- 5-352.1 Mitralklappe
- 5-352.10 Mitralklappe: Xenotransplantat durch Kunstprothese
- 5-352.11 Mitralklappe: Kunstprothese durch Xenotransplantat
- 5-352.12 Mitralklappe: Kunstprothese durch Kunstprothese
- 5-352.13 Mitralklappe: Xenotransplantat durch Xenotransplantat
- 5-352.1x Mitralklappe: Sonstige
- 5-352.2 Pulmonalklappe
- 5-352.20 Pulmonalklappe: Xenotransplantat durch Kunstprothese
- 5-352.21 Pulmonalklappe: Kunstprothese durch Xenotransplantat

- 5-352.22 Pulmonalklappe: Kunstprothese durch Kunstprothese
- 5-352.23 Pulmonalklappe: Xenotransplantat durch Xenotransplantat
- 5-352.24 Pulmonalklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch klappentragende Gefäßprothese, mechanisch
- 5-352.25 Pulmonalklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch klappentragende Gefäßprothese, biologisch
- 5-352.28 Pulmonalklappe: Xenotransplantat/Kunstprothese durch dezellularisiertes Allotransplantat ("mitwachsende Herzklappe")
- 5-352.2x Pulmonalklappe: Sonstige
- 5-352.3 Trikuspidalklappe
- 5-352.30 Trikuspidalklappe: Xenotransplantat durch Kunstprothese
- 5-352.31 Trikuspidalklappe: Kunstprothese durch Xenotransplantat
- 5-352.32 Trikuspidalklappe: Kunstprothese durch Kunstprothese
- 5-352.33 Trikuspidalklappe: Xenotransplantat durch Xenotransplantat
- 5-352.3x Trikuspidalklappe: Sonstige
- 5-352.y nicht näher bezeichnet
- OPS 5-353 Valvuloplastik
- 5-353.0 Aortenklappe, Raffung
- 5-353.1 Mitralklappe, Anuloplastik
- 5-353.2 Mitralklappe, Segelrekonstruktion
- 5-353.3 Pulmonalklappe, Anuloplastik
- 5-353.4 Trikuspidalklappe, Anuloplastik
- 5-353.5 Trikuspidalklappe, Segelrekonstruktion
- 5-353.6 Aortenklappe, Anuloplastik mit Implantat
- 5-353.7 Aortenklappe, Taschenrekonstruktion
- OPS 5-354 Andere Operationen an Herzklappen
- 5-354.0 Aortenklappe
- 5-354.1 Mitralklappe
- 5-354.2 Pulmonalklappe
- 5-354.3 Trikuspidalklappe
- OPS 5-358 Operationen bei kongenitalen Klappenanomalien des Herzens
- 5-358.0 Aortenklappe
- 5-358.00 Aortenklappe : Klappenrekonstruktion
- 5-358.01 Aortenklappe : Klappenersatz durch Allotransplantat
- 5-358.02 Aortenklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-358.03 Aortenklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat, stentless
- 5-358.04 Aortenklappe: Klappenersatz durch Kunstprothese
- 5-358.05 Aortenklappe: Klappenersatz durch klappentragendes Conduit
- 5-358.06 Aortenklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat (Ross-Operation)
- 5-358.07 Aortenklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat mit Erweiterungsplastik des linksventrikulären Ausflusstraktes (Ross-Konno-Operation)
- 5-358.08 Aortenklappe: Valvulotomie, offen chirurgisch
- 5-358.09 Aortenklappe: Klappenersatz durch dezellularisiertes Allotransplantat ("mitwachsende Herzklappe")
- 5-358.0x Aortenklappe: Sonstige
- 5-358.1 Mitralklappe
- 5-358.10 Mitralklappe: Klappenrekonstruktion
- 5-358.11 Mitralklappe: Klappenersatz durch Allotransplantat
- 5-358.12 Mitralklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-358.13 Mitralklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat, stentless
- 5-358.14 Mitralklappe: Klappenersatz durch Kunstprothese
- 5-358.15 Mitralklappe: Klappenersatz durch klappentragendes Conduit
- 5-358.16 Mitralklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat (Ross-Operation)
- 5-358.17 Mitralklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat mit Erweiterungsplastik des linksventrikulären Ausflusstraktes (Ross-Konno-Operation)
- 5-358.18 Mitralklappe: Valvulotomie, offen chirurgisch
- 5-358.1x Mitralklappe: Sonstige
- 5-358.2 Pulmonalklappe

- 5-358.20 Pulmonalklappe: Klappenrekonstruktion
- 5-358.21 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch Allotransplantat
- 5-358.22 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-358.23 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat, stentless
- 5-358.24 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch Kunstprothese
- 5-358.25 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch klappentragendes Conduit
- 5-358.26 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat (Ross-Operation)
- 5-358.27 Pulmonalklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat mit Erweiterungsplastik des linksventrikulären Ausflusstraktes (Ross-Konno-Operation)
- 5-358.28 Pulmonalklappe: Valvulotomie, offen chirurgisch
- 5-358.29 Pulmonalklappe : Klappenersatz durch dezellularisiertes Allotransplantat ("mitwach sende Herzklappe")
- 5-358.2x Pulmonalklappe: Sonstige
- 5-358.3 Trikuspidalklappe
- 5-358.30 Trikuspidalklappe: Klappenrekonstruktion
- 5-358.31 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch Allotransplantat
- 5-358.32 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-358.33 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat, stentless
- 5-358.34 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch Kunstprothese
- 5-358.35 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch klappentragendes Conduit
- 5-358.36 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xeno-
transplantat (Ross-Operation)
- 5-358.37 Trikuspidalklappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xeno-
transplantat mit Erweiterungsplastik des linksventrikulären Ausflusstraktes (Ross-
Konno-Operation)
- 5-358.38 Trikuspidalklappe: Valvulotomie, offen chirurgisch
- 5-358.3x Trikuspidalklappe: Sonstige
- 5-358.4 AV-Klappe
- 5-358.40 AV-Klappe : Klappenrekonstruktion
- 5-358.41 AV-Klappe: Klappenersatz durch Allotransplantat
- 5-358.42 AV-Klappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat (Bioprothese)
- 5-358.43 AV-Klappe: Klappenersatz durch Xenotransplantat, stentless
- 5-358.44 AV-Klappe: Klappenersatz durch Kunstprothese
- 5-358.45 AV-Klappe: Klappenersatz durch klappentragendes Conduit
- 5-358.46 AV-Klappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat (Ross-Operation)
- 5-358.47 AV-Klappe: Klappenersatz durch Autotransplantat und Allotransplantat/Xenotransplantat mit Erweiterungsplastik des linksventrikulären Ausflusstraktes (Ross-Konno-Operation)
- 5-358.48 AV-Klappe: Valvulotomie, offen chirurgisch
- 5-358.4x AV-Klappe: Sonstige
- OPS 5-35a Minimalinvasive Operationen an Herzklappen
- 5-35a.0 Implantation eines Aortenklappenersatzes
- 5-35a.01 Transapikal, ohne Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlussystems
- 5-35a.02 Transapikal, mit Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlussystems
- 5-35a.03 Endovaskulär, mit primär ballonexpandierbarem Implantat
- 5-35a.04 Endovaskulär, mit primär selbstexpandierendem Implantat
- 5-35a.1 Endovaskuläre Implantation eines Pulmonalklappenersatzes
- 5-35a.3 Implantation eines Mitralklappenersatzes
- 5-35a.30 Endovaskulär
- 5-35a.31 Transapikal, ohne Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlussystems
- 5-35a.32 Transapikal, mit Verwendung eines perkutanen apikalen Zugangs- und Verschlussystems
- 5-35a.4 Mitralklappenrekonstruktion
- 5-35a.40 Mitralklappensegelplastik, transarteriell
- 5-35a.41 Mitralklappensegelplastik, transvenös
- 5-35a.42 Mitralklappensegelplastik, transapikal

