



Konsortialführung:	Universitätsklinikum Freiburg
Förderkennzeichen:	01VSF20019
Akronym:	DEAL
Projekttitel:	Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen
Autoren:	Valérie Labonté, Jörg Meerpohl
Förderzeitraum:	1. Oktober 2021 – 30. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	3
II. Abbildungsverzeichnis	4
III. Tabellenverzeichnis	4
1. Zusammenfassung	5
2. Beteiligte Projektpartner	6
3. Projektziele	7
Projektteil „DEAL-Prozess“ / Projektteil „Interviews“:	8
Projektteil „AGIL*-Kriterienliste“:	9
Projektteil „Methodenleitfaden“:	9
4. Projektdurchführung	9
5. Methodik	10
Projektteil „DEAL-Prozess“:	10
Projektteil „Interviews“:	14
Projektteil „AGIL-Kriterienliste“:	16
Projektteil „Methodenleitfaden“:	18
6. Projektergebnisse	18
Projektteil „DEAL-Prozess“:	18
Projektteil „Interviews“:	28
Projektteil „AGIL-Kriterienliste“:	30
Projektteil „Methodenleitfaden“:	30
7. Diskussion der Projektergebnisse	31
Projektteil „DEAL-Prozess“ / Projektteil „Methodenleitfaden“:	31
Projektteil „Interviews“:	33
Projektteil „AGIL-Kriterienliste“:	33

Allgemein	34
8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	35
9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	35
Protokolle:.....	35
Publikationen:	35
Kongressbeiträge:	36
10. Literaturverzeichnis	38
11. Anhang	39
12. Anlagen	40

I. Abkürzungsverzeichnis

AGIL	Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DEAL	Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen
DRKS-ID	Deutsches Register Klinischer Studien-Identifikationsnummer
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EtD	Evidence-to-Decision (-Framework)
GIN	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
IfEM	Institut für Evidenz in der Medizin
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Künstliche Intelligenz
LL	Leitlinie
LSR	Living Systematic Review (Lebender systematische Übersichtsarbeit)
MA	Metaanalyse
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PICO(S)	Population (Patient*in), Intervention, Comparison (Vergleich), Outcome (Endpunkt), (Studytype [Studientyp])
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie(n))
RKI	Robert Koch-Institut
ROB	Risk of Bias
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
SR	Systematic Review (Systematische Übersichtsarbeit)
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Projektstruktur.....	7
Abbildung 2: Grafische Darstellung des DEAL-Prozesses.....	11

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner	6
Tabelle 2: Für den DEAL-Prozess ausgewählte Pilot-Empfehlungen	12
Tabelle 3: Hauptergebnisse zur Impfstoffwirksamkeit für mRNA-Impfstoffe bei Kindern.....	19
Tabelle 4: Hauptergebnisse zur Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril oder Perindopril	20
Tabelle 5: Hauptergebnisse zur Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Valsartan	21
Tabelle 6: Hauptergebnisse zur Wirksamkeit von Empagliflozin oder Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo	21
Tabelle 7: Hauptergebnisse für den Vergleich E-Zigarette (EC) vs. andere Behandlungen zum Rauchstopp (Anzahl eingeschlossener Studien, n=2)	23
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der wesentlichen Ergebnisse und deren Veränderung im Verlauf der Aktualisierung	24
Tabelle 9: Detaillierte Darlegung der Gründe für Verzögerungen im DEAL-Prozess.....	26
Tabelle 10: Prozessevaluation Quantitativ / Zeitaufwand für die Erstellung der LSR im Rahmen des DEAL-Projektes	28
Tabelle 11: Identifizierte Themen und Codes (Code-Häufigkeit in Klammern).....	29

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Leitlinien und anderen evidenzbasierten Entscheidungshilfen wie z.B. Impfeempfehlungen soll ständig die bestverfügbare Evidenz zugrunde liegen, um eine optimale Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Da Empfehlungen einer Leitlinie unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf haben, kann es sinnvoll sein, einzelne Schlüsselfragen, d.h. einzelne Empfehlungen, zu priorisieren, die der kontinuierlichen Aktualisierung in kurzen Zeitintervallen bedürfen. Im Projekt wurde ein effizient umsetzbares, digital unterstütztes Vorgehen erprobt, das für Empfehlungen aus Leitlinien und weitere evidenzbasierte Formate wie Impfeempfehlungen nutzbar ist.

Methodik: Für die Machbarkeitsstudie („DEAL-Prozess“) wurden zu Projektbeginn zwei Leitlinien-Empfehlungen und eine Impfeempfehlung ausgewählt und dazu Living Systematic Reviews (LSRs) (incl. zwei Updates) in ca. dreimonatigem Rhythmus erstellt. Die Ergebnisse wurden anschließend der entsprechenden Leitlinien- bzw. der STIKO-AG präsentiert, die folgend über eine mögliche Änderung der bestehenden Empfehlungformulierung auf Basis der vorgestellten Evidenz beriet. Um die Machbarkeit des DEAL-Prozesses zu überprüfen, wurde begleitend eine qualitative Untersuchung mit Telefoninterviews mit 16 am DEAL-Prozess beteiligten Personen durchgeführt. Zudem wurden u.a. mit Hilfe eines Online-Surveys Kriterien entwickelt, die eine Hilfestellung für die vorausschauende (prospektive) Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- oder Impfeempfehlungen geben. Abschließend wurde ein Methodenleitfaden entwickelt, der die methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien-Empfehlungen im Rahmen von Lebenden Leitlinien auf der Basis von Lebenden Systematischen Übersichtsarbeiten erläutert.

Ergebnisse: Aus den drei Living Systematic Reviews ergaben sich drei Empfehlungsänderungen und zwei Bestätigungen von bestehenden Empfehlungen. Die Interviews bestätigten, dass der DEAL-Prozess prinzipiell von den Beteiligten akzeptiert wird. Im erstellten „Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfeempfehlungen“ werden methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien-Empfehlungen auf Grundlage der Erfahrungen aus dem DEAL-Projekt erläutert. Der Leitfaden enthält auch die entwickelten AGIL-Kriterien (Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen), die eine Hilfestellung für die vorausschauende (prospektive) Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- oder Impfeempfehlungen geben (bezüglich 1) Relevanz der Fragestellung; 2) Verfügbarkeit neuer Evidenz; 3) Einfluss neuer Evidenz).

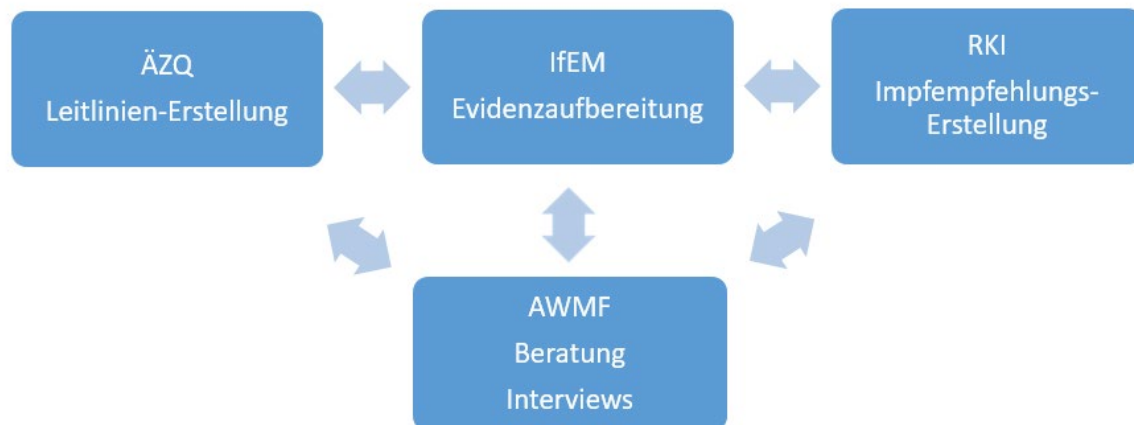
Diskussion: Der DEAL-Prozess wurde erfolgreich, aber unter großem Zeit- und Ressourceneinsatz durchgeführt. Dies bestätigten auch die Interviews. Die im Leitfaden beschriebenen Hinweise und Tipps inklusive der AGIL-Kriterien müssen sich nun in der realen Praxis bewähren und geprüft werden.

2. Beteiligte Projektpartner

Table 1: Beteiligte Projektpartner

Einrichtung	Institut	Projektleitung	Verantwortlichkeiten
Universitätsklinikum Freiburg	Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung) (IfEM)	Prof. Dr. Jörg Meerpohl, Prof. Dr. Cordula Braun, Valérie Labonté	Konsortialführung/Projektleitung: Methodische Konzeption; Entwicklung und Koordination der gesamten Projektabläufe inkl. des digitalen Workflows; Evidenzaktualisierungen (Living Systematic Reviews, Evidenzprofile, EtD-Tabellen); Evaluation von Praktikabilität, Akzeptanz und Impact der Evidenzaufbereitung; Koordination und Supervision der systematischen Identifizierung von Empfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität. Auswertung des Online-Surveys. Koordination der Erstellung des Methodenleitfadens und Koordination von Publikationen.
Robert Koch-Institut	Fachgebiet Impfprävention (Geschäftsstelle der Ständigen Impfkommision; STIKO)	PD Dr. Ole Wichmann, Dr. Thomas Harder	Konsortialpartner: Entwicklung, Umsetzung und Evaluation der DEAL-Aktualisierungsprozeduren bei einer ausgewählten STIKO-Empfehlung
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)		Corinna Schaefer, Prof. Dr. Dr. Martin Härter	Konsortialpartner: Entwicklung und Umsetzung der DEAL-Aktualisierungsprozeduren für ausgewählte Empfehlungen aus Nationalen VersorgungsLeitlinien inkl. Rekrutierung von LL-AGs; Beteiligung an der Evaluation des Verfahrens (insbes. qualitative Evaluation) und der systematischen Identifizierung von Empfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität.
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Institut für Medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-IMWi)	Dr. Monika Nothacker, Dr. Susanne Blödt	Kooperationspartner: Beratende methodische und prozedurale Unterstützung des Projektes; Unterstützung bei der qualitativen Evaluation und bei der Erarbeitung und systematischen Identifizierung von Empfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität; Rekrutierung von Experten aus weiteren LL-Gruppen.

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Projektstruktur



Fachliche Ansprechpartnerin für Rückfragen nach Projektende:

Dipl.-Biol. Valérie Labonté

Universitätsklinikum Freiburg

Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung)

Telefon: +49 761 270-85324

E-Mail: valerie.labonte@uniklinik-freiburg.de

3. Projektziele

Hintergrund: Leitlinien und anderen evidenzbasierten Entscheidungshilfen wie z.B. Impfempfehlungen, soll ständig die bestverfügbare Evidenz zugrunde liegen, um eine optimale Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Diese Evidenz systematisch zu identifizieren, zu bewerten und zu synthetisieren, kann Leitlinien-Entwickelnde oder Impfkommisionen vor große Herausforderungen stellen, da die Ressourcen für die Aktualisierung von Leitlinien häufig begrenzt sind.

Die Aktualisierung einer kompletten Leitlinie in einem bestimmten Zeitraum, wird dem unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf der in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen oft nicht optimal gerecht (Gerken 2010, Fishman 2012). Einerseits kann die verspätete Aktualisierung von Empfehlungen mit hoher Forschungsdynamik dazu führen, dass neue versorgungsrelevante Erkenntnisse verzögert in der Versorgungspraxis implementiert werden (Akl 2017), andererseits bedeutet die zu häufige systematische Überprüfung von stabilen Empfehlungen wiederum ggf. unnötigen Aufwand und Ressourceneinsatz.

Da Empfehlungen einer Leitlinie unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf haben, kann es sinnvoll sein, einzelne Schlüsselfragen, d.h. einzelne Empfehlungen, zu priorisieren, die der kontinuierlichen Aktualisierung in kurzen Zeitintervallen bedürfen. Dieses Konzept der „Living Guideline Recommendation“ oder der Lebenden Leitlinien-Empfehlung wurde 2017 international eingeführt (Akl 2017, Vogel 2019, Turner 2022), um den Prozess der Leitlinien-Entwicklung dynamischer zu gestalten.

Für das deutsche Gesundheitssystem fehlt jedoch die umfassende wissenschaftliche kriteriengestützte Entwicklung, Durchführung und Implementierung eines effizient umsetzbaren, digital unterstützten Vorgehens, das für evidenz- und konsensbasierten Leitlinien und weitere evidenzbasierte Formate wie Impfempfehlungen generell nutzbar ist.

Projektteil „DEAL-Prozess“ / Projektteil „Interviews“:

Ziele und Fragestellungen / Hypothesen des Projekts: Das primäre Ziel des DEAL-Projektes war es, eine Machbarkeitsstudie durchzuführen, in der ein Prozess zur raschen Aktualisierung von Leitlinien- oder Impfpfehlungen erprobt wurde. Der „DEAL-Prozess“ sollte dabei nicht im Sinne einer Studie zur Überprüfung seiner Wirksamkeit implementiert werden, sondern vielmehr auf grundsätzliche Durchführbarkeit anhand von drei beispielhaften Leitlinienempfehlungen untersucht werden („Proof of principle“).

Die Ausgangssituation (vgl. auch Abschnitt „Hintergrund“ auf Seite 7) stellt sich folgendermaßen dar: Die Aktualisierung von Leitlinien wird in Deutschland nach AWMF-Regelwerk (<https://www.awmf.org/regelwerk/>) spätestens alle 5 Jahre größtenteils von ehrenamtlich tätigen Expertengruppen partiell oder komplett durchgeführt. Dieser Aktualisierungsrythmus wird nicht allen Forschungsgebieten und demnach nicht allen einzelnen Empfehlungen innerhalb einer Leitlinie gerecht, da unter Umständen eine Aktualisierung aufgrund neu hinzukommender Evidenz in Form von Studien früher notwendig wird. Zwar ist die Aktualisierung im Modus „Living Guideline“ in Abständen von maximal 12 Monaten auch im AWMF-Regelwerk bereits festgeschrieben, dennoch sind die Erfahrungen mit diesen sogenannten lebenden Leitlinien und deren kontinuierlicher Aktualisierung in Deutschland noch sehr begrenzt.

In der hier untersuchten Machbarkeitsstudie sollte überprüft werden, ob eine dynamische, fortlaufende Aktualisierung und anschließende Aufbereitung der Evidenz für ausgewählte Leitlinien- oder Impfpfehlungen prinzipiell und effizient umsetzbar ist. Anschließend wurde überprüft, ob der Prozess zu einer verbesserten Aktualität von Leitlinien oder Impfpfehlungen einschließlich möglicher Veränderungen ihrer Vertrauenswürdigkeit bzw. ihres Empfehlungstextes führen konnte (Evaluation). Eine verbesserte Aktualität einer Leitlinien- oder Impfpfehlung bedeutet eine Aktualisierung in höherer Frequenz als bisher üblich in Abhängigkeit neuer relevanter wissenschaftlicher Literatur (z. B. spätestens alle 12 Monate oder nach Bedarf auch früher) und dadurch eine Verbesserung der Versorgung, da diese dann auf dem aktuellen Wissensstand basiert.

Darüber hinaus sollte mit Interviews überprüft werden, ob der Prozess von evidenzbasiert arbeitenden Gruppen aus verschiedenen Settings akzeptiert wird (Leitliniengruppen am Beispiel der Nationalen Versorgungs-Leitlinien (NVL) und ständige Kommissionen am Beispiel der Ständigen Impfkommision (STIKO)). Die Akzeptanz des Prozesses setzt voraus, dass dieser im Rahmen der vorhandenen personellen und zeitlichen Ressourcen durchführbar ist (Zeit- und Ressourceneffizienz). Darüber hinaus spielt es eine wichtige Rolle, dass die Arbeitsbelastung für die in der Regel ehrenamtlich arbeitende Expertengruppe möglichst gering und der Arbeitsaufwand verhältnismäßig ist. D.h. für weitreichende Empfehlungsänderungen, die bspw. eine Veränderung der Versorgung nach sich ziehen, ist ein größerer Arbeitsaufwand vertretbar, wohingegen für geringere Änderungen an Empfehlungen (wie beispielsweise die Identifizierung weiterer Studien, die die Empfehlung stützen ohne sie zu verändern) weniger Arbeitsaufwand vertretbar ist.

Die Ergebnisse dieser Interviewstudie sollten darüber hinaus in den Methodenleitfaden zur kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinienempfehlungen im Rahmen von „Living Guidelines“ einfließen (s. Projektteil „Methodenleitfaden“).

Hypothese: ein solches Vorgehen ist zeit- und ressourceneffizient umsetzbar, wird von Leitliniengruppen akzeptiert und kann zu einer verbesserten Aktualität von Leitlinienempfehlungen führen.

Projektteil „AGIL*-Kriterienliste“:

**AGIL = Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen (ehem. „HAP“-Kriterienliste)*

Ziele und Fragestellungen des Projekts: Ein weiteres Ziel des DEAL-Projektes war es, Kriterien zu entwickeln, die eine Hilfestellung für die vorausschauende (prospektive) Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- oder Impfempfehlungen geben, um hierüber die Effizienz der Aktualisierung von Leitlinien zu verbessern. Zur Entwicklung der Kriterien wurde u.a. ein Online-Survey unter Leitliniengruppen durchgeführt.

Projektteil „Methodenleitfaden“:

Ziele und Fragestellungen des Projekts: Als zentrales Projektergebnis sollte ein Methodenleitfaden („Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfempfehlungen“) entwickelt werden und zur Nutzung frei verfügbar gestellt werden, der die methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien-Empfehlungen im Rahmen von Lebenden Leitlinien auf der Basis von Lebenden Systematischen Übersichtsarbeiten erläutert. Er sollte Leitlinien-Entwickelnden, Impfkommisionen und Review-Erstellenden eine Orientierung bieten, welche Besonderheiten beim Vorgehen zur raschen Aktualisierung von Empfehlungen zu beachten sind.

4. Projektdurchführung

Leitlinien und anderen evidenzbasierten Entscheidungshilfen wie z.B. Impfempfehlungen, soll ständig die bestverfügbare Evidenz zugrunde liegen, um eine optimale Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Diese Evidenz systematisch zu identifizieren, zu bewerten und zu synthetisieren, kann Leitlinien-Entwickelnde oder Impfkommisionen vor große Herausforderungen stellen, da die Ressourcen für die Aktualisierung von Leitlinien häufig begrenzt sind. Da Empfehlungen einer Leitlinie unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf haben, kann es sinnvoll sein, einzelne Schlüsselfragen, d.h. einzelne Empfehlungen, zu priorisieren, die der kontinuierlichen Aktualisierung in kurzen Zeitintervallen bedürfen. Im DEAL-Projekt wurde ein Modellprozess (DEAL-Prozess) getestet, um Evidenz aus Studien zeitnah in Leitlinien- bzw. Impfempfehlungen zu überführen.

Der für die Machbarkeitsstudie durchgeführte sogenannte „DEAL-Prozess“ gliederte sich in 4 Schritte: (1) Initiale Auswahl von Fragestellungen (= Leitlinien- und Impfempfehlungen) mit hoher Aktualisierungspriorität, (2) Systematische Identifizierung neuer Evidenz und Erstellung von Living Systematic Reviews und Evidenzprofilen pro Fragestellung, (3) Abstimmungsprozess mit Leitlinien- bzw. STIKO-AG pro Fragestellung (4) Zwei Folgeaktualisierungen pro Fragestellung im Abstand von ca. drei Monaten (Wiederholung ab Schritt 2).

Zu Projektbeginn zwei Leitlinien-Empfehlungen und eine Impfempfehlung ausgewählt und Living Systematic Reviews (LSRs) (incl. zwei Updates) in ca. dreimonatigem Rhythmus erstellt:

- COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren
- Therapieintensivierung mit SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter)Inhibitoren und / oder Sacubitril / Valsartan bei Herzinsuffizienz
- E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD

Die Ergebnisse wurden anschließend der entsprechenden Leitlinien- bzw. der STIKO-AG präsentiert, die folgend über eine mögliche Änderung der bestehenden Empfehlungsformulierung auf Basis der vorgestellten Evidenz beriet. Aus den drei Living

Systematic Reviews ergaben sich drei Änderungen (COVID-19) und zwei Bestätigungen (COVID-19 und Herzinsuffizienz) von bestehenden Empfehlungen.

Um die Machbarkeit des DEAL-Prozesses zu überprüfen, wurde begleitend eine qualitative Untersuchung mit Telefoninterviews mit 16 am DEAL-Prozess beteiligten Personen durchgeführt. Die Interviews bestätigten, dass der DEAL-Prozess prinzipiell von den Beteiligten akzeptiert wird, dass er aber nur unter großem Zeit- und Ressourceneinsatz durchgeführt werden kann.

Zudem wurden u.a. mit Hilfe eines Online-Surveys Kriterien entwickelt, die eine Hilfestellung für die vorausschauende (prospektive) Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- oder Impfpfehlungen geben (AGIL-Kriterienliste).

Abschließend wurde ein Methodenleitfaden entwickelt, der die methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien-Empfehlungen im Rahmen von Lebenden Leitlinien auf der Basis von Lebenden Systematischen Übersichtsarbeiten erläutert. Der Leitfaden enthält auch die entwickelten AGIL-Kriterien die eine Hilfestellung für die vorausschauende (prospektive) Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- oder Impfpfehlungen geben.

Insgesamt wurde der DEAL-Prozess erfolgreich, aber unter großem Zeit- und Ressourceneinsatz durchgeführt. Die im Leitfaden beschriebenen Hinweise und Tipps inklusive der AGIL-Kriterien müssen sich nun in der realen Praxis bewähren und geprüft werden.

5. Methodik

Projektteil „DEAL-Prozess“:

Darstellung des Studiendesigns: Im Rahmen des DEAL-Projekts wurde die Kooperation zwischen einem evidenzaufbereitenden Institut (IfEM) und evidenzbasiert arbeitenden Gruppen (Leitlinien: ÄZQ, AWMF-IMWi, Kommission: STIKO) erprobt. Die Kooperations- und Kommunikationsstrukturen wurden zu Projektbeginn durch die Mitglieder des Projektteams festgelegt und in Form von Rollenzuweisungen dokumentiert. Es wurden v.a. folgende Rollen vergeben: Evidenzbeauftragte, Evidenz-Aufbereitende, Leitlinien-Beauftragte und Beratende (d.h. i.d.R. Kliniker*innen). Es wurde ein monatlich stattfindendes Online-Treffen zur Besprechung im Gesamtteam festgelegt. Mit allen drei Living Systematic Review-Gruppen fanden regelmäßig Besprechungen zum weiteren Vorgehen statt, bei Bedarf wurden Kliniker*innen aus den Leitlinien-AGs bzw. der STIKO hinzugezogen.

Der für die Machbarkeitsstudie durchzuführende sogenannte „DEAL-Prozess“ gliedert sich in 3 Schritte (s. Abbildung 2). Nach initialer Durchführung der Schritte 1-3 wiederholen sich Schritte 2-3 jeweils zweimal (im Folgenden als „Schritt 4“ dargestellt). Die Methodik für diesen Projektteil wird anhand dieser Schritte dargestellt.

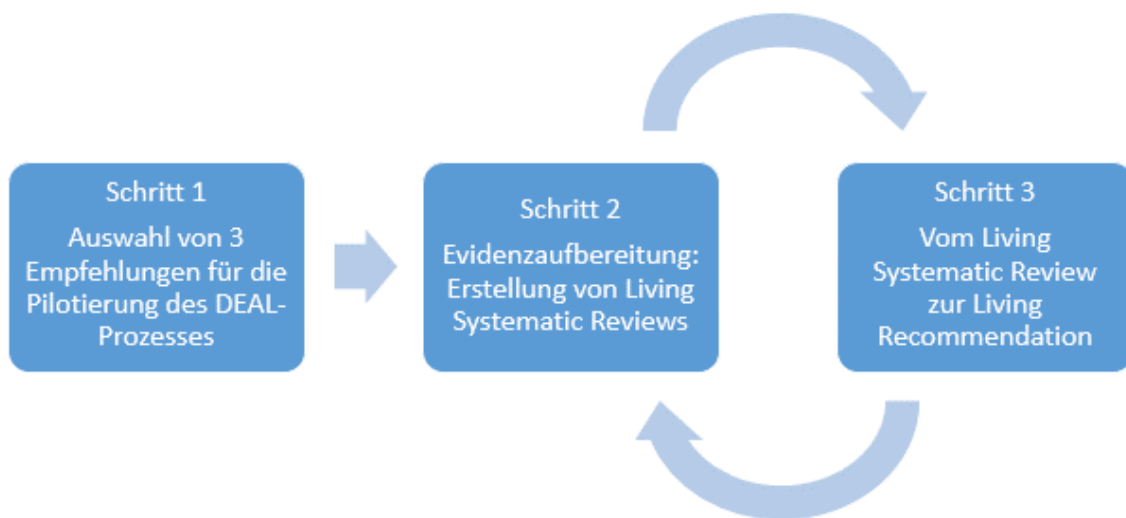
Als Kriterium der Machbarkeit des DEAL-Prozesses wurde die grundsätzliche Durchführbarkeit dieser Schritte als Gesamtprozess in der vorgegebenen Zeit festgelegt („Proof of principle“): es sollte gelingen eine Arbeitsgruppe zu etablieren und für drei ausgewählte Empfehlungen jeweils drei Zyklen des DEAL-Prozesses (d.h. Schritte 1-3, Schritt 4, Schritt 4) in dreimonatigem Abstand durchzuführen. Darüber hinaus wurden Interviews zur Akzeptanz des DEAL-Prozesses unter am Prozess Beteiligten durchgeführt.

Die einzelnen Prozessschritte sind etablierte und verbreitete Methoden der Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten bzw. in der Leitlinienarbeit und bedurften an sich keiner Überprüfung im Rahmen des DEAL-Projektes. Für Erfolg und Misserfolg der einzelnen Prozessschritte wurden daher keine gesonderten Kriterien festgelegt.

Schritte des „DEAL-Prozesses“:

1. Initiale Auswahl von Fragestellungen (= Leitlinien- und Impfpfehlungen) mit hoher Aktualisierungspriorität
2. Systematische Identifizierung neuer Evidenz und Erstellung von Living Systematic Reviews und Evidenzprofilen pro Fragestellung
3. Abstimmungsprozess mit Leitlinien- bzw. STIKO-AG pro Fragestellung
4. Zwei Folgeaktualisierungen pro Fragestellung im Abstand von ca. drei Monaten (zweimalige Wiederholung ab Schritt 2)

Abbildung 2: Grafische Darstellung des DEAL-Prozesses



Zu Schritt 1:

Für die Machbarkeitsstudie („DEAL-Prozess“) wurden zu Projektbeginn im Projektteam drei Empfehlungen („Piloteempfehlungen“) ausgewählt. Beteiligt waren Projektpartner aus IfEM, ÄZQ, RKI und AWMF. Die Beteiligung weiterer Anwenderzielgruppen (wie z.B. Patientenvertretungen) oder andere Stakeholder war nicht vorgesehen (entsprechend wurden deren Ansichten und Präferenzen nicht ermittelt), da hier die grundlegende Durchführbarkeit des DEAL-Prozesses untersucht wurde („Proof of principle“). Erst für ein mögliches Nachfolgeprojekt, in dem der DEAL-Prozess implementiert werden würde, wäre die Einbeziehung der betroffenen Anwenderzielgruppen relevant und wichtig.

Die Auswahl der drei zu bearbeitenden Piloteempfehlungen musste aufgrund des vorgegebenen Zeitrahmens pragmatisch erfolgen. Die vorrangigen Auswahl-Kriterien waren dabei ein hoher Aktualisierungsbedarf aus Sicht der verantwortlichen Leitlinien-Organisationen und die erwartete Umsetzbarkeit im Rahmen des Projektes (z.B. erwartete neu verfügbare Evidenz und etablierte Zusammenarbeit der Leitlinienorganisationen mit den entsprechenden ehrenamtlichen Arbeitsgruppen).

Folgende Empfehlungen wurden mit jeweiliger Begründung ausgewählt (s. Tabelle 2):

Tabelle 2: Für den DEAL-Prozess ausgewählte Pilot-Empfehlungen

Pilotempfehlung	Begründung für Auswahl	Empfehlungstyp / Bearbeitung mit
COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren (folgend: „COVID-19-LSR“)	- Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da zum Zeitpunkt der Festlegung im September 2021 noch keine Impfeempfehlung für Kinder <12 Jahren verfügbar war - Die Zulassung der Grundimmunisierung mit zwei Impfstoffdosen Comirnaty in altersgemäß zugelassener Formulierung für Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren stand kurz bevor, wie auch die Entwicklung und zeitnahe Zulassung weiterer Impfstoffe für Kinder ab 6 Monaten	- Impfeempfehlung - STIKO
Therapieintensivierung mit SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter)-Inhibitoren und / oder Sacubitril / Valsartan bei Herzinsuffizienz (aus: NVL Herzinsuffizienz, Empfehlung 6-16) (folgend: „Herzinsuffizienz-LSR“)	- Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril/Valsartan einer hohen Forschungsdynamik unterlag und keine klare Empfehlungen für bestimmte Subgruppen vorlagen (3. Auflage 2019)	- Leitlinienempfehlung - ÄZQ/AMWF
E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD (aus NVL COPD) (folgend: „COPD-LSR“)	- Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da bis dato keine Empfehlung zur Tabakentwöhnung mit E-Zigarette bei COPD vorlag	- Leitlinienempfehlung - ÄZQ/AMWF

Zu Schritt 2:

Für alle drei Living Systematic Reviews wurden Protokolle im PROSPERO-Register für Systematic Reviews (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) veröffentlicht (Kapp 2022, Labonté 2022, Piechotta 2022). Ein Zeitplan wurde erstellt, der die Aktualisierung jedes Living Systematic Reviews mit dreimonatiger Frequenz analog zum Meilensteinplan vorsah. Für das Berichten der Living Systematic Review wurde eine Blanks-Vorlage in Tabellenform entwickelt.

Vorbereitend wurden zur Verfügung stehende digitale Werkzeuge für die Erstellung von (Living) Systematic Reviews zusammengestellt und eine erste Version des digitalen DEAL-Workflows entwickelt und dokumentiert. Eine zusätzliche DEAL-Kommunikationsplattform (wie im Antrag vorgesehen) wurde nicht entwickelt, da die Projektgruppe mit den bereits zur Verfügung stehenden digitalen Anwendungen arbeitsfähig war und kein Bedarf an weiteren digitalen Werkzeugen gesehen wurde. Zur Anwendung der GRADE-Methodik (Guyatt 2011) für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz und zur Anwendung der Softwares GRADEpro GDT (<https://www.grade-pro.org/>) bzw. MAGICapp (<https://magic-evidence.org/magicapp>) zur Erstellung von Evidenzprofilen wurden online Schulungen direkt in den Softwares in Kleingruppen durchgeführt, zu denen alle am Projekt beteiligten Personen eingeladen wurden.

Die drei LSRs wurden nach den Standard-Methoden für (Living) Systematic Reviews (Elliott 2017, Brooker 2019, Higgins 2022) erstellt. Dies beinhaltete jeweils die Erstellung und Registrierung eines Protokolls, die Erstellung einer Suchstrategie, den Screeningprozess der identifizierten Studien durch zwei unabhängige Reviewer*innen, die Datenextraktion durch zwei unabhängige Reviewer*innen sowie die Zusammenfassung und Bewertung der Studienergebnisse. Für die Erstellung des COPD-LSRs existierte bereits ein Systematischer Review zu einer ähnlichen Fragestellung (Hartmann-Boyce 2022), der als Vorlage für das sogenannte Basis-Review diente (z.B. für die Literatursuche). Für den Basis-Review des COVID-19-LSR und des Herzinsuffizienz-LSR existierte keine derartige Vorlage. Die Ergebnisse der Living Systematic Reviews wurden tabellarisch in den zuvor vorbereiteten Tabellen dargestellt. Evidenzprofile wurden in GRADEpro GDT (COVID-19-LSR) bzw. MAGICapp (Herzinsuffizienz-LSR, COPD-LSR) erstellt.

Zu Schritt 3:

Für den Abstimmungsprozess wurden die Mitglieder der entsprechenden Leitlinien- bzw. der STIKO-AG jeweils zu einer Videokonferenz eingeladen. Die Ergebnisse der Living Systematic Reviews wurden in Form von GRADE-Profilen von den AG-Mitgliedern mit Unterstützung der Methodiker*innen diskutiert. Anschließend wurde entsprechend der GRADE Evidence-to-Decision (EtD)-Kriterien (Alonso-Coello 2016) geprüft, ob sich Änderungsbedarf für eine Empfehlung ergibt, z.B. in Bezug auf die Empfehlungsstärke oder auch auf die adressierte Patientengruppe (Guyatt 2013, Alonso-Coello 2016, AWMF 2020).

In der STIKO wurden Informationen zu den jeweiligen EtD-Kriterien in Präsentationen dargestellt (z. B. Vor- und Nachteile einer Intervention, Akzeptanz, Machbarkeit, Ressourcenverbrauch) (Nussbaumer-Streit 2018). Während den STIKO-Sitzungen wurden die EtD-Kriterien diskutiert und bei Abstimmungen über Empfehlungen berücksichtigt. Die Grundlage zur Diskussion der EtD-Kriterien bestand aus einem kombinierten, semi-strukturierten Ansatz, d. h., einer Mischung zwischen Suche nach Evidenz zu den einzelnen EtD-Kriterien und der Expertise der STIKO-Mitglieder. Das Endergebnis des Abstimmungsprozesses ist im Epidemiologischen Bulletin 21/2022 (RKI 2022) zu finden („Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Modifizierung der COVID-19-Impfempfehlung für Kinder im Alter von 5 –11 Jahren“). In den entsprechenden Kapiteln sind belegende Literaturstellen aufgeführt und nach jedem Kapitel gibt es ein Zwischenfazit, dass die Einschätzung der STIKO-Mitglieder nach ausführlicher Diskussion und Abstimmung gemäß den STIKO-Vorgaben zum Ausdruck bringt.

Für die NVL-Herzinsuffizienz wurden die EtD-Kriterien durch die Methodiker*innen anhand der MAGICapp vorgestellt. Moderiert durch die Leitlinienkoordination der NVL, wurden die EtD-Kriterien diskutiert und einzeln abgestimmt. Die diskutierten EtD-Kriterien waren: Nutzen und Schaden, Vertrauen in die Evidenz, Vor- und Nachteile einer Intervention, Ressourcenverbrauch, Gerechtigkeit, Akzeptanz, Machbarkeit. Die Ergebnisse der Abstimmung wurden anschließend zu Empfehlungen abgeleitet und in der MAGICapp hinterlegt (vgl. Anlage „Zusammenfassung MAGICapp (Herzinsuffizienz, COPD“).

Der NVL COPD wurden die Ergebnisse jeweils als Bericht vorab zur Verfügung gestellt und während der Abstimmungstreffen zusätzlich als Präsentation (vgl. Anlage „Präsentation Basisversion LSR COPD“) vorgestellt, die EtD-Kriterien (Nutzen und Schaden, Vertrauen in die Evidenz, Vor- und Nachteile einer Intervention, Ressourcenverbrauch, Gerechtigkeit, Akzeptanz, Machbarkeit) waren aufgrund des geringen Vertrauens in die vorliegende Evidenz nicht entscheidungsrelevant. Nach Diskussion der Ergebnisse erfolgte eine offene Abstimmung über die drei Optionen

Akronym: DEAL

Förderkennzeichen: 01VSF20019

„Weiterhin keine Empfehlung“, „Empfehlung: sollte nicht empfohlen werden“ bzw. „Empfehlung: kann in begründeten Fällen erwogen werden“. Die Mehrheit der Teilnehmenden Expert*innen entschied sich dafür „weiterhin keine Empfehlung“ zu formulieren (vgl. Anlage „Zusammenfassung MAGICapp (Herzinsuffizienz, COPD)“).

Zu Schritt 4:

Analog zu Schritten 2 und 3 wurden jeweils 2 Folge-Aktualisierungen der Living Systematic Reviews in ca. dreimonatigem Abstand erstellt und der jeweiligen AG präsentiert.

Prozessevaluation (Quantitativ):

Zur Evaluation des Zeitaufwands zur Durchführung des DEAL-Prozesses wurde zu Projektbeginn eine Excel-Tabelle entwickelt und im Projektteam verabschiedet. Der Zeitaufwand, der bei späterer Routineanwendung des DEAL-Prozesses anfallen würde (Erstellung LSR und Projekttreffen), wurde kontinuierlich von den beteiligten Mitarbeiter*innen erhoben.

Ergebnisevaluation:

Der Impact des DEAL-Prozesses wurde in Form von Anzahl, Art, Umfang der vorgeschlagenen Empfehlungsänderungen erhoben.

Studiendauer, Beobachtungszeitraum: Der DEAL-Prozess (Schritte 1 bis 4) wurde von 10/2021 bis 4/2023 durchlaufen.

Form der Datenerhebung / Statistische Auswertungsstrategien: Die Daten zur Prozess- bzw. Ergebnisevaluation wurden begleitend bzw. zur abschließenden Evaluation erhoben und statistisch deskriptiv ausgewertet (Mittelwerte).

Projektteil „Interviews“:

Darstellung des Studiendesigns: Einzelinterviews per Telefon anhand eines semi-strukturierten Interviewleitfadens.

Das Datenschutzkonzept für die Telefoninterviews wurde im Februar 2022 erstellt und von der Datenschutzbeauftragten des IfEM bewilligt. Das positive Ethikvotum der Ethikkommission Freiburg für die Telefoninterviews wurde ohne Änderungsanforderungen oder Auflagen erteilt (Antrag-Nr. EK-Freiburg: 22-1145) und wurde zusätzlich der für den Konsortialpartner AWMF-IMWi zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Berlin vorgelegt und von dieser bestätigt. Die Studie wurde (zusammen mit dem Survey) unter der Nummer DRKS00028476 im deutschen Register klinischer Studien (DRKS) registriert. Außerdem wurden für die Durchführung der Interviews eine Einwilligungserklärung, eine Probandeninformation und Datenschutzkonzept erarbeitet.

Zielpopulation / Ein- und Ausschlusskriterien: Teilnehmende an der qualitativen Erhebung waren am DEAL-Projekt mitwirkende Personen, das heißt wissenschaftliche Mitarbeiter*innen des IfEM, der AWMF, des ÄZQ und des RKI sowie der beitragenden Leitlinien-Arbeitsgruppen bzw. der beteiligten STIKO-Arbeitsgruppe.

Fallzahlen: Geplant waren 16 Interviews.

Rekrutierung: Zunächst wurden sechs Personen direkt eingeladen, die an der Erstellung der „Living Systematic Reviews“ oder methodisch-koordinativ an der Entwicklung von Leitlinien und Impfeempfehlungen mitgearbeitet haben. Darüber hinaus wurden Mitglieder aus den Leitlinien-AGs bzw. der STIKO-AG für eine Interviewteilnahme angefragt: Angestrebt wurde, aus jeder Arbeitsgruppe jeweils drei Teilnehmende für die Befragung zu gewinnen, und dabei möglichst vielfältig medizinische Fachgebiete und Fachgesellschaften abzudecken. Die Rekrutierung erfolgte über direkte persönliche Ansprache, zum Beispiel im Rahmen von AG-

Treffen, oder schriftlich per E-Mail. Allen Teilnehmenden wurde eine Aufwandsentschädigung von 200 Euro angeboten. Außerdem erhielten sie vor dem Interview via E-Mail eine Einwilligungserklärung sowie eine schriftliche Information zum Datenschutz und zum Ablauf der Befragung.

Darstellung und Operationalisierung der Endpunkte: Für die Durchführung der Telefoninterviews unter den Projektbeteiligten und den Expert*innen aus den Leitlinien-AGs bzw. der STIKO wurde im Februar 2022 ein semistrukturierter Interviewleitfaden unter der Federführung von AWMF und unter Mitwirkung des ÄZQ entwickelt, der sich an den Prozessen im DEAL-Projekt orientierte. Der Fokus des Interviewleitfadens lag auf den drei wesentlichen DEAL-Projektschritten: „Auswahl der Empfehlung“, „Evidenzaufbereitung: Erstellung der „Living Systematic Reviews“ und „vom Living Systematic Review zur Living Recommendation“. Außerdem waren Fragen zum Prozesserleben, wie zum Beispiel Kommunikation, zu digitalen Tools, zu förderlichen und hinderlichen Faktoren und zur Übertragbarkeit in die regelhafte Leitlinienerstellung enthalten. Der Interviewleitfaden wurde von IfEM und STIKO kommentiert und im Projektteam konsentiert. Der Interviewleitfaden ist in der Anlage enthalten.

Auswertungsmethoden: Die Auswertung erfolgte in Anlehnung an die Thematische Inhaltsanalyse nach Brown und Clarke (Braun and Clarke 2006) mithilfe der Software MAXQDA (<https://www.maxqda.com/de>). Dabei gliedert sich die Analyse in sechs Schritte (1) mit den Daten vertraut machen, (2) initiale Codes entwickeln, (3) Themen und Motive suchen, (4) Themen überprüfen und verfeinern, (5) Themen definieren und benennen und (5) Bericht über die Analyse erstellen.¹ Diese Analysemethode bietet Forschenden eine gewisse Flexibilität und ermöglicht die Identifizierung, Analyse und Beschreibung von Mustern beziehungsweise Themen in den Interviewdaten. Diese Flexibilität war aufgrund des engen Zeitrahmens sowie krankheitsbedingten Ausfällen von Vorteil. Die Auswertungsstrategie wurde angepasst, um trotz eingeschränkter Ressourcen zu allen Aspekten der Forschungsfrage relevante Ergebnisse zu erzielen, die in zwei Bereiche eingeteilt wurden:

- a) **Evaluation des DEAL-Prozesses:** Für die Prozessevaluation wurden auf Basis von neun Interviews die Akzeptanz, Praktikabilität sowie förderliche und hinderliche Faktoren für den DEAL-Prozess untersucht.
- b) **Vertiefende Analyse der Auswahlkriterien für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- und Impfeempfehlungen:** Da sich im Projektverlauf die Kriterien zur Priorisierung von Empfehlungen sich als wesentliches Kernelement des Living-Recommendation-Prozesses herausstellten, wurden zu dieser Fragestellung alle 15 Interviews detailliert ausgewertet. Die Auswertung geht der Frage nach, wie die Teilnehmenden die vorab spezifizierten Kriterien für die Identifizierung der drei Empfehlungen für die Pilotierung des DEAL-Prozesses einschätzen. Zudem sollte diese Auswertung weitere Erkenntnisse zu relevanten Faktoren liefern, welche eine schnelle Leitlinienaktualisierung beeinflussen können.

Wissenschaftler*innen der Abteilung Evidenzbasierte Versorgungsforschung am Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM) der Universität Witten/Herdecke, welche kurzfristig als Projektmitwirkende gewonnen werden konnten, unterstützten die Datenanalyse. Die Kodierung des Datensatzes und die Generierung von Themenfeldern erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen. Im Rahmen des mehrstufigen Auswertungsprozesses trafen sich die beiden Wissenschaftlerinnen regelmäßig zu Reflektionsgesprächen gemeinsam mit einer dritten Wissenschaftlerin, um die Kategorien zu überprüfen, zu präzisieren und zu benennen.

Studiendauer, Beobachtungszeitraum: Einzelinterviews wurden von September 2022 bis Dezember 2022 durchgeführt.

Form der Datenerhebung: Die aufgenommenen Interviews wurden durch einen externen Dienstleister wortgetreu transkribiert.

Projektteil „AGIL-Kriterienliste“:

Darstellung des Studiendesigns: Ziel dieses Projektteils war die Erstellung einer Liste mit Priorisierungskriterien (AGIL-Kriterien) für die Empfehlungsaktualisierung mit den Projekt-Beteiligten und weiteren Leitlinienkoordinator*innen.

Die AGIL-Kriterien wurden in einem dreistufigen Prozess entwickelt:

- 1) Erarbeitung einer initialen Kriterienliste;
- 2) Online-Survey unter Leitlinienexpert*innen + Überarbeitung
- 3) Workshop + Überarbeitung

(Zu 1) Im Projektteam wurde im Januar und Februar 2022 eine erste Version einer Kriterienliste zur vorausschauenden Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer Leitlinienempfehlung entwickelt und vorläufig konsentiert. Die Entwicklung erfolgte nach Literatursuche nach entsprechenden Publikationen zur Priorisierung von Leitlinienempfehlungen bei Leitlinienaktualisierungen und durch die Konsultation von Expert*innen auf dem Gebiet der Leitlinienaktualisierung. Ein erster Vorschlag wurde von den beteiligten wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen des IfEM erarbeitet und im Rahmen mehrerer Online-Konferenzen und Feedback-Schleifen per E-Mail zwischen Januar 2022 und März 2022 gemeinsam von allen Mitgliedern des Projektteams weiterentwickelt und konsentiert. Die initiale Version der Kriterienliste wurde Ende März 2022 erstellt und diente als Grundlage für den nachfolgenden Online-Survey.

(Zu 2) Zur Weiterentwicklung der Kriterienliste wurde ein Online-Survey entwickelt, der Fragen zur Vollständigkeit, Verständlichkeit und Wichtigkeit der einzelnen Kriterien sowie die Möglichkeit zur Kommentierung durch Freitextantworten enthielt. Der Survey-Fragebogen ist in der Anlage enthalten.

Ein Datenschutzkonzept für den Online-Survey wurde nach Rücksprache mit der Datenschutzbeauftragten nicht erstellt, da keine Daten anfielen, die geschützt werden mussten (automatische Anonymisierung durch die Survey-Plattform). Das positive Ethikvotum (22-1150) der Ethikkommission Freiburg für den Online-Survey wurde ohne Änderungsanforderungen oder Auflagen erteilt. Der Survey wurde (zusammen mit den Interviews) unter der Nummer DRKS00028476 im deutschen Register klinischer Studien (DRKS) registriert.

Der Online-Survey gliederte sich in vier Abschnitte:

- a) Vier allgemeine Fragen zur Person (z. B. Berufsgruppe).
- b) Drei Fragen zur Kriterienliste insgesamt (Gesamteindruck und Vollständigkeit der Kriterienliste)
- c) Sechs geschlossene Fragen zur Einschätzung der Wichtigkeit und Verständlichkeit der drei Kriterien mittels einer 7-stufigen Likert-Skala; zusätzlich je Kriterium eine offene Frage zu ergänzenden Anmerkungen und Kommentaren
- d) Offene Frage für ergänzende Anmerkungen und Gedanken zur Kriterienliste

Die Befragung wurde mit SoSci-Survey (<https://www.soscisurvey.de>) im Zeitraum vom 05.10.2022 bis zum 12.11.2022 durchgeführt. Die Auswertung wurde im Januar 2023 abgeschlossen. Die Teilnahme am Online-Survey war freiwillig und anonym. Der Versand des Teilnahme-Links erfolgte über die drei Projektpartner AWMF-IMWi, ÄZQ und RKI, indem ein Einladungslink in SoSci-Survey erstellt und per E-Mail über die Verteiler der Partner*innen verschickt wurde. Nach zwei Wochen und nochmals nach vier Wochen wurden an alle Adressat*innen Erinnerungsmails gesendet, um den Rücklauf der beantworteten Fragebögen zu erhöhen. Für die Auswertung wurden nur Fragebögen mit vollständigem quantitativen Teil herangezogen.

Die Survey-Ergebnisse wurden dazu genutzt, die initiale Kriterienliste weiterzuentwickeln. Sämtliche Änderungen wurden von den Mitgliedern des Projektteams in Online-Konferenzen und per E-Mail konsentiert.

(Zu 3) Zusätzlich wurde die in Schritt 2 überarbeitete Version der AGIL-Kriterien in einem 90-minütigen Workshop auf der 24. Jahrestagung des Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (EbM) vorgestellt und in vier Kleingruppen diskutiert (22.–24.03.2023, Potsdam). Dieser Schritt fand zusätzlich zu den im Projektantrag skizzierten Schritten statt.

Angesprochen werden sollten insbesondere Personen mit Erfahrung in der Erstellung von Leitlinien. Als Leitfaden der Gruppendiskussion diente die Einschätzung der Verständlichkeit und Wichtigkeit der AGIL-Kriterien, die chronologisch besprochen wurden, beginnend mit Kriterium 1 (Relevanz der Fragestellung). Abschließend wurden die Ergebnisse in der Gesamtgruppe durch Präsentationen der einzelnen Gruppen zusammengeführt und dokumentiert. Die im Rahmen des Workshops eingeholten Rückmeldungen wurden zusammengefasst und Änderungen innerhalb des Projektteams in Online-Konferenzen und per E-Mail konsentiert. Dies resultierte letztlich in den AGIL-Kriterien (Version 1.0).

Zielpopulation / Rekrutierung: Zur Teilnahme am Online-Survey wurden insgesamt 630 Mitglieder der am Projekt beteiligten Leitliniengruppen, AWMF-Koordinierende der S3-Leitlinien, STIKO-Mitglieder und Expert*innen des ÄZQ per E-Mail eingeladen.

Der Workshop auf dem EbM-Kongress stand allen Teilnehmer*innen der Jahrestagung offen.

Form der Datenerhebung: Der Survey wurde über die Plattform SociSurvey zwischen Oktober 2022 und November 2022 durchgeführt.

Statistische Auswertungsstrategien: Die quantitativen Ergebnisse des Online-Surveys (Antworten auf die geschlossenen Fragen) wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet (absolute und relative Häufigkeiten) und in Tabellen sowie Diagrammen dargestellt.

Die qualitativen Ergebnisse der Umfrage wurden gemäß der inhaltlich strukturierenden Inhaltsanalyse nach Kuckartz ausgewertet (Kuckartz 2016). Der grundsätzliche Ablauf beinhaltet sieben Schritte, die von der Identifikation wichtiger Textstellen, dem Entwickeln, Codieren und Zusammenstellen von Hauptkategorien bis zum induktiven Bestimmen von Subkategorien, der Ausdifferenzierung des Kategoriensystems und der abschließenden Ergebnisdarstellung reichen. Eine Person (SM) fasste die Daten zusammen und bildete in Abstimmung mit zwei weiteren Wissenschaftler*innen des Projektteams (WS, CB) die Ober- und Unterkategorien. Die Oberkategorien der qualitativen Analyse orientierten sich an der Darstellung der einzelnen Kriterien im Online-Survey (Appendix Survey-Fragebogen) und wurden deshalb in drei Teile unterteilt: Fragestellung, Frage a) und Frage b). Zusätzlich wurden Kriterien übergreifende Kategorien gebildet, wie z.B. Anmerkungen zur Sprache und Gewichtung der einzelnen Kriterien. Nach Zuordnung der gegebenen Antworten in die Oberkategorien wurden Unterkategorien basierend auf den inhaltlichen Schwerpunkten der vorliegenden Antworten gebildet.

Fallzahlplanung: Es lag keine formelle Fallzahlplanung vor wie dies im Regelfall bei klinischen Studien zum Nachweis eines Effektes stattfindet. Vgl. hierzu aus der Publikation zu den AGIL-Kriterien (Siemens 2024): „Mit dem Online-Survey sollte eine große Zahl von Leitlinienexpert*innen durch das ÄZQ, das AWMF-IMWi und der STIKO in die weitere Entwicklung der AGIL-Kriterien einbezogen werden. Der Online-Survey wurde an Verteiler der vom ÄZQ koordinierten Nationalen Versorgungs-Leitlinien, an Leitlinienkoordinierende und Leitlinienbeauftragte von AWMF-Fachgesellschaften sowie an die Mitglieder der STIKO versandt“.

Fehlende Werte: Es handelte sich um eine Complete-Case Analyse für den quantitativen Teil des Online-Surveys, d.h. es wurden nur Fragebögen mit vollständigem ausgefülltem quantitativen Teil herangezogen.

Projektteil „Methodenleitfaden“:

In einem konstituierenden Treffen Anfang Januar 2023 wurde im Gesamtprojektteam eine Gliederung für den Methodenleitfaden ausgearbeitet. Unter Federführung des IfEM und Beteiligung der Projektpartner*innen wurde ein Entwurf des Methodenleitfadens anfangs in einem für alle Beteiligten zugänglichen Online-Dokument erstellt, indem die Beteiligten jeweils ihre Erfahrungen aus den LSR und ihre fachliche Expertise in Form von Kommentaren, Stichpunkten oder ausformuliertem Text beitrugen. Nach mehreren Feedbackschleifen in Meetings und per E-Mail wurde der Methodenleitfaden durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin des IfEM fertiggestellt und für die anstehende Publikation auf den Webseiten des IfEM vorbereitet. In die finale Version des Methodenleitfadens ist auch ein Austausch mit den Projektleitern zweier weiterer Innovationsfondsprojekte, Guide2guide (FKZ: 01VSF20023) und Sisyphos (01VSF20024), eingeflossen.

6. Projektergebnisse

Projektteil „DEAL-Prozess“:

COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren:

Zum Zeitpunkt der Auswahl der Fragestellung lag keine Empfehlung der STIKO vor. Während der Erstellung der Version 1 des Living Systematic Reviews („Basisreview“) empfahl die STIKO am 6. Januar 2022 den Impfstoff Comirnaty für 5 - 11-jährige Kinder mit Vorerkrankungen oder für Kinder, in deren Umfeld sich Kontaktpersonen mit dem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf befinden und gab am 25. Mai 2022 die generelle Impfempfehlung für 5 - 11-jährige Kinder mit zunächst einer Impfstoffdosis. Die vorläufigen Ergebnisse aus Version 1 des Living Systematic Reviews konnten in der Sitzung am 25. Mai 2022 bereits verwendet werden. Folgeaktualisierung 1 des Living Systematic Reviews wurde im Oktober 2022 erstellt und führte am 17. November 2022 zu folgender Empfehlungsänderung bzw. stärkte vorhandene Empfehlungen:

6 Monate bis 4 Jahre mit Vorerkrankung: Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff.

Für immungesunde Kinder ohne Vorerkrankungen im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren: keine COVID-19-Impfempfehlung.

Empfehlungen für Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren überprüft: Grundimmunisierung bzw. eine Auffrischimpfung für Kinder ohne Vorerkrankungen nicht notwendig.

Folgeaktualisierung 2 wurde im November 2022 erstellt und führte zu keiner Veränderung der Empfehlung.

Im Zuge der Aktualisierungen konnten die in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse zur Impfstoffwirksamkeit für mRNA-Impfstoffe bei Kindern berechnet werden (Piechotta 2022). Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse und Empfehlungen sind darüber hinaus im Epidemiologischen Bulletin dargestellt (RKI 2022).

Tabelle 3: Hauptergebnisse zur Impfstoffwirksamkeit für mRNA-Impfstoffe bei Kindern

Population: Kinder im Alter von 5-11 Jahren Intervention: Grundimmunisierung (2 Dosen) oder eine zusätzliche Auffrischungsimpfung (insgesamt 3 Dosen) mit von der EMA zugelassenen COVID-19 mRNA-Impfstoffen (BNT162b2 10 µg pro Dosis ODER mRNA-1273 50 µg pro Dosis) Vergleich: Placebo oder keine Intervention Setting: Omicron SARS-CoV-2-Variante						
Endpunkte	Anzahl der Impfdosen	Absoluter Effekt* mit Placebo/Keine Impfung	Absoluter Effekt* mit Impfung	Relativer Effekt† (95% KI)	Anzahl der Teilnehmer (Studien)	Kommentar
SARS-CoV-2-Infektion (PCR- oder Antigen-Test bestätigt)	2	20.793 pro 100.000	12.143 pro 100.000 (9.856 bis 15.366)	VE 41,6% (28,1-52,6); VE-Ratio 0,584 (0,474-0,739)	>3.376.000 [‡]	Grundimmunisierung reduziert wahrscheinlich leicht das Risiko von SARS-CoV-2-Infektionen mit Omicron.
	3	27.595 pro 100.000	12.418 pro 100.000 (11.038 bis 13.798)	VE 55% (50-60); VE-Ratio 0,45 (0,40-0,50)	60.574	Auffrischungsimpfung reduziert wahrscheinlich das Risiko von SARS-CoV-2-Infektionen mit Omicron.
Symptomatische COVID-19-Erkrankung	2	31.326 pro 100.000	19.203 pro 100.000 (15.005 bis 24.528)	VE 36,2% (21,5-48,2); VE-Ratio 0,638 (0,518-0,749)	3.262.727	Grundimmunisierung reduziert wahrscheinlich leicht das Risiko einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung.
	3	NR§	N.E.	VE 61% (55-67); VE-Ratio 0,39 (0,33-0,45)	60.574	Auffrischungsimpfung reduziert wahrscheinlich das Risiko einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung.
Krankenhausaufenthalt aufgrund von COVID-19	2	47 pro 100.000¶	12 pro 100.000 (9 bis 15)	VE 70,8% (38,5-86,1); VE-Ratio 0,29 (0,14-0,62)	3.058.480	Grundimmunisierung reduziert wahrscheinlich das Risiko eines Krankenhausaufenthalts aufgrund von durch die Omicron-Variante verursachtem COVID-19.
	3	NA	NA	VE NA	0	Endpunkt wurde in keiner Studie berichtet.
COVID-19-bedingte Sterblichkeit	2	<1 pro 100.000	N.E. 0 Fälle beobachtet	VE N.E. 0 Fälle in der geimpften Gruppe 1 Fall in der Kontrollgruppe	2.869.874	Die Evidenz ist unsicher bezüglich des Effekts der Grundimmunisierung auf das Risiko der Sterblichkeit aufgrund von durch die Omicron-Variante verursachtem COVID-19.
	3	NA	NA	VE NA	0	Ergebnis wurde in keiner Studie berichtet.

Abkürzungen:

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; **GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; **NA:** nicht zutreffend; **N.E.:** nicht schätzbar; **NR:** nicht berichtet; **NRSI:** nicht-randomisierte Interventionsstudie; **KI:** Konfidenzintervall; **PCR:** Polymerase-Kettenreaktion; **RCT:** randomisierte kontrollierte Studie; **RR:** Risiko-Verhältnis; **VE:** Impfstoffwirksamkeit; **VoC:** besorgniserregende Variante

Fußnoten:

*Hinweis: Der geschätzte absolute Effekt bezieht sich auf die Differenz zwischen dem beobachteten Basisrisiko, das für die ungeimpfte Kontrollgruppe berichtet wurde, und dem Risiko, nach der Impfung ein Event zu erleben. Der geschätzte absolute Effekt für die Interventionsgruppe basiert auf dem relativen Effektmaß und dem Basisrisiko; d.h. (beobachtetes Risiko /100000 ungeimpfte Kinder) * relativer Effekt.

†Hinweis: Relative Effekte (Impfstoffwirksamkeit [VE] oder Risiko-Verhältnisse [RR]) wurden aus Meta-Analysen (Abbildung 2 und Abbildung 3 der Publikation) oder aus einer Studie abgeleitet, wenn keine gepoolte Schätzung verfügbar war.

‡Hinweis: Zwei von acht Studien berichteten nicht über die Anzahl der Teilnehmer. Die Studien, die die Anzahl der Teilnehmer berichteten, umfassten n=3376655 Kinder.

§Hinweis: Rohzahl der symptomatischen COVID-19-Fälle bei ungeimpften Kindern nicht berichtet.

¶Hinweis: Basisrisiko teilweise aus Fall-Kontroll-Studien abgeleitet; spiegelt nicht das wahre Inzidenzrisiko in der Altersgruppe wider.

||Hinweis: 0 Todesfälle in n=1081881 geimpften vs. 3 Todesfälle in n= 1787993 ungeimpften Kindern beobachtet.

**Hinweis: Nur hospitalisierte Fälle in der Analyse enthalten; Basisrisiko aus Fall-Kontroll-Studien abgeleitet und spiegelt daher nicht das wahre Inzidenzrisiko in der Altersgruppe wider.

Therapieintensivierung mit SGLT2(Sodium dependent glucose transporter)-Inhibitoren und/oder Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz (aus: NVL Herzinsuffizienz, Empfehlung 6-16):

Version 1 des Living Systematic Reviews wurde im September 2022 fertiggestellt, anschließend fand am 13. September 2022 die Abstimmungskonferenz mit der Leitlinien-AG statt. Die Bearbeitung der Folgeaktualisierung 1 zum Living Systematic Review Herzinsuffizienz begann bereits vor dem Beginn des Abstimmungsprozesses zur Version 1. Da in Folgeaktualisierung 1 nur wenige zusätzliche neue Studien identifiziert worden waren, wurden diese bereits im Abstimmungsprozess zur Version 1 am 13. September 2022 vorgestellt. Die Auswertung der zusätzlich identifizierten Studien aus Folgeaktualisierung 1 (Metaanalysen) wurde aufgrund von geringem informationellen Mehrwert in den Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 2 am 06. Dezember 2022 aufgenommen. Der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 1 entfiel somit für den Living Systematic Review Herzinsuffizienz. Insgesamt gab es keine Empfehlungsänderung auf Basis der hier erstellten Living Systematic Reviews, die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (GRADE) hat die bisherige Empfehlung allerdings gestärkt bzw. bestätigt.

Tabelle 4: Hauptergebnisse zur Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril oder Perindopril

Endpunkte	Studienergebnisse und Effektmaße	Absolute Effekte		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Qualität der Evidenz)
		Enalapril/Perindopril	SAC/VAL	
Mortalität (jegliche Ursache)	Relatives Risiko: 0.86 (CI 95% 0.78 - 0.94) Basierend auf Daten von 9947 Teilnehmenden aus 7 Studien Follow up: 5.6 - 27 Monate	171 pro 1000	147 pro 1000	Moderat Aufgrund schwerwiegender Indirektheit
		Differenz: 24 weniger pro 1000 (von 37 weniger bis 10 weniger)		
Mortalität (kardiovaskuläre Ursache)	Relatives Risiko: 0.81 (CI 95% 0.73 - 0.90) Basierend auf Daten von 9407 Teilnehmenden aus 6 Studien Follow up: 1.9 - 33.9 Monate	154 pro 1000	125 pro 1000	Moderat Aufgrund schwerwiegender Indirektheit
		Differenz: 29 weniger pro 1000 (CI 95% 42 weniger - 15 weniger)		
Krankenhausaufenthalt (Herzinsuffizienz)	Relatives Risiko: 0.83 (CI 95% 0.63 - 1.11) Basierend auf Daten von 8986 Teilnehmenden aus 3 Studien Follow up: 2.8 – 33.9 Monaten	160 pro 1000	133 pro 1000	Sehr niedrig Aufgrund eines schwerwiegendem Verzerrungsrisikos, schwerwiegender Indirektheit und schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 27 weniger pro 1.000 (von 59 weniger bis 18 mehr)		
Hypotension	Relatives Risiko: 1.88 (CI 95% 1.34 - 2.64) Basierend auf Daten von 10078 Teilnehmenden aus 6 Studien Follow up: 1.9 - 33.9 Monate	110 pro 1000	207 pro 1000	Moderat Aufgrund eines schwerwiegendem Verzerrungsrisikos und schwerwiegender Indirektheit
		Differenz: 97 mehr pro 1.000 (von 37 mehr bis 180 mehr)		

Lebensqualität (KCCQ)	Basierend auf Daten von 9633 Teilnehmenden aus 6 Studien Follow up: 1.9 - 27 Monate	Differenz: SMD 0.14 höher (CI 95% 0.03 höher – 0.24 höher)	Niedrig Aufgrund eines schwerwiegendem Verzerrungsrisikos und schwerwiegender Indirektheit
-----------------------	--	---	--

Tabelle 5: Hauptergebnisse zur Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Valsartan

Endpunkte	Studienergebnisse und Effektmaße	Absolute Effekte		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Qualität der Evidenz)
		Valsartan	SAC/VAL	
Mortalität (jegliche Ursache)	Relatives Risiko: 1.63 (CI 95% 0.7 - 3.84) Basierend auf Daten von 439 Teilnehmenden aus 2 Studien Follow up: 5.6 - 12 Monate	48 pro 1000	78 pro 1000	Sehr niedrig Aufgrund eines sehr schwerwiegendem Verzerrungsrisikos, schwerwiegender Indirektheit und sehr schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 30 mehr pro 1000 (CI 95% 14 weniger - 136 mehr)		
Mortalität (kardiovaskuläre Ursache)	Relatives Risiko: 1.58 (CI 95% 0.63 - 3.98) Basierend auf Daten von 435 Teilnehmenden aus 2 Studien Follow up: 5.6 - 12 Monate	42 pro 1000	66 pro 1000	Sehr niedrig Aufgrund eines sehr schwerwiegendem Verzerrungsrisikos, schwerwiegender Indirektheit und sehr schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 24 mehr pro 1000 (CI 95% 16 weniger - 125 mehr)		
Krankenhausaufenthalt (Herzinsuffizienz)	Relatives Risiko: 1.23 (CI 95% 0.84 - 1.81) Basierend auf Daten von 335 teilnehmenden aus 1 Studie Follow up: 5.6 Monate	214 pro 1000	263 pro 1000	Sehr niedrig Aufgrund eines sehr schwerwiegendem Verzerrungsrisikos, schwerwiegender Indirektheit und schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 49 mehr pro 1000 (CI 95% 34 weniger - 173 mehr)		
Hypotension	Relatives Risiko: 1.33 (CI 95% 0.84 - 2.10) Basierend auf Daten von 575 Teilnehmenden aus 3 Studien Follow up: 1.9 - 5.6 Monate	92 pro 1000	132 pro 1000	Sehr niedrig Aufgrund eines sehr schwerwiegendem Verzerrungsrisikos, schwerwiegender Indirektheit und schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 40 mehr pro 1000 (CI 95% 13 weniger - 131 mehr)		
Lebensqualität (KCCQ)	Basierend auf Daten von 335 Teilnehmenden aus 1 Studie Follow up: 5.6 Monate	Differenz: MD 0.05 weniger (CI 95% 0.05 weniger - 0.15 höher)		Sehr niedrig Aufgrund eines sehr schwerwiegendem Verzerrungsrisikos und schwerwiegender Indirektheit

Tabelle 6: Hauptergebnisse zur Wirksamkeit von Empagliflozin oder Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo

Endpunkte	Studienergebnisse und Effektmaße	Absolute Effekte		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Qualität der Evidenz)
		Placebo	Empagliflozin oder dapagliflozin	
Mortalität (jegliche Ursache)	Relatives Risiko 0.88 (CI 95% 0.79 – 0.99) Basierend auf Daten von 9510 Teilnehmenden aus 9 Studien	128 pro 1000	113 pro 1000	Hoch
		Differenz: 15 weniger per 1000 (CI 95% 27 weniger - 1 weniger)		

	Follow up: 2.8 - 16 Monate			
Mortalität (kardiovaskuläre Ursache)	Relatives Risiko 0.87 (CI 95% 0.77 – 0.99) Basierend auf Daten von 9199 Teilnehmenden aus 8 Studien Follow up: 2.8 - 16 Monate	105 pro 1000	91 pro 1000	Hoch
		Differenz: 14 weniger pro 1000 (CI 95% 24 weniger - 1 weniger)		
Krankenhausaufenthalt (jegliche Ursache)	Relatives Risiko 0.72 (CI 95% 0.07 – 7.89) Basierend auf Daten von 273 Teilnehmenden aus 2 Studien Follow up: 2.8 - 3 Monate	42 pro 1000	30 pro 1000	Sehr niedrig Aufgrund eines schwerwiegendem Verzerrungsrisikos, schwerwiegender Indirektheit und schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 12 weniger per 1000 (CI 95% 39 weniger – 289 mehr)		
Krankenhausaufenthalt (Herzinsuffizienz)	Relatives Risiko 0.73 (CI 95% 0.66 – 0.81) Basierend auf Daten von 9195 Teilnehmenden aus 8 Studien Follow up: 2.8 - 16 Monate	148 pro 1000	108 pro 1000	Hoch
		Differenz: 40 weniger pro 1000 (CI 95% 50 weniger - 28 weniger)		
Hypotension	Relatives Risiko 1.07 (CI 95% 0.88 – 1.30) Basierend auf Daten von 9068 Teilnehmenden aus 6 Studien Follow up: 1.9 - 18.2 Monate	39 pro 1000	42 pro 1000	Niedrig Aufgrund eines schwerwiegendem Verzerrungsrisikos und schwerwiegender Ungenauigkeit
		Differenz: 3 mehr per 1000 (CI 95% 5 weniger - 12 mehr)		
Lebensqualität (KCCQ)	Basierend auf Daten von 9366 Teilnehmenden aus 7 Studien Follow up: 2.8 – 12 Monate	Differenz: SMD 0.20 höher (CI 95% 0.09 höher - 0.31 höher)		Niedrig Aufgrund eines schwerwiegendem Verzerrungsrisikos und schwerwiegender Ungenauigkeit

E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD (aus NVL COPD):

Im Living Systematic Review „COPD“ wurden in der Version 1 („Basisreview“) keine Studien (RCTs) eingeschlossen, die Konferenz mit der Leitlinien-AG fand am 29. Juni 2022 statt, es wurde keine Empfehlung ausgesprochen. Für die Folgeaktualisierungen 1 und 2 wurde aufgrund der vorherigen Suchergebnisse das einzuschließende Studiendesign geändert

(vergleichende Beobachtungsstudien). In der Folgeaktualisierung 1, die aufgrund von methodischen Abstimmungen erst Anfang November 2022 abgeschlossen wurde, wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen (es wurden insgesamt 3 Studien identifiziert, von denen eine nicht in die Bewertung mit eingeschlossen wurde, da sie eine andere Intervention untersuchte [heated tobacco products]). In der anschließenden Leitlinien-Konferenz, die am 6. Dezember 2022 stattfand, wurde weiterhin keine Empfehlung zur Verwendung der E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei COPD ausgesprochen aufgrund der unzureichenden Datenlage (sehr niedrige Aussagesicherheit und widersprüchliche Ergebnisse der identifizierten Studien). In Folgeaktualisierung 2 wurden keine weiteren Studien identifiziert.

Tabelle 7: Hauptergebnisse für den Vergleich E-Zigarette (EC) vs. andere Behandlungen zum Rauchstopp (Anzahl eingeschlossener Studien, n=2)

Endpunkt	Studienergebnisse und Effektmaße	Effektschätzer		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Qualität der Evidenz)
		E-Zigarette	Keine E-Zigarette	
Tabakabstinenz	Basierend auf Daten von 3574 Teilnehmern aus 2 Studien Follow-up 60 Monate	In einer Studie [1] war die Chance, dass die Gruppe der "jemals E-Zigaretten-Nutzer" zum Zeitpunkt des Follow-up mit dem Rauchen konventioneller Zigaretten aufgehört hatte, um das 0,7-fache geringer (95% CI 0,5-0,9; p=0,02). In der anderen Studie [2] hatten 45 % der E-Zigaretten-Nutzer (n=9/20) das Rauchen aufgegeben.		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Inkonsistenz ² , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³
Rauchreduktion	Basierend auf Daten aus 2 Studien Follow-up 60 Monate	In einer Studie [1] rauchten "jemals E-Zigaretten-Nutzer" im Durchschnitt 2 zusätzliche konventionelle Zigaretten pro Tag (kein Vergleich). In der anderen Studie [2] verringerten E-Zigaretten-Nutzer im Vergleich zur Kontrollgruppe ihren täglichen Konsum um 20,7 bzw. 1,9 Zigaretten pro Tag.		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³ , aufgrund schwerwiegender fehlender Genauigkeit
Wiederaufnahme des konventionellen Zigarettenkonsums	Basierend auf Daten von 1890 Teilnehmern aus 1 Studie Follow-up 60 Monate	Bei "jemals E-Zigaretten-Nutzern" war die Wahrscheinlichkeit, dass sie das herkömmliche Zigarettenrauchen wieder aufnahmen, 16,8 Mal (95 % CI 9,1-30,9; p < 0,001) höher [1].		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³
GOLD-Stadium	Basierend auf Daten aus 2 Studien Follow-up 60 Monate	In einer Studie [1] war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des GOLD-Stadiums bei "jemals E-Zigaretten-Nutzern" höher als bei "niemals E-Zigaretten-Nutzern" (nach Adjustierung nicht mehr signifikant). In der anderen Studie [2] verbesserten sich einige E-Zigaretten-Nutzer von den GOLD-COPD-Stadien 4 und 3 auf die Stadien 3 bzw. 2; in der Kontrollgruppe waren die Veränderungen minimal.		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Inkonsistenz ² , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³
Exazerbationen	Basierend auf Daten aus 2 Studien Follow-up 60 Monate	In einer Studie [1] war die Wahrscheinlichkeit einer akuten Exazerbation bei "jemals E-Zigaretten-Nutzern" 1,58 (95 % CI 1,10-2,27; p=0,01) Mal höher als bei "niemals E-Zigaretten-Nutzern". In der anderen Studie [2] kam es bei E-Zigaretten-Nutzern zu einer deutlichen Verringerung der Exazerbationen, während es bei in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen gab.		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Inkonsistenz ² , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³
Chronische Bronchitis	Basierend auf Daten aus 1 Studie Follow-up 60 Monate	Die „jemalige Nutzung“ von E-Zigaretten war mit einer um 8 ± 2 % erhöhten Prävalenz der chronischen Bronchitis verbunden, selbst nach Adjustierung [1].		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³
Punkte im COPD Assessment Test (CAT)	Basierend auf Daten von 39 Teilnehmern aus 1 Studie	Die CAT-Punkte verbesserten sich bei den E-Zigaretten-Nutzern um 4 Punkte, während es in der Kontrollgruppe keine signifikanten oder klinisch relevanten Verbesserungen gab [2].		Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹

	Follow-up 60 Monate		
Lungenfunktion (FEV1)	Basierend auf Daten aus 2 Studien Follow-up 60 Monate	In einer Studie [1] hatten "jemals E-Zigaretten-Nutzer" eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine schnellere Abnahme der Lungenfunktion (FEV1) als "niemals-E-Zigaretten-Nutzer" (43 mL/Jahr vs. 34 mL/Jahr; p = 0,003, nach Adjustierung nicht mehr signifikant). In der anderen Studie [2] hatten E-Zigaretten-Nutzer im Vergleich zum Ausgangswert eine erhebliche Verbesserung des FEV1 nach Bronchodilatation (mittlere Differenz + 170 mL) gegenüber den Kontrollen (mittlere Differenz - 130 mL).	Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias ¹ , aufgrund schwerwiegender Inkonsistenz ² , aufgrund schwerwiegender Indirektheit ³
6-Minuten-Gehstrecke (6 Minute walking distance, 6MWD)	Basierend auf Daten aus 1 Studie Follow-up 60 Monate	In einer Studie verbesserten sich E-Zigaretten-Nutzer signifikant um einen Medianwert von 66,5 m (p=0,005) im Vergleich zu einem Anstieg von 20 m (p=0,722) in der Kontrollgruppe [2].	Sehr niedrig Aufgrund schwerwiegendem Risiko für Bias
<p>¹ Herabstufung um eine Stufe wegen eines schwerwiegenden Risikos für Bias (Aufgrund von Interessenskonflikten und Förderung)</p> <p>² Herabstufung um eine Stufe wegen schwerwiegender Inkonsistenz (Die Richtung des Effekts ist zwischen den eingeschlossenen Studien nicht konsistent)</p> <p>³ Herabstufung um eine Stufe wegen schwerwiegender Indirektheit (Unterschiede zwischen der interessierenden Population und der untersuchten Population)</p>			

Ergebnisevaluation:

Aus dem COVID-19-LSR resultierten drei neue Empfehlungen und die Bestätigung von zwei bestehenden Empfehlungen (vgl. Tabelle 8).

Die Ergebnisse aus dem Herzinsuffizienz-LSR konnten die bestehende Empfehlung bestätigen. Die Annahme der Expert*innen, dass eine große Zahl relevanter Studien im Laufe des Aktualisierungszeitraumes zu erwarten sei, bestätigte sich nicht. Zwar wurden initial sehr viele Studien identifiziert, doch resultierte daraus keine die Empfehlung verändernde Erkenntnis (vgl. Tabelle 8).

Die Ergebnisse des COPD-LSR führten aufgrund unzureichender Datenlage und sehr niedrigem Vertrauen in die Evidenz auch weiterhin nicht zu einer Empfehlung, allerdings wurde die aktuelle Evidenz in den entsprechenden Hintergrundtext der NVL COPD eingearbeitet (vgl. Tabelle 8).