- 5-35a.43 Mitralklappenanuloplastik, transarteriell
- 5-35a.44 Mitralklappenanuloplastik, transvenös
- 5-35a.45 Mitralklappenanuloplastik, über den Koronarsinus
- 5-35a.4x Sonstige
- 5-35a.5 Endovaskuläre Trikuspidalklappenrekonstruktion
- 5-35a.6 Anzahl der Clips bei einer transvenösen Mitralklappensegelplastik
- 5-35a.60 1 Clip
- 5-35a.61 2 Clips
- 5-35a.62 3 Clips
- 5-35a.63 4 Clips
- 5-35a.64 5 oder mehr Clips
- 5-35a.x Sonstige
- 5-35a.y nicht näher bezeichnet
- OPS 8-837.a Ballonvalvuloplastie (Ballonvalvulotomie)
- 8-837.a0 Aortenklappe
- 8-837.a1 Mitralklappe
- 8-837.a2 Pulmonalklappe
- 8-837.a3 Trikuspidalklappe
- 8-837.a4 Künstliche Herzklappe
- 8-837.ax Sonstige

(10) On the waiting list for heart transplant.

- OPS
- 1-920.21
- 1-920.23
- 1-920.31
- 1-920.33
- 8-97c.01
- 8-97c.03
- 8-97c.11
- 8-97c.13
- 8-97c.21
- 8-97c.23
- 8-97c.31
- 8-97c.33
- 8-97c.41
- 8-97c.43
- 8-97c.51
- 8-97c.53
- ICD
- U55.1- Erfolgte Registrierung zur Herztransplantation
- U55.10 Ohne Dringlichkeitsstufe U [Urgency] oder HU [High Urgency]
- U55.11 Mit Dringlichkeitsstufe U [Urgency]
- U55.12 Mit Dringlichkeitsstufe HU [High Urgency]
- U55.3- Erfolgte Registrierung zur Herz-Lungen-Transplantation
- U55.30 Ohne Dringlichkeitsstufe U [Urgency] oder HU [High Urgency]
- U55.31 Mit Dringlichkeitsstufe U [Urgency]
- U55.32 Mit Dringlichkeitsstufe HU [High Urgency]

(11) Severe chronic renal disease (GFR<15 ml/min and/or the need for dialysis)

N18.5 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5

Matching-Kriterien Beobachtungsstudie

- (1) Alter
- (2) Geschlecht
- (3) Ätiologie der Herzinsuffizienz mit Unterscheidung zwischen a) ischämisch, b) nicht-ischämisch. Dazu folgende Definitionen:
 - Ischämisch:
 - ICD I20.- bis I25.-
- (4) NYHA-Klasse.
 - NYHA-Klasse II: ICD Code I50.12
 - NYHA-Klasse III: ICD Code I50.13
 - NYHA-Klasse IV: ICD Code I50.14
- (5) Anzahl der Krankenhausaufenthalte innerhalb des letzten Jahres: 0, 1, 2, > 2
- (6) Jahr der Implantation
- (7) Diabetes. Da gibt es folgende ICD Codes:
 - E11.-
 - E10.-
- (8) Niereninsuffizienz.
 - N18.3 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
 - N18.4 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
- (9) Vorhofflimmern
 - ICD I48.-

Tabellen und Abbildungen: Überlebensanalyse mit Daten aus dem wissenschaftlichen Datawarehouse der BARMER 2014 bis 2021

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika von Patienten bei der Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (vor Entropy Balancing)

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika von Patienten bei der Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (nach Entropy Balancing)

Tabelle 3: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D unadjustiert

Tabelle 4: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D für Alter adjustiert

Tabelle 5: Altersverteilung für Patienten ≤ 65 Jahre

Tabelle 6: Altersverteilung für Patienten > 65 und ≤ 75 Jahre

Tabelle 7: Altersverteilung für Patienten > 75 Jahre

Tabelle 8: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten ≤ 65 Jahre, unadjustiert

Tabelle 9: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten > 65 und ≤ 75 Jahre, unadjustiert

Tabelle 10: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten > 75 Jahre, unadjustiert

Tabelle 11: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten > 75 Jahre, für Alter adjustiert

Tabelle 12: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Interaktion Gerät und Alter

Tabelle 13: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, adjustiert (Entropy Balancing)

Tabelle 14: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, adjustiert (Propensity Score Matching)

Tabelle 15: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, adjustiert (Entropy Balancing zusätzlich mit Patienten mit unklarer NYHA-Klasse)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D

Abbildung 2: Altersbereinigte kumulative Mortalität auf der Grundlage des Cox-Proportional-Hazard-Modells (fixiert auf ein mittleres Alter) CRT-P vs. CRT-D

Abbildung 3: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D für Patienten ≤ 65 Jahre

Abbildung 4: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D für Patienten > 65 und ≤ 75 Jahre

Abbildung 5: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D für Patienten > 75 Jahre

Abbildung 6: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D (Entropy Balancing)

Abbildung 7: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D (Propensity Score Matching)

Abbildung 8: Propensity Score Verteilung

Abbildung 9: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D (Entropy Balancing zusätzlich mit Patienten mit unklarer NYHA-Klasse)

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika von Patienten bei der Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (vor Entropy Balancing)