Zusammenfassung:

- Anzahl der Empfehlungen: 3 (COVID-19)
- Anzahl der Empfehlungsbestätigungen: 3 (2 COVID-19, 1 Herzinsuffizienz)

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der wesentlichen Ergebnisse und deren Veränderung im Verlauf der Aktualisierung

Review		Basis-Review	Folge-Aktualisierung 1	Folge-Aktualisierung 2
Covid-19	Anzahl der identifizierten Studien (gesamt)	18	35	51
	Resultierende Empfehlung (-sänderung)	3	keine	keine

Review		Basis-Review	Folge-Aktualisierung 1	Folge-Aktualisierung 2
	Resultierende Empfehlungsbestätigung	keine	keine	2
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine Impfstoffdosis für alle gesunden Kinder • Grundimmunisierung für gesunde Kinder mit Kontakt zu vulnerablen Gruppen • Grundimmunisierung und 1. Auffrischimpfung für Kinder mit Vorerkrankungen inkl. Immundefizienz 		<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung: Zwei Impfdosen für 5-11 jährige mit Vorerkrankungen • Bestätigung: Eine Impfdosis für gesunde 5-11 jährige
Herzinsuffizienz	Anzahl der identifizierten Studien (gesamt)	21	25	30
	Resultierende Empfehlungsbestätigung	keine	keine	1
				<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatischen Patient*innen mit HFrEF soll eine Kombination aus prognoseverbessernder Medikation (inkl. SGLT2i und ARNI) gemäß empfohlen werden. • Die Auswahl, Reihenfolge und Dosierung der Substanzklassen soll sich am Nebenwirkungsspektrum, an den jeweiligen Komorbiditäten und der individuellen Verträglichkeit orientieren. • Patient*innen mit HFrEF, die noch nicht alle prognoseverbessernden Substanzen erhalten und die weiterhin symptomatisch sind, soll unter Berücksichtigung individueller Therapieziele, Komorbidität und Verträglichkeit eine weitere Therapieintensivierung empfohlen werden.
COPD	Anzahl der identifizierten Studien (gesamt)	0	3	3
	Resultierende Empfehlung	keine	keine	keine

Prozessevaluation (Quantitativ):

Der tatsächliche Verlauf des DEAL-Prozesses entsprach grundlegend dem geplanten Verlauf des DEAL-Prozesses, auch beim Vorgehen gab es keine wesentlichen Abweichungen. Alle Prozess-Schritte wurden prinzipiell eingehalten und durchgeführt. Allerdings wurden gewisse Adaptionen in einzelnen Schritten notwendig. Dies betraf zum Beispiel die Anpassung der zeitlichen Abläufe aufgrund von beispielsweise Mehrarbeit durch unerwartet viele eingeschlossene Studien oder aufgrund von Terminfindungsschwierigkeiten, vereinzelt wurden auch Abstimmungskonferenzen zusammengelegt bzw. mangels neuer Evidenz nicht durchgeführt.

Diese Abweichungen mindern nicht die „Wirksamkeit“ des DEAL-Prozesses, da hier nur die prinzipielle Durchführbarkeit des Prozesses untersucht wurde. Der DEAL-Prozess ist prinzipiell mit einer gewissen Variabilität bzw. mit gewissen Anpassungen aufgrund von Dynamik in der Evidenzentwicklung oder der zeitlichen Verfügbarkeit beispielsweise der ehrenamtlichen Mitglieder der Leitliniengruppen durchführbar.

Wesentliche unerwartete oder nicht intendierte Effekte wurden nicht dokumentiert. Wie erwartet war die zeitweise Belastung des wissenschaftlichen Personals bzw. der Leitliniengruppen hoch. Auch die Zeitpunkte der einzelnen Schritte des DEAL-Prozesses mussten wie in Tabelle 9 aufgezeigt in einigen Fällen angepasst werden.

Tabelle 9: Detaillierte Darlegung der Gründe für Verzögerungen im DEAL-Prozess

DEAL-Schritt	Meilenstein	Meilenstein laut Meilensteinplan	Datum soll	Datum ist	Begründung für Verzögerung
1	7 a	Auswahl der drei Leitlinien- bzw. Impfeempfehlungen und der drei diesen zugrundeliegenden Basis-Reviews für die DEAL-Pilotierung begonnen	01.12.2021	01.12.2021	Keine Verzögerung.
1	7 b	Auswahl der drei Leitlinien- bzw. Impfeempfehlungen und der drei diesen zugrundeliegenden Basis-Reviews für die DEAL-Pilotierung abgeschlossen	31.01.2022	31.01.2022	Keine Verzögerung.
2	8 a	Erstellung Version 1 der drei Living Systematic Reviews (erste Version), Evidenzprofile und GRADE-EtD-Tabellen begonnen	01.02.2022	01.02.2022	Keine Verzögerung.
2	8 b	Erstellung Version 1 der drei Living Systematic Reviews, Evidenzprofile und GRADE-EtD-Tabellen abgeschlossen	31.05.2022	31.05.2022	Die Fertigstellung von zwei der drei Living Systematic Reviews verzögerte sich jeweils um ca. 4-6 Wochen (Fertigstellung bis Ende Juni). Die Gründe dafür waren beim einem Review (Covid-19-Impfung) die anstehende Publikation einer wichtigen einzuschließenden Studie (Wartezeit) und bei dem anderen Review (Herzinsuffizienz) die unerwartet hohe Anzahl an einzuschließenden Studien (Mehrarbeit).
3	8 c	Abstimmungsprozess der LL-AGs zu Empfehlungsaktualisierungen zu Version 1 der Living Systematic Reviews begonnen	01.06.2022	01.06.2022	Die Treffen für die Abstimmung mit einer Leitlinien-AG (COPD) bzw. mit der STIKO-Kinder-AG fanden planmäßig statt. Die Abstimmungskonferenz zu einem der Living Systematic Reviews (Herzinsuffizienz) fand aufgrund der unerwartet hohen Anzahl an einzuschließenden Studien erst Mitte September statt.
3	8 d	Abstimmungsprozess der LL-AGs zu Empfehlungsaktualisierungen zu Version 1 der Living Systematic Reviews abgeschlossen, Entscheidung zu Empfehlungsaktualisierung liegt vor	31.07.2022	31.07.2022	Keine Verzögerung.
4 (bzw. 2)	9 a	Erstellung Folgeaktualisierung 1 der drei Living Systematic Reviews, Evidenzprofile und GRADE-EtD-Tabellen begonnen	01.06.2022	01.07.2022	Der Beginn der Erstellung der Folgeaktualisierung 1 (Meilenstein 9a) verzögerte sich in den 3 Living Systematic Reviews aufgrund der vorangegangenen Verzögerungen bei den Meilensteinen 8b und 8c.

DEAL-Schritt	Meilenstein	Meilenstein laut Meilensteinplan	Datum soll	Datum ist	Begründung für Verzögerung
4 (bzw. 2)	9 b	Erstellung Folgeaktualisierung 1 der drei Living Systematic Reviews, Evidenzprofile und GRADE-EtD-Tabellen abgeschlossen	31.08.2022	15.11.2022	Die Fertigstellung der Folgeaktualisierung 1 war für alle 3 Living Systematic Reviews Mitte November abgeschlossen.
4 (bzw. 3)	9 c	Abstimmungsprozess LL-AGs zu Empfehlungsaktualisierungen zu Folgeaktualisierung Living Systematic Reviews 1 begonnen	01.09.2022	15.10.2022	Der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 1 mit der STIKO-AG (COVID-19) fand planmäßig statt. Die Bearbeitung der Folgeaktualisierung 1 zum Living Systematic Review Herzinsuffizienz begann bereits vor dem Beginn des Abstimmungsprozesses zur Version 1 (Meilenstein 8c). Da in Folgeaktualisierung 1 nur wenige zusätzliche neue Studien identifiziert worden waren, wurden diese bereits in den Abstimmungsprozess zur Version 1 (Meilenstein 8c) vorgestellt. Die Auswertung der zusätzlich identifizierten Studien aus Folgeaktualisierung 1 (Metaanalysen) wurde aufgrund von geringem informationellen Mehrwert und Terminfindungsschwierigkeiten in den Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 2 (siehe Meilenstein 10c und d) aufgenommen. Der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 1 (Meilenstein 9c und d) entfiel somit für den Living Systematic Review Herzinsuffizienz.
4 (bzw. 3)	9 d	Abstimmungsprozess LL-AGs zu Empfehlungsaktualisierungen zu Folgeaktualisierung Living Systematic Reviews 1 abgeschlossen, Entscheidung zu Empfehlungsaktualisierung liegt vor	31.10.2022	15.12.2022	Die Terminfindung mit der Leitlinien-AG COPD zum Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 1 war aufgrund der knappen Verfügbarkeit der LL-AG-Mitglieder erst in einer zweiten Runde erfolgreich, weshalb die Abstimmung erst im Dezember stattfinden konnte. Der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 1 war damit zum 15.12.2022 außerplanmäßig abgeschlossen.
4 (bzw. 2)	10 a	Erstellung Folgeaktualisierung 2 der drei Living Systematic Reviews, Evidenzprofile und GRADE-EtD-Tabellen begonnen	01.09.2022	16.12.2022	Die Erstellung der Folgeaktualisierungen 2 (Meilenstein 10a) startete parallel mit den Abstimmungsprozessen der Folgeaktualisierung 1. Die Folgeaktualisierung 2 der Living Systematic Reviews zu COVID-19 und Herzinsuffizienz wurde planmäßig zum 30.11.2022 fertiggestellt. Die Bearbeitung der Folgeaktualisierung 2 des Living Systematic Review COPD konnte erst nach erfolgtem Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 1 beginnen, da methodische Änderungen mit den Kliniker*innen besprochen werden mussten (Änderung des einzuschließenden Studiendesigns) und konnte somit erst ab dem 16.12.2022 beginnen.
4 (bzw. 2)	10 b	Erstellung Folgeaktualisierung 2 der drei Living Systematic Reviews, Evidenzprofile und GRADE-EtD-Tabellen abgeschlossen	30.11.2022	15.02.2023	Meilenstein 10b war zum 15.02.2023 für alle 3 Living Systematic Reviews erreicht. Die Fertigstellung der Folgeaktualisierung 2 für den Living Systematic Review COPD erfolgte Mitte Februar 2023. Somit war Meilenstein 10b zum 15.02.2023 für alle 3 Living Systematic Reviews erreicht.
4 (bzw. 3)	10 c	Abstimmungsprozess der LL-AGs zu Empfehlungsaktualisierungen Folgeaktualisierung 2 der drei Living Systematic Reviews begonnen	01.12.2022	01.12.2022	Der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 2 für die Living Systematic Reviews COVID-19 und Herzinsuffizienz begann planmäßig. Zum Abstimmungsprozess mit der Leitlinien-AG COPD wurde aufgrund der Resultate der Folgeaktualisierung 2 des Living Systematic Reviews (keine eingeschlossenen Studien) keine Konferenz einberufen. Die Leitlinien-AG wurde per E-Mail über die Ergebnisse informiert.

Akronym: DEAL

Förderkennzeichen: 01VSF20019

DEAL-Schritt	Meilenstein	Meilenstein laut Meilensteinplan	Datum soll	Datum ist	Begründung für Verzögerung
4 (bzw. 3)	10 d	Abstimmungsprozess der LL-AGs zu Empfehlungsaktualisierungen zu Folgeaktualisierung 2 der drei Living Systematic Reviews abgeschlossen, Entscheidung zu Empfehlungsaktualisierung liegt vor	31.01.2023	31.03.2023	Der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung 2 für die Living Systematic Reviews COVID-19 und Herzinsuffizienz wurde planmäßig abgeschlossen.

Im Rahmen des DEAL-Projektes wurde der Zeitaufwand für die Erstellung der drei LSR inklusive jeweils zwei Aktualisierungen, sowie für alle Projekttreffen erfasst. Der in der Tabelle angegebene Zeitaufwand in Personentagen wurde aufgerundet und ist nicht auf andere Fragestellungen übertragbar.

Tabelle 10: Prozessevaluation Quantitativ / Zeitaufwand für die Erstellung der LSR im Rahmen des DEAL-Projektes

Tätigkeiten	Personentage (8 Stunden / Tag), aufgerundet		
	LSR 1	LSR 2	LSR 3
Erstellung Basis-Review	30	80	60
Erstellung Aktualisierung 1	20	20	50
Erstellung Aktualisierung 2	10	30	40
Projekttreffen (gesamt)	10	30	70
Summe	70	160	220

Projektteil „Interviews“:

Zur qualitativen Evaluation des DEAL-Prozesses wurden von September 2022 bis Dezember 2022 insgesamt 16 semistrukturierte Telefoninterviews mit Mitgliedern der Projektgruppe und Expert*innen aus den beteiligten Leitlinien-AGs bzw. der STIKO-AG durchgeführt und mit einem Aufnahmegerät aufgezeichnet. Davon wurden 15 Interviews transkribiert und pseudonymisiert. In den Interviews wurden u.a. förderliche und hinderliche Faktoren im DEAL-Prozess, seine Umsetzbarkeit und seine Übertragbarkeit auf ein umfassendes, vollständiges Leitlinienprojekt abgefragt. Parallel zur Interviewphase, wurde bereits damit begonnen bereits vorliegende Transkripte zu sichten, sich mit den Datensätzen vertraut zu machen sowie initiale und relevante Textstellen zu extrahieren.

Die Interviews erstreckten sich im Durchschnitt über 44 Minuten (Minimum: 17 Minuten und Maximum: 121 Minuten).

Ziel des DEAL-Projektes war es zu untersuchen, ob eine dynamische dreimonatliche Aktualisierung von Leitlinien- und Impfempfehlungen ressourcenschonend umsetzbar ist.

Aus dem Datensatz wurden in einem mehrstufigen Prozess durch Diskussion die in Tabelle 11 dargestellten Themen (Motive) und Codes generiert werden. Die Auswahl der präsentierten Ergebnisse wurde mit Fokus auf möglichst vollständige Abdeckung aller Schritte des DEAL-Prozesses getroffen. Dennoch ist eine Darstellung pro Schritt des DEAL-Prozesses nicht zielführend, da die einzelnen Schritte des Prozesses aufeinander aufbauen und nicht separat durchführbar sind. Einzelne Möglichkeiten zur Optimierung des Prozesses werden in Abschnitt 7 (Projektteil „DEAL-Prozess“) diskutiert.

Tabelle 11: Identifizierte Themen und Codes (Code-Häufigkeit in Klammern)

Thema: Kriterien für den DEAL-Prozess	Thema: Einflussfaktoren	Thema: Externer Einfluss
Systematische Literaturrecherche (8)	Öffentliches Interesse (1)	Politik (1)
Intervention (9)	Bevölkerungsgruppen (2)	Fristen (2)
Unsicherheit (11)	Kontroversen (4)	Industrie (4)
Aktualisierungsbedarf (16)	Klinische Sichtweise (6)	Leitlinien (6)
Forschungsdynamik (55)	Machbarkeit (6)	
	Veränderung der Ausgangssituation (12)	
	Einbezug verschiedener Sichtweisen (14)	
	Einbezug von Experten- und Patientenwissen (25)	
	Dynamik (58)	

Die Ergebnisse der Interviews zeigen, dass die Befragten dem DEAL-Prozess aufgeschlossen gegenüberstehen und der Ansatz Vorteile für die schnelle Aktualisierung von Leitlinien- und Impfpfehlungen haben kann. So wurden beispielsweise die Aufbereitung der Evidenz und das Zusammenbringen von unterschiedlicher Expertise als hilfreich angesehen.

Aus der Auswertung geht aber auch hervor, dass das erprobte dynamische Vorgehen mit einem hohen Aufwand verbunden ist und das ursprüngliche Ziel der Ressourcenschonung nicht erreicht werden konnte. Ein starker Einflussfaktor auf den Projektablauf war der Faktor „Zeit“, welcher sich in den Interviews in verschiedenen Aspekten widerspiegelte. Diese reichten zum Beispiel von dem Zeitaufwand für die Erstellung der „Living Systematic Review“ über den Zeitdruck bei der Terminfindung. Des Weiteren gilt es bei der Planung zu beachten, dass die Leitliniengruppen und STIKO-Mitglieder auf ehrenamtlicher Basis an der Entwicklung von Leitlinien oder der Impfpfehlungen mitarbeiten und ihre zeitlichen Ressourcen daher beschränkt sind.

Für die Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien spielen systematische Reviews eine wichtige Rolle. Die Ergebnisse zeigen, dass es von Bedeutung ist abzuwägen, ob und in welchem Aktualisierungsrhythmus die Erstellung einer solchen wissenschaftliche Arbeit notwendig ist. Anhand der Interviews wird auch deutlich, dass der Aktualisierungsabstand von drei Monaten für andere Leitlinien in der Regel nicht umzusetzen ist. Laut den Erfahrungen der Teilnehmenden ist es ratsam, den Aktualisierungsrhythmus in Abhängigkeit von der Fragestellung, der Forschungsdynamik, der epidemiologischen Lage oder der Zulassung neuer Medikamente oder Impfungen flexibel und individualisierbar zu handhaben.

Außerdem unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung des Projektmanagements und der Kommunikationsflüsse bei einem dynamischen Aktualisierungsprozess an dem mehrere Institutionen und Personen mitwirken. Hierzu gehört die Koordination aller Projektschritte und aller Beteiligten, besonders der Leitliniengruppen. Es ist für einen erfolgreichen Aktualisierungsablauf und die Akzeptanz wichtig, wenn zu Beginn Ziele, Inhalte, Schritte und eingesetzte Methoden und Instrumente erläutert sowie Aufgaben und Rollen klar definiert sind. Außerdem sollte der Mehrwert einer dynamischen Aktualisierung von Leitlinien und Impfpfehlungen bekannt sein.

Wird ein „Living Systematic Review“ geplant oder eine Empfehlung in kurzen Abständen aktualisiert, kann die methodische Unterstützung sowie der persönliche fachliche Austausch von Methodiker*innen und Kliniker*innen hilfreich sein, zum Beispiel um klinische und methodische Fragen zu klären. Einführungsworkshops oder Schulungen können dafür sorgen, dass alle Personen die gleiche Wissensgrundlage haben.

Ressourcenmangel wird als stärkste Barriere angesehen, um die Vorgehensweise des DEAL-Prozesses in die übliche Aktualisierung von Leitlinien- und Impfpfehlungen zu übertragen.

Nach Meinung der Teilnehmenden wird die Übertragbarkeit erschwert, wenn ein „Gesamtkonzept für die Leitlinienaktualisierung“ fehlt und die Auswirkungen einer einzelnen aktualisierten Empfehlung auf andere Empfehlungen oder Algorithmen keine Beachtung findet. Daher ist es bei einem „Living Recommendation Prozess“ wichtig, die gesamte Leitlinie und nicht nur eine ausgewählte Empfehlung im Blick zu haben.

Projektteil „AGIL-Kriterienliste“:

Die initiale Liste umfasste die folgenden drei Kriterien: 1) Relevanz der Fragestellung, 2) Verfügbarkeit neuer relevanter Evidenz und 3) Einfluss potentieller neuer Evidenz. Diese wurden jeweils mit zwei Unterfragen formuliert und im Online Survey mittels 7-stufiger Likert-Skala bewertet.

Die Rücklaufquote des Online-Surveys für vollständig ausgefüllte Fragebögen betrug 31,0% (N=195; 630 Leitlinienexpert*innen wurden per E-Mail kontaktiert). Die Anzahl nicht ausgefüllter Fragebögen lag bei N=435 (69 %). Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden ausgewertet und aus SoSci-Survey exportiert, sodass kein Vergleich zwischen vollständig und unvollständig ausgefüllten Fragebögen erfolgte. Für 90,3% (n=176) der Befragten enthielt die Kriterienliste alle für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs von Leitlinienempfehlungen wesentlichen Aspekte. Mit Ausnahme der Verständlichkeit von Kriterium 1 bewertete mehr als drei Viertel der Befragten die Wichtigkeit der drei Kriterien als „sehr wichtig“ oder „wichtig“ (Kriterium 1-3: 75,3%, 86,1%, 85,2%) und ihre Verständlichkeit als „sehr verständlich“ oder „verständlich“ (Kriterium 1-3: 58,4%, 75,9%, 78,5%).

Die Ergebnisse des Online-Surveys und des Workshops bestätigten insgesamt die drei Kriterien und ihre jeweils zwei Unterfragen. Die Einarbeitung sämtlichen Feedbacks resultierte in den AGIL-Kriterien (Version 1.0), zusammengefasst: 1) Relevanz der Fragestellung bezüglich a) PICO-Komponenten und b) weiterer Faktoren, z.B. epidemiologische Aspekte; 2) Verfügbarkeit neuer Evidenz a) zum gesundheitsbezogenen Nutzen und Schaden und b) zu anderen Entscheidungsfaktoren, z.B. Umsetzbarkeit, Akzeptanz; 3) Einfluss neuer Evidenz a) auf die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, auf der die Empfehlung basiert und b) auf die vorliegende Empfehlung, z.B. Empfehlungsstärke. Um der prospektiven Ausrichtung der AGIL-Kriterien gerecht zu werden, wird die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Unterfragen a) und b) mit einer 7-stufigen Likert-Skala erfasst, die von „sehr wahrscheinlich“ bis „sehr unwahrscheinlich“ reicht.

Projektteil „Methodenleitfaden“:

Der erstellte „Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfeempfehlungen“ beschreibt die methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von lebenden Empfehlungen in Leitlinien (LL) bzw. von lebenden Impfeempfehlungen auf der Basis von LSRs. Er soll LL-Entwickelnden, Impfkommisionen und LSR-Erstellenden eine Orientierung bieten, welche Besonderheiten beim Vorgehen zur raschen Aktualisierung von Empfehlungen zu beachten sind.

Der Leitfaden erläutert die konzeptuellen Hintergründe von lebenden Evidenzsynthesen und lebenden Empfehlungen und weist auf Besonderheiten bei deren Erstellung in einem professionsübergreifenden Aktualisierungs-Team hin. Die Gliederung des Leitfadens ist im Anhang dargestellt. Der Leitfaden ist in der Anlage enthalten.

Der Leitfaden ist frei verfügbar über die Webseiten des Instituts für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg (<https://www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin/wissenschaftliche-projekte.html>) -> unter „2021 DEAL“), die Publikation steht aus.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Projektteil „DEAL-Prozess“ / Projektteil „Methodenleitfaden“:

Der erstellte Leitfaden basiert auf den Erfahrungen des Prozesses der Erstellung von drei LSR. Er ist als Hilfestellung, und als „lebendes Dokument“ zu verstehen, dessen Inhalte sich infolge weiterer Erfahrungen mit der Erstellung von LSR bzw. lebenden Empfehlungen verändern können. Die im Leitfaden beschriebenen Hinweise und Tipps müssen nun in der Breite geprüft werden und sich in der realen Praxis bewähren.

Wir konnten modellhaft die Zusammenarbeit zwischen Empfehlungs-entwickelnden Organisationen und einem evidenzaufbereitenden Institut erproben. Hier zeigte sich insbesondere, wie wichtig eine enge Abstimmung und Zusammenarbeit ist. Die Aufbereitung der Evidenz in einem Institut und ihre weitere Nutzung in einem zweiten Institut kann gut funktionieren, wenn die wesentlichen klinischen und methodischen Anforderungen, Ansprechpartner*innen sowie Kommunikationswege vorab klar festgelegt, konsentiert und kommuniziert werden.

Die einzelnen Schritte des DEAL-Prozesses wirkten in die gleiche Richtung und trugen ihren entsprechenden Teil dazu bei das Ziel aktuellere Leitlinien-Empfehlungen zu entwickeln zu erreichen. Auf einzelne Komponenten des DEAL-Prozesses konnte und kann nicht verzichtet werden, da sie aufeinander aufbauen. Demnach hängt der Gesamterfolg nicht von einzelnen Komponenten ab, jedoch ließen sich innerhalb der Schritte des DEAL-Prozesses an einzelnen Stellen Anpassungen durchführen. Beispielsweise ließe sich nach methodischer Abwägung eine schnellere Evidenzsynthese im Sinne von Rapid Review-Methoden durchführen oder je nach Evidenzlage das Aktualisierungsintervall verlängern oder verkürzen. Auch verkürzte Diskussionen im Leitlinienpanel wären in Situationen möglich in denen keine Studien identifiziert wurden (dies wurde im Projekt auch teilweise so gehandhabt).

Die Ansichten und Präferenzen der jeweiligen Zielpopulation (z. B. Eltern von Kindern unter 12 Jahren, Betroffene mit Herzinsuffizienz COPD) wurden nicht direkt ermittelt bei der Planung der LSRs. Durch die interdisziplinären Gruppen aus Kliniker*innen und Methodiker*innen in allen LSRs wurden jedoch etablierte, patient*innenrelevante Endpunkte gewählt (z.B. Mortalität, Hospitalisierung, Symptomlast, Lebensqualität).

Vorteilhaft für unser Modellprojekt waren drei sehr unterschiedlich verlaufende LSR, die uns erlaubten, Erfahrungen für verschiedene Aktualisierungs-Szenarien zu sammeln und hier zu beschreiben. Dennoch basieren unsere Erfahrungen auf einer kleinen Anzahl pragmatisch ausgewählter Empfehlungen, die in einer personell und zeitlich sehr gut ausgestatteten Modellumgebung bearbeitet wurden. Lediglich bezüglich des Zeithorizontes wäre eine etwas längere Laufzeit hilfreich gewesen um auch stärkere Veränderungen der Evidenz zu detektieren und zu dokumentieren, was sich wiederum auf die Formulierung von ggf. zusätzlichen Empfehlungen ausgewirkt hätte. Das dreimonatige Aktualisierungsintervall ergab sich durch die Festlegung des Förderzeitraumes auf 18 Monate. Möglicherweise wären Aktualisierungen in sechsmonatigem Rhythmus in einer realen Umgebung besser durchführbar.

Die Voraussetzungen für einen realen Aktualisierungsprozess dürften i.d.R. ungünstiger sein, d. h. bedarf u. U. einer flexibleren Gestaltung der allgemeinen Planung. Das Verhältnis zwischen dem Aufwand und dem (erwarteten) Ergebnis ist sorgfältig zu prüfen.

Für den LSR zur COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren wurde festgestellt (Empfehlung zu Beginn des Projekts festgelegt: Schritt 1), dass ein starrer dreimonatiger Aktualisierungsrhythmus nicht optimal geeignet erscheint. Das dynamische Erscheinen, Identifizieren und Aufbereiten neuer Studien (Schritt 2) und die Vorbereitung für geplante

STIKO-Sitzungen (Schritt 3) erforderten flexible, bedarfsorientierte Zeitpunkte für die Aktualisierung, die durch die jeweiligen Zeitpunkte für die Datenbanksuchen dokumentiert wurden. Zeitliche Abweichungen vom dreimonatigen Aktualisierungsrythmus (Schritt 4) spiegelten dabei die Realität der dynamischen Evidenzentstehung und die damit zusammenhängenden Empfehlungen der STIKO wider.

Bei der Bearbeitung der Empfehlung für den Herzinsuffizienz-LSR wurde der dreimonatige Aktualisierungsrythmus zwar eingehalten (Schritt 4), aber die Folgeaktualisierung 1 aufgrund von geringem informationellen Mehrwert in den Abstimmungsprozess 2 verlegt. Dies führte dazu, dass der Abstimmungsprozess zur Folgeaktualisierung entfiel (Schritt 3).

Im LSR E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD wäre aufgrund der sich unerwartet langsam entwickelnden Evidenz ein längerer Aktualisierungszeitraum angebracht gewesen um letztendlich zu Empfehlungen zu gelangen.

Die Zeiterfassung (quantitative Prozessevaluation) zielte auf Schritt 2 (und 4 = Wiederholung von Schritt 2 und 3) des DEAL-Prozesses ab, da im DEAL-Prozess der Fokus auf dem sich wiederholenden Aktualisierungsprozess lag. Schritt 1 (initiale Identifizierung der Empfehlungen) war ein einmaliger Prozess, der innerhalb der Projektumgebung pragmatisch während eines Projekttreffens durchgeführt wurde und in der realen Leitlinienarbeit vermutlich wesentlich mehr Zeit in Anspruch nähme. Schritt 3 (Entscheidungsfindung) involvierte hauptsächlich die Mitglieder der Leitliniengruppen, die nicht Teil unseres Projektteams waren und die wir daher nicht um die Erfassung Ihrer aufgewendeten Zeit bitten konnten. Die unterschiedlichen Zeitaufwendungen für die LSR im Rahmen des DEAL-Projektes (Schritt 2 bzw. 4) spiegeln die Anzahl der eingeschlossenen Studien wieder (vgl. Tabelle 10): je mehr eingeschlossene Studien, desto mehr Zeit fiel für deren Bearbeitung an (Datenextraktion, Qualitätsbewertung, Analysen, Projekttreffen). Darüber hinaus ist ersichtlich, dass der Zeitaufwand für die Folgeaktualisierungen kontinuierlich abnahm. Dies ist dadurch zu erklären, dass vorbereitende Arbeiten wie beispielsweise die Erstellung von Datenextraktionsvorlagen nur einmalig anfielen und die größte Anzahl einzuschließender Studien mit Erstellung des Basis-Reviews anfiel.

Für alle drei Empfehlungen bestand zum Zeitpunkt der Auswahl ein hoher Aktualisierungsbedarf (vgl. Tabelle 2). Diese Aktualisierung fand auch statt im Sinne einer Überprüfung der aktuellen Evidenzlage und war demnach erfolgreich. Was sich für zwei der drei Empfehlungen (Herzinsuffizienz und COPD) nicht bestätigt hat, war die Annahme neue Evidenz zu identifizieren, die zu einer Änderung (bzgl. Herzinsuffizienz) oder Generierung (COPD) einer Empfehlung geführt hätte. Die Gründe hierfür liegen in der pragmatischen Auswahl der Empfehlungen. Bezüglich des LSR Herzinsuffizienz wurden zwar viele neue Studien identifiziert, diese waren jedoch alle sehr klein (d.h. hatten kleine Populationen eingeschlossen) und erforderten keine Empfehlungsänderung. Bezüglich des LSR COPD bestand unter den Expert*innen die Ansicht, dass es neue relevante Evidenz geben müsse; dies hat sich leider nicht bestätigt. Dennoch ist auch hier eine erneute Aktualisierung in einem Zeitraum von 12-24 Monaten (anstatt nach 5 Jahren laut AWMF-Regelwerk) erstrebenswert um die Evidenzlage zu überprüfen.

Bezüglich einzelner Empfehlungen wäre hier die Anwendung der AGIL-Kriterien nicht zielführend, da die AGIL-Kriterien über eine komplette Leitlinie angewendet werden und darin die einzelnen Empfehlungen relativ zueinander priorisieren.

Die Hypothese, dass ein solches Vorgehen zeit- und ressourceneffizient umsetzbar ist, von Leitliniengruppen akzeptiert wird und zu einer verbesserten Aktualität von Leitlinienempfehlungen führen kann, ist differenziert zu betrachten. Es zeigte sich im Verlauf des Projektes, dass die dynamische Aktualisierung mit einem nicht unerheblichen Zeit- und Ressourceneinsatz verbunden ist, was auch in den Interviews bestätigt wurde. Insgesamt

akzeptierten die Interviewten den DEAL-Prozess bzw. konnten Vorteile für die schnelle Aktualisierung von Empfehlungen erkennen.

Projektteil „Interviews“:

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind Limitationen zu beachten. So ist ein Selektionsbias sehr wahrscheinlich, da ausschließlich Mitarbeitende des Projektes interviewet wurden, die ein starkes Interesse an der Weiterentwicklung von Leitlinien hatten. Darüber hinaus musste ein Teil der Interviews im laufenden DEAL-Prozess geführt werden, das heißt bevor einige Projektschritte stattgefunden haben. Das erfolgte, um Terminverzögerungen aufzufangen und den Zeitplan einzuhalten. Daher konnte ein Teil der Teilnehmenden zu einigen DEAL-Projektschritten keine Aussagen machen. Dieser Umstand könnte Einfluss auf ihre Grundhaltung zum DEAL-Projekt gehabt haben.

Andererseits konnten diese Personen aus ihrem Erfahrungswissen bei der Entwicklung von anderen Leitlinien und Impfeempfehlungen berichten. Außerdem sind die Ergebnisse durch den Umstand limitiert, dass die Befragung nicht durch unabhängige Interviewer*innen oder Institutionen durchgeführt worden ist, sondern durch Mitarbeitende von Organisationen, welche am DEAL-Prozess involviert werden. Diese enge Beziehung zwischen Interviewerinnen und Befragten kann sich auf das Antwort- und Frageverhalten ausgewirkt haben. Daneben konnten in Folge des Personalausfalls für die Evaluation des DEAL-Prozesses die üblichen Qualitätssicherungsmaßnahmen im Rahmen von qualitativen Auswertungen, zum Beispiel eine stichprobenartige Sichtung der Transkripte durch eine weitere Person oder eine Diskussion der Kodierungen und Themen im Projektteam, nicht erfolgen. Daher ist die intersubjektive Nachvollziehbarkeit eingeschränkt. Nichtsdestotrotz bietet diese Interviewstudie wichtige Erkenntnisse für die Umsetzbarkeit des Pilotprojektes und Ansatzpunkte zum Vorgehen zur raschen Aktualisierung von Leitlinien- und Impfeempfehlungen.

Aus dieser Interviewstudie lässt sich schlussfolgern, dass eine sorgfältige Aufwand-Nutzen-Abwägung erforderlich ist, um eine kontinuierliche Aktualisierung von Leitlinien- und Impfeempfehlungen zu realisieren. Dazu gehört es zu überprüfen, ob und wann die Erstellung eines „Systematic Reviews“ sinnvoll ist und den Aktualisierungsrhythmus mit der Leitliniengruppe zu planen. Zeitliche, finanzielle und personelle Ressourcen, ein gutes Projekt- und Zeitmanagement sowie eine methodische Unterstützung sind Beispiele für förderliche Faktoren. Außerdem lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass die Nutzung von Kriterien für die vorausschauende Einschätzung des künftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Empfehlungen für Leitlinienentwickler*innen eine wichtige Hilfestellung ist.

Projektteil „AGIL-Kriterienliste“:

Die AGIL-Kriterien wurden von erfahrenen Methodiker*innen und Wissenschaftler*innen aus dem Bereich der Leitlinienarbeit unter Einsatz von quantitativen und qualitativen Methoden in einem mehrstufigen Prozess entwickelt. Die Einbeziehung einer umfangreichen, erfahrenen Expert*innengruppe über den Online-Survey und den Workshop beim EbM-Kongress waren methodische Schritte dieses Projekts, die die Vollständigkeit, Wichtigkeit und Verständlichkeit der AGIL-Kriterien stärken.

Die AGIL-Kriterien (Relevanz der Fragestellung, Verfügbarkeit neuer Evidenz, Einfluss neuer Evidenz) kontrastieren die pragmatischen Kriterien zur Auswahl der Pilotempfehlungen (hoher Aktualisierungsbedarf, erwartete Umsetzbarkeit) zwar augenscheinlich. Doch hatten die jeweiligen Kriterien unterschiedliche Anwendungsbereiche.

Die Pilotempfehlungen wurden zu Beginn des Projektes genutzt um Empfehlungen zu identifizieren, die im Projekt bearbeitet werden konnten um den DEAL-Prozess zu testen. Hierzu war einerseits hoher Aktualisierungsbedarf nötig um einen tatsächlichen Beitrag zur

Verbesserung der Versorgung leisten zu können. Andererseits musste die Umsetzbarkeit im Rahmen des Projektes gewährleistet sein (Bearbeitung in der vorgegebenen Zeit, absehbar effiziente Arbeitsbeziehung zur Leitliniengruppe durch die Projektpartner) und es sollte keine Leitliniengruppe parallel selbst an der Aktualisierung arbeiten um unnötige Doppelarbeit zu vermeiden. Darüber hinaus wurden drei sehr unterschiedliche Empfehlungen aus zwei Leitlinien und einer Impfempfehlung ausgewählt, um Erfahrungen aus möglichst diversen Szenarien im Projekt zu sammeln.

Zwei der drei ausgewählten Empfehlungen (Schritt 1) zeigten, anders als initial eingeschätzt, keinen sehr hohen Aktualisierungsbedarf. Dies könnte an einer zu schnellen ad hoc Einschätzung ohne die Anwendung formalisierter Kriterien gelegen haben. Die entwickelten AGIL-Kriterien tragen dazu bei, Schritt 1 des DEAL-Prozesses zu systematisieren und zu harmonisieren, indem sie den Auswahlprozess dringend zu aktualisierender Empfehlungen in formalisierter Weise unterstützen (Siemens 2024).

Die AGIL-Kriterien wurden im Rahmen des Projektes in einem mehrstufigen Prozess entwickelt und sind zur relativen Priorisierung der Empfehlungen innerhalb einer Leitlinie geeignet.

Auswirkungen auf Schritt 1 des DEAL-Prozesses durch Anwendungen der AGIL-Kriterien würden sich durch eine validere Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs der identifizierten Empfehlungen zeigen. Zudem wäre der Zeitpunkt des Einsatzes der AGIL-Kriterien außerhalb der Modellumgebung flexibler, d.h. ließe sich besser an den tatsächlichen Aktualisierungsbedarf anpassen.

Im Vergleich zu anderen Ansätzen besteht der Mehrwert der AGIL-Kriterien darin, dass sie kompakt und schnell anwendbar sind und sich der Blick bei Anwendung der AGIL-Kriterien in die Zukunft richtet. Dabei steht die prospektive Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinienempfehlungen zum Zeitpunkt der Fertigstellung einer Leitlinie oder Leitlinienaktualisierung im Fokus. Auf diese Weise leisten die AGIL-Kriterien einen Beitrag zu einer effizienten Priorisierung von evidenzbasierten Leitlinien- und Impfeempfehlungen und ermöglichen so eine vorausschauende Planung von Aktualisierungsprozessen.

Die moderate Rücklaufquote des Online-Surveys könnte die Repräsentativität eingeschränkt haben. Dennoch bewerten wir die Rücklaufquote in diesem Forschungskontext als zufriedenstellend. Der Einbezug vieler Expert*innen im Rahmen des Online-Surveys und des EbM-Kongress Workshops stellt eine Stärke des Projektes dar und unterstützt die Qualität der Ergebnisse.

Allgemein

Die Ergebnisse des DEAL-Projektes entsprechen im Großen und Ganzen den vordefinierten Zielen. Alle Projektziele wurden erreicht. Die Tatsache, dass für zwei der drei ausgewählten Empfehlungen zur Pilotierung des DEAL-Prozesses es nicht notwendig war, (neue/angepasste) Empfehlungen zu generieren, war zu Beginn des Projektes nicht absehbar und schmälert an sich auch nicht die wertvollen Erkenntnisse aus dem Prozess. Vielmehr unterstreicht dies die Einschätzung, dass der Aktualisierungsbedarf von einzelnen Empfehlungen variabel ist. Darüber hinaus ist auch die Bestätigung einer existierenden Empfehlung auf der Basis der aktuellen Literatur versorgungsrelevant.

Mit Blick auf die eingesetzten Ressourcen sind die Ergebnisse effizient entstanden. Dabei muss beachtet werden, dass nicht nur drei mal drei Empfehlungen aktualisiert wurden, sondern der Aktualisierungsprozess in Form des DEAL-Prozesses untersucht und in Form von Interviews evaluiert wurde. Darüber hinaus wurde ein Survey durchgeführt, der zur Entwicklung der AGIL-Kriterien beitrug. Zudem fanden die Projektergebnisse Eingang in einen frei verfügbaren

Methodenleitfaden zur Aktualisierung von lebenden Leitlinien-Empfehlungen. Die erzielten Ergebnisse sind äußerst vielfältig und als Einzelergebnisse betrachtet sehr kosteneffizient entstanden.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Erfahrungen, die wir während des DEAL-Projektes in der Machbarkeitsstudie und in den durchgeführten Interviews gesammelt haben sind im frei verfügbaren Methodenleitfaden zusammengefasst und können für die Aktualisierung von weiteren lebenden Empfehlungen durch Evidenzaufbereitende Institute und empfehlungsgenerierende Gruppen bzw. Institutionen herangezogen werden.

Da sich im Projekt zeigte, dass der DEAL-Prozess mit nicht unerheblichem Ressourcenaufwand verbunden ist, könnte in einem Folgeprojekt der Fokus besonders auf die Schonung von Ressourcen gelegt werden. Aus unserer Sicht wünschenswert wären vor allem technische Lösungen zur effizienteren Erstellung von LSR, wie z. B. ein KI-gestütztes Screening von Suchergebnissen, eine automatisierte Extraktion von Daten aus Publikationen in Tabellenform oder eine KI-Unterstützung des Risk of Bias-Assessments.

Die im Projekt entwickelten AGIL-Kriterien zur Identifizierung von Empfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität wurden zur Publikation angenommen und sind zudem im Methodenleitfaden enthalten. Die Implementierung und Evaluierung der AGIL-Kriterien 1.0 im Rahmen eines Praxistests ist angestrebt. Unter anderem ist geplant die AGIL-Kriterien im Rahmen des derzeit beim Innovationsfonds eingereichten Projektes „BipolarLiving“ zu testen.

Die Ergebnisse aus dem Projekt wurden in Form von Empfehlungen teils direkt in Leitlinien überführt und trugen somit zur Verbesserung der (GKV-)Versorgung bei.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Protokolle:

Vanessa Piechotta, Waldemar Siemens, Judith Koch, Sabine Vygen-Bonnett, Ole Wichmann, Kathrin Grummich, Cordula Braun, Philipp Kapp, Valérie Labonté, Joerg Meerpohl, Thomas Harder. Efficacy, effectiveness and safety of vaccines against COVID-19 licensed in the EU for children under the age of 12: a living systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022306822 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022306822

Philipp Kapp, Peggy Prien, Valérie Labonté, Waldemar Siemens, Cordula Braun, Corinna Schaefer, Kathrin Grummich, Monika Nothacker, Joerg Meerpohl. Sacubitril/Valsartan and Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) in adults with heart failure: a living systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022311172 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022311172

Valérie Labonté, Sabine Schueler, Philipp Kapp, Waldemar Siemens, Cordula Braun, Kathrin Grummich, Daniel Kotz, Corinna Schaefer, Monika Nothacker, Joerg Meerpohl. E-cigarettes for smoking cessation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): protocol for a living systematic review (LSR). PROSPERO 2022 CRD42022309726 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022309726

Publikationen:

Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Toews M, Koch J, Vygen-Bonnet S, Kothari K, Grummich K, Braun C, Kapp P, Labonté V, Wichmann O, Meerpohl JJ, Harder T. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-

Akronym: DEAL

Förderkennzeichen: 01VSF20019

analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Apr 18:S2352-4642(23)00078-0. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00078-0. Epub ahead of print. PMID: 37084750; PMCID: PMC10112865.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352464223000780?via%3Dihub>

Siemens W, Mahler S, Schaefer C, Nothacker M, Piechotta V, Prien P, Schüler S, Schwarz S, Blödt S, Thielemann I, Harder T, Kapp P, Labonté V, Meerpohl JJ, Braun C. Entwicklung von Kriterien für die prospektive Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs von Leitlinienempfehlungen: AGIL-Kriterien [Development of criteria for the prospective assessment of the need for updating guideline recommendations: The AGIL criteria]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2024 Mar;184:7-17. German. doi: 10.1016/j.zefq.2023.11.006. Epub 2024 Jan 18.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1865921723002179?via%3Dihub>

Manuskripte derzeit in Vorbereitung:

- Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfeempfehlungen (geplantes Journal: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen)
- Electronic cigarettes for smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Living Systematic Review (geplantes Journal: *European Respiratory Journal*)
- Sacubitril/Valsartan und SGLT2-Inhibitoren bei Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion – Living Systematic Review (geplantes Journal: *Deutsches Ärzteblatt*)
- Three living systematic reviews to inform living guideline recommendations in Germany: lessons learned (geplantes Journal: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*)

Kongressbeiträge:

Kongress: Guidelines International Network (GIN) conference 2022, Toronto:

- Valérie Labonté, Corinna Schaefer, Philipp Kapp, Waldemar Siemens, Vanessa Piechotta, Thomas Harder, Sabine Schueler, Peggy Prien, Sabine Schwarz, Susanne Bloedt, Monika Nothacker, Cordula Braun, Joerg Meerpohl. P02-74 - Development and piloting of a process for the dynamic updating of evidence for living guideline recommendations. GIN 2022 Conference, 21 - 24 September, 2022, Toronto, Canada.
- Vanessa Piechotta, Waldemar Siemens, Sabine Vygen-Bonnet, Judith Koch, Valérie Labonté, Philipp Kapp, Cordula Braun, Joerg Meerpohl, Ole Wichmann, Thomas Harder. S05.03 - Living systematic reviews to inform evidence-based recommendations during the COVID-19 pandemic: the example of COVID-19 vaccines for children aged 5-11. GIN 2022 Conference, 21 - 24 September, 2022, Toronto, Canada.
- Vanessa Piechotta, Waldemar Siemens, Sabine Vygen-Bonnet, Judith Koch, Valérie Labonté, Philipp Kapp, Cordula Braun, Joerg Meerpohl, Ole Wichmann, Thomas Harder. S12.03 - Challenges in COVID-19 vaccination recommendations for 5-11-year old children: experiences from a living systematic review informing the Standing Committee on Vaccination (STIKO) in Germany. GIN 2022 Conference, 21 - 24 September, 2022, Toronto, Canada.

Abstracts verfügbar in: Abstract Book GIN conference 2022, 21-24 September 2022, The Westin Harbour Castle, Toronto. https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2022/10/GIN-Conference-2022-WEB_19_10-1.pdf

Kongress: Guidelines International Network (GIN) conference 2023, Glasgow:

- Nothacker M, Kapp P, Siemens W, Bantle G, Blödt S, Braun C, Harder T, Piechotta V, Prien P, Schueler S, Schwarz S, Thielemann I, Schaefer C, Meerpohl JJ, Labonté V. Living guidelines: keeping prioritized recommendations alive. Lessons learned in a joint project of systematic reviewers and guideline groups. GIN 2023 Hybrid Conference, 19-22 September, Glasgow.

Abstract verfügbar in: Abstract Book, GIN 2023 Hybrid Conference, 19-22 September, Glasgow. <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2023/10/Abstract-Book-Final.pdf>

Cochrane Colloquium 2023, London:

- Workshop (36877): Siemens W, Thielemann I, Kapp P, Piechotta V. Vaccine efficacy/effectiveness: Calculation, visualization, and interpretation based on an exemplary systematic review on COVID-19 vaccination in children. Abstracts accepted for the 27th Cochrane Colloquium, London, UK. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023; (1 Supp 1):36928. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD202301>.
- Vortrag (40226): Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Kapp P, Falman A, Meerpohl JJ, Harder T. Non-randomised studies of interventions in systematic reviews – Limitations and opportunities illustrated with an exemplary review on COVID-19 vaccination in children. Abstracts accepted for the 27th Cochrane Colloquium, London, UK. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023; (1 Supp 1):36928. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD202301>.
- Poster (36928): Kapp P, Siemens W, Bantle G, Braun C, Piechotta V, Schaefer C, Prien P, Schueler S, Schwarz S, Nothacker M, Bloedt S, Thielemann I, Harder T, Meerpohl J, Labonte V. Three living systematic reviews to inform living guideline recommendations in Germany: lessons learned. Abstracts accepted for the 27th Cochrane Colloquium, London, UK. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023; (1 Supp 1):36928. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD202301>.

Abstracts verfügbar in: Abstracts of the 27th Cochrane Colloquium, London 2023, 4-6 September. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD202301/full>

24. Jahrestagung des EbM-Netzwerks (Netzwerk Evidenzbasierte Medizin) 2023, Potsdam

- Valérie Labonté, Stefan Leucht, Jörg Meerpohl, Monika Nothacker, Andrea Pfennig, Corinna Schaefer, Bettina Soltmann. Symposium „Aktuelle Entwicklungen zu Lebenden Leitlinien in Deutschland“, 24. Jahrestagung des EbM-Netzwerks 2023, Potsdam. <https://dx.doi.org/10.3205/23ebm127>.
<https://www.egms.de/static/en/meetings/ebm2023/23ebm127.shtml>

25. Jahrestagung des EbM-Netzwerks (Netzwerk Evidenzbasierte Medizin) 2024, Berlin

- Waldemar Siemens, Sonja Mahler, Corinna Schaefer, Monika Nothacker, Vanessa Piechotta, Peggy Prien, Sabine Schüler, Sabine Schwarz, Susanne Blödt, Iris Thielemann,

Thomas Harder, Philipp Kapp, Valérie Labonté, Joerg J. Meerpohl, Cordula Braun. Symposium „Entwicklung von Kriterien für die prospektive Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs von Leitlinienempfehlungen: AGIL-Kriterien“, 25. Jahrestagung des EbM-Netzwerks 2024, Berlin. doi: 10.3205/24ebm042.

- <https://www.egms.de/static/en/meetings/ebm2024/24ebm042.shtml>

10. Literaturverzeichnis

Akl, E. A., J. J. Meerpohl, J. Elliott, L. A. Kahale and H. J. Schünemann (2017). "Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations." *J Clin Epidemiol* 91: 47-53.

Alonso-Coello, Schünemann, Moberg, Brignardello-Petersen, Akl, Davoli, Treweek, Mustafa, Radal, Rosenbaum, Morelli, Guyatt and Oxman (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction." *BMJ* 353: i2016.

AWMF (2020). AWMF-Regelwerk Leitlinien. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. 2. Auflage 2020.

Braun, V. and V. Clarke (2006). "Using thematic analysis in psychology." *Qualitative Research in Psychology* 3: 77-101.

Brooker, Synnot, McDonald, Elliott, Turner, Hodder, Weeks, Ried, MacLehose, Akl, Kahale, Hilton, Flemyng, Lasserson, Thomas, Skoetz, Clark, Featherstone, Noel-Storr, Martin, Marshall, Simmonds, Bagg, Fusar-Poli, Singh, Chou and t. L. E. Network (2019). Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode.

Elliott, J., A. Synnot, T. Turner, M. Simmonds, E. Akl, S. McDonald, G. Salanti, J. Meerpohl, H. MacLehose and J. Hilton (2017). "Living systematic review: 1. Introduction—the why, what, when, and how." *Journal of clinical epidemiology* 91: 23-30.

Fishman, L. (2012). "Methoden zur Aktualisierung von medizinischen Leitlinien: Eine Quantitative Und Qualitative Analyse." *Äzq Schriftenreihe Band 40*.

Gerken, M. (2010). Leitlinienwartung: eine Methodik zur kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien am Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung.

Guyatt, G., A. D. Oxman, E. A. Akl, R. Kunz, G. Vist, J. Brozek, S. Norris, Y. Falck-Ytter, P. Glasziou, H. DeBeer, R. Jaeschke, D. Rind, J. Meerpohl, P. Dahm and H. J. Schünemann (2011). "GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables." *J Clin Epidemiol* 64(4): 383-394.

Guyatt, G., A. D. Oxman, S. Sultan, J. Brozek, P. Glasziou, P. Alonso-Coello, D. Atkins, R. Kunz, V. Montori, R. Jaeschke, D. Rind, P. Dahm, E. A. Akl, J. Meerpohl, G. Vist, E. Berliner, S. Norris, Y. Falck-Ytter and H. J. Schünemann (2013). "GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes." *Journal of Clinical Epidemiology* 66(2): 151-157.

Hartmann-Boyce, J., N. Lindson, A. R. Butler, H. McRobbie, C. Bullen, R. Begh, A. Theodoulou, C. Notley, N. A. Rigotti, T. Turner, T. R. Fanshawe and P. Hajek (2022). "Electronic cigarettes for smoking cessation." *Cochrane Database Syst Rev* 11(11): Cd010216.

- Higgins, J., J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page and V. Welch (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Cochrane.
- Kapp, P., P. Prien, V. Labonté, W. Siemens, C. Braun, C. Schaefer, K. Grummich, M. Nothacker and J. Meerpohl (2022). "Sacubitril/Valsartan and Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) in adults with heart failure: a living systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022311172."
- Kuckartz, U. (2016). *Qualitative Inhaltsanalyse Methoden, Praxis, Computerunterstützung*. Weinheim, Beltz Juventa Weinheim.
- Labonté, V., S. Schueler, P. Kapp, W. Siemens, C. Braun, K. Grummich, D. Kotz, C. Schaefer, M. Nothacker and J. Meerpohl (2022). "E-cigarettes for smoking cessation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): protocol for a living systematic review (LSR). PROSPERO 2022 CRD42022309726."
- Nussbaumer-Streit, B., L. Grillich, A. Glehner, L. Affengruber, G. Gartlehner, J. Morche and J. Meerpohl (2018). "GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung oder Entscheidung - ein systematischer und transparenter Ansatz, um gut informierte Entscheidungen im Gesundheitswesen zu treffen. 1: Einleitung." *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 134: 57-66.
- Piechotta, V., W. Siemens, J. Koch, S. Vygen-Bonnett, O. Wichmann, K. Grummich, C. Braun, P. Kapp, V. Labonté, J. Meerpohl and T. Harder (2022). "Efficacy, effectiveness and safety of vaccines against COVID-19 licensed in the EU for children under the age of 12: a living systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022306822."
- RKI (2022). *Epidemiologisches Bulletin*. STIKO: 20. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung, Robert Koch Institut.
- Siemens, W., S. Mahler, C. Schaefer, M. Nothacker, V. Piechotta, P. Prien, S. Schüler, S. Schwarz, S. Blödt, I. Thielemann, T. Harder, P. Kapp, V. Labonté, J. J. Meerpohl and C. Braun (2024). "Entwicklung von Kriterien für die prospektive Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs von Leitlinienempfehlungen: AGIL-Kriterien." *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 184: 7-17.
- Turner, T., S. McDonald, L. Wiles, C. English and K. Hill (2022). "How frequently should "living" guidelines be updated? Insights from the Australian Living Stroke Guidelines." *Health Research Policy and Systems* 20(1): 73-73.
- Vogel, J. P., T. Dowswell, S. Lewin, M. Bonet, L. Hampson, F. Kellie, A. Portela, M. Bucagu, S. L. Norris and J. Neilson (2019). "Developing and applying a 'living guidelines' approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health." *BMJ global health* 4(4): e001683.

11. Anhang

- Anhang 1: Gliederung des Methodenleitfadens „Leitfaden für lebende Leitlinien und Impfempfehlungen“

12. Anlagen

Zum Projektteil "DEAL-Prozess":

- Anlage 1: Tabelle Zeiterfassung
- Anlage 2: Blanko-Vorlage Daten-Extraktion
- Anlage 3: Bericht Version 1 LSR Herzinsuffizienz
- Anlage 4: Bericht Version 2-3 LSR Herzinsuffizienz
- Anlage 5: Bericht Basisversion LSR COPD
- Anlage 6: Präsentation Basisversion LSR COPD
- Anlage 7: Bericht Update 1 LSR COPD
- Anlage 8: Bericht Update 2 LSR COPD
- Anlage 9: Zusammenfassung MAGICapp (Herzinsuffizienz, COPD)

Zum Projektteil "Methodenleitfaden":

- Anlage 10: Methodenleitfaden (incl. AGIL-Kriterien)

Zum Projektteil "Interviews":

- Anlage 11: Datenschutzkonzept
- Anlage 12: Leitfaden Interviews

Zum Projektteil "AGIL-Kriterienliste"

- Anlage 13: Survey-Fragebogen
- Anlage 14: Studienprotokoll
- Anlage 15: Probandinneninformation

Anhang 1: Gliederung des Methodenleitfadens „Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfeempfehlungen“

- 1 Über diesen Leitfaden
 - 1.1 Zielsetzung
 - 1.2 Warum dieser Leitfaden?
- 2 Empfehlungen und systematische Reviews
 - 2.1 Systematische Reviews als Basis von Empfehlungen
 - 2.2 Aktualität von systematischen Reviews und daraus abgeleiteten Empfehlungen
 - 2.3 Living Guidelines und Living Guideline Recommendations
 - 2.4 Lebende systematische Reviews
- 3 Der Prozess der Aktualisierung von Empfehlungen
 - 3.1 Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung)
 - 3.1.1 Auswahl und Priorisierung
 - 3.2 Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfeempfehlung
 - 3.2.1 Aufstellung des Aktualisierungs-Teams
 - 3.2.2 Management von Interessenkonflikten
 - 3.2.3 Finanzierung
 - 3.2.4 Zusammenarbeit und Abstimmungsprozesse
 - 3.3 Evidenzaufbereitung: Erstellung eines Lebenden systematischen Reviews (LSR)
 - 3.3.1 Identifizierung oder Erstellung eines geeigneten SR als Grundlage für den LSR („Basis-Review“)
 - 3.3.2 Protokoll
 - 3.3.3 Literatur-Suche
 - 3.3.4 Studieneinschluss und Studienausschluss
 - 3.3.5 Datenextraktion
 - 3.3.6 Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien
 - 3.3.7 Analysemethoden
 - 3.3.8 Aufbereitung und Dissemination der Ergebnisse
 - 3.3.9 Digitale Werkzeuge
 - 3.4 Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung durch die Leitlinien-Gruppe / AG einer Impfkommision (Evidence-to-Decision, EtD)
 - 3.4.1 Von der Evidenz zur Empfehlung
 - 3.4.2 Einbringen der aktualisierten Empfehlung in die gesamte (Aktualisierung der) Leitlinie oder Impfeempfehlung
 - 3.5 Folge-Aktualisierung des LSR
 - 3.5.1 Aktualisierungsrhythmus
 - 3.5.2 Abschluss der Aktualisierungen
- 4 Ausblick

Anlage 1: Tabelle Zeiterfassung

Schritte	Personenstunden (h)			Insgesamt (h)
	LSR 1 _COVID-19_<12 Jahre	LSR 3_Herzinsuffizienz	LSR 2 _COPD_E_Zigarette	
Basisreview				
1. Aktualisierung				
2. Aktualisierung				
Projekttreffen				
Total				

Tabelle 2: Personentage (~8h/d)

Schritte	Personentage (~8h/d)			Insgesamt (d)
	COVID-19-LSR	HI-LSR	COPD-LSR	
Basisreview				
1. Aktualisierung				
2. Aktualisierung				
Projekttreffen				
Total				

NAME INSTITUTIONS INVOLVED

DEAL – Data extraction tables and figures

Name of LSR – Version: X

Authors in charge

Add names

Date

Short project summary:

Table of Contents

I Inclusion criteria	2
II Evidence profile	3
III Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level.....	4
IV Funnel plot	5
V Outcome measures	6
VI Study characteristics of included studies	7
VII Ongoing trials	8
VIII Excluded trials after full-text screening.....	9
IX Limitations	10
X Protocol updates - list of changes	11
XI PRISMA	12
XII Search strategy	13

I Inclusion criteria

Table 1 Inclusion criteria.

Review version	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Study design	Time frame	Setting

II Evidence profile

Table 2 Evidence profile

Certainty assessment							Events (if applicable)/ N participants		Effect		Certainty
N studies (max follow-up)	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Outcome 1											
											⊕○○○
Outcome 2											

III Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level

Figure 1 Forest Plots and Risk of Bias assessments (outcome x)

IV Funnel plot

Figure 2 Funnel plot

V Outcome measures

Table 3 Outcome x.

Study, Author	<i>Intervention</i>		<i>Control</i>		<i>Effect measure</i>
	Event	Total N	Event	Total N	Any measure + 95% CI or alternatively p value
<i>Study 1</i>					Example: RR, 0.79 (0.69-0.90)
<i>Study 2</i>					

VI Study characteristics of included studies

Table 5 Study characteristics (n = x).

Study	Study design	Definition of patient population		Treatment groups	Dosing/Duration	Number patients randomized	Age in years / Mean (Range or SD)	Sex (% female)	Follow-up	Outcomes*
Study 1			I							
			C							
Study 2			I							
			C							

* Outcomes as predefined in review-protocol

VII Ongoing trials

Table 6 Ongoing trials registered in (databases: x)

Registration number	Status	Title	Study start	Intervention	Location	Number of participants

VIII Excluded trials after full-text screening

Table 7 Excluded articles after full-text screening (n = x).

Reference	Reason for exclusion
<i>Reference 1</i>	
<i>Reference 2</i>	

IX Limitations

Table 8 Limitations in the living systematic review process

Limitations	Description
<i>Limitation 1</i>	
<i>Limitation 2</i>	

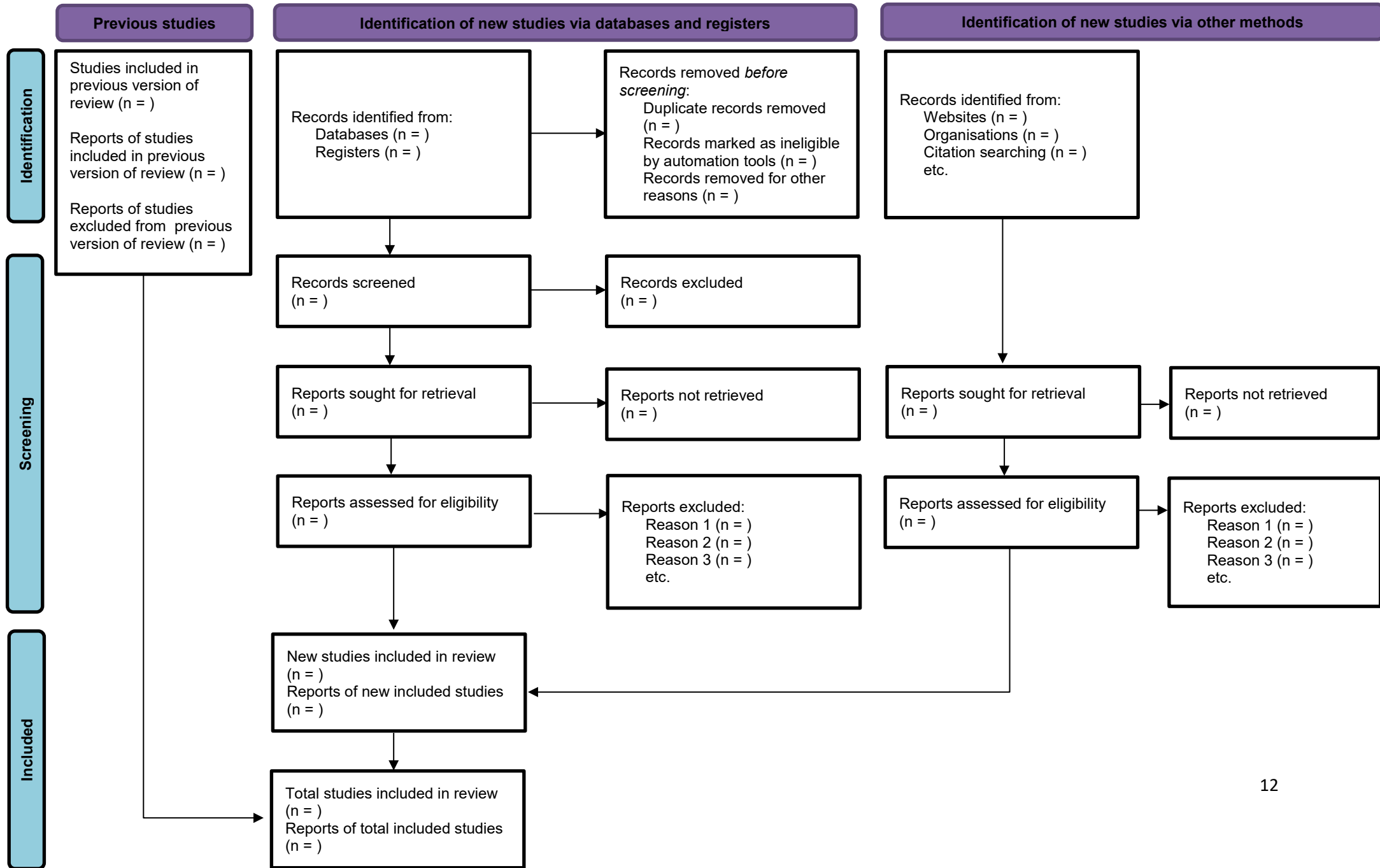
X Protocol updates - list of changes

Table 9 Protocol updates – list of changes (compared to the original protocol)

Changes first update (date)	
Specific change	Description/Justification
<i>Change 1 (date of change)</i>	
<i>Change 2 (date of change)</i>	
Changes second update (date)	
Specific change	Description/Justification
<i>Change 1 (date of change)</i>	
<i>Change 2 (date of change)</i>	

XI PRISMA

Figure 3 (Update X) PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



XII Search strategy

Table 10 Search strategy for randomized controlled trials/comparative observational studies^a.

#	Searches	Number of articles
1		
2		

a. Database: date of search, time frame, other restrictions

DEAL – Data extraction tables and figures

Sacubitril/Valsartan and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) in adults with heart failure: a living systematic review – Version: 1

06.09.2022

Philipp Kapp¹, Gina Bantle¹, Clara Ebner¹, Peggy Prien⁴, Valérie Labonté^{1,2}, Waldemar Siemens^{1,2}, Cordula Braun^{1,2}, Corinna Schaefer⁴, Susanne Blödt³, Kathrin Grummich¹, Monika Nothacker³, Joerg Meerpohl^{1,2}

¹ Institute for Evidence in Medicine, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

² Cochrane Germany, Cochrane Germany Foundation, Freiburg, Germany

³ AWMF Institute for Medical Knowledge Management, Marburg, Germany

⁴ German Agency for Quality in Medicine (AQuMed / AEZQ), Department of Evidence Based Medicine and Guidelines, Berlin, Germany

Table of Contents

1. Inclusion criteria	3
2. Evidence profile	4
3. Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level	7
4. Funnel plot.....	17
5. Primary outcome measures.....	18
6. Study characteristics of included studies	22
7. Ongoing trials.....	28
8. Excluded trials after full-text screening.....	29
9. Limitations	30
10. Protocol updates - list of changes	31
11. PRISMA	32
12. Search strategy	33
13. Abbreviations.....	37
14. Included studies.....	38

1. Inclusion criteria

Table 1 Inclusion criteria.

Review version	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Study design	Time frame	Setting
1	Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	Sacubitril/Valsartan or SGLT2-I	Any	Any	RCT <i>Note: Studies (SGLT2-I) with solely diabetes patients were excluded</i>	Any	Any

2. Evidence profile

Table 2a Evidence profile Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril or Perindopril (n=9)

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Enalapril/Perin- dopril	SAC/VAL	
Mortality (all cause) (1-7)	Relative risk: 0.86 (CI 95% 0.78 - 0.94) Based on data from 9947 participants in 7 studies Follow up 5.6 - 27 months	171 per 1000	147 per 1000	Moderate^b Due to serious indirectness
		Difference: 24 fewer per 1000 (CI 95% 38 fewer - 10 fewer)		
Mortality (CV) (3-6, 8, 9)	Relative risk: 0.81 (CI 95% 0.73 - 0.90) Based on data from 9407 participants in 6 studies Follow up 1.9 - 33.9 months	154 per 1000	125 per 1000	Moderate^b Due to serious indirectness
		Difference: 29 fewer per 1000 (CI 95% 42 fewer - 15 fewer)		
Hospitalization (heart failure) (6, 8, 9)	Relative risk: 0.83 (CI 95% 0.63 - 1.11) Based on data from 8986 participants in 3 studies Follow up 2.8 - 27 months	160 per 1000	133 per 1000	Very low^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision
		Difference: 27 fewer per 1000 (CI 95% 59 fewer - 18 more)		
Renal worsening (1, 6, 7, 9)	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.66 - 1.19) Based on data from 9705 participants in 4 studies Follow up 2.8 - 27 months	30 per 1000	27 per 1000	Low^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness
		Difference: 3 fewer per 1000 (CI 95% 10 fewer - 6 more)		
Hypotension (1, 3, 4, 6, 7, 9)	Relative risk: 1.88 (CI 95% 1.34 - 2.64) Based on data from 10078 participants in 6 studies Follow up 1.9 - 33.9 months	110 per 1000	207 per 1000	Moderate^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness
		Difference: 97 more per 1000 (CI 95% 37 more - 180 more)		
Fall (6)	Relative risk: 0.6 (CI 95% 0.22 - 1.66) Based on data from 8432 participants in 1 studies Follow up 27 months	2 per 1000	1 per 1000	Very low^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision
		Difference: 1 fewer per 1000 (CI 95% 2 fewer - 1 more)		
Urinary tract infection (1, 6, 7)	Relative risk: 1.20 (CI 95% 0.77 - 1.88) Based on data from 9515 participants in 3 studies Follow up 2.8 - 27 months	7 per 1000	8 per 1000	Very low^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 2 fewer - 6 more)		
Volume depletion (6)	Relative risk: 1.51 (CI 95% 0.25 - 9.03) Based on data from 8432 participants in 1 studies Follow up 27 months	5 per 10.000	8 per 10.000	Very low^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision
		Difference: 3 more per 10.000 (CI 95% 4 fewer - 40 more)		
Quality of life (KCCQ) (1, 3, 4, 6, 7, 9)	Based on data from 9633 ^a participants in 6 studies Follow up 1.9 - 27 months	Difference: SMD 0.14 higher (CI 95% 0.03 higher - 0.24 higher)		Low^b Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness

a Khandwalla 2019 has unclear denominator

b Downgrade by for *indirectness* due to run-in period within major studies.

Note: Studies include considerably more men than women (see 6. Study characteristics of included studies).

Table 2b Evidence profile Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan (n=3)

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Valsartan	Sacubitril/Valsar tan	
Mortality (all cause) (10, 11)	Relative risk: 1.63 (CI 95% 0.7 - 3.84) Based on data from 439 participants in 2 studies ^a Follow up 5.6 - 12 months	48 per 1000	78 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ^b
		Difference: 30 more per 1000 (CI 95% 14 fewer - 136 more)		
Mortality (CV) (10, 11)	Relative risk: 1.58 (CI 95% 0.63 - 3.98) Based on data from 435 participants in 2 studies ^a Follow up 5.6 - 12 months	42 per 1000	66 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ^b
		Difference: 24 more per 1000 (CI 95% 16 fewer - 125 more)		
Hospitalization to (heart failure) (11)	Relative risk: 1.23 (CI 95% 0.84 - 1.81) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	214 per 1000	263 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: 49 more per 1000 (CI 95% 34 fewer - 173 more)		
Renal worsening (11, 12)	Relative risk: 0.91 (CI 95% 0.39 - 2.11) Based on data from 455 participants in 2 studies Follow up 2.8 - 5.6 months	48 per 1000	44 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 29 fewer - 53 more)		
Hypotension (11, 12)	Relative risk: 1.44 (CI 95% 0.86 - 2.42) Based on data from 455 participants in 2 studies Follow up 2.8 - 5.6 months	92 per 1000	132 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: 40 more per 1000 (CI 95% 13 fewer - 131 more)		
Fall (11)	Relative risk: 3.02 (CI 95% 0.12 - 73.55) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	0 per 1000	6 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 0 fewer - 0 fewer)		
Diabetic ketoacidosis (11)	Relative risk: 0.34 (CI 95% 0.01 - 8.17) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	6 per 1000	2 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer - 43 more)		
Urinary tract infection (11)	Relative risk: 0.34 (CI 95% 0.01 - 8.17) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	6 per 1000	2 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer - 43 more)		
Quality of life (KCCQ) (11)	Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	0.32 Points Mean	0.27 Points Mean	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ^b
		Difference: MD 0.05 lower (CI 95% 0.05 lower - 0.15 higher)		

a One zero event study. Only Mann 2022 reports events on mortality (all cause) and mortality (CV)

b Downgrade by for *indirectness* due to run-in period within major studies

Note: Studies include considerably more men than women (see 6. Study characteristics of included studies)

Table 2c Evidence profile Empagliflozin or Dapagliflozin vs. Placebo (n=8)

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Placebo	Empagliflozin or Dapagliflozin	
Mortality (all cause) (13-19)	Relative risk: 0.88 (CI 95% 0.79 - 0.99) Based on data from 9387 participants in 7 studies ^a	128 per 1000	113 per 1000	High
		Difference: 15 fewer per 1000 (CI 95% 27 fewer - 1 fewer)		
Mortality (CV) (14- 19)	Relative risk: 0.87 (CI 95% 0.77 - 0.99) Based on data from 9076 participants in 6 studies ^a	105 per 1000	91 per 1000	High
		Difference: 14 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 1 fewer)		
Hospitalization (all cause) (14)	Relative risk: 1.75 (CI 95% 0.53 - 5.78) Based on data from 190 participants in 1 study	42 per 1000	74 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision
		Difference: 32 more per 1000 (CI 95% 20 fewer - 201 more)		
Hospitalization (heart failure) (14- 19)	Relative risk: 0.73 (CI 95% 0.65 - 0.81) Based on data from 9072 participants in 6 studies ^a	148 per 1000	108 per 1000	High
		Difference: 40 fewer per 1000 (CI 95% 52 fewer - 28 fewer)		
Renal worsening (13, 15-18)	Relative risk: 0.63 (CI 95% 0.46 - 0.85) Based on data from 9113 participants in 5 studies	23 per 1000	14 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 12 fewer - 3 fewer)		
Hypotension (13- 15, 17, 18)	Relative risk: 1.07 (CI 95% 0.88 - 1.30) Based on data from 9028 participants in 5 studies	39 per 1000	42 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 3 more per 1000 (CI 95% 5 fewer - 12 more)		
Urinary tract infection (13-15, 17-19)	Relative risk: 1.02 (CI 95% 0.78 - 1.33) Based on data from 9112 participants in 6 studies	23 per 1000	23 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 5 fewer - 8 more)		
Volume depletion (14-18)	Relative risk: 1.1 (CI 95% 0.96 - 1.26) Based on data from 8980 participants in 5 studies	79 per 1000	87 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 8 more per 1000 (CI 95% 3 fewer - 21 more)		
Diabetic Ketoacidosis (13- 20)	Relative risk: 7.0 (CI 95% 0.36 - 135.44) Based on data from 9375 participants in 7 studies ^b	0 per 1000	1 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: fewer per 1000		
Fall (13, 15, 18)	Relative risk: 2.92 (CI 95% 1.14 - 7.49) Based on data from 8773 participants in 3 studies	1 per 1000	3 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias
		Difference: 2 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 6 more)		
Fournier Gangrene (14, 15, 18)	Relative risk: 1.0 (CI 95% 0.1 - 9.61) Based on data from 8652 participants in 3 studies	2 per 10.000	2 per 10.000	Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision
		Difference: 0 fewer per 10.000 (CI 95% 2 fewer - 17 more)		
Quality of life (KCCQ) (13-19)	Based on data from 9366 participants in 7 studies	Difference: SMD 0.20 higher (CI 95% 0.09 higher - 0.31 higher)		Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision

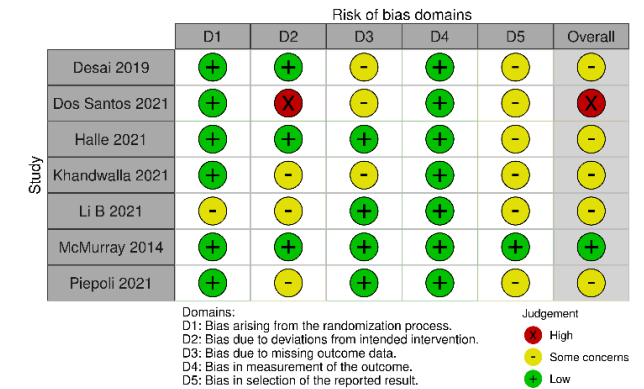
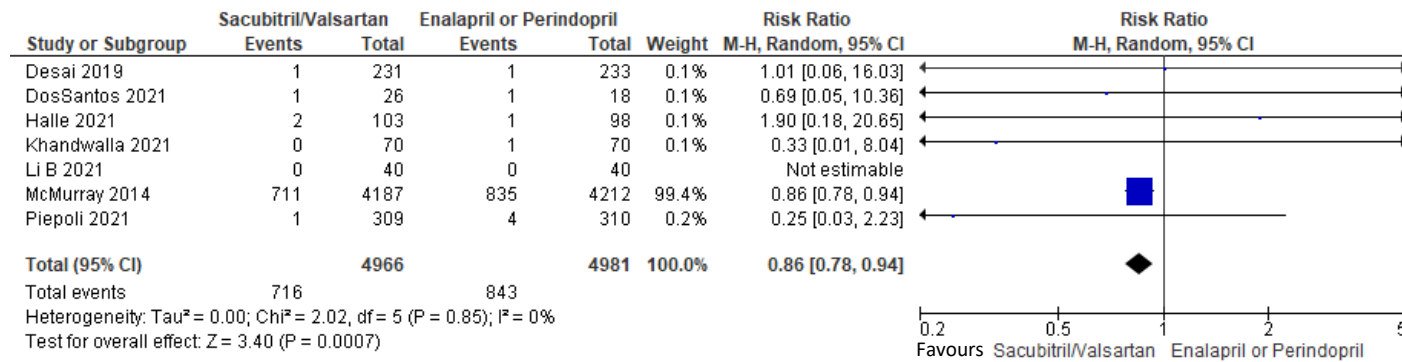
^a Certainty of evidence mainly based on two studies

^b Pooling was not possible, due to six zero event studies. Only McMurray 2019 reports events on diabetic ketoacidosis.