| Variable | Gesamt (N = 4.851) | CRT-D (n = 3.514) | CRT-P (n = 1.337) | SMD ¹ |
|---|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Alter, MW ² (SD ³) | 71,72 (9,98) | 69,76 (9,71) | 76,89 (8,75) | 0,772 |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| weiblich | 1.866 (38,5) | 1.205 (34,3) | 661 (49,4) | 0,311 |
| männlich | 2.985 (61,5) | 2.309 (65,7) | 676 (50,6) | |
| Ätiologie Herzinsuffizienz, n (%) | | | | |
| Ischämisch | 3.658 (75,4) | 2.669 (76,0) | 989 (74,0) | 0,046 |
| Nicht-ischämisch | 1.193 (24,6) | 845 (24,0) | 348 (26,0) | |
| CRT-Implantation Jahr, n (%) | | | | |
| 2014 | 604 (12,5) | 496 (14,1) | 108 (8,1) | 0,391 |
| 2015 | 572 (11,8) | 466 (13,3) | 106 (7,9) | |
| 2016 | 561 (11,6) | 439 (12,5) | 122 (9,1) | |
| 2017 | 632 (13,0) | 482 (13,7) | 150 (11,2) | |
| 2018 | 622 (12,8) | 445 (12,7) | 177 (13,2) | |
| 2019 | 629 (13,0) | 425 (12,1) | 204 (15,3) | |
| 2020 | 603 (12,4) | 377 (10,7) | 226 (16,9) | |
| 2021 | 628 (12,9) | 384 (10,9) | 244 (18,2) | |
| NYHA-Klasse, n (%) | | | | |
| II | 782 (16,1) | 571 (16,2) | 211 (15,8) | 0,022 |
| III | 3.043 (62,7) | 2.194 (62,4) | 849 (63,5) | |
| Ambulant IV | 1.026 (21,2) | 749 (21,3) | 277 (20,7) | |
| Diabetes, n (%) | | | | |
| Nein | 3.103 (64,0) | 2.205 (62,7) | 898 (67,2) | 0,093 |
| Ja | 1.748 (36,0) | 1.309 (37,3) | 439 (32,8) | |
| Niereninsuffizienz, n (%) | | | | |
| Nein | 3.165 (65,2) | 2.393 (68,1) | 772 (57,7) | 0,221 |
| Stufe III | 1.435 (29,6) | 965 (27,5) | 470 (35,2) | |
| Stufe IV | 251 (5,2) | 1.56 (4,4) | 95 (7,1) | |
| Vorhofflimmern, n (%) | | | | |
| Nein | 2.590 (53,4) | 2.052 (58,4) | 538 (40,2) | 0,369 |
| Ja | 2.261 (46,6) | 1.462 (41,6) | 799 (59,8) | |
| Anzahl der Hospitalisierungen vor CRT-Implantation, n (%) | | | | |
| 0 | 237 (4,9) | 169 (4,8) | 68 (5,1) | 0,135 |
| 1 | 1.547 (31,9) | 1.110 (31,6) | 437 (32,7) | |
| 2 | 1.453 (30,0) | 1.109 (31,6) | 344 (25,7) | |
| >2 | 1.614 (33,3) | 1.126 (32,0) | 488 (36,5) | |

| Variable | Gesamt (N = 4.851) | CRT-D (n = 3.514) | CRT-P (n = 1.337) | SMD ¹ |
|--|-----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Elixhauser-Komorbiditätsgruppen | | | | |
| <i>Valvular Disease, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 2.163 (44,6) | 1.614 (45,9) | 549 (41,1) | 0,098 |
| Ja | 2.688 (55,4) | 1.900 (54,1) | 788 (58,9) | |
| <i>Pulmonary Circulation Disorders, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 3.574 (73,7) | 2.638 (75,1) | 936 (70,0) | 0,114 |
| Ja | 1.277 (26,3) | 876 (24,9) | 401 (30,0) | |
| <i>Peripheral Vascular Disorders, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 3.419 (70,5) | 2.470 (70,3) | 949 (71,0) | 0,015 |
| Ja | 1.432 (29,5) | 1.044 (29,7) | 88 (29,0) | |
| <i>Hypertension, Uncomplicated, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 2.602 (53,6) | 1.827 (52,0) | 775 (58,0) | 0,120 |
| Ja | 2.249 (46,4) | 1.687 (48,0) | 562 (42,0) | |
| <i>Hypertension, Complicated, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 2.621 (54,0) | 1.970 (56,1) | 651 (48,7) | 0,148 |
| Ja | 2.230 (46,0) | 1.544 (43,9) | 686 (51,3) | |
| <i>Paralysis, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.474 (92,2) | 3.238 (92,1) | 1.236 (92,4) | 0,011 |
| Ja | 3.77 (7,8) | 276 (7,9) | 101 (7,6) | |
| <i>Other Neurological Disorders, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.363 (89,9) | 3.155 (89,8) | 1.208 (90,4) | 0,019 |
| Ja | 488 (10,1) | 359 (10,2) | 129 (9,6) | |
| <i>Chronic Pulmonary Disease, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 3.605 (74,3) | 2.584 (73,5) | 1.021 (76,4) | 0,065 |
| Ja | 1.246 (25,7) | 930 (26,5) | 316 (23,6) | |
| <i>Hypothyroidism, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 3.612 (74,5) | 2.654 (75,5) | 958 (71,7) | 0,088 |
| Ja | 1.239 (25,5) | 860 (24,5) | 379 (28,3) | |
| <i>Liver Disease, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.401 (90,7) | 3.160 (89,9) | 1.241 (92,8) | 0,103 |
| Ja | 450 (9,3) | 354 (10,1) | 96 (7,2) | |
| <i>Peptic Ulcer Disease, Excluding Bleeding, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.804 (99,0) | 3.479 (99,0) | 1.325 (99,1) | 0,010 |
| Ja | 47 (1,0) | 35 (1,0) | 12 (0,9) | |
| <i>AIDS/HIV, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.849 (100,0) | 3.512 (99,9) | 1.337 (100,0) | 0,034 |
| Ja | 2 (0,0) | 2 (0,1) | 0 (0,0) | |

| Variable | Gesamt (N = 4.851) | CRT-D (n = 3.514) | CRT-P (n = 1.337) | SMD¹ |
|--|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| <i>Lymphoma, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.780 (98,5) | 3.461 (98,5) | 1.319 (98,7) | 0,014 |
| Ja | 71 (1,5) | 53 (1,5) | 18 (1,3) | |
| <i>Metastatic cancer, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.660 (96,1) | 3.386 (96,4) | 1.274 (95,3) | 0,053 |
| Ja | 191 (3,9) | 128 (3,6) | 63 (4,7) | |
| <i>Solid Tumour, Without Metastasis, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.476 (92,3) | 3.253 (92,6) | 1.223 (91,5) | 0,041 |
| Ja | 375 (7,7) | 261 (7,4) | 114 (8,5) | |
| <i>Rheumatoid Arthritis/Collaged Vascular Disease, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.672 (96,3) | 3.397 (96,7) | 1.275 (95,4) | 0,067 |
| Ja | 179 (3,7) | 117 (3,3) | 62 (4,6) | |
| <i>Coagulopathy, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 3.845 (79,3) | 2.768 (78,8) | 1.077 (80,6) | 0,044 |
| Ja | 1.006 (20,7) | 746 (21,2) | 260 (19,4) | |
| <i>Obesity, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 3.657 (75,4) | 2.603 (74,1) | 1.054 (78,8) | 0,112 |
| Ja | 1.194 (24,6) | 911 (25,9) | 283 (21,2) | |
| <i>Weight Loss, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.366 (90,0) | 3.178 (90,4) | 1.188 (88,9) | 0,052 |
| Ja | 485 (10,0) | 336 (9,6) | 149 (11,1) | |
| <i>Fluid And Electrolyte Disorders, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 2.239 (46,2) | 1.650 (47,0) | 589 (44,1) | 0,058 |
| Ja | 2.612 (53,8) | 1.864 (53,0) | 748 (55,9) | |
| <i>Blood Loss Anaemia, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.709 (97,1) | 3.413 (97,1) | 1.296 (96,9) | 0,011 |
| Ja | 142 (2,9) | 101 (2,9) | 41 (3,1) | |
| <i>Deficiency Anaemia, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.267 (88,0) | 3.100 (88,2) | 1.167 (87,3) | 0,028 |
| Ja | 584 (12,0) | 414 (11,8) | 170 (12,7) | |
| <i>Alcohol Abuse, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.683 (96,5) | 3.373 (96,0) | 1.310 (98,0) | 0,117 |
| Ja | 168 (3,5) | 141 (4,0) | 27 (2,0) | |
| <i>Drug Abuse, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.798 (98,9) | 3.473 (98,8) | 1.325 (99,1) | 0,027 |
| Ja | 53 (1,1) | 41 (1,2) | 12 (0,9) | |

| Variable | Gesamt (N = 4.851) | CRT-D (n = 3.514) | CRT-P (n = 1.337) | SMD¹ |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| <i>Psychoses, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.819 (99,3) | 3.486 (99,2) | 1.333 (99,7) | 0,067 |
| Ja | 32 (0,7) | 28 (0,8) | 4 (0,3) | |
| <i>Depression, n (%)</i> | | | | |
| Nein | 4.258 (87,8) | 3.090 (87,9) | 1.168 (87,4) | 0,017 |
| Ja | 593 (12,2) | 424 (12,1) | 169 (12,6) | |