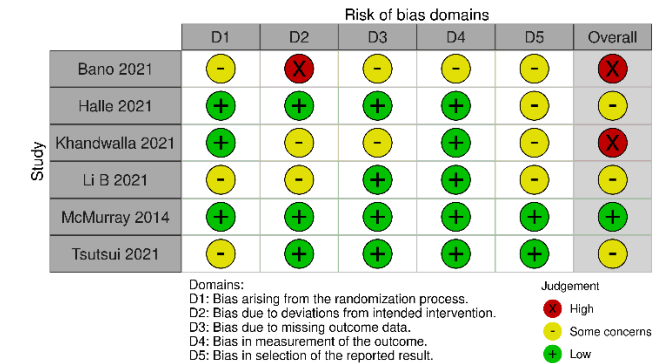
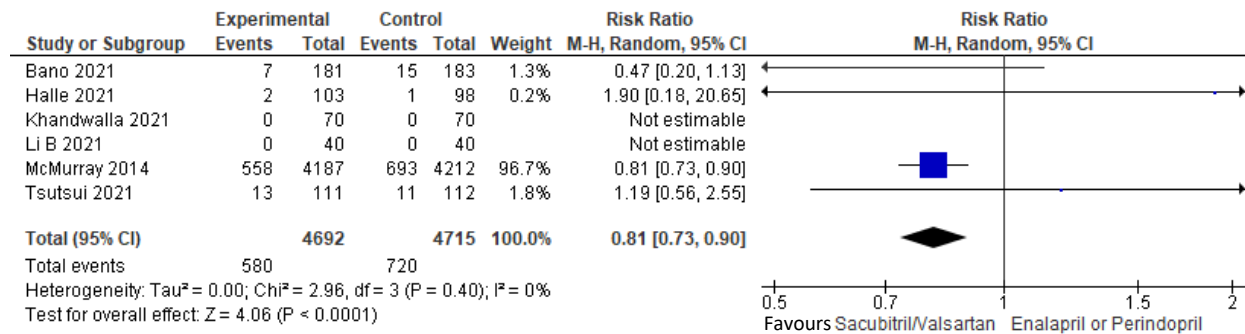
3. Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level

Figures 1a Forest Plots and Risk of Bias assessments investigating Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril or Perindopril (n=9)

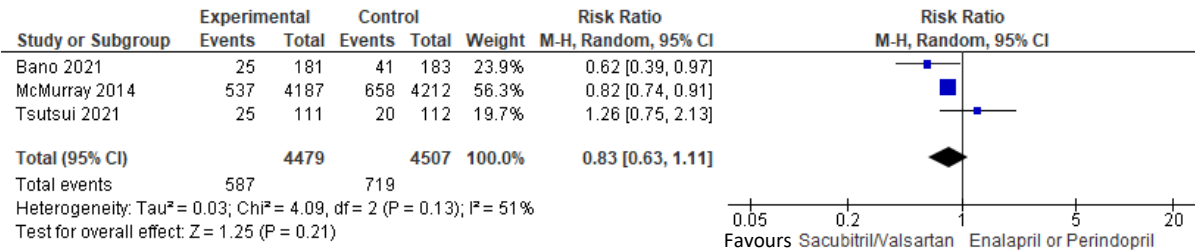
1. Mortality (all cause)



2. Mortality (CV)



3. Hospitalization (heart failure)

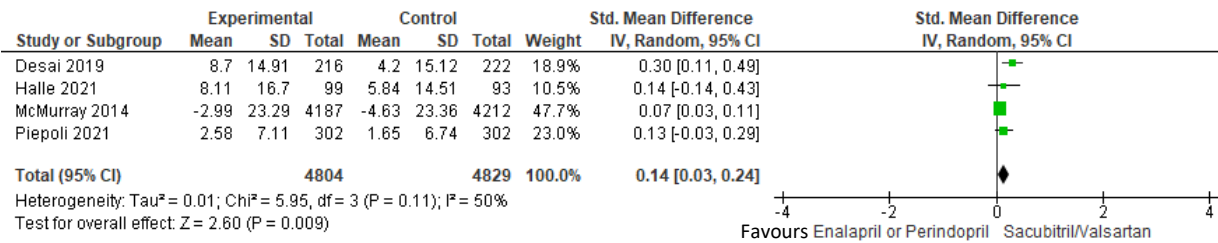


Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bano 2021	⊖	⊗	⊖	⊖	⊖	⊗
McMurray 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Tsutsui 2021	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊗ High
 ⊖ Some concerns
 ⊕ Low

4. Quality of life



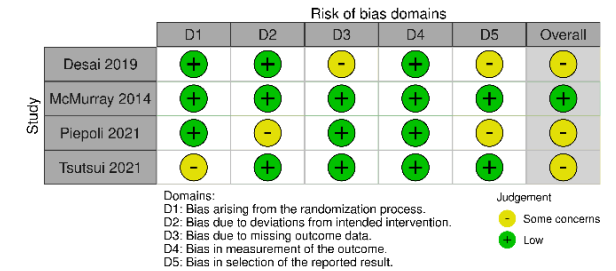
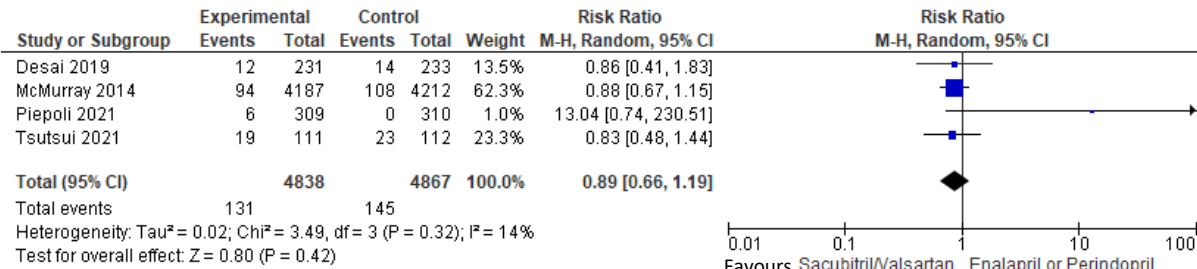
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Desai 2019	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
Halle 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Khandwalla 2021	⊕	⊗	⊗	⊕	⊖	⊗
McMurray 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Piepoli 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Tsutsui 2017	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

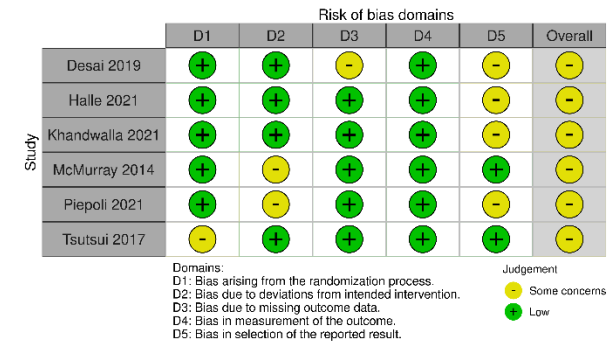
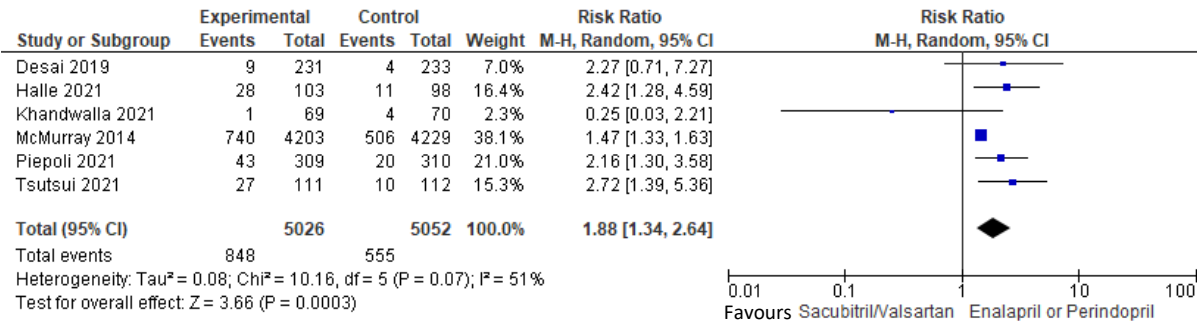
Judgement
 ⊗ High
 ⊖ Some concerns
 ⊕ Low

Note: Two trials (Khandwalla 2021 and Tsutsui 2017) were excluded from this analysis due to incomplete information to calculate the standardized mean difference. Mean difference including all studies are presented in Appendix 4.

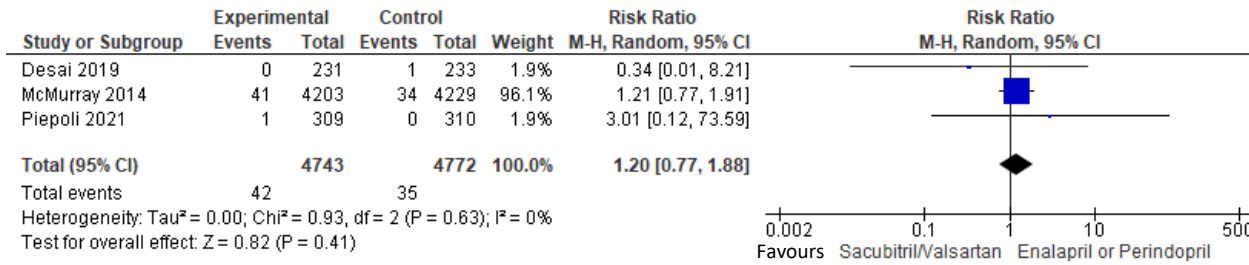
5. Renal worsening (dichotomous outcome)



6. Hypotension



7. Urinary tract infection



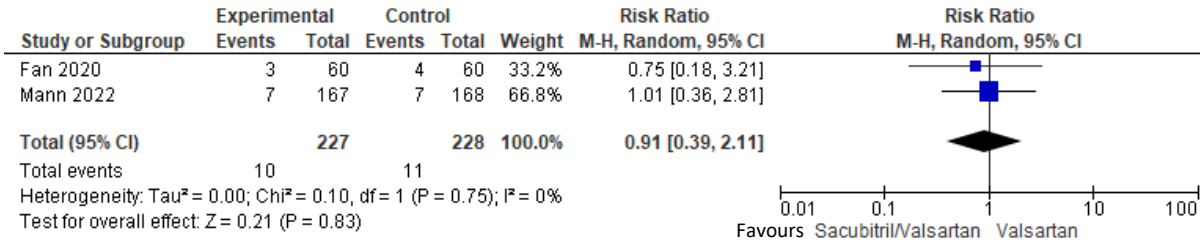
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Desai 2019	+	+	-	+	-	-
McMurray 2014	+	-	+	+	+	-
Piepoli 2021	+	-	+	+	-	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figures 2b Forest Plots and Risk of Bias assessments investigating Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan (n=3)

1. Renal worsening (dichotomous outcome)

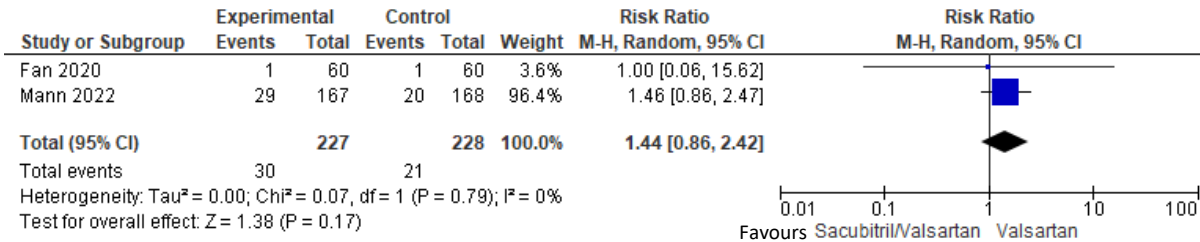


Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Fan 2020	⊖	⊗	⊖	⊖	⊖	⊗
Mann 2022	⊖	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

2. Hypotension



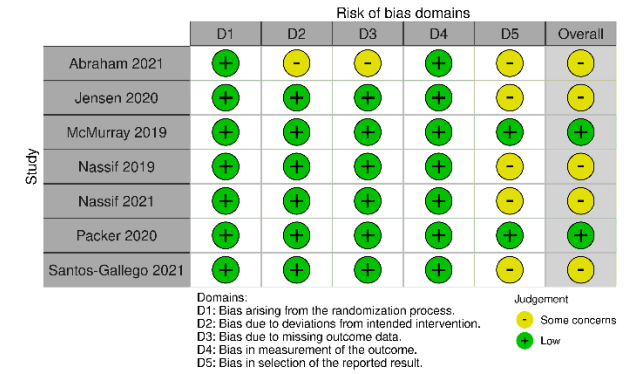
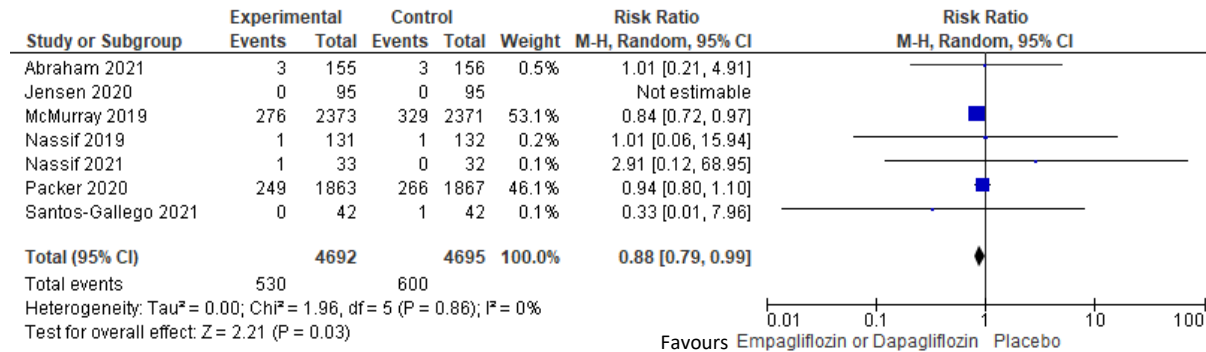
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Fan 2020	⊖	⊗	⊖	⊖	⊖	⊗
Mann 2022	⊖	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

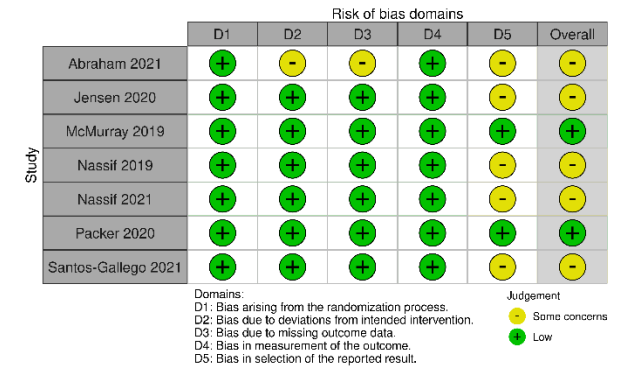
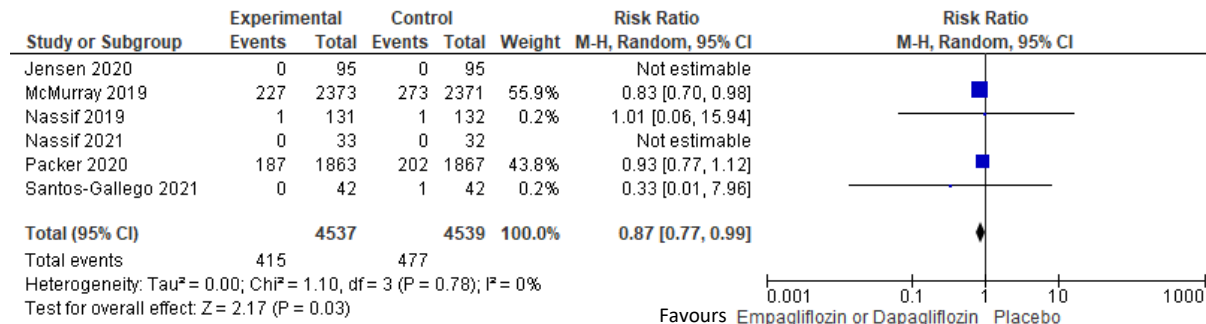
Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

Figures 2c Forest Plots and Risk of Bias assessments investigating Empagliflozin or Dapagliflozin vs. Placebo (n=8)

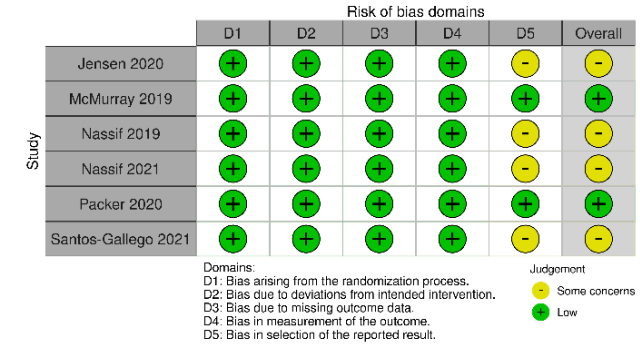
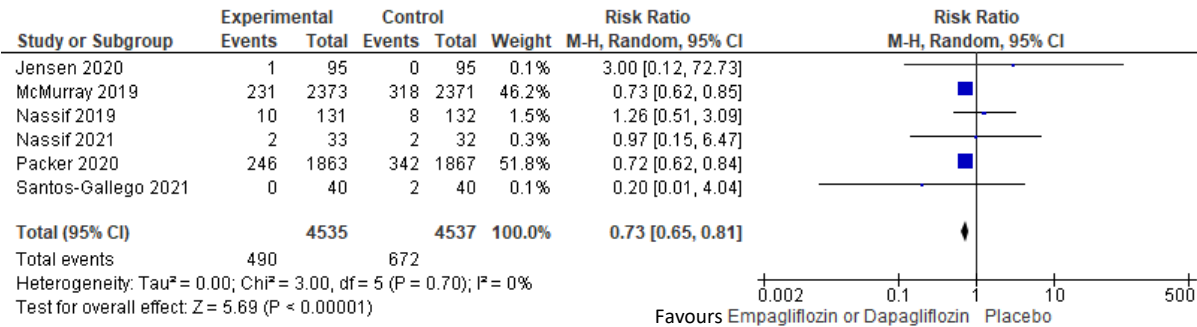
1. Mortality (all cause)



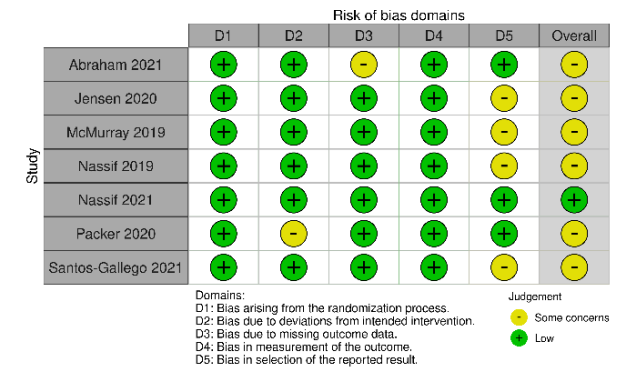
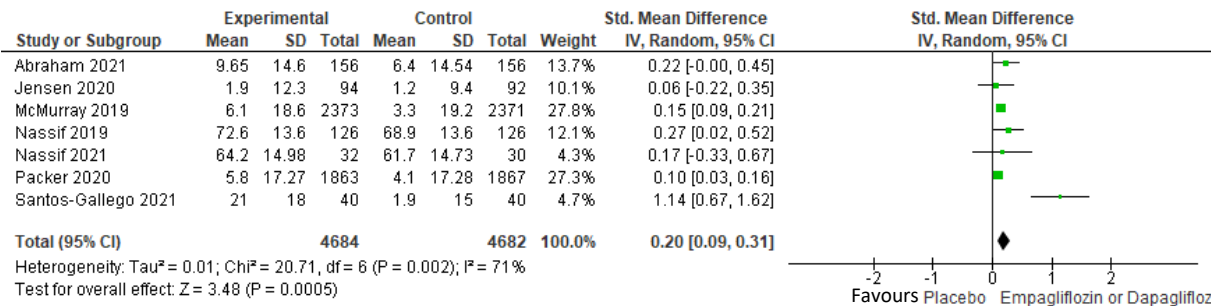
2. Mortality (CV)



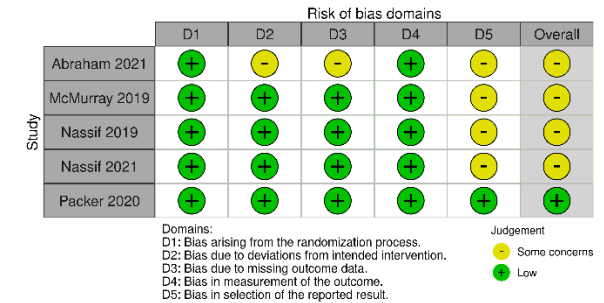
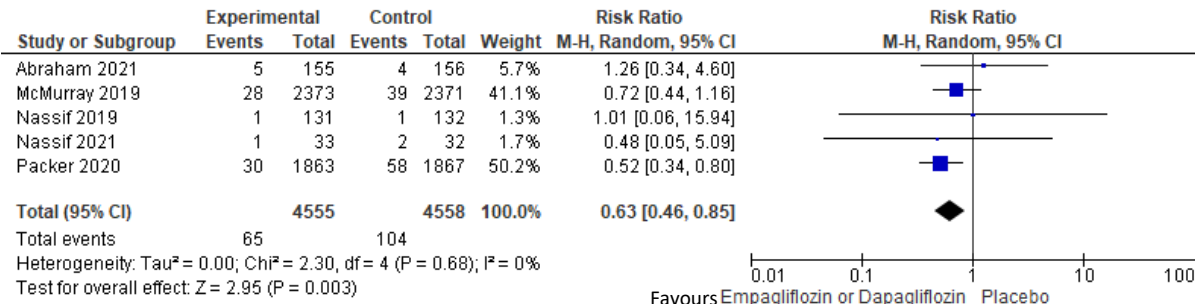
3. Hospitalization (heart failure)



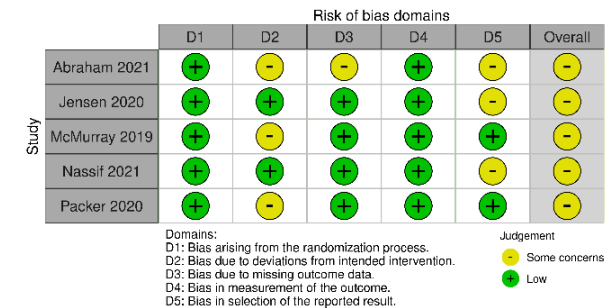
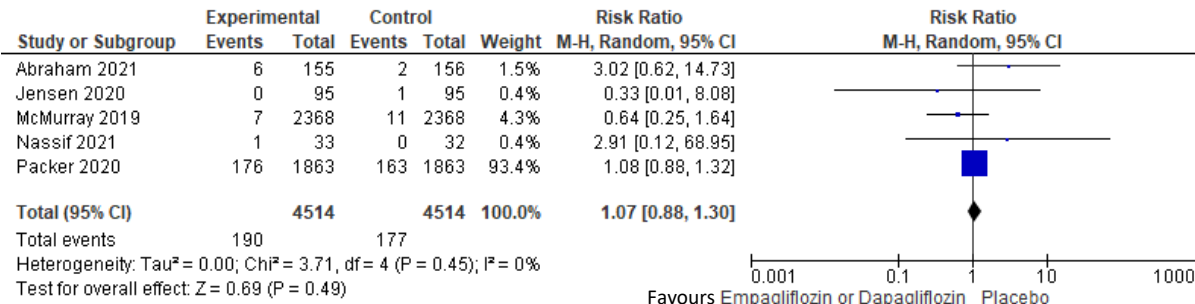
4. Quality of life



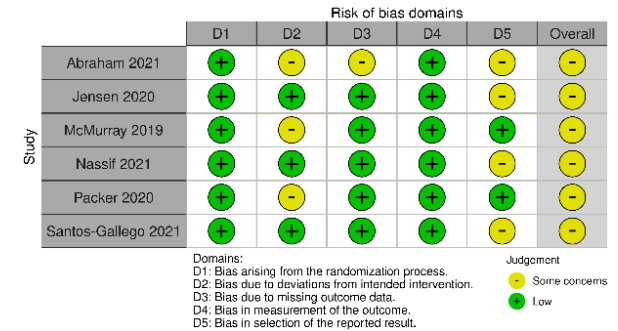
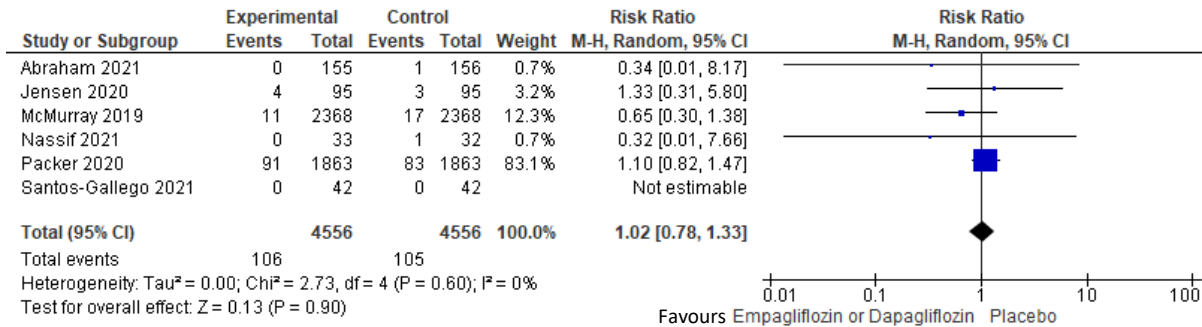
5. Renal worsening (dichotomous outcome)



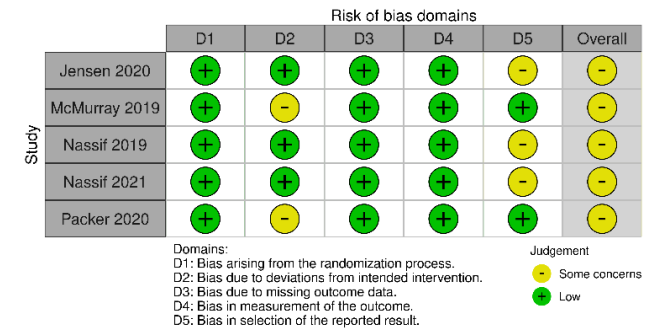
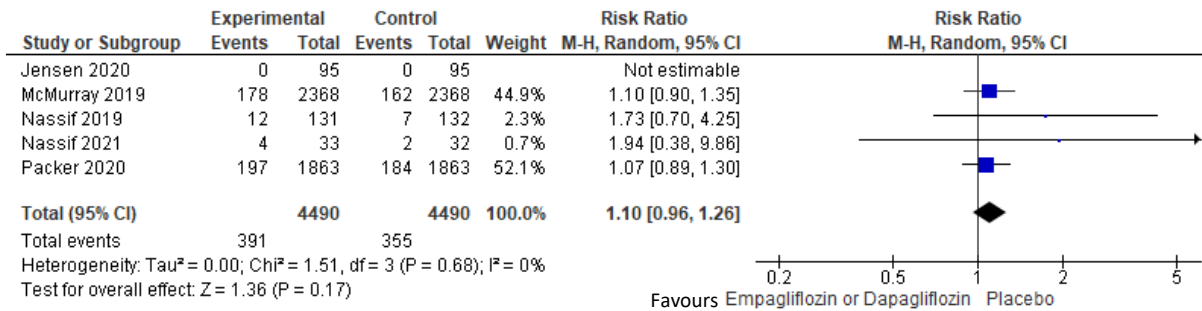
6. Hypotension



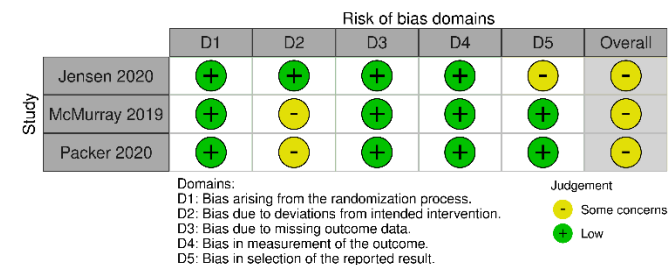
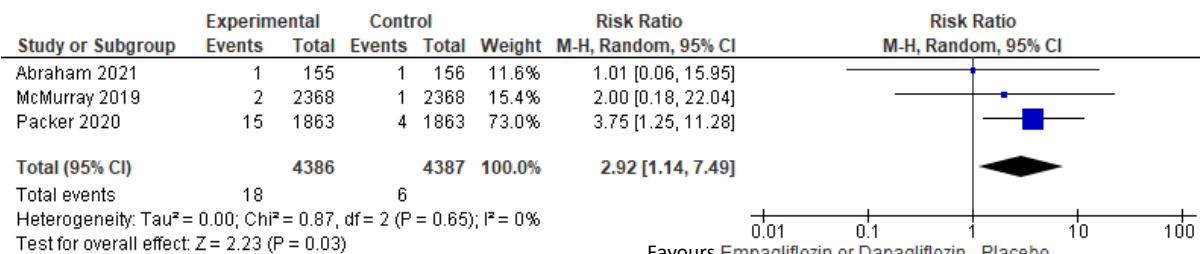
7. Urinary tract infection



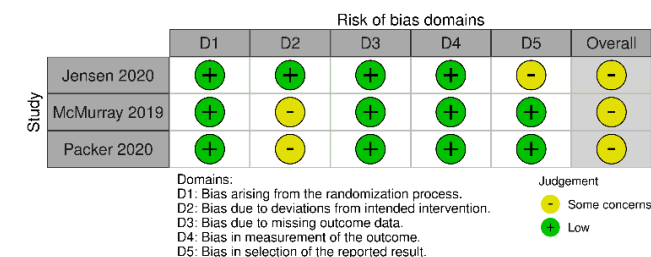
8. Volume depletion



9. Fall



10. Fournier Gangrene



4. Funnel plot

Note: Not applicable (< 10 studies pooled).

5. Primary outcome measures

Table 3a Primary outcomes of studies investigating Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril or Perindopril (n = 9)

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Bano 2021 (8)	HF-related hospitalization in 12 months	Events: 25	181	Events: 41	183	RR: 0.61 (0.39-0.97)
Desai 2019 (1) <i>EVALUATE-HF</i>	Aortic characteristic impedance (Z_c , dyne \times s/cm ⁵), change from baseline to 2.8 months	Mean: -2.9 (-13.8-8)	203	Mean: -0.7 (-11.6-10.1)	205	MD: -2.2 (-17.6-13.2)
DosSantos 2021 (2) <i>NEPRIExTol</i>	Peak VO 2 (mL/kg/min) change in percentage from baseline to 5.6 months	Mean: 13.5	NR	Mean: 12	NR	NR
Halle 2021 (3) <i>ACTIVITY-HF</i>	Peak VO 2 (mL/min/kg) change from baseline to 2.8 months	Mean: 0.51 (SE:0.18)	98	Mean: 0.19 (SE: 0.19)	90	Least square mean difference: 0.32 (-0.21-0.85)
Khandwalla 2021 (4) <i>AWAKE-HF</i>	Activity counts during the most active 30 min/day, change from baseline to 1.9 months	Mean: 0.98	70	Mean: 1.04	70	Geometric mean ratio: 0.95 (0.89-1.01)
Li 2021 (5)	NR; Comparison of the LVEF (%) between two groups of Patients before and after treatment from baseline to 2.8 months	Mean: 32.12 (SD: 4.37) vs. 41.28 (SD: 4.12)	40	Mean: 31.98 (SD: 4.18) vs. 37.26 (SD: 4.33)	40	NR
McMurray 2014 (6) <i>PARADIGM-HF</i>	Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure in 27 months	Events: 914	4187	Events: 1117	4212	HR: 0.8 (0.73-0.87)
Piepoli 2021 (7) <i>OUTSTEP-HF</i>	6MWT distance (meter) change from baseline to 2.8 months	Mean: 35.09 (27.85-42.32)	290	Mean: 26.11 (18.78-33.43)	294	Least square mean difference: 8.98 (-1.31-19.27)
Tsutsui 2021 (9) <i>PARALLEL-HF</i>	Composite of cardiovascular death or first heart failure hospitalization in 33.9 months	Events: 30	111	Events: 28	112	HR: 1.09 (0.65-1.82)

Table 3b Primary outcomes of studies investigating Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan (n = 3)

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Fan 2020 (12)	LVEF (%) at baseline and 2.8 months	Mean: 34.76 (SD: 6.38) vs. 48.36 (SD: 8.15)	60	Mean: 35.17 (SD: 6.42) vs. 43.16 (SD:7.68)	60	NR
Makarovskaiya 2020 (10)	Effective area of the regurgitation hole (cm ²) change from baseline to 12 months	Mean: -0.07 (SD: 0.066)	52	Mean: -0.03 (SD: 0.058)	48	MD: -0,04 (-0.07--0.011)
Mann 2022 (11) <i>LIFE</i>	Area under the curve for NT-proBNP levels (pg/mL) proportional change from baseline to 5.6 months	Median: 1.08 (0.75-1.6)	155	Median: 1.19 (0.91-1.64)	158	Ratio of change: 0.95 (0.84-1.08)

Table 3c Primary outcomes of studies investigating Sacubitril/Valsartan (conservative) vs. Sacubitril/Valsartan (condensed) (n = 1)

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Senni 2016 (21) <i>TITRATION</i>	Tolerability, hypotension (renal dysfunction, hyperkalaemia, adjudicated angioedema also reported) in 2.6 months	Events: 24	247	Events: 21	251	HR: 1.19 (0.66-2.13)

Table 3d Primary outcomes of studies investigating investigating Empagliflozin or vs. Placebo (n = 6).

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Abraham 2021 (13) <i>EMPERIAL-Reduced</i>	6MWT change (meter) from baseline to 2.8 months	Median: 13.5 (-8-42)	156	Median: 18 (-11.5-54)	156	Difference, median: -4.0 (-16-6)
Jensen 2020 (14) <i>Empire HF</i>	NT-proBNP (pg/mL) change from baseline to 2.8 months	Median: 478 (281- 961)	94	Median: 520 (267- 1075)	92	Ratio of change: 0.98 (0.82-1.11)
Kolwelter 2021 (20) <i>ELSI</i>	Central systolic blood pressure (mmHg) change from baseline to 3 months	Mean: -4.6 (SD: 8.4)	48	Mean: -0.3 (SD: 11.8)	26	MD: -4.3 (SD: 2.6)
Nassif 2021 (17) <i>EMBRACE-HF</i>	PA diastolic pressure (mmHg) at the end of the treatment period from week 1 to 3 months 1 to 1.9 months	Mean: 21.19 vs. 20.23	33	Mean: 21.51 vs. 22.11	32	MD: 1.9 (0.1-3.6)
Packer 2020 (18) <i>EMPEROR-Reduced</i>	Composite outcome (cardiovascular death; hospitalization for heart failure) in 16 months	Events: 361	1863	Events: 462	1867	HR: 0.75 (0.65-0.86)
Santos-Gallego 2021 (19) <i>EMPA-TROPISM</i>	LV end-diastolic volume change (ml) from baseline to 6 months	Mean: -25.1 (SD:26)	40	Mean: -1.5 (SD: 25.4)	40	NR

Table 3e Primary outcomes of studies investigating investigating Dapagliflozin or vs. Placebo (n = 2).

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
McMurray 2019 (15) <i>DAPA-HF</i>	Composite of worsening heart failure or death from cardiovascular causes in 18.2 months	Events: 386	2373	Events: 502	2371	HR: 0.74 (0.65-0.85)
Nassif 2019 (16) <i>DEFINE-HF</i>	Average NT-proBNP (pg/mL) at 1.4 months and 2.8 months	Mean: 1133 (1036-1238)	130	Mean: 1191 (1089-1304)	131	Adjusted ratio: 0.95 (0.84-1.08)

6. Study characteristics of included studies

Table 5a Study characteristics of studies investigating Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril or Perindopril (n = 9).

Note: Further details on co-interventions are available in Appendix 1

Author, Study	Funding	Run-in period		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
<i>Bano 2021 (8)</i>	Public/non profit	NR	I	200	24/26 or 49/51 mg Sacubitril/Valsartan twice daily for 12 months	31.21 (4.1)	1201.23 (101.34)	NR	NR	NR	NR	NR	53 (12)	93 (47%)
			C	200	2.5 or 5 mg Enalapril twice daily for 12 months	31.8 (4.0)	1211.61 (99.98)	NR	NR	NR	NR	NR	55 (12)	93 (47%)
<i>Desai 2019 (1) EVALUATE-HF</i>	Private	NR	I	232	24/26 mg (initial), up to 97/103 mg (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 2.8 months	34 (10)	560 (254-1498)	33 (14%)	152 (66%)	46 (20%)	0 (0%)	70 (22)	67.8 (9.8)	61 (26%)
			C	233	2.5 mg up to 10 mg (titrated) Enalapril twice a day for 2.8 months	33 (10)	595 (244-1438)	28 (12%)	161 (69%)	44 (19%)	0 (0%)	69 (20)	66.7 (8.5)	48 (21%)
<i>DosSantos 2021 (2) NEPRIExTol</i>	Public/non profit	NR	I	29	49/51 mg (initial), 98/103 (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 5.6 months	26 (23-32)	680.5 (369.5-1251.3)	0 (0%)	14 (48%)	12 (41%)	0 (0%)	60 (50-60)	56 (50-63)	8 (28%)
			C	23	10 mg (initial if 10 mg Enalapril was given before), 20 mg (titrated) twice daily for 5.6 months	25 (19-34)	1052.5 (303.5-6022.5)	0 (0%)	8 (35%)	10 (43%)	0 (0%)	60 (58-60)	61 (55-67)	5 (22%)
<i>Halle 2021 (3) ACTIVITY-HF</i>	Private	NR	I	103	49/51 mg (initial), 97/103 mg (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 2.8 months	31.9 (6.1)	NR	0 (0%)	0 (0%)	103 (100%)	0 (0%)	NR	66.1 (10.8)	17 (17%)
			C	98	5 mg (initial), 10 mg (titrated) Enalapril twice daily for 2.8 months	32.0 (5.7)	NR	0 (0%)	1 (1%)	97 (99%)	0 (0%)	NR	67.6 (10)	21 (21%)
<i>Khandwalla 2021 (4) AWAKE-HF</i>	Private	NR	I	70	24/26 mg (initial), 97/103 (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 1.9 months	31.1 (7.9)	NR	0 (0%)	64 (91%)	6 (9%)	0 (0%)	69.3 (24.1)	62.3 (8.8)	18 (26%)
			C	70	2.5 mg (initial), 10 mg (titrated) Enalapril twice daily for 1.9 months	30.6 (7.7)	NR	0 (0%)	62 (89%)	8 (11%)	0 (0%)	67.5 (19.4)	64.2 (11.6)	14 (20%)
<i>Li 2021 (5)</i>	Public/non profit	NR	I	40	50 mg (initial), 200 mg (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 2.8 months	32.12 (4.37)	NR	0 (0%)	9 (23%)	22 (55%)	9 (23%)	NR	63.2 (5.4)	17 (43%)
			C	40	4 mg Perindopril tert-butylamine once daily for 2.8 months	31.98 (4.18)	NR	0 (0%)	8 (20%)	21 (53%)	11 (28%)	NR	62.8 (6.1)	16 (40%)

<i>McMurray 2014 (6)</i> <i>PARADIGM-HF</i>	Private	Yes	I	4187	100 mg (initial), 200 mg (titrated) LCZ696 twice daily for 27 months	29.6 (6.1)	1631 (885- 3154)	180 (4%)	2998 (72%)	969 (23%)	33 (1%)	NR	63.8 (11.5)	879 (21%)	
			C	4212	10 mg Enalapril twice daily in addition to standard of care for 27 months	29.4 (6.3)	1594 (866-3305)	209 (5%)	2921 (69%)	1049 (25%)	27 (1%)	NR	63.8 (11.3)	953 (23%)	
<i>Piepoli 2021 (7)</i> <i>OUTSTEP-HF</i>	Private	NR	I	310	24/26 (initial), 97/103 (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 2.8 months	NR	NR	0 (0%)	161 (52%)	146 (47%)	2 (1%)	NR	67.16 (11.04)	71 (23%)	
			C	311	2.5 mg (initial), 10 mg (titrated) Enalapril twice a day for 2.8 months	NR	NR	0 (0%)	162 (52%)	146 (47%)	2 (1%)	NR	66.62 (10.45)	61 (20%)	
<i>Tsutsui 2021 (9)</i> <i>PARALLEL-HF</i>	Private	Yes	I	112	100 mg (initial), 200 mg (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 33.9 months	28.6 (5.1)	837 (563- 1476)	4 (4%)	101 (90%)	6 (5%)	0 (0%)	58.3 (17.6)	69 (9.7)	15 (13%)	
			C	113	5 mg (initial), 10 mg (titrated) Enalapril twice daily for 33.9 months	27.7 (5.5)	841 (511- 1601)	4 (4%)	104 (92%)	4 (4%)	0 (0%)	57.6 (14.7)	66.7 (10.9)	16 (14%)	

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5b Study characteristics of studies investigating Sacubitril/Valsartan vs. Valsartan (n = 3).

Author, Study	Funding	Run-in period		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
<i>Fan 2020 (12)</i>	NR	NR	I	60	100 mg (initial), 200 mg (titrated) twice daily Sacubitril/Valsartan for 2.8 months	34.76 (6.38)	NR	0 (%)	25 (42%)	26 (43%)	9 (15%)	NR	54.36 (8.43)	23 (38%)
			C	60	80 mg Valsartan once a day for 2.8 months	35.17 (6.42)	NR	0 (%)	23 (38%)	24 (40%)	13 (22%)	NR	56.27 (8.61)	25 (42%)
<i>Makarovskaiya 2020 (10)</i>	Public/non profit	NR	I	52	24/26 to 49/51 (initial), 97/103 (titrated) Sacubitril/Valsartan twice a day for 12 months	NR	NR	NR	45 (87%)	5 (10%)	NR	NR	62 (10.1)	22 (42%)
			C	48	40 to 80 (initial), 160 mg (titrated) Valsartan twice a day for 12 months	NR	NR	NR	42 (88%)	3 (6%)	NR	NR	60 (9.8)	15 (31%)
<i>Mann 2022 (11) LIFE</i>	Mixed	Yes	I	167	24/26 mg (initial), 97/103 mg (titrated) Sacubitril/Valsartan twice daily for 5.6 months	19.9 (6.2)	3449.6 (6616.2)	3 (2%)	38 (23%)	67 (40%)	59 (%35)	63.6 (24.3)	60.2 (13.4)	47 (28%)
			C	168	40 mg (ACE inhibitor/ARB naive) or 49 mg (ACE inhibitor/ARB at baseline) initial; 160 mg twice daily for 5.6 months	20.9 (6.8)	2779.4 (3115.2)	5 (3%)	37 (22%)	70 (42%)	55 (33%)	65.7 (25.9)	58.3 (13.1)	43 (26%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5c Study characteristics of studies investigating Sacubitril/Valsartan (conservative) vs. Sacubitril/Valsartan (condensed) (n = 1).

Author, Study	Funding	Run-in period		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
Senni 2016 (21) <i>TITRATION</i>	Private	Yes	I	247	48/52 mg (initial), 96/98 (titrated, after 2 weeks) Sacubitril/Valsartan twice a day for 2.6 months	29.8 8 (5.15)	NR	0 (0%)	175 (71%)	72 (29%)	0 (0%)	NR	64.2 (11.6)	56 (23%)
			C	251	24/26 mg (initial), 96/98 (titrated, after 5 weeks) Sacubitril/Valsartan twice a day for 2.6 months	29.6 (5.36)	NR	0 (0%)	178 (71%)	72 (29%)	1 (0%)	NR	63.8 (10.94)	50 (20%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5d Study characteristics of studies investigating Empagliflozin vs. Placebo (n = 6).

Author, Study	Funding		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
Abraham 2021 (13) <i>EMPERIAL-Reduced</i>	Private	I	156	10 mg Empagliflozin once daily for 2.8 months	30 (24.5-35)	1458 (817-2881)	0 (0%)	101 (65%)	55 (35%)	0 (0%)	56.8 (44.0-73.3)	68.7 (9.9)	35 (22%)
		C	156	Placebo for 2.8 months	30 (26-36)	1559 (830-2919)	0 (0%)	101 (65%)	55 (35%)	0 (0%)	53 (42.0-74.3)	69.3 (10.6)	45 (29%)
Jensen 2020 (14) <i>Empire HF</i>	Mixed	I	95	10 mg Empagliflozin once daily for 2.8 months	29 (8)	582 (304-1020)	5 (5%)	72 (76%)	18 (19%)	0 (0%)	73 (57-89)	65 (10)	16 (17%)
		C	95	Placebo for 2.8 months	30 (8)	605 (322-1070)	7 (7%)	77 (81%)	11 (12%)	0 (0%)	74 (60-89)	63 (12)	12 (13%)
Kolwelter 2021 (20) <i>ELSI</i>	Private	I	49	10 mg Empagliflozin orally once daily for 3 months	39.8 (8.3)	499 (293.3-1401.8)	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	75.7 (15.5)	69 (8.1)	7 (14%)
		C	26	Placebo once daily for 3 months	36.8 (9.1)	511 (189-1194.5)	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	74.7 (20.3)	67.4 (8.7)	1 (4%)
Nassif 2021 (17) <i>EMBRACE-HF</i>	Private	I	33	10 mg Empagliflozin once daily for 2.8 months	46.7 (14.9)	865.5 (311-1982.5)	0 (0%)	14 (42%)	18 (55%)	NR	51.2 (19.7)	69.5 (12)	12 (36%)
		C	32	Placebo once daily for 2.8 months	40.7 (17.2)	563.5 (153-1964)	0 (0%)	16 (50%)	16 (50%)	0 (0%)	62.7 (25.5)	62.9 (13.3)	12 (38%)
Packer 2020 (18) <i>EMPEROR-Reduced</i>	Private	I	1863	10 mg Empagliflozin daily for 16 months	27.7 (6)	1887 (1077-3429)	0 (0%)	1399 (75%)	455 (24%)	9 (1%)	61.8 (21.7)	67.2 (10.8)	437 (23%)
		C	1867	Placebo once daily for 16 months	27.2 (6.1)	1926 (1153-3525)	0 (0%)	1401 (75%)	455 (24%)	11 (1%)	62.2 (21.5)	66.5 (11.2)	456 (24%)
Santos-Gallego 2021 (19) <i>EMPA-TROPISM</i>	Private	I	42	10 mg Empagliflozin once daily for 6 months	36.2 (8.2)	NR	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	80 (21)	64.2 (10.9)	15 (36%)
		C	42	10 mg placebo once daily for 6 months	36.5 (8)	NR	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	83 (23)	59.9 (13.1)	15 (36%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5e Study characteristics of studies investigating Dapagliflozin or vs. Placebo (n = 2).

Author, Study	Funding		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
McMurray 2019 (15) <i>DAPA-HF</i>	Private	I	2373	10 mg Dapagliflozin once daily for 18.2 months	31.2 (6.7)	1428 (857-2655)	0 (0%)	1606 (68%)	747 (31%)	20 (1%)	66.0 (19.6)	66.2 (11)	564 (24%)
		C	2371	Placebo once daily for 18.2 months	30.9 (6.9)	1446 (857- 2641)	0 (0%)	1597 (67%)	751 (32%)	23 (1%)	65.5 (19.3)	66.5 (10.8)	545 (23%)
<i>Nassif 2019 (16)</i> <i>DEFINE-HF</i>	Private	I	131	10 mg Dapagliflozin once daily for 2.8 months	27.2 (8.0)	1136 (668-2465)	0 (0%)	91 (69%)	40 (31%)	0 (0%)	66.9 (21.1)	62.2 (11)	36 (27%)
		C	132	Placebo once daily for 2.8 months	25.7 (8.2)	1136 (545-2049)	0 (0%)	82 (62%)	50(38%)	0 (0%)	71.2 (23.1)	60.4 (12)	34 (26%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

7. Ongoing trials

Table 6 Ongoing trials registered in (databases: x)

Registration number	Status	Title	Study start	Intervention	Location	Number of participants

Note: This list will be prepared until 13.09.2022

8. Excluded trials after full-text screening

Note: Overall, 308 publications were excluded. Details on excluded references and reasons for exclusion are available in Appendix 2.

9. Limitations

Table 8 Limitations in the living systematic review process

Limitations	Description
Heterogenic outcomes	Outcome definitions (e.g. adverse events, serious adverse events, renal worsening, and hypotension) are different between studies. This complicates comparability
No grey literature or hand search done to identify studies	To date, we did not search grey literature and did not do any additional hand search

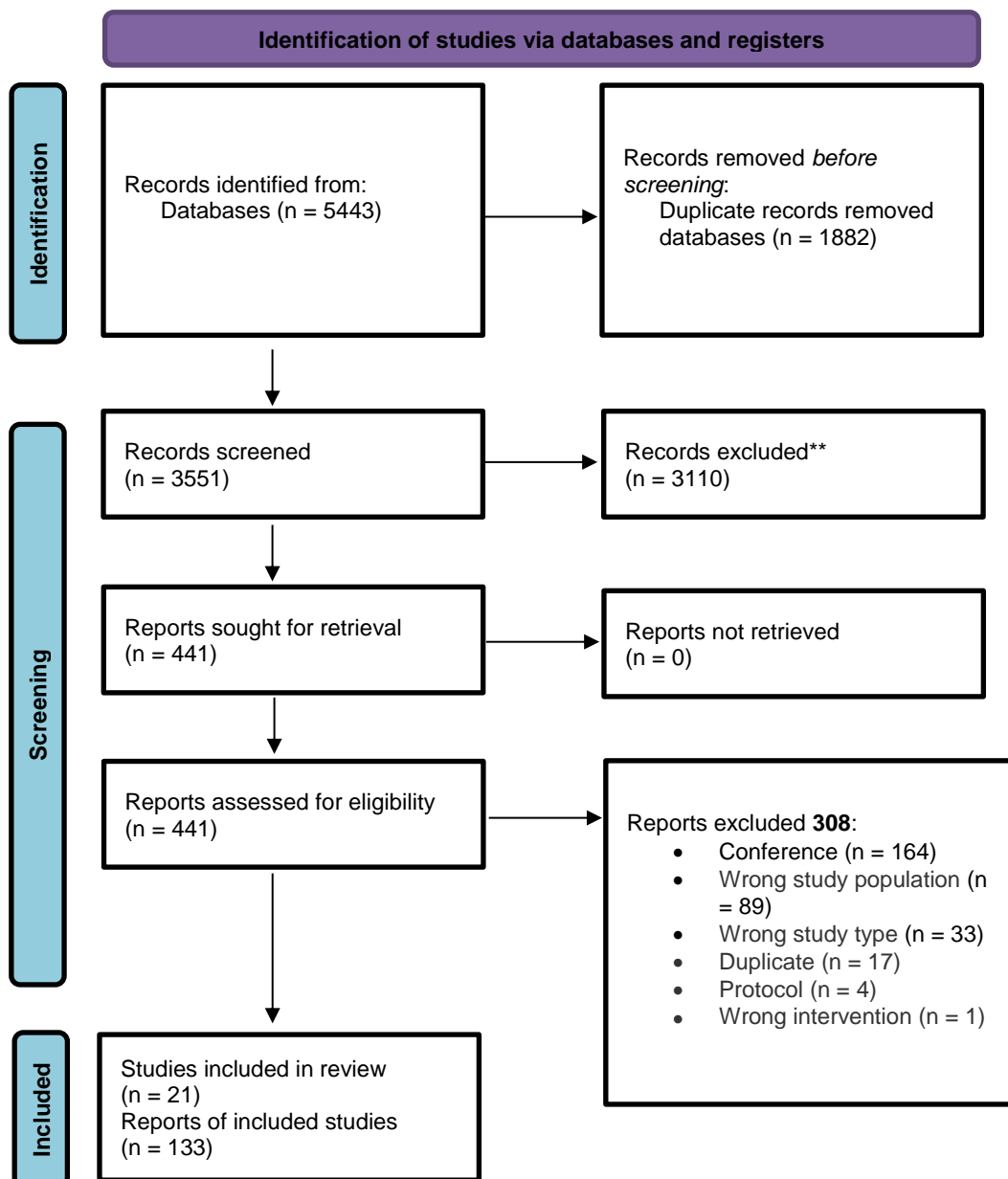
10. Protocol updates - list of changes

Table 9 Protocol updates – list of changes (compared to the original protocol)

Change first version	Description/Justification
- Limitation on heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	- Inclusion criteria to broad for the scope of the DEAL-Project
- Studies examining SGLT2-I with solely diabetes patients excluded	- No further evidence needed

11. PRISMA

Figure 3 PRISMA 2020 flow diagram for systematic reviews which included searches of databases



12. Search strategy

Table 10a Search strategy for randomized controlled trials in MEDLINE (Ovid), searched 11.02.2022.

#	Searches
1	exp Heart Failure/
2	((heart or cardiac or myocardial or decompensated) adj2 failure).ti,ab,kf.
3	HFrEF.ti,ab,kf.
4	HFmrEF.ti,ab,kf.
5	HFpEF.ti,ab,kf.
6	or/1-5
7	LCZ 696.mp.
8	LCZ696.mp.
9	Entresto.mp.
10	(sacubitril adj2 valsartan).mp.
11	or/7-10
12	exp Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/
13	Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor\$.mp.
14	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor\$.mp.
15	SGLT2i.mp.
16	SGLT2-i.mp.
17	SGLT 2 Inhibitor\$.mp.
18	SGLT2 Inhibitor\$.mp.
19	Gliflozin\$.mp.
20	Canagliflozin\$.mp.
21	Dapagliflozin\$.mp.
22	Empagliflozin\$.mp.
23	Ertugliflozin\$.mp.
24	Ipragliflozin\$.mp.
25	Licogliflozin\$.mp.
26	Remogliflozin Etabonate.mp.
27	Sergliflozin Etabonate.mp.
28	Sotagliflozin\$.mp.
29	Tofogliflozin\$.mp.
30	or/12-29
	n = 2289

Table 10b Search strategy for randomized controlled trials in CENTRAL (Cochrane Library), searched 11.02.2022.

#	Searches
1	MESH DESCRIPTOR Heart Failure EXPLODE ALL TREES
2	(((heart or cardiac or myocardial or decompensated) adj2 failure)):TI,AB,KY
3	HFrEF
4	HFmrEF
5	HFpEF
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	LCZ 696
8	LCZ696
9	Entresto
10	(sacubitril adj2 valsartan)
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	MESH DESCRIPTOR Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors EXPLODE ALL TREES
13	Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*
14	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*
15	SGLT2i
16	SGLT2-I
17	SGLT 2 Inhibitor*
18	SGLT2 Inhibitor*
19	Gliflozin*
20	Canagliflozin*
21	Dapagliflozin*
22	Empagliflozin*
23	Ertugliflozin*
24	Ipragliflozin*
25	Licogliflozin*
26	Remogliflozin Etabonate
27	Sergliflozin Etabonate
28	Sotagliflozin*
29	Tofogliflozin*
30	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	#6 AND #11
32	#6 AND #30
	n = 1252

Table 10c Search strategy for randomized controlled trials Web of Science, searched 11.02.2022.

#	Searches
	<i>n = 1902</i>
39	#31 AND #37
38	#30 AND #37
37	#35 OR #36
36	(TI=(medline OR medlars OR embase OR pubmed OR cochrane OR (scisearch OR psychinfo OR psycinfo) OR (psychlit OR psyclit) OR cinahl OR ((hand NEAR/2 search?) OR (manual? NEAR/2 search?)) OR ("electronic database*" OR "bibliographic database*" OR "computerized database*" OR "online database*") OR (pooling OR pooled OR "mantel haenszel") OR (peto OR dersimonian OR "der simonian" OR "fixed effect")) OR AB=(medline OR medlars OR embase OR pubmed OR cochrane OR (scisearch OR psychinfo OR psycinfo) OR (psychlit OR psyclit) OR cinahl OR ((hand NEAR/2 search*) OR (manual* NEAR/2 search*)) OR ("electronic database*" OR "bibliographic database*" OR "computerized database*" OR "online database*") OR (pooling OR pooled OR "mantel haenszel") OR (peto OR dersimonian OR "der simonian" OR "fixed effect"))) OR ALL=("retraction of publication" OR "retracted publication")
35	TI="Systematic Review" OR AB="Systematic Review"
34	#31 AND #32
33	#30 AND #32
32	TS=(randomly OR randomised OR randomized OR "random allocat*" OR RCT OR CCT OR "double blind*" OR "single blind" OR trial)
31	#6 AND #29
30	#6 AND #10
29	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
28	ALL=(Sergliflozin Etabonate)
27	ALL=(Tofogliflozin*)
26	ALL=(Sotagliflozin*)
25	ALL=(Remogliflozin Etabonate)
24	ALL=(Licogliflozin*)
23	ALL=(Ipragliflozin*)
22	ALL=(Ertugliflozin*)
21	ALL=(Empagliflozin*)
20	ALL=(Dapagliflozin*)
19	ALL=(Canagliflozin*)
18	ALL=(Gliflozin*)
17	ALL="SGLT2 Inhibitor*"
16	ALL="SGLT 2 Inhibitor*"
15	ALL=SGLT2-i
14	ALL=SGLT2i
13	ALL="Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*"
12	ALL="Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*"

11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
10	TS=(sacubitril NEAR/2 valsartan)
9	ALL=Entresto
8	ALL=LCZ696
7	ALL="LCZ 696"
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
5	TS=HFpEF
4	TS=HFmrEF
3	TS=HFrfEF
2	TS=((heart OR cardiac OR myocardial OR decompensated) NEAR/2 failure)
1	TS=("Heart Failure")

13. Abbreviations

6MWT	6 minutes walking test
C	Control
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HR	Hazard ratio
I	Intervention
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MD	Mean difference
NR	Not reported
NT-pro BNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association (NYHA) Functional Classification
RR	Relative risk or risk ratio
SGLT2-i	Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors
SMD	Standardized mean difference

14. Included studies

1. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2019;322(11).
2. Dos Santos MR, Alves MNN, Jordão CP, Pinto CEN, Correa KTS, de Souza FR, et al. Sacubitril/valsartan versus enalapril on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blind, active-controlled study. *American heart journal*. 2021;239.
3. Halle M, Schobel C, Winzer EB, Bernhardt P, Mueller S, Sieder C, et al. A randomized clinical trial on the short-term effects of 12-week sacubitril/valsartan vs. enalapril on peak oxygen consumption in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the ACTIVITY-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(12).
4. Khandwalla RM, Grant D, Birkeland K, Heywood JT, Fombu E, Owens RL, et al. The AWAKE-HF Study: Sacubitril/Valsartan Impact on Daily Physical Activity and Sleep in Heart Failure. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2021;21(2).
5. Li BH, Fang KF, Lin PH, Zhang YH, Huang YX, Jie H. Effect of sacubitril valsartan on cardiac function and endothelial function in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Hemorheology & Microcirculation*. 2021;77(4).
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
7. Piepoli MF, Hussain RI, Comin-Colet J, Dosantos R, Ferber P, Jaarsma T, et al. OUTSTEP-HF: randomised controlled trial comparing short-term effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on daily physical activity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2021;23(1).
8. Bano S, Bai P, Kumar S, Kumar N, Ali A, Pariya F, et al. Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril in the Management of Heart Failure. *Cureus*. 2021;13(7).
9. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circulation Journal*. 2021;85(5).
10. Makarovskaiya MV, Ryazanov AS, Kapitonov KI, Kudryavtsev AA. The results of the use of angiotensin receptor inhibitors and neprilisin in secondary functional mitral regurgitation in outpatient practice. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(5).
11. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2022;7(1).
12. Fan H, Zhang L, Li Y, Wang Y. Comparison of the efficacy of sacubitril/valsartan and valsartan in the treatment of patients with heart failure. *Pharmaceutical Care and Research*. 2020;20(4).
13. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *European Heart Journal*. 2021;42(6).
14. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *American heart journal*. 2020;228.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
16. Nassif ME, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(18).

17. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang FM, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(17).
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-24.
19. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3).
20. Kolwelter J, Bosch A, Jung S, Stabel L, Kannenkeril D, Ott C, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2021.
21. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9).

Note: All primary and secondary publications of included studies are available in Appendix 3

DEAL – Data extraction tables and figures

Sacubitril/valsartan and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) in adults with heart failure with reduced ejection fraction: a living systematic review – Version: 3

29.11.2022

Philipp Kapp¹, Gina Bantle¹, Clara Ebner¹, Peggy Prien⁴, Valérie Labonté^{1,2}, Waldemar Siemens^{1,2}, Cordula Braun^{1,2}, Corinna Schaefer⁴, Susanne Blödt³, Kathrin Grummich¹, Monika Nothacker³, Joerg Meerpohl^{1,2}

¹ Institute for Evidence in Medicine, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

² Cochrane Germany, Cochrane Germany Foundation, Freiburg, Germany

³ AWMF Institute for Medical Knowledge Management, Marburg, Germany

⁴ German Agency for Quality in Medicine (AQuMed / AEZQ), Department of Evidence Based Medicine and Guidelines, Berlin, Germany

Table of Contents

1. Summary	3
2. Inclusion criteria	4
3. Evidence profile	5
4. Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level	9
5. Funnel plot.....	20
6. Primary outcome measures.....	21
7. Study characteristics of included studies	25
8. Ongoing trials.....	32
9. Excluded trials after full-text screening.....	35
10. Limitations	36
11. Protocol updates - list of changes	37
12. PRISMA	38
13. Search strategy	39
14. Abbreviations.....	43
15. Included studies.....	44

1. Summary

Review Questions:

1. What is the efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) in adults with with reduced ejection fraction (HFrEF)?
2. What is the efficacy and safety of sacubitril/valsartan in adults with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)?

Methods: We searched MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL) and Web of Science (WoS) on September 21, 2022 (version 3). We included all randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy and safety of Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors (SGLT2-I) or sacubitril/valsartan in adults with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Studies that examined exclusively patients with specific co-morbidities (e.g., diabetes, myocardial infarction or functional mitral regurgitation) were excluded. Studies had to be published in a peer-reviewed journal for inclusion. We did not include trial results that were exclusively posted in trial registries, congress abstracts or any other grey literature. We used the Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) to assess the methodological quality and the GRADE approach (via MagicAPP) to assess the certainty of evidence.

Results: We identified 30 studies reported in 156 publications:

- Sacubitril/valsartan vs. enalapril or Perindopril (n=10)
- Sacubitril/valsartan vs. valsartan (n=5)
- Sacubitril/valsartan (conservative) vs. sacubitril/valsartan (condensed) (n=1)
- Empagliflozin or dapagliflozin vs. placebo (n=12)
- Empagliflozin (low dose) vs. empagliflozin (high dose) (n=2)

The median sample size of the included studies was 165 (IQR: 89-351). Most trials were judged to raise some concerns in at least one risk of bias domain. We found evidence (high certainty) supporting the use of empagliflozin or dapagliflozin in regards to reductions in all-cause mortality, mortality due to cardiovascular causes and heart failure hospitalization. Sacubitril/valsartan vs. enalapril or perindopril showed positive effects (moderate certainty) on all-cause mortality and mortality due to cardiovascular causes. Sacubitril/valsartan increased to risk for hypotension (moderate certainty). Most of the remaining outcomes across all comparisons were of low to very low certainty of evidence.

Changes compared to the first version of this review: Two update searches were conducted in July and September 2022. Overall, 7 new studies and 21 publications were identified. Three studies added new data to the following meta-analysis:

Empagliflozin or dapagliflozin vs. placebo: Mortality (all cause), mortality (CV), hospitalization (all cause), hospitalization (heart failure), hypotension and urinary tract infection.

Sacubitril/valsartan vs. valsartan: Renal endpoint, hypotension.

Conclusion: The updates did not change the direction of effects nor the certainty of evidence.

Note: This report highlights all sections updated compared to the previous version with following descriptor: *updated*

2. Inclusion criteria

Table 1 Inclusion criteria.

Review version	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Study design	Time frame	Setting
1-3	Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) <i>Note: We excluded studies that included exclusively patients with following conditions: Diabetes, myocardial infarction, functional mitral regurgitation or any other co-morbidities</i>	Sacubitril/valsartan or SGLT2-I	Any	Any	RCT	Any	Any

3. Evidence profile

Table 2a Evidence profile sacubitril/valsartan vs. enalapril or perindopril (n=9)

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Enalapril/Perin- dopril	SAC/VAL	
Mortality (all cause) (1-7)	Relative risk: 0.86 (CI 95% 0.78 - 0.94) Based on data from 9947 participants in 7 studies Follow up 5.6 - 27 months	171 per 1000	147 per 1000	Moderate Due to serious indirectness ^b
		Difference: 24 fewer per 1000 (CI 95% 38 fewer - 10 fewer)		
Mortality (CV) (3-6, 8, 9)	Relative risk: 0.81 (CI 95% 0.73 - 0.90) Based on data from 9407 participants in 6 studies Follow up 1.9 - 33.9 months	154 per 1000	125 per 1000	Moderate Due to serious indirectness ^b
		Difference: 29 fewer per 1000 (CI 95% 42 fewer - 15 fewer)		
Hospitalization (heart failure) (6, 8, 9)	Relative risk: 0.83 (CI 95% 0.63 - 1.11) Based on data from 8986 participants in 3 studies Follow up 2.8 – 33.9 months	160 per 1000	133 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 27 fewer per 1000 (CI 95% 59 fewer - 18 more)		
Renal worsening (1, 6, 7, 9)	Relative risk: 0.89 (CI 95% 0.66 - 1.19) Based on data from 9705 participants in 4 studies Follow up 2.8 - 27 months	30 per 1000	27 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 3 fewer per 1000 (CI 95% 10 fewer - 6 more)		
Hypotension (1, 3, 4, 6, 7, 9)	Relative risk: 1.88 (CI 95% 1.34 - 2.64) Based on data from 10078 participants in 6 studies Follow up 1.9 - 33.9 months	110 per 1000	207 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b
		Difference: 97 more per 1000 (CI 95% 37 more - 180 more)		
Fall (6)	Relative risk: 0.6 (CI 95% 0.22 - 1.66) Based on data from 8432 participants in 1 studies Follow up 27 months	2 per 1000	1 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 1 fewer per 1000 (CI 95% 2 fewer - 1 more)		
Urinary tract infection (1, 6, 7)	Relative risk: 1.20 (CI 95% 0.77 - 1.88) Based on data from 9515 participants in 3 studies Follow up 2.8 - 27 months	7 per 1000	8 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 1 more per 1000 (CI 95% 2 fewer - 6 more)		
Volume depletion (6)	Relative risk: 1.51 (CI 95% 0.25 - 9.03) Based on data from 8432 participants in 1 studies Follow up 27 months	5 per 10.000	8 per 10.000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 3 more per 10.000 (CI 95% 4 fewer - 40 more)		
Quality of life (KCCQ) (1, 3, 4, 6, 7, 9)	Based on data from 9633 ^a participants in 6 studies Follow up 1.9 - 27 months	Difference: SMD 0.14 higher (CI 95% 0.03 higher – 0.24 higher)		Low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b

^a Khandwalla 2019 has unclear denominator.

^b Downgrade for *indirectness* due to run-in period within major studies.

Note: Studies include considerably more men than women (see 6. Study characteristics of included studies).

Table 2b Evidence profile sacubitril/valsartan vs. valsartan (n=3) *updated*

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Valsartan	SAC/VAL	
Mortality (all cause) (10, 11)	Relative risk: 1.63 (CI 95% 0.7 - 3.84) Based on data from 439 participants in 2 studies ^a Follow up 5.6 - 12 months	48 per 1000	78 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to very serious imprecision
		Difference: 30 more per 1000 (CI 95% 14 fewer - 136 more)		
Mortality (CV) (10, 11)	Relative risk: 1.58 (CI 95% 0.63 - 3.98) Based on data from 435 participants in 2 studies ^a Follow up 5.6 - 12 months	42 per 1000	66 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to very serious imprecision
		Difference: 24 more per 1000 (CI 95% 16 fewer - 125 more)		
Hospitalization to (heart failure) (11)	Relative risk: 1.23 (CI 95% 0.84 - 1.81) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	214 per 1000	263 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 49 more per 1000 (CI 95% 34 fewer - 173 more)		
Renal worsening (11-13) <i>updated</i>	Relative risk: 0.63 (CI 95% 0.24 - 1.70) Based on data from 575 participants in 3 studies Follow up 1.9 - 5.6 months	48 per 1000	44 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 29 fewer - 53 more)		
Hypotension (11- 13) <i>updated</i>	Relative risk: 1.33 (CI 95% 0.84 - 2.10) Based on data from 575 participants in 3 studies Follow up 1.9 - 5.6 months	92 per 1000	132 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 40 more per 1000 (CI 95% 13 fewer - 131 more)		
Fall (11)	Relative risk: 3.02 (CI 95% 0.12 - 73.55) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	0 per 1000	6 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 0 fewer - 0 fewer)		
Diabetic ketoacidosis (11)	Relative risk: 0.34 (CI 95% 0.01 - 8.17) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	6 per 1000	2 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer - 43 more)		
Urinary tract infection (11)	Relative risk: 0.34 (CI 95% 0.01 - 8.17) Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	6 per 1000	2 per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b , Due to serious imprecision
		Difference: 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer - 43 more)		
Quality of life (KCCQ) (11)	Based on data from 335 participants in 1 study Follow up 5.6 months	0.32 Points Mean	0.27 Points Mean	Very Low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ^b
		Difference: MD 0.05 lower (CI 95% 0.05 lower - 0.15 higher)		

^a One zero event study. Only Mann 2022 reports events on mortality (all cause) and mortality (CV)

^b Downgrade for *indirectness* due to run-in period within major studies

Note: Studies include considerably more men than women (see 6. Study characteristics of included studies)

Table 2c Evidence profile empagliflozin or dapagliflozin vs. placebo (n=9) updated

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		Placebo	Empagliflozin or dapagliflozin	
Mortality (all cause) (14-22) <i>updated</i>	Relative risk 0.88 (CI 95% 0.79 — 0.99) Based on data from 9510 participants in 9 studies Follow up: 2.8 - 16 months. ^a	128 per 1000	113 per 1000	High
		Difference: 15 fewer per 1000 (CI 95% 27 fewer - 1 fewer)		
Mortality (CV) (15- 22) <i>updated</i>	Relative risk 0.87 (CI 95% 0.77 — 0.99) Based on data from 9199 participants in 8 studies Follow up: 2.8 - 16 months. ^a	105 per 1000	91 per 1000	High
		Difference: 14 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer - 1 fewer)		
Hospitalization (all cause) (15, 21) <i>updated</i>	Relative risk 0.72 (CI 95% 0.07 — 7.89) Based on data from 273 participants in 2 studies Follow up: 2.8 - 3 months.	42 per 1000	30 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, Due to serious inconsistency
		Difference: 12 fewer per 1000 (CI 95% 39 fewer — 289 more)		
Hospitalization (heart failure) (15- 22) <i>updated</i>	Relative risk 0.73 (CI 95% 0.66 — 0.81) Based on data from 9195 participants in 8 studies Follow up: 2.8 - 16 months. ^a	148 per 1000	108 per 1000	High
		Difference: 40 fewer per 1000 (CI 95% 50 fewer - 28 fewer)		
Renal worsening (14, 16-19)	Relative risk: 0.63 (CI 95% 0.46 - 0.85) Based on data from 9113 participants in 5 studies Follow up: 2.8 - 18.2 months. ^a	23 per 1000	14 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 12 fewer - 3 fewer)		
Hypotension (14- 16, 18, 19, 22) <i>updated</i>	Relative risk 1.07 (CI 95% 0.88 — 1.30) Based on data from 9068 participants in 6 studies Follow up: 1.9 - 18.2 months. ^b	39 per 1000	42 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 3 more per 1000 (CI 95% 5 fewer - 12 more)		
Urinary tract infection (14-16, 18-22) <i>updated</i>	Relative risk 1.02 (CI 95% 0.79 — 1.33) Based on data from 9235 participants in 8 studies Follow up: 2.8 - 16 months. ^b	23 per 1000	23 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 5 fewer - 8 more)		
Volume depletion (15-19)	Relative risk: 1.1 (CI 95% 0.96 - 1.26) Based on data from 8980 participants in 5 studies. ^a	79 per 1000	87 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 8 more per 1000 (CI 95% 3 fewer - 21 more)		
Diabetic Ketoacidosis (14- 22)	Relative risk 7.00 (CI 95% 0.36 — 135.44) Based on data from 9498 participants in 9 studies Follow up: 2.8 - 16 months. ^c	0 per 1000	1 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: fewer per 1000		
Fall (14, 16, 19)	Relative risk: 2.92 (CI 95% 1.14 - 7.49) Based on data from 8773 participants in 3 studies. ^b	1 per 1000	3 per 1000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 2 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 6 more)		

Fournier Gangrene (15, 16, 19)	Relative risk: 1.0 (CI 95% 0.1 - 9.61) Based on data from 8652 participants in 3 studies.	2 per 10.000	2 per 10.000	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision
		Difference: 0 fewer per 10.000 (CI 95% 2 fewer - 17 more)		
Quality of life (KCCQ) (14-20)	Based on data from 9366 participants in 7 studies Follow up: 2.8 – 12 months.	Difference: SMD 0.20 higher (CI 95% 0.09 higher - 0.31 higher)		Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision

^a Certainty of evidence mainly based on two studies

^b Certainty of evidence mainly based on one study

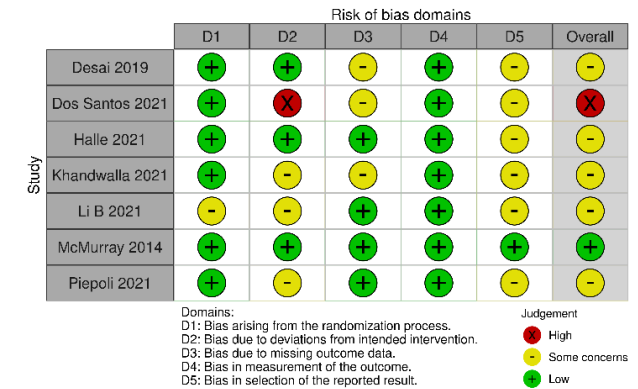
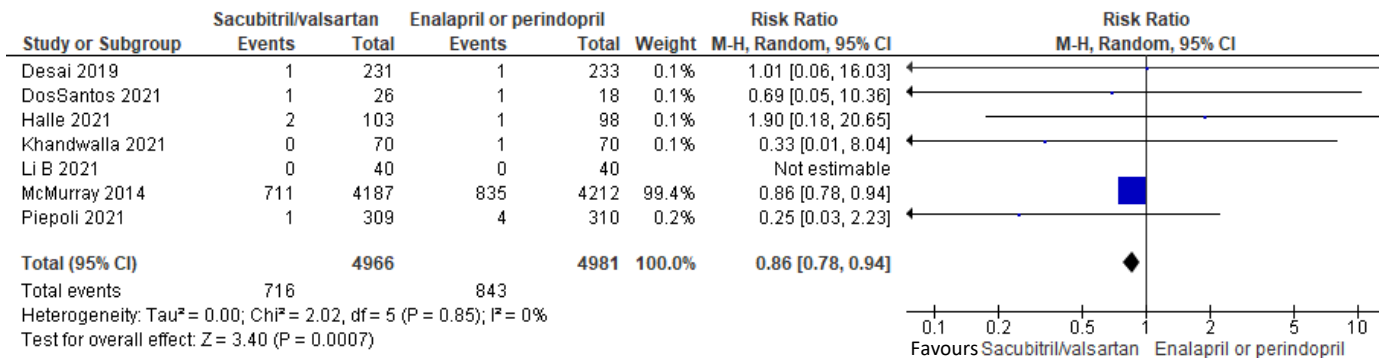
^c Pooling was not possible, due to six zero event studies. Only McMurray 2019 reports events on diabetic ketoacidosis.