¹SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; ²MW = Mittelwert; ³SD = Standardabweichung

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika von Patienten bei der Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (nach Entropy Balancing)

| Variable | CRT-D | CRT-P | SMD¹ |
|--|--------------|--------------|------------------------|
| <i>Alter, MW² (SD³)</i> | 76,89 (8,75) | 76,89 (8,75) | 0 |
| <i>Geschlecht, (%)</i> | | | |
| weiblich | 49,4 | 49,4 | 0 |
| männlich | 50,6 | 50,6 | |
| <i>Ätiologie Herzinsuffizienz, (%)</i> | | | |
| Ischämisch | 74,0 | 74,0 | 0 |
| Nicht-ischämisch | 26,0 | 26,0 | |
| <i>CRT-Implantation Jahr, (%)</i> | | | |
| 2014 | 8,1 | 8,1 | 0 |
| 2015 | 7,9 | 7,9 | |
| 2016 | 9,1 | 9,1 | |
| 2017 | 11,2 | 11,2 | |
| 2018 | 13,2 | 13,2 | |
| 2019 | 15,3 | 15,3 | |
| 2020 | 16,9 | 16,9 | |
| 2021 | 18,2 | 18,2 | |
| <i>NYHA-Klasse, (%)</i> | | | |
| II | 15,8 | 15,8 | 0 |
| III | 63,5 | 63,5 | |
| Ambulant IV | 20,7 | 20,7 | |
| <i>Diabetes, (%)</i> | | | |
| Nein | 67,2 | 67,2 | 0 |
| Ja | 32,8 | 32,8 | |
| <i>Niereninsuffizienz, (%)</i> | | | |
| Nein | 57,7 | 57,7 | 0 |
| Stufe III | 35,2 | 35,2 | |
| Stufe IV | 7,1 | 7,1 | |
| <i>Vorhofflimmern, (%)</i> | | | |
| Nein | 40,2 | 40,2 | 0 |
| Ja | 59,8 | 59,8 | |
| <i>Anzahl der Hospitalisierungen vor CRT-Implantation, (%)</i> | | | |
| 0 | 5,1 | 5,1 | 0 |
| 1 | 32,7 | 32,7 | |
| 2 | 25,7 | 25,7 | |
| >2 | 36,5 | 36,5 | |

| Variable | CRT-D | CRT-P | SMD¹ |
|--|--------------|--------------|------------------------|
| Elixhauser-Komorbiditätsgruppen | | | |
| <i>Valvular Disease, (%)</i> | | | |
| Nein | 41,1 | 41,1 | 0 |
| Ja | 58,9 | 58,9 | |
| <i>Pulmonary Circulation Disorders, (%)</i> | | | |
| Nein | 70,0 | 70,0 | 0 |
| Ja | 30,0 | 30,0 | |
| <i>Peripheral Vascular Disorders, (%)</i> | | | |
| Nein | 71,0 | 71,0 | 0 |
| Ja | 29,0 | 29,0 | |
| <i>Hypertension, Uncomplicated, (%)</i> | | | |
| Nein | 58,0 | 58,0 | 0 |
| Ja | 42,0 | 42,0 | |
| <i>Hypertension, Complicated, (%)</i> | | | |
| Nein | 48,7 | 48,7 | 0 |
| Ja | 51,3 | 51,3 | |
| <i>Paralysis, (%)</i> | | | |
| Nein | 92,4 | 92,4 | 0 |
| Ja | 7,6 | 7,6 | |
| <i>Other Neurological Disorders, (%)</i> | | | |
| Nein | 90,4 | 90,4 | 0 |
| Ja | 9,6 | 9,6 | |
| <i>Chronic Pulmonary Disease, (%)</i> | | | |
| Nein | 76,4 | 76,4 | 0 |
| Ja | 23,6 | 23,6 | |
| <i>Hypothyroidism, (%)</i> | | | |
| Nein | 71,7 | 71,7 | 0 |
| Ja | 28,3 | 28,3 | |
| <i>Liver Disease, (%)</i> | | | |
| Nein | 92,8 | 92,8 | 0 |
| Ja | 7,2 | 7,2 | |
| <i>Peptic Ulcer Disease, Excluding Bleeding, (%)</i> | | | |
| Nein | 99,1 | 99,1 | 0 |
| Ja | 0,9 | 0,9 | |
| <i>AIDS/HIV, (%)</i> | | | |
| Nein | 100,0 | 100,0 | 0 |
| Ja | 0,0 | 0,0 | |
| <i>Lymphoma, (%)</i> | | | |
| Nein | 98,7 | 98,7 | 0 |
| Ja | 1,3 | 1,3 | |

| Variable | CRT-D | CRT-P | SMD¹ |
|--|--------------|--------------|------------------------|
| <i>Metastatic cancer, (%)</i> | | | |
| Nein | 95,3 | 95,3 | 0 |
| Ja | 4,7 | 4,7 | |
| <i>Solid Tumour, Without Metastasis, (%)</i> | | | |
| Nein | 91,5 | 91,5 | 0 |
| Ja | 8,5 | 8,5 | |
| <i>Rheumatoid Arthritis/Collaged Vascular Disease, (%)</i> | | | |
| Nein | 95,4 | 95,4 | 0 |
| Ja | 4,6 | 4,6 | |
| <i>Coagulopathy, (%)</i> | | | |
| Nein | 80,6 | 80,6 | 0 |
| Ja | 19,4 | 19,4 | |
| <i>Obesity, (%)</i> | | | |
| Nein | 78,8 | 78,8 | 0 |
| Ja | 21,2 | 21,2 | |
| <i>Weight Loss, n (%)</i> | | | |
| Nein | 88,9 | 88,9 | 0 |
| Ja | 11,1 | 11,1 | |
| <i>Fluid And Electrolyte Disorders, (%)</i> | | | |
| Nein | 44,1 | 44,1 | 0 |
| Ja | 55,9 | 55,9 | |
| <i>Blood Loss Anaemia, (%)</i> | | | |
| Nein | 96,9 | 96,9 | 0 |
| Ja | 3,1 | 3,1 | |
| <i>Deficiency Anaemia, (%)</i> | | | |
| Nein | 87,3 | 87,3 | 0 |
| Ja | 12,7 | 12,7 | |
| <i>Alcohol Abuse, (%)</i> | | | |
| Nein | 98,0 | 98,0 | 0 |
| Ja | 2,0 | 2,0 | |
| <i>Drug Abuse, (%)</i> | | | |
| Nein | 99,1 | 99,1 | 0 |
| Ja | 0,9 | 0,9 | |
| <i>Psychoses, (%)</i> | | | |
| Nein | 99,7 | 99,7 | 0 |
| Ja | 0,3 | 0,3 | |
| <i>Depression, (%)</i> | | | |
| Nein | 87,4 | 87,4 | 0 |
| Ja | 12,6 | 12,6 | |