Note: Studies include considerably more men than women (see 6. Study characteristics of included studies)

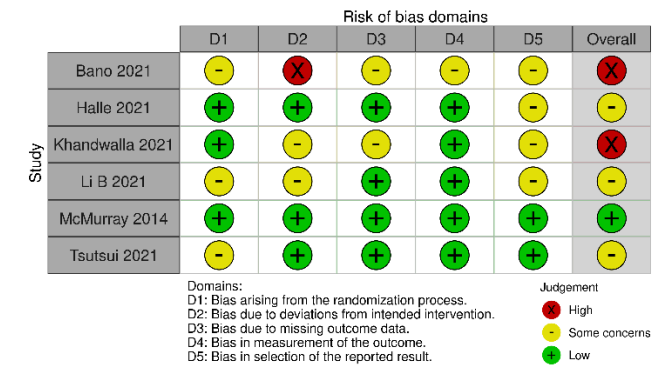
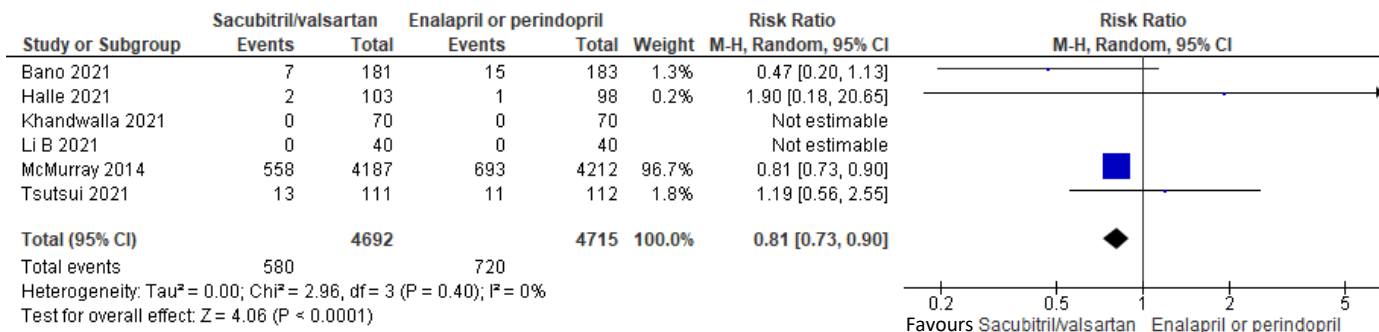
4. Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level

Figures 1a Forest Plots and Risk of Bias assessments investigating sacubitril/valsartan vs. enalapril or perindopril (n=9)

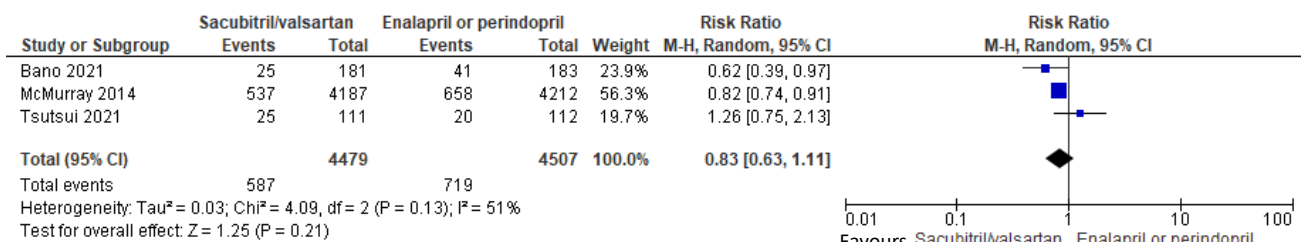
1. Mortality (all cause)



2. Mortality (CV)



3. Hospitalization (heart failure)

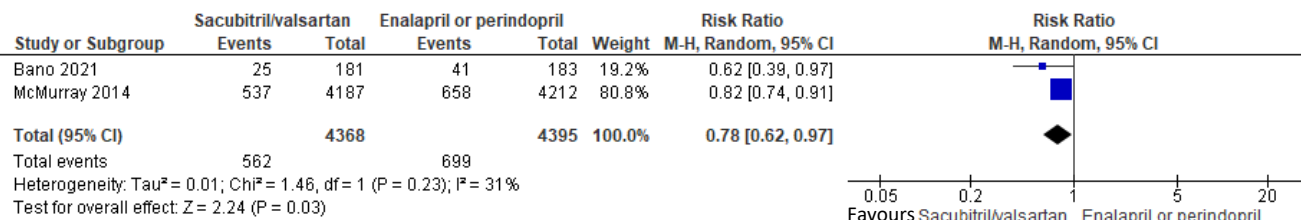


Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bano 2021	⊖	⊗	⊖	⊖	⊖	⊗
McMurray 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Tsutsui 2021	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖

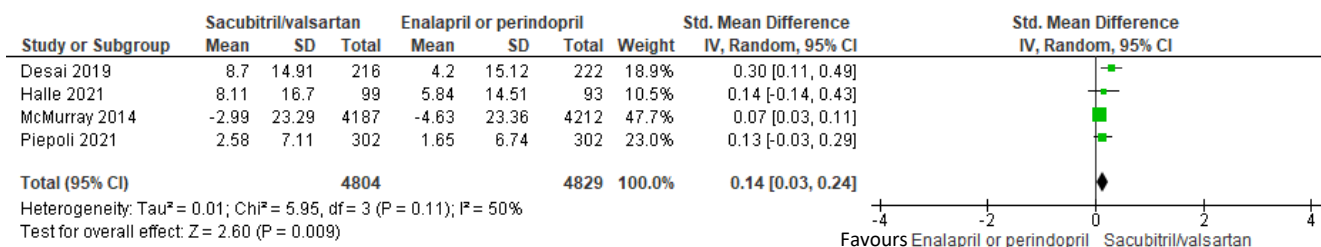
Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

3.1 Subgroup analysis, excluding Tsutsui 2021:



4. Quality of life



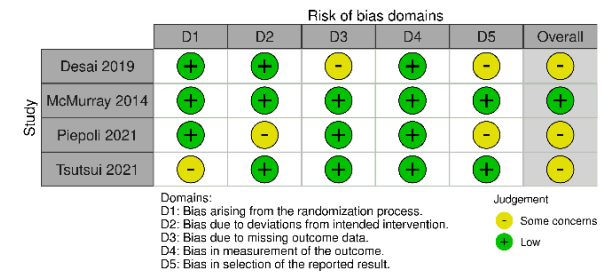
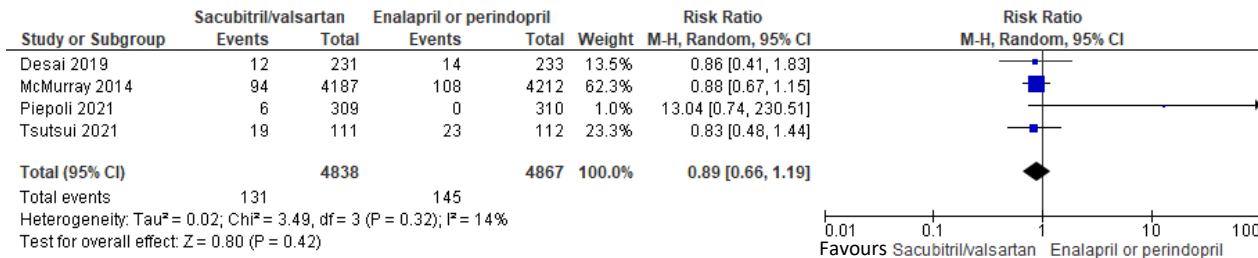
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Desai 2019	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
Halle 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊖
Khandwalla 2021	⊕	⊗	⊗	⊕	⊖	⊗
McMurray 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Piepoli 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Tsutsui 2017	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

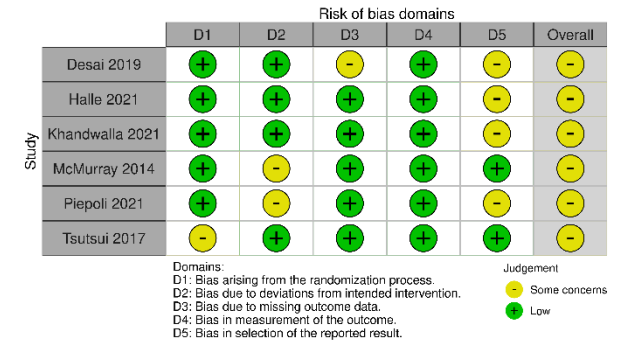
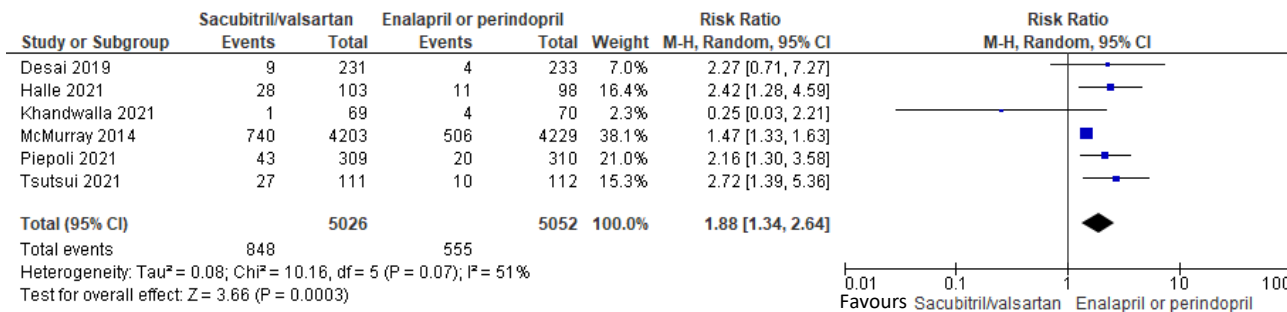
Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

Note: Two trials (Khandwalla 2021 and Tsutsui 2017) were excluded from this analysis due to incomplete information to calculate the standardized mean difference. Mean difference including all studies are presented in Appendix 3.

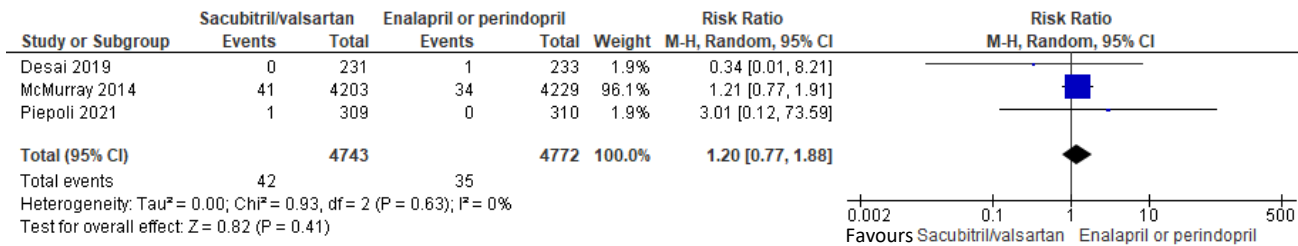
5. Renal worsening (dichotomous outcome)



6. Hypotension



7. Urinary tract infection



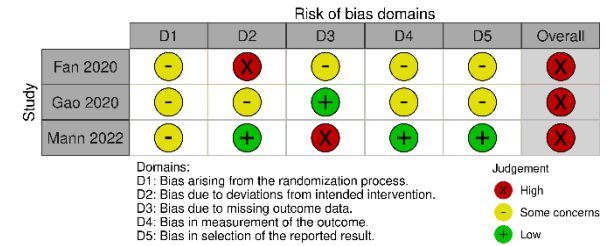
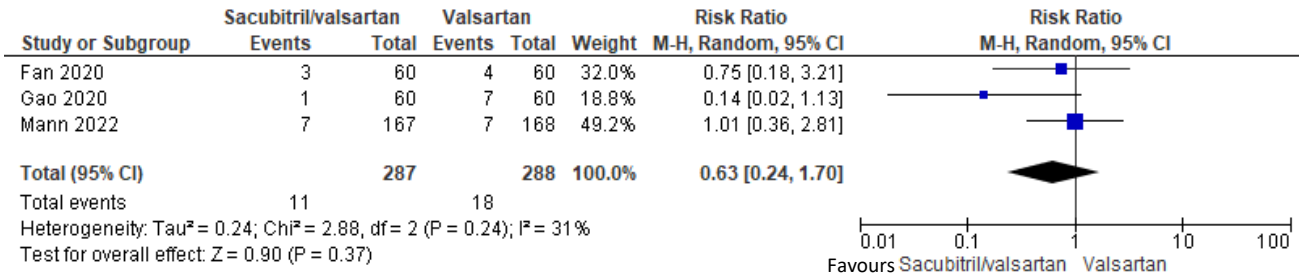
Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Desai 2019	+	+	-	+	-	-
McMurray 2014	+	-	+	+	+	-
Piepoli 2021	+	-	+	+	-	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

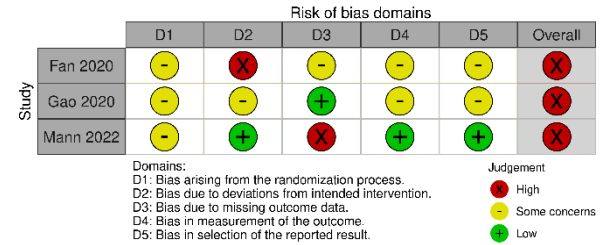
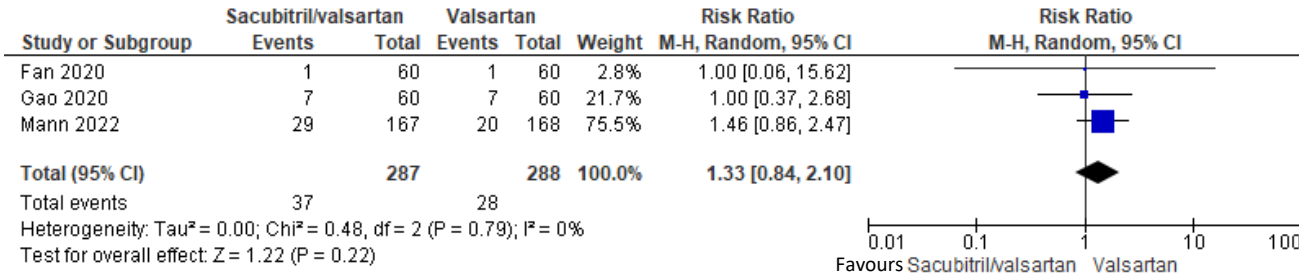
Judgement:
- Some concerns
+ Low

Figures 2b Forest Plots and Risk of Bias assessments investigating sacubitril/valsartan vs. valsartan (n=3)

1. Renal worsening (dichotomous outcome) *updated*

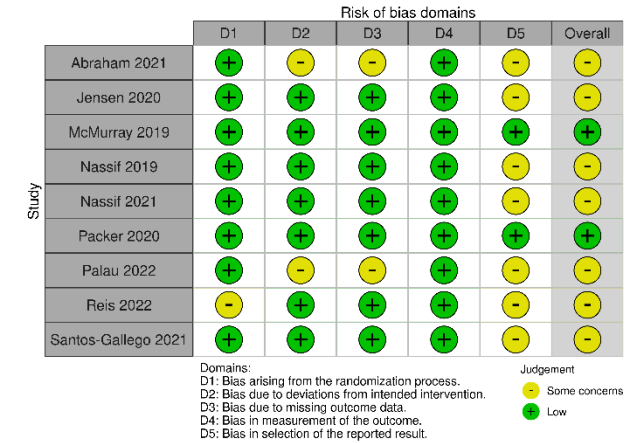
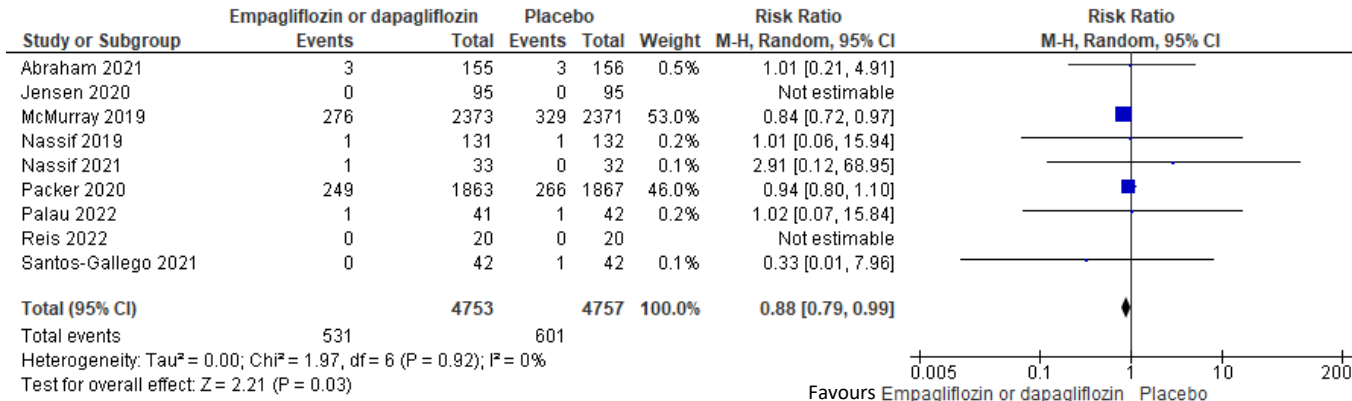


2. Hypotension *updated*

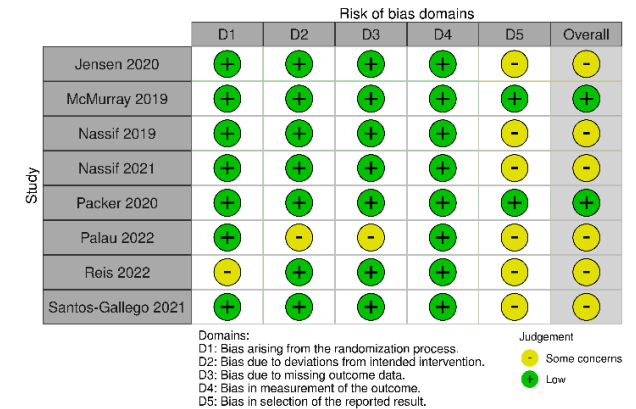
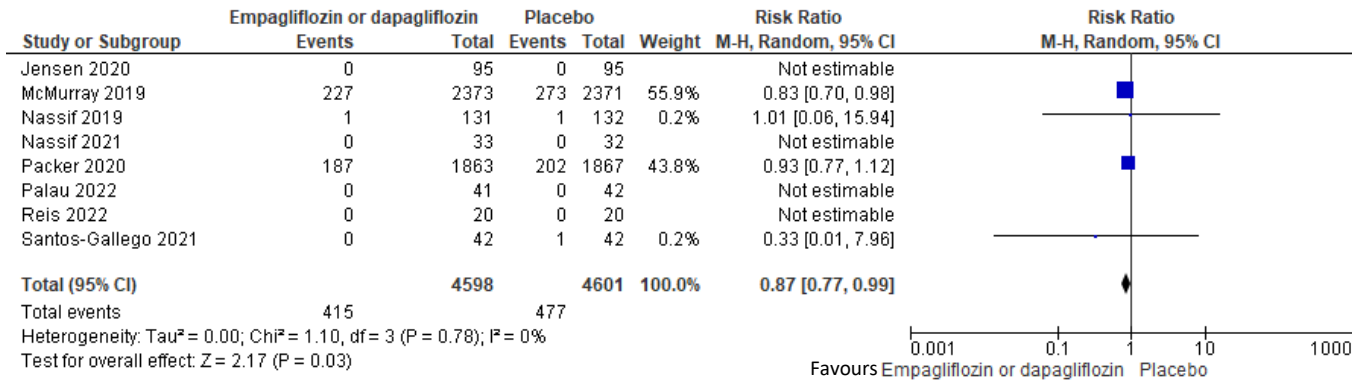


Figures 2c Forest Plots and Risk of Bias assessments investigating empagliflozin or dapagliflozin vs. placebo (n=10)

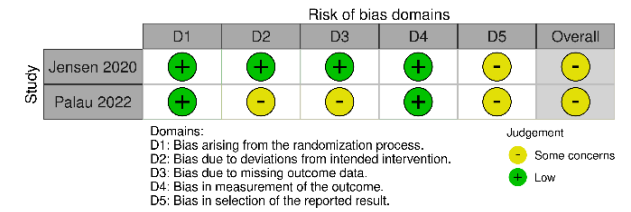
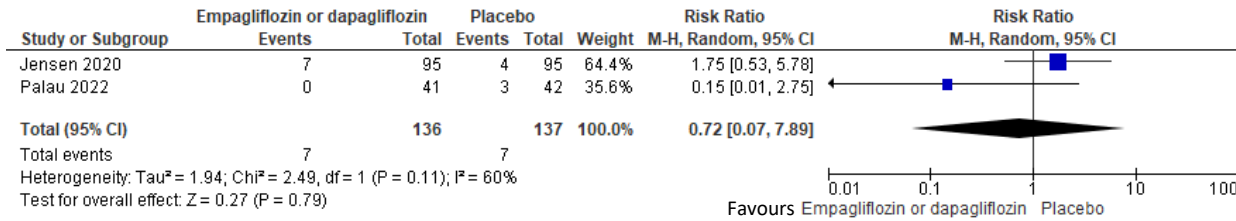
1. Mortality (all cause) *updated*



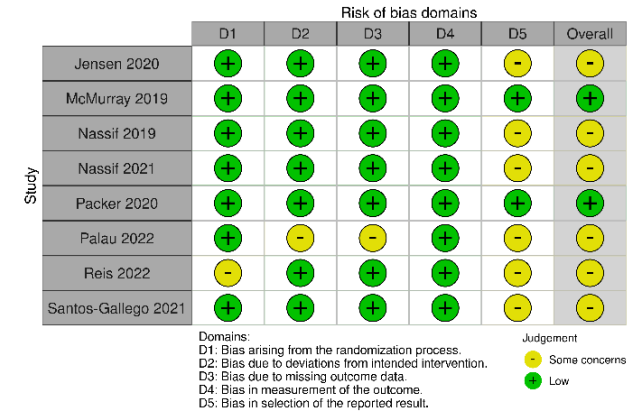
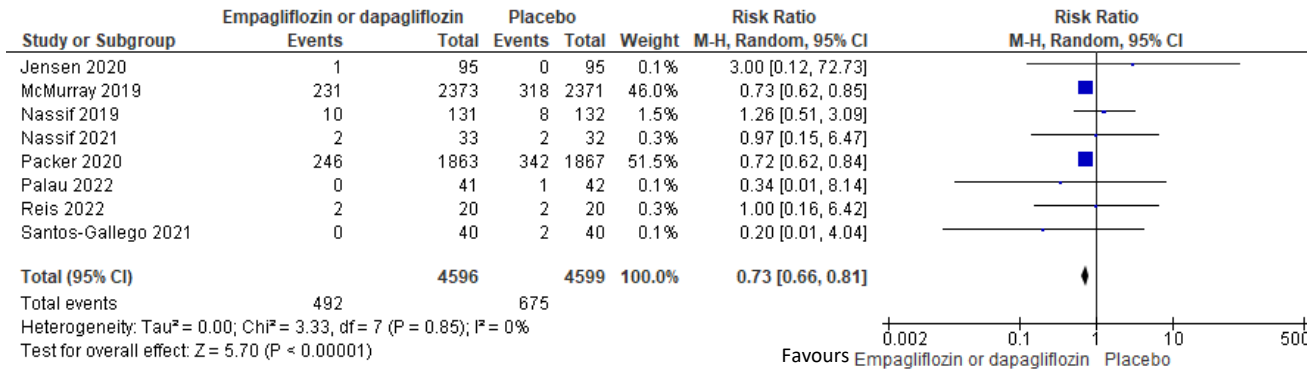
2. Mortality (CV) *updated*



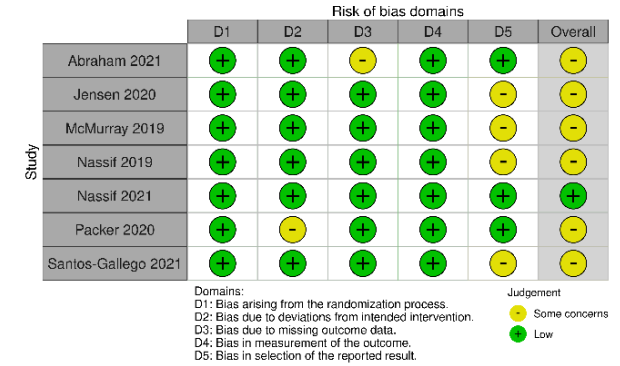
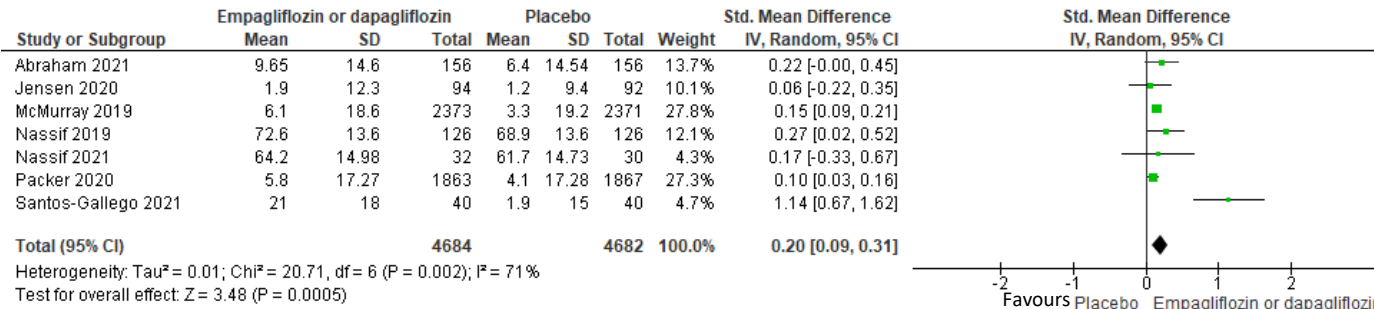
3. Hospitalization (all cause) *updated*



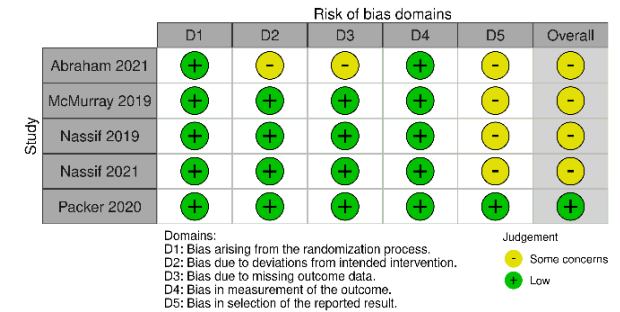
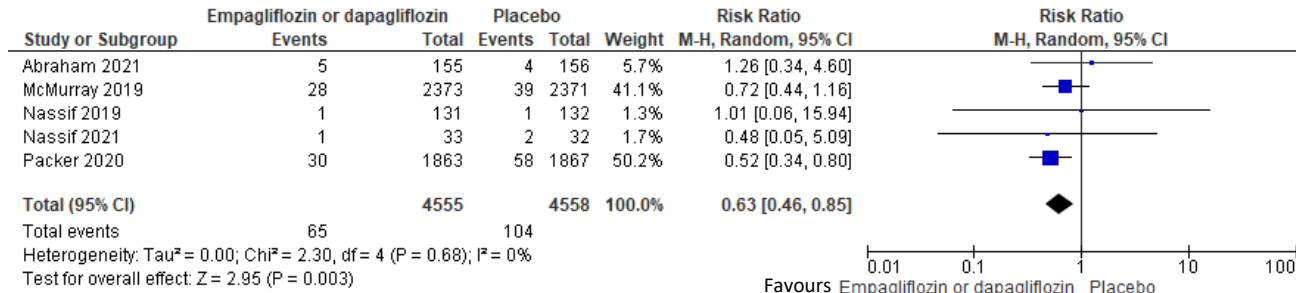
4. Hospitalization (heart failure) *updated*



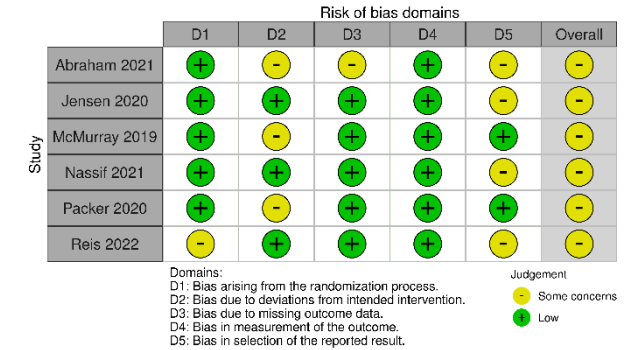
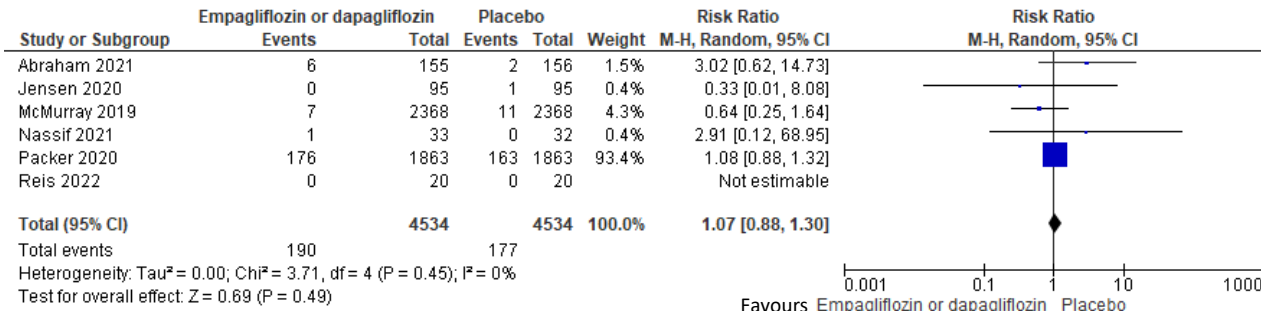
5. Quality of life



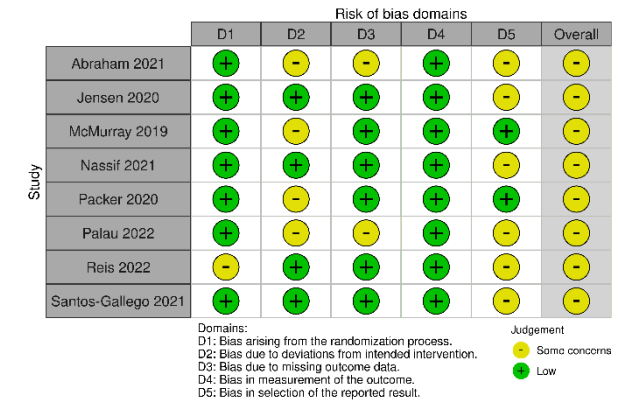
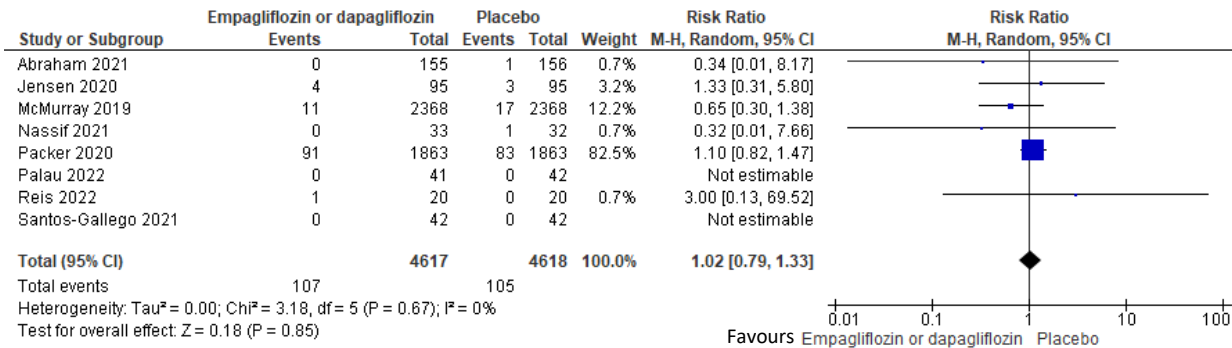
6. Renal worsening (dichotomous outcome)



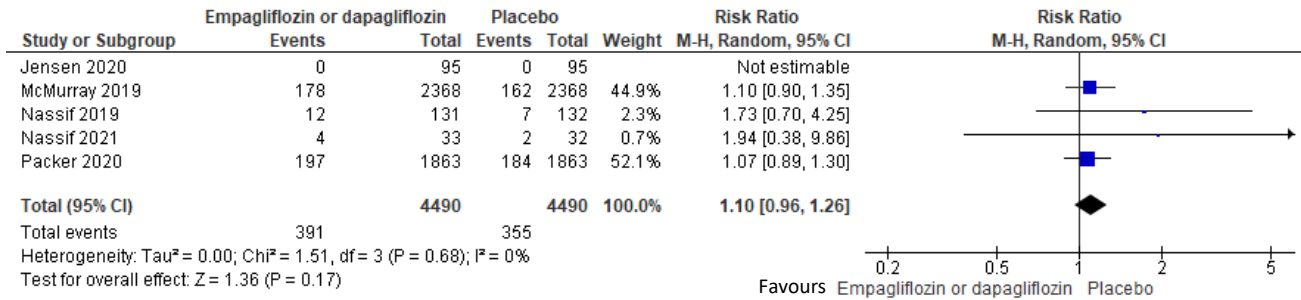
7. Hypotension updated



8. Urinary tract infection updated



9. Volume depletion

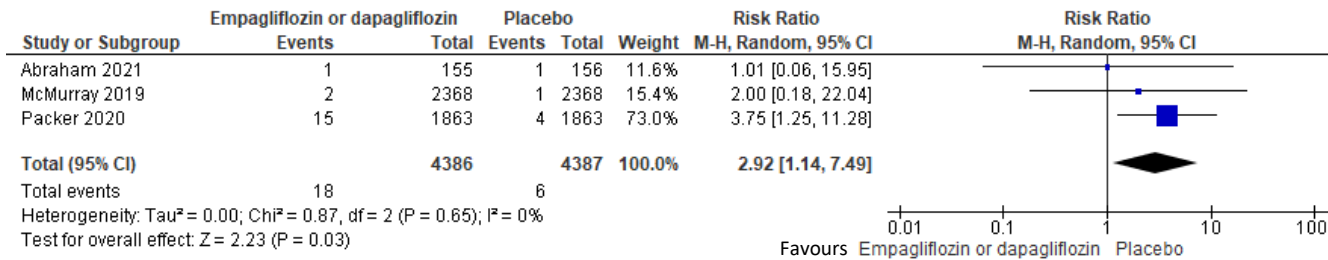


Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Jensen 2020	+	+	+	+	-	-
McMurray 2019	+	-	+	+	+	-
Nassif 2019	+	+	+	+	-	-
Nassif 2021	+	+	+	+	-	-
Packer 2020	+	-	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

10. Fall

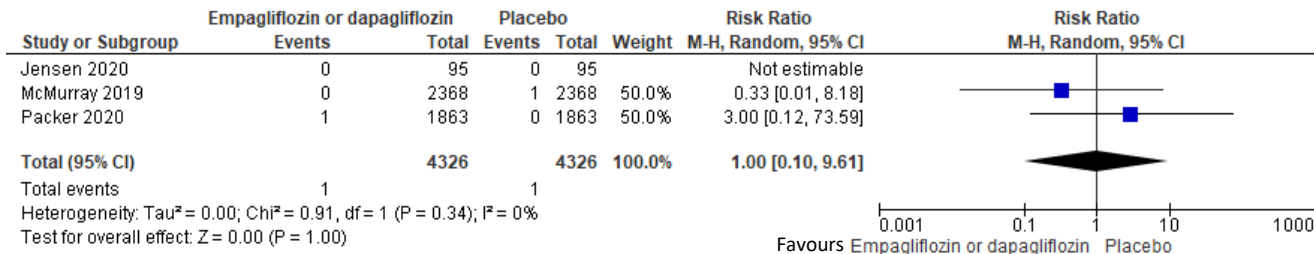


Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Abraham 2021	+	-	-	+	-	-
McMurray 2019	+	-	+	+	+	-
Packer 2020	+	-	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

11. Fournier Gangrene



Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Jensen 2020	+	+	+	+	-	-
McMurray 2019	+	-	+	+	+	-
Packer 2020	+	-	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

5. Funnel plot

Note: Not applicable (< 10 studies pooled).

6. Primary outcome measures

Table 3a Primary outcomes of studies investigating sacubitril/valsartan vs. enalapril or perindopril (n = 10) *updated*

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Bano 2021 (8)	HF-related hospitalization in 12 months	Events: 25	181	Events: 41	183	RR: 0.61 (0.39-0.97)
Desai 2019 (1) <i>EVALUATE-HF</i>	Aortic characteristic impedance (Zc, dyne × s/cm ⁵), change from baseline to 2.8 months	Mean: -2.9 (-13.8-8)	203	Mean: -0.7 (-11.6-10.1)	205	MD: -2.2 (-17.6-13.2)
DosSantos 2021 (2) <i>NEPRIExTol</i>	Peak VO2 (mL/kg/min) change in percentage from baseline to 5.6 months	Mean: 13.5	NR	Mean: 12	NR	NR
Halle 2021 (3) <i>ACTIVITY-HF</i>	Peak VO2 (mL/min/kg) change from baseline to 2.8 months	Mean: 0.51 (SE:0.18)	98	Mean: 0.19 (SE: 0.19)	90	Least square mean difference: 0.32 (-0.21-0.85)
Khandwalla 2021 (4) <i>AWAKE-HF</i>	Activity counts during the most active 30 min/day, change from baseline to 1.9 months	Mean: 0.98	70	Mean: 1.04	70	Geometric mean ratio: 0.95 (0.89-1.01)
Li 2021 (5)	NR; Comparison of the LVEF (%) between two groups of Patients before and after treatment from baseline to 2.8 months	Mean: 32.12 (SD: 4.37) vs. 41.28 (SD: 4.12)	40	Mean: 31.98 (SD: 4.18) vs. 37.26 (SD: 4.33)	40	NR
McMurray 2014 (6) <i>PARADIGM-HF</i>	Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure in 27 months	Events: 914	4187	Events: 1117	4212	HR: 0.8 (0.73-0.87)
Piepoli 2021 (7) <i>OUTSTEP-HF</i>	6MWT distance (meter) change from baseline to 2.8 months	Mean: 35.09 (27.85-42.32)	290	Mean: 26.11 (18.78-33.43)	294	Least square mean difference: 8.98 (-1.31-19.27)
Tsutsui 2021 (9) <i>PARALLEL-HF</i>	Composite of cardiovascular death or first heart failure hospitalization in 33.9 months	Events: 30	111	Events: 28	112	HR: 1.09 (0.65-1.82)
Zhao 2022 (23)	RV (right ventricular) function (TAPSE/sPAP) in 6 months	Mean: 0.5 (SD: 0.23)	NR	Mean: 0.39 (SD: 0.14)	NR	NR

Table 3b Primary outcomes of studies investigating sacubitril/valsartan vs. valsartan (n = 5) *updated*

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Du 2022 (24)	Patient's clinical symptoms and signs (e.g., dyspnea, fatigue, and edema) from baseline to 6 months	Events: 28	30	Events: 25	30	NR
Fan 2020 (12)	LVEF (%) at baseline and 2.8 months	Mean: 34.76 (SD: 6.38) vs. 48.36 (SD: 8.15)	60	Mean: 35.17 (SD: 6.42) vs. 43.16 (SD: 7.68)	60	NR
Gao 2020(13)	Positive therapeutic effect (remarkable effect = pronounced and remarkable effect on symptoms of dyspnea, edema, and no fatigue, cardiac function improved two classes or recovery to NYHA Class I; effect = obvious improvement of symptoms of dyspnea, edema, and fatigue, cardiac function improved one class but did not reach NYHA Class I) from baseline to 1.9 months	Events: 53	60	Events: 42	60	NR
Makarovskaiya 2020 (10)	Effective area of the regurgitation hole (cm ²) change from baseline to 12 months	Mean: -0.07 (SD: 0.066)	52	Mean: -0.03 (SD: 0.058)	48	MD: -0,04 (-0.07--0.011)
Mann 2022 (11) <i>LIFE</i>	Area under the curve for NT-proBNP levels (pg/mL) proportional change from baseline to 5.6 months	Median: 1.08 (0.75-1.6)	155	Median: 1.19 (0.91-1.64)	158	Ratio of change: 0.95 (0.84-1.08)

Table 3c Primary outcomes of studies investigating sacubitril/valsartan (conservative) vs. sacubitril/valsartan (condensed) (n = 1)

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Senni 2016 (25) <i>TITRATION</i>	Tolerability, hypotension (renal dysfunction, hyperkalaemia, adjudicated angioedema also reported) in 2.6 months	Events: 24	247	Events: 21	251	HR: 1.19 (0.66-2.13)

Table 3d Primary outcomes of studies investigating investigating empagliflozin vs. placebo (n = 6).

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Abraham 2021 (14) <i>EMPERIAL-Reduced</i>	6MWT change (meter) from baseline to 2.8 months	Median: 13.5 (-8-42)	156	Median: 18 (-11.5-54)	156	Difference, median: -4.0 (-16-6)
Jensen 2020 (15) <i>Empire HF*</i>	NT-proBNP (pg/mL) change from baseline to 2.8 months	Median: 478 (281- 961)	94	Median: 520 (267- 1075)	92	Ratio of change: 0.98 (0.82-1.11)
Kolwelter 2021 (26) <i>ELSI</i>	Central systolic blood pressure (mmHg) change from baseline to 3 months	Mean: -4.6 (SD: 8.4)	48	Mean: -0.3 (SD: 11.8)	26	MD: -4.3 (SD: 2.6)
Nassif 2021 (18) <i>EMBRACE-HF</i>	PA diastolic pressure (mmHg) at the end of the treatment period from week 1 to 3 months 1 to 1.9 months	Mean: 21.19 vs. 20.23	33	Mean: 21.51 vs. 22.11	32	MD: 1.9 (0.1-3.6)
Packer 2020 (19) <i>EMPEROR-Reduced</i>	Composite outcome (cardiovascular death; hospitalization for heart failure) in 16 months	Events: 361	1863	Events: 462	1867	HR: 0.75 (0.65-0.86)
Santos-Gallego 2021 (20) <i>EMPA-TROPISM</i>	LV end-diastolic volume change (ml) from baseline to 6 months	Mean: -25.1 (SD:26)	40	Mean: -1.5 (SD: 25.4)	40	NR

* The Empire-HF study accounted for three of included studies (15, 27, 28). One study was identified as main study (15), the remaining two as sub-studies (27, 28). The sub-studies shared partly the same population as the main study and were not presented in the result section of this report.

Table 3e Primary outcomes of studies investigating investigating empagliflozin low dose vs. empagliflozin high dose (n = 2). *updated*

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
Hao 2022a (29)	HF hospitalization and cardiovascular death in 12 months	Events: 19	150	Events: 36	150	NR
Hao 2022b (30)	Change LVEF (increase) from baseline to 3 months	Mean: 6.1 (SD: 4.3)	50	Mean: 4.1 (SD: 4.2)	50	NR

Table 3f Primary outcomes of studies investigating dapagliflozin or vs. placebo (n = 4). *updated*

Author, Study	Outcome and follow up	Intervention		Control		Effect measure
		Event or continuous measure	Total N	Event or continuous measure	Total N	Effect measure + 95% CI
McMurray 2019 (16) <i>DAPA-HF</i>	Composite of worsening heart failure or death from cardiovascular causes in 18.2 months	Events: 386	2373	Events: 502	2371	HR: 0.74 (0.65-0.85)
Nassif 2019 (17) <i>DEFINE-HF</i>	Average NT-proBNP (pg/mL) at 1.4 months and 2.8 months	Mean: 1133 (1036-1238)	130	Mean: 1191 (1089-1304)	131	Adjusted ratio: 0.95 (0.84-1.08)
Palau 2022 (21) <i>DAPA-VO2</i>	Peak VO2 (ml/kg/min) at 3 months	Mean: 13.7 (13.1-14.2)	39	Mean: 12.7 (12.1-13.3)	38	Least square mean: 1.01 (0.03-1.99)
Reis 2022 (22)	Peak VO2 (ml/kg/min) difference between baseline 6 months	Mean: 3.1 (SD: NR)	20	Mean: 0.1 (SD: NR)	20	Time x Group Interaction Partial eta squared: 0.16

7. Study characteristics of included studies

Table 5a Study characteristics of studies investigating sacubitril/valsartan vs. enalapril or perindopril (n = 10). *updated*

Author, Study	Funding	Run-in period		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR*	Age*	N, female (%)
<i>Bano 2021 (8)</i>	Public/non profit	NR	I	200	24/26 or 49/51 mg sacubitril/valsartan twice daily for 12 months	31.21 (4.1)	1201.23 (101.34)	NR	NR	NR	NR	NR	53 (12)	93 (47%)
			C	200	2.5 or 5 mg enalapril twice daily for 12 months	31.8 (4.0)	1211.61 (99.98)	NR	NR	NR	NR	NR	55 (12)	93 (47%)
<i>Desai 2019 (1) EVALUATE-HF</i>	Private	NR	I	232	24/26 mg (initial), up to 97/103 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 2.8 months	34 (10)	560 (254-1498)	33 (14%)	152 (66%)	46 (20%)	0 (0%)	70 (22)	67.8 (9.8)	61 (26%)
			C	233	2.5 mg up to 10 mg (titrated) enalapril twice daily for 2.8 months	33 (10)	595 (244-1438)	28 (12%)	161 (69%)	44 (19%)	0 (0%)	69 (20)	66.7 (8.5)	48 (21%)
<i>DosSantos 2021 (2) NEPRIExTol</i>	Public/non profit	NR	I	29	49/51 mg (initial), 98/103 (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 5.6 months	26 (23-32)	680.5 (369.5-1251.3)	0 (0%)	14 (48%)	12 (41%)	0 (0%)	60 (50-60)	56 (50-63)	8 (28%)
			C	23	10 mg (initial if 10 mg enalapril was given before), 20 mg (titrated) twice daily for 5.6 months	25 (19-34)	1052.5 (303.5-6022.5)	0 (0%)	8 (35%)	10 (43%)	0 (0%)	60 (58-60)	61 (55-67)	5 (22%)
<i>Halle 2021 (3) ACTIVITY-HF</i>	Private	NR	I	103	49/51 mg (initial), 97/103 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 2.8 months	31.9 (6.1)	NR	0 (0%)	0 (0%)	103 (100%)	0 (0%)	NR	66.1 (10.8)	17 (17%)
			C	98	5 mg (initial), 10 mg (titrated) enalapril twice daily for 2.8 months	32.0 (5.7)	NR	0 (0%)	1 (1%)	97 (99%)	0 (0%)	NR	67.6 (10)	21 (21%)
<i>Khandwalla 2021 (4) AWAKE-HF</i>	Private	NR	I	70	24/26 mg (initial), 97/103 (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 1.9 months	31.1 (7.9)	NR	0 (0%)	64 (91%)	6 (9%)	0 (0%)	69.3 (24.1)	62.3 (8.8)	18 (26%)
			C	70	2.5 mg (initial), 10 mg (titrated) enalapril twice daily for 1.9 months	30.6 (7.7)	NR	0 (0%)	62 (89%)	8 (11%)	0 (0%)	67.5 (19.4)	64.2 (11.6)	14 (20%)
<i>Li 2021 (5)</i>	Public/non profit	NR	I	40	50 mg (initial), 200 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 2.8 months	32.12 (4.37)	NR	0 (0%)	9 (23%)	22 (55%)	9 (23%)	NR	63.2 (5.4)	17 (43%)
			C	40	4 mg perindopril tert-butylamine once daily for 2.8 months	31.98 (4.18)	NR	0 (0%)	8 (20%)	21 (53%)	11 (28%)	NR	62.8 (6.1)	16 (40%)
<i>McMurray 2014 (6) PARADIGM-HF</i>	Private	Yes	I	4187	100 mg (initial), 200 mg (titrated) LCZ696 twice daily for 27 months	29.6 (6.1)	1631 (885-3154)	180 (4%)	2998 (72%)	969 (23%)	33 (1%)	NR	63.8 (11.5)	879 (21%)
			C	4212	10 mg enalapril twice daily in addition to standard of care for 27 months	29.4 (6.3)	1594 (866-3305)	209 (5%)	2921 (69%)	1049 (25%)	27 (1%)	NR	63.8 (11.3)	953 (23%)

<i>Piepoli 2021 (7)</i> <i>OUTSTEP-HF</i>	Private	NR	I	310	24/26 (initial), 97/103 (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 2.8 months	NR	NR	0 (0%)	161 (52%)	146 (47%)	2 (1%)	NR	67.16 (11.04)	71 (23%)
			C	311	2.5 mg (initial), 10 mg (titrated) enalapril twice daily for 2.8 months	NR	NR	0 (0%)	162 (52%)	146 (47%)	2 (1%)	NR	66.62 (10.45)	61 (20%)
<i>Tsutsui 2021 (9)</i> <i>PARALLEL-HF</i>	Private	Yes	I	112	100 mg (initial), 200 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 33.9 months	28.6 (5.1)	837 (563-1476)	4 (4%)	101 (90%)	6 (5%)	0 (0%)	58.3 (17.6)	69 (9.7)	15 (13%)
			C	113	5 mg (initial), 10 mg (titrated) enalapril twice daily for 33.9 months	27.7 (5.5)	841 (511-1601)	4 (4%)	104 (92%)	4 (4%)	0 (0%)	57.6 (14.7)	66.7 (10.9)	16 (14%)
Zhao 2022(23)	Public/non profit	NR	I	52	50 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 6 months	35.8 (3.94)	2899.27 (1136.33)	0 (0%)	0 (0%)	28 (54%)	24 (46%)	NR	68.65 (10.48)	29 (56%)
			C	45	10 mg enalapril once daily for 6 months	35.18 (4.73)	2814.49 (1356.44)	0 (0%)	0 (0%)	21 (47%)	24 (53%)	NR	66.71 (10.42)	25 (56%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5b Study characteristics of studies investigating sacubitril/valsartan vs. valsartan (n = 5). *updated*

Author, Study	Funding	Run-in period		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR*	Age*	N, female (%)
<i>Du 2022 (24)</i>	NR	NR	I	30	50 mg (initial), 100 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 6 months	30.04 (5.03)	4858.82 (512.34)	0 (0%)	NR	NR	NR	122.33 (19.14)	74.37 (3.5)	9 (30%)
			C	30	80 mg valsartan twice daily for 6 months	31.32 (4.96)	4835.43 (496.76)	0 (0%)	NR	NR	NR	123.45 (19.35)	75.97 (3.72)	11 (37%)
<i>Fan 2020 (12)</i>	NR	NR	I	60	100 mg (initial), 200 mg (titrated) twice daily sacubitril/valsartan for 2.8 months	34.76 (6.38)	NR	0 (%)	25 (42%)	26 (43%)	9 (15%)	NR	54.36 (8.43)	23 (38%)
			C	60	80 mg valsartan once daily for 2.8 months	35.17 (6.42)	NR	0 (%)	23 (38%)	24 (40%)	13 (22%)	NR	56.27 (8.61)	25 (42%)
<i>Gao 2020 (13)</i>	NR	NR	I	60	50 mg sacubitril/valsartan twice daily for 1.9 months	31.12 (6.65)	10356.94 (5447.68)	0 (%)	11 (18%)	25 (42%)	24 (40%)	NR	70.53 (7.05)	14 (23%)
			C	60	80 mg valsartan once daily for 1.9 months	30.41 (6.11)	9518.17 (5905.17)	0 (%)	14 (23%)	21 (35%)	25 (42%)	NR	70 (7.51)	18 (30%)
<i>Makarovskaiya 2020 (10)</i>	Public/non profit	NR	I	52	24/26 to 49/51 (initial), 97/103 (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 12 months	NR	NR	NR	45 (87%)	5 (10%)	NR	NR	62 (10.1)	22 (42%)
			C	48	40 to 80 (initial), 160 mg (titrated) valsartan twice daily for 12 months	NR	NR	NR	42 (88%)	3 (6%)	NR	NR	60 (9.8)	15 (31%)
<i>Mann 2022 (11) LIFE</i>	Mixed	Yes	I	167	24/26 mg (initial), 97/103 mg (titrated) sacubitril/valsartan twice daily for 5.6 months	19.9 (6.2)	3449.6 (6616.2)	3 (2%)	38 (23%)	67 (40%)	59 (35%)	63.6 (24.3)	60.2 (13.4)	47 (28%)
			C	168	40 mg (ACE inhibitor/ARB naive) or 49 mg (ACE inhibitor/ARB at baseline) initial; 160 mg twice daily for 5.6 months	20.9 (6.8)	2779.4 (3115.2)	5 (3%)	37 (22%)	70 (42%)	55 (33%)	65.7 (25.9)	58.3 (13.1)	43 (26%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5c Study characteristics of studies investigating sacubitril/valsartan (conservative) vs. sacubitril/valsartan (condensed) (n = 1).

Author, Study	Funding	Run-in period		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
Senni 2016 (25) <i>TITRATION</i>	Private	Yes	I	247	48/52 mg (initial), 96/98 (titrated, after 2 weeks) sacubitril/valsartan twice daily for 2.6 months	29.8 8 (5.15)	NR	0 (0%)	175 (71%)	72 (29%)	0 (0%)	NR	64.2 (11.6)	56 (23%)
			C	251	24/26 mg (initial), 96/98 (titrated, after 5 weeks) sacubitril/valsartan twice daily for 2.6 months	29.6 (5.36)	NR	0 (0%)	178 (71%)	72 (29%)	1 (0%)	NR	63.8 (10.94)	50 (20%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5d Study characteristics of studies investigating empagliflozin vs. placebo (n = 6).

Author, Study	Funding		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR*	Age*	N, female (%)
Abraham 2021 (14) <i>EMPERIAL-Reduced</i>	Private	I	156	10 mg empagliflozin once daily for 2.8 months	30 (24.5-35)	1458 (817-2881)	0 (0%)	101 (65%)	55 (35%)	0 (0%)	56.8 (44.0-73.3)	68.7 (9.9)	35 (22%)
		C	156	Placebo for 2.8 months	30 (26-36)	1559 (830-2919)	0 (0%)	101 (65%)	55 (35%)	0 (0%)	53 (42.0-74.3)	69.3 (10.6)	45 (29%)
Jensen 2020 (15) <i>Empire HF†</i>	Mixed	I	95	10 mg empagliflozin once daily for 2.8 months	29 (8)	582 (304-1020)	5 (5%)	72 (76%)	18 (19%)	0 (0%)	73 (57-89)	65 (10)	16 (17%)
		C	95	Placebo for 2.8 months	30 (8)	605 (322-1070)	7 (7%)	77 (81%)	11 (12%)	0 (0%)	74 (60-89)	63 (12)	12 (13%)
Kolwelter 2021 (26) <i>ELSI</i>	Private	I	49	10 mg empagliflozin orally once daily for 3 months	39.8 (8.3)	499 (293.3-1401.8)	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	75.7 (15.5)	69 (8.1)	7 (14%)
		C	26	Placebo once daily for 3 months	36.8 (9.1)	511 (189-1194.5)	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	74.7 (20.3)	67.4 (8.7)	1 (4%)
Nassif 2021 (18) <i>EMBRACE-HF</i>	Private	I	33	10 mg empagliflozin once daily for 2.8 months	46.7 (14.9)	865.5 (311-1982.5)	0 (0%)	14 (42%)	18 (55%)	NR	51.2 (19.7)	69.5 (12)	12 (36%)
		C	32	Placebo once daily for 2.8 months	40.7 (17.2)	563.5 (153-1964)	0 (0%)	16 (50%)	16 (50%)	0 (0%)	62.7 (25.5)	62.9 (13.3)	12 (38%)
Packer 2020 (19) <i>EMPEROR-Reduced</i>	Private	I	1863	10 mg empagliflozin daily for 16 months	27.7 (6)	1887 (1077-3429)	0 (0%)	1399 (75%)	455 (24%)	9 (1%)	61.8 (21.7)	67.2 (10.8)	437 (23%)
		C	1867	Placebo once daily for 16 months	27.2 (6.1)	1926 (1153-3525)	0 (0%)	1401 (75%)	455 (24%)	11 (1%)	62.2 (21.5)	66.5 (11.2)	456 (24%)
Santos-Gallego 2021 (20) <i>EMPA-TROPISM</i>	Private	I	42	10 mg empagliflozin once daily for 6 months	36.2 (8.2)	NR	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	80 (21)	64.2 (10.9)	15 (36%)
		C	42	10 mg placebo once daily for 6 months	36.5 (8)	NR	0 (0%)	NR	NR	0 (0%)	83 (23)	59.9 (13.1)	15 (36%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

† The Empire-HF study accounted for three of included studies (15, 27, 28). One study was identified as main study (15), the remaining two as sub-studies (27, 28). The sub-studies shared partly the same population as the main study and were not presented in the result section of this report.

Table 5e Study characteristics of studies investigating empagliflozin low dose vs. empagliflozin high dose (n = 2). *updated*

Author, Study	Funding		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR	Age*	N, female (%)
Hao 2022a (29)	Public/ non profit	I	150	25 mg empagliflozin and 10mg placebo for 12 months (unclear frequency)	32 (4.5)	2658.8 (1029.7)	NR	104 (69%)	46 (31%)	NR	NR	68.2 (13.6)	65 (43%)
		C	150	10 mg empagliflozin and 25mg placebo for 12 months (unclear frequency)	31.5 (4.3)	2470 (1001.5)	NR	93 (62%)	57 (38%)	NR	NR	66.9 (12.4)	71 (47%)
Hao 2022b (30)	NR	I	50	25 mg empagliflozin per for 3 months	28.6 (3.4)	2458.3 (851.1)	NR	NR	NR	NR	NR	62.5 (9)	18 (36%)
		C	50	10 mg empagliflozin per for 3 months	27.4 (3.8)	2362.8 (813.9)	NR	NR	NR	NR	NR	63.5 (9)	23 (46%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

Table 5f Study characteristics of studies investigating dapagliflozin or vs. placebo or standard of care (n = 4). *updated*

Author, Study	Funding		Patients randomized	Dose and follow up	LVEF*	NT-pro BNP*	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	eGFR*	Age*	N, female (%)
McMurray 2019 (16) <i>DAPA-HF</i>	Private	I	2373	10 mg dapagliflozin once daily for 18.2 months	31.2 (6.7)	1428 (857-2655)	0 (0%)	1606 (68%)	747 (31%)	20 (1%)	66.0 (19.6)	66.2 (11)	564 (24%)
		C	2371	Placebo once daily for 18.2 months	30.9 (6.9)	1446 (857-2641)	0 (0%)	1597 (67%)	751 (32%)	23 (1%)	65.5 (19.3)	66.5 (10.8)	545 (23%)
<i>Nassif 2019 (17)</i> <i>DEFINE-HF</i>	Private	I	131	10 mg dapagliflozin once daily for 2.8 months	27.2 (8.0)	1136 (668-2465)	0 (0%)	91 (69%)	40 (31%)	0 (0%)	66.9 (21.1)	62.2 (11)	36 (27%)
		C	132	Placebo once daily for 2.8 months	25.7 (8.2)	1136 (545-2049)	0 (0%)	82 (62%)	50(38%)	0 (0%)	71.2 (23.1)	60.4 (12)	34 (26%)
Palau 2022 (21)	Mixed	I	45	10 mg dapagliflozin once daily for 3 months	33.7 (5.3)	1085 (889-2100)	NR	41 (91%)	NR	NR	64.1 (20.7)	69.8 (62.4-74)	10 (22%)
		C	45	10 mg Placebo once daily for 3 months	34 (5.3)	1620 (889-2328)	NR	39 (87%)	NR	NR	69.4 (23)	67.3 (60.8-75.1)	11 (24%)
Reis 2022 (22)	Public/non profit	I	20	10 mg dapagliflozin once daily for 6 months	34.5 (8.9)	890.5 (426.5-1652)	0 (0%)	NR	6 (30%)	NR	68.7 (23.8)	60.3 (11.6)	3 (15%)
		C	20	Maintain usual medication for a period of 6 months	33.5 (7.8)	747.4 (287.7-1490.2)	0 (0%)	NR	2 (10%)	NR	72.5 (17.1)	61.7 (14.8)	4 (20%)

*Mean (SD) or Median (IQR)

8. Ongoing trials

Table 6 Ongoing trials identified on clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Last search: 08.11.2022) *updated*

Registration number	Status	Title	Study start	Intervention	Control	Number of participants
ACTRN12621000187842	Not yet recruiting	Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	March 8, 2021	Dapagliflozin	Placebo	36
NCT04688294	Completed	The Bio-Clinical Effects of the (sacubitril-valsartan) Combination on Patients With Chronic Heart Failure	January 1, 2020	Sacubitril/valsartan	Valsartan	60
NCT03332212	Completed	A Study That Looks at the Function of the Heart in Patients With Heart Failure Who Take Empagliflozin	March 1, 2018	Empagliflozin	Placebo	72
NCT02788656	Terminated (Inadequate Recruitment)	Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (sacubitril/valsartan)	September, 2016	Sacubitril/valsartan + Placebo	ACEi or ARB + Placebo	4
NCT03119623	Withdrawn (Lost funding prior to study commencing)	Comparing ARNI With ACE Inhibitor on Endothelial Function	June 1, 2017	Sacubitril/valsartan	Enalapril	0
NCT04575675	Completed	dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After sacubitril/valsartan Therapy	May 29, 2020	Dapagliflozin with standard care	Standard care	78
ChiCTR2100049834	Pending	Efficacy of dapagliflozin in the treatment of HFrEF with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome: a prospective, randomized controlled clinical study	September 1, 2021	Dapagliflozin	Standard optimized treatment of heart failure	30
CTRI/2020/11/029176	Open to Recruitment	Comparative study of effect of Remogliflozin and empagliflozin on parameters of heart failure.	November 20, 2020	Empagliflozin	Remogliflozin Etabonate	250
EUCTR2021-005394-66-IT	Authorised-recruitment may be ongoing or finished	Effects of dapagliflozin on cardiac deformation and clinical outcomes in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction	February 21, 2022	Dapagliflozin	Standard care	88
NCT03821701	Unknown	Effect of Angiotensin-Nepriylsin Inhibition (ARNI) on Prognosis of Chronic Heart Failure	June 1, 2018	Entresto	ACEI/ARB	340
NCT04458285	Unknown	Efficacy and Safety of sacubitril/valsartan in Maintenance Hemodialysis Patients With Heart Failure	January 1, 2020	Sacubitril/valsartan	Valsartan	118
NCT03415906	Withdrawn (Difficulties in recruiting patients)	Influences of Angiotensin-nepriylsin Inhibition on Sympathetic Activity in Heart Failure	December 14, 2017	Sacubitril/valsartan	Valsartan	0
NCT04782245	Not yet recruiting	Acute Reno-Cardiac Action of dapagliflozin In Advanced Heart Failure Patients on Heart Transplant Waiting List	September, 2022	Dapagliflozin	Placebo	80
NCT05152940	Recruiting	ERTU-SODIUM: Study on the Effects of Ertugliflozin on Sodium Storage, Interstitial Volume, and Plasma Volume in HFrEF	October 2022	Ertugliflozin	Placebo	28
NCT02920918	Completed	Treatment of Diabetes in Patients With Systolic Heart Failure	October 2016	Canagliflozin	Sitagliptin	36
NCT03271879	Unknown	empagliflozin Versus Placebo on the Rate of Arrhythmic Events in Heart Failure Patients	February 15, 2018	Empagliflozin	Placebo	128

NCT03298009	Withdrawn (end of contract negotiations)	Impact of a Short-term Treatment With Canagliflozin (Canacardia-HF)	November 1, 2017	Canagliflozin	Placebo	0
NCT03917459	Completed	COmparing arNi and Ace For Improving Erectile Dysfunction in mEN With reduCed Ejection Fraction Heart Failure	April 16, 2019	Sacubitril/valsartan	Enalapril	27
NCT04080518	Recruiting	Hepato-renal Regulation of Water Conservation in Heart Failure Patients With SGLT-2 Inhibitor Treatment	November 11, 2019	Dapagliflozin	Placebo	40
NCT04304560	Unknown	Value of SGLT2 Inhibitor (dapagliflozin) as an Added Therapy in Diabetic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction; Randomized Controlled Clinical Trial	March 2020	Dapagliflozin	Placebo	60
NCT04600921	Recruiting	Ertugliflozin to Reduce Arrhythmic Burden in ICD/CRT patientS (ERASe-Trial) - a Phase III Study	June 24, 2021	Ertugliflozin	Placebo	402
NCT04707261	Recruiting	Association Between dapagliflozin-induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients (ADIDAS)	August 6, 2021	Dapagliflozin	Placebo	1990
NCT04956809	Recruiting	Effect of dapagliflozin on Submaximal Exercise Tolerance in Heart Failure	October 22, 2021	Dapagliflozin	Placebo	27
NCT03300427	Completed	The Effects of sacubitril/valsartan on Cardiac Oxygen Consumption and Efficiency of Cardiac Work in Heart Failure Patients	July 5, 2018	Sacubitril/valsartan	Valsartan	55
NCT04023227	Recruiting	Efficacy and Safety of sacubitril/valsartan Compared With enalapril on Morbidity, Mortality, and NT-proBNP Change in Patients With CCC	December 10, 2019	Sacubitril/valsartan	Enalapril	900
NCT04696185	Recruiting	dapagliflozin After Transcatheter Aortic Valve Implantation	January 7, 2021	Dapagliflozin	Standard care	1020
NCT04191681	Recruiting	Safety and Efficacy of ARNI After LVAD ImplanT (SEAL-IT) Study	November 8, 2019	Sacubitril/valsartan	Standard care	50
NCT04206865	Withdrawn (New study initiated)	Comparison of ARNI to Alternate Oral Vasodilator Therapies in Patients With Low Cardiac Output	November 25, 2019	Sacubitril/valsartan	Standard Oral Vasodilators	0
NCT02787798	Terminated (Today Entresto treatment has marketing authorization and is available for all patients, that is the reason why study was halted prematurely.)	Evaluation of the Entresto Effect on Sympathic Nervous System in Patient With Heart Failure	October 2016	Sacubitril/valsartan	Placebo	4
NCT03977116	Completed	Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors Effects in Failing Heart Patients	January 1, 2017	SLGT2	Placebo	100
NCT05278962	Recruiting	HF Patients With LAVDs Being Treated With SGLT2i	September 8, 2022	SGLT2i	No SGLT2i	44
NCT04591639	Recruiting	The DAPA-MEMRI Trial	August 19, 2020	Dapagliflozin	Placebo	160
NCT04633005	Recruiting	Polypill Strategy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	November 15, 2021	Polypill (incl. empagliflozin, beta-blocker and mineralocorticoid antagonist)	Guideline-directed medical therapy	175

NCT03168568	Completed	Differential Vascular and Endocrine Effects of valsartan/sacubitril in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	May 4, 2017	Sacubitril/valsartan or placebo	Valsartan or placebo	79
NCT03005184	Withdrawn (Study is being redesigned and submitted as a new study.)	Mechanism(s) Underlying Cardiovascular Effects of ARB/NEP Inhibition - Aim 2	September 17	Sacubitril/valsartan + Icatibant	Sacubitril/valsartan +Placebo, Enalapril+Placebo, enalapril+Icatibant	0
NCT04113109	Recruiting	Mechanisms Underlying Hypotensive Response to ARB/NEP Inhibition - Aim 2	November 1, 2019	Sacubitril/valsartan + Icatibant	Sacubitril/valsartan + Placebo	80
IRCT20210809052117N1	Pending	Effect of Empagliflozin on clinical and echocardiographic parameters in patient with reduced LVEF heart failure	June 28, 2022	Empagliflozin	Placebo	44
NCT05580510	Not yet recruiting	" Evaluation of Safety and Efficacy of Empagliflozin and Sacubitril/Valsartan for CHF With Reduced Ejection Fraction in ACHD "	February 6, 2023	Sacubitril/valsartan + Empagliflozin	Empagliflozin	160
NCT05550441	Not yet recruiting	Effect of Dapagliflozin on VT in Patients With Heart Failure.	November 15, 2022	Dapagliflozin	Placebo	120
ChiCTR2100052426	Pending	Impact of Dapagliflozin on the sympathetic activity in chronic heart failure with reduced ejection fraction: Rationale and design of the randomized, double-blind, placebo controlled trial	November 1, 2021	Dapagliflozin	Placebo	120

9. Excluded trials after full-text screening

Note: Overall, 491 publications were excluded. Details on excluded references and reasons for exclusion are available in Appendix 1.

10. Limitations

Table 8 Limitations in the living systematic review process

Limitations	Description
Heterogenic outcomes	Outcome definitions (e.g. adverse events, serious adverse events, renal worsening, and hypotension) are different between studies. This complicates comparability
No grey literature included	To date, we did not search grey literature. This might lead to an unexplored publication bias

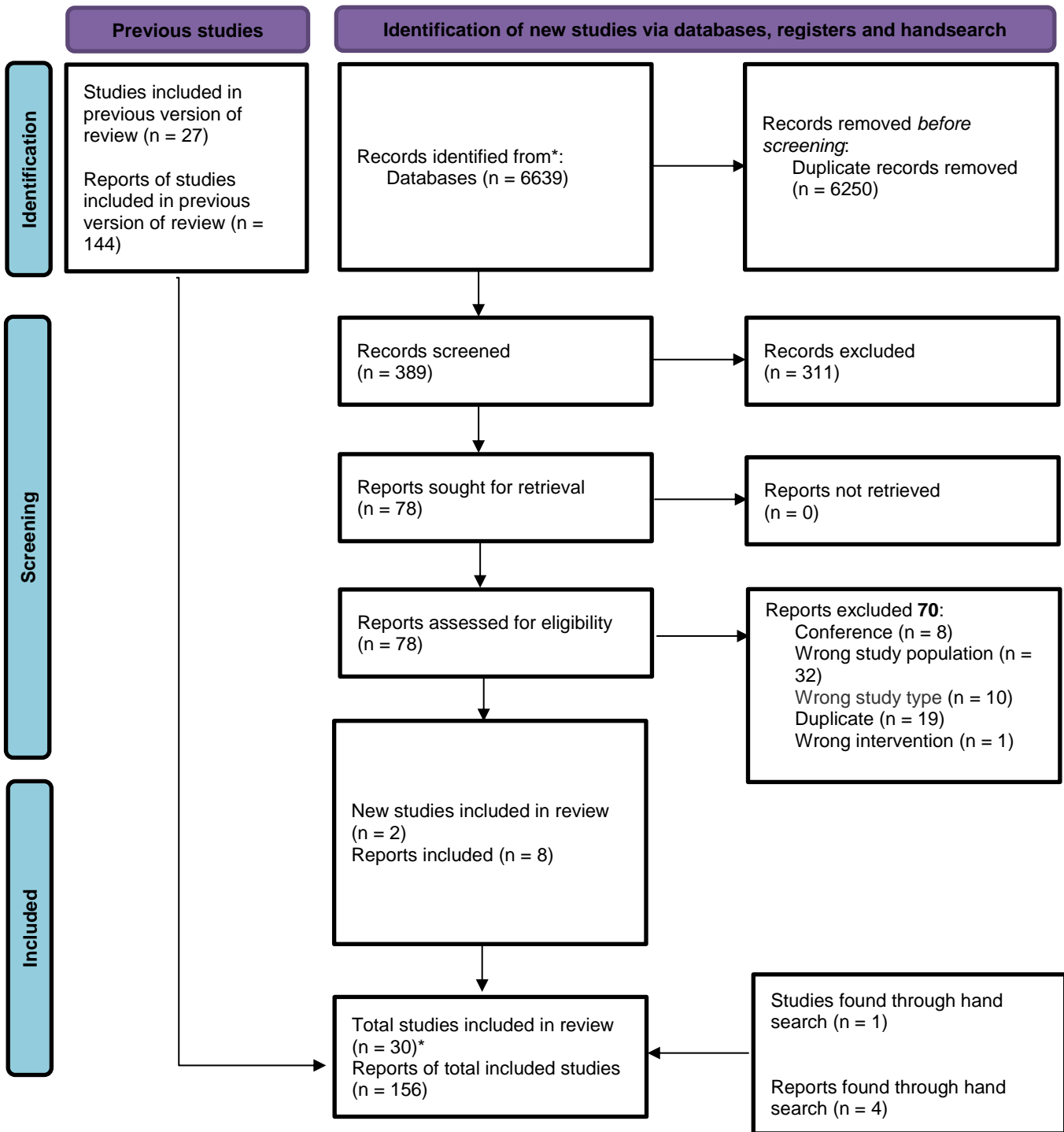
11. Protocol updates - list of changes

Table 9 Protocol updates – list of changes (compared to the original protocol: CRD42022311172)

Protocol changes (from Version 1 onwards)	Description/Justification
- Limitation on heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	- Inclusion criteria to broad for the scope of the DEAL-Project
- Studies that focus next to HFrEF exclusively on any other co-morbidity (e.g. Diabetes) were excluded.	- Out of scope. Studies do not represent the general population with HFrEF

12. PRISMA

Figure 3 PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases



* The Empire-HF study accounted for three included studies (15, 27, 28). One study was identified as main study (15), the remaining two as sub-studies (27, 28). The sub-studies shared partly the same population as the main study and were not presented in the result section of this report.

13. Search strategy

Table 10a Search strategy for randomized controlled trials in MEDLINE (Ovid), searched 21.09.2022.

#	Searches
1	exp Heart Failure/
2	((heart or cardiac or myocardial or decompensated) adj2 failure).ti,ab,kf.
3	HFrEF.ti,ab,kf.
4	HFmrEF.ti,ab,kf.
5	HFpEF.ti,ab,kf.
6	or/1-5
7	LCZ 696.mp.
8	LCZ696.mp.
9	Entresto.mp.
10	(sacubitril adj2 valsartan).mp.
11	or/7-10
12	exp Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/
13	Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor\$.mp.
14	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor\$.mp.
15	SGLT2i.mp.
16	SGLT2-I.mp.
17	SGLT 2 Inhibitor\$.mp.
18	SGLT2 Inhibitor\$.mp.
19	Gliflozin\$.mp.
20	Canagliflozin\$.mp.
21	dapagliflozin\$.mp.
22	Empagliflozin\$.mp.
23	Ertugliflozin\$.mp.
24	Ipragliflozin\$.mp.
25	Licogliflozin\$.mp.
26	Remogliflozin Etabonate.mp.
27	Sergliflozin Etabonate.mp.
28	Sotagliflozin\$.mp.
29	Tofogliflozin\$.mp.
30	or/12-29
	n = 2808

Table 10b Search strategy for randomized controlled trials in CENTRAL (Cochrane Library), searched 21.09.2022.

#	Searches
1	MESH DESCRIPTOR Heart Failure EXPLODE ALL TREES
2	(((heart or cardiac or myocardial or decompensated) adj2 failure)):TI,AB,KY
3	HFrEF
4	HFmrEF
5	HFpEF
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	LCZ 696
8	LCZ696
9	Entresto
10	(sacubitril adj2 valsartan)
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	MESH DESCRIPTOR Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors EXPLODE ALL TREES
13	Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*
14	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*
15	SGLT2i
16	SGLT2-I
17	SGLT 2 Inhibitor*
18	SGLT2 Inhibitor*
19	Gliflozin*
20	Canagliflozin*
21	dapagliflozin*
22	Empagliflozin*
23	Ertugliflozin*
24	Ipragliflozin*
25	Licogliflozin*
26	Remogliflozin Etabonate
27	Sergliflozin Etabonate
28	Sotagliflozin*
29	Tofogliflozin*
30	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	#6 AND #11
32	#6 AND #30
	n = 1509

Table 10c Search strategy for randomized controlled trials Web of Science, searched 21.09.2022.

#	Searches
	n = 2322
39	#31 AND #37
38	#30 AND #37
37	#35 OR #36
36	(TI=(medline OR medlars OR embase OR pubmed OR cochrane OR (scisearch OR psychinfo OR psycinfo) OR (psychlit OR psyclit) OR cinahl OR ((hand NEAR/2 search?) OR (manual? NEAR/2 search?)) OR ("electronic database*" OR "bibliographic database*" OR "computeri\$ed database*" OR "online database*") OR (pooling OR pooled OR "mantel haenszel") OR (peto OR dersimonian OR "der simonian" OR "fixed effect")) OR AB=(medline OR medlars OR embase OR pubmed OR cochrane OR (scisearch OR psychinfo OR psycinfo) OR (psychlit OR psyclit) OR cinahl OR ((hand NEAR/2 search* OR (manual* NEAR/2 search*)) OR ("electronic database*" OR "bibliographic database*" OR "computeri\$ed database*" OR "online database*") OR (pooling OR pooled OR "mantel haenszel") OR (peto OR dersimonian OR "der simonian" OR "fixed effect"))) OR ALL=("retraction of publication" OR "retracted publication"))
35	TI="Systematic Review" OR AB= "Systematic Review"
34	#31 AND #32
33	#30 AND #32
32	TS= (randomly OR randomised OR randomized OR "random allocat*" OR RCT OR CCT OR "double blind*" OR "single blind" OR trial)
31	#6 AND #29
30	#6 AND #10
29	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
28	ALL=(Sergliflozin Etabonate)
27	ALL=(Tofogliflozin*)
26	ALL=(Sotagliflozin*)
25	ALL=(Remogliflozin Etabonate)
24	ALL=(Licogliflozin*)
23	ALL=(Ipragliflozin*)
22	ALL=(Ertugliflozin*)
21	ALL=(Empagliflozin*)
20	ALL=(dapagliflozin*)
19	ALL=(Canagliflozin*)
18	ALL=(Gliflozin*)
17	ALL="SGLT2 Inhibitor*"
16	ALL="SGLT 2 Inhibitor*"
15	ALL=SGLT2-I
14	ALL=SGLT2i
13	ALL="Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*"
12	ALL="Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*"
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10

10	TS=(sacubitril NEAR/2 valsartan)
9	ALL=Entresto
8	ALL=LCZ696
7	ALL="LCZ 696"
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
5	TS=HFpEF
4	TS=HFmrEF
3	TS=HFrfEF
2	TS=((heart OR cardiac OR myocardial OR decompensated) NEAR/2 failure)
1	TS=("Heart Failure")

14. Abbreviations

6MWT	6 minutes walking test
C	Control
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HR	Hazard ratio
I	Intervention
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MD	Mean difference
NR	Not reported
NT-pro BNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association (NYHA) Functional Classification
Peak VO ₂	peak oxygen consumption
RR	Relative risk or risk ratio
SGLT2-I	Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors
SMD	Standardized mean difference

15. Included studies

1. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2019;322(11).
2. Dos Santos MR, Alves MNN, Jordão CP, Pinto CEN, Correa KTS, de Souza FR, et al. Sacubitril/valsartan versus enalapril on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blind, active-controlled study. *American heart journal*. 2021;239.
3. Halle M, Schobel C, Winzer EB, Bernhardt P, Mueller S, Sieder C, et al. A randomized clinical trial on the short-term effects of 12-week sacubitril/valsartan vs. enalapril on peak oxygen consumption in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from the ACTIVITY-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(12).
4. Khandwalla RM, Grant D, Birkeland K, Heywood JT, Fombu E, Owens RL, et al. The AWAKE-HF Study: Sacubitril/Valsartan Impact on Daily Physical Activity and Sleep in Heart Failure. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2021;21(2).
5. Li BH, Fang KF, Lin PH, Zhang YH, Huang YX, Jie H. Effect of sacubitril valsartan on cardiac function and endothelial function in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Clinical Hemorheology & Microcirculation*. 2021;77(4).
6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
7. Piepoli MF, Hussain RI, Comin-Colet J, Dosantos R, Ferber P, Jaarsma T, et al. OUTSTEP-HF: randomised controlled trial comparing short-term effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on daily physical activity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2021;23(1).
8. Bano S, Bai P, Kumar S, Kumar N, Ali A, Pariya F, et al. Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril in the Management of Heart Failure. *Cureus*. 2021;13(7).
9. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction - Results From the PARALLEL-HF Study. *Circulation Journal*. 2021;85(5).
10. Makarovskaiya MV, Ryazanov AS, Kapitonov KI, Kudryavtsev AA. The results of the use of angiotensin receptor inhibitors and neprilisin in secondary functional mitral regurgitation in outpatient practice. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(5).
11. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2022;7(1).
12. Fan H, Zhang L, Li Y, Wang Y. Comparison of the efficacy of sacubitril/valsartan and valsartan in the treatment of patients with heart failure. *Pharmaceutical Care and Research*. 2020;20(4).
13. Gao Y, Xing C, Hao W, Zhao H, Wang L, Luan B, et al. The Impact of Sacubitril/Valsartan on Clinical Treatment and hs-cTnT and NT-ProBNP Serum Levels and the Left Ventricular Function in Patients with Chronic Heart Failure. *Int Heart J*. 2020;61(1):1-6.
14. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *European Heart Journal*. 2021;42(6).

15. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *American heart journal*. 2020;228.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
17. Nassif ME, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(18).
18. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang FM, et al. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(17).
19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-24.
20. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3).
21. Palau P, Amiguet M, Domínguez E, Sastre C, Mollar A, Seller J, et al. Short-term effects of dapagliflozin on maximal functional capacity in heart failure with reduced ejection fraction (DAPA-VO(2)): a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail*. 2022.
22. Reis J, Teixeira AR, Gonçalves AV, Moreira RI, Silva TP, Timóteo AT, et al. Dapagliflozin Impact on the Exercise Capacity of Non-Diabetic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *J Clin Med*. 2022;11(10).
23. Zhao Y, Tian L-g, Zhang L-x, Ma T, Di L, Wang Y-b, et al. The comparative effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on pulmonary hypertension due to heart failure with a reduced ejection fraction. *Pulmonary Circulation*. 2022;12(3):e12034.
24. Du H, Li X, Zhao W, Jiang N. The Difference between Sacubitril Valsartan and Valsartan on Vascular Endothelial Function, APN, MMP-9, and BNP Levels in Patients with Hypertension and Chronic Heart Failure. *J Healthc Eng*. 2022;2022:9494981.
25. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9).
26. Kolwelter J, Bosch A, Jung S, Stabel L, Kannenkeril D, Ott C, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2021.
27. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, et al. Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(23):2740-51.
28. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):106-16.
29. Hao Z, Zhang Y. Comparison of 10 mg and 25 mg of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2022;38(10):1641-2.
30. Hao Z, Zhang Y. Different Doses of Empagliflozin in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Int Heart J*. 2022;63(5):852-6.

Note: All primary and secondary publications of included studies are available in Appendix 2

DEAL – Data extraction tables and figures

Electronic cigarettes for smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Living Systematic Review – Version: 1

05.09.2022

Valérie Labonté^{1,2}, Clara Ebner¹, Philipp Kapp¹, Sabine Schüler⁵, Cordula Braun^{1,2}, Susanne Blödt⁴, Kathrin Grummich¹, Daniel Kotz³, Monika Nothacker⁴, Corinna Schaefer⁵, Waldemar Siemens^{1,2}, Joerg Meerpohl^{1,2}

¹ Institute for Evidence in Medicine, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

² Cochrane Germany, Cochrane Germany Foundation, Freiburg, Germany

³ Institute of General Practice, Addiction Research and Clinical Epidemiology Unit, Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany;
Department of Behavioural Science and Health, University College London, London, United Kingdom

⁴ AWMF Institute for Medical Knowledge Management, Marburg, Germany

⁵ German Agency for Quality in Medicine (AQuMed / AEZQ), Department of Evidence Based Medicine and Guidelines, Berlin, Germany

Table of Contents

1. Summary.....	1
2. Inclusion criteria	3
3. Ongoing studies	4
4. Studies awaiting assessment.....	5
5. Excluded trials after full-text screening.....	6
6. Protocol updates - list of changes	12
7. PRISMA	13
8. List of abbreviations	14
9. Search strategy.....	15
10. References.....	18

1. Summary

Review question: What is the comparative clinical efficacy and safety of using electronic cigarettes (e-cigarettes, EC) to help tobacco smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) achieve tobacco smoking abstinence?

Search methods: We searched MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL), Web of Science, World Health Organizations International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov, and the Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) in March 2022.

Inclusion criteria: We aimed to include randomized controlled trials (RCTs) in which smokers with COPD were randomized to either EC or a control condition for the purpose of smoking cessation. Studies had to report abstinence as an outcome to be eligible for inclusion.

Data collection and analysis: We screened 2.894 records and assessed 152 references for eligibility. We did not include studies, mostly due to ineligible patient population. We identified 1 ongoing study and 1 study awaiting assessment.

2. Inclusion criteria

Table 1 Inclusion criteria

Review version	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Study design
Version 1	Current tobacco smokers with COPD of any severity, any age or sex, motivated or unmotivated to quit.	Any type of EC* (with or without nicotine) to promote smoking cessation or substitution of tobacco use.	<ul style="list-style-type: none"> • EC vs. standard smoking cessation • EC vs. no intervention • EC plus standard smoking cessation vs. standard smoking cessation • Nicotine EC vs. non-nicotine EC 	<p>Main outcomes (at longest follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tobacco abstinence • Adverse events (AE), serious adverse events (SAE) <p>Additional outcomes (at longest follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of EC • Quantity and/or frequency of use of EC • COPD severity • Acute exacerbations of COPD defined as an acute worsening of respiratory symptoms that result in additional therapy • Cardiopulmonary outcomes such as lung function, blood pressure, heart rate or blood oxygen saturation • Emergency department visits/hospitalizations • Mortality (all cause or COPD-related) • Health-related Quality of Life (HrQoL) <p>Studies have to report tobacco abstinence as an outcome of interest to be eligible for inclusion.</p>	Randomized controlled trials (RCTs)

3. Ongoing studies

Table 2 Ongoing studies registered in clinicaltrials.gov

Registration number	Status	Title	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Study design
NCT04465318 (Stevens 2022[1])	<ul style="list-style-type: none"> Active, enrolling by invitation Study start: November 9, 2020 Estimated study completion date: December 31, 2022 Country: United States Estimated enrolment: 120 participants 	“Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD”	<ul style="list-style-type: none"> have an ambulatory ICD-10 code for COPD in the last 12 months CAT* score ≥ 10 and < 30 Age 21 - 75 years Current smoker, min. 5 cigarettes/ day Motivated to quit Availability of a phone with text messaging capabilities 	<ul style="list-style-type: none"> EC + counselling for 12 weeks 	Nicotine replacement therapy (NRT) + counselling for 12 weeks	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> feasibility and acceptability of the intervention <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> change in COPD symptoms (CAT) at 12 weeks 	RCT

* CAT = COPD Assessment Tool, Range 0 (low) - 40 (high), Impact level: <10 (low), 10-20 (medium), 21-30 (high), >30 (very high).

4. Studies awaiting assessment

Table 3 Studies awaiting assessment

Registration number	Status	Title	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Study design
ISRCTN59404712 (Begh 2019[2])	<ul style="list-style-type: none"> Completed, not yet published (awaiting assessment) Study start: November 1, 2016 Estimated study completion date: February 29, 2020 Country: United Kingdom Estimated enrolment: 325 participants 	<p>“Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease”</p>	<ul style="list-style-type: none"> Adults (≥ 18 years) with smoking-related chronic diseases or serious mental illnesses (SMI) * Current smokers, min. 8 cigarettes /day <p>Included smokers with COPD: I: 47/164 C: 35/161 (Information from preliminary statistical analysis report, no results for COPD subgroup available so far.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brief advice about EC by general practitioner or practice nurse Provision of EC starter pack + practical support booklet 	Routine smoking cessation advice	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7-day prevalence of abstinence at 2 months after randomisation reduction in cigarette consumption at 2 months after randomisation <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7-day prevalence of abstinence at 8 months after randomisation 6-month prolonged abstinence 	RCT
<p>* smoking-related chronic diseases or serious mental illnesses (SMI): ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, hypertension, diabetes mellitus (type 1 and type 2), stroke, asthma, COPD, chronic kidney disease, depression, schizophrenia, bipolar disorder or other psychoses.</p>							

5. Excluded trials after full-text screening

Table 4 Ongoing Study

Primary report	Author / Study ID	Title	Reason for exclusion
Stevens 2022	Stevens 2022[1]	Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD: protocol for an open-label two arm randomized controlled pilot trial	Protocol/ongoing study
Stevens 2022	NCT04465318	Electronic Cigarettes as a Harm Reduction Strategy Among Patients With COPD	Protocol/ongoing study

Table 5 Study awaiting assessment

Primary report	Author / Study ID	Title	Reason for exclusion
Begh 2019	Begh 2019[2]	Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: protocol for a randomised controlled trial	Study awaiting assessment
Begh 2019	ISRCTN59404712	GP/nurse promotion of e-cigarettes in supporting reduced smoking and cessation in smokers	Study awaiting assessment

Table 6 Excluded references after full-text screening (n = 152).

Duplicates not listed here (n= 49). Register entries are not referenced in the appendix, but can be found by searching for the study ID on the World Health Organizations meta-register International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): <https://trialsearch.who.int/Default.aspx> .

Primary report / Study	Author / Study ID	Title	Reason for exclusion
	ACTRN12610000866000	ASCEND: A Study of Cessation using Electronic Nicotine Devices	Ineligible patient population
	ACTRN12616001355460	Varenicline alone or with nicotine e-cigarettes for smoking cessation in people with mental illness and drug and/or alcohol dependence	Ineligible patient population
	ACTRN12617000849392	The QuitNic Study: A pilot study of electronic nicotine devices for smoking cessation with drug and alcohol clients	Ineligible patient population
	ACTRN12617001324303	Comparing electronic-cigarettes to traditional oral nicotine replacement therapy for smoking cessation among low-socioeconomic status smokers: a randomised controlled trial	Ineligible patient population
	ACTRN12618000408280	Cessation and Relapse Prevention (CARP) Trial: Nicotine vaporisers compared to standard nicotine replacement therapy for smoking cessation among people with co-morbidities	Ineligible patient population
	ACTRN12621000076875	Vaporised nicotine products versus nicotine replacement therapy for tobacco smoking cessation among low-socioeconomic status smokers: A randomised controlled trial	Ineligible patient population
	Adriaens 2014[3]	Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction,	Ineligible patient

		craving and experienced benefits and complaints	population
	Baldassarri 2018[4]	Electronic cigarettes for adults with tobacco dependence enrolled in a tobacco treatment program: A pilot study	Ineligible patient population
	Berlin 2019[5]	Randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, multicentre trial comparing electronic cigarettes with nicotine to varenicline and to electronic cigarettes without nicotine: the ECSMOKE trial protocol	Ineligible patient population
	Bonevski 2021[6]	QuitNic: A Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Nicotine Vaping Products With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation Following Residential Detoxification	Ineligible patient population
	Bullen 2013[7]	Do electronic cigarettes help smokers quit? Results from a randomized controlled trial	Ineligible patient population
	Bullen 2013[8]	Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial	Ineligible patient population
	Bullen 2014[9]	Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Randomised Controlled Trial	Ineligible patient population
	Caponnetto 2013[10]	Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study	Ineligible patient population
	Caponnetto 2014[11]	Smoking cessation and reduction in schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial	Ineligible patient population
	Carpenter 2017[12]	A Naturalistic, Randomized Pilot Trial of E-Cigarettes: Uptake, Exposure, and Behavioral Effects	Ineligible patient population
	Cibella 2016[13]	Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes	Ineligible patient population
	Eisenberg 2020[14]	Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial	Ineligible patient population
	Eisenhofer 2015[15]	Efficacy of electronic cigarettes for smoking cessation in veterans	Ineligible patient population
	Erly 2019[16]	E-cigarettes were more effective than nicotine replacement for smoking cessation at 1 year	Ineligible patient population
	Foulds 2021[17]	Effect of Electronic Nicotine Delivery Systems on Cigarette Abstinence in Smokers with no Plans to Quit: Exploratory Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Trial	Ineligible patient population
	Fraser 2015[18]	Protocol for a randomised pragmatic policy trial of nicotine products for quitting or long-term substitution in smokers	Ineligible patient population
	Guillaumier 2018[19]	Electronic nicotine devices to aid smoking cessation by alcohol- and drug-dependent clients: protocol for a pilot randomised controlled trial	Ineligible patient population
	Hajek 2019[20]	E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT	Ineligible patient population
	Hajek 2019[21]	A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy	Ineligible patient population
	Halpern 2018[22]	A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation	Ineligible patient population
	Harrow 2018[23]	P2.10-03 Feasibility and Acceptability of E-Cigarettes as an Aid to Quitting Smoking in Lung Cancer Patients: A Pilot Study	Ineligible patient population
	Hebert-Losier 2020[24]	A Randomized Controlled Trial Evaluating the Efficacy of E-Cigarette Use for Smoking Cessation in the General Population:	Ineligible patient

		E3 Trial Design	population
	Holliday 2019[25]	E-cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis: pilot RCT	Ineligible patient population
	Holliday 2019[26]	A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis	Ineligible patient population
	Ioakeimidis 2018[27]	P1234 Smoking cessation rates with varenicline and electronic cigarettes in relapsed smokers with a history of acute coronary syndrome	Ineligible patient population
	ISRCTN13288677	Can electronic cigarettes and nicotine replacement treatment help reduce smoking in smokers who struggle to quit?	Ineligible patient population
	ISRCTN16931827	A trial to assess the benefit of offering an e-cigarette starter kit to smokers attempting to stop smoking with varenicline	Ineligible patient population
	ISRCTN60477608	The efficacy of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy, when used within the UK stop smoking service	Ineligible patient population
	ISRCTN61193406	Do e-cigarettes help smokers quit when not accompanied by intensive behavioural support?	Ineligible patient population
	KCT0001277	Effect of An Electronic Cigarette for Smoking Reduction and Cessation in Korean Male Smokers: A Randomized, Controlled Study	Ineligible patient population
	Lee 2018[28]	E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial	Ineligible patient population
	Lee 2019[29]	Effect of Electronic Cigarettes on Smoking Reduction and Cessation in Korean Male Smokers: A Randomized Controlled Study	Ineligible patient population
	LeeSm 2017[30]	Abstracts 2017	Ineligible patient population
	Li 2020[31]	Cost-effectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial	Ineligible patient population
	Lucchiari 2016[32]	Benefits of E-Cigarettes Among Heavy Smokers Undergoing a Lung Cancer Screening Program: Randomized Controlled Trial Protocol	Ineligible patient population
	Lucchiari 2020[33]	Benefits of e-cigarettes in smoking reduction and in pulmonary health among chronic smokers undergoing a lung cancer screening program at 6 months	Ineligible patient population
	Masiero 2019[34]	E-cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial	Ineligible patient population
	Masiero 2020[35]	Corrigendum: E-Cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial	Ineligible patient population
	Morphett 2021[36]	A pragmatic randomised comparative trial of e-cigarettes and other nicotine products for quitting or long-term substitution in smokers	Ineligible patient population
	MyersSmith 2022[37]	E-cigarettes versus nicotine replacement treatment as harm reduction interventions for smokers who find quitting difficult: randomized controlled trial	Ineligible patient population
	NCT01733706	Early Smoking Reduction or Cessation by Means of no Nicotine Electronic Cigarette Added to Standard Counselling	Ineligible patient population
	NCT01842828	UK-Czech E-cigarette Study	Ineligible patient population
	NCT01925781	e-Cigarettes Versus NRT Gum for Smoking Cessation	Ineligible patient

			population
	NCT01979796	Antismoking Effects of Electronic Cigarettes in Subjects With Schizophrenia and Their Potential Influence on Cognitive Functioning.	Ineligible patient population
	NCT01989923	Smoking Cessation in Women With Gynecological Conditions	Ineligible patient population
	NCT02124187	Smoking Cessation And Reduction in Depression	Ineligible patient population
	NCT02328794	Randomized Clinical Trial to Reduce Harm From Tobacco	Ineligible patient population
	NCT02417467	Evaluating the Efficacy of E-Cigarette Use for Smoking Cessation (E3) Trial	Ineligible patient population
	NCT02422914	Benefits of Tobacco Free Cigarette	Ineligible patient population
	NCT02482233	The END Perioperative Smoking Pilot Study	Ineligible patient population
	NCT02521662	The Use of Nicotine Patches Together With E-cigarettes (With and Without Nicotine) for Smoking Cessation	Ineligible patient population
	NCT02918630	E-cigarettes to Promote Smoking Reduction Among Individuals With Schizophrenia	Ineligible patient population
	NCT03113136	Examination of Low Wattage and High Wattage E-Cigarettes	Ineligible patient population
	NCT03185546	REN-Project 2 Cigarette and E-cigarette Nicotine Content and E-liquid Flavors	Ineligible patient population
	NCT03235505	Efficacy and Safety of E-cigarettes for Smoking Cessation in Middle-aged Heavy Smokers	Ineligible patient population
	NCT03249428	E-Cigarette Inner City RCT	Ineligible patient population
	NCT03277495	Predictors and Consequences of Combustible Cigarette Smokers' Switch to Standardized Research E-Cigarettes	Ineligible patient population
	NCT03379025	Effects of Electronic Cigarettes in Cigarette Smokers With Mild to Moderate COPD	Withdrawn/Stopped early
	NCT03453385	Clinical Outcomes of a Nationwide, Naturalistic E-Cig Trial (CONNECT)	Ineligible patient population
	NCT03492463	The Role of Nicotine Dose and Route of Delivery in Affecting Adoption of E-cigarettes and Reducing Exposure to Toxic Combustion Products	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03589989	The ESTxENDS Trial- Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cigarette) as an Aid for Smoking Cessation	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03603340	The ESTxENDS Trial- Effects of Using Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig) on Depression	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03603353	The ESTxENDS Trial- Effects of Using Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig) on Sleep Quality	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03612336	The ESTxENDS Trial- Metabolic Effects of Using Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig)	Ineligible patient

			population
ESTxENDS	NCT03612375	ESTxENDS Trial-Oxidative Stress Induced by Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig) Measured in Urine	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03612453	ESTxENDS Trial- Oxidative Stress Induced by Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig) Measured in EBC	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03612544	The ESTxENDS Trial- Toxins From Using Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig)	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03632421	The ESTxENDS Trial-effects of Using Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig) on Respiratory Symptoms	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT03938298	The ESTxENDS Trial: Pulmonary Function Substudy	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT04236791	The ESTxENDS Trial- Electronic Nicotine Delivery Systems as an Aid for Smoking Cessation-extension of Follow-up	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT04244773	ESTxENDS Trial: MN Substudy - Micronuclei in Buccal Epithelium, a Surrogate Measure of Future Cancer Risk, Induced by Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig)	Ineligible patient population
ESTxENDS	NCT04617444	The ESTxENDS Trial- Effects of Using Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS/Vaporizer/E-cig) on Olfactory Function	Ineligible patient population
	NCT03569748	Heated Tobacco Products vs Electronic Cigarettes	Ineligible patient population
	NCT03630614	Randomized Trial of Electronic Cigarettes With or Without Nicotine in Smoking Cessation	Ineligible patient population
	NCT03743532	Preliminary Evaluation of Alternative Approaches to Combustible Cigarette Cessation (Exchange Project Sub-Study)	Ineligible patient population
	NCT03862924	Health Effects of the Standardized Research E-Cigarette in Smokers With HIV Smokers With HIV	Ineligible patient population
	NCT03962660	Harm Reduction for Tobacco Smoking With Support of Tobacco-Replacing Electronic Nicotine Delivery Systems	Ineligible patient population
	NCT04218708	Electronic Cigarettes as a Harm Reduction Strategy Among People Living With HIV/AIDS	Ineligible patient population
	NCT04725656	Concentration Impact Nicotine Salt	Ineligible patient population
	NCT04854616	Cessation of Smoking Trial in the Emergency Department	Ineligible patient population
	NCT05144542	Risk and Benefits of Electronic Cigarettes to Older Smokers at High Risk for Lung Cancer	Ineligible patient population
	NCT05206435	Methadone-Maintained Smokers Switching to E-Cigarettes	Ineligible patient population
	NCT05257629	Aggressive Smoking Cessation Trial (ASAP)	Ineligible patient population
	O'Brien 2015[38]	E-cigarettes versus NRT for smoking reduction or cessation in people with mental illness: secondary analysis of data from the ASCEND trial	Ineligible patient population
	Okuyemi 2021[39]	A randomized trial of nicotine vs. no-nicotine e-cigarettes among African American smokers: Changes in smoking and	Ineligible patient

		tobacco biomarkers	population
	Pulvers 2020[40]	Effect of Pod e-Cigarettes vs Cigarettes on Carcinogen Exposure Among African American and Latinx Smokers: A Randomized Clinical Trial	Ineligible patient population
	Rubenstein 2021[41]	Predictors of smoking reduction among African American and Latinx smokers in a randomized controlled trial of JUUL e-cigarettes	Ineligible patient population
	Smith 2020[42]	Halpern SD, et al. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. N Engl J Med (18)	Ineligible patient population
	Stein 2016[43]	An Open Trial of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation Among Methadone-Maintained Smokers	Ineligible patient population
	Veldheer 2019[44]	Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial	Ineligible patient population
	Walker 2019[45]	Effectiveness and safety of nicotine patches combined with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: study protocol for a randomised controlled trial	Ineligible patient population
	Walker 2020[46]	Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial	Ineligible patient population
	Wise 2013[47]	E-cigarettes as good as patches in helping to reduce smoking, randomised controlled trial concludes	Ineligible patient population

6. Protocol updates - list of changes

Protocol: Valérie Labonté, Sabine Schueler, Philipp Kapp, Waldemar Siemens, Cordula Braun, Kathrin Grummich, Daniel Kotz, Corinna Schaefer, Monika Nothacker, Joerg Meerpohl. E-cigarettes for smoking cessation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): protocol for a living systematic review (LSR).

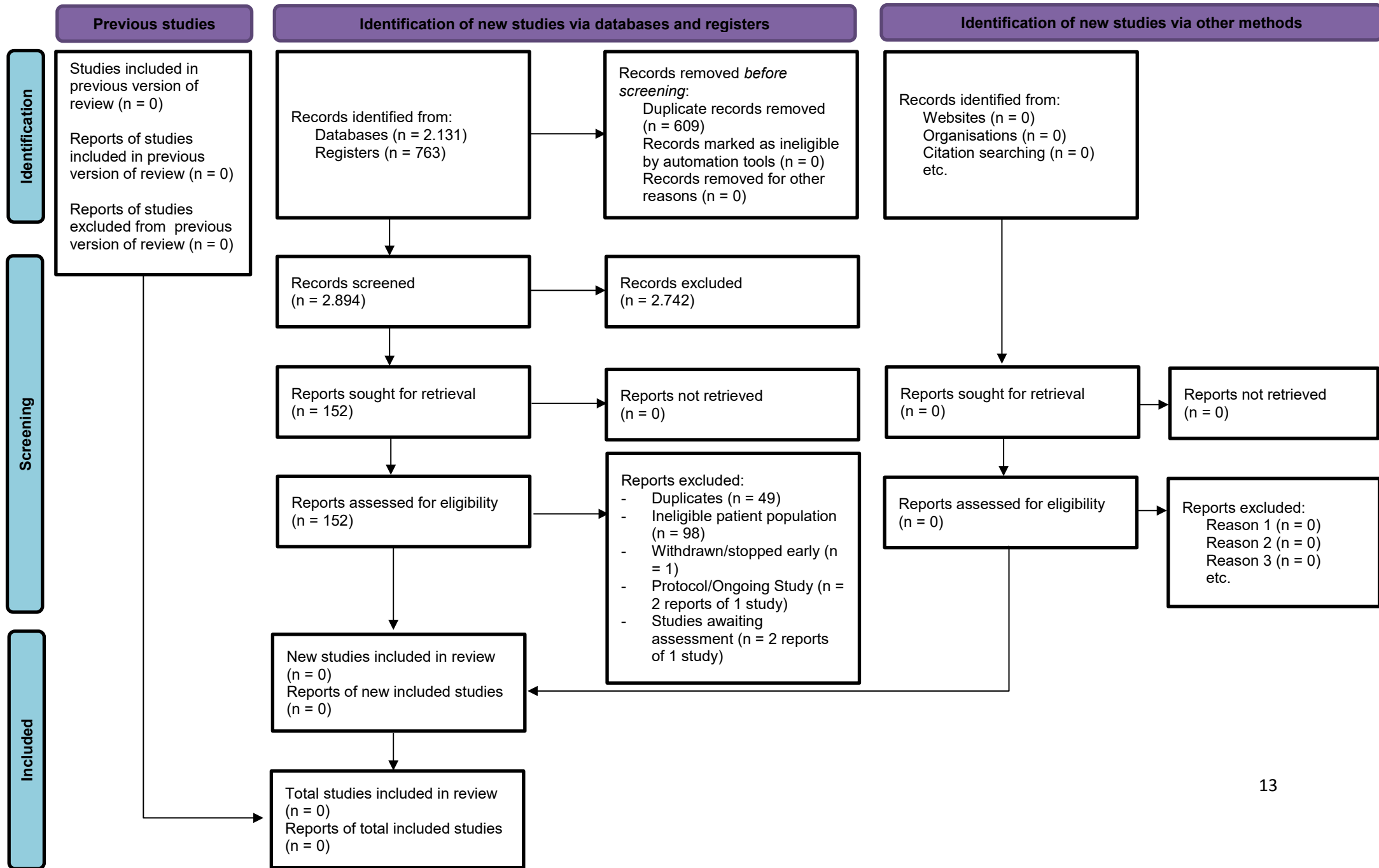
PROSPERO 2022 CRD42022309726 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022309726

Table 7 Protocol updates – list of changes (compared to the original protocol)

Changes first update (date)	
Specific change	Description/Justification
<i>Change 1 (date of change)</i>	
<i>Change 2 (date of change)</i>	
Changes second update (date)	
Specific change	Description/Justification
<i>Change 1 (date of change)</i>	
<i>Change 2 (date of change)</i>	

7. PRISMA

Figure 1 (Update X) PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



8. List of abbreviations

AE	adverse events
CAT	COPD assessment tool
CI	confidence interval
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EC	electronic cigarette, e-cigarette
HrQoL	health-related quality of life
ICD	international statistical classification of diseases and related health problems
LSR	living systematic review
N	number
PRISMA	preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RCT	randomized controlled trial
SAE	serious adverse events
SMI	serious mental illnesses

9. Search strategy

Search Details: MEDLINE(R) ALL (Ovid), 1946 to current (to January 31, 2022), Date of search: 01. Feb. 2022.

Table 8 Search strategy for MEDLINE

#	Searches	Number of references
1	electronic nicotine delivery systems/	5,829
2	Electronic Nicotine Delivery System\$.ti,ab,kf.	941
3	ENDS.ti,kf.	4,180
4	(e-cig\$ or ecig\$ or electr\$ cigar\$ or electronic nicotine).mp.	8,916
5	Vaping/	2,563
6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping).ti,ab,kf.	3,922
7	or/1-6	14,388
8	Smoking Cessation/	31,088
9	"Tobacco Use Cessation"/	1,339
10	"Tobacco Use Cessation Devices"/	2,224
11	Smoking reduction/	97
12	((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or cessation or giv\$ up or abstain* or abstinen* or quit or quitting or reduce or reduction) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab,kf.	49,080
13	or/8-12	58,104
14	7 and 13	3,293
15	randomized controlled trial.pt.	557,413
16	controlled clinical trial.pt.	94,673
17	randomized.ab.	549,068
18	placebo.ab.	225,239
19	drug therapy.fs.	2,436,250
20	randomly.ab.	375,120
21	trial.ab.	585,729
22	groups.ab.	2,305,455
23	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	5,247,806
24	exp animals/ not humans.sh.	4,951,717
25	23 not 24	4,566,363
26	14 and 25	690

Search Details: Cochrane Library CENTRAL (CRSO), Central (Trials) - 1998 to current, Date of search: 01. Feb. 2022.

Table 9 Search strategy for Cochrane Library CENTRAL

#	Searches	Number of references
#1	MESH DESCRIPTOR electronic nicotine delivery systems	182
#2	Electronic Nicotine Delivery System*:TI,AB,KY	240
#3	ENDS:TI,KY	62
#4	(e-cig* or ecig* or electr* cigar* or electronic nicotine):TI,AB,KY	778
#5	MESH DESCRIPTOR Vaping	68
#6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping):TI,AB,KY	443
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1050
#8	MESH DESCRIPTOR Smoking Cessation	4234
#9	MESH DESCRIPTOR Smoking reduction	27
#10	MESH DESCRIPTOR Tobacco Use Cessation	110
#11	MESH DESCRIPTOR Tobacco Use Cessation Devices	559
#12	((quit* or stop* or ceas* or cessation or giv* up or abstain* or abstinen* or quit or quitting or reduce or reduction) AND (smoking or smoke* or tobacco)):TI,AB,KY	17929
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	17929
#14	#7 AND #13	464

Search Details: Web of Science Core Collection (SCI-EXPANDED)/ Conference Proceedings Citation Index – Science (CPCI-S), Conference Proceedings Citation Index, Emerging Sources Citation Index (ESCI) (Clarivate), 1945 to present, Date of search: 01. Feb. 2022.

Table 10 Search strategy for Web of Science

#	Searches	Number of references
9	#8 AND #9	1,461
8	TS=(randomly OR randomised OR randomized OR "random allocat*" OR RCT OR CCT OR "double blind*" OR "single blind" OR trial)	2,320,892
7	#6 AND #7	4,654
6	TS=((quit* OR stop* OR ceas* OR cessation OR "giv* up" OR abstain* OR abstinen* OR quit OR quitting OR reduce OR reduction) NEAR/5 (smoking OR smoke* OR tobacco))	52,352
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1,475,230
4	ALL=(vape OR vapes OR vaporizer OR vapourizer OR vaporiser OR vapouriser OR vaper OR Vapers OR	5,248

	vaping)	
3	TS=(e-cig* OR ecig* OR "electr* cigar*" OR "electronic nicotine")	8,804
2	TI=ENDS OR AB= ENDS Exact search	109,046
1	ALL=("electronic nicotine delivery systems\$")	751

Search Details: WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), Date of search: 01. March 2022.

Table 11 Search strategy for WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Searches	Number of references
1	ecig* OR e-cig* OR "electronic cigar*" OR "electronic nicotine" OR vape* OR vaporizer* OR vaporiser OR vaping	336

Search Details: ClinicalTrials.gov, Date of search: 01. March 2022.

Table 12 Search strategy for ClinicalTrials.gov

#	Searches	Number of references
1	(e-cig OR ecig OR "electr cigar" OR "electronic nicotine" OR "electronic nicotine delivery system" OR vape OR vapes OR vaporizer OR vapourizer OR vaporiser OR vapouriser OR vaper OR Vapers OR vaping)	529

Search Details: Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS), Date of search: 03. March 2022.

Table 13 Search strategy for Deutsches Register klinischer Studien

#	Searches	Number of references
1	"elektrische Zigaretten" OR "elektronische Zigaretten" OR E-Zigaretten OR Tabakerhitzer	23

10. References

1. Stevens, E.R., et al., *Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD: protocol for an open-label two arm randomized controlled pilot trial*. *Addict Sci Clin Pract*, 2022. **17**(1).
2. Begh, R., et al., *Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: protocol for a randomised controlled trial*. *Trials*, 2019. **20**(1).
3. Adriaens, K., et al., *Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints*. *Int J Environ Res Public Health*, 2014. **11**(11).
4. Baldassarri, S.R., et al., *Electronic cigarettes for adults with tobacco dependence enrolled in a tobacco treatment program: A pilot study*. *Addict Behav*, 2018. **80**.
5. Berlin, I., et al., *Randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, multicentre trial comparing electronic cigarettes with nicotine to varenicline and to electronic cigarettes without nicotine: the ECSMOKE trial protocol*. *BMJ Open*, 2019. **9**(5).
6. Bonevski, B., et al., *QuitNic: A Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Nicotine Vaping Products With Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation Following Residential Detoxification*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(3).
7. Bullen, C., et al., *Do electronic cigarettes help smokers quit? Results from a randomized controlled trial*. *European Respiratory Journal*, 2013. **42**.
8. Bullen, C., et al., *Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2013. **382**(9905).
9. Bullen, C., C. Howe, and M. Laugesen, *Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Randomised Controlled Trial*. *Journal of Vascular Surgery*, 2014. **59**(3).
10. Caponnetto, P., et al., *EffiCiency and Safety of an eLEctronic cigAReTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study*. *PLoS One*, 2013. **8**(6).
11. Caponnetto, P., et al., *Smoking cessation and reduction in schizophrenia (SCARIS) with e-cigarette: study protocol for a randomized control trial*. *Trials*, 2014. **15**.
12. Carpenter, M.J., et al., *A Naturalistic, Randomized Pilot Trial of E-Cigarettes: Uptake, Exposure, and Behavioral Effects*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(12).
13. Cibella, F., et al., *Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes*. *Clin Sci (Lond)*, 2016. **130**(21).
14. Eisenberg, M.J., et al., *Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2020. **324**(18).
15. Eisenhofer, J., et al., *Efficacy of electronic cigarettes for smoking cessation in veterans*. *Drug and Alcohol Dependence*, 2015. **156**.
16. Erly, B.K. and A.V. Prochazka, *E-cigarettes were more effective than nicotine replacement for smoking cessation at 1 year*. *Ann Intern Med*, 2019. **170**(10).
17. Foulds, J., et al., *Effect of Electronic Nicotine Delivery Systems on Cigarette Abstinence in Smokers with no Plans to Quit: Exploratory Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Trial*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **26**.
18. Fraser, D., R. Borland, and C. Gartner, *Protocol for a randomised pragmatic policy trial of nicotine products for quitting or long-term substitution in smokers*. *BMC Public Health*, 2015. **15**.
19. Guillaumier, A., et al., *Electronic nicotine devices to aid smoking cessation by alcohol- and drug-dependent clients: protocol for a pilot randomised controlled trial*. *Trials*, 2018. **19**(1).

20. Hajek, P., et al., *E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT*. Health Technol Assess, 2019. **23**(43).
21. Hajek, P., et al., *A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy*. N Engl J Med, 2019. **380**(7).
22. Halpern, S.D., et al., *A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation*. N Engl J Med, 2018. **378**(24).
23. Harrow, S., et al., *P2.10-03 Feasibility and Acceptability of E-Cigarettes as an Aid to Quitting Smoking in Lung Cancer Patients: A Pilot Study*. Journal of Thoracic Oncology, 2018. **13**(10).
24. Hebert-Losier, A., et al., *A Randomized Controlled Trial Evaluating the Efficacy of E-Cigarette Use for Smoking Cessation in the General Population: E3 Trial Design*. CJC Open, 2020. **2**(3).
25. Holliday, R., et al., *E-cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis: pilot RCT*. Journal of dental research, 2019. **98**(Spec Iss A).
26. Holliday, R., et al., *A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis*. Pilot Feasibility Stud, 2019. **5**.
27. Ioakeimidis, N., et al., *P1234 Smoking cessation rates with varenicline and electronic cigarettes in relapsed smokers with a history of acute coronary syndrome*. European Heart Journal, 2018. **39**(suppl_1).
28. Lee, S.M., et al., *E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial*. PeerJ, 2018. **6**.
29. Lee, S.H., S.H. Ahn, and Y.S. Cheong, *Effect of Electronic Cigarettes on Smoking Reduction and Cessation in Korean Male Smokers: A Randomized Controlled Study*. J Am Board Fam Med, 2019. **32**(4).
30. Lee Sm, T.R.W.A.A.M., *Abstracts 2017*. Can J Anaesth, 2017. **64**(Suppl 1).
31. Li, J., et al., *Cost-effectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial*. Addiction, 2020. **115**(3).
32. Lucchiari, C., et al., *Benefits of E-Cigarettes Among Heavy Smokers Undergoing a Lung Cancer Screening Program: Randomized Controlled Trial Protocol*. JMIR Res Protoc, 2016. **5**(1).
33. Lucchiari, C., et al., *Benefits of e-cigarettes in smoking reduction and in pulmonary health among chronic smokers undergoing a lung cancer screening program at 6 months*. Addict Behav, 2020. **103**.
34. Masiero, M., et al., *E-cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial*. Nicotine Tob Res, 2019. **21**(1).
35. Masiero, M., et al., *Corrigendum: E-Cigarettes May Support Smokers With High Smoking-Related Risk Awareness to Stop Smoking in the Short Run: Preliminary Results by Randomized Controlled Trial*. Nicotine Tob Res, 2020. **22**(4).
36. Morphett, K., et al., *A pragmatic randomised comparative trial of e-cigarettes and other nicotine products for quitting or long-term substitution in smokers*. Nicotine Tob Res, 2021. **20**.
37. Myers Smith, K., et al., *E-cigarettes versus nicotine replacement treatment as harm reduction interventions for smokers who find quitting difficult: randomized controlled trial*. Addiction, 2022. **117**(1).
38. O'Brien, B., et al., *E-cigarettes versus NRT for smoking reduction or cessation in people with mental illness: secondary analysis of data from the ASCEND trial*. Tob Induc Dis, 2015. **13**(1).
39. Okuyemi, K.S., et al., *A randomized trial of nicotine vs. no-nicotine e-cigarettes among African American smokers: Changes in smoking and tobacco biomarkers*. Nicotine Tob Res, 2021. **20**.

40. Pulvers, K., et al., *Effect of Pod e-Cigarettes vs Cigarettes on Carcinogen Exposure Among African American and Latinx Smokers: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(11).
41. Rubenstein, D., et al., *Predictors of smoking reduction among African American and Latinx smokers in a randomized controlled trial of JUUL e-cigarettes*. Addict Behav, 2021. **122**.
42. Smith, J.B., Halpern SD, et al. *A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation*. N Engl J Med (18). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020. **202**(4).
43. Stein, M.D., et al., *An Open Trial of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation Among Methadone-Maintained Smokers*. Nicotine Tob Res, 2016. **18**(5).
44. Veldheer, S., et al., *Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial*. Addict Behav, 2019. **91**.
45. Walker, N., et al., *Effectiveness and safety of nicotine patches combined with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: study protocol for a randomised controlled trial*. BMJ Open, 2019. **9**(2).
46. Walker, N., et al., *Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(1).
47. Wise, J., *E-cigarettes as good as patches in helping to reduce smoking, randomised controlled trial concludes*. BMJ: british medical journal, 2013. **347**(7924).



NVL COPD, AG Tabakentwöhnung

DEAL: Projektvorstellung, bisherige Ergebnisse, weiteres Vorgehen

29.06.2022 (14:30 Uhr)

Valérie Labonté

Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung)

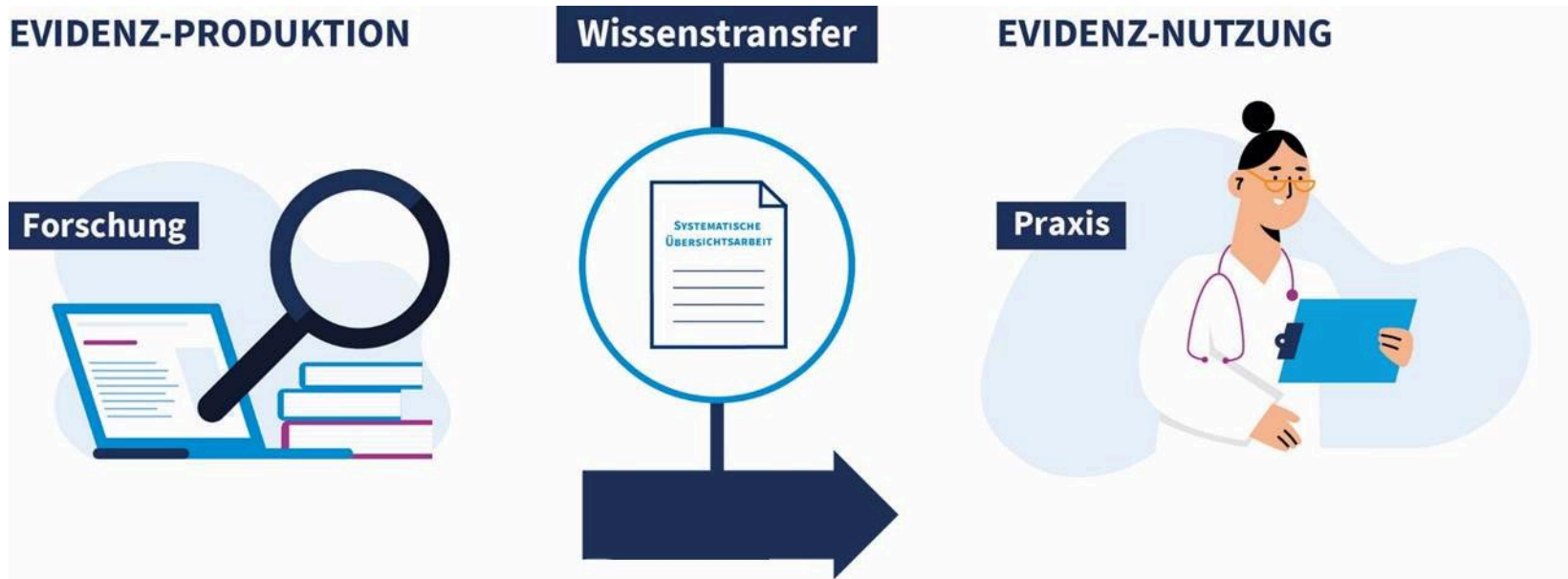
1. Begrüßung
2. Projektvorstellung DEAL
3. Präsentation Basisreview
4. Präsentation identifizierte vergleichende Beobachtungsstudien
5. Weiteres Vorgehen + Diskussion

Projektvorstellung DEAL

Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle
Leitlinienempfehlungen

Hintergrund

Wissenstransfer von der Forschung in die Praxis



- Leitlinien (LL) sind nur so aktuell wie die zugrunde liegenden Evidenzsynthesen
- Neue wissenschaftliche Erkenntnisse gelangen oft verzögert in die Praxis
- Lebende Systematische Reviews und Lebende Leitlinien für bessere Versorgung

Eckdaten zur Förderung



Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Konsortialführung	Prof. Dr. Jörg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin (IfEM), Universitätsklinikum Freiburg
Konsortialpartner	Robert Koch-Institut/Ständige Impfkommission (RKI/STIKO), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Kooperationspartner	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)
Förderung	Innovationsfonds des G-BA
Themenfeld	Versorgungsforschung zur Leitlinienaktualisierung (Living Guidelines)
Förderdauer	18 Monate (Okt. 2021 – März 2023)

Vorherrschendes LL-Aktualisierungsmodell in Deutschland

- Vollständige Aktualisierung in festgelegten Abständen (z.B. 5 Jahre)

„Living Guidelines“-Konzept

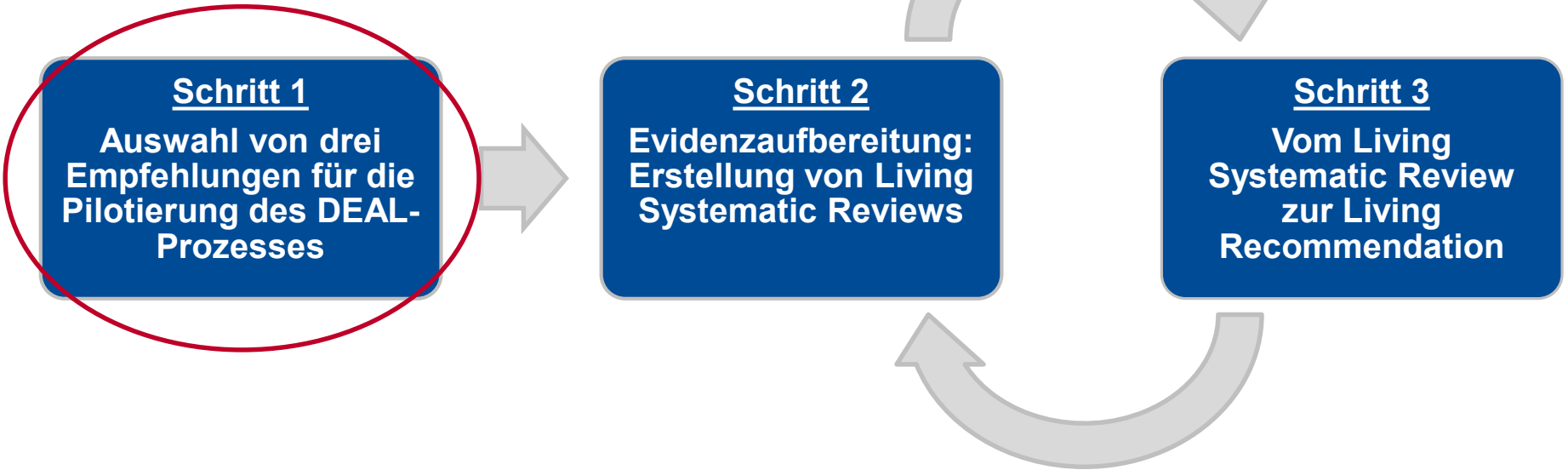
- Kürzerer Aktualisierungszeitraum (z.B. 1-2 Jahre)

„Living Recommendations“-Konzept

- Ständige Aktualisierung priorisierter LL-Empfehlungen
- Fortlaufende Identifizierung neuer Evidenz für priorisierte LL-Empfehlungen
- Methodisches Vorgehen für deutsches Gesundheitssystem noch nicht entwickelt
- Machbarkeitsstudie „DEAL-Prozess“ (Methodenleitfaden)
- Kriterienliste zur Priorisierung von LL-Empfehlungen

Machbarkeitsstudie

„DEAL-Prozess“

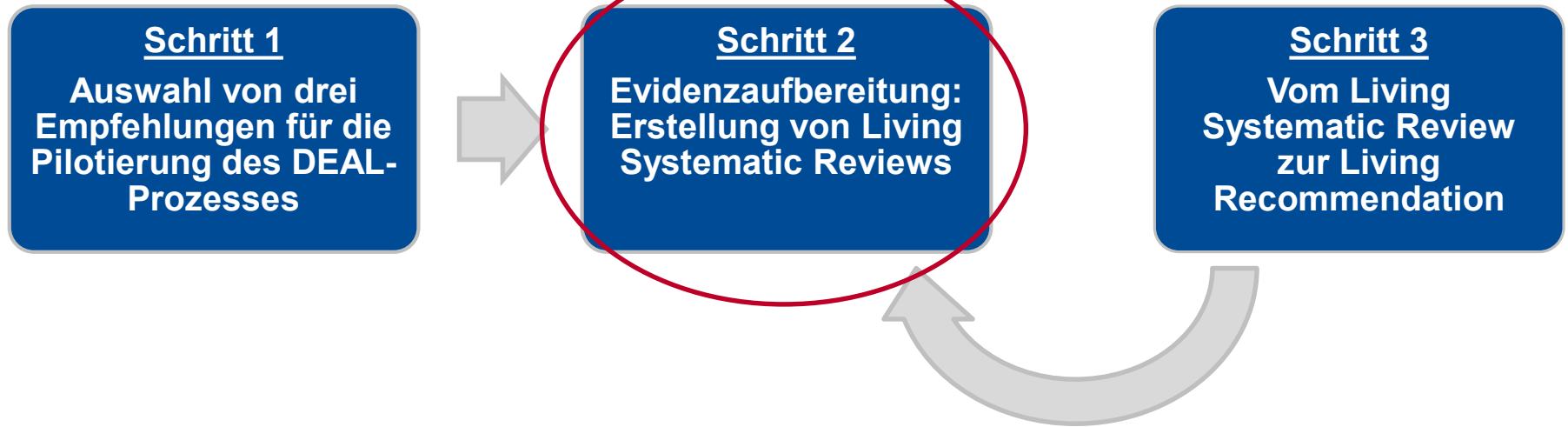


- E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
- Effekte der COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren
- Therapieintensivierung mit SGLT2*-Inhibitoren und/oder Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz

* „Sodium dependent glucose transporter“

Machbarkeitsstudie

„DEAL-Prozess“

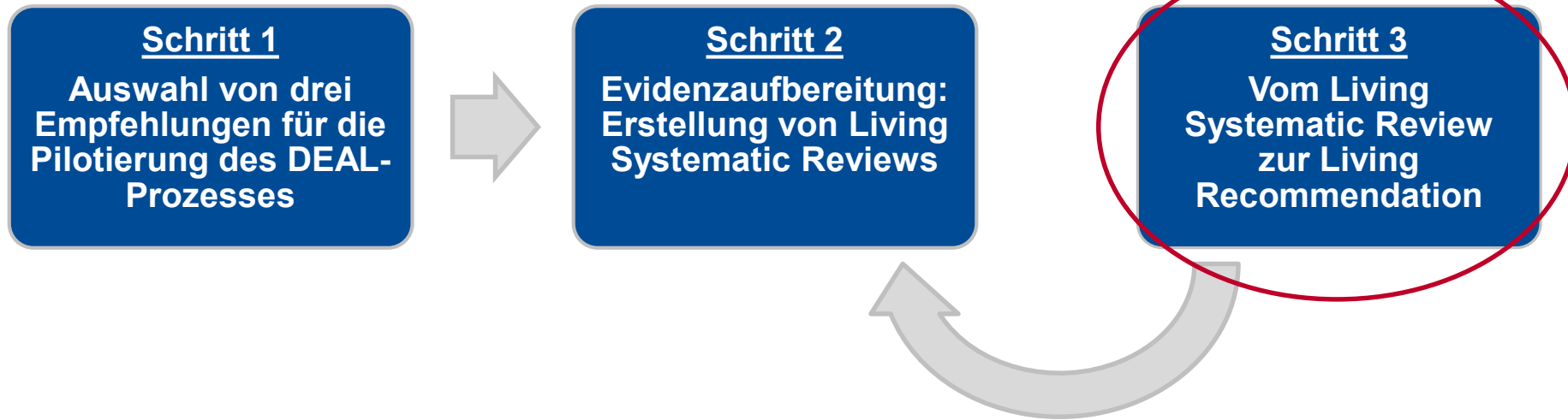


- E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
- Effekte der COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren
- Therapieintensivierung mit SGLT2*-Inhibitoren und/oder Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz

* „Sodium dependent glucose transporter“

Machbarkeitsstudie

„DEAL-Prozess“



- E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
- Effekte der COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren
- Therapieintensivierung mit SGLT2*-Inhibitoren und/oder Sacubitril/Valsartan bei Herzinsuffizienz

* „Sodium dependent glucose transporter“

Output „DEAL-Prozess“

1. Methodenleitfaden

- Umsetzung DEAL-Prozess im deutschen Kontext incl. verwendeter digitaler Tools, Kommunikationsstrukturen, etc.

2. Prozessevaluation

- Quantitativ
 - Dokumentation des Zeit- und Ressourcenaufwands aller routinemäßig anfallenden Schritte im DEAL-Prozess
- Qualitativ
 - Interviews zur Akzeptanz des DEAL-Prozesses mit Beteiligten zur Identifizierung förderlicher und hinderlicher Faktoren

3. Ergebnisevaluation

- „Impact“ des DEAL-Prozesses
 - Anzahl, Art, Umfang der vorgeschlagenen Änderungen

Zeitpunkt der Identifizierung?

- Zu Beginn einer LL-Aktualisierung? (Aktueller Bedarf)
 - UpPriority Tool (Sanabria 2020)

1. Impact of outdated recommendations on safety
2. Availability of new relevant evidence
3. Context relevance of the clinical question
4. Methodological applicability of the clinical question
5. Users' interest
6. Impact on access to health care

- Nach Abschluss einer LL-Aktualisierung? (Zukünftiger Bedarf)
 - „HAP“-Kriterienliste aus DEAL-Projekt

Kriterienliste



Systematische Identifizierung von LL-Empfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität („HAP“)

Entwicklung „HAP“-Kriterienliste:

- ✓ Abstimmung vorläufiger Kriterien im Konsortium
- Survey unter LL-Gruppen
- Entwicklung der finalen Kriterienliste

Kriterienliste (vorläufig)



Systematische Identifizierung von LL-Empfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität („HAP“)

Kriterium 1 - Relevanz der Fragestellung

Wie wahrscheinlich ist es, dass die Fragestellung für Patient*innen/die Zielpopulation und relevante Akteur*innen (z.B. Gesundheitsfachpersonen, Entscheidungsträger*innen) weiterhin relevant sein wird

- a) bezogen auf die PICO-Komponenten (Population, Intervention, Vergleich, Endpunkte)?
- b) bezogen auf Kontextfaktoren (z.B. Krankheitslast, Veränderungen in der klinischen Praxis oder neue Versorgungsmöglichkeiten)?

Kriterium 2 - Verfügbarkeit neuer relevanter Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue relevante Evidenz zeitnah verfügbar sein wird

- a) zum gesundheitsbezogenen Nutzen und Schaden (ggf. auch bezogen auf potenzielle neue Subgruppen der Zielpopulation)?
- b) zu anderen Entscheidungsfaktoren (z.B. Wertvorstellungen und Präferenzen, Ressourcenverbrauch und Kosten, gesundheitliche Chancengleichheit, Umsetzbarkeit, Akzeptanz)?

Kriterium 3 - Einfluss potenzieller neuer Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue Evidenz einen bedeutsamen Einfluss haben wird

- a) auf die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, auf der die Empfehlung basiert?
- b) auf die vorliegende Empfehlung (z.B. ihre Stärke, Überlegungen zu Subgruppen)?

Machbarkeitsstudie „DEAL-Prozess“

DEAL-Prozess

- ✓ Schritt 1: Auswahl von Empfehlungen
- ✓ Schritt 2: Evidenzaufbereitung (Living Systematic Reviews)
- Schritt 3: Abstimmungsprozess mit LL-AG/STIKO-AG
- 2 Update-Wellen

Methodenleitfaden

- ✓ Erste Version
- Finaler Methodenleitfaden

Prozessevaluation

- ✓ Dokumentation Zeit- und Ressourcenaufwand
- Interviews mit Beteiligten
- Impact des DEAL-Prozesses

Entwicklung „HAP“-Kriterienliste

- ✓ Vorläufige Kriterienliste
- Online-Survey unter LL-Gruppen
- Entwicklung finale Liste

Präsentation Basisreview

(Living) Systematic Review

Arbeitsschritte

1. Fragestellung festlegen
2. Auswahlkriterien definieren
3. Methoden definieren
4. **Systematische Studiensuche**
5. **Studienselektion (Auswahlkriterien anwenden)**
6. **Daten extrahieren**
7. **Qualitätsbewertung (Risk of Bias)**
8. **Ergebnisse analysieren und darstellen**
9. **Ergebnisse interpretieren und Schlussfolgerungen ziehen**
10. **Aktualisierung**

Protokoll



PICO(S)	Einschlusskriterien
P	COPD
I	Any type of electronic cigarette (EC, with or without nicotine) for smoking cessation
C	<ul style="list-style-type: none">• EC vs. standard smoking cessation• EC vs. no intervention• EC plus standard smoking cessation vs. standard smoking cessation• Nicotine EC vs. non-nicotine EC
O	<p>Main outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tobacco abstinence (at longest follow-up)• Adverse events (AE) or serious adverse events (SAE) <p>Additional outcomes: Use of EC, Quantity and/or frequency of use of EC, Severity of COPD, acute exacerbations of COPD, Cardiopulmonary outcomes , Emergency department visits/hospitalizations, Mortality (all cause or COPD-related), Health-related Quality of Life</p>
S	RCTs

Suchstrategie

Beispiel MEDLINE (Ovid)

#	Searches	Ref.
1	electronic nicotine delivery systems/	5,829
2	Electronic Nicotine Delivery System\$.ti,ab,kf.	941
3	ENDS.ti,kf.	4,180
4	(e-cig\$ or ecig\$ or electr\$ cigar\$ or electronic nicotine).mp.	8,916
5	Vaping/	2,563
6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping).ti,ab,kf.	3,922
7	or/1-6	14,388
8	Smoking Cessation/	31,088
9	"Tobacco Use Cessation"/	1,339
10	"Tobacco Use Cessation Devices"/	2,224
11	Smoking reduction/	97
12	((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or cessation or giv\$ up or abstain* or abstin* or quit or quitting or reduce or reduction) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab,kf.	49,080
13	or/8-12	58,104
14	7 and 13	3,293
15		
-	„RCT-Filter“	
25		
26	14 and 25	690

Block „E-Zigarette“

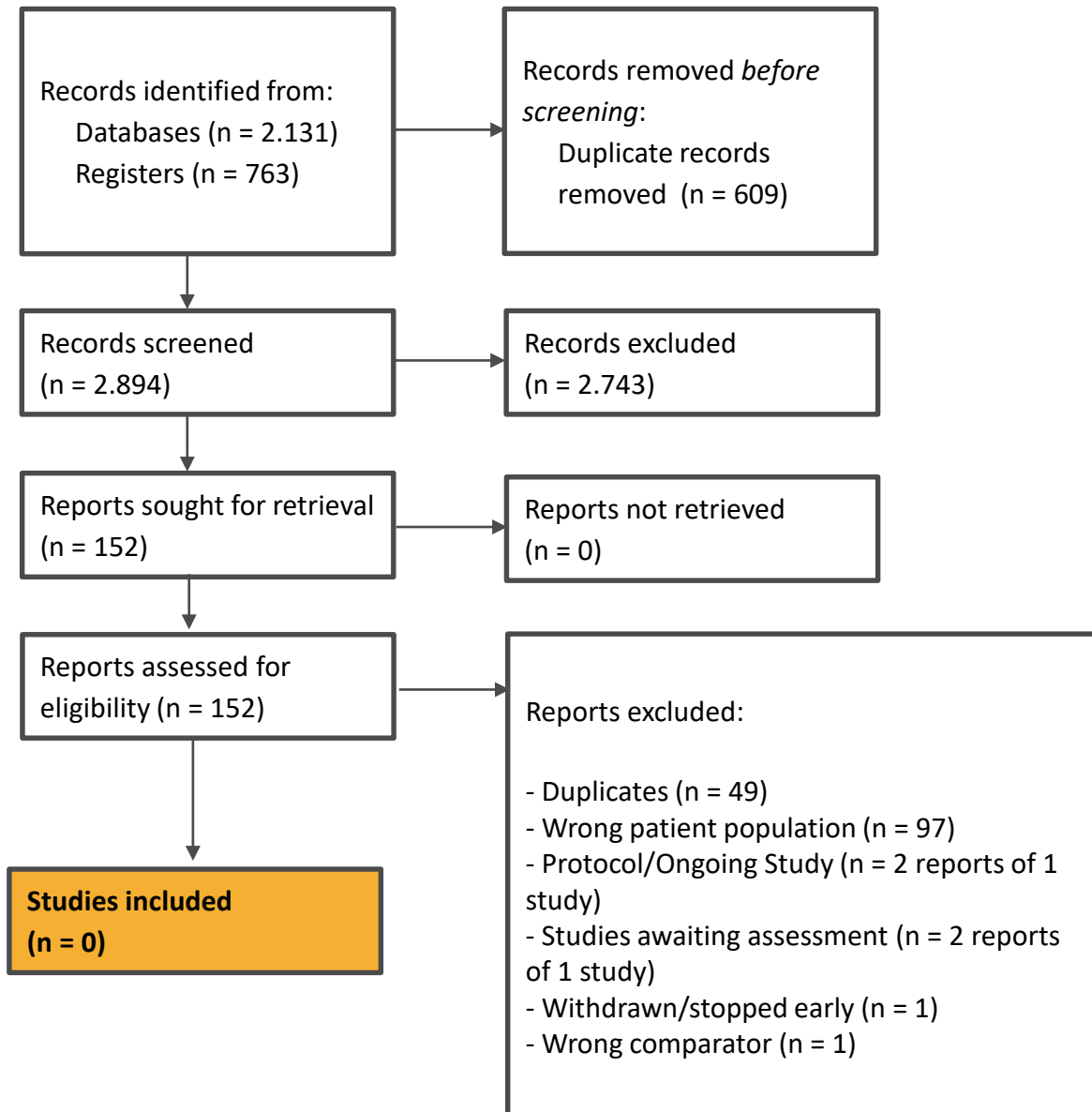
Block „Rauch-Stopp“

RCT-Filter

Weitere durchsuchte Datenbanken und Register:

- Cochrane Library (CENTRAL)
- Web of Science
- clinicaltrials.gov
- ICTRP (WHO)
- DRKS

PRISMA Flow Chart



1 Beobachtungsstudie (unsyst. Identifiziert)



Polosa 2016, Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes

Status	Participants	Intervention	Comparator	Outcomes	Study design
Completed, published	<ul style="list-style-type: none"> N=48 COPD (GOLD criteria) daily use of ECs at least two follow-up visits over a 24-months period 	Electronic cigarettes	Cigarettes	<p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> reduction in cig/day consumption number of exacerbations in the previous 12 months <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> Lung function COPD Assessment Test (CAT) scores 6-min walk distance (6MWD) 	retrospective chart review

Weiteres Vorgehen + Diskussion

Weiteres Vorgehen



Update 1

- Datenbank-Suche nach vergleichenden NRSI (non randomized studies of intervention)
- Geschätzte Treffermenge: 5.000 Referenzen
- Screening in Covidence (vergleichenden prospektiven und retrospektiven NRSIs)

Vielen Dank!

labonte@ifem.uni-freiburg.de

meerpohl@ifem.uni-freiburg.de



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG



DEAL – Data extraction tables and figures

Electronic cigarettes for smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Living Systematic Review – Version: 2 (Update)

08.11.2022

Valérie Labonté^{1,2}, Clara Ebner¹, Philipp Kapp¹, Cordula Braun^{1,2}, Susanne Blödt⁴, Kathrin Grummich¹, Daniel Kotz³, Monika Nothacker⁴, Corinna Schaefer⁵, Sabine Schüler⁵, Waldemar Siemens^{1,2}, Joerg Meerpohl^{1,2}

¹ Institute for Evidence in Medicine, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

² Cochrane Germany, Cochrane Germany Foundation, Freiburg, Germany

³ Institute of General Practice, Addiction Research and Clinical Epidemiology Unit, Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany;
Department of Behavioural Science and Health, University College London, London, United Kingdom

⁴ AWMF Institute for Medical Knowledge Management, Marburg, Germany

⁵ German Agency for Quality in Medicine (AQuMed / AEZQ), Department of Evidence Based Medicine and Guidelines, Berlin, Germany

Table of Contents

1. Summary.....	2
2. Inclusion criteria	3
3. Evidence profile	4
4. Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level.....	6
5. Outcome measures	7
6. Study characteristics of included studies	17
7. Ongoing studies	19
8. Studies awaiting assessment	20
9. Excluded trials after full-text screening.....	21
10. Limitations	23
11. Protocol updates - list of changes	24
12. PRISMA	25
13. List of abbreviations	26
14. Search strategy	27
15. References	30
16. Appendix.....	31

1. Summary

Review question: What is the comparative clinical efficacy and safety of using electronic cigarettes (e-cigarettes, EC) or other comparable devices to help tobacco smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) achieve tobacco smoking abstinence?

Search methods: We searched MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL), Web of Science in July 2022.

Inclusion criteria: We aimed to include comparative non-randomized studies of intervention (NRSIs) in which smokers with COPD were compared to EC users or users of a control condition for the purpose of smoking cessation. In the previous version of this review we aimed to include randomized controlled trials (RCTs).

Data collection and analysis: We screened 323 records and assessed 15 references for eligibility. We included 5 references of 3 studies in this version of the review. We did not include any RCTs in the previous version of this review (2 RCTs are still awaiting assessment).

Results: We included 3 NRSIs representing a total of 3,612 patients. Two studies included only COPD patients, one study included about 40 % COPD patients. Two studies compared EC to no EC, one study compared heated tobacco products (HTP) to no HTP. All three studies are new to this review update. We rated all three studies as of poor quality concerning the risk of bias assessment (Newcastle-Ottawa-Scale). Meta-analysis was not possible due to limited evidence and the methodological diversity of studies. There is very low certainty evidence over all outcomes in the 2 studies comparing EC to no EC. The two studies comparing EC to no EC show effects of the opposite direction in almost every outcome (tobacco abstinence, tobacco reduction, worsening of COPD). We did not assess the certainty of the evidence of the study comparing HTP to no HTP.

Conclusion: There is very low certainty evidence regarding abstinence, reduction or worsening of COPD with opposite effect measures in the 2 studies comparing EC versus no EC. More studies are needed to estimate the effects.