¹SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; ²MW = Mittelwert; ³SD = Standardabweichung

Tabelle 3: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D unadjustiert

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,51 | 1,34 | 1,71 | >0,001 |

¹HR = Hazard ratio

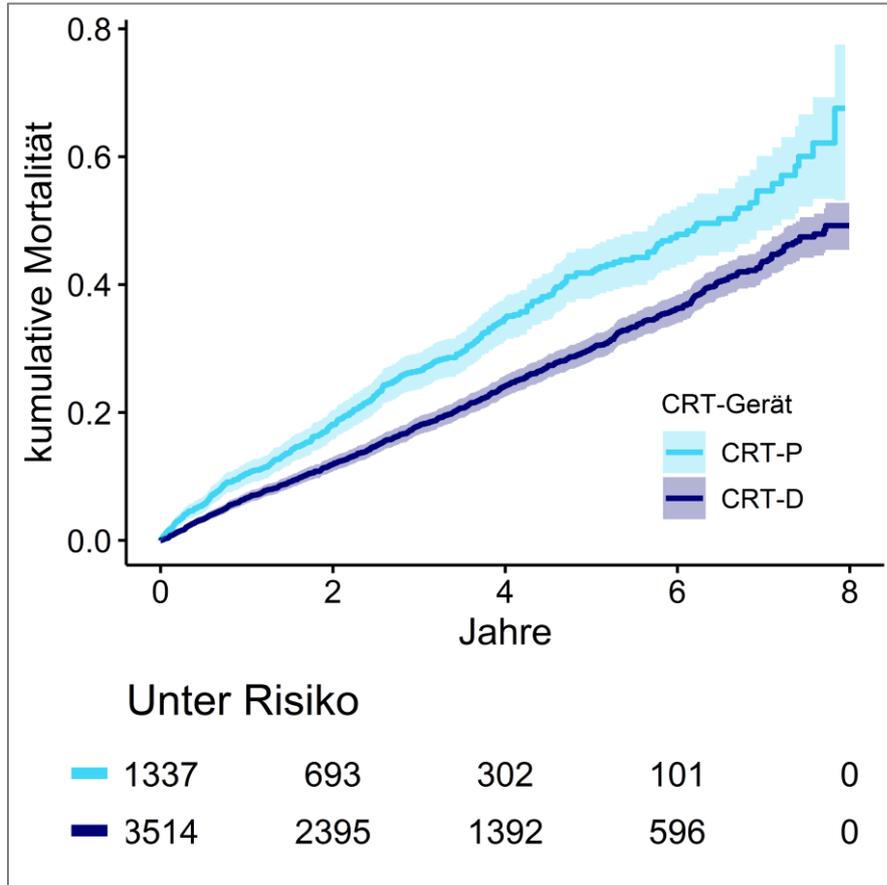


Abbildung 1: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D

Tabelle 4: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D für Alter adjustiert

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|------------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,04 | 0,92 | 1,19 | 0,519 |
| Alter, in Jahren | 1,06 | 1,05 | 1,07 | >0,001 |

¹HR = Hazard ratio

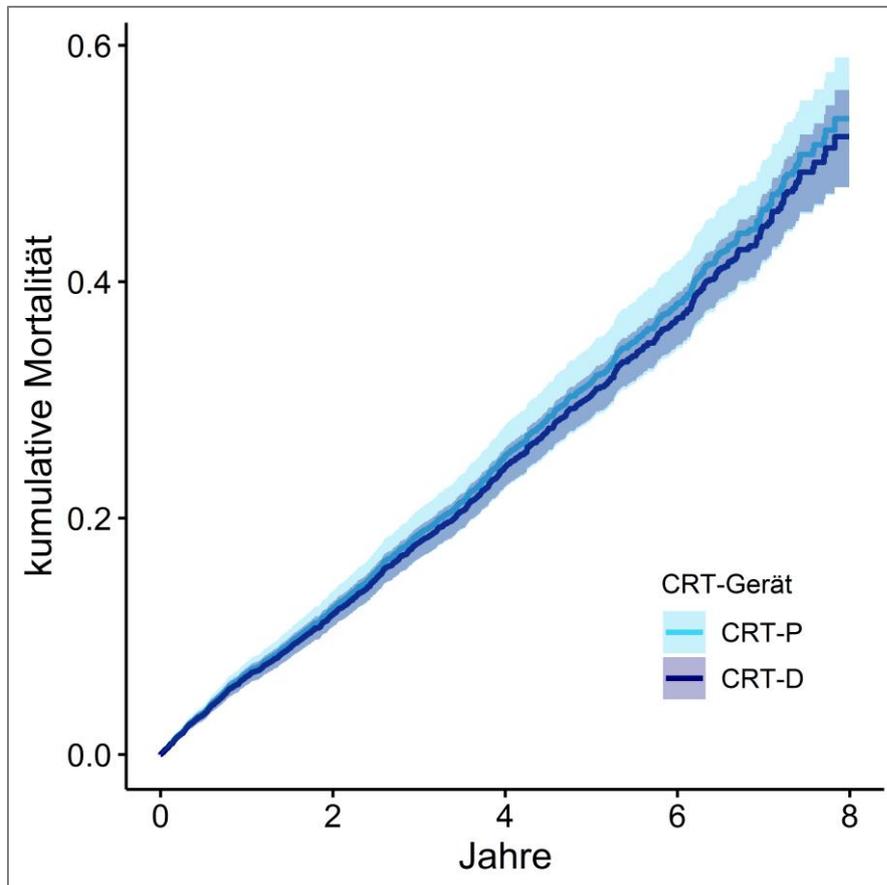


Abbildung 2: Altersbereinigte kumulative Mortalität auf der Grundlage des Cox-Proportional-Hazard-Modells (fixiert auf ein mittleres Alter) CRT-P vs. CRT-D

Tabelle 5: Altersverteilung für Patienten ≤ 65 Jahre

| Variable | MW ¹ Alter | SD ² Alter | Median Alter | Q ₂₅ ³ Alter | Q ₇₅ ⁴ Alter | SMD ^{5,6} |
|----------|-----------------------|-----------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| CRT-P | 57,35 | 6,81 | 59,00 | 55,00 | 62,00 | 0,042 |
| CRT-D | 57,62 | 6,41 | 59,00 | 54,00 | 63,00 | |

Tabelle 6: Altersverteilung für Patienten > 65 und ≤ 75 Jahre

| Variable | MW ¹ Alter | SD ² Alter | Median Alter | Q ₂₅ ³ Alter | Q ₇₅ ⁴ Alter | SMD ^{5,6} |
|----------|-----------------------|-----------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| CRT-P | 71,45 | 2,80 | 72,00 | 69,00 | 74,00 | 0,117 |
| CRT-D | 71,12 | 2,77 | 71,00 | 69,00 | 74,00 | |