2. Inclusion criteria

Table 1 Inclusion criteria

Review version	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Study design
Version 2 (Update)	See Version 1.	See Version 1. Additionally: Heated tobacco products (HTP) and any type of substitute for tobacco smoking that is consumed with a device.	See Version 1. Additionally: HTP as described for the intervention.	See Version 1. • Any outcome	Comparative non-randomized studies of intervention (NRSI)
Version 1	Current tobacco smokers with COPD of any severity, any age or sex, motivated or unmotivated to quit.	Any type of EC* (with or without nicotine) to promote smoking cessation or substitution of tobacco use.	<ul style="list-style-type: none"> • EC vs. standard smoking cessation • EC vs. no intervention • EC plus standard smoking cessation vs. standard smoking cessation • Nicotine EC vs. non-nicotine EC 	<p>Main outcomes (at longest follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tobacco abstinence • Adverse events (AE), serious adverse events (SAE) <p>Additional outcomes (at longest follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of EC • Quantity and/or frequency of use of EC • COPD severity • Acute exacerbations of COPD defined as an acute worsening of respiratory symptoms that result in additional therapy • Cardiopulmonary outcomes such as lung function, blood pressure, heart rate or blood oxygen saturation • Emergency department visits/hospitalizations • Mortality (all cause or COPD-related) • Health-related Quality of Life (HrQoL) <p>Studies have to report tobacco abstinence as an outcome of interest to be eligible for inclusion.</p>	Randomized controlled trials (RCTs)

3. Evidence profile

Table 2 Evidence profile for the comparison EC vs. any smoking cessation treatment

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		EC	No EC	
Tobacco abstinence	Based on data from 3574 participants in 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study, the odds for the group “ever EC users” of having quit conventional cigarettes at their follow-up visit were 0.7 times lower (95% CI 0.5–0.9; p = 0.02). In Polosa 2020 45 % of EC users (n=9/20) had quit smoking.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness
Smoking Reduction	Based on data from participants in 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study group ever EC users smoked an average of 2 additional conventional cigarettes per day (no comparison). In another study EC users versus controls reduced their daily consumption by 20.7 versus 1.9 cigarettes per day.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency
Resuming conventional cigarette use	Based on data from 1890 participants in 1 study [1] Follow up 60 months	Ever EC users were 16.8 (95% CI 9.1–30.9; p < 0.001) times as likely to have resumed conventional cigarette smoking.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness
GOLD stage	Based on data from participants in 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study ever EC users were more likely to have worsening of GOLD stage than never EC users (no longer significant after adjusting). In the other study a number of EC users down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 3 and 2, respectively; minimal changes in the control group.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency
Exacerbations	Based on data from participants in 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study ever EC users were 1.58 (95 % CI 1.10-2.27; p=0.01) times as likely to have acute exacerbations compared to never EC users. In the other study EC users had a marked reduction in exacerbations versus no significant changes in controls.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness
Chronic bronchitis	Based on data from participants in 1 study [1] Follow up 60 months	Ever using e-cigarettes was associated with 8 ± 2% increased prevalence of chronic bronchitis, even after adjusting.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness
COPD Assessment Test (CAT) scores	Based on data from 39 participants in 1 study [2]	CAT scores improved by 4 points in EC users, no significant or clinically relevant improvements in the control group.		Very low Due to serious risk of bias

	Follow up 60 months		
Lung function (FEV1)	Based on data from participants in 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study ever EC users were more likely to have a more rapid decline in lung function (FEV1) than never users (43 mL/year vs. 34 mL/year; $p = 0.003$, no longer significant after adjusting). In another study EC users had substantial improvements compared to baseline in postbronchodilator FEV1 (mean difference + 170 mL) versus controls (mean difference - 130 mL).	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness
6 Minute walking distance (6MWD)	Based on data from participants in 1 study [2] Follow up 60 months	In one study EC users significantly improved by a median of 66.5m ($p = 0.005$) from baseline versus an increase of 20 m ($p = 0.722$) in the control group.	Very low Due to serious risk of bias

4. Risk of Bias assessments

Table 3 Risk of Bias assessed for outcome abstinence with Newcastle-Ottawa-Scale [3]

Study, year	Selection	Comparability	Outcome	Overall
Bowler 2017 [1]	★★	★	★	Poor quality
Polosa 2020 [2]	★★★		★	Poor quality
Polosa 2021 [4]	★★★★	★	★	Poor quality

Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain

5. Outcome measures

Table 4 Tobacco abstinence and smoking behaviour

Study, Author	Subpopulation	Outcome and follow-up	Effect measure	Intervention		Control	
				Event or effect	Total N	Event or effect	Total N
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly?) vs. never using EC	Abstinence, 60 months	OR: 0.7 (CI: 0.5–0.9; $p = 0.02$) After adjusting for nicotine dependence (Fagerström score): OR _{adj} : 0.8 (CI: 0.57–1.02; $p = 0.06$)	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
Polosa 2020 [2]	EC users (single users and dual users)	Abstinence, 60 months	45 % Note: “Datasets from four patients (16.7%) were excluded in the EC user group due to relapse to cigarette smoking or quitting vaping. In the COPD smokers group, dataset from five patients were excluded [...] because two quit smoking (8.3%), [...].”	9	20	(nr)	(nr)
Polosa 2021	HTP users (single users and dual user)	Abstinence, 36 months	58 %	11	19	(nr)	(nr)
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Cigarettes per day, 60 months	Mean difference: + 2 ($p < 0.001$); (not significant after adjusting) “[...] ever using e-cigarettes during a 5-year longitudinal follow-up period was associated with smoking an average of two additional conventional cigarettes per day at 5-year follow-up compared to baseline ($p < 0.001$); however, this	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)

			difference was no longer significant after adjusting for age, race, gender, and number of cigarettes smoked at baseline.”				
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs controls	Cigarettes per day, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: -20.7; Controls: -1.9. (p < 0.001)	Mean (SD): Baseline: 22.1 (±4.7) Follow-up: 1.4 (±1.6) (p < 0.001)	20	Mean (SD): Baseline: 20.2 (±2.9) Follow-up: 18.3 (±3.4) (p = 0.091)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC dual users	Cigarettes per day, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): -20.7	Mean (SD): Baseline: 23.7 (±5.4) Follow-up: 3.0 (±0.5) (p < 0.001)	9	(nr)	(nr)
<i>Polosa 2021</i>	HTP users (single users and dual users) vs. controls	Cigarettes per day, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: -19.3; Controls: -1.0 (p < 0.001)	Mean (SD): Baseline: 20.5 (± 3.4) Follow-up: 1.2 (± 1.8) (p < 0.001)	19	Mean (SD): Baseline: 20.6 (± 3.7) Follow-up: 19.6 (± 4) (p =0.650)	19
<i>Polosa 2021</i>	HTP dual users	Cigarettes per day, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): -17.3	Mean (SD): Baseline: 21 (± 4.6) Follow-up: 3.7 (± 1)	6	(nr)	(nr)

				p < 0.001			
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Resuming conventional cigarette use, 60 months	OR: 16.8 (CI: 9.1–30.9; p < 0.001)	20	53	64	1837

Table 5 Severity of COPD

Study, Author	Population	Outcome and follow-up	Effect measure	Intervention: EC		Control: no EC	
			Effect measure + 95% CI or alternatively p value	Event	Total N	Event	Total N
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	GOLD stage, 60 months	“Subjects who ever used e-cigarettes were more likely to have progression of lung disease (defined by worsening of GOLD stage) after 5 years (Fig. 4; p < 0.001) [...] than never users.” “Worsening GOLD stage was no longer significant after adjusting for age, race, gender, and current use of conventional cigarettes.”	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
Polosa 2020 [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	GOLD stage, 60 months	“A number of patients in the EC group down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 3 and 2, respectively.” “Minimal changes in COPD GOLD stages were observed in the control group.”	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
Polosa 2021 [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	Change in GOLD stage, 36 months	“By the end of the study, three COPD patients in the HTP user group down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 2 and 1; in contrast, COPD GOLD stage classification was relatively stable in patients belonging to the control group throughout the whole duration of the study.”	Baseline -> Follow-up Stage 1: 2 (10.5%) -> 2 (10.5%) Stage 2: 4 (21.0%) -> 7 (36.8%) Stage 3: 9 (47.4%) -> 7 (36.8%) Stage 4: 4 (21.0%)	19	Baseline -> Follow-up Stage 1: 1 (5.3%) -> 0 (0.0%) Stage 2: 4 (21.0%) -> 6 (31.6%) Stage 3: 9 (47.4%) -> 8 (42.1%) Stage 4: 5 (26.3%) -> 5 (26.3%)	19

				-> 3 (15.8%) (nr)	(nr)	(nr)	(nr)
<i>Bowler 2017</i> [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Acute exacerbations, 60 months	<p>“A history of ever using e-cigarettes was significantly predictive of COPD exacerbations ($p = 0.01$), even after adjusting for baseline history of exacerbations, age, gender, current tobacco smoking, FEV1, GERD, and SGRQ.”</p> <p>Odds ratio (recalculated from regression model): OR: 1.58 (CI: 1.10 – 2.27, $p = 0.01$)</p>				
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	Exacerbations per year, 60 months	<p>Mean difference from baseline to follow-up (recalculated):</p> <p>EC users: -1.2; Controls: -0.3.</p> <p>($p = 0.046$)</p>	<p>Mean (SD):</p> <p>Baseline: 2.3 (± 0.9)</p> <p>Follow-up: 1.1 (± 1.0)</p> <p>($p < 0.001$)</p>	20	<p>Mean (SD):</p> <p>Baseline: 2 (± 1.1)</p> <p>Follow-up: 1.7 (± 1.1)</p> <p>($p < 0.331$)</p>	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	Exacerbations per year, 60 months	<p>Mean difference from baseline to follow-up (recalculated):</p> <p>EC users: -1.2; Controls: -1.</p>	<p>Single users:</p> <p>Mean (SD):</p> <p>Baseline: 1.9 (± 0.9)</p> <p>Follow-up: 0.7 (± 0.9)</p> <p>($p = 0.008$)</p>	11	<p>Dual users:</p> <p>Mean (SD):</p> <p>Baseline: 2.6 (± 0.8)</p> <p>Follow-up: 1.6 (± 1.0)</p> <p>($p = 0.021$)</p>	9
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	Exacerbations per year, 36 months	<p>Mean difference from baseline to follow-up (recalculated):</p> <p>HTP users: -0.8; Controls: -0.1.</p>	<p>Mean (SD):</p> <p>Baseline: 2.1 (± 0.9)</p>	19	<p>Mean (SD):</p> <p>Baseline: 2.2 (± 1.1)</p>	19

			(p = 0.024)	Follow-up: 1.3 (± 0.8) (p = 0.004)		Follow-up: 2.1 (± 0.9) (p = 0.728)	
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP single users vs. dual users	Exacerbations per year, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -0.8; Dual users: -0.9.	Single users: Mean (SD): Baseline: 2.1 (±1) Follow-up: 1.3 (±1) (p = 0.035)	13	Dual users: Mean (SD): Baseline: 2.1 (± 0.6) Follow-up: 1.2 (± 0.4) (p = 0.021)	6
<i>Bowler 2017</i> [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Prevalence of chronic bronchitis, 60 months	+ 8 % (± 2 %; p < 0.001 after adj.) “Ever using e-cigarettes was associated with 8 ± 2% increased prevalence of chronic bronchitis, even after adjusting for current tobacco smoking, age, race, gender, and pack-years (p < 0.001).”	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	CAT scores, 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: - 4; Controls: 0. (p = 0.158)	Median (IQR): Baseline: 21.0 (17 - 25.3) Follow-up: 17 (14.8 - 20.8) (p = 0.020)	20	Median (IQR): Baseline: 20 (17 -24.5) Follow-up: 20 (17.5 - 23.5) (p = 0.962)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	CAT scores, 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -2 Dual users: -5	Single users: Median (IQR): Baseline: 18 (17, 22)	11	Dual users: Median (IQR): Baseline: 25 (19.5,	9

				Follow-up: 16 (14.5, 18.5) (p = 0.065)		26.5) Follow-up: 20 (15, 24) (p = 0.176)	
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	CAT scores, 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: -5 Controls: +1 (p = 0.008)	Median (IQR): Baseline: 20 (17, 24.5) Follow-up: 15 (13, 21) (p = 0.006)	19	Median (IQR): Baseline: 19 (17.5, 24) Follow-up: 20 (18, 23) (p = 0.709)	19
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP single users vs. dual users	CAT scores, 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -3 Dual users: -4	Single users: Median (IQR): Baseline: 18 (17, 23) Follow-up: 15 (14, 20) (p = 0.036)	13	Dual users: Median (IQR): Baseline: 23 (18.3, 26) Follow-up: 19 (13.5, 23.8) (p = 0.027)	6

Table 6 Cardiopulmonary outcomes

Study, Author	Population	Outcome and follow-up	Effect measure	Intervention: EC		Control: no EC	
			Effect measure + 95% CI or alternatively p value	Event	Total N	Event	Total N
<i>Bowler 2017</i>	Ever using EC	FEV1 (mL),	Mean difference from baseline to	-43 mL/year	(nr)	-34 mL/year	(nr)

[1]	(currently and formerly) vs. never using EC	60 months	follow-up (recalculated): 9 mL/year (p = 0.003, ns after adj)				
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FEV1 (L), 60 months	Median difference (recalculated): EC users: +0.17 Controls: -0.13 (p = 0.004)	Median (IQR): Baseline: 1.25 (0.98, 1.78) Follow-up: 1.42 (1.22, 1.95) (p = 0.001)	20	Median (IQR): Baseline: 1.46 (1.19, 1.67) Follow-up: 1.33 (1.13, 1.53) (p = 0.387)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	post-BD FEV1 (L), 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +0.18 Dual users: +0.06	Single users: Median (IQR): Baseline: 1.32 (1.05, 1.76) Follow-up: 1.5 (1.32, 1.93) (p = 0.003)	9	Dual users: Median (IQR): Baseline: 1.23 (0.94, 1.6) Follow-up: 1.29 (1.0, 1.9) (p = 0.055)	11
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FEV1 (L), 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: +0.03 Controls: +0.01 (p = 0.469)	Median (IQR): Baseline: 1.27 (0.98, 1.78) Follow-up: 1.30 (1.02, 1.79) (p = 0.257)	19	Median (IQR): Baseline: 1.46 (1.19, 1.68) Follow-up: 1.47 (1.18, 1.62) (p = 0.643)	19
<i>Polosa 2021</i> [4]	EC single users vs. dual users	post-BD FEV1 (L), 36 months	Median differences from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -0.08 Dual users: +0.26	Single users: Median (IQR): Baseline: 1.38 (1.03, 1.71)	13	Dual users: Median (IQR): Baseline: 1.27 (0.97, 1.88)	6

				Follow-up: 1.3 (1.1, 1.65) (p = 0.401)		Follow-up: 1.53 (0.99, 1.97) (p = 0.686)	
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FVC (L), 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: +0.21 Controls: +0.03 (p = 0.016)	Median (IQR): Baseline: 2.49 (2.08, 2.65) Follow-up: 2.70 (2.17, 3.03) (p = 0.002)	20	Median (IQR): Baseline: 2.31 (2.10, 2.54) Follow-up: 2.34 (2.20, 2.58) (p = 0.840)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	post-BD FVC (L), 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +0.13 Dual users: +0.16	Single users: Median (IQR): Baseline: 2.57 (2.27, 2.65) Follow-up: 2.7 (2.11, 2.93) (p = 0.003)	9	Dual users: Median (IQR): Baseline: 2.34 (2.04, 2.86) Follow-up: 2.50 (2.3, 3.1) (p = 0.075)	11
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FVC (L), 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: +0.04 Controls: -0.06 (p = 0.385)	Median (IQR): Baseline: 2.59 (2.07, 2.7) Follow-up: 2.55 (2.03, 2.93) (p = 0.376)	19	Median (IQR): Baseline: 2.36 (2.1, 2.61) Follow-up: 2.3 (2.08, 2.57) (p = 0.149)	20
<i>Polosa 2021</i> [4]	EC single users vs. dual users	post-BD FVC (L), 36 months	Median differences from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -0.1	Single users: Median (IQR):	13	Dual users: Median (IQR):	6

			Dual users: +0.37	Baseline: 2.6 (2.19, 2.67) Follow-up: 2.5 (1.8, 2.78) (p = 0.727)		Baseline: 2.47 (2.03, 3.05) Follow-up: 2.84 (2.35, 3.12) (p = 1.000)	
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	%FEV1/FVC, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: +2.4 Controls: -3 (p = 0.038)	Mean (SD): Baseline: 55.8 (± 10.8) Follow-up: 58.2 (± 9.2) (p = 0.054)	20	Mean (SD): Baseline: 60.9 (± 6.8) Follow-up: 57.9 (± 9.1) (p = 0.074)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	%FEV/FVC, 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +3.8 Dual users: -0.2	Single users: Median (IQR): Baseline: 58.2 (±12.4) Follow-up: 62.0 (±8.7) (p = 0.063)	11	Dual users: Median (IQR): Baseline: 53.8 (±9.5) Follow-up: 53.6 (±7.9) (p = 0.461)	9
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	%FEV1/FVC	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: +0.1 Controls: +0.3 (p = 0.239)	Mean (SD): Baseline: 57.2 (±10.1) Follow-up: 57.3 (±10.3) (p = 0.984)	19	Mean (SD): Baseline: 60.5 (±6.8) Follow-up: 60.8 (±8.7) (p = 0.594)	19
<i>Polosa 2021</i> [4]	EC single users vs. dual users	%FEV/FVC	Mean differences from baseline to follow-up (recalculated):	Single users: Mean (SD):	13	Dual users: Mean (SD):	6

			Single users: +0.9 Dual users: -2.4	Baseline: 58.1 (± 11) Follow-up: 59 (± 10) (p = 0.881)		Baseline: 56.1 (± 9.1) Follow-up: 53.7 (± 10.8) (p = 0.873)	
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	6MWD (m), 60 months	Median differences from baseline to follow-up: EC users: +66.5 Controls: +20 (p = 0.012)	Median (IQR): Baseline: 278 (186, 313) Follow-up: 344.5 (239, 394.8) (p = 0.005)	10	Median (IQR): Baseline: 285 (219.3, 361.8) Follow-up: 305 (243, 342.5) (p = 0.722)	11
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	6MWD (m), 36 months	Median differences from baseline to follow-up: HTP users: + 69 Controls: + 20 m (p = 0.001)	Median (IQR): Baseline: 281 (185, 344) Follow-up: 350 (249, 396) (p = 0.005)	11	Median (IQR): Baseline: 250 (202.5, 361.8) Follow-up: 270 (216, 362) (p = 0.155)	11

6. Study characteristics of included studies

Table 7 Study characteristics (n = 3)

Study	Study design	Definition of patient population		Treatment groups	Number patients included	COPD	Conventional cigarette smoking status	Age in years / Mean (SD)	Sex (% female)	Follow-up	Conflicts of interest (see appendix for verbatim COI statements)	Outcomes
<i>Bowler 2017 [1]</i>	Comparative prospective cohort	Aged 45–80 years, self-reported non-Hispanic white or African-American, history of at least 10 pack-years of conventional cigarette smoking or no conventional cigarette smoking	I	Current E-cigarette	127 (**)	44 % (GOLD 1/2: 31%; GOLD 3/4: 13%)	Never: 0 %; Current: 92 %	57 ± 7 years	59 %	60 months	None declared	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence • Severity of COPD (Change in GOLD stage) • Acute exacerbations of COPD • Cardiopulmonary outcomes (lung function) • Adverse events • Resuming conventional cigarette use
			C	Former E-Cigarette	291	40 % (GOLD 1/2: 30%; GOLD 3/4: 10%)	Never: 0 %; Current: 86 %	55 ± 7 years	57 %			
			C	Never E-Cigarette	3117	40 % (GOLD 1/2: 27%; GOLD 3/4: 13%)	Never: 2 %; Current: 41 %	61 ± 9 years	49 %			
<i>Polosa 2020[2], Polosa 2018 [5], Polosa 2016[6]</i>	comparative prospective analysis of medical records	COPD patients, regular daily EC use as part of their choice in embracing a new tobaccosmoke-free lifestyle. Datasets from age- and sexmatched COPD patients who regularly smoked	I	E-Cigarette	20	100 % (GOLD 1: 2, GOLD 2: 6, GOLD 3: 9, GOLD 4: 3)	Current: 100 %	66.9 ± 5.8 years	15 %	60 months ([2]), 48 months ([5]), 24/12 months ([6])	Yes	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence • Use of EC or control (single use/ dual use) • Severity of COPD (Change in GOLD stage) • Acute exacerbations of COPD • Cardiopulmonary
			C	No E-Cigarette	19	100 % (GOLD 1: 3)	Current: 100 %	65 ± 5.7 years	16 %			

		conventional cigarettes and who were not keen to stop smoking.		e		2, GOLD 2: 5, GOLD 3: 8, GOLD 4: 4)						outcomes (lung function) • Quality of Life (CAT, 6MWD)
<i>Polosa 2021[4]</i>		comparative prospective analysis of medical records	I	HTP	19	100 % (GOLD 1: 2, GOLD 2: 4, GOLD 3: 9 GOLD 4: 4)	Current: 100 %	65.3 (± 6.5) years	26 %	36 months	Yes	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence • Use of EC or control (single use/ dual use) • Severity of COPD (Change in GOLD stage) • Acute exacerbations of COPD • Cardiopulmonary outcomes (lung function) • Quality of Life (CAT, 6MWD)
			C	No HTP	19	100 % (GOLD 1: 1, GOLD 2: 4, GOLD 3: 9 GOLD 4: 5)	Current: 100 %	64.9 (± 5.9)	19 %			
<p>(*) Bowler 2017 reports on 2 cohorts in one publication. Cohort 1 (COPDGene) has a follow up of 60 months, Cohort 2 (SPIROMICS) is a cross sectional study and not reported here. (**) total number of included participants unclear, contradictory information in the publication: numbers presented here according to sum of participants in table 1 (baseline characteristics) n=3535 (heading in table 1 lists n=3435 participants, results section lists 3536 participants). GOLD: global initiative for chronic obstructive lung disease, stages: GOLD 1 (mild), GOLD 2 (moderate), GOLD 3 (severe), GOLD 4 (very severe). CAT: COPD Assessment Tool, Range 0 (low) - 40 (high), Impact level: <10 (low), 10-20 (medium), 21-30 (high), >30 (very high). 6MWD: 6 min walk distance HTP: heated tobacco products</p>												

7. Ongoing studies

Table 8 Ongoing studies registered in clinicaltrials.gov

Review version	Registration number	Status	Title	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Study design
Version 2	NCT04465318 (Stevens 2022)	(see below) <ul style="list-style-type: none"> • New estimated study completion date: March 31, 2023 	(see below)	(see below)	(see below)	(see below)	(see below)	(see below)
Version 1	NCT04465318 (Stevens 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Active, enrolling by invitation • Study start: November 9, 2020 • Estimated study completion date: December 31, 2022 • Country: United States • Estimated enrolment: 120 participants 	“Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD”	<ul style="list-style-type: none"> • Have an ambulatory ICD-10 code for COPD in the last 12 months • CAT* score ≥ 10 and < 30 • Age 21 - 75 years • Current smoker, min. 5 cigarettes/day • Motivated to quit • Availability of a phone with text messaging capabilities 	<ul style="list-style-type: none"> • EC + counselling for 12 weeks 	Nicotine replacement therapy (NRT) + counselling for 12 weeks	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feasibility and acceptability of the intervention <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change in COPD symptoms (CAT) at 12 weeks 	RCT

* CAT = COPD Assessment Tool, Range 0 (low) - 40 (high), Impact level: <10 (low), 10-20 (medium), 21-30 (high), >30 (very high).

8. Studies awaiting assessment

Table 9 Studies awaiting assessment

Review version	Registration number	Status	Title	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Study design
Version 1	ISRCTN59404712 (Begh 2019)	<ul style="list-style-type: none"> Completed, not yet published (awaiting assessment) Study start: November 1, 2016 Estimated study completion date: February 29, 2020 Country: United Kingdom Estimated enrolment: 325 participants 	“Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease”	<ul style="list-style-type: none"> Adults (>= 18 years) with smoking-related chronic diseases or serious mental illnesses (SMI) * Current smokers, min. 8 cigarettes /day <p>Included smokers with COPD: I: 47/164 C: 35/161 (Information from preliminary statistical analysis report, no results for COPD subgroup available so far.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brief advice about EC by general practitioner or practice nurse Provision of EC starter pack + practical support booklet 	Routine smoking cessation advice	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7-day prevalence of abstinence at 2 months after randomisation reduction in cigarette consumption at 2 months after randomisation <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7-day prevalence of abstinence at 8 months after randomisation 6-month prolonged abstinence 	RCT
<p>* smoking-related chronic diseases or serious mental illnesses (SMI): ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, hypertension, diabetes mellitus (type 1 and type 2), stroke, asthma, COPD, chronic kidney disease, depression, schizophrenia, bipolar disorder or other psychoses.</p>								

9. Excluded trials after full-text screening

Table 10 Excluded references after full-text screening (n = 10).

Primary report	Author / Study ID	Title	Reason for exclusion
	Ansari 2019 [7]	TOBACCO HEATING SYSTEM 2.2 IN MILD TO MODERATE COPD SUBJECTS: AN EXPLORATORY ANALYSIS	Ineligible patient population
	Bamidis 2017 [8]	Multimodal e-Health Services for Smoking Cessation and Public Health: The SmokeFreeBrain Project Approach	Ineligible study design
Begh 2019	Begh 2019 [9]	Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: protocol for a randomised controlled trial	Duplicate (identified in Version 1)
Begh 2019	ISRCTN59404712 [10]	GP/nurse promotion of e-cigarettes in supporting reduced smoking and cessation in smokers	Duplicate (identified in Version 1)
(Stevens 2022?)	Bonafont Reyes [11]	Understanding Racial and Ethnic Differences in Switching from Combustible Cigarettes to E-Cigarettes in COPD Patients	Awaiting Assessment
	Hirai 2021 [12]	Characteristics of and reasons for patients with chronic obstructive pulmonary disease to continue smoking, quit smoking, and switch to heated tobacco products	Ineligible Outcomes
	Kang 2022 [13]	A pilot investigation of e-cigarette use and smoking behaviour among patients with chronic airway disease or respiratory symptoms	Ineligible patient population
	Sharman 2018 [14]	Lung Function in Users of a Smoke-Free Electronic Device With HeatSticks (iQOS) Versus Smokers of Conventional Cigarettes: Protocol for a Longitudinal Cohort Observational Study	Ineligible patient population
Stevens 2022	Stevens 2022 [15]	Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD: protocol for an open-label two arm randomized controlled pilot trial	Duplicate (identified in Version 1)
Stevens 2022	NCT04465318 [16]	Electronic Cigarettes as a Harm Reduction Strategy Among Patients With COPD	Duplicate (identified in Version 1)

Table 11 Ongoing study from previous version of review

Review version	Primary report	Author / Study ID	Title	Study Design	Reason for exclusion
Version 1	Stevens 2022 [15]	Stevens 2022	Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD: protocol for an open-label two arm randomized controlled pilot trial	RCT	Protocol/ongoing study
Version 1	Stevens 2022 [16]	NCT04465318	Electronic Cigarettes as a Harm Reduction Strategy Among Patients With COPD	RCT	Protocol/ongoing study

Table 12 Study awaiting assessment from previous version of review

Review version	Primary report	Author / Study ID	Title	Study Design	Reason for exclusion
----------------	----------------	-------------------	-------	--------------	----------------------

Version 1	Begh 2019 [9]	Begh 2019	Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: protocol for a randomised controlled trial	RCT	Study awaiting assessment
Version 1	Begh 2019 [10]	ISRCTN59404712	GP/nurse promotion of e-cigarettes in supporting reduced smoking and cessation in smokers	RCT	Study awaiting assessment

10. Limitations

Table 13 Limitations in the living systematic review process

Limitations	Description
No search in study registries for NRSI	We did not search in study registries for NRSIs.
No meta-analysis	Meta-analysis was not possible due to limited evidence and the methodological diversity of studies.

11. Protocol updates - list of changes

Protocol: Valérie Labonté, Sabine Schueler, Philipp Kapp, Waldemar Siemens, Cordula Braun, Kathrin Grummich, Daniel Kotz, Corinna Schaefer, Monika Nothacker, Joerg Meerpohl. E-cigarettes for smoking cessation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): protocol for a living systematic review (LSR).

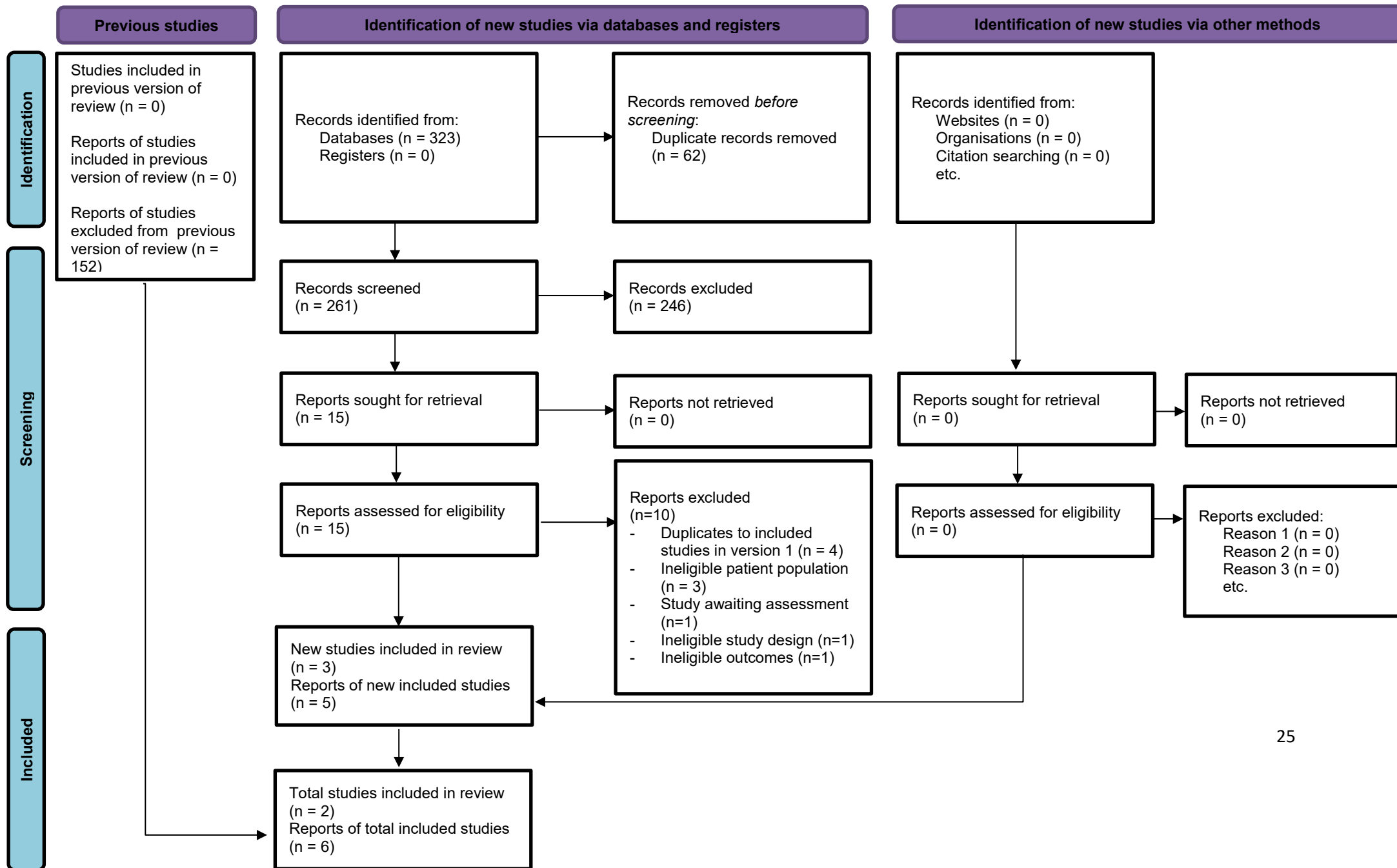
PROSPERO 2022 CRD42022309726 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022309726

Table 14 Protocol updates – list of changes (compared to the original protocol)

Changes first update (July 2022)	
Specific change	Description/Justification
<i>Change of search strategies (July 2022)</i>	Because we could not include studies (RCTs) in the first version of the review we changed our search strategy as follows: <ul style="list-style-type: none">• We removed the “RCT-Filter” (to not to limit our search to RCTs)• We narrowed the search by searching for “smokers with COPD” (and not only for “smokers”)• We did not search in registers, but only in databases
<i>Change of inclusion criteria (July 2022)</i>	<ul style="list-style-type: none">• In the screening process we searched for people with COPD in the abstract and/or title• We also included heated tobacco products as an additional intervention• We included comparative NRSI

12. PRISMA

Figure 1 (Update 1) PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



13. List of abbreviations

Table 15 List of abbreviations

6MWD	6-minute walking distance
AE	adverse events
CAT	COPD assessment tool
CI	confidence interval
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EC	electronic cigarette, e-cigarette
FEV1	Forced Expiratory Pressure in 1 Second
FVC	Forced vital capacity
HrQoL	health-related quality of life
HTP	heated tobacco products
ICD	international statistical classification of diseases and related health problems
LSR	living systematic review
N	number
NRSI	non randomized studies of intervention
OR	Odds Ratio
PRISMA	preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RCT	randomized controlled trial
SAE	serious adverse events
SMI	serious mental illnesses

14. Search strategy

Table 16 Search strategy for MEDLINE

Search Details: Database(s): Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 21, 2022, Date of search: 22. July 2022.

#	Searches	Number of references
1	electronic nicotine delivery systems/	6716
2	Electronic Nicotine Delivery System\$.ti,ab,kf.	1043
3	ENDS.ti,kf.	4299
4	(e-cig\$ or ecig\$ or electr\$ cigar\$ or electronic nicotine).mp.	9824
5	Vaping/	3056
6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping).ti,ab,kf.	4354
7	(heated tobacco or carbon-heated tobacco or heat-not-burn or "heat not burn" or tobacco heating system\$ or tobacco heating device\$ or tobacco heating product\$ or tobacco vapor product\$ or tobacco vapour product\$ or HEETS).mp.	627
8	(iqos or glo or ploom or ifuse or fuse or pulze or teeps or pax or mok or lil or iuoc or htp or thp or ths or chtp).mp.	39600
9	or/1-8	54872
10	Smoking Cessation/	31828
11	"Tobacco Use Cessation"/	1393
12	"Tobacco Use Cessation Devices"/	2355
13	Smoking reduction/	104
14	((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or cessation or giv\$ up or abstain* or abstinen* or quit or quitting or reduce or reduction) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab,kf.	50477
15	or/10-14	59613
16	9 and 15	3666
17	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	64281
18	Lung Diseases, Obstructive/	18266
19	emphysema\$.mp.	38545
20	(chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp.	11881
21	(obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp.	132594
22	COPD.mp.	55246
23	COAD.mp.	839

24	COBD.mp.	21
25	AECB.mp.	229
26	or/17-25	175990
27	16 and 26	73

Table 17 Search strategy for Cochrane Library CENTRAL

Search Details: Cochrane Library CENTRAL (CRSO), Central (Trials) - 1998 to current, Date of search: 23. July 2022.

#	Searches	Number of references
#1	MeSH descriptor: [Electronic Nicotine Delivery Systems] this term only	225
#2	(Electronic Nicotine Delivery System*):ti,ab,kw	322
#3	(ENDS):ti,ab,kw	1795
#4	(e-cig* or ecig* or electr* cigar* or electronic nicotine):ti,ab,kw	1467
#5	MeSH descriptor: [Vaping] this term only	84
#6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping):ti,ab,kw	548
#7	(heated tobacco or carbon-heated tobacco or "heat not burn" or tobacco heating system* or tobacco heating device* or tobacco heating product* or tobacco vapor product* or tobacco vapour product* or HEETS):ti,ab,kw	176
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3456
#9	MeSH descriptor: [Smoking Cessation] this term only	4455
#10	MeSH descriptor: [Smoking Reduction] this term only	31
#11	MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees	128
#12	MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Devices] this term only	624
#13	((quit* or stop* or ceas* or cessation or giv* up or abstain* or abstinen* or quit or quitting or reduce or reduction) AND (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab,kw	20870
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	20870
#15	#8 AND #14	946
#16	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] this term only	5985
#17	(emphysema):ti,ab,kw	1611
#18	(chronic* and bronchiti*):ti,ab,kw	2563
#19	(obstruct* and (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)):ti,ab,kw	27005
#20	(COPD or COAD or COBD or AECB):ti,ab,kw	18046

#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	34386
#22	#15 AND #21	52 (50)*
* export mistake, 2 references could not be exported, only 50 references included in screening and flow-chart		

Table 18 Search strategy for Web of Science

Search Details: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Conference Proceedings Citation Index – Science (CPCI-S), Emerging Sources Citation Index (ESCI), 1945 to present, Date of search: 23. July 2022.

#	Searches	Number of references
19	#7 AND #12 AND #18	200
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	168,286
17	ALL=(COPD OR COAD OR COBD OR AECB)	79,178
16	TS=(obstruct* NEAR/3 (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*))	110,644
15	TS=(chronic* NEAR/3 bronchiti*)	10,134
14	ALL=(emphysema*)	28,783
13	ALL=("Chronic Obstructive Pulmonary Disease")	58,886
10	#8 OR #9	54,140
9	TS=((quit* or stop* or ceas* or cessation or "giv* up" or abstain* or abstinen* or quit or quitting or reduce or reduction) NEAR/5 (smoking or smoke* or tobacco))	54,006
8	ALL=("Smoking Cessation")	30,712
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1,754,063
6	ALL=(iqos OR glo OR ploom OR ifuse OR fuse OR pulze OR teeps OR pax OR mok OR lil OR iuoc OR htp OR thp OR ths OR chtp)	246,707
5	ALL=("heated tobacco" OR "carbon-heated tobacco" OR "heat-not-burn" OR "heat not burn" OR "tobacco heating system*" OR "tobacco heating device*" OR "tobacco heating product*" OR "tobacco vapor product*" OR "tobacco vapour product*" OR "HEETS")	712
4	ALL=(vape OR vapes OR vaporizer OR vapourizer OR vaporiser OR vapouriser OR vaper OR Vapers OR vaping)	5,800
3	TS=(e-cig* OR ecig* OR "electr* cigar*" OR "electronic nicotine")	9,684
2	TI=ENDS OR AB=ENDS Exact search	110,944
1	ALL=("electronic nicotine delivery systems\$")	839

15. References

1. Bowler, R.P., et al., *Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts*. Journal of general internal medicine, 2017. **32**(12): p. 1315-1322.
2. Polosa, R., et al., *COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up*. Therapeutic advances in chronic disease, 2020. **11**: p. 2040622320961617.
3. GA, W., et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. 2011; Available from: https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
4. Polosa, R., et al., *Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up*. Internal and emergency medicine, 2021. **16**(3): p. 687-696.
5. Polosa, R., et al., *Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2018. **13**: p. 2533-2542.
6. Polosa, R., et al., *Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes*. Respiratory research, 2016. **17**(1): p. 166.
7. Ansari, S.M., et al., *TOBACCO HEATING SYSTEM 2.2 IN MILD TO MODERATE COPD SUBJECTS: AN EXPLORATORY ANALYSIS*. Chest, 2019. **156**(4): p. A465-A466.
8. Bamidis, P.D., et al., *Multimodal e-Health Services for Smoking Cessation and Public Health: The SmokeFreeBrain Project Approach*. Studies in health technology and informatics, 2017. **245**: p. 5-9.
9. Begh, R., et al., *Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2019. **20**(1).
10. Isrctn, *GP/nurse promotion of e-cigarettes in supporting reduced smoking and cessation in smokers*. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59404712>, 2017.
11. Bonafont Reyes, B.V., et al., *Understanding Racial and Ethnic Differences in Switching from Combustible Cigarettes to E-Cigarettes in COPD Patients*. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2022. **70**(SUPPL 1): p. S237-.
12. Hirai, K., et al., *Characteristics of and reasons for patients with chronic obstructive pulmonary disease to continue smoking, quit smoking, and switch to heated tobacco products*. Tobacco induced diseases, 2021. **19**: p. 85.
13. Kang, H.S., et al., *A pilot investigation of e-cigarette use and smoking behaviour among patients with chronic airway disease or respiratory symptoms*. Clinical Respiratory Journal, 2022. **16**(1): p. 17-26.
14. Sharman, A., et al., *Lung Function in Users of a Smoke-Free Electronic Device With HeatSticks (iQOS) Versus Smokers of Conventional Cigarettes: Protocol for a Longitudinal Cohort Observational Study*. JMIR research protocols, 2018. **7**(11): p. e10006.
15. Stevens, E.R., et al., *Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD: protocol for an open-label two arm randomized controlled pilot trial*. Addiction science & clinical practice, 2022. **17**(1): p. 2.
16. Nct, *Electronic Cigarettes as a Harm Reduction Strategy Among Patients With COPD*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04465318>, 2020.

16. Appendix

Table: Conflict of interest statements from publications verbatim.

Study	Conflicts of interest statement verbatim	Funding verbatim
<i>Bowler 2017 [1]</i>	The authors declare that they do not have a conflict of interest.	SPIROMICS was supported by contracts from the NIH/NHLBI (H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 3 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 4 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 5 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 6 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 7 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 8 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 9 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 2 0 C), which were supplemented by contributions made through the Foundation for the NIH from AstraZeneca; Bellerophon Therapeutics; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Chiesi Farmaceutici SpA; Forest Research Institute, Inc.; GSK; Grifols Therapeutics, Inc.; Ikaria, Inc.; Nycomed GmbH; Takeda Pharmaceutical Company; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; and Sanofi. COPDGene was supported by award no. R01 HL089897 and award no. R01 HL089856 from the National Heart, Lung, and Blood Institute. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Heart, Lung, and Blood Institute or the National Institutes of Health. The COPDGene® project is also supported by the COPD Foundation through contributions made to an industry advisory board comprising AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Siemens, and Sunovion.
<i>Polosa 2016[6]</i>	The authors declare that they have no competing interests.	This research was supported by university grant no. 21040100 of “Ricerca Scientifica Finanziata dall’Ateneo di Catania”. RP and CMB are full-time employees of the University of Catania, Italy. JBM is full-time employee of the Royal Brompton & Harefield Hospital NHS Trust, UK. UB is full-time employee of the ASP Messina (Ospedale “San Vincenzo” - Taormina, Italy). CR is full-time employee of the Catania Hospital Trust (ARNAS Garibaldi, Italy). AP is full-time employee of the Casa di Cura Musumeci-Gecas, Gravina di Catania, Italy.
<i>Polosa 2018 [5]</i>	In relation to RP’s work in the area of tobacco control and respiratory diseases, he has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for Treatment of Tobacco Dependence, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Boehringer Ingelheim, Duska Therapeutics, Forest Laboratories, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), and	(nr)

	<p>Health Diplomat (consulting company that delivers solutions to global health problems with special emphasis on harm minimization). Lecture fees from a number of European EC industry and trade associations (including FIVAPE in France and FIESEL in Italy) were directly donated to vaper advocacy no-profit organizations on the behalf of RP. RP is also currently a scientific advisor for LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (Italian acronym for Italian Anti-Smoking League) and Head of the European Technical Committee for Standardization on “Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes” (CEN/TC 437; WG4). JBM has received honoraria for speaking and financial support to attend meetings/advisory boards from Wyeth, Chiesi, Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, GSK/Allen & Hanburys, Napp, Almirall, AstraZeneca, Trudell and Novartis. The authors report no other conflicts of interest in this work.</p>	
<p><i>Polosa 2020[2]</i></p>	<p>In relation to his work in the area of tobacco control and respiratory diseases, RP has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for treatment of tobacco dependence, CV Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), Arbi Group Srl. and Health Diplomats. RP has been the Director of the Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction at the University of Catania (CoEHAR), which has received a grant from Foundation for a Smoke Free World to develop and carry out eight research projects. RP is also currently involved in the following pro bono activities: scientific advisor for LIAF (Lega Italiana Anti Fumo – Italian acronym for Italian Anti-Smoking League), the Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives (CASAA) and the International Network of Nicotine Consumers Organizations (INNCO); Chair of the European Technical Committee for standardization on ‘Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes’ (CEN/TC 437; WG4). All other authors have no relevant conflict of interest to declare in relation to this study. The Associate Editor of Therapeutic Advances in Chronic Disease is an author of this paper, therefore, the peer review process was managed by alternative members of the Board and the submitting Editor had no involvement in the decisionmaking process</p>	<p>The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research was supported by university grant no. 21040100 of ‘Ricerca Scientifica Finanziata dall’Ateneo di Catania’. RP is a full-time employee of the University of Catania, Italy. JBM is full-time employee of the Royal Brompton and Harefield Hospital NHS Trust, UK. UP is a full-time employee of the ASP Messina (Ospedale ‘San Vincenzo’ – Taormina, Italy). BB is a full-time employee of the Catania Hospital Trust (ARNAS Garibaldi, Italy). AP is a full-time employee of the Casa di Cura Musumeci-Gecas, Gravina di Catania, Italy. MM is a full-time employee of the University of Piemonte Orientale, Novara, Italy. The Associate Editor of Therapeutic Advances in Chronic Disease is an author of this paper, therefore, the peer review process was managed by alternative members of the Board and the submitting Editor had no involvement in the decision-making process.</p>
<p><i>Polosa 2021[4]</i></p>	<p>RP is a full-time employee of the University of Catania, Italy, and Medical Director of the Institute for Internal Medicine and Clinical Immunology at the same University. In relation to his work in the area of tobacco control and respiratory diseases, RP has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV</p>	<p>Open access funding provided by Università degli Studi di Catania within the CRUI-CARE Agreement. This research was supported by University Grant no. 21040100 of “Ricerca Scientifica Finanziata dall’Ateneo di Catania”.</p>

<p>Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for treatment of tobacco dependence, CV Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), Arbi Group Srl., and Health Diplomats. RP has served on the Medical and Scientific Advisory Board (MSAB) of Cordex Pharma, Inc., CV Therapeutics, Duska Therapeutics Inc, Pfizer, and PharmaCielo. Lecture fees from a number of European EC industry and trade associations (including FIVAPE in France and FIESEL in Italy) were directly donated to vaper advocacy no-profit organizations. RP is also the founder of (1) the Center for Tobacco Prevention and treatment (CPCT) at the University of Catania and (2) the Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction (CoEHAR) at the same University, which has received support from Foundation for a Smoke-Free World to conduct eight independent investigator- initiated research projects on harm reduction. RP is also currently involved in the following pro bono activities: scientific advisor for LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (Italian acronym for Italian Anti- Smoking League), the Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives (CASAA) and the International Network of Nicotine Consumers Organizations (INNCO); Chair of the European Technical Committee for standardization on "Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes" (CEN/TC 437; WG4). JBM has received honoraria for speaking and financial support to attend meetings/advisory boards from Wyeth, Chiesi, Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, GSK/Allen & Hanburys, Napp, Almirall, AstraZeneca, Trudell, Cook Medical, Medela AG and Novartis. He has been an expert witness for a solicitor company acting for BATSA and all proceeds of the work were donated to a number of charities. All other authors have no relevant conflict of interest to declare in relation to this study.</p>	
--	--

DEAL – Data extraction tables and figures

Electronic cigarettes for smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Living Systematic Review – Version: 3 (Update 2)

05.07.2023

Valérie Labonté^{1,2}, Philipp Kapp¹, Gina Bantle¹, Clara Ebner¹, Cordula Braun^{1,2}, Susanne Blödt⁴, Kathrin Grummich¹, Daniel Kotz³, Monika Nothacker⁴, Corinna Schaefer⁵, Sabine Schüler⁵, Waldemar Siemens^{1,2}, Joerg Meerpohl^{1,2}

¹ Institute for Evidence in Medicine, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

² Cochrane Germany, Cochrane Germany Foundation, Freiburg, Germany

³ Institute of General Practice, Addiction Research and Clinical Epidemiology Unit, Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany;
Department of Behavioural Science and Health, University College London, London, United Kingdom

⁴ AWMF Institute for Medical Knowledge Management, Marburg, Germany

⁵ German Agency for Quality in Medicine (AQuMed / AEZQ), Department of Evidence Based Medicine and Guidelines, Berlin, Germany

Table of Contents

1. Summary.....	3
2. Inclusion criteria	4
3. Evidence profile	5
4. Forest Plots and Risk of Bias assessments at outcome level.....	7
5. Outcome measures.....	8
6. Study characteristics of included studies	18
7. Ongoing studies	20
8. Studies awaiting assessment	22
9. Excluded trials after full-text screening.....	24
10. Limitations	24
11. Protocol updates - list of changes	25
12. PRISMA	26
13. List of abbreviations	27
14. Search strategy	28
15. References	32
16. Appendix.....	33

1. Summary

Review question: What is the comparative clinical efficacy and safety of using electronic cigarettes (e-cigarettes, EC) or other comparable devices to help tobacco smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) achieve tobacco smoking abstinence?

Search methods: We searched MEDLINE, Cochrane Library (CENTRAL), and Web of Science in January 2023.

Inclusion criteria: We searched for comparative non-randomized studies of intervention (NRSIs) in which smokers with COPD were compared to EC users or users of a control condition for the purpose of smoking cessation. In a previous version of this review we aimed to include randomized controlled trials (RCTs).

Data collection and analysis: We identified 22 new records in our update search. We screened 22 records and assessed 9 references for eligibility. We included 0 new references (NRSI) in this version of the review. We did not include any RCTs in the previous versions of this review (2 RCTs are still awaiting assessment).

Results: We could not include any new evidence in this update of the review.

In our previous update we included 3 NRSIs representing a total of 3,612 patients. Two studies included only COPD patients, one study included about 40 % COPD patients. Two studies compared EC to no EC, one study compared heated tobacco products (HTP) to no HTP. We rated all three studies as of poor quality concerning the risk of bias assessment (Newcastle-Ottawa-Scale). Meta-analysis was not possible due to limited evidence and the methodological diversity of studies. There was very low certainty evidence over all outcomes in the 2 studies comparing EC to no EC. The two studies comparing EC to no EC showed effects of the opposite direction in almost every outcome (tobacco abstinence, tobacco reduction, worsening of COPD). We did not assess the certainty of the evidence of the study comparing HTP to no HTP.

Conclusion: We could not identify new evidence in this update of the review. From the last update we know that there is very low certainty evidence regarding all outcomes (e.g. abstinence, reduction or worsening of COPD) with opposite effect measures in the 2 studies comparing EC versus no EC. Still, more studies are needed to estimate the effects.

2. Inclusion criteria

Table 1 Inclusion criteria

Review version	Patient	Intervention	Comparison	Outcome	Study design
Version 3 (Update)	See Version 2.	See Version 2.	See Version 2.	See Version 2.	See Version 2.
Version 2 (Update)	See Version 1.	See Version 1. Additionally: Heated tobacco products (HTP) and any type of substitute for tobacco smoking that is consumed with a device.	See Version 1. Additionally: HTP as described for the intervention.	See Version 1. <ul style="list-style-type: none"> Any outcome 	Comparative non-randomized studies of intervention (NRSI)
Version 1	Current tobacco smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of any severity, any age or sex, motivated or unmotivated to quit.	Any type of EC (electronic cigarettes with or without nicotine) to promote smoking cessation or substitution of tobacco use.	<ul style="list-style-type: none"> EC vs. standard smoking cessation EC vs. no intervention EC plus standard smoking cessation vs. standard smoking cessation Nicotine EC vs. non-nicotine EC 	<p>Main outcomes (at longest follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tobacco abstinence Adverse events (AE), serious adverse events (SAE) <p>Additional outcomes (at longest follow-up)</p> <ul style="list-style-type: none"> Use of EC Quantity and/or frequency of use of EC COPD severity Acute exacerbations of COPD defined as an acute worsening of respiratory symptoms that result in additional therapy Cardiopulmonary outcomes such as lung function, blood pressure, heart rate or blood oxygen saturation Emergency department visits/hospitalizations Mortality (all cause or COPD-related) Health-related Quality of Life (HrQoL) <p>Studies have to report tobacco abstinence as an outcome of interest to be eligible for inclusion.</p>	Randomized controlled trials (RCTs)

3. Evidence profile

Table 2 Evidence profile for the comparison EC vs. any smoking cessation treatment (studies included in previous version of this review, n=2)

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
		EC	No EC	
Tobacco abstinence	Based on data from 3574 participants in 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study [1], the odds for the group “ever EC users” of having quit conventional cigarettes at their follow-up visit were 0.7 times lower (95% CI 0.5–0.9; p=0.02). In the other study [2] 45 % of EC users (n=9/20) had quit smoking.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness
Smoking Reduction	Based on data from 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study group [1] “ever EC users” smoked an average of 2 additional conventional cigarettes per day (no comparison). In the other study [2] EC users versus controls reduced their daily consumption by 20.7 versus 1.9 cigarettes per day.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency
Resuming conventional cigarette use	Based on data from 1890 participants in 1 study [1] Follow up 60 months	“Ever EC users” were 16.8 (95% CI 9.1–30.9; p < 0.001) times as likely to have resumed conventional cigarette smoking [1].		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness
GOLD stage	Based on data from 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study [1] “ever EC users” were more likely to have worsening of GOLD stage than “never EC users” (no longer significant after adjusting). In the other study [2] a number of EC users down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 3 and 2, respectively; minimal changes in the control group.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency
Exacerbations	Based on data from 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study [1] “ever EC users” were 1.58 (95 % CI 1.10-2.27; p=0.01) times as likely to have acute exacerbations compared to “never EC users”. In the other study [2] EC users had a marked reduction in exacerbations versus no significant changes in controls.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness
Chronic bronchitis	Based on data from 1 study [1] Follow up 60 months	“Ever using EC” was associated with 8 ± 2% increased prevalence of chronic bronchitis, even after adjusting [1].		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness
COPD Assessment Test (CAT) scores	Based on data from 39 participants in 1 study [2] Follow up 60 months	CAT scores improved by 4 points in EC users, no significant or clinically relevant improvements in the control group [2].		Very low Due to serious risk of bias

Lung function (FEV1)	Based on data from 2 studies [1, 2] Follow up 60 months	In one study [1] “ever EC users” were more likely to have a more rapid decline in lung function (FEV1) than “never EC users” (43 mL/year vs. 34 mL/year; $p = 0.003$, no longer significant after adjusting). In the other study [2] EC users had substantial improvements compared to baseline in post-bronchodilator FEV1 (mean difference + 170 mL) versus controls (mean difference - 130 mL).	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness
6 Minute walking distance (6MWD)	Based on data from 1 study [2] Follow up 60 months	In one study EC users significantly improved by a median of 66.5m ($p=0.005$) from baseline versus an increase of 20 m ($p=0.722$) in the control group [2].	Very low Due to serious risk of bias
¹ Downgraded one level due to serious risk of bias (Due to COIs and funding) ² Downgraded one level due to serious inconsistency (The direction of the effect is not consistent between the included studies) ³ Downgraded one level due to serious indirectness (Differences between the population of interest and those studied)			

4. Risk of Bias assessments

Table 3 Risk of Bias assessed for outcome abstinence with Newcastle-Ottawa-Scale [3]

Study, year	Selection	Comparability	Outcome	Overall
Bowler 2017 [1]	★★	★	★	Poor quality
Polosa 2020 [2]	★★★	-	★	Poor quality
Polosa 2021 [4]	★★★★	★	★	Poor quality

Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain

5. Outcome measures

Table 4 Tobacco abstinence and smoking behaviour

Study, Author	Subpopulation	Outcome and follow-up	Effect measure	Intervention		Control	
				Event or effect	Total N	Event or effect	Total N
<i>Bowler 2017</i> [1]	Ever using EC (currently and formerly?) vs. never using EC	Abstinence, 60 months	OR: 0.7 (CI: 0.5–0.9; p = 0.02) After adjusting for nicotine dependence (Fagerström score): OR _{adj} : 0.8 (CI: 0.57–1.02; p = 0.06)	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users)	Abstinence, 60 months	45 % Note: “Datasets from four patients (16.7%) were excluded in the EC user group due to relapse to cigarette smoking or quitting vaping. In the COPD smokers group, dataset from five patients were excluded [...] because two quit smoking (8.3%), [...]”	9	20	(nr)	(nr)
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual user)	Abstinence, 36 months	58 %	11	19	(nr)	(nr)
<i>Bowler 2017</i> [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Cigarettes per day, 60 months	Mean difference: + 2 (p < 0.001); (not significant after adjusting) “[...] ever using e-cigarettes during a 5-year longitudinal follow-up period was associated with smoking an average of two additional conventional cigarettes per day at 5-year follow-up compared to baseline (p < 0.001); however, this difference was no longer significant after adjusting for age, race, gender, and	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)

			number of cigarettes smoked at baseline.”				
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs controls	Cigarettes per day, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: -20.7; Controls: -1.9. (p < 0.001)	Mean (SD): Baseline: 22.1 (±4.7) Follow-up: 1.4 (±1.6) (p < 0.001)	20	Mean (SD): Baseline: 20.2 (±2.9) Follow-up: 18.3 (±3.4) (p = 0.091)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC dual users	Cigarettes per day, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): -20.7	Mean (SD): Baseline: 23.7 (±5.4) Follow-up: 3.0 (±0.5) (p < 0.001)	9	(nr)	(nr)
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	Cigarettes per day, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: -19.3; Controls: -1.0 (p < 0.001)	Mean (SD): Baseline: 20.5 (± 3.4) Follow-up: 1.2 (± 1.8) (p < 0.001)	19	Mean (SD): Baseline: 20.6 (± 3.7) Follow-up: 19.6 (± 4) (p =0.650)	19
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP dual users	Cigarettes per day, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): -17.3	Mean (SD): Baseline: 21 (± 4.6) Follow-up: 3.7 (± 1) p < 0.001	6	(nr)	(nr)
<i>Bowler 2017</i> [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Resuming conventional cigarette use, 60 months	OR: 16.8 (CI: 9.1–30.9; p < 0.001)	20	53	64	1837

Table 5 Severity of COPD

Study, Author	Population	Outcome and follow-up	Effect measure	Intervention: EC		Control: no EC	
			Effect measure + 95% CI or alternatively p value	Event or effect	Total N	Event	Total N
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	GOLD stage, 60 months	<p>“Subjects who ever used e-cigarettes were more likely to have progression of lung disease (defined by worsening of GOLD stage) after 5 years (Fig. 4; $p < 0.001$) [...] than never users.”</p> <p>“Worsening GOLD stage was no longer significant after adjusting for age, race, gender, and current use of conventional cigarettes.”</p>	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
Polosa 2020 [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	GOLD stage, 60 months	<p>“A number of patients in the EC group down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 3 and 2, respectively.”</p> <p>“Minimal changes in COPD GOLD stages were observed in the control group.”</p>	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
Polosa 2021 [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	Change in GOLD stage, 36 months	<p>“By the end of the study, three COPD patients in the HTP user group down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 2 and 1; in contrast, COPD GOLD stage classification was relatively stable in patients belonging to the control group throughout the whole duration of the study.”</p>	<p>Baseline -> Follow-up</p> <p>Stage 1: 2 (10.5%) -> 2 (10.5%)</p> <p>Stage 2: 4 (21.0%) -> 7 (36.8%)</p> <p>Stage 3: 9 (47.4%) -> 7 (36.8%)</p> <p>Stage 4: 4 (21.0%) -> 3 (15.8%)</p>	19	<p>Baseline -> Follow-up</p> <p>Stage 1: 1 (5.3%) -> 0 (0.0%)</p> <p>Stage 2: 4 (21.0%) -> 6 (31.6%)</p> <p>Stage 3: 9 (47.4%) -> 8 (42.1%)</p> <p>Stage 4: 5 (26.3%) -> 5 (26.3%)</p>	19
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Acute exacerbations, 60 months	<p>“A history of ever using e-cigarettes was significantly predictive of COPD exacerbations ($p = 0.01$), even after adjusting for baseline history of exacerbations, age, gender, current</p>	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)

			tobacco smoking, FEV1, GERD, and SGRQ.” Odds ratio (recalculated from regression model): OR: 1.58 (CI: 1.10 – 2.27, p = 0.01)				
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	Exacerbations per year, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: -1.2; Controls: -0.3. (p = 0.046)	Mean (SD): Baseline: 2.3 (±0.9) Follow-up: 1.1 (±1.0) (p < 0.001)	20	Mean (SD): Baseline: 2 (±1.1) Follow-up: 1.7 (±1.1) (p < 0.331)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	Exacerbations per year, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: -1.2; Controls: -1.	Single users: Mean (SD): Baseline: 1.9 (±0.9) Follow-up: 0.7 (±0.9) (p = 0.008)	11	Dual users: Mean (SD): Baseline: 2.6 (±0.8) Follow-up: 1.6 (±1.0) (p = 0.021)	9
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	Exacerbations per year, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: -0.8; Controls: -0.1. (p = 0.024)	Mean (SD): Baseline: 2.1 (± 0.9) Follow-up: 1.3 (± 0.8) (p = 0.004)	19	Mean (SD): Baseline: 2.2 (± 1.1) Follow-up: 2.1 (± 0.9) (p = 0.728)	19
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP single users vs. dual users	Exacerbations per year, 36 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -0.8; Dual users: -0.9.	Single users: Mean (SD): Baseline:	13	Dual users: Mean (SD): Baseline:	6

				2.1 (± 1) Follow-up: 1.3 (± 1) ($p = 0.035$)		2.1 (± 0.6) Follow-up: 1.2 (± 0.4) ($p = 0.021$)	
<i>Bowler 2017</i> [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	Prevalence of chronic bronchitis, 60 months	+ 8 % (± 2 %; $p < 0.001$ after adj.) "Ever using e-cigarettes was associated with $8 \pm 2\%$ increased prevalence of chronic bronchitis, even after adjusting for current tobacco smoking, age, race, gender, and pack-years ($p < 0.001$)."	(nr)	(nr)	(nr)	(nr)
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	CAT scores, 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: - 4; Controls: 0. ($p = 0.158$)	Median (IQR): Baseline: 21.0 (17 - 25.3) Follow-up: 17 (14.8 - 20.8) ($p = 0.020$)	20	Median (IQR): Baseline: 20 (17 -24.5) Follow-up: 20 (17.5 - 23.5) ($p = 0.962$)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	CAT scores, 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -2 Dual users: -5	Single users: Median (IQR): Baseline: 18 (17, 22) Follow-up: 16 (14.5, 18.5) ($p = 0.065$)	11	Dual users: Median (IQR): Baseline: 25 (19.5, 26.5) Follow-up: 20 (15, 24) ($p = 0.176$)	9
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	CAT scores, 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: -5 Controls: +1 ($p = 0.008$)	Median (IQR): Baseline: 20 (17, 24.5) Follow-up: 15 (13, 21)	19	Median (IQR): Baseline: 19 (17.5, 24) Follow-up: 20 (18, 23) ($p = 0.709$)	19

				(p = 0.006)			
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP single users vs. dual users	CAT scores, 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -3 Dual users: -4	Single users: Median (IQR): Baseline: 18 (17, 23) Follow-up: 15 (14, 20) (p = 0.036)	13	Dual users: Median (IQR): Baseline: 23 (18.3, 26) Follow-up: 19 (13.5, 23.8) (p = 0.027)	6

Table 6 Cardiopulmonary outcomes

Study, Author	Population	Outcome and follow-up	Effect measure	Intervention: EC		Control: no EC	
			Effect measure + 95% CI or alternatively p value	Event or effect	Total N	Event	Total N
Bowler 2017 [1]	Ever using EC (currently and formerly) vs. never using EC	FEV1 (mL), 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): 9 mL/year (p = 0.003, ns after adj)	-43 mL/year	(nr)	-34 mL/year	(nr)
Polosa 2020 [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FEV1 (L), 60 months	Median difference (recalculated): EC users: +0.17 Controls: -0.13 (p = 0.004)	Median (IQR): Baseline: 1.25 (0.98, 1.78) Follow-up: 1.42 (1.22, 1.95) (p = 0.001)	20	Median (IQR): Baseline: 1.46 (1.19, 1.67) Follow-up: 1.33 (1.13, 1.53) (p = 0.387)	19
Polosa 2020 [2]	EC single users vs. dual users	post-BD FEV1 (L), 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +0.18 Dual users: +0.06	Single users: Median (IQR): Baseline: 1.32 (1.05, 1.76) Follow-up: 1.5 (1.32, 1.93) (p = 0.003)	9	Dual users: Median (IQR): Baseline: 1.23 (0.94, 1.6) Follow-up: 1.29 (1.0, 1.9) (p = 0.055)	11
Polosa 2021 [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FEV1 (L), 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: +0.03 Controls: +0.01 (p = 0.469)	Median (IQR): Baseline: 1.27 (0.98, 1.78) Follow-up: 1.30 (1.02, 1.79) (p = 0.257)	19	Median (IQR): Baseline: 1.46 (1.19, 1.68) Follow-up: 1.47 (1.18, 1.62) (p = 0.643)	19
Polosa 2021 [4]	EC single users vs. dual users	post-BD FEV1 (L), 36 months	Median differences from baseline to follow-up (recalculated):	Single users: Median (IQR):	13	Dual users: Median (IQR):	6

			Single users: -0.08 Dual users: +0.26	Baseline: 1.38 (1.03, 1.71) Follow-up: 1.3 (1.1, 1.65) (p = 0.401)		Baseline: 1.27 (0.97, 1.88) Follow-up: 1.53 (0.99, 1.97) (p = 0.686)	
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FVC (L), 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: +0.21 Controls: +0.03 (p = 0.016)	Median (IQR): Baseline: 2.49 (2.08, 2.65) Follow-up: 2.70 (2.17, 3.03) (p = 0.002)	20	Median (IQR): Baseline: 2.31 (2.10, 2.54) Follow-up: 2.34 (2.20, 2.58) (p = 0.840)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	post-BD FVC (L), 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +0.13 Dual users: +0.16	Single users: Median (IQR): Baseline: 2.57 (2.27, 2.65) Follow-up: 2.7 (2.11, 2.93) (p = 0.003)	9	Dual users: Median (IQR): Baseline: 2.34 (2.04, 2.86) Follow-up: 2.50 (2.3, 3.1) (p = 0.075)	11
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	post-BD FVC (L), 36 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: +0.04 Controls: -0.06 (p = 0.385)	Median (IQR): Baseline: 2.59 (2.07, 2.7) Follow-up: 2.55 (2.03, 2.93) (p = 0.376)	19	Median (IQR): Baseline: 2.36 (2.1, 2.61) Follow-up: 2.3 (2.08, 2.57) (p = 0.149)	20
<i>Polosa 2021</i> [4]	EC single users vs. dual users	post-BD FVC (L), 36 months	Median differences from baseline to follow-up (recalculated): Single users: -0.1	Single users: Median (IQR):	13	Dual users: Median (IQR):	6

			Dual users: +0.37	Baseline: 2.6 (2.19, 2.67) Follow-up: 2.5 (1.8, 2.78) (p = 0.727)		Baseline: 2.47 (2.03, 3.05) Follow-up: 2.84 (2.35, 3.12) (p = 1.000)	
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	%FEV1/FVC, 60 months	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): EC users: +2.4 Controls: -3 (p = 0.038)	Mean (SD): Baseline: 55.8 (± 10.8) Follow-up: 58.2 (± 9.2) (p = 0.054)	20	Mean (SD): Baseline: 60.9 (± 6.8) Follow-up: 57.9 (± 9.1) (p = 0.074)	19
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC single users vs. dual users	%FEV/FVC, 60 months	Median difference from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +3.8 Dual users: -0.2	Single users: Median (IQR): Baseline: 58.2 (±12.4) Follow-up: 62.0 (±8.7) (p = 0.063)	11	Dual users: Median (IQR): Baseline: 53.8 (±9.5) Follow-up: 53.6 (±7.9) (p = 0.461)	9
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	%FEV1/FVC	Mean difference from baseline to follow-up (recalculated): HTP users: +0.1 Controls: +0.3 (p = 0.239)	Mean (SD): Baseline: 57.2 (±10.1) Follow-up: 57.3 (±10.3) (p = 0.984)	19	Mean (SD): Baseline: 60.5 (±6.8) Follow-up: 60.8 (±8.7) (p = 0.594)	19
<i>Polosa 2021</i> [4]	EC single users vs. dual users	%FEV/FVC	Mean differences from baseline to follow-up (recalculated): Single users: +0.9 Dual users: -2.4	Single users: Mean (SD): Baseline: 58.1 (±11)	13	Dual users: Mean (SD): Baseline: 56.1 (±9.1)	6

				Follow-up: 59 (± 10) (p = 0.881)		Follow-up: 53.7 (± 10.8) (p = 0.873)	
<i>Polosa 2020</i> [2]	EC users (single users and dual users) vs. controls	6MWD (m), 60 months	Median differences from baseline to follow-up: EC users: +66.5 Controls: +20 (p = 0.012)	Median (IQR): Baseline: 278 (186, 313) Follow-up: 344.5 (239, 394.8) (p = 0.005)	10	Median (IQR): Baseline: 285 (219.3, 361.8) Follow-up: 305 (243, 342.5) (p = 0.722)	11
<i>Polosa 2021</i> [4]	HTP users (single users and dual users) vs. controls	6MWD (m), 36 months	Median differences from baseline to follow-up: HTP users: + 69 Controls: + 20 m (p = 0.001)	Median (IQR): Baseline: 281 (185, 344) Follow-up: 350 (249, 396) (p = 0.005)	11	Median (IQR): Baseline: 250 (202.5, 361.8) Follow-up: 270 (216, 362) (p = 0.155)	11

6. Study characteristics of included studies

Table 7 Study characteristics (n = 3) (studies included in previous version of review)

Study	Study design	Definition of patient population		Treatment groups	Number patients included	COPD	Conventional cigarette smoking status	Age in years / Mean (SD)	Sex (% female)	Follow-up	Conflicts of interest (see appendix for verbatim COI statements)	Funding (see appendix for verbatim statements on funding)	Outcomes
<i>Bowler 2017 [1] (*)</i>	Comparative prospective cohort	Aged 45–80 years, self-reported non-Hispanic white or African-American, history of at least 10 pack-years of conventional cigarette smoking or no conventional cigarette smoking	I	Current E-cigarette	127 (**)	44 % (GOLD 1/2: 31%; GOLD 3/4: 13%)	Never: 0 %; Current: 92 %	57 ± 7 years	59 %	60 months	No	See appendix.	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence • Severity of COPD (Change in GOLD stage) • Acute exacerbations of COPD • Cardiopulmonary outcomes (lung function) • Adverse events • Resuming conventional cigarette use
			C	Former E-Cigarette	291	40 % (GOLD 1/2: 30%; GOLD 3/4: 10%)	Never: 0 %; Current: 86 %	55 ± 7 years	57 %				
			C	Never E-Cigarette	3117	40 % (GOLD 1/2: 27%; GOLD 3/4: 13%)	Never: 2 %; Current: 41 %	61 ± 9 years	49 %				
<i>Polosa 2020[2], Polosa 2018 [5], Polosa 2016[6]</i>	comparative prospective analysis of	COPD patients, regular daily EC use as part of their choice in embracing a new tobacco-smoke-free lifestyle.	I	E-Cigarette	20	100 % (GOLD 1: 2, GOLD 2: 6, GOLD 3: 9,	Current: 100 %	66.9 ± 5.8 years	15 %	60 months ([2]), 48 months ([5]), 24/12 months ([6])	No (Polosa 2016) / Yes (Polosa 2020 and 2018)	R.P. served as a consultant for the cigarette industry and received grants from the cigarette industry.	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence • Use of EC or control (single use/ dual use)

	medical records	Datasets from age- and sexmatched COPD patients who regularly smoked conventional cigarettes and who were not keen to stop smoking.	C	No E-Cigarette	19	GOLD 4: 3) 100 % (GOLD 1: 2, GOLD 2: 5, GOLD 3: 8, GOLD 4: 4)	Current: 100 %	65 ± 5.7 years	16 %				<ul style="list-style-type: none"> • Severity of COPD (Change in GOLD stage) • Acute exacerbations of COPD • Cardiopulmonary outcomes (lung function) • Quality of Life (CAT, 6MWD)
<i>Polosa 2021[4]</i>	comparative prospective analysis of medical records	comparative prospective analysis of medical records	I	HTP	19	100 % (GOLD 1: 2, GOLD 2: 4, GOLD 3: 9, GOLD 4: 4)	Current: 100 %	65.3 (± 6.5) years	26 %	36 months	Yes	R.P. served as a consultant for the cigarette industry and received grants from the cigarette industry.	<ul style="list-style-type: none"> • Abstinence • Use of EC or control (single use/ dual use) • Severity of COPD (Change in GOLD stage) • Acute exacerbations of COPD • Cardiopulmonary outcomes (lung function) • Quality of Life (CAT, 6MWD)
			C	No HTP	19	100 % (GOLD 1: 1, GOLD 2: 4, GOLD 3: 9, GOLD 4: 5)	Current: 100 %	64.9 (± 5.9)	19 %				
<p>(*) Bowler 2017 reports on 2 cohorts in one publication. Cohort 1 (COPDGene) has a follow up of 60 months, Cohort 2 (SPIROMICS) is a cross sectional study and not reported here.</p> <p>(**) total number of included participants unclear, contradictory information in the publication: numbers presented here according to sum of participants in table 1 (baseline characteristics) n=3535 (heading in table 1 lists n=3435 participants, results section lists 3536 participants).</p> <p>GOLD: global initiative for chronic obstructive lung disease, stages: GOLD 1 (mild), GOLD 2 (moderate), GOLD 3 (severe), GOLD 4 (very severe).</p> <p>CAT: COPD Assessment Tool, Range 0 (low) - 40 (high), Impact level: <10 (low), 10-20 (medium), 21-30 (high), >30 (very high).</p> <p>6MWD: 6 min walk distance</p> <p>HTP: heated tobacco products</p>													

7. Ongoing studies

Table 8 Ongoing studies registered in clinicaltrials.gov

Identified in review version	Registration number	Status	Title	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Study design
Version 3 (Update 2)	NCT05510154	<ul style="list-style-type: none"> Recruiting Study start: March 1, 2022 Estimated Study Completion date: June 1, 2023 	“COPD E-cigarette Topography Training”	<ul style="list-style-type: none"> Smokers Diagnosed with COPD ≥21 years old Smoke on >25 of the last 30 days for the past 3 months Willing to switch from cigarettes to the study e-cigarette for the duration of the study Have tried but failed to quit smoking in the last year <p>For dual users:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnosed with COPD ≥21 years old smoke on ≥15 days of the last 30 days for the past 3 months willing to switch from cigarettes and their own e-cigarette to the study e-cigarette for the duration of the study 	<p>Behavioral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Single Training (A single, in-depth training session on switching to EC) Training to Competency (Multiple, in-depth training sessions on switching to EC) 	<p>Behavioral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Brief advice (A single, brief advice session on switching to EC) 	<p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> Changes in puff duration in seconds from pre- to post-EC training at 12 weeks <p>Secondary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> Complete switch to EC at 12 weeks 	RCT

				<ul style="list-style-type: none"> • use an e-cigarette on >15 days of the last 30 days for the past 3 months • Have tried but failed to quit smoking in the last year 				
Version 1	NCT04465318; Stevens 2022 [7]; Stevens 2022 [8]	<ul style="list-style-type: none"> • Active, enrolling by invitation • Study start: November 9, 2020 • Estimated study completion date: December 31, 2022 • Country: United States • Estimated enrolment: 120 participants • New estimated study completion date: March 31, 2023 	“Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD”	<ul style="list-style-type: none"> • Have an ambulatory ICD-10 code for COPD in the last 12 months • CAT* score ≥ 10 and < 30 • Age 21 - 75 years • Current smoker, min. 5 cigarettes/day • Motivated to quit • Availability of a phone with text messaging capabilities 	<ul style="list-style-type: none"> • EC + counselling for 12 weeks 	Nicotine replacement therapy (NRT) + counselling for 12 weeks	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feasibility and acceptability of the intervention <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change in COPD symptoms (CAT*) at 12 weeks 	RCT

* CAT = COPD Assessment Tool, Range 0 (low) - 40 (high), Impact level: <10 (low), 10-20 (medium), 21-30 (high), >30 (very high).

8. Studies awaiting assessment

Table 9 Studies awaiting assessment

Identified in review version	Registration number	Status	Title	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Study design
Version 2 (Update 1)	Bonafont Reyes 2022 [9]	<ul style="list-style-type: none"> • 	“Understanding Racial and Ethnic Differences in Switching from Combustible Cigarettes to E-Cigarettes in COPD Patients”	<ul style="list-style-type: none"> • patients with COPD • aged 21 to 75 years • listed as current smokers in the NYU Langone Health electronic health record by phone, mail, and MyChart. Smokers who had moderate COPD (based on the COPD Assessment Test score (CAT)), who • smoked ≥5 CC a day at least 4 days a week and were interested in • quitting were eligible. 	EC	nicotine replacement therapy (NRT)	(self report) <ul style="list-style-type: none"> • COPD symptoms • CC use • NRT/EC use • Nicotine withdrawal symptoms 	RCT / Mixed methods
Version 1	ISRCTN59404712; Begh 2019 [10]; Begh 2019 [11]	<ul style="list-style-type: none"> • Completed, not yet published (awaiting assessment) • Results not yet available and study completed for more than 2 years • Statistical analysis report (SAP) available 	“Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with	<ul style="list-style-type: none"> • Adults (>= 18 years) with smoking-related chronic diseases or serious mental illnesses (SMI) * • Current smokers, min. 8 cigarettes /day Included smokers with COPD: I: 47/164 C: 35/161	<ul style="list-style-type: none"> • Brief advice about EC by general practitioner or practice nurse • Provision of EC starter pack + practical support booklet 	Routine smoking cessation advice	Primary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> • 7-day prevalence of abstinence at 2 months after randomisation • reduction in cigarette consumption at 2 months after randomisation Secondary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> • 7-day prevalence of abstinence at 8 	RCT

		<ul style="list-style-type: none"> • Study start: November 1, 2016 • Estimated study completion date: February 29, 2020 • Country: United Kingdom • Estimated enrolment: 325 participants 	smoking-related chronic disease"	(Information from preliminary statistical analysis report, no results for COPD subgroup available so far.)			months after randomisation <ul style="list-style-type: none"> • 6-month prolonged abstinence 	
--	--	---	----------------------------------	--	--	--	---	--

* smoking-related chronic diseases or serious mental illnesses (SMI): ischaemic heart disease, peripheral vascular disease, hypertension, diabetes mellitus (type 1 and type 2), stroke, asthma, **COPD**, chronic kidney disease, depression, schizophrenia, bipolar disorder or other psychoses.

9. Excluded trials after full-text screening

Table 10 Excluded references after full-text screening (n = 9)

Primary report	Author / Study ID	Title	Reason for exclusion
	Arshad 2022 [12]	Health effects of electronic cigarettes: A review E-cigarettes can be an effective smoking cessation tool for some smokers of combustible cigarettes but may be associated with potential cardiovascular and respiratory morbidity	Ineligible study design
	Feng 2022 [13]	Developments in smoking cessation interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the past 5 years: a scoping review	Ineligible study design
	Mayer 2022 [14]	A Longitudinal Analysis of Respiratory Illness and Tobacco Use Transitions	Ineligible intervention
	Morjaria 2023 [15]	Health impact of e-cigarettes and heated tobacco products in chronic obstructive pulmonary disease: Current and emerging evidence	Ineligible study design
	NCT05510154 [16]	COPD E-cigarette Topography Training	Protocol/ongoing study
	NCT05639790 [17]	The Effectiveness of Using E-Cigarettes for Smoking Cessation and Decreasing Risk of Diseases Among Heavy Smokers	Ineligible patient population
	Pashutina 2022 [18]	Attempts to quit smoking, use of smoking cessation methods, and associated characteristics among COPD patients	Ineligible study design
	Paulin 2022 [19]	Association of tobacco product use with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) prevalence and incidence in Waves 1 through 5 (2013-2019) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study	Ineligible intervention
	Travis 2022 [20]	Health Effects of Electronic Cigarettes: An Umbrella Review and Methodological Considerations	Ineligible study design

10. Limitations

Table 11 Limitations in the living systematic review process

Limitations	Description
No search in study registries for NRSI	We did not search in study registries for NRSIs.
No meta-analysis	Meta-analysis was not possible due to limited evidence and the methodological diversity of studies.

11. Protocol updates - list of changes

Protocol: Valérie Labonté, Sabine Schueler, Philipp Kapp, Waldemar Siemens, Cordula Braun, Kathrin Grummich, Daniel Kotz, Corinna Schaefer, Monika Nothacker, Joerg Meerpohl. E-cigarettes for smoking cessation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): protocol for a living systematic review (LSR).

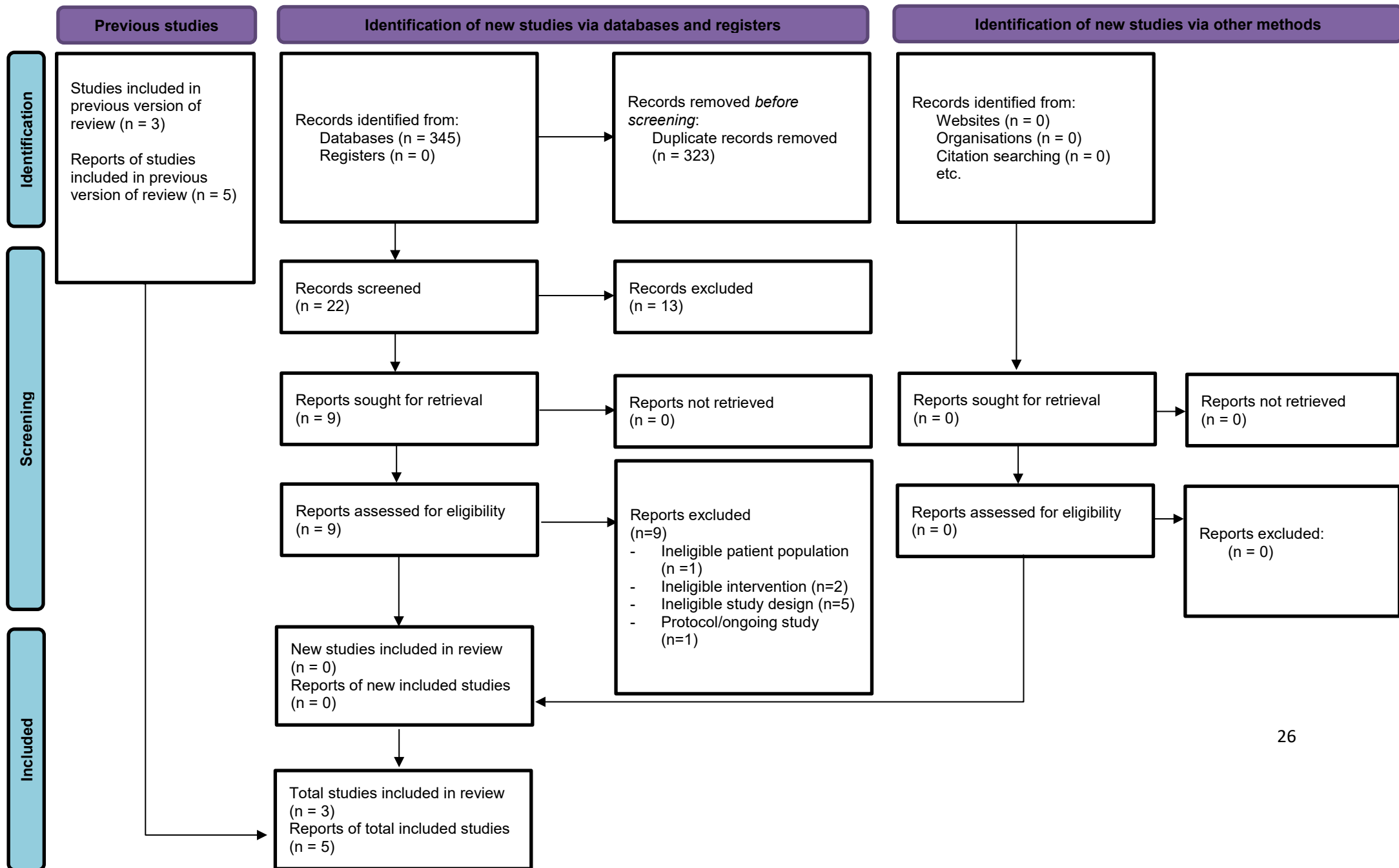
PROSPERO 2022 CRD42022309726 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022309726

Table 12 Protocol updates – list of changes (compared to the original protocol)

Specific change	Description/Justification
Changes second update (January 2023)	
<i>No changes made</i>	
Changes first update (July 2022)	
<i>Change of search strategies (July 2022)</i>	<p>Because we could not include studies (RCTs) in the first version of the review we changed our search strategy as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We removed the “RCT-Filter” (to not to limit our search to RCTs) • We narrowed the search by searching for “smokers with COPD” (and not only for “smokers”) • We did not search in registers, but only in databases
<i>Change of inclusion criteria (July 2022)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • In the screening process we searched for people with COPD in the abstract and/or title • We also included heated tobacco products as an additional intervention • We included comparative NRSI

12. PRISMA

Figure 1 (Update 2) PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



13. List of abbreviations

Table 13 List of abbreviations

6MWD	6-minute walking distance
AE	Adverse events
CAT	COPD assessment tool
CC	Combustible cigarettes
CI	Confidence interval
COI	Conflicts of interest
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
EC	Electronic cigarette, e-cigarette
FEV1	Forced Expiratory Pressure in 1 Second
FVC	Forced vital capacity
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HrQoL	Health-related quality of life
HTP	Heated tobacco products
ICD	International statistical classification of diseases and related health problems
LSR	Living systematic review
m	Metre
Mean (SD)	Mean (standard deviation)
mL	Milliliter
N	Number
NCT (number)	National Clinical Trial (number)
nr	Not reported
NRSI	Non randomized studies of intervention
NRT	Nicotine replacement therapy
OR	Odds Ratio
OR _{adj}	Adjusted Odds Ratio
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse events
SMI	Serious mental illnesses

14. Search strategy

Table 14 Search strategy for MEDLINE

Search Details: Database(s): Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 17, 2023, Date of search: 18. January 2023.