Tabelle 7: Altersverteilung für Patienten > 75 Jahre

| Variable | MW ¹ Alter | SD ² Alter | Median Alter | Q ₂₅ ³ Alter | Q ₇₅ ⁴ Alter | SMD ^{5,6} |
|----------|-----------------------|-----------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| CRT-P | 81,65 | 3,72 | 81,00 | 79,00 | 84,00 | 0,668 |
| CRT-D | 79,43 | 2,87 | 79,00 | 77,00 | 81,00 | |

¹MW = Mittelwert

²SD = Standardabweichung

³Q₂₅ = unteres Quartil

⁴Q₇₅ = oberes Quartil

⁵SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz

⁶Berechnet nach: Austin, P. C. (2011). An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*, 46(3), 399–424.
<https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>

Tabelle 8: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten ≤ 65 Jahre, unadjustiert

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 0,71 | 0,37 | 1,34 | 0,286 |

¹HR = Hazard ratio

Tabelle 9: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten > 65 und ≤ 75 Jahre, unadjustiert

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 0,99 | 0,75 | 1,31 | 0,961 |

¹HR = Hazard ratio

Tabelle 10: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten > 75 Jahre, unadjustiert

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,22 | 1,05 | 1,42 | 0,010 |

¹HR = Hazard ratio

Tabelle 11: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Patienten > 75 Jahre, für Alter adjustiert

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|------------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,02 | 0,87 | 1,19 | 0,853 |
| Alter, in Jahren | 1,08 | 1,06 | 1,10 | >0,001 |

¹HR = Hazard ratio

Tabelle 12: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, Interaktion Gerät und Alter

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 0,26 | 0,06 | 1,08 | 0,063 |
| Alter, in Jahren | 1,06 | 1,05 | 1,07 | 0,000 |
| Gerät, CRT-P*Alter | 1,02 | 1,00 | 1,04 | 0,054 |

¹HR = Hazard ratio

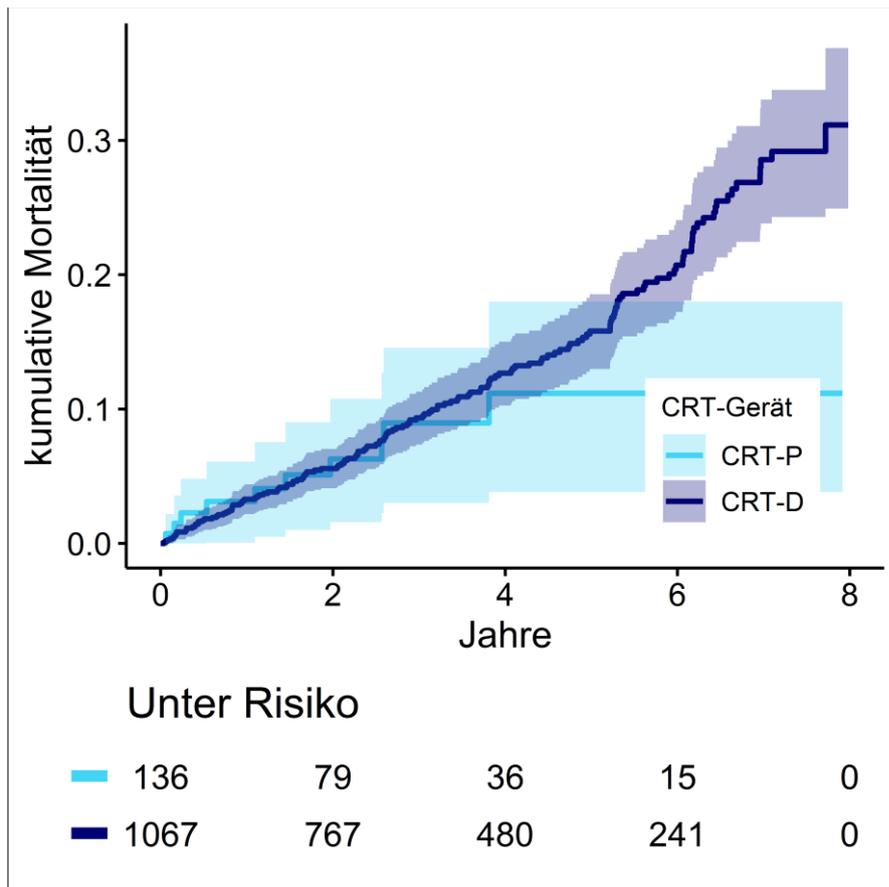


Abbildung 3: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D für Patienten ≤ 65 Jahre

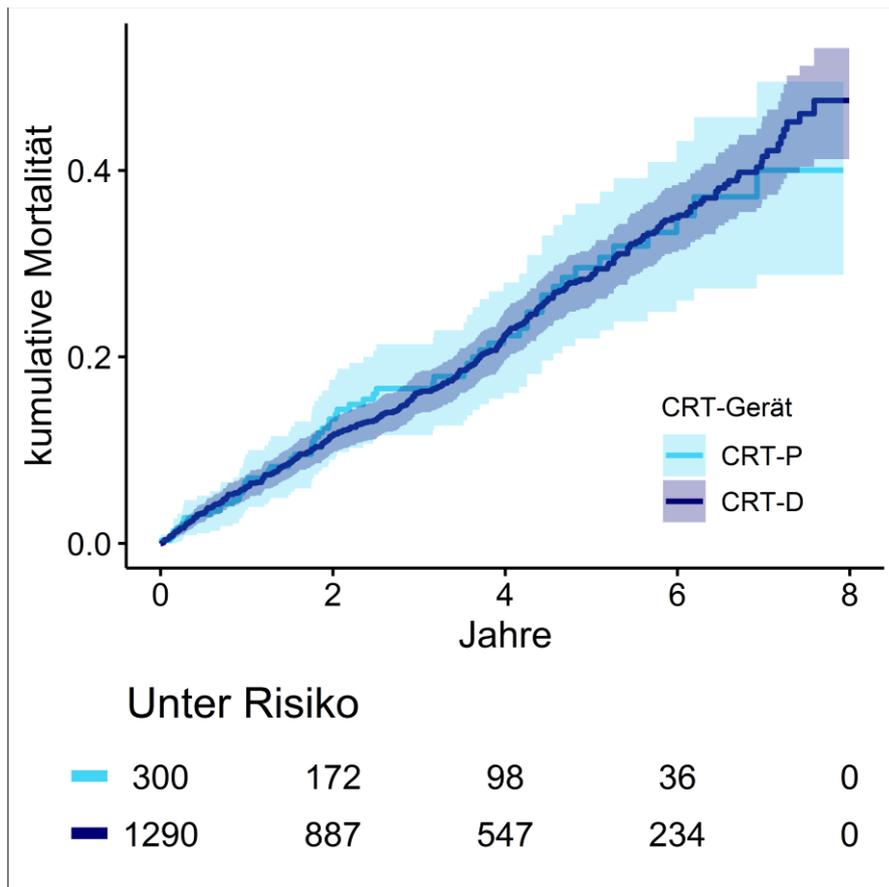


Abbildung 4: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D für Patienten > 65 und ≤ 75 Jahre