#	Searches	Number of references
1	electronic nicotine delivery systems/	7199
2	Electronic Nicotine Delivery System\$.ti,ab,kf.	1143
3	ENDS.ti,kf.	4415
4	(e-cig\$ or ecig\$ or electr\$ cigar\$ or electronic nicotine).mp.	10483
5	Vaping/	3271
6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping).ti,ab,kf.	4661
7	(heated tobacco or carbon-heated tobacco or heat-not-burn or "heat not burn" or tobacco heating system\$ or tobacco heating device\$ or tobacco heating product\$ or tobacco vapor product\$ or tobacco vapour product\$ or HEETS).mp.	702
8	(iqos or glo or ploom or ifuse or fuse or pulze or teeps or pax or mok or lil or iuoc or htp or thp or ths or chtp).mp.	40730
9	or/1-8	56779
10	Smoking Cessation/	32265
11	"Tobacco Use Cessation"/	1427
12	"Tobacco Use Cessation Devices"/	2448
13	Smoking reduction/	107
14	((quit\$ or stop\$ or ceas\$ or cessation or giv\$ up or abstain* or abstinen* or quit or quitting or reduce or reduction) adj5 (smoking or smoke* or tobacco)).ti,ab,kf.	51631

15	or/10-14	60820
16	9 and 15	3871
17	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	65386
18	Lung Diseases, Obstructive/	18274
19	emphysema\$.mp.	39037
20	(chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp.	11958
21	(obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp.	135204
22	COPD.mp.	56802
23	COAD.mp.	959
24	COBD.mp.	21
25	AECB.mp.	229
26	or/17-25	179307
27	16 and 26	79

Table 15 Search strategy for Cochrane Library CENTRAL

Search Details: Cochrane Library CENTRAL (CRSO), Central (Trials) - 1998 to current, Date of search: 18. January 2023.

#	Searches	Number of references
#1	MeSH descriptor: [Electronic Nicotine Delivery Systems] this term only	241
#2	(Electronic Nicotine Delivery System*):ti,ab,kw	339
#3	(ENDS):ti,ab,kw	1915
#4	(e-cig* or ecig* or electr* cigar* or electronic nicotine):ti,ab,kw	1545
#5	MeSH descriptor: [Vaping] this term only	92
#6	(vape or vapes or vaporizer or vapourizer or vaporiser or vapouriser or vaper or vapers or vaping):ti,ab,kw	592

#7	(heated tobacco or carbon-heated tobacco or "heat not burn" or tobacco heating system* or tobacco heating device* or tobacco heating product* or tobacco vapor product* or tobacco vapour product* or HEETS):ti,ab,kw	190
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3666
#9	MeSH descriptor: [Smoking Cessation] this term only	4499
#10	MeSH descriptor: [Smoking Reduction] this term only	32
#11	MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] explode all trees	130
#12	MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation Devices] this term only	638
#13	((quit* or stop* or ceas* or cessation or giv* up or abstain* or abstin* or quit or quitting or reduce or reduction) AND (smoking or smoke* or tobacco)):ti,ab,kw	21557
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	21557
#15	#8 AND #14	996
#16	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] this term only	6078
#17	(emphysema):ti,ab,kw	1666
#18	(chronic* and bronchiti*):ti,ab,kw	2580
#19	(obstruct* and (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)):ti,ab,kw	27840
#20	(COPD or COAD or COBD or AECB):ti,ab,kw	18471
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	35327
#22	#15 AND #21	57 (55)*
* 55 references from CENTRAL screened; 2 from the Cochrane Library (Cochrane Reviews), not exported		

Table 16 Search strategy for Web of Science

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Conference Proceedings Citation Index – Science (CPCI-S), Emerging Sources Citation Index (ESCI), Date of search: 18. January 2023.

#	Searches	Number of references
17	#7 AND #10 AND #16	211
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	171,082
15	ALL=(COPD OR COAD OR COBD OR AECB)	80,910
14	TS=(obstruct* NEAR/3 (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*))	112,597
13	TS=(chronic* NEAR/3 bronchiti*)	10,185

12	ALL=(emphysema*)	29,146
11	ALL=("Chronic Obstructive Pulmonary Disease")	60,313
10	#8 OR #9	55,385
9	TS=((quit* or stop* or ceas* or cessation or "giv* up" or abstain* or abstin* or quit or quitting or reduce or reduction) NEAR/5 (smoking or smoke* or tobacco))	55,249
8	ALL=("Smoking Cessation")	31,370
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1,805,797
6	ALL=(iqos OR glo OR ploom OR ifuse OR fuse OR pulze OR teeps OR pax OR mok OR lil OR iuoc OR htp OR thp OR ths OR chtp)	256,382
5	ALL=("heated tobacco" OR "carbon-heated tobacco" OR "heat-not-burn" OR "heat not burn" OR "tobacco heating system*" OR "tobacco heating device*" OR "tobacco heating product*" OR "tobacco vapor product*" OR "tobacco vapour product*" OR "HEETS")	787
4	ALL=(vape OR vapes OR vaporizer OR vapourizer OR vaporiser OR vapouriser OR vaper OR Vapers OR vaping)	6,105
3	TS=(e-cig* OR ecig* OR "electr* cigar*" OR "electronic nicotine")	10,295
2	TI=ENDS OR AB=ENDS Exact search	112, 874
1	ALL=("electronic nicotine delivery systems\$")	899

15. References

1. Bowler, R.P., et al., *Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts*. Journal of general internal medicine, 2017. **32**(12): p. 1315-1322.
2. Polosa, R., et al., *COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up*. Therapeutic advances in chronic disease, 2020. **11**: p. 2040622320961617.
3. GA, W., et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. 2011; Available from: https://www.ohri.ca//programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
4. Polosa, R., et al., *Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up*. Internal and emergency medicine, 2021. **16**(3): p. 687-696.
5. Polosa, R., et al., *Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2018. **13**: p. 2533-2542.
6. Polosa, R., et al., *Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes*. Respiratory research, 2016. **17**(1): p. 166.
7. Stevens, E.R., et al., *Electronic cigarettes as a harm reduction strategy among patients with COPD: protocol for an open-label two arm randomized controlled pilot trial*. Addiction science & clinical practice, 2022. **17**(1): p. 2.
8. Nct, *Electronic Cigarettes as a Harm Reduction Strategy Among Patients With COPD*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04465318>, 2020.
9. Bonafont Reyes, B.V., et al., *Understanding Racial and Ethnic Differences in Switching from Combustible Cigarettes to E-Cigarettes in COPD Patients*. Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2022. **70**(SUPPL 1): p. S237-.
10. Begh, R., et al., *Examining the effectiveness of general practitioner and nurse promotion of electronic cigarettes versus standard care for smoking reduction and abstinence in hardcore smokers with smoking-related chronic disease: protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2019. **20**(1).
11. Isrctn, *GP/nurse promotion of e-cigarettes in supporting reduced smoking and cessation in smokers*. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59404712>, 2017.
12. Arshad, O., et al., *Health effects of electronic cigarettes: A review E-cigarettes can be an effective smoking cessation tool for some smokers of combustible cigarettes but may be associated with potential cardiovascular and respiratory morbidity*. British Columbia Medical Journal, 2022. **64**(6): p. 258-264.
13. Feng, L., et al., *Developments in smoking cessation interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the past 5 years: a scoping review*. Expert Review of Respiratory Medicine, 2022. **16**(7): p. 749-764.
14. Mayer, M., et al., *A Longitudinal Analysis of Respiratory Illness and Tobacco Use Transitions*. American Journal of Preventive Medicine, 2022.
15. Morjaria, J.B., et al., *Health impact of e-cigarettes and heated tobacco products in chronic obstructive pulmonary disease: Current and emerging evidence*. Expert Review of Respiratory Medicine, 2022(just-accepted).
16. Nct, *COPD E-cigarette Topography Training*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05510154>, 2022.

17. Nct, *The Effectiveness of Using E-Cigarettes for Smoking Cessation and Decreasing Risk of Diseases Among Heavy Smokers*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05639790>, 2022.
18. Pashutina, Y., D. Kotz, and S. Kastaun, *Attempts to quit smoking, use of smoking cessation methods, and associated characteristics among COPD patients*. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, 2022. **32**(1).
19. Paulin, L.M., et al., *Association of tobacco product use with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) prevalence and incidence in Waves 1 through 5 (2013-2019) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study*. *Respiratory Research*, 2022. **23**(1).
20. Travis, N., et al., *Health Effects of Electronic Cigarettes: An Umbrella Review and Methodological Considerations*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022. **19**(15).

16. Appendix

Table 17: Conflict of interest statements from publications verbatim

Study	Conflicts of interest statement verbatim	Funding verbatim
<i>Bowler 2017[1]</i>	The authors declare that they do not have a conflict of interest.	SPIROMICS was supported by contracts from the NIH/NHLBI (H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 3 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 4 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 5 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 6 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 7 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 8 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 1 9 C , H H S N 2 6 8 2 0 0 9 0 0 0 2 0 C), which were supplemented by contributions made through the Foundation for the NIH from AstraZeneca; Bellerophon Therapeutics; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Chiesi Farmaceutici SpA; Forest Research Institute, Inc.; GSK; Grifols Therapeutics, Inc.; Ikaria, Inc.; Nycomed GmbH; Takeda Pharmaceutical Company; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; and Sanofi. COPDGene was supported by award no. R01 HL089897 and award no. R01 HL089856 from the National Heart, Lung, and Blood Institute. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Heart, Lung, and Blood Institute or the National Institutes of Health. The COPDGene® project is also supported by the COPD Foundation through contributions made to an industry advisory board comprising AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Siemens, and Sunovion.
<i>Polosa 2016[6]</i>	The authors declare that they have no competing interests.	This research was supported by university grant no. 21040100 of “Ricerca Scientifica Finanziata dall’Ateneo di Catania”. RP and CMB are full-time employees of the University of Catania, Italy. JBM is full-time employee of the Royal Brompton & Harefield Hospital NHS Trust, UK. UB is full-time employee

		of the ASP Messina (Ospedale “San Vincenzo” - Taormina, Italy). CR is full-time employee of the Catania Hospital Trust (ARNAS Garibaldi, Italy). AP is full-time employee of the Casa di Cura Musumeci-Gecas, Gravina di Catania, Italy.
<i>Polosa 2018 [5]</i>	In relation to RP’s work in the area of tobacco control and respiratory diseases, he has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for Treatment of Tobacco Dependence, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Boehringer Ingelheim, Duska Therapeutics, Forest Laboratories, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), and Health Diplomat (consulting company that delivers solutions to global health problems with special emphasis on harm minimization). Lecture fees from a number of European EC industry and trade associations (including FIVAPE in France and FIESEL in Italy) were directly donated to vaper advocacy no-profit organizations on the behalf of RP. RP is also currently a scientific advisor for LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (Italian acronym for Italian Anti-Smoking League) and Head of the European Technical Committee for Standardization on “Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes” (CEN/TC 437; WG4). JBM has received honoraria for speaking and financial support to attend meetings/advisory boards from Wyeth, Chiesi, Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, GSK/Allen & Hanburys, Napp, Almirall, AstraZeneca, Trudell and Novartis. The authors report no other conflicts of interest in this work.	(nr)
<i>Polosa 2020[2]</i>	In relation to his work in the area of tobacco control and respiratory diseases, RP has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for treatment of tobacco dependence, CV Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), Arbi Group Srl. and Health Diplomats. RP has been the Director of the Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction at the University of Catania (CoEHAR), which has received a grant from Foundation for a Smoke Free World to develop and carry out eight research projects. RP is also currently involved in the following pro bono activities: scientific advisor for LIAF (Lega Italiana Anti Fumo – Italian acronym for Italian Anti-Smoking League), the Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives (CASAA) and the International Network of Nicotine Consumers Organizations (INNCO); Chair of the European Technical Committee for standardization on	The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research was supported by university grant no. 21040100 of ‘Ricerca Scientifica Finanziata dall’Ateneo di Catania’. RP is a full-time employee of the University of Catania, Italy. JBM is full-time employee of the Royal Brompton and Harefield Hospital NHS Trust, UK. UP is a full-time employee of the ASP Messina (Ospedale ‘San Vincenzo’ – Taormina, Italy). BB is a full-time employee of the Catania Hospital Trust (ARNAS Garibaldi, Italy). AP is a full-time employee of the Casa di Cura Musumeci-Gecas, Gravina di Catania, Italy. MM is a full-time employee of the University of Piemonte Orientale, Novara, Italy. The Associate Editor of Therapeutic Advances in Chronic Disease is an author of this paper, therefore, the peer review process was managed by alternative members of the Board and the submitting Editor had no involvement in the decision-making process.

	<p>'Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes' (CEN/TC 437; WG4). All other authors have no relevant conflict of interest to declare in relation to this study. The Associate Editor of Therapeutic Advances in Chronic Disease is an author of this paper, therefore, the peer review process was managed by alternative members of the Board and the submitting Editor had no involvement in the decisionmaking process</p>	
<p><i>Polosa 2021[4]</i></p>	<p>RP is a full-time employee of the University of Catania, Italy, and Medical Director of the Institute for Internal Medicine and Clinical Immunology at the same University. In relation to his work in the area of tobacco control and respiratory diseases, RP has received lecture fees and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, CV Therapeutics, NeuroSearch A/S, Sandoz, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, and Forest Laboratories. He has also served as a consultant for Pfizer, Global Health Alliance for treatment of tobacco dependence, CV Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Novartis, Duska Therapeutics, ECITA (Electronic Cigarette Industry Trade Association, in the UK), Arbi Group Srl., and Health Diplomats. RP has served on the Medical and Scientific Advisory Board (MSAB) of Cordex Pharma, Inc., CV Therapeutics, Duska Therapeutics Inc, Pfizer, and PharmaCielo. Lecture fees from a number of European EC industry and trade associations (including FIVAPE in France and FIESEL in Italy) were directly donated to vaper advocacy no-profit organizations. RP is also the founder of (1) the Center for Tobacco Prevention and treatment (CPCT) at the University of Catania and (2) the Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction (CoEHAR) at the same University, which has received support from Foundation for a Smoke-Free World to conduct eight independent investigator- initiated research projects on harm reduction. RP is also currently involved in the following pro bono activities: scientific advisor for LIAF, Lega Italiana Anti Fumo (Italian acronym for Italian Anti-Smoking League), the Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives (CASAA) and the International Network of Nicotine Consumers Organizations (INNCO); Chair of the European Technical Committee for standardization on "Requirements and test methods for emissions of electronic cigarettes" (CEN/TC 437; WG4). JBM has received hon-oraria for speaking and financial support to attend meetings/advisory boards from Wyeth, Chiesi, Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Teva, GSK/Allen & Hanburys, Napp, Almirall, AstraZeneca, Trudell, Cook Medical, Medela AG and Novartis. He has been an expert witness for a solicitor company acting for BATSA and all proceeds of the work were donated to a number of charities. All other authors have no relevant conflict of interest to declare in relation to this study.</p>	<p>Open access funding provided by Universita degli Studi di Catania within the CRUI-CARE Agreement. This research was supported by University Grant no. 21040100 of "Ricerca Scientifica Finanziata dall'Ateneo di Catania".</p>

Dynamic Evidence Updating for Actual (Current) Guideline Recommendations

Main editor

Monika Nothacker

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften logo

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Versorgungsforschungsprojekt zur Verbesserung von Aktualisierungsprozessen von Leitlinien im Sinne von "Living Guidelines"

Contact

Sections

Summary of recommendations	4
1. COVID-19 Vaccination for Children	6
2. Medication for Chronic Heart Failure	7
3. E-Cigarettes for Smoking Cessation	26
References	30

Summary of recommendations

1. COVID-19 Vaccination for Children

2. Medication for Chronic Heart Failure

 Strong recommendation

Klinisches Szenario: ambulant, symptomatisch trotz konventioneller Basistherapie

Empfehlung bisher:

Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF), die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, **soll** im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie

- mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder
- mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker)

empfohlen werden.

Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments **soll** nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.

 **Klinisches Szenario: Ambulant, symptomatisch trotz konventioneller Basistherapie und Therapieeskalation mit ARNI oder SGLT2-I**

Empfehlungsvorschlag neu:

Wenn Patient*innen trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, **sollen** sie (*mit Entscheidungshilfe xyz*) gemeinsam mit den Behandelnden beraten, ob auch eine additive Behandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff/der anderen Wirkstoffkombination infrage kommt.

--> 6.12.: verworfen, da Doppel-Therapieintensivierung auch ohne vorherige Einfach-Therapieintensivierung

Empfehlung bisher:

... **kann** additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.

3. E-Cigarettes for Smoking Cessation



Info Box

Keine Empfehlung bisher.

Evidenz für Nutzen bei COPD Patient*innen unzureichend, weil sehr niedrige Aussagesicherheit und widersprüchliche Ergebnisse. Hinweise auf Schäden plausibel; insbesondere "dual use" (indirekt).

Die Leitliniengruppe [sieht] in der E-Zigarette keine Option für einen primären Entwöhnungsversuch. []

*Gleichwohl ist der Leitliniengruppe bewusst, dass manche Raucher*innen dieses Produkt nutzen, um ihren Tabakkonsum zu beenden. Falls der Einsatz der E-Zigarette zur Unterstützung der Tabakabstinenz erwogen wird, dann nur unter folgenden Voraussetzungen:*

- *Bei dokumentiertem Versagen oder Ablehnung anderer evidenzbasierter Maßnahmen,*
- *nach Aufklärung über bekannte Risiken,*
- *bei gleichzeitiger Beendigung des Tabakkonsums und*
- *bei kontinuierlichem ärztlichem Monitoring und Begleitung.*

Idealerweise bedarf die Therapie mittels E-Zigarette einer verhaltenstherapeutischen Beratung.

Aktuell:

Zukunftsperspektive: Neubewertung nach Einführung als Medizinprodukt und Neubewertung bei Erscheinen relevanter RCTs (im Rahmen einer kontinuierlichen Aktualisierung).

Weiterhin keine Empfehlung. Diskussionspunkte sowie neue Evidenz im Hintergrundtext ergänzen.

1. COVID-19 Vaccination for Children

2. Medication for Chronic Heart Failure

The introduction of SGLT2 inhibitors necessitated two updates of the German National Disease Management Guidelines (NDMG) on Chronic Heart Failure within two years. Since evidence development remains dynamic, there is a continuous need for guideline updates. The focus is on the position of SGLT2 inhibitors in the treatment algorithm for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), i.e. their place in comparison to the previous basic therapy (ACE inhibitors, sartans, beta blockers, mineralocorticoid receptor blockers) and to sacubitril/valsartan. However, the effectiveness of SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and in acute decompensated heart failure (AHF) is also the subject of research, so that a need for updating can be expected or already exists in these areas as well.

Strong recommendation

Klinisches Szenario: ambulant, symptomatisch trotz konventioneller Basistherapie

Empfehlung bisher:

Patient*innen mit Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF), die trotz leitliniengerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder Angiotensinrezeptorblocker), einem Betarezeptorenblocker und einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, **soll** im nächsten Schritt eine Intensivierung der medikamentösen Therapie

- mit einem SGLT2-Inhibitor (unabhängig vom Diabetes-Status) oder
- mit Sacubitril/Valsartan (im Austausch mit dem ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorblocker)

empfohlen werden.

Über die Intensivierung der Therapie und die Wahl des Medikaments **soll** nach klinischen Gesichtspunkten (Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil, Erfahrung der Behandelnden) entschieden werden.

Practical info

//alter Text//

Da die beiden Wirkstoffgruppen als Mittel der Therapieintensivierung bei fortbestehender Symptomatik unter Basistherapie bislang nicht miteinander verglichen wurden, stehen bei der Wahl des Wirkstoffs klinische Erwägungen im Vordergrund: Bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und komorbidem Typ-2-Diabetes sowie bei chronischer Nierenerkrankung liegen zwei Indikationen für SGLT2-Inhibitoren vor; in diesen Fällen ist ein SGLT-2-Inhibitor aus Sicht der Leitliniengruppe die erste Wahl (vgl. auch NVL Typ-2-Diabetes 30867). Weitere Kriterien sind das Nebenwirkungsprofil, die Handhabung (Titration ja/nein) und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz. Um das Risiko von Hypotonien unter Sacubitril/Valsartan zu reduzieren, sind geringe Anfangsdosen, eine langsame Auftitration und ggf. eine Korrektur von Volumenmangel und Reduktion der Diuretika-Dosis hilfreich.

Prinzipiell handelt es sich bei der Therapieeskalation um eine Situation, in der eine enge Abstimmung zwischen Hausarzt*ärztin und Kardiologe*in erfolgen soll (siehe Kapitel 12 [Versorgungskoordination](#)).

...

Aufgrund der Wirkungsweise von ARNI wird unter Therapie mit Sacubitril/Valsartan der Abbau von BNP gehemmt. Daher verlieren die BNP-Plasmaspiegel ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft (nicht aber die Plasmaspiegel von NT-proBNP).

Evidence to decision

Benefits and harms

Substantial net benefits of the recommended alternative

Effektivität ARNI/SGLT2-I: siehe ausführliche Darstellung der Daten in der NVL

Sicherheit ARNI: In der Versorgungspraxis stellt nach Erfahrung der Leitliniengruppe das Auftreten symptomatischer Hypotonien ein Problem dar, vor allem in der Einstellungsphase.

Sicherheit SGLT2-I: Die Leitliniengruppe äußert vor allem Bedenken bezüglich einer möglichen Verstärkung von Inkontinenz,

urogenitalen und in deren Folge aufsteigenden Infektionen, Dehydratation, Volumenmangel, Hypotonie, normoglykämischen Ketoazidosen und daraus resultierenden Stürzen und Frakturen, insbesondere bei älteren bzw. multimorbiden Patient*innen.

//Änderungen: nierenprotektive Effekte ergänzen; Unterscheiden signifikant häufigere AE vs. Risikosignale; Versorgungsdaten zu AE aus Register ergänzen//

Certainty of the Evidence

Moderate

Keine Änderungen notwendig, da Gesamteinschätzung (nicht endpunktspezifisch)

Bisher: *"Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität für den prognostischen Nutzen einer Add-on-Therapie bei persistierender Symptomatik wegen der eingeschränkten Direktheit insgesamt als moderat ein."*

*"Die Mitglieder der Leitliniengruppe bewerteten die Belastbarkeit der Evidenz und die daraus resultierende Empfehlungsstärke unterschiedlich. Mehrheitlich wurde eine starke Empfehlung als angemessen betrachtet; dies begründet sich insbesondere aus der Konsistenz der Ergebnisse, der Relevanz der Effekte wie auch der verbesserten Endpunkte sowie der konservativen Einordnung in die Therapiekaskade bei Herzinsuffizienz, nämlich erst nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Basistherapie und fortbestehender Symptomatik. Einige Mitglieder der Leitliniengruppe sehen die Aussagekraft der Evidenz aber eingeschränkt durch die fehlende Direktheit und Unsicherheit bezüglich der Effekte auf einige untersuchte Subgruppen. Dies betrifft beispielsweise Frauen, multimorbide Menschen sowie den besonderen Stellenwert von Genitalinfektionen oder Volumendepletion (Sturzneigung) bei älteren Patient*innen. Sie halten daher einen abgeschwächten Empfehlungsgrad ("sollte") für angebracht, akzeptieren aber die mehrheitliche Entscheidung einer starken Empfehlung."*

ARNI - Direktheit

*Die PARADIGM-HF-Studie wird zudem aufgrund ihres Designs kritisiert: Nach einer Run-in-Phase, während der alle Teilnehmenden nacheinander erst Enalapril und dann Sacubitril/Valsartan erhielten, wurden Patient*innen mit relevanten Nebenwirkungen (12%) ausgeschlossen. Dies führt zu einem zu einer möglichen Unterschätzung von Nebenwirkungen in beiden Armen und begünstigt zum anderen vermutlich bessere Ergebnisse als bei Patient*innen in der täglichen Praxis.*

Aus neuem Review:

General Note: Certainty of evidence varies strongly between outcomes

Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril oder Perindopril

- Moderate certainty of evidence for mortality (all cause), mortality (CV) and hypotension,
- all remaining outcomes: low to very low certainty of evidence.

Empagliflozin or Dapagliflozin vs. Placebo

- High certainty of evidence for mortality (all cause), mortality (CV) and hospitalization for heart failure.
- Moderate certainty of evidence for renal worsening.
- Low to very low certainty of evidence for all remaining outcomes.

Values and preferences

No substantial variability expected

Aus Sicht der Patientenvertreter werden die meisten Patient*innen die Intervention vermutlich wollen, um ihre Symptomatik zu verbessern, da die verbesserten Endpunkte auch für die Patient*innen relevant sind.

Wenn im individuellen Fall eine leichte Symptomatik (NYHA II) akzeptiert wird, z. B. weil die Patient*innen ohnehin nicht mehr gut zu Fuß sind, kann auf eine weitere Therapieintensivierung auch verzichtet werden.

Resources

Important issues, or potential issues not investigated

Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril oder Perindopril

- high price

Empagliflozin or Dapagliflozin vs. Placebo

- moderate price

Equity

Important issues, or potential issues not investigated

Derzeit kann eine Behandlung mit den Wirkstoffen im ambulanten Kontext ggf. abhängig sein von der jeweiligen Krankenkasse bzw. dem Bundesland wegen einer möglichen Budgetbelastung, da unterschiedliche Rabattverträge bzw. Praxisbesonderheiten existieren. Damit kann die Initiierung ggf. auch abhängig sein vom Termin (Budgetauschöpfung zu Quartalsende).

Ambulant gilt das Wirtschaftlichkeitsgebot auch für die Wahl zwischen Sac/Val und SGLT2-I, so dass aufgrund der höheren Kosten Sac/Val nachrangig wäre. Dies ist von der Empfehlung jedoch nicht intendiert, sondern die Entscheidung soll im Interesse der Patient*innen allein nach klinischen Aspekten entschieden werden, nicht aber anhand der entstehenden Kosten.

Acceptability

No important issues with the recommended alternative

keine Informationen zur Akzeptanz der beteiligten Fachleute

Feasibility

Factor not considered

//aus altem Text//

Weitere Kriterien sind das Nebenwirkungsprofil, die Handhabung (Titration ja/nein) und damit verbunden auch die Erfahrung der Behandelnden mit der jeweiligen Substanz.

Um das Risiko von Hypotonien unter Sacubitril/Valsartan zu reduzieren, sind geringe Anfangsdosen, eine langsame Auftitration und ggf. eine Korrektur von Volumenmangel und Reduktion der Diuretika-Dosis hilfreich.

Rationale

bisheriger Text:

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzqualität für den prognostischen Nutzen einer Add-on-Therapie bei persistierender Symptomatik wegen der eingeschränkten Direktheit insgesamt als moderat ein. Insbesondere, wenn trotz leitliniengerechter Basistherapie die Symptomatik fortbesteht, sieht die Leitliniengruppe Handlungsbedarf. Dieser begründet in Verbindung mit der Evidenzqualität und dem Effekt auf "harte" Endpunkte wie Mortalität die Empfehlungsstärke. Da die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe bislang nicht miteinander verglichen wurden, lässt sich nicht abschätzen, ob alle Optionen gleichwertig sind und welche Patient*innen von welchem Medikament am ehesten profitieren. Deshalb spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für das Prinzip der Therapieeskalation aus und verweist darauf, dass die individuell geeignete Wirkstoffwahl von der persönlichen Situation der Patient*innen und der klinischen Beurteilung abhängt.

//neu, Ergänzung// Dabei spielen unter anderen die protektiver Effekte auf die Nierenfunktion sowie auf die Notwendigkeit und Dosierung von Diuretika eine wichtige Rolle.

~~Ausdrücklich weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass insbesondere durch Multimorbidität stark eingeschränkte Patient*innen vermutlich keinen prognostisch relevanten Nutzen zu erwarten haben. **//gestrichen, da zu negativ//**~~

//neu// Bei der Entscheidung für oder gegen die Therapieintensivierung gilt es die allgemeinen Empfehlungen für ko- oder multimorbide Patient*innen zu bedenken (siehe Kapitel [8 Komorbiditäten](#) und Kapitel [4.3 Multimorbidität](#)). In diesem Zusammenhang siehe auch die Kapitel [8 Komorbiditäten](#) und [4.3 Multimorbidität](#) sowie die S3-Leitlinie Multimedikation (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html 31561).

Clinical question/ PICO

Population: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Intervention: Sacubitril/Valsartan

Comparator: Enalapril or Perindopril

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Enalapril	Intervention SAC/VAL	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Mortality (all cause)	Relative risk 0.86 (CI 95% 0.78 — 0.94) Based on data from 9,947 participants in 7 studies. ¹ Follow up: 5.6 - 27 months.	171 per 1000 Difference:	147 per 1000 24 fewer per 1000 (CI 95% 38 fewer — 10 fewer)	Moderate Due to serious indirectness ²
Mortality (CV)	Relative risk 0.81 (CI 95% 0.73 — 0.9) Based on data from 9,407 participants in 6 studies. ³ (Randomized controlled) Follow up: 1.9 - 33.9 months.	154 per 1000 Difference:	125 per 1000 29 fewer per 1000 (CI 95% 42 fewer — 15 fewer)	Moderate Due to serious indirectness ⁴
Hospitalization (heart failure)	Relative risk 0.83 (CI 95% 0.63 — 1.11) Based on data from 8,986 participants in 3 studies. ⁵ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 33.9 months.	160 per 1000 Difference:	133 per 1000 27 fewer per 1000 (CI 95% 59 fewer — 18 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision, ⁶
Renal worsening	Relative risk 0.89 (CI 95% 0.66 — 1.19) Based on data from 9,705 participants in 4 studies. ⁷ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 27 months.	30 per 1000 Difference:	27 per 1000 3 fewer per 1000 (CI 95% 10 fewer — 6 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁸
Hypotension	Relative risk 1.88 (CI 95% 1.34 — 2.64) Based on data from 10,078 participants in 6 studies. ⁹ (Randomized controlled) Follow up: 1.9 - 33.9 months.	110 per 1000 Difference:	207 per 1000 97 more per 1000 (CI 95% 37 more — 180 more)	Moderate Due to serious risk of bias , Due to serious indirectness ¹⁰
Fall	Relative risk 0.6 (CI 95% 0.22 — 1.66)	2	1	Very low Due to serious risk of

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Enalapril	Intervention SAC/VAL	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
	Based on data from 8,432 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 27 months.	per 1000 Difference:	per 1000 1 fewer per 1000 (CI 95% 2 fewer — 1 more)	bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹¹
Urinary tract infection	Relative risk 1.2 (CI 95% 0.77 — 1.88) Based on data from 9,515 participants in 3 studies. ¹² (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 27 months.	7 per 1000 Difference:	8 per 1000 1 more per 1000 (CI 95% 2 fewer — 6 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹³
Volume depletion	Relative risk 1.51 (CI 95% 0.25 — 9.03) Based on data from 8,432 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 27 months.	5 per 10.000 Difference:	8 per 10.000 3 more per 10.000 (CI 95% 4 fewer — 40 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹⁴
Quality of life	Based on data from 9,633 participants in 6 studies. ¹⁵ Follow up: 1.9 - 27 months.	Difference:	SMD 0.14 higher (CI 95% 0.03 higher — 0.24 higher)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ¹⁶

1. Systematic review [1] with included studies: Bano 2021, Desai 2019, DosSantos 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
2. **Risk of Bias: no serious.** No downgrade due to large trial with low risk of Bias. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**
3. Systematic review [1] with included studies: McMurray 2014, Tsutsui 2021, Bano 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
4. **Risk of Bias: no serious.** No downgrade due to large trial with low risk of Bias. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**
5. Systematic review [1] with included studies: Bano 2021, McMurray 2014, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
6. **Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting, due to run in period,. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
7. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
8. **Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting,. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
9. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, DosSantos 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
10. **Risk of Bias: serious.** Risk of bias due to deviations from the intended interventions, Risk of bias in selection of the reported result. **Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious.** No downgrade for run -in due to weighting.

Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.

11. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run-in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**

12. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, McMurray 2014, Piepoli 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

13. **Risk of Bias: serious.** Risk of bias due to deviations from the intended interventions,. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to indirectness. **Imprecision: serious.** Direction of the effect unclear; No clear treshold!. **Publication bias: no serious.**

14. **Risk of Bias: serious.** Risk of bias due to deviations from the intended interventions. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**

15. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, DosSantos 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

16. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run-in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

References

1. Sacubitril/Valsartan for Heart failure.

Clinical question/ PICO

Population: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Intervention: Sacubitril/Valsartan

Comparator: Valsartan

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Valsartan	Intervention Sacubitril/Valsartan	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Mortality (all cause)	Relative risk 1.63 (CI 95% 0.7 — 3.84) Based on data from 439 participants in 2 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 - 12 months.	48 per 1000 Difference:	78 per 1000 30 more per 1000 (CI 95% 14 fewer — 136 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ¹
Mortality (CV)	Relative risk 1.58 (CI 95% 0.63 — 3.98) Based on data from 435 participants in 2 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 - 12 months.	42 per 1000 Difference:	66 per 1000 24 more per 1000 (CI 95% 16 fewer — 125 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ²
Hospitalization (heart failure)	Relative risk 1.23 (CI 95% 0.84 — 1.81) Based on data from 335 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 months.	214 per 1000 Difference:	263 per 1000 49 more per 1000 (CI 95% 34 fewer — 173 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ³

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Valsartan	Intervention Sacubitril/Valsartan	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Renal worsening	Relative risk 0.63 (CI 95% 0.24 — 1.7) Based on data from 575 participants in 3 studies. ⁴ Follow up: 1.9 - 5.6 months.	48 per 1000 Difference:	30 per 1000 18 fewer per 1000 (CI 95% 36 fewer — 34 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁵
Hypotension	Relative risk 1.33 (CI 95% 0.84 — 2.1) Based on data from 575 participants in 3 studies. ⁶ Follow up: 1.9 - 5.6 months.	92 per 1000 Difference:	122 per 1000 30 more per 1000 (CI 95% 15 fewer — 101 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁷
Fall	Relative risk 3.02 (CI 95% 0.12 — 73.55) Based on data from 335 participants in 1 studies. Follow up: 5.6 months.	0 per 1000 Difference:	6 per 1000 0 fewer per 1000 (CI 95% 0 fewer — 0 fewer)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁸
Diabetic ketoacidosis	Relative risk 0.34 (CI 95% 0.01 — 8.17) Based on data from 335 participants in 1 studies. Follow up: 5.6 months.	6 per 1000 Difference:	2 per 1000 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer — 43 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁹
Urinary tract infection	Relative risk 0.34 (CI 95% 0.01 — 8.17) Based on data from 335 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 months.	6 per 1000 Difference:	2 per 1000 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer — 43 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹⁰
Quality of life	High better Based on data from 335 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 months.	0.32 points (Mean) Difference:	0.27 points (Mean) MD 0.05 lower (CI 95% 0.05 lower — 0.15 higher)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ¹¹
Test	High better (Randomized controlled)	Difference:	MD 3.73 lower (CI 95% 4.63 lower — 2.83 lower)	

1. **Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for

- selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, , Selective outcome reporting. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publication bias: no serious.**
2. **Risk of Bias: very serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias,,Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bia, Selective outcome reporting, . **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: very serious.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study, . **Publication bias: no serious.**
3. **Risk of Bias: very serious.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Indirectness: no serious.** Due to serious indirectness. **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publication bias: no serious.**
4. Systematic review [2] with included studies: Fan 2020, Makarovskaiya 2020, Mann 2022. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
5. **Risk of Bias: very serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, small number of patients. **Publication bias: no serious.**
6. Systematic review [2] with included studies: Fan 2020, Mann 2022. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
7. **Risk of Bias: very serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Low number of patients. **Publication bias: no serious.**
8. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in-period. **Imprecision: serious.** Two levels?. **Publication bias: no serious.**
9. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
10. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
11. **Risk of Bias: very serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

References

2. Sacubitril/Valsartan for Heart failure.

Clinical question/ PICO

Population: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Intervention: Empagliflozin or Dapagliflozin

Comparator: Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo	Intervention Empagliflozin or Dapagliflozin	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Mortality (all cause)	Relative risk 0.88 (CI 95% 0.79 — 0.99) Based on data from 9,510 participants in 9 studies. ¹ Follow up: 2.8 - 16 months.	128 per 1000 Difference:	113 per 1000 15 fewer per 1000 (CI 95% 27 fewer — 1 fewer)	High 2
Mortality (CV)	Relative risk 0.87 (CI 95% 0.77 — 0.99) Based on data from 9,199	105 per 1000	91 per 1000	High 4

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo	Intervention Empagliflozin or Dapagliflozin	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
	participants in 8 studies. ³ Follow up: 2.8 - 16 months.	Difference:	14 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer — 1 fewer)	
Hospitalization (all cause)	Relative risk 0.72 (CI 95% 0.07 — 7.89) Based on data from 273 participants in 2 studies. ⁵ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 3 months.	42 per 1000 Difference:	30 per 1000 12 fewer per 1000 (CI 95% 39 fewer — 289 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ⁶
Hospitalization (heart failure)	Relative risk 0.73 (CI 95% 0.66 — 0.81) Based on data from 9,195 participants in 8 studies. ⁷ Follow up: 2.8 - 16 months.	148 per 1000 Difference:	108 per 1000 40 fewer per 1000 (CI 95% 50 fewer — 28 fewer)	High
Renal worsening	Relative risk 0.63 (CI 95% 0.46 — 0.85) Based on data from 9,113 participants in 5 studies. ⁸ Follow up: 2.8 - 18.2 months.	23 per 1000 Difference:	14 per 1000 9 fewer per 1000 (CI 95% 12 fewer — 3 fewer)	Moderate Due to serious risk of bias ⁹
Hypotension	Relative risk 1.07 (CI 95% 0.88 — 1.3) Based on data from 9,068 participants in 6 studies. ¹⁰ Follow up: 1.9 - 18.2 months.	39 per 1000 Difference:	42 per 1000 3 more per 1000 (CI 95% 5 fewer — 12 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹¹
Urinary tract infection	Relative risk 1.02 (CI 95% 0.79 — 1.33) Based on data from 9,235 participants in 8 studies. ¹² (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 16 months.	23 per 1000 Difference:	23 per 1000 0 fewer per 1000 (CI 95% 5 fewer — 8 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹³
Volume depletion	Relative risk 1.1 (CI 95% 0.96 — 1.26) Based on data from 8,980 participants in 5 studies. ¹⁴ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 16 months.	79 per 1000 Difference:	87 per 1000 8 more per 1000 (CI 95% 3 fewer — 21 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁵

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo	Intervention Empagliflozin or Dapagliflozin	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Diabetic Ketoacidosis	Relative risk 7 (CI 95% 0.36 — 135.44) Based on data from 9,498 participants in 9 studies. ¹⁶ Follow up: 2.8 - 16 months.	0 per 1000	1 per 1000 CI 95%	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁷
Fall	Relative risk 2.92 (CI 95% 1.14 — 7.49) Based on data from 8,773 participants in 3 studies. ¹⁸ (Randomized controlled) Follow up: 3 - 16 months.	1 per 1000 Difference:	3 per 1000 2 more per 1000 (CI 95% 0 fewer — 6 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁹
Fournier Gangrene	Relative risk 1 (CI 95% 0.1 — 9.61) Based on data from 8,652 participants in 3 studies. ²⁰ Follow up: 2.8 - 16 months.	2 per 10.000 Difference:	2 per 10.000 0 fewer per 10.000 (CI 95% 2 fewer — 17 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²¹
Quality of life	Based on data from 9,366 participants in 7 studies. ²² (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 12 months.	Difference:	SMD 0.2 higher (CI 95% 0.09 higher — 0.31 higher)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, ²³

- Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Risk of Bias: no serious.** No downgrade due to weighting. **Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**
- Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: no serious.** Might be worth a downgrade. **Publication bias: no serious.**
- Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious.** Low cases, small sample, wide CI; . **Publication bias: no serious.**
- Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious.** Differently defined between studies. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**
- Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2021, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
- Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

13. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
14. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
15. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
16. Systematic review [4] with included studies: Packer 2020, Santos-Gallego 2021, Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
17. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
18. Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, McMurray 2019, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
19. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious.** big sample size. **Publication bias: no serious.**
20. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
21. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious.** two or one?. **Publication bias: no serious.**
22. Systematic review [4] with included studies: Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021, Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
23. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious. Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

References

4. Empagliflozin for Heart failure.

Klinisches Szenario: Ambulant, symptomatisch trotz konventioneller Basistherapie und Therapieeskalation mit ARNI oder SGLT2-I

Empfehlungsvorschlag neu:

Wenn Patient*innen trotz Therapieintensivierung mit Sacubitril/Valsartan oder SGLT2-Inhibitoren symptomatisch bleiben, **sollen** sie (*mit Entscheidungshilfe xyz*) gemeinsam mit den Behandelnden beraten, ob auch eine additive Behandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff/der anderen Wirkstoffkombination infrage kommt.

→ 6.12.: verworfen, da Doppel-Therapieintensivierung auch ohne vorherige Einfach-Therapieintensivierung

Empfehlung bisher:

... **kann** additiv auch der andere Wirkstoff/die andere Wirkstoffkombination angeboten werden.

Evidence to decision

Benefits and harms

Daten zur kombinierten Behandlung mit beiden Wirkstoffen aus RCT sind nach wie vor begrenzt (siehe alter Text). Registerdaten sprechen aber für die Sicherheit der Therapie sowie für einen additiven Effekt bezüglich klinischer Endpunkte.

Die bisherige Formulierung "kann angeboten" erscheint vor der mittlerweile existierenden Erfahrung und den Daten aus Beobachtungsstudien als zu negativ ("kann auch nicht angeboten werden"); die Patient*innen sollten daher zumindest über die Option informiert und dazu beraten werden

Values and preferences

Es soll eine Aufklärung erfolgen, dass die additive Behandlung möglich ist, aber es soll dabei auch über die Unsicherheit (kaum Daten aus RCT), wie Größe der zu erwartenden Effekte, mögliche Nebenwirkungen und auch Alternativen (invasive/ interventionelle Verfahren) aufgeklärt werden.

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Qualität der vorliegenden Evidenz als sehr schwach ein. Nicht ausreichend gepowerte Subgruppenanalysen aus DAPA-HF und EMPEROR-reduced liefern Hinweise auf prognostische Vorteile und zur Verträglichkeit einer additiven Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren und ARNI. Aktuelle Registerdaten unterstützen dies **//Literatur ergänzen//**. Eine Indikation zur additiven Gabe sieht die Leitliniengruppe insbesondere dann, wenn trotz leitliniengerechter Basistherapie sowie entweder einem SGLT2-Inhibitor oder einem ARNI weiterhin relevante Symptomatik und damit weiterer Handlungsbedarf besteht.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine weitere Therapieeskalation gilt es die allgemeinen Empfehlungen für ko- oder multimorbide Patient*innen zu bedenken (siehe Kapitel 8 Komorbiditäten und Kapitel 4.3 Multimorbidität). Zudem "sollten" in dieser Situation auch kardiochirurgische Maßnahmen (mechanische Kreislaufunterstützung, Herztransplantation) "in Betracht gezogen werden", "bevor irreversible Endorganschädigungen aufgetreten sind" (vgl. Empfehlungen 7-20 und 7-21 sowie Tabelle 22 im Kapitel 7 Invasive Therapie).

Clinical question/ PICO

Population: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Intervention: Sacubitril/Valsartan

Comparator: Enalapril or Perindopril

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Enalapril	Intervention SAC/VAL	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Mortality (all cause)	Relative risk 0.86 (CI 95% 0.78 — 0.94) Based on data from 9,947 participants in 7 studies. ¹ Follow up: 5.6 - 27 months.	171 per 1000 Difference:	147 per 1000 24 fewer per 1000 (CI 95% 38 fewer — 10 fewer)	Moderate Due to serious indirectness ²
Mortality (CV)	Relative risk 0.81 (CI 95% 0.73 — 0.9) Based on data from 9,407 participants in 6 studies. ³ (Randomized controlled) Follow up: 1.9 - 33.9 months.	154 per 1000 Difference:	125 per 1000 29 fewer per 1000 (CI 95% 42 fewer — 15 fewer)	Moderate Due to serious indirectness ⁴
Hospitalization (heart failure)	Relative risk 0.83 (CI 95% 0.63 — 1.11) Based on data from 8,986 participants in 3 studies. ⁵ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 33.9 months.	160 per 1000 Difference:	133 per 1000 27 fewer per 1000 (CI 95% 59 fewer — 18 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision, ⁶

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Enalapril	Intervention SAC/VAL	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Renal worsening	Relative risk 0.89 (CI 95% 0.66 — 1.19) Based on data from 9,705 participants in 4 studies. ⁷ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 27 months.	30 per 1000 Difference:	27 per 1000 3 fewer per 1000 (CI 95% 10 fewer — 6 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁸
Hypotension	Relative risk 1.88 (CI 95% 1.34 — 2.64) Based on data from 10,078 participants in 6 studies. ⁹ (Randomized controlled) Follow up: 1.9 - 33.9 months.	110 per 1000 Difference:	207 per 1000 97 more per 1000 (CI 95% 37 more — 180 more)	Moderate Due to serious risk of bias , Due to serious indirectness ¹⁰
Fall	Relative risk 0.6 (CI 95% 0.22 — 1.66) Based on data from 8,432 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 27 months.	2 per 1000 Difference:	1 per 1000 1 fewer per 1000 (CI 95% 2 fewer — 1 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹¹
Urinary tract infection	Relative risk 1.2 (CI 95% 0.77 — 1.88) Based on data from 9,515 participants in 3 studies. ¹² (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 27 months.	7 per 1000 Difference:	8 per 1000 1 more per 1000 (CI 95% 2 fewer — 6 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹³
Volume depletion	Relative risk 1.51 (CI 95% 0.25 — 9.03) Based on data from 8,432 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 27 months.	5 per 10.000 Difference:	8 per 10.000 3 more per 10.000 (CI 95% 4 fewer — 40 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ¹⁴
Quality of life	Based on data from 9,633 participants in 6 studies. ¹⁵ Follow up: 1.9 - 27 months.	Difference:	SMD 0.14 higher (CI 95% 0.03 higher — 0.24 higher)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ¹⁶

1. Systematic review [1] with included studies: Bano 2021, Desai 2019, DosSantos 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

2. **Risk of Bias: no serious.** No downgrade due to large trial with low risk of Bias. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

3. Systematic review [1] with included studies: McMurray 2014, Tsutsui 2021, Bano 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

4. **Risk of Bias: no serious.** No downgrade due to large trial with low risk of Bias. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

5. Systematic review [1] with included studies: Bano 2021, McMurray 2014, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
6. **Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting, due to run in period,. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
7. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
8. **Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting,. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
9. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, DosSantos 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
10. **Risk of Bias: serious.** Risk of bias due to deviations from the intended interventions, Risk of bias in selection of the reported result. **Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious.** No downgrade for run -in due to weighting. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**
11. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run-in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
12. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, McMurray 2014, Piepoli 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
13. **Risk of Bias: serious.** Risk of bias due to deviations from the intended interventions,. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to indirectness. **Imprecision: serious.** Direction of the effect unclear; No clear treshold!. **Publication bias: no serious.**
14. **Risk of Bias: serious.** Risk of bias due to deviations from the intended interventions. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
15. Systematic review [1] with included studies: Desai 2019, DosSantos 2021, Halle 2021, Khandwalla 2021, McMurray 2014, Piepoli 2021, Tsutsui 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
16. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** due to run-in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

References

1. Sacubitril/Valsartan for Heart failure.

Clinical question/ PICO

Population: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

Intervention: Sacubitril/Valsartan

Comparator: Valsartan

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Valsartan	Intervention Sacubitril/Valsartan	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Mortality (all cause)	Relative risk 1.63 (CI 95% 0.7 — 3.84) Based on data from 439 participants in 2 studies. (Randomized controlled)	48 per 1000 Difference:	78 per 1000 30 more per 1000	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Valsartan	Intervention Sacubitril/Valsartan	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
	Follow up: 5.6 - 12 months.		(CI 95% 14 fewer — 136 more)	1
Mortality (CV)	Relative risk 1.58 (CI 95% 0.63 — 3.98) Based on data from 435 participants in 2 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 - 12 months.	42 per 1000 Difference:	66 per 1000 24 more per 1000 (CI 95% 16 fewer — 125 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to very serious imprecision ²
Hospitalization (heart failure)	Relative risk 1.23 (CI 95% 0.84 — 1.81) Based on data from 335 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 months.	214 per 1000 Difference:	263 per 1000 49 more per 1000 (CI 95% 34 fewer — 173 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ³
Renal worsening	Relative risk 0.63 (CI 95% 0.24 — 1.7) Based on data from 575 participants in 3 studies. ⁴ Follow up: 1.9 - 5.6 months.	48 per 1000 Difference:	30 per 1000 18 fewer per 1000 (CI 95% 36 fewer — 34 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁵
Hypotension	Relative risk 1.33 (CI 95% 0.84 — 2.1) Based on data from 575 participants in 3 studies. ⁶ Follow up: 1.9 - 5.6 months.	92 per 1000 Difference:	122 per 1000 30 more per 1000 (CI 95% 15 fewer — 101 more)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁷
Fall	Relative risk 3.02 (CI 95% 0.12 — 73.55) Based on data from 335 participants in 1 studies. Follow up: 5.6 months.	0 per 1000 Difference:	6 per 1000 0 fewer per 1000 (CI 95% 0 fewer — 0 fewer)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁸
Diabetic ketoacidosis	Relative risk 0.34 (CI 95% 0.01 — 8.17) Based on data from 335 participants in 1 studies. Follow up: 5.6 months.	6 per 1000 Difference:	2 per 1000 4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer — 43 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁹
Urinary tract infection	Relative risk 0.34 (CI 95% 0.01 — 8.17) Based on data from 335	6 per 1000	2 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Valsartan	Intervention Sacubitril/Valsartan	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
	participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 months.	Difference:	4 fewer per 1000 (CI 95% 6 fewer — 43 more)	indirectness, Due to serious imprecision ¹⁰
Quality of life	High better Based on data from 335 participants in 1 studies. (Randomized controlled) Follow up: 5.6 months.	0.32 points (Mean) Difference:	0.27 points (Mean) MD 0.05 lower (CI 95% 0.05 lower — 0.15 higher)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to serious indirectness ¹¹
Test	High better (Randomized controlled)	Difference:	MD 3.73 lower (CI 95% 4.63 lower — 2.83 lower)	

- Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, , Selective outcome reporting. **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publication bias: no serious.**
- Risk of Bias: very serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias,,Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Selective outcome reporting, . **Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: very serious.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study, . **Publication bias: no serious.**
- Risk of Bias: very serious.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Indirectness: no serious.** Due to serious indirectness. **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Only data from one study. **Publication bias: no serious.**
- Systematic review [2] with included studies: Fan 2020, Makarovskaiya 2020, Mann 2022. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Risk of Bias: very serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run in period. **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, small number of patients. **Publication bias: no serious.**
- Systematic review [2] with included studies: Fan 2020, Mann 2022. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
- Risk of Bias: very serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: serious.** Wide confidence intervals, Low number of patients. **Publication bias: no serious.**
- Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in-period. **Imprecision: serious.** Two levels?. **Publication bias: no serious.**
- Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
- Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
- Risk of Bias: very serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious.** Due to run-in period. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

References

- Sacubitril/Valsartan for Heart failure.

Clinical question/ PICO**Population:** Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)**Intervention:** Empagliflozin or Dapagliflozin**Comparator:** Placebo

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo	Intervention Empagliflozin or Dapagliflozin	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Mortality (all cause)	Relative risk 0.88 (CI 95% 0.79 — 0.99) Based on data from 9,510 participants in 9 studies. ¹ Follow up: 2.8 - 16 months.	128 per 1000 Difference:	113 per 1000 15 fewer per 1000 (CI 95% 27 fewer — 1 fewer)	High ²
Mortality (CV)	Relative risk 0.87 (CI 95% 0.77 — 0.99) Based on data from 9,199 participants in 8 studies. ³ Follow up: 2.8 - 16 months.	105 per 1000 Difference:	91 per 1000 14 fewer per 1000 (CI 95% 24 fewer — 1 fewer)	High ⁴
Hospitalization (all cause)	Relative risk 0.72 (CI 95% 0.07 — 7.89) Based on data from 273 participants in 2 studies. ⁵ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 3 months.	42 per 1000 Difference:	30 per 1000 12 fewer per 1000 (CI 95% 39 fewer — 289 more)	Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ⁶
Hospitalization (heart failure)	Relative risk 0.73 (CI 95% 0.66 — 0.81) Based on data from 9,195 participants in 8 studies. ⁷ Follow up: 2.8 - 16 months.	148 per 1000 Difference:	108 per 1000 40 fewer per 1000 (CI 95% 50 fewer — 28 fewer)	High
Renal worsening	Relative risk 0.63 (CI 95% 0.46 — 0.85) Based on data from 9,113 participants in 5 studies. ⁸ Follow up: 2.8 - 18.2 months.	23 per 1000 Difference:	14 per 1000 9 fewer per 1000 (CI 95% 12 fewer — 3 fewer)	Moderate Due to serious risk of bias ⁹
Hypotension	Relative risk 1.07 (CI 95% 0.88 — 1.3) Based on data from 9,068 participants in 6 studies. ¹⁰ Follow up: 1.9 - 18.2 months.	39 per 1000 Difference:	42 per 1000 3 more per 1000 (CI 95% 5 fewer — 12 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹¹

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Placebo	Intervention Empagliflozin or Dapagliflozin	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Urinary tract infection	Relative risk 1.02 (CI 95% 0.79 — 1.33) Based on data from 9,235 participants in 8 studies. ¹² (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 16 months.	23 per 1000 Difference:	23 per 1000 0 fewer per 1000 (CI 95% 5 fewer — 8 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹³
Volume depletion	Relative risk 1.1 (CI 95% 0.96 — 1.26) Based on data from 8,980 participants in 5 studies. ¹⁴ (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 16 months.	79 per 1000 Difference:	87 per 1000 8 more per 1000 (CI 95% 3 fewer — 21 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁵
Diabetic Ketoacidosis	Relative risk 7 (CI 95% 0.36 — 135.44) Based on data from 9,498 participants in 9 studies. ¹⁶ Follow up: 2.8 - 16 months.	0 per 1000	1 per 1000 CI 95%	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁷
Fall	Relative risk 2.92 (CI 95% 1.14 — 7.49) Based on data from 8,773 participants in 3 studies. ¹⁸ (Randomized controlled) Follow up: 3 - 16 months.	1 per 1000 Difference:	3 per 1000 2 more per 1000 (CI 95% 0 fewer — 6 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹⁹
Fournier Gangrene	Relative risk 1 (CI 95% 0.1 — 9.61) Based on data from 8,652 participants in 3 studies. ²⁰ Follow up: 2.8 - 16 months.	2 per 10.000 Difference:	2 per 10.000 0 fewer per 10.000 (CI 95% 2 fewer — 17 more)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²¹
Quality of life	Based on data from 9,366 participants in 7 studies. ²² (Randomized controlled) Follow up: 2.8 - 12 months.	Difference:	SMD 0.2 higher (CI 95% 0.09 higher — 0.31 higher)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision, ²³

1. Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

2. **Risk of Bias: no serious.** No downgrade due to weighting. **Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

3. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.

4. **Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: no serious.** Might be worth a downgrade. **Publication bias: no serious.**

5. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
6. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious.** Low cases, small sample, wide CI;. **Publication bias: no serious.**
7. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
8. Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
9. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious.** Differently defined between studies. **Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**
10. Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2021, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
11. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
12. Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
13. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
14. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
15. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
16. Systematic review [4] with included studies: Packer 2020, Santos-Gallego 2021, Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019, Nassif 2021. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
17. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious. Publication bias: no serious.**
18. Systematic review [4] with included studies: Abraham 2021, McMurray 2019, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
19. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious.** big sample size. **Publication bias: no serious.**
20. Systematic review [4] with included studies: Jensen 2020, McMurray 2019, Packer 2020. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
21. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: no serious. Imprecision: serious.** two or one?. **Publication bias: no serious.**
22. Systematic review [4] with included studies: Nassif 2021, Packer 2020, Santos-Gallego 2021, Abraham 2021, Jensen 2020, McMurray 2019, Nassif 2019. **Baseline/comparator:** Control arm of reference used for intervention.
23. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: no serious. Indirectness: serious. Imprecision: no serious. Publication bias: no serious.**

References

4. Empagliflozin for Heart failure.

3. E-Cigarettes for Smoking Cessation

Info Box

Keine Empfehlung bisher.

Evidenz für Nutzen bei COPD Patient*innen unzureichend, weil sehr niedrige Aussagesicherheit und widersprüchliche Ergebnisse. Hinweise auf Schäden plausibel; insbesondere "dual use" (indirekt).

Die Leitliniengruppe [sieht] in der E-Zigarette keine Option für einen primären Entwöhnungsversuch. []

*Gleichwohl ist der Leitliniengruppe bewusst, dass manche Raucher*innen dieses Produkt nutzen, um ihren Tabakkonsum zu beenden. Falls der Einsatz der E-Zigarette zur Unterstützung der Tabakabstinenz erwogen wird, dann nur unter folgenden Voraussetzungen:*

- *Bei dokumentiertem Versagen oder Ablehnung anderer evidenzbasierter Maßnahmen,*
- *nach Aufklärung über bekannte Risiken,*
- *bei gleichzeitiger Beendigung des Tabakkonsums und*
- *bei kontinuierlichem ärztlichem Monitoring und Begleitung.*

Idealerweise bedarf die Therapie mittels E-Zigarette einer verhaltenstherapeutischen Beratung.

Aktuell:

Zukunftsperspektive: Neubewertung nach Einführung als Medizinprodukt und Neubewertung bei Erscheinen relevanter RCTs (im Rahmen einer kontinuierlichen Aktualisierung).

Weiterhin keine Empfehlung. Diskussionspunkte sowie neue Evidenz im Hintergrundtext ergänzen.

Evidence to decision

Benefits and harms

Nutzen unklar: indirekte Hinweise auf Nutzen aus Evidenz bei Patient*innen ohne COPD. Gruppe geht von Nicht-Übertragbarkeit aus.

*"Es konnten keine Publikationen gefunden werden, welche die Wirkung der E-Zigaretten speziell bei Patient*innen mit COPD untersuchten. Eine Grundlage für den Nutzen speziell bei Patient*innen mit COPD liefern die Daten daher nicht."*

Aktuell: Nutzen weiterhin unklar.

- aus 2 Beobachtungsstudien: unterschiedliche Ergebnisse; 1 Studie: 40% COPD-Pat. -> Zuordnung unklar
- Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig.

Hinweise auf Schäden: indirekt; Gruppe geht hier von Übertragbarkeit aus.

"Häufig wurden Husten, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlafprobleme sowie Reizungen der Mundschleimhaut und Rachen-Irritationen als Nebenwirkungen beschrieben. Das Auftreten von schweren Nebenwirkungen wurde in diesen Publikationen hingegen selten beobachtet."

"Zwei selektiv eingebrachte Publikationen [] deuten ein zusätzliches Schadenspotential durch den sogenannten Dual-Use an, das heißt die gleichzeitige Nutzung von Zigaretten und E-Zigaretten. Hier besteht ein Schadenspotential, welches wahrscheinlich über eine einfache Addition der Toxizitäten hinausgeht."

Aktuell:

- COPD-spezifische Outcomes in einer Studie verschlechtert: GOLD stage, Exacerbations, CAT scores, Lung function (FEV1) (Limitationen beachten)
- Daten zum Krankheitsverlauf von E-Zigaretten -Nutzern werden im HGT ergänzt
- keine standardisierten Vorgaben für Dosierungen, Inhaltsstoffe, Rezepturen + keine Qualitätssicherung
- aus 2 Beobachtungsstudien: unterschiedliche Ergebnisse
- Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig.

Nutzen/Schaden Abwägung:

“Die Theorie der Schadensminimierung bei fortbestehendem Tabakkonsum (harm reduction) bei Raucher*innen geht davon aus, dass E-Zigaretten (und andere nikotinhaltige Produkte wie Tabakerhitzer oder rauchlose Tabakprodukte) [] möglicherweise eine weniger schädliche Alternative zu konventionellen Zigaretten sind [] und sie somit die Gesundheitsrisiken verringern könnten. Da valide Evidenz hierfür aktuell noch aussteht, ist ein direkter Vergleich des langfristigen Schädigungspotenzials der E-Zigarette im Vergleich zur Tabakzigarette nur im Sinne einer Abschätzung möglich []. Auch Aussagen hinsichtlich einer möglichen positiven Wirkung auf den Verlauf der COPD-Erkrankung sind zur Zeit eher theoretischer Natur. Aufgrund der aktuell unzureichenden Datenlage, und auch wegen der noch nicht abschätzbaren gesundheitlichen Langzeitfolgen für Patient*innen mit COPD, **sieht die Leitliniengruppe in der E-Zigarette keine Option für einen primären Entwöhnungsversuch.**“ [weil es im Nutzen belegte Alternativen gibt]

Aktuell: nach wie vor keine Hinweise auf Nutzen; Schäden wie zuvor beschrieben; Verschlechterung der Lungenfunktion, Exazerbation wg. Limitationen der Studien unklar.

Weiterhin keine Option für einen primären Entwöhnungsversuch

Ob ein Nutzen für eine ausgewählte Patientengruppe besteht (z.B. hohe Dringlichkeit der Tabakentwöhnung), ist weiterhin unklar.

Certainty of the Evidence

Very low

Sehr niedrig. Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness

Values and preferences

Substantial variability is expected or uncertain

Bedient z.B.:

- Gewohnte Konsummuster
- weitere Funktion des Rauchens
- soziale Komponenten
- Motivation abhängig vom Kontext, Begleitumstände, ggf. auch zeitlich variabel.

“Gleichwohl ist der Leitliniengruppe bewusst, dass manche Raucher*innen dieses Produkt nutzen, um ihren Tabakkonsum zu beenden.“

Keine eindeutigen Präferenzen bekannt.

Resources

Factor not considered

Selbstzahler (kein Medizinprodukt: Kosten werden nicht übernommen)

Kosten für eine Therapie zur Tabakentwöhnung sind relevante Barrieren für den Erfolg (ATEMM-Studie)

in Relation sehen: manche Therapeutika werden bis dato auch nicht übernommen.

Equity

Factor not considered

sozioökonomischer Status: niedrige soziale Schichten <> viel Geld für E-Zigarette

Feasibility

Intervention is likely difficult to implement

Erfahrungsgemäß schaffen es einige Patient*innen mit COPD nicht, diese Intervention angemessen umzusetzen und auf konventionelle Zigarette vollständig zu verzichten: Somit kann das Schadenspotential ggf. erhöht sein, wenn der "dual use" (E-Zigarette & konventionelle Zigarette) fortbesteht.

Clinical question/ PICO**Population:** Smokers with COPD**Intervention:** E-cigarettes with/without nicotine**Comparator:** Any smoking cessation treatment

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Any smoking cessation treatment	Intervention EC	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Resuming conventional cigarette use	Based on data from 1,890 participants in 1 studies. Follow up: 60 months.	Ever EC users were 16.8 (95% CI 9.1–30.9; p < 0.001) times as likely to have resumed conventional cigarette smoking.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ¹
Tobacco abstinence	Based on data from 3,574 participants in 2 studies. (Observational (non- randomized)) Follow up: 60 months.	In one study the odds for ever EC users of having quit conventional cigarettes at their follow-up visit were 0.7 times lower (95% CI 0.5–0.9; p = 0.02). In Polosa 2020 45 % of EC users (n=9/20) had quit smoking.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ²
Chronic bronchitis	Based on data from participants in 1 studies. Follow up: 60 months.	Ever using e-cigarettes was associated with 8 ± 2% increased prevalence of chronic bronchitis, even after adjusting.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness ³
Reduction	Based on data from participants in 2 studies. Follow up: 60 months.	In one study ever EC users smoked an average of 2 additional conventional cigarettes per day (no comparison). In another study EC users versus controls reduced their daily consumption by 20.7 versus 1.9 cigarettes per day.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency ⁴
GOLD stage	Based on data from participants in 2 studies. (Observational (non-randomized)) Follow up: 60 months.	In one study ever EC users were more likely to have worsening of GOLD stage than never EC users (no longer significant after adjusting). In the other study a number of EC users down-staged (i.e. improved) from GOLD COPD Stages 4 and 3 to Stages 3 and 2, respectively; minimal changes in the control group."		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious inconsistency ⁵

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Comparator Any smoking cessation treatment	Intervention EC	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)
Exacerbations	Based on data from participants in 2 studies. Follow up: 60 months.	In one study ever EC users were 1.58 (95 % CI 1.10-2.27; p=0.01) times as likely to have acute exacerbations compared to never EC users. In the other study EC users had a marked reduction in exacerbations versus no significant changes in controls.		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ⁶
CAT scores	Based on data from 39 participants in 1 studies. Follow up: 60 months.	CAT scores improved by 4 points in EC users, no significant or clinically relevant improvements in the control group.		Very low Due to serious risk of bias ⁷
Lung function (FEV1)	Based on data from participants in 2 studies. (Observational (non-randomized)) Follow up: 60 months.	In one study ever EC users were more likely to have a more rapid decline in lung function (FEV1) than never users (43 mL/year vs. 34 mL/year; p = 0.003, no longer significant after adjusting). In another study EC users had substantial improvements compared to baseline in postbronchodilator FEV1 (mean difference + 170 mL) versus controls (mean difference - 130 mL).		Very low Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ⁸
6 Minute walking distance (6MWD)	Based on data from participants in 1 studies. Follow up: 60 months.	In one study EC users significantly improved by a median of 66.5m (p = 0.005) from baseline versus an increase of 20 m (p = 0.722) in the control group.		Very low Due to serious risk of bias ⁹

1. **Risk of Bias: serious. Indirectness: serious.**
2. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.
Indirectness: serious. Differences between the population of interest and those studied.
3. **Risk of Bias: serious. Indirectness: serious.**
4. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious. Indirectness: serious.**
5. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious. Indirectness: serious.**
6. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious. Indirectness: serious.**
7. **Risk of Bias: serious.**
8. **Risk of Bias: serious. Inconsistency: serious. Indirectness: serious.**
9. **Risk of Bias: serious.**

References

1. Sacubitril/Valsartan for Heart failure.
2. Sacubitril/Valsartan for Heart failure.
3. Empagliflozin for Heart failure.
4. Empagliflozin for Heart failure.

Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfempfehlungen

Version vom 18.12.2023

Dieser „Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfpfehlungen“ wurde im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts „DEAL – Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen“ (Förderkennzeichen 01VSF20019) in Zusammenarbeit des Instituts für Evidenz in der Medizin mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), dem Robert Koch Institut (RKI) und dem Institut für medizinisches Wissensmanagement der AWMF (AWMF-IMWi) erstellt.

KONTAKT:

Kommentare und Änderungsvorschläge an: bemb.ifem.sec@uniklinik-freiburg.de

Institut für Evidenz in der Medizin

Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Breisacher Straße 86

79110 Freiburg i. Br.

www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin.html

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Tiergarten Tower

Straße des 17. Juni 106-108

10623 Berlin

www.aezq.de

RKI

Robert Koch-Institut

Nordufer 20

13353 Berlin

www.rki.de

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)

Karl von Frisch Straße 1

Philipps Universität

35043 Marburg

www.awmf.org

AUTOR*INNEN (DEAL-Team):

Valérie Labonté^{1,2}, Gina Bantle¹, Cordula Braun^{1,2}, Thomas Harder³, Philipp Kapp¹, Monika Nothacker⁴, Vanessa Piechotta³, Peggy Prien⁵, Corinna Schaefer⁵, Sabine Schüler⁵, Sabine Schwarz⁵, Waldemar Siemens^{1,2}, Iris Thielemann³, Jörg Meerpohl^{1,2}

¹ Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung)

Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Breisacher Straße 86

79110 Freiburg

² Cochrane Deutschland Stiftung

Berliner Allee 2

79110 Freiburg

³ Robert Koch Institut

Robert Koch-Institut

Nordufer 20

13353 Berlin

⁴ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)

Karl von Frisch Straße 1

Philipps Universität

35043 Marburg

⁵ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Tiergarten Tower

Straße des 17. Juni 106-108

10623 Berlin

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Glossar	7
1 Über diesen Leitfaden.....	8
1.1 Zielsetzung.....	8
1.2 Warum dieser Leitfaden?.....	8
2 Empfehlungen und systematische Reviews.....	10
2.1 Systematische Reviews als Basis von Empfehlungen.....	10
2.2 Aktualität von systematischen Reviews und daraus abgeleiteten Empfehlungen	12
2.3 Living Guidelines und Living Guideline Recommendations.....	13
2.4 Lebende systematische Reviews.....	14
3 Der Prozess der Aktualisierung von Empfehlungen	15
3.1 Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung).....	15
3.1.1 Auswahl und Priorisierung	15
3.2 Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfpfempfehlung	17
3.2.1 Aufstellung des Aktualisierungs-Teams	17
3.2.2 Management von Interessenkonflikten.....	18
3.2.3 Finanzierung.....	18
3.2.4 Zusammenarbeit und Abstimmungsprozesse.....	19
3.3 Evidenzaufbereitung: Erstellung eines Lebenden systematischen Reviews (LSR)	20
3.3.1 Identifizierung oder Erstellung eines geeigneten SR als Grundlage für den LSR („Basis-Review“).....	20
3.3.2 Protokoll.....	21
3.3.3 Literatur-Suche.....	22
3.3.4 Studieneinschluss und Studienausschluss	23
3.3.5 Datenextraktion	23
3.3.6 Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien.....	23
3.3.7 Analysemethoden	24
3.3.8 Aufbereitung und Dissemination der Ergebnisse	24

3.3.9	Digitale Werkzeuge	25
3.4	Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung durch die Leitlinien-Gruppe / AG einer Impfkommission (Evidence-to-Decision, EtD)	26
3.4.1	Von der Evidenz zur Empfehlung	26
3.4.2	Einbringen der aktualisierten Empfehlung in die gesamte (Aktualisierung der) Leitlinie oder Impfempfehlung	26
3.5	Folge-Aktualisierung des LSR	28
3.5.1	Aktualisierungsrhythmus	29
3.5.2	Abschluss der Aktualisierungen	29
4	Ausblick	31
Anhang 1	35

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Aktualisierungsoptionen nach dem AWMF-Regelwerk (AWMF 2020)	13
Tabelle 2:	Vier Schritte der Bearbeitung einer lebenden Empfehlung	15
Tabelle 3:	Zeitaufwand in Personentagen für die Erstellung von drei LSR inklusive Aktualisierungen im Rahmen des DEAL-Projektes	18
Tabelle 4:	Szenarien zur Erstellung eines Basis-Reviews	21
Tabelle 5:	Beispielhafte Gliederung zur übersichtlichen Darstellung der Übersichtstabellen eines LSR nach Relevanz der Informationen für die Mitglieder der LL-Gruppen bzw. AG einer Impfkommission	24
Tabelle 6:	Beispiele für digitale Werkzeuge zur Unterstützung des Living-Prozesses	25
Tabelle 7:	Formale Prozesse vor Veröffentlichung von Empfehlungsänderungen	27
Tabelle 8:	Mögliche Szenarien vor Folge-Aktualisierungen (übersetzt und adaptiert nach Elliott 2017)	28

Abbildung 1:	Algorithmus zum Rechercheablauf für die Erstellung von Leitlinien. Erstellt von Dr. Monika Nothacker und Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF 2020)	11
Abbildung 2:	Beispiel für Kennzeichnung aller Schritte eines laufenden LSR in PROSPERO.	22

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AG	Arbeitsgemeinschaft
AGIL	Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DEAL	Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen
EtD	Evidence-to-Decision (Framework)
GIN	Guidelines International Network
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
ifEM	Institut für Evidenz in der Medizin
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Künstliche Intelligenz
LL	Leitlinie
LSR	Living Systematic Review
MA	Metaanalyse
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PICO(S)	Population, Intervention, Comparison, Outcome, (Study Type)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
ROB	Risk of Bias
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews (Tool)
SR	Systematic Review
STIKO	Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut
WHO	World Health Organization

GLOSSAR

Basis-Review	Systematischer Review, der als Ausgangspunkt für den lebenden Aktualisierungsprozess dient.
COPD-LSR	<i>Hier:</i> Im DEAL-Projekt erstellter LSR zur Leitlinien-Empfehlung „E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ (NVL COPD).
COVID-19-LSR	<i>Hier:</i> Im DEAL-Projekt erstellter LSR zur Impfempfehlung: „COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren“ (STIKO).
Empfehlung	<i>Hier:</i> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit in diesem Leitfaden verwendeter Sammelbegriff für LL-Empfehlungen und Impfempfehlungen.
Herzinsuffizienz-LSR	<i>Hier:</i> Im DEAL-Projekt erstellter LSR zur Leitlinien-Empfehlung „Therapieintensivierung mit SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter)-Inhibitoren und/oder Sacubitril/Valsartan“ (NVL Herzinsuffizienz).
Impfempfehlung	Impfempfehlungen (engl. vaccination recommendation) werden von nationalen Impfkommmissionen (engl. National Immunization Technical Advisory Group; NITAG) abgegeben. Ziel einer Impfempfehlung ist es, die optimale Impfstrategie für den Einsatz einer Impfung in einem nationalen Impfprogramm zu formulieren, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Bilanz, der epidemiologischen Situation und der Effekte auf Bevölkerungsebene.
Lebende Leitlinie (Living Guideline, lebende LL)	Leitlinie mit kurzem Aktualisierungszeitraum, wird nach AWMF-Regelwerk mindestens jährlich aktualisiert bzw. komplett formal überprüft.
Lebende Leitlinien-Empfehlung (Living Guideline Recommendation)	Aktualisierungseinheit einer lebenden Leitlinie; einzelne Empfehlung in einer lebenden Leitlinie.
Leitlinie (LL)	„Systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung von Ärzt*innen sowie Angehörigen von weiteren Gesundheitsberufen und Patient*innen / Bürger*innen für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen. Sie sollten auf einer systematischen Sichtung und Bewertung der Evidenz und einer Abwägung von Nutzen und Schaden alternativer Vorgehensweisen basieren.“ (AWMF 2020)
Lebender systematischer Review (Living Systematic Review, LSR)	Systematischer Review, der kontinuierlich bzw. in kurzen Intervallen (z. B. alle drei Monate) aktualisiert wird, indem neue Evidenz aus Studien systematisch identifiziert, bewertet und in den bestehenden Review eingearbeitet wird.
Systematischer Review (Systematic Review, SR)	Wissenschaftliche Übersichtsarbeit, in der die (idealerweise gesamte) verfügbare empirische Evidenz zu einer spezifischen Fragestellung unter Anwendung expliziter, systematischer Methoden identifiziert, kritisch bewertet und zusammengefasst ist.

1 ÜBER DIESEN LEITFADEN

1.1 Zielsetzung

Dieser Leitfaden beschreibt die methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von lebenden Empfehlungen in Leitlinien (LL) bzw. von lebenden Impfpfehlungen auf der Basis von lebenden systematischen Reviews (LSR, *Living Systematic Reviews*). Er soll LL-Entwickelnden, Impfkommisionen und LSR-Erstellenden eine Orientierung bieten, welche Besonderheiten beim Vorgehen zur raschen Aktualisierung von Empfehlungen zu beachten sind.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir im Folgenden den Sammelbegriff „**(Lebende) Empfehlungen**“ für sowohl (lebende) LL-Empfehlungen als auch für (lebende) Impfpfehlungen.

Die grundlegende Methodik zur Erstellung von derartigen Empfehlungen und (lebenden) systematischen Reviews wird hier nicht besprochen. An den entsprechenden Stellen wird mit kurzer Erläuterung auf weiterführende Literatur verwiesen.

Einzelne Abschnitte im Leitfaden beziehen sich nur auf die Entwicklung von LL-Empfehlungen. Dies ist entweder der begrenzten verfügbaren (oder uns bekannten) Literatur oder den begrenzten von uns gemachten Erfahrungen geschuldet. Die Hinweise in diesem Leitfaden können, sofern sinnvoll und ggf. adaptiert, dennoch auch für die Entwicklung von Impfpfehlungen nützlich sein.

1.2 Warum dieser Leitfaden?

Seit Jahrzehnten wird eine exponentielle Zunahme publizierter Studien und systematischer Reviews (SR) beschrieben (Bastian 2010, Ioannidis 2016). 2017 wurde diesem Phänomen mit dem Konzept des LSR begegnet, mit der zeitnahen Einarbeitung neuer Evidenz im Gegensatz zu langen Aktualisierungszyklen (Elliott 2017). Jüngst führte die COVID-19-Pandemie u. a. zu einem starken Anstieg an Studien und wachsender Popularität und Zahl von LSR.

Aktualisierungen von evidenzbasierten LL bzw. von Impfpfehlungen können durch die Mitglieder einer LL-Gruppe bzw. einer AG einer Impfkommision allein erfolgen oder durch enge Kooperationen mit anderen Organisationen unterstützt werden, die die Empfehlungs-Entwicklung methodisch begleiten oder (L)SR erstellen.