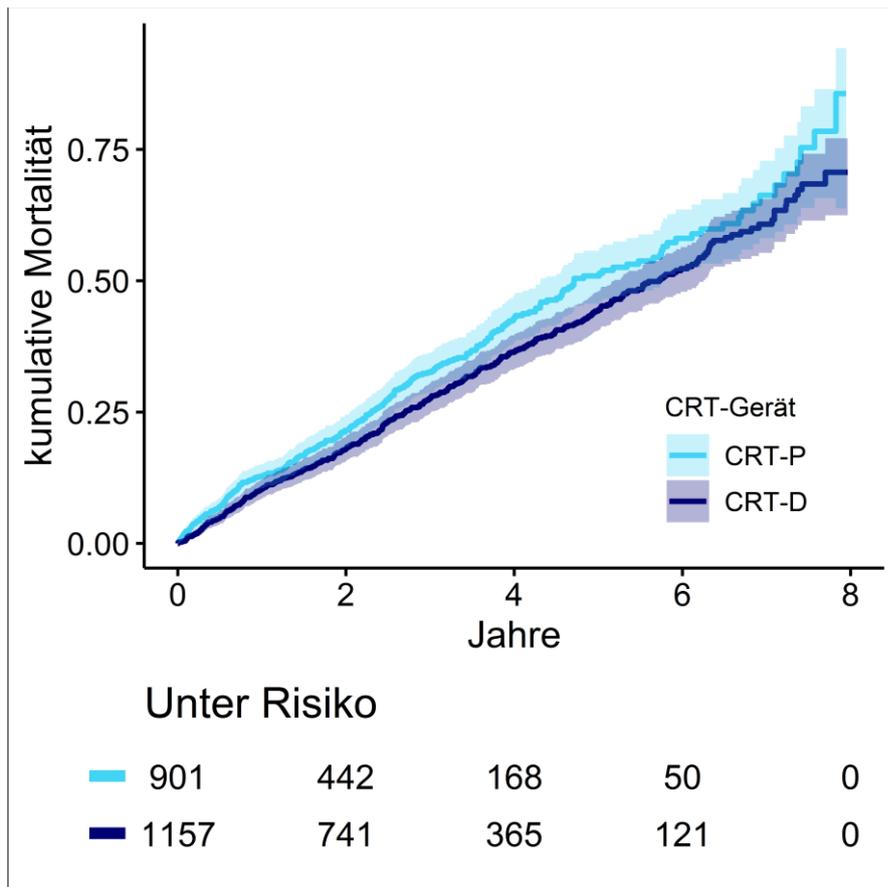


Abbildung 5: Unadjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D für Patienten > 75 Jahre

Tabelle 13: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, adjustiert (Entropy Balancing)

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,11 | 0,95 | 1,29 | 0,181 |

¹HR = Hazard ratio

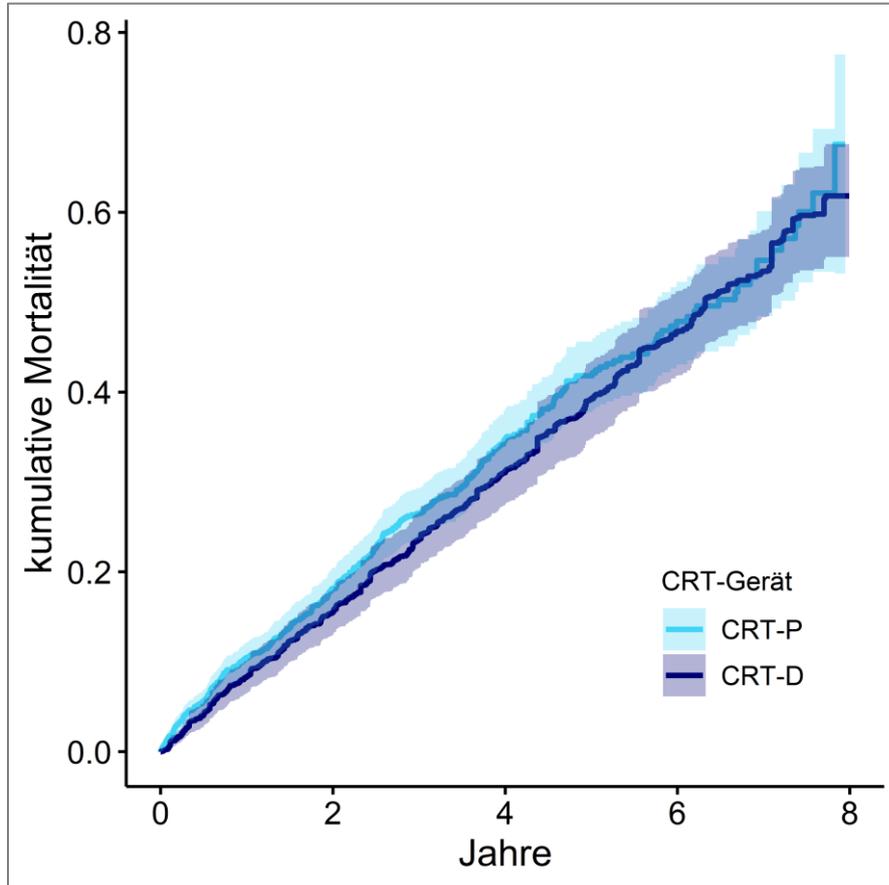


Abbildung 6: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D (Entropy Balancing)

Tabelle 14: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, adjustiert (Propensity Score Matching)

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,10 | 0,93 | 1,29 | 0,283 |

¹HR = Hazard ratio

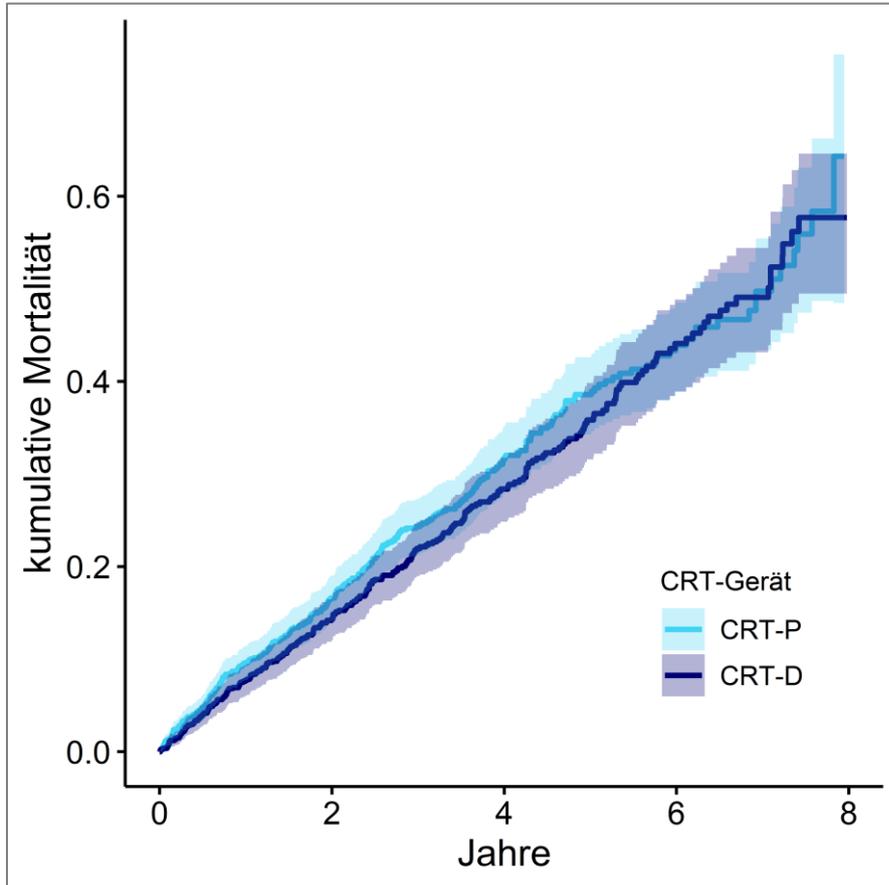


Abbildung 7: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D (Propensity Score Matching)

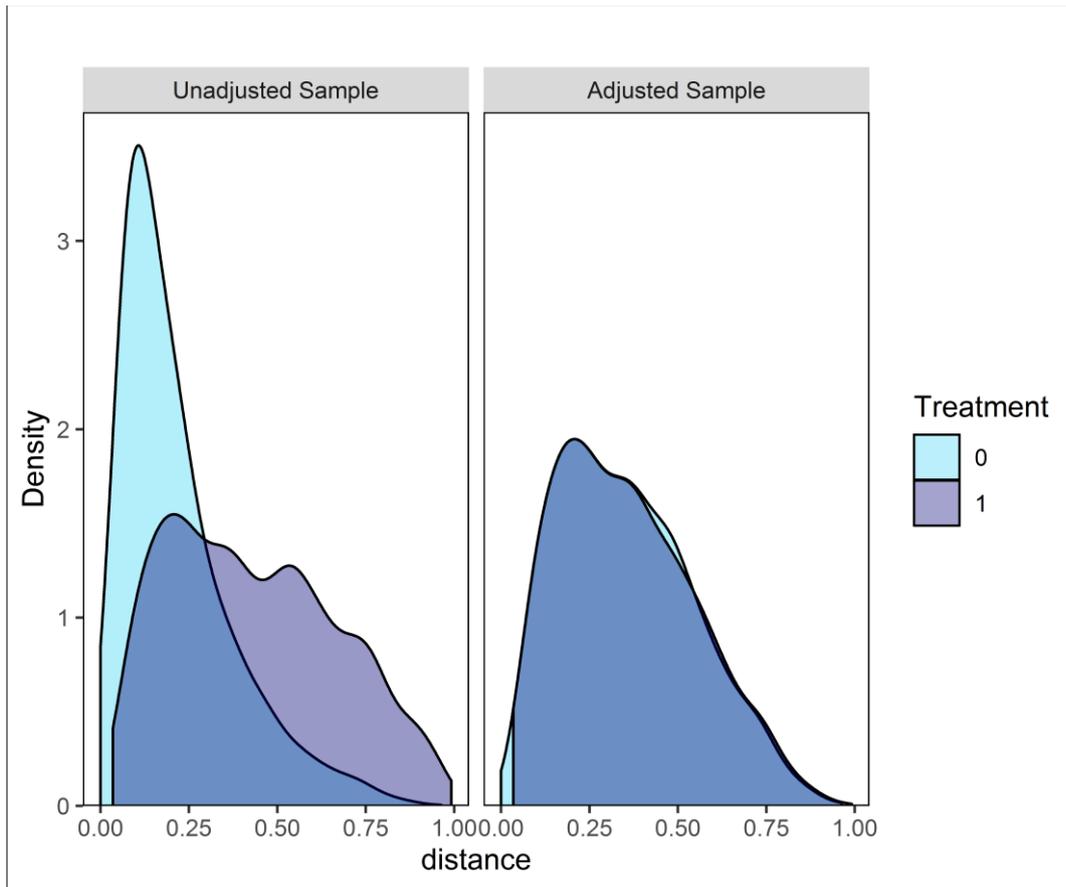


Abbildung 8: Propensity Score Verteilung

Tabelle 15: Cox Proportional Hazard Regression CRT-P vs. CRT-D, adjustiert (Entropy Balancing zusätzlich mit Patienten mit unklarer NYHA-Klasse)

| Variable | HR ¹ | Unteres 95% | Oberes 95% | p-Wert |
|--------------|-----------------|-------------|------------|--------|
| Gerät, CRT-P | 1,14 | 0,99 | 1,32 | 0,067 |

¹HR = Hazard ratio

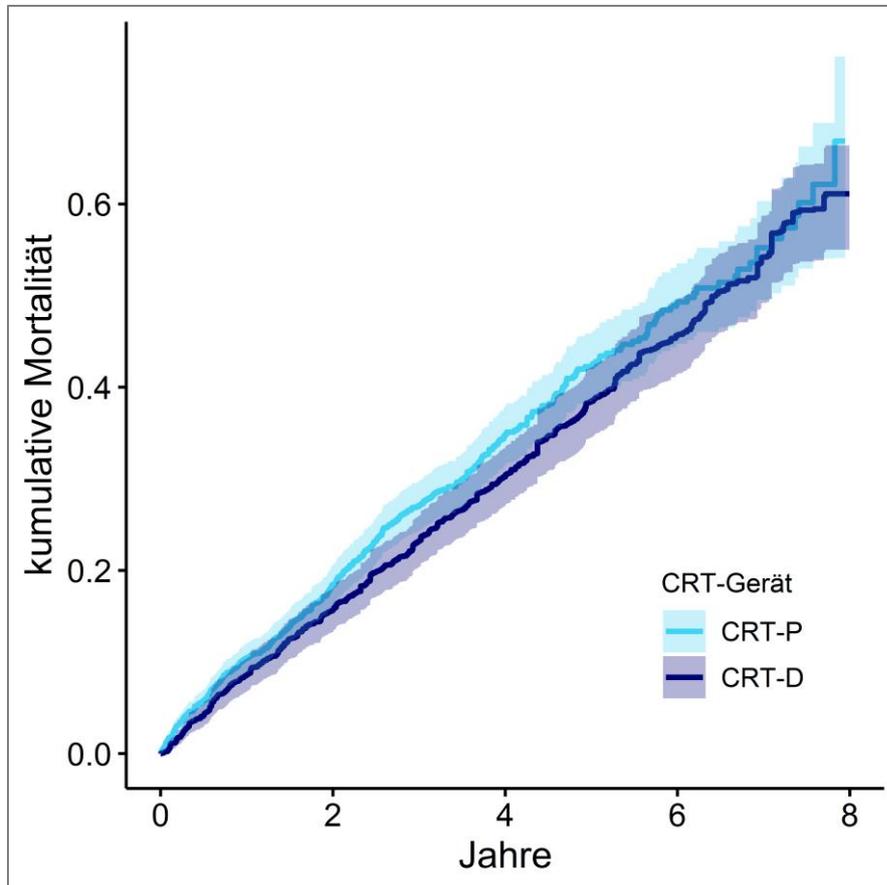


Abbildung 9: Adjustierte Kaplan-Meier-Kurven für die kumulative Mortalität für CRT-P vs. CRT-D (Entropy Balancing zusätzlich mit Patienten mit unklarer NYHA-Klasse)