In Deutschland existieren neben lebenden Empfehlungen aus LL und der nationalen Impfstrategie zu COVID-19, weitere Erfahrungen mit Formaten für lebende LL, beispielsweise mit der S3-LL „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“¹. Doch gibt es bisher keinen Leitfaden, der die Besonderheiten der Bearbeitung von lebenden Empfehlungen adressiert.

¹ S3-LL Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren:
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0350L> (abgerufen 31.07.2023).

Die Erstellung des vorliegenden Leitfadens war Bestandteil des DEAL-Projektes (Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen²), in dem die Zusammenarbeit zwischen einem Evidenz-aufbereitenden Institut (IfEM³) und Empfehlungs-entwickelnden Organisationen (ÄZQ⁴, RKI⁵, AWMF-IMWi⁶) untersucht wurde. Das Projekt wurde zwischen 2021 und 2023 durch den Innovationsfonds gefördert (Förderkennzeichen 01VSF20019).

Das primäre Ziel des DEAL-Projektes war es, einen Prozess zur raschen Aktualisierung von Empfehlungen für lebende LL bzw. von Impfpfehlungen zu entwickeln und zu erproben.

Zu Projektbeginn wurden drei Empfehlungen ausgewählt: „Therapieintensivierung mit SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter)-Inhibitoren und / oder Sacubitril / Valsartan“ für die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz (folgend: „Herzinsuffizienz-LSR“), „E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“ für die NVL COPD (folgend: „COPD-LSR“), sowie „COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren“ der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI (folgend: „COVID-19-LSR“). Die zweckmäßigen Auswahl-Kriterien waren dabei ein hoher Aktualisierungsbedarf aus Sicht der Leitlinien-Organisationen bzw. der STIKO und die erwartete Umsetzbarkeit im Rahmen des Projektes (z.B. erwartete neu verfügbare Evidenz).

Die NVLs werden am ÄZQ koordiniert und methodisch durch das AWMF-IMWi unterstützt. Aus der NVL COPD war die Arbeitsgruppe (AG) Tabakentwöhnung und aus der NVL Chronische Herzinsuffizienz die AG Medikamentöse Therapie beteiligt. Aus der STIKO war die Unter-AG Kinder der AG für pandemische Fragen (PAIKO) beteiligt. Die Evidenzaufarbeitung übernahm das IfEM.

Zu den drei Empfehlungen wurden zwischen Februar 2022 und März 2023 LSR mit jeweils zwei Aktualisierungen in ungefähr dreimonatigem Rhythmus erstellt. Deren Ergebnisse wurden jeweils der entsprechenden Leitlinien-AG bzw. der STIKO-Unter-AG präsentiert, die nachfolgend über eine mögliche Änderung der bestehenden Empfehlungsformulierung auf Basis der vorgestellten Evidenz berieten („DEAL-Prozess“). Darüber hinaus wurden semi-strukturierte Interviews mit am Projekt beteiligten Methodiker*innen und Kliniker*innen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der DEAL-Prozess von den beteiligten Personen akzeptiert wird und um für den Prozess förderliche und hinderliche Faktoren zu identifizieren.

Dieser Leitfaden leitet sich aus den Erkenntnissen aus diesem Projekt ab und ist entsprechend als Hilfestellung, nicht aber als verbindliche Handlungsanweisung zu verstehen.

² Innovationsfonds: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/deal-dynamische-evidenzaktualisierung-fuer-aktuelle-leitlinienempfehlungen.399> (abgerufen 31.07.2023).

³ Institut für Evidenz in der Medizin (IfEM): <https://www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin.html> (abgerufen 31.07.2023).

⁴ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): <https://www.aezq.de/> (abgerufen 31.07.2023).

⁵ Robert Koch-Institut (RKI): https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html (abgerufen 31.07.2023).

⁶ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Institut für Medizinisches Wissensmanagement: <https://www.awmf.org/die-awmf/imwi> (abgerufen 31.07.2023).

2 EMPFEHLUNGEN UND SYSTEMATISCHE REVIEWS

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) definiert LL folgendermaßen (AWMF 2020):

*„Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung von Ärzt*innen sowie Angehörigen von weiteren Gesundheitsberufen und Patient*innen / Bürger*innen für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen. Sie sollten auf einer systematischen Sichtung und Bewertung der Evidenz und einer Abwägung von Nutzen und Schaden alternativer Vorgehensweisen basieren.“*

Diese Definition macht deutlich, dass der „gegenwärtige Erkenntnisstand“ regelmäßiger Überprüfung bedarf und die Erstellung von LL – und im Sinne dieses Leitfadens auch von Impfpfehlungen – nach hochwertigen Methoden zu erfolgen hat.

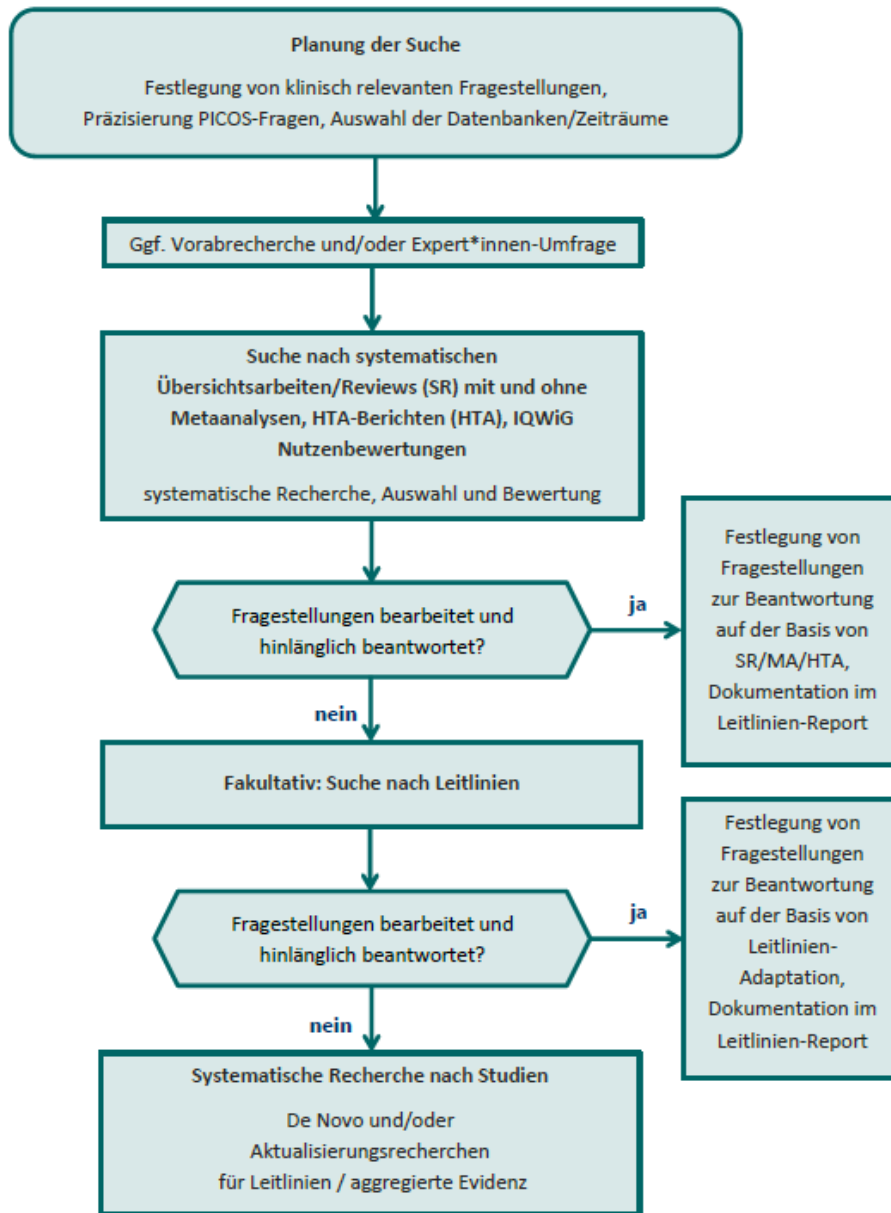
2.1 Systematische Reviews als Basis von Empfehlungen

Evidenzbasierten Empfehlungen⁷ soll die beste verfügbare Evidenz zugrunde liegen. Diese Evidenz systematisch zu identifizieren, zu bewerten und zu synthetisieren, kann LL-Entwickelnde und Impfkommisionen vor große Herausforderungen stellen. Beispielsweise kann die Zahl der verfügbaren Studien sehr hoch und deren Extraktion, Bewertung und Zusammenfassung entsprechend aufwendig sein und die Ressourcen der Gruppenmitglieder überschreiten (siehe Kasten 1).

Um den Arbeitsaufwand für die Entwicklung von Empfehlungen gering zu halten, wird empfohlen, in einem ersten Schritt aktuelle SR zu identifizieren anstatt nach Primärstudien zu recherchieren (AWMF 2020, Blümle 2020). Ist zu einer Fragestellung aggregierte Evidenz in Form eines aktuellen hochwertigen SR verfügbar, ist eine weitere Recherche nach klinischen Studien in der Regel nicht erforderlich (vgl. Abbildung 1).

⁷ LL der Klassen S3 und S2e enthalten evidenzbasierte Empfehlungen, vgl. hierzu die AWMF-Stufenklassifikation, <https://www.awmf.org/regelwerk/stufenklassifikation-nach-systematik> (abgerufen 10.11.2023).

Abbildung 1: Algorithmus zum Rechercheablauf für die Erstellung von Leitlinien. Erstellt von Dr. Monika Nothacker und Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF 2020).



Kasten 1: Beispiele für LL-Empfehlungen mit einer hohen Anzahl an zugrunde liegenden Studien.

Die exponentielle Zunahme an publizierten klinischen Studien und SR zu einer Fragestellung bedeutet für Empfehlungs-erstellende Gruppen einen hohen Arbeitsaufwand. Dies zeigte sich auch im DEAL-Projekt:

Für die Aktualisierung einer einzigen Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren aus der NVL Chronische Herzinsuffizienz⁸ im Rahmen des „Herzinsuffizienz-LSR“ wurden 30 Studien (berichtet in 156 Publikationen) identifiziert. Diese Fragestellung deckte nur einen kleinen Teil der gesamten LL und auch nur einen kleinen Teil des spezifischen Kapitels zur medikamentösen Therapie ab.

Ähnliche Beispiele gibt es auch in anderen NVL: Der Empfehlung zur Wirksamkeit von Antidepressiva (schweregrad-übergreifend) aus der NVL Depression⁹ liegen 522 RCTs zugrunde. Der Empfehlung zur Wirksamkeit der Statintherapie aus der NVL Chronische Koronare Herzkrankheit (Chronische KHK)¹⁰ liegen 21 RCTs zugrunde, in der Recherche wurden zur Fragestellung aber 1.884 SR identifiziert.

2.2 Aktualität von systematischen Reviews und daraus abgeleiteten Empfehlungen

Ein SR ist so aktuell wie die in ihm enthaltene Evidenz. Die Aktualität wird durch das Datum der Literaturrecherchen bestimmt, nicht durch das Publikationsdatum. Raschen Aktualisierungsbedarf gibt es für SR insbesondere bei Fragestellungen mit einer hohen Forschungsdynamik, bei denen sich der wissenschaftliche Kenntnisstand innerhalb kurzer Zeit, d.h. unter einem Jahr, relevant verändern kann (Shojania 2007) (siehe Kasten 2).

Kasten 2: Wie schnell sind SR veraltet? – Studie zum Aktualisierungsbedarf von SR

In ihrer „Überlebensanalyse für SR“ untersuchten Shojania *et al.* die durchschnittliche Zeit, die vergeht, bis neue Evidenz ausreichend wichtig ist, um die Aktualisierung eines SR zu rechtfertigen. Dazu wurden quantitative Signale (z. B. Änderungen in der statistischen Signifikanz) und qualitative Signale (z. B. neue Informationen über Schäden) untersucht.

In einer Kohorte von 100 SR traten Signale für eine Aktualisierung bei 57 % der SR auf. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Signals betrug 5,5 Jahre (Konfidenzintervall: 4,6-7,6 Jahre). Bei ca. 25 % der SR trat bereits innerhalb von zwei Jahren und bei 15 % innerhalb von einem Jahr ein Signal für Aktualisierungsbedarf auf. Bei 7 % war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits ein Signal aufgetreten. Die Studie zeigte, dass SR bereits mit der Publikation veraltet und neue Erkenntnisse aus (klinischen) Studien verfügbar sein könnten (Shojania 2007).

Geben Empfehlungen in LL den aktuellen Wissensstand wieder, trägt dies zum Vertrauen der Nutzer*innen in die LL bei. Die kontinuierliche Berücksichtigung neuer Evidenz spielt zudem eine bedeutsame Rolle für die Akzeptanz von LL bei ihren Nutzer*innen sowie für ihre Implementierung

⁸ NVL Herzinsuffizienz: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> (abgerufen 31.07.2023).

⁹ NVL Depression, S. 104: <https://www.leitlinien.de/themen/depression> (abgerufen 31.07.2023).

¹⁰ NVL Koronare Herzkrankheit, S. 60: <https://www.leitlinien.de/themen/khk> (abgerufen 31.07.2023).

(Schwarz 2021). Eine Empfehlung ist aktuell, wenn die Ergebnisse der zugrundeliegenden Evidenz und die weiteren Kriterien für die Festlegung des Empfehlungsgrads wie die Nutzen-Schaden-Abwägung dem aktuellen Wissensstand entsprechen.

Der raschen Prüfung und Aktualisierung können die komplexen Prozesse bei der Erstellung von SR und LL bzw. von Impfeempfehlungen entgegenstehen. Dies betrifft z. B. die Zeit, die der Prozess von der Identifizierung der relevanten Evidenz über die Ableitung von Empfehlungen bis hin zur Publikation erfordert. Unter diesen Umständen sicherzustellen, dass Empfehlungen nicht im Widerspruch zu aktueller Evidenz stehen, ist für LL-Entwickelnde bzw. Entwickelnde von Impfeempfehlungen eine organisatorische Herausforderung. Diese betrifft sowohl den Zeitpunkt der initialen Fertigstellung als auch die Zeit danach.

2.3 Living Guidelines und Living Guideline Recommendations

Um den Herausforderungen der Erstellung und Aktualisierung bzw. Pflege von LL gerecht zu werden, wird seit 2017 verstärkt das Konzept der Lebenden LL (*Living Guidelines*) erprobt. Die Kriterien des *Living Guideline*-Konzepts sind bislang nicht einheitlich festgelegt. Sie beinhalten einen kurzen Zeitraum für eine LL-Aktualisierung mit einer am thematischen Bedarf ausgerichteten systematischen Aktualisierungsrecherche. Im AWMF-Regelwerk ist *Living Guideline* seit 2020 neben den bestehenden Möglichkeiten der Aktualisierung festgeschrieben und räumt die Option der mindestens jährlicheren Aktualisierung bzw. formaler Prüfung auf Aktualität ein (AWMF 2020) (siehe Tabelle 1). Im internationalen Kontext bietet das *Australian Living Evidence Consortium*¹¹ einen kürzlich publizierten ersten methodischen Leitfaden und Erfahrungsbericht bzgl. der Erstellung von lebenden LL.

Tabelle 1: Aktualisierungsoptionen nach dem AWMF-Regelwerk (AWMF 2020)

	Partiell, komplett	„Living Guideline“	Amendment / Addendum
Anmeldung	Erforderlich	Erforderlich, jährliche Anmeldung	Nicht erforderlich
Aktualisierungsumfang	Ausgewählte (partiell) oder alle Fragestellungen (komplett)	Nach Bedarf, jeweils Prüfung aller Fragestellungen	Wenige Fragestellungen (bis ca. 5% der Empfehlungen)
Aktualisierungszeiträume	≤ 5 Jahre	benannt ≤ 12 Monate	Entfällt
Ausweisung	Auf Titelblatt	Auf Titelblatt	Einleitend im Dokument leicht sichtbar

¹¹ Australian Living Evidence Consortium: <https://livingevidence.org.au/key-publications>.

LL-Gruppen entscheiden in einem informellen oder formellen Konsensprozess, für welche Themen eine Aktualisierung erforderlich ist. Die Priorisierung kann auch Kriterien-gestützt erfolgen; hierzu stehen unterschiedliche Hilfen zur Verfügung (z. B. das UpPriority-Tool, (Sanabria 2020)). Bei der STIKO wird der Aktualisierungsbedarf einer Impfpfempfehlung in einem internen Priorisierungsprozess zu Beginn einer neuen Beruungsperiode festgelegt (STIKO 2022).

Die Aktualisierung einer kompletten LL zu einem bestimmten Zeitpunkt wird dem unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf der in der LL enthaltenen Empfehlungen oft nicht optimal gerecht (Gerken 2010, Fishman 2012). Einerseits kann ein zu langer Aktualisierungszeitraum in Bezug auf Empfehlungen mit hoher Forschungsdynamik dazu führen, dass neue versorgungsrelevante Erkenntnisse verzögert in der Versorgungspraxis implementiert werden, andererseits bedeutet eine zu häufige systematische Überprüfung von Empfehlungen ohne eine entsprechende Forschungsdynamik wiederum einen ggf. unnötigen Aufwand und Ressourceneinsatz.

Da Empfehlungen einer LL in der Regel einen unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf haben, kann es sinnvoll sein, einzelne Schlüsselfragen, d. h. einzelne Empfehlungen, zu priorisieren, die der kontinuierlichen Aktualisierung in kurzen Zeitintervallen bedürfen. Dieses Konzept der *Living Guideline Recommendation*, bzw. der Lebenden LL-Empfehlung, wurde 2017 international eingeführt (Akl 2017, Vogel 2019, Turner 2022), um den Prozess der LL-Entwicklung dynamischer zu gestalten.

Das Konzept der *Living Guideline Recommendation* ist in Deutschland in einzelnen Vorarbeiten geprüft worden (Gerken 2010, Fishman 2012). Ein wissenschaftlicher und Kriterien-gestützter Leitfadens für ein effizientes Vorgehen für LL-, Impf- und andere evidenzbasierte Empfehlungen fehlt bislang (Becker 2014).

2.4 Lebende systematische Reviews

Ein wichtiger Bestandteil des *Living Guidelines*- bzw. *Living Recommendations*-Ansatzes sind LSR. Ein LSR ist ein SR, der kontinuierlich bzw. in kurzen Intervallen (z. B. alle drei Monate) aktualisiert wird, indem neue Evidenz aus Studien systematisch identifiziert, bewertet und in den bestehenden SR eingearbeitet wird (Elliott 2017, Brooker 2019). Der LSR-Ansatz wurde insbesondere für Themen bzw. Fragestellungen mit einer hohen Forschungsdynamik entwickelt.

Auswahl an weiterführender Literatur zu lebenden LL:

Konzept mit Erläuterungen zur Erstellung von lebenden LL: El Mikati et al. A Framework for the Development of Living Practice Guidelines in Health Care. *Ann Intern Med.* 2022 Aug;175(8):1154-1160. doi: 10.7326/M22-0514. Epub 2022 Jul 5. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-0514>.

Zur Definition und Erstellung von Lebenden LL:

Akl et al. Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2017 Nov;91:47-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.009. Epub 2017 Sep 11. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(17\)30662-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(17)30662-5).

3 DER PROZESS DER AKTUALISIERUNG VON EMPFEHLUNGEN

Der Aktualisierungsprozess lebender LL oder Impfeempfehlungen erfordert keine neue Methodik, sondern folgt dem üblichen Vorgehen laut AWMF-Regelwerk bzw. laut STIKO-Vorgehensweise in kürzeren zeitlichen Intervallen. Kenntnisse der entsprechenden Prinzipien und darüber hinaus der Methodik zur Erstellung von SR werden für die Nutzung dieses Leitfadens vorausgesetzt (AWMF 2020, Higgins 2022, STIKO 2022).

Die Überarbeitung einer lebenden Empfehlung kann in vier Schritte aufgeteilt werden, von denen sich die Schritte 2 bis 4 bei der Aktualisierung wiederholen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Vier Schritte der Bearbeitung einer lebenden Empfehlung

Schritt	Siehe in diesem Leitfaden
1. Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung)	Kapitel 3.1
2. Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfeempfehlung	Kapitel 3.2
3. Evidenzaufbereitung: Erstellung eines lebenden systematischen Reviews (LSR)	Kapitel 3.3
4. Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung (Evidence-to-Decision, EtD)	Kapitel 3.4

3.1 Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung)

Die in diesem Leitfaden beschriebene Vorgehensweise bezieht sich auf die Aktualisierung bereits bestehender Empfehlungen. Für die Formulierung neuer Empfehlungen, die sich aus neuer Evidenz ergeben, können zusätzliche Arbeitsschritte notwendig werden, die hier nicht abgedeckt sind.

3.1.1 Auswahl und Priorisierung

Für die Entscheidung darüber, welche Empfehlung(en) prioritär aktualisiert werden soll(en), eignet sich, insbesondere dann, wenn die Aktualisierung einer bereits veröffentlichten LL oder Impfeempfehlung unmittelbar bevorsteht, das UpPriority-Tool (Sanabria 2020). Soll der Aktualisierungsbedarf einzelner Empfehlungen kontinuierlich beobachtet werden, kann direkt nach Abschluss der Erstellung der initialen LL bzw. Impfeempfehlung mit der im DEAL-Projekt entwickelten Kriterienliste für die Bewertung der „Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen“ (AGIL) die Wahrscheinlichkeit des künftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Empfehlungen eingeschätzt werden (siehe Abbildung 2). Der Fokus der AGIL-Kriterien liegt damit im Gegensatz zu UpPriority auf der prospektiven Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer einzelnen Empfehlung. Hinweise zur Nutzung der AGIL-Kriterienliste finden sich im Anhang 1.

Abbildung 2: AGIL-Kriterienliste zur Bewertung der Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen

AGIL-Kriterium 1 – Relevanz der Fragestellung

Wie wahrscheinlich ist es, dass die Fragestellung für die Zielpopulation und /oder relevante Akteur*innen (z. B. Gesundheitsfachpersonen, Entscheidungsträger*innen) weiterhin bedeutsam sein wird

a) bezogen auf die PICO-Komponenten (Population, Intervention, Vergleich, Endpunkte)?

sehr unwahrscheinlich ○	unwahrscheinlich ○	eher unwahrscheinlich ○	weder noch ○	eher wahrscheinlich ○	wahrscheinlich ○	sehr wahrscheinlich ○
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------------------

b) bezogen auf weitere Faktoren (z.B. epidemiologische Aspekte, Veränderungen des Gesundheitssystems)?

sehr unwahrscheinlich ○	unwahrscheinlich ○	eher unwahrscheinlich ○	weder noch ○	eher wahrscheinlich ○	wahrscheinlich ○	sehr wahrscheinlich ○
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------------------

AGIL-Kriterium 2 – Verfügbarkeit neuer Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue relevante Evidenz zeitnah¹ verfügbar sein wird

a) zum gesundheitsbezogenen Nutzen und Schaden (ggf. auch bezüglich neuer Subgruppen)?

sehr unwahrscheinlich ○	unwahrscheinlich ○	eher unwahrscheinlich ○	weder noch ○	eher wahrscheinlich ○	wahrscheinlich ○	sehr wahrscheinlich ○
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------------------

b) zu anderen Entscheidungsfaktoren (z. B. Wertvorstellungen und Präferenzen, Ressourcenverbrauch und Kosten, gesundheitliche Chancengleichheit, Umsetzbarkeit, Akzeptanz)?

sehr unwahrscheinlich ○	unwahrscheinlich ○	eher unwahrscheinlich ○	weder noch ○	eher wahrscheinlich ○	wahrscheinlich ○	sehr wahrscheinlich ○
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------------------

AGIL-Kriterium 3 – Einfluss neuer Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue Evidenz einen bedeutsamen Einfluss haben wird

a) auf die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz², auf der die Empfehlung basiert?

sehr unwahrscheinlich ○	unwahrscheinlich ○	eher unwahrscheinlich ○	weder noch ○	eher wahrscheinlich ○	wahrscheinlich ○	sehr wahrscheinlich ○
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------------------

b) auf die vorliegende Empfehlung (z. B. Änderung der Empfehlungsstärke, Überlegungen zu Subgruppen³)?

sehr unwahrscheinlich ○	unwahrscheinlich ○	eher unwahrscheinlich ○	weder noch ○	eher wahrscheinlich ○	wahrscheinlich ○	sehr wahrscheinlich ○
-------------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------------------

¹ Zeitnah: die Definition von „zeitnah“ sollte vor Nutzung der Liste dem jeweiligen Kontext entsprechend festgelegt werden.

² Eine häufig angewandte Einschätzung der „Vertrauenswürdigkeit der Evidenz“ ist beispielsweise die nach dem Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) Ansatz: hoch, moderat, niedrig, sehr niedrig. „Vertrauenswürdigkeit“ wird auch mit „Sicherheit“ bezeichnet.

³ Z. B. separate Empfehlungen für Subgruppen bei neuer, relevanter Evidenz.

Es ist zu beachten, dass die Aktualisierung einer einzelnen Empfehlung Konsequenzen für andere Inhalte der LL bzw. Impfeempfehlungen haben und die Prüfung weiterer Empfehlungen und Behandlungsalgorithmen bedingen kann.

Kasten 3: Beispiele zum Aktualisierungsbedarf der drei im DEAL-Projekt bearbeiteten Empfehlungen

Für die Bearbeitung innerhalb des DEAL-Projekts wurden zwei LL-Empfehlungen und eine Impfeempfehlung ausgewählt. Die zweckmäßigen Auswahl-Kriterien waren dabei ein hoher Aktualisierungsbedarf aus Sicht der Leitlinien-Organisationen bzw. der STIKO-AG und die erwartete Umsetzbarkeit im Rahmen des Projektes (z.B. erwartete neu verfügbare Evidenz).

Herzinsuffizienz-LSR: Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril / Valsartan einer hohen Forschungsdynamik unterlag und keine klaren Empfehlungen für bestimmte Subgruppen vorlagen (3. Auflage 2019).

COPD-LSR: Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da bis dato keine Empfehlung zur Tabakentwöhnung mit E-Zigarette bei COPD vorlag.

COVID-19-LSR: Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da zum Zeitpunkt der Festlegung im September 2021 noch keine Impfeempfehlung für Kinder <12 Jahren verfügbar war. Die Zulassung der Grundimmunisierung mit zwei Impfstoffdosen Comirnaty für Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren stand kurz bevor, sowie die Entwicklung und zeitnahe Zulassung weiterer Impfstoffe für Kinder ab 6 Monaten.

3.2 Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfeempfehlung

Die Vorbereitungen zur Aktualisierung einer lebenden LL bzw. einer Impfeempfehlung ähneln in weiten Teilen dem klassischen Vorgehen. Auf einige Besonderheiten wird im Folgenden Kapitel hingewiesen.

3.2.1 Aufstellung des Aktualisierungs-Teams

In der Zusammensetzung entspricht das Aktualisierungs-Team demjenigen einer herkömmlichen Aktualisierung. Bezüglich der Arbeitsbelastung können sich – je nach Fragestellung und je nachdem wie dynamisch sich bspw. die Evidenzlage entwickelt – Phasen hoher Beanspruchung ergeben. Ggf. können nach einem groben Überblick über die Evidenzentwicklung vorab Verantwortlichkeiten, der zeitliche Ablauf und die Kommunikationswege festgehalten werden. Die Zeitaufwände, die sich für die Bearbeitung der drei Empfehlungen im DEAL-Projekt ergaben, sind als grobe Orientierung beispielhaft in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Zeitaufwand in Personentagen für die Erstellung von drei LSR inklusive Aktualisierungen im Rahmen des DEAL-Projektes

Zeitaufwand für die Erstellung der LSR im Rahmen des DEAL-Projektes			
Im Rahmen des DEAL-Projektes wurde der Zeitaufwand für die Erstellung der drei LSR inklusive jeweils zwei Aktualisierungen, sowie für alle Projekttreffen erfasst. Der in der Tabelle angegebene Zeitaufwand in Personentage wurde aufgerundet und ist nur als grober Richtwert zu verstehen und nicht auf andere Fragestellungen übertragbar.			
Tätigkeiten	Personentage (8 Stunden / Tag), aufgerundet		
	LSR 1	LSR 2	LSR 3
Erstellung Basis-Review	30	80	60
Erstellung Aktualisierung 1	20	20	50
Erstellung Aktualisierung 2	10	30	40
Projekttreffen (alle)	10	30	70
Summe	70	160	220

3.2.2 Management von Interessenkonflikten

Alle inhaltlich und methodisch an einer LL Beteiligten sind gemäß des AWMF-Regelwerks angehalten, ihre Interessen zu erklären und mindestens vor jeder Konsensfindung zu aktualisieren (AWMF 2020). Bei Living Guidelines fällt dieser Prozess mindestens jährlich an. Da die Erklärungen online hinterlegt und aktualisiert werden können, ist der zeitliche Aufwand gering. Die STIKO hat für die Erklärung von und den Umgang mit Interessenkonflikten eigene, in der Geschäftsordnung vorgeschriebene, Regularien.¹²

3.2.3 Finanzierung

Die Finanzplanung unterscheidet sich nicht prinzipiell von der für eine herkömmliche Aktualisierung. Allerdings ist zu beachten, dass sich der Bearbeitungszeitraum über einige Jahre erstrecken kann. Eine Untersuchung aus Australien zeigte, dass häufige Aktualisierungen letztendlich nicht kostenintensiver waren, als seltenere und dafür umfangreichere Aktualisierungen (Elliott 2021).

¹²

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Mitgliedschaft/Interessenskonflikte/interessenskonflikt_e_node.html (abgerufen 20.10.2023).

3.2.4 Zusammenarbeit und Abstimmungsprozesse

Um einen möglichst effizienten lebenden Prozess zu ermöglichen, ist es vorteilhaft wenn alle Mitglieder des Aktualisierungs-Teams in Bezug auf methodische, zeitliche und technische Anforderungen auf einem adäquaten, gemeinsamen Stand sind. Beispielsweise ist es hilfreich, wenn Kliniker*innen den methodischen Aufwand der Erstellung eines (L)SR nachvollziehen können, während Methodiker*innen die Arbeitsweise der Leitlinien-Gruppe kennen. Darüber hinaus empfiehlt es sich den anvisierten Zeitplan im Aktualisierungs-Team abzustimmen.

Über den gesamten Aktualisierungsprozess hinweg sind ggf. häufige und / oder kurzfristige Abstimmungen erforderlich. Um beispielsweise den Erstellungsprozess des LSR effizient zu gestalten, können ein*e Methodiker*in und ein*e Kliniker*in ein „Review-Tandem“ bilden, um klinische Fragen und Unsicherheiten informell und schnell zu klären, ohne das gesamte Aktualisierungs-Team einzubeziehen. Um den Prozess der Empfehlungsableitung nicht zu verzögern, kann eine vorausschauende Terminabstimmung im Aktualisierungs-Team hilfreich sein.

Von diesen Abstimmungsprozessen abzugrenzen sind alle formalen Prozesse, die nötig werden, falls sich aus den Ergebnissen eines LSR Änderungsbedarf an einer Empfehlung ergibt (u. a. formale Konsensfindung, ggf. öffentliche Konsultation und weitere erforderliche Prozesse für die Publikation) (AWMF 2020).

Auswahl an weiterführender Literatur zu Erstellung von lebenden LL:

Fünfteilige Serie von Methoden-Artikeln zu lebenden LL basierend auf den praktischen Erfahrungen des „Australian Living Evidence Consortium“:

Teil 1: Introduction (Cheyne 2023)

Teil 2: Consumer engagement in living guidelines (Synnot 2023)

Teil 3: Selecting and prioritizing questions for living guidelines (Cheyne 2023)

Teil 4: Search methods and approaches for living guidelines (McDonald 2023)

Teil 5: Decisions on methods for evidence synthesis and recommendation development for living guidelines (Fraile Navarro 2023)

<https://www.jclinepi.com/content/living-guidelines>

Umfangreiches Handbuch für die Erstellung und Publikation von lebenden LL des „Australian Living Evidence Consortium“: The Living Guidelines Handbook: Guidance for the production and publication of living clinical practice guidelines [Internet]. 1.0. Australian Living Evidence Consortium; 2022.

<https://livingevidence.org.au/resources>

Sammlung von Schlüsselpublikationen zu lebenden LL des „Australian Living Evidence Consortium“:

<https://livingevidence.org.au/key-publications>

Ausführliche Checkliste für die generelle Erstellung von LL (nicht living-spezifisch): GIN-McMaster Guideline Development Checklist 2023: <https://heigrade.mcmaster.ca/guideline-development/using-checklist>

3.3 Evidenzaufbereitung: Erstellung eines Lebenden systematischen Reviews (LSR)

Die Erstellung eines LSR erfolgt grundsätzlich nach den Methoden eines klassischen SR. Die Erstellung und Berichterstattung von SR sind international etabliert, standardisiert und detailliert beschrieben (Page 2021, Higgins 2022). Die Besonderheit eines LSR liegt in den prospektiv eingeplanten Aktualisierungen, die in kürzeren Intervallen durchgeführt werden.

Durch die häufigen Aktualisierungen werden möglicherweise mehr personelle Ressourcen benötigt, als für die Leitlinien-Aktualisierung regulär zur Verfügung stehen. Bei Ressourcenknappheit muss individuell und unter sorgfältiger Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile abgewogen werden, ob ein ressourcen-angepasstes Vorgehen im Sinne der für Rapid Reviews entwickelten Methoden, angewendet werden kann (Garritty 2023, Gartlehner 2023, Klerings 2023, Nussbaumer-Streit 2023). Dabei ist insbesondere zu beachten, dass Vereinfachungen des methodischen Vorgehens Probleme mit sich bringen können. So kann z. B. die Verkürzung und Vereinfachung der Suchstrategie dazu führen, dass relevante Studien übersehen werden. Jegliche Abweichungen von der klassischen SR-Methodik sollten sorgfältig begründet und transparent dokumentiert werden. Sie sind nicht Bestandteil dieses Leitfadens.

Auswahl an weiterführender Literatur zur Erstellung von (L)SR:

Cochrane Handbuch zur Erstellung von systematischen Reviews: Higgins et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook>

Leitfaden zur Erstellung lebender Cochrane Reviews: Brooker et al. Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode. Version December, 2019. https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/Transform/201912_LSR_Revised_Guidance.pdf

Einführung zu LSR:

Elliott et al. Living Systematic Review Network. Living systematic review: 1. Introduction-the why, what, when, and how. J Clin Epidemiol. 2017 Nov;91:23-30. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.010. Epub 2017 Sep 11. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(17\)30636-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(17)30636-4)

Ressourcensammlung zu *Living Systematic Reviews* der Cochrane Community:

<https://community.cochrane.org/review-development/resources/living-systematic-reviews>

3.3.1 Identifizierung oder Erstellung eines geeigneten SR als Grundlage für den LSR („Basis-Review“)

Als Ausgangspunkt für die Initiierung des lebenden Aktualisierungsprozesses dient ein SR, der alle zum Zeitpunkt seiner Erstellung relevanten Studien enthält. Dieser sogenannte „Basis-Review“ kann entweder in Form eines publizierten systematischen Reviews bereits vorliegen oder muss ggf. neu erstellt werden (Brooker 2019). Demnach ist ein erster Schritt in der Planung eines LSR die Suche nach bereits vorhandenen SR.

Ein geeigneter SR kann z.B. in einer Vorabsuche identifiziert werden oder den beteiligten Kliniker*innen bereits bekannt sein. Ist der identifizierte SR aktuell und

methodisch hochwertig und adressiert er **exakt die zu bearbeitende PICO-Frage**, kann er als Basis-Review für die folgende(n) Aktualisierungen des LSR dienen (Elliott 2017).

Gibt es einen SR zu einer **ähnlichen PICO-Fragestellung**, kann auf seiner Grundlage mit den notwendigen methodischen (z.B. Suchstrategie) und klinischen (z.B. PICO-Frage, Subgruppenanalysen) Anpassungen ein Basis-Review erstellt werden. Gibt es **keinen geeigneten SR**, muss ein grundlegend neuer Basis-Review erstellt werden (Higgins 2022). Die drei möglichen Szenarien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Ergebnis Vorabsuche	Basis-Review	LSR-Aktualisierung	LSR-Aktualisierung
SR zur exakten PICO-Fragestellung identifiziert	Identifizierten SR als Basis-Review verwenden	Aktualisierung 1	Aktualisierung n ¹³
SR zu ähnlicher PICO-Fragestellung identifiziert	Basis-Review neu erstellen (ähnlichen SR als Vorlage verwenden)	Aktualisierung 1	Aktualisierung n
Kein geeigneter SR	Basis-Review neu erstellen	Aktualisierung 1	Aktualisierung n

Tabelle 4: Szenarien zur Erstellung eines Basis-Reviews

3.3.2 Protokoll

Das Protokoll dient der detaillierten Festlegung der Methodik des LSR und enthält die Abschnitte, die auch ein Protokoll für einen SR üblicherweise enthält (Higgins 2022). Zusätzlich wird beschrieben, warum die Fragestellung mit einem LSR adressiert wird, wie häufig Aktualisierungen (Suche und Screening) durchgeführt werden, und es wird das methodische Vorgehen beim Einschluss neuer Studien festgelegt und ggf. werden Kriterien für die Entscheidung darüber definiert, ab wann der LSR nicht mehr als lebender SR fortgeführt werden wird (Elliott 2017).

Das Protokoll sollte, wie üblich, publiziert und / oder registriert werden (z. B. in PROSPERO¹⁴). Darüber hinaus kann ein Protokoll auch über eine Data Sharing-Plattform geteilt werden (z. B. auf Zenodo¹⁵), was die Versionierung bei Protokolländerungen erleichtert.

Besonderheiten bei Aktualisierungen:

Änderungen am Protokoll sollten dokumentiert und veröffentlicht werden.

Beispielsweise können Änderungen der Suchstrategie notwendig werden, wenn keine (oder nur sehr wenige Studien) eines bestimmten Studiendesigns (z. B. RCTs) gefunden werden und die Suche auf andere Studiendesigns ausgeweitet werden soll, oder wenn sich epidemiologische Veränderungen

¹³ n: Index für n-te Aktualisierung

¹⁴ <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> (abgerufen 31.07.2023).

¹⁵ <https://zenodo.org/> (abgerufen 31.07.2023).



ergeben (wie z. B. Auftreten neuer Virusvarianten bei einer Infektionskrankheit). Auch der Zeitpunkt der Suche(n) kann ggf. an (bekannte) erwartete Studien angepasst werden.

Die Registrierungs-Datenbank PROSPERO z. B. bietet bislang keine spezifische Registrierung für LSR an, ermöglicht aber die Dokumentation des Review-Fortschritts („stage of the review“). Aktualisierungen des LSR können zweckmäßig durch Kennzeichnung aller Review-Schritte als bereits begonnen („started“) erfolgen, die Kennzeichnung erledigter Schritte („completed“) entfällt dann (siehe Abbildung 2). Bei Protokolländerungen erlaubt PROSPERO ebenfalls Details zu Änderungen (z. B. die genaue Review-Version und Begründungen) als Notiz hinzuzufügen.

Abbildung 2: Beispiel für Kennzeichnung aller Schritte eines laufenden LSR in PROSPERO.

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

3.3.3 Literatur-Suche

Die systematische Literaturrecherche für die Erstellung eines LSR sollte entsprechend der Methodik der systematischen Literaturrecherche für einen klassischen SR (Blümle 2020, Gusenbauer and Haddaway 2021, Higgins 2022) erfolgen.

Die Suche sollte so „aktualisierungsfreundlich“, d. h. so ressourcenschonend wie möglich, angelegt sein. Beispielsweise ermöglichen die meisten Suchoberflächen (z. B. PubMed) es Suchstrategien zu speichern, was die Durchführung von Folge-Suchen erheblich erleichtert. Zusätzlich bieten einige Datenbanken die Einrichtung sogenannter „Such-Alerts“ an, die Reviewer*innen über neu publizierte Studien per E-Mail informieren (z. B. in wöchentlichen Abständen) (Elliott 2017).

Zweckmäßigerweise sollten während der Protokollerstellung bereits Vorabsuchen vorgenommen werden, um die zu erwartende Treffermenge abzuschätzen.

Besonderheiten bei Aktualisierungen

Die Aktualisierungs-Suche sollte mit der vorherigen Suche abgeglichen werden (Deduplikation), damit lediglich neu identifizierte Treffer gescreent werden müssen (Brooker 2019). Hierzu eignen sich digitale Tools wie z. B. der Systematic Review Accelerator-Deduplicator¹⁶.

¹⁶ <https://sr-accelerator.com/#/deduplicator> (abgerufen 31.07.2023).

3.3.4 Studieneinschluss und Studienausschluss

Um Unsicherheiten beim Studieneinschluss und -ausschluss kurzfristig klären zu können sollten Kliniker*innen informell und kurzfristig angefragt werden können (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Besonderheiten bei Aktualisierung

Die Dokumentation des Studienein- und ausschusses kann zweckmäßig mit dem PRISMA Flow-Diagramm für aktualisierte SR stattfinden.¹⁷

Auswahl an weiterführender Literatur zur Dokumentation des Studienein- und ausschusses:

Vorschlag zur Dokumentation und Berichterstattung der Flussdiagramme in verschiedenen Phasen des LSR:

Kahale et al. Tailored PRISMA 2020 flow diagrams for living systematic reviews: a methodological survey and a proposal. F1000Res. 2021 Mar 8;10:192. doi: 10.12688/f1000research.51723.3.

<https://f1000research.com/articles/10-192/v3>

3.3.5 Datenextraktion

Die Datenextraktion folgt den Methoden klassischer SRs (Higgins 2022). Die Datenextraktionsvorlage sollte so angelegt sein, dass sie über den gesamten LSR-Prozess angepasst werden kann, um auf Änderungen, z. B. neue identifizierte Outcomes, reagieren zu können.

Auch nach abgeschlossener Datenextraktion sollten extrahierte Studiendaten anpassbar bleiben, um Daten aus später identifizierten Veröffentlichungen zu bereits eingeschlossenen Studien (z. B. Sekundärpublikationen) in die Extraktion einbeziehen zu können. Dies ist besonders beim Einschluss von Pre-Prints wichtig, da Studieninformationen in den ggf. darauffolgenden Publikationen variieren könnten.

Es gibt verschiedene digitale Tools¹⁸, die für die Datenextraktion genutzt werden können. Da diese meist an klassische Reviews angepasst sind, sollte überprüft werden, ob diese auch für LSR praktikabel sind (z. B. Anpassbarkeit der Datenextraktionsvorlage nach Abschluss einer Extraktion).

3.3.6 Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien

Die Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien unterscheidet sich nicht vom Vorgehen für klassische SR (Sterne 2016, Sterne 2019). Eine Liste mit Instrumenten für die Bewertung des Bias-Risikos für die wichtigsten Studiendesigns ist über die Webseite riskofbias.info¹⁹ erhältlich. Erscheinen zusätzliche Publikationen zu einer Studie, sollte die Gesamt-Bewertung des Bias-Risikos überprüft und ggf. angepasst werden.

¹⁷ PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1>. (abgerufen 31.07.2023).

¹⁸ <http://systematicreviewtools.com/> (abgerufen am 04.12.2023)

¹⁹ <https://www.riskofbias.info/> (abgerufen 31.07.2023)

3.3.7 Analysemethoden

Für die Erstellung von Metaanalysen stehen prinzipiell die im Cochrane Handbook (Higgins 2022) und in anderer Grundlagenliteratur (Borenstein 2021) beschriebenen Methoden auch für LSR zur Verfügung.

3.3.8 Aufbereitung und Dissemination der Ergebnisse

Für die kontinuierliche Aufbereitung der Evidenz sollten Methodiker*innen im wiederholten Austausch mit den Kliniker*innen stehen, um auf Bedürfnisse aus der LL-Gruppe bzw. AG einer Impfkommission reagieren und das eigene Vorgehen entsprechend zeitnah anpassen zu können.

Aufgrund der ggf. häufigen Aktualisierungen in kurzen Intervallen eignet sich die klassische Darstellung eines SR in Form eines publizierbaren Manuskripts in der Regel nicht. Als geeigneteres Format für die Aktualisierungen erscheinen Übersichtstabellen, die schnell zu erfassen sind, sich leicht aktualisieren und in einen späteren Bericht einfügen lassen. Die Tabellen können so angeordnet sein, dass die wichtigsten Informationen zum LSR und die Ergebnisse (z. B. Einschlusskriterien und Evidenzprofil) am Anfang des Dokuments stehen und bspw. Methoden und Limitationen des LSR weiter hinten. Die Tabellen können als Textdokumente oder auf Webseiten zur Verfügung gestellt werden. In Tabelle 5 befindet sich beispielhaft eine Gliederung für die übersichtliche Abfolge der Tabellen.

Für die Erstellung von Evidenzprofilen nach dem GRADE-Ansatz stehen GRADEpro GDT²⁰ oder MAGICapp²¹ zur Verfügung, die zusätzlich auch Umfrage- und Abstimmungshilfen bieten, die den Entscheidungsprozess unterstützen (s. Kapitel 3.4). Die Verwendung einer solchen Software setzt allerdings die Bereitschaft zur Nutzung des gesamten Aktualisierungs-Teams voraus und erfordert ggf. Schulungen.

Tabelle 5: Beispielhafte Gliederung zur übersichtlichen Darstellung der Übersichtstabellen eines LSR nach Relevanz der Informationen für die Mitglieder der LL-Gruppen bzw. AG einer Impfkommission

Gliederungspunkt
1) Einschlusskriterien
2) Evidenzprofil (quantitative Ergebnisse inkl. GRADE-Bewertung)
3) Forest Plots und Risiko für Bias-Bewertung auf Endpunktebene
4) Funnel Plot
5) Endpunkte / Outcome Measures
6) Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien
7) Laufende Studien

²⁰ <https://www.grade.pro/> (abgerufen 31.07.2023).

²¹ <https://magic.evidence.org/magicapp> (abgerufen 31.07.2023).

8) Ausgeschlossene Studien
9) Limitationen des LSR
10) Protokollaktualisierungen – Liste der Änderungen
11) PRISMA-Flussdiagramm
12) Suchstrategie

3.3.9 Digitale Werkzeuge

Für die Erstellung eines LSR stehen prinzipiell die gleichen digitalen Werkzeuge zur Verfügung wie auch für die Erstellung eines klassischen SR; daher werden diese hier nicht gesondert adressiert. Eine zusätzliche (ungeprüfte) Liste mit Werkzeugen für die Durchführung klassischer SR ist über die „Systematic Review Toolbox“²² erhältlich.

Für den Living-Prozess können die in Tabelle 6 aufgeführten teilweise semi-automatischen Werkzeuge nützlich sein. Da digitale Werkzeuge stetigem Wandel unterstehen, sind nur einige Beispiele genannt. Mit Blick auf eine regelmäßige Aktualisierung sollte zuvor die (technische oder methodische) Kompatibilität der einzelnen Anwendungen überprüft werden.

Tabelle 6: Beispiele für digitale Werkzeuge zur Unterstützung des Living-Prozesses

Arbeitsschritt im LSR	Werkzeug und ggf. Erläuterung
Literatur-Suche	<ul style="list-style-type: none"> • Speicherung der Suchstrategien in den entsprechenden Datenbankenoberflächen (z. B. PubMed, Ovid) um Suchen zeitsparend zu wiederholen • Einrichtung von „Auto-Alerts“ per E-Mail bei neu identifizierten Studien
Deduplizierung	<ul style="list-style-type: none"> • Um die vorangegangene Suchmenge von der neuen Suchmenge abzuziehen eignet sich die Deduplizierungs-Funktion im Systematic Review Accelerator (https://sr-accelerator.com/#/deduplicator)
Titel und Abstract Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Systematic Review Accelerator (https://sr-accelerator.com/#/screenatron) • Covidence (www.covidence.com) • Rayyan (https://www.rayyan.ai/)
Datenextraktion	<ul style="list-style-type: none"> • Für die Datenextraktion eignet sich Covidence (www.covidence.com) bedingt, da die Datenextraktionsvorlagen nicht nachträglich angepasst werden können
Ergebnisaufbereitung und Abstimmungsprozess	<ul style="list-style-type: none"> • MAGICapp, GRADEpro

Auswahl an weiterführender Literatur:

²² <http://systematicreviewtools.com/> (abgerufen 31.07.2023).

Übersicht über aktuelle (2022) Machine Learning-Softwares zur Unterstützung von SR (s. Abbildungen 1 und 3): Cierco Jimenez et al. Machine learning computational tools to assist the performance of systematic reviews: A mapping review. BMC Med Res Methodol. 2022 Dec 16;22(1):322. doi: 10.1186/s12874-022-01805-4. <https://bmcmredsmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-022-01805-4>

Übersicht zum Automatisierungspotential einzelner SR-Schritte: Tsafnat et al. Systematic review automation technologies. Syst Rev. 2014 Jul 9;3:74. doi: 10.1186/2046-4053-3-74.

<https://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-3-74>

Durchführung eines SR mit Unterstützung von Automatisierungswerkzeugen: Prozess, Hindernisse und förderliche Faktoren (s. Tabellen 1 und 2): Clark et al. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. J Clin Epidemiol. 2020 May;121:81-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.01.008. Epub 2020 Jan 28. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(19\)30719-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(19)30719-X)

Umfrage zur Bekanntheit und Verwendung von Automatisierungswerkzeugen in SR (s. Tabellen 1 und 4): Scott et al. Systematic review automation tools improve efficiency but lack of knowledge impedes their adoption: a survey. J Clin Epidemiol. 2021 Oct;138:80-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.06.030. Epub 2021 Jul 7. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(21\)00208-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(21)00208-0)

Verbesserung der Übersetzung von Suchstrategien mit dem „Polyglot Search Translator“:

Clark et al. Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial. J Med Libr Assoc. 2020 Apr;108(2):195-207. doi: 10.5195/jmla.2020.834. Epub 2020 Apr 1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069833/> **Systematic Review Toolbox (Online-Katalog von**

automatisierten Werkzeugen, die den SR-Prozess in verschiedenen Bereichen unterstützen sollen):

<http://systematicreviewtools.com/>

Einführung in die „Systematic Review Toolbox“, einen Online-Katalog von automatisierten Werkzeugen zur Unterstützung des SR-Prozesses: Marshall et al. Systematic review toolbox: a catalogue of tools to support systematic reviews. In Proceedings of the 19th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering 2015. <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2745802.2745824>

3.4 Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung durch die Leitlinien-Gruppe / AG einer Impfkommision (Evidence-to-Decision, EtD)

3.4.1 Von der Evidenz zur Empfehlung

Die Ergebnisse des LSR (als GRADE-Profil) werden idealerweise von der LL-Gruppe oder der AG einer Impfkommision mit Unterstützung der beteiligten Methodiker*innen diskutiert, um entsprechend der GRADE Evidence-to-Decision (EtD)-Kriterien zu prüfen, ob sich ein Änderungsbedarf für eine Empfehlung ergibt, z. B. in Bezug auf die Empfehlungsstärke oder die adressierte Patientengruppe (Guyatt 2013, Alonso-Coello 2016, Alonso-Coello 2016, AWMF 2020). Sind bereits „alte“ EtD-Prozesse und Bewertungen für eine Empfehlung hinterlegt, kann die Gruppe bei jeder Aktualisierungsrunde anhand dieser strukturiert den erneuten Änderungsbedarf ermitteln.

3.4.2 Einbringen der aktualisierten Empfehlung in die gesamte (Aktualisierung der) Leitlinie oder Impfpfempfehlung

Stellt die LL-Gruppe oder AG einer Impfkommision auf Basis des LSR keinen Änderungsbedarf der Empfehlung fest, sind weitere Schritte im Prozess nicht erforderlich, er ist



für diese „Aktualisierungsrunde“ abgeschlossen und die nächste Aktualisierung kann geplant werden. Die LL-Gruppe oder AG einer Impfkommision sollte in diesem Fall den Grund dafür dokumentieren, warum der LSR nicht zu Änderungen geführt hat und ggf. prüfen, ob, bzw. in welchem Zeitintervall eine erneute Aktualisierung des LSR zielführend ist (siehe Kapitel 3.5.1). Es kann hilfreich sein, hierfür die im DEAL-Projekt entwickelten AGIL-Kriterienliste einzusetzen (siehe Kapitel 3.1.1).

Auch wenn kein Änderungsbedarf besteht, sollten im Abschnitt „Was gibt es Neues?“ (o.ä.) die Ergebnisse der vorangegangenen Aktualisierung kurz beschrieben werden. Darüber hinaus sollte bei der bearbeiteten Empfehlung vermerkt werden, dass und wann (Monat, Jahr) sie geprüft oder bestätigt wurde (Vgl. AWMF-Template für S3 LL²³).

Ergibt sich aus dem LSR Änderungsbedarf an einer Empfehlung, schließen sich daran eine Reihe formaler Prozesse an, bis die aktualisierte LL bzw. Impfeempfehlung veröffentlicht werden kann. Diese sind in Tabelle 7 beschrieben.

Tabelle 7: Formale Prozesse vor Veröffentlichung von Empfehlungsänderungen

Formaler Schritt	Kommentare/Ergänzungen
(1) Formulierung der geänderten / neuen Empfehlung oder Streichung der Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> mit Begründung im Sinne einer Nutzen-Schaden Abwägung und ggf. weitere Kriterien, die den Empfehlungsgrad oder das Streichen begründen <p>vgl. AWMF-Regelwerk „Formulierung und Graduierung von Empfehlungen“ (AWMF 2020)</p> <p>vgl. „GRADE EtD frameworks“ (Alonso-Coello 2016)</p>
(2) Formale Konsensfindung	<ul style="list-style-type: none"> elektronische Abstimmung im Sinne eines Delphi-Verfahrens und / oder strukturierte Konsensuskonferenz
(3) Aktualisierung des zugehörigen LL-Reports	<ul style="list-style-type: none"> Evidenzaufbereitung, Abstimmungsprozesse, COI-Management
(4) Ggf. öffentliche Konsultation	<ul style="list-style-type: none"> ggf. bei einzelnen Empfehlungen / Kapiteln, möglicherweise nur fokussiert für geänderte Inhalte
(5) Formale Zustimmungs- und Freigabe-Prozesse	<ul style="list-style-type: none"> formale Prüfung durch das AWMF-IMWi zur Aufnahme in das AWMF-LL-Register

Bevor diese Prozesse geplant und initiiert werden, ist es wichtig zu prüfen, ob sich aus der Änderung einer Empfehlung Konsequenzen für andere Empfehlungen ergeben, die nicht Gegenstand der Aktualisierung waren. Diese Konsistenzprüfung ist sinnvollerweise vor der formalen Konsensfindung vorzunehmen, da sich daraus ähnliche Konsensprozesse für andere Empfehlungen ergeben können.

²³ Abzurufen unter „Redaktion“ auf <https://www.awmf.org/regelwerk/downloads> (abgerufen am 01.12.2023).

Kasten 3: Beispiel für Konsequenzen einer Empfehlungsänderung in der NVL Asthma

In der NVL Asthma²⁴ wurde mit der Aufnahme der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus niedrigdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und Formoterol in die Stufe 2 des Medikamentösen Stufenschemas zur Asthma-Therapie eine Empfehlung geändert, durch die sich Konsequenzen auf die Definition der Asthmakontrolle ergaben, die nicht Gegenstand der ursprünglichen Aktualisierungsrecherche war.

Zu beachten ist, dass diese formal (und teils juristisch) erforderlichen Prozesse eine gewisse Zeit benötigen: Eine öffentliche Konsultation sollte für mindestens 3 Wochen angesetzt werden, die Zeit der Bearbeitung hängt von der Anzahl der eingehenden Kommentare ab. Die formale Verabschiedung durch die beteiligten Organisationen erfordert ebenfalls meist mehrere Wochen Zeit. Werden lebende LL-(Empfehlungen) geplant, ist deshalb das Vorgehen mit den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen vorab gut abzustimmen.

Eine kontinuierliche Bearbeitung und daraus resultierende Änderungen bringen auch weitere praktische Fragen bezüglich der Dissemination mit sich. Auch das effektive Bekanntmachen einer aktualisierten LL erfordert Ressourcen, die rechtzeitig eingeplant werden sollten. Ein Angebot an digitalen Informationsveranstaltungen oder die Verbreitung über die Sozialen Medien können die Reichweite erhöhen.

3.5 Folge-Aktualisierung des LSR

Ist die Aktualisierung der LL oder Impfpfempfehlung abgeschlossen, gilt es, die nächste Aktualisierung des LSR vorzubereiten, um potentiell neue relevante Evidenz zeitnah zu identifizieren. Hinweise zum methodischen Vorgehen der Erstellung eines LSR finden sich in Kapitel 3.3. Abhängig von den Ergebnissen der Literatur-Suche können die drei in Tabelle 8 beschriebenen Szenarien mit Konsequenzen für die Aktualisierung der LL oder Impfpfempfehlung auftreten (Elliott 2017, Brooker 2019).

Nutzer*innen einer LL oder Impfpfempfehlung sollten – auch wenn keine neue Evidenz gefunden wurde und bei unveränderter Schlussfolgerung – Informationen zum Datum und Zeitraum der letzten Suche und zu ggf. neu identifizierten Studien erhalten (Abschnitt „Was gibt es Neues?“ (o.ä.)). Diese Informationen sollten auch in den LL-Bericht und / oder den Hintergrundtext einer LL bzw. Impfpfempfehlung mitaufgenommen werden. Ggf. können weitere Informationen auf einer Projektwebseite zur Verfügung gestellt werden.

Tabelle 8: Mögliche Szenarien vor Folge-Aktualisierungen (übersetzt und adaptiert nach Elliott 2017)

Szenarium	Konsequenz für Aktualisierung der LL oder Impfpfempfehlung
Keine neue Evidenz identifiziert	keine Aktualisierung
Neue Evidenz identifiziert, aber wahrscheinlich	keine Aktualisierung, ggf. Anpassung des

²⁴ <https://www.leitlinien.de/themen/asthma> (abgerufen 31.07.2023).

keine Auswirkung auf die Schlussfolgerung	Hintergrundtextes
Neue Evidenz verfügbar und wahrscheinliche Auswirkung auf die Schlussfolgerung	Aktualisierung

3.5.1 Aktualisierungsrhythmus

Der Aktualisierungsrhythmus des LSR ist von der Forschungsdynamik und den verfügbaren Ressourcen abhängig. Bei einer hohen Forschungsdynamik können wöchentliche oder gar tägliche Literatur-Suchen notwendig und zielführend sein, während andere Fragestellungen lediglich monatliche, quartalsweise oder jährliche Suchen erfordern. Diese Intervalle können sich, abhängig von der Forschungsdynamik, verändern und sind daher kontinuierlich zu evaluieren.

Feste Intervalle sind nicht immer sinnvoll. Bei Fragestellungen mit geringer Forschungsdynamik können die Aktualisierungen durch eine Reihe von Gründen ausgelöst werden und sollten im Aktualisierungs-Team besprochen werden. So können bspw. Hinweise von Kliniker*innen auf neue Evidenz, Fachtagungen und ausstehende Publikationen von Studien, die über ein Studienregister identifiziert wurden, eine Aktualisierung rechtfertigen. Demnach kann der Aktualisierungsrhythmus themenabhängig variieren und sollte in einem angemessenen Verhältnis zwischen Aufwand, Nutzen und den verfügbaren Ressourcen stehen (Akl 2017). Eine gewisse Flexibilität bei der Personal- und Ressourcenplanung ist daher günstig.

Kasten 7: Beispiel zum Aktualisierungsrhythmus aus dem DEAL-Projekt

Beim COVID-19-LSR gab es keinen festgelegten Aktualisierungsrhythmus. Die Aktualisierungen wurden gemeinsam mit der STIKO-AG unter Berücksichtigung der aktuellen epidemiologischen Lage und Konsultationen mit bspw. der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzgl. Zulassungen und des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) bzgl. Verfügbarkeit von Impfstoffen jeweils neu beschlossen.

3.5.2 Abschluss der Aktualisierungen

Die Entscheidung darüber, keine weiteren Aktualisierungen des LSR durchzuführen, ist i. d. R. davon abhängig, ob die neu identifizierte Evidenz zu weiteren Änderungen der Review-Schlussfolgerung führt. Ist das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hoch und die Empfehlung stark, muss in der Regel nicht nach weiteren Studien gesucht werden. Hat die Fragestellung zwischenzeitlich an Priorität verloren, bspw. weil sich das pandemische Geschehen geändert hat, kann der LSR ggf. auch pausiert oder geschlossen werden. Regelungen zum Abschluss des LSR sollten zu Beginn im Protokoll festgelegt werden, um einen unnötigen Ressourceneinsatz zu vermeiden.

Kasten 8: Beispiel zu Änderungen an Empfehlungen aus dem DEAL-Projekt

Aus dem COVID-19-LSR resultierten drei neue Empfehlungen sowie die Bestätigung einer bereits bestehenden Empfehlung.

Die Ergebnisse aus dem Herzinsuffizienz-LSR konnten die bestehende Empfehlung bestätigen. Die Annahme der Expert*innen, dass eine große Zahl relevanter Studien zu erwarten sei, bestätigte sich nicht. Zwar

wurden sehr viele Studien identifiziert, doch resultierte daraus keine die Empfehlung verändernde Erkenntnis.

Die Ergebnisse des COPD-LSR führten aufgrund unzureichender Datenlage und sehr niedrigem Vertrauen in die Evidenz auch weiterhin nicht zu einer Empfehlung, allerdings wurde die aktuelle Evidenz in den Hintergrundtext eingearbeitet.

4 AUSBLICK

Dieser im Rahmen eines Forschungsprojektes erstellte Leitfaden basiert auf den Erfahrungen des Prozesses der Erstellung von drei LSR. Er ist daher nicht als fertige Handlungsanweisung zu verstehen, sondern als Hilfestellung, und als „lebendes Dokument“, dessen Inhalte sich infolge weiterer Erfahrungen mit der Erstellung von LSR bzw. lebenden Empfehlungen verändern können.

Wir konnten modellhaft die Zusammenarbeit zwischen Empfehlungs-entwickelnden Organisationen und einem evidenzaufbereitenden Institut erproben. Hier zeigte sich insbesondere, wie wichtig eine enge Abstimmung und Zusammenarbeit ist. Die Aufbereitung der Evidenz in einem Institut und ihre weitere Nutzung in einem zweiten Institut kann gut funktionieren, wenn die wesentlichen klinischen und methodischen Anforderungen, Ansprechpartner*innen sowie Kommunikationswege vorab klar kommuniziert, konsentiert und festgelegt werden.

Vorteilhaft für unser Modellprojekt waren drei sehr unterschiedlich verlaufende LSR, die uns erlaubten, Erfahrungen für verschiedene Aktualisierungs-Szenarien zu sammeln und hier zu beschreiben. Dennoch basieren unsere Erfahrungen auf einer kleinen Anzahl pragmatisch ausgewählter Empfehlungen, die in einer personell und zeitlich sehr gut ausgestatteten Modellumgebung bearbeitet wurden. Die Voraussetzungen für einen realen Aktualisierungsprozess dürften i.d.R. ungünstiger sein, d. h. bedarf u. U. einer flexibleren Gestaltung der allgemeinen Planung. Das Verhältnis zwischen dem Aufwand und dem (erwarteten) Ergebnis ist sorgfältig zu prüfen.

Aus unserer Sicht wünschenswert wären vor allem technische Lösungen zur effizienteren Erstellung von LSR, wie z. B. ein KI-gestütztes Screening von Suchergebnissen, eine automatisierte Extraktion von Daten aus Publikationen in Tabellenform oder eine KI-Unterstützung des Risk of Bias-Assessments.

Die in diesem Leitfaden beschriebenen Hinweise und Tipps müssen sich nun in der realen Praxis bewähren und geprüft werden. Wir sind offen für Anregungen und Verbesserungsvorschläge (Kontakt: bemb.ifem.sec@uniklinik-freiburg.de).

LITERATUR

- Akl, E. A., J. J. Meerpohl, J. Elliott, L. A. Kahale and H. J. Schünemann (2017). "Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations." *J Clin Epidemiol* 91: 47-53.
- ALEC (2022). The Living Guidelines Handbook: Guidance for the production and publication of living clinical practice guidelines [Internet]. 1.0., Australian Living Evidence Consortium.
- Alonso-Coello, Oxman, Moberg, Brignardello-Petersen, Akl, Davoli, Treweek, Mustafa, Vandvik, Meerpohl, Guyatt and Schünemann (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines." *BMJ* 353: i2089.
- Alonso-Coello, Schünemann, Moberg, Brignardello-Petersen, Akl, Davoli, Treweek, Mustafa, Radal, Rosenbaum, Morelli, Guyatt and Oxman (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction." *BMJ* 353: i2016.
- AWMF (2020). AWMF-Regelwerk Leitlinien. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. 2. Auflage 2020.
- Bastian, H., P. Glasziou and I. Chalmers (2010). "Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?" *PLoS Med* 7(9): e1000326.
- Becker, M., E. A. Neugebauer and M. Eikermann (2014). "Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure." *Journal of clinical epidemiology* 67(1): 33-45.
- Blümle, A., D. Sow, M. Nothacker, C. Schaefer, E. Motschall, M. Boeker, B. Lang, I. Kopp and J. J. Meerpohl (2020). Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien, Version 2.1.
- Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins and H. R. Rothstein (2021). Introduction to meta-analysis. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc Hoboken, NJ.
- Brooker, Synnot, McDonald, Elliott, Turner, Hodder, Weeks, Ried, MacLehose, Akl, Kahale, Hilton, Flemyng, Lasserson, Thomas, Skoetz, Clark, Featherstone, Noel-Storr, Martin, Marshall, Simmonds, Bagg, Fusar-Poli, Singh, Chou and t. L. E. Network (2019). Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode.
- Cheyne, S., D. Fraile Navarro, A. K. Buttery, S. Chakraborty, O. Crane, K. Hill, E. McFarlane, R. L. Morgan, R. A. Mustafa, A. Poole, D. Tunnicliffe, J. P. Vogel, H. White, S. Whittle and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 3: selecting and prioritizing questions for living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 73-83.
- Cheyne, S., D. Fraile Navarro, K. Hill, S. McDonald, D. Tunnicliffe, H. White, S. Whittle, J. Karpusheff, R. Mustafa, R. L. Morgan, S. Sultan and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 1: Introduction." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 84-96.
- Cierco Jimenez, R., T. Lee, N. Rosillo, R. Cordova, I. A. Cree, A. Gonzalez and B. I. Indave Ruiz (2022). "Machine learning computational tools to assist the performance of systematic reviews: A mapping review." *BMC Medical Research Methodology* 22(1): 322.
- Clark, J., P. Glasziou, C. Del Mar, A. Bannach-Brown, P. Stehlik and A. M. Scott (2020). "A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study." *Journal of Clinical Epidemiology* 121: 81-90.
- Clark, J., S. Sanders, M. Carter, D. Honeyman, G. Cleo, Y. Auld, D. Booth, P. Condron, C. Dalais, S. Bateup, B. Linthwaite, N. May, J. Munn, L. Ramsay, K. Rickett, C. Rutter, A. Smith, P. Sondergeld, M. Wallin, M. Jones and E. Beller (2020). "Improving the translation of search

- strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial." *J Med Libr Assoc* 108(2): 195-207.
- El Mikati, I. K., J. Khabisa, T. Harb, M. Khamis, A. Agarwal, H. Pardo-Hernandez, S. Farran, A. M. Khamis, O. El Zein, R. El-Khoury, H. J. Schünemann and E. A. Akl (2022). "A Framework for the Development of Living Practice Guidelines in Health Care." *Annals of Internal Medicine* 175(8): 1154-1160.
- Elliott, J., R. Lawrence, J. C. Minx, O. T. Oladapo, P. Ravaud, B. Tendal Jeppesen, J. Thomas, T. Turner, P. O. Vandvik and J. M. Grimshaw (2021). "Decision makers need constantly updated evidence synthesis." *Nature* 600(7889): 383-385.
- Elliott, J., A. Synnot, T. Turner, M. Simmonds, E. Akl, S. McDonald, G. Salanti, J. Meerpohl, H. MacLehose and J. Hilton (2017). "Living systematic review: 1. Introduction—the why, what, when, and how." *Journal of clinical epidemiology* 91: 23-30.
- Fishman, L. (2012). "Methoden zur Aktualisierung von medizinischen Leitlinien: Eine Quantitative Und Qualitative Analyse." *Äzq Schriftenreihe Band 40*.
- Fraile Navarro, D., S. Cheyne, K. Hill, E. McFarlane, R. L. Morgan, M. H. Murad, R. A. Mustafa, S. Sultan, D. J. Tunnicliffe, J. P. Vogel, H. White and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 5: decisions on methods for evidence synthesis and recommendation development for living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 118-128.
- Garrity, C., A. C. Tricco, M. Smith, D. Pollock, C. Kamel and V. J. King (2023). "Rapid Reviews Methods Series: Involving patient and public partners, healthcare providers and policymakers as knowledge users." *BMJ Evidence-Based Medicine: bmjebm-2022-112070*.
- Gartlehner, G., B. Nussbaumer-Streit, D. Devane, L. Kahwati, M. Viswanathan, V. J. King, A. Qaseem, E. Akl and H. J. Schuenemann (2023). "Rapid reviews methods series: Guidance on assessing the certainty of evidence." *BMJ Evidence-Based Medicine: bmjebm-2022-112111*.
- Gerken, M. (2010). Leitlinienwartung: eine Methodik zur kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien am Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung.
- Gusenbauer, M. and N. R. Haddaway (2021). "What every researcher should know about searching – clarified concepts, search advice, and an agenda to improve finding in academia." *Research Synthesis Methods* 12(2): 136-147.
- Guyatt, G., A. D. Oxman, S. Sultan, J. Brozek, P. Glasziou, P. Alonso-Coello, D. Atkins, R. Kunz, V. Montori, R. Jaeschke, D. Rind, P. Dahm, E. A. Akl, J. Meerpohl, G. Vist, E. Berliner, S. Norris, Y. Falck-Ytter and H. J. Schünemann (2013). "GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes." *Journal of Clinical Epidemiology* 66(2): 151-157.
- Higgins, J. T., J. J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page and V. Welch (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Cochrane.
- Ioannidis, J. P. (2016). "The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta - analyses." *The Milbank Quarterly* 94(3): 485-514.
- Kahale, L. A., R. Elkhoury, I. El Mikati, H. Pardo-Hernandez, A. M. Khamis, H. J. Schünemann, N. R. Haddaway and E. A. Akl (2022). "Tailored PRISMA 2020 flow diagrams for living systematic reviews: a methodological survey and a proposal." *F1000Research* 10: 192-192.
- Klerings, I., S. Robalino, A. Booth, C. M. Escobar-Liquitay, I. Sommer, G. Gartlehner, D. Devane and S. Waffenschmidt (2023). "Rapid reviews methods series: Guidance on literature search." *BMJ Evidence-Based Medicine: bmjebm-2022-112079*.
- Marshall, C. and P. Brereton (2015). *Systematic review toolbox: a catalogue of tools to support systematic reviews. Proceedings of the 19th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering*. Nanjing, China, Association for Computing Machinery: Article 23.
- McDonald, S., S. Sharp, R. L. Morgan, M. H. Murad and D. Fraile Navarro (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 4: search methods and

- approaches for living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 108-117.
- Nussbaumer-Streit, B., I. Sommer, C. Hamel, D. Devane, A. Noel-Storr, L. Puljak, M. Trivella and G. Gartlehner (2023). "Rapid reviews methods series: Guidance on team considerations, study selection, data extraction and risk of bias assessment." *BMJ Evidence-Based Medicine*: bmjebm-2022-112185.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl and S. E. Brennan (2021). "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews." *International journal of surgery* 88: 105906.
- Sanabria, A. J., H. Pardo-Hernandez, M. Ballesteros, C. Canelo-Aybar, E. McFarlane, E. N. de Guzman, K. Penman, M. Posso, M. R. i Figuls and A. Selva (2020). "The UpPriority tool was developed to guide the prioritization of clinical guideline questions for updating." *Journal of clinical epidemiology* 126: 80-92.
- Schwarz, S., C. Schaefer and M. Härter (2021). Evaluation der Nationalen VersorgungsLeitlinien: Abschlussbericht. 2021 (äzq Schriftenreihe; 44), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ).
- Scott, A. M., C. Forbes, J. Clark, M. Carter, P. Glasziou and Z. Munn (2021). "Systematic review automation tools improve efficiency but lack of knowledge impedes their adoption: a survey." *Journal of Clinical Epidemiology* 138: 80-94.
- Shojania, K. G., M. Sampson, M. T. Ansari, J. Ji, S. Doucette and D. Moher (2007). "How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis." *Ann Intern Med* 147(4): 224-233.
- Sterne, J., M. A. Hernán, B. C. Reeves, J. Savović, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari, I. Boutron, J. R. Carpenter, A.-W. Chan, R. Churchill, J. J. Deeks, A. Hróbjartsson, J. Kirkham, P. Jüni, Y. K. Loke, T. D. Pigott, C. R. Ramsay, D. Regidor, H. R. Rothstein, L. Sandhu, P. L. Santaguida, H. J. Schünemann, B. Shea, I. Shrier, P. Tugwell, L. Turner, J. C. Valentine, H. Waddington, E. Waters, G. A. Wells, P. F. Whiting and J. P. Higgins (2016). "ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions." *BMJ* 355: i4919.
- Sterne, J., J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H.-Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernán, S. Hopewell, A. Hróbjartsson, D. R. Junqueira, P. Jüni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting and J. P. T. Higgins (2019). "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." *BMJ* 366: l4898.
- STIKO (2022). Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen Version 3.1 (Stand: 14. Nov. 2018).
- Synnot, A., K. Hill, J. Davey, K. English, S. L. Whittle, R. Buchbinder, S. May, H. White, A. Meredith, E. Horton, R. Randall, A. Patel, S. O'Brien and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 2: consumer engagement in living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 97-107.
- Tsafnat, G., P. Glasziou, M. K. Choong, A. Dunn, F. Galgani and E. Coiera (2014). "Systematic review automation technologies." *Systematic Reviews* 3(1): 74.
- Turner, T., S. McDonald, L. Wiles, C. English and K. Hill (2022). "How frequently should "living" guidelines be updated? Insights from the Australian Living Stroke Guidelines." *Health Research Policy and Systems* 20(1): 73-73.
- Vogel, J. P., T. Dowswell, S. Lewin, M. Bonet, L. Hampson, F. Kellie, A. Portela, M. Bucagu, S. L. Norris and J. Neilson (2019). "Developing and applying a 'living guidelines' approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health." *BMJ global health* 4(4): e001683.

ANHANG 1

„Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen“ (AGIL)-Kriterien für die vorausschauende Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer LL-Empfehlung

Informationen und Hinweise zur Nutzung:

Wozu dient die Kriterienliste?

Die vorliegende Kriterienliste bietet eine Hilfestellung für die vorausschauende Einschätzung des künftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Empfehlungen evidenzbasierter LL sowie anderer evidenzbasierter Entscheidungshilfen wie z. B. Impfeempfehlungen.

Die Kriterienliste wurde für die Anwendung zum Zeitpunkt der initialen Fertigstellung einer LL oder der Aktualisierung einer LL konzipiert. Die vorausschauende Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs mehrerer, ggf. sämtlicher, Empfehlungen einer LL kann für eine ressourcenangepasste Priorisierung der Aktualisierung einzelner Empfehlungen genutzt werden.

Was ist bei der Nutzung der Kriterienliste zu beachten?

Die Kriterienliste wurde primär für die Nutzung von Empfehlungen zu therapeutischen Interventionen entwickelt, ist aber mit geringfügigen Anpassungen auch für Empfehlungen z. B. zu diagnostischen Fragestellungen nutzbar.

Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt mit einer 7-stufigen Likert-Skala und ermöglicht die Zuordnung eines numerischen Wertes zwischen 0 (für „sehr unwahrscheinlich“) und 6 („sehr wahrscheinlich“) für jedes Item. Die Auswertung durch Bildung eines Gesamt-Scores ist nicht primär vorgesehen, kann aber bei Bedarf durchgeführt werden, sofern dies die Anwendbarkeit der Kriterienliste verbessert.



Erhebungsbogen zur strukturierten Abfrage von Informationen für die Durchführung eines Studienvorhabens am Uniklinikum Freiburg

(UKF ist Initiator/Sponsor der Studie)

Studienname:

Interviews zur Prozessevaluation für die dynamische Evidenzaktualisierung ausgewählter Leitlinien- und Impfpfehlungen

Zuständige Fachabteilung:

Institut für Evidenz in der Medizin

Studienleitung:

Prof. Dr. Jörg J. Meerpohl

Bereichsdatenschutzbeauftragter:

Julia Stadelmaier

Mitzureichende Unterlagen:

beigefügt

- Ethikantrag
- Votum enthält Hinweise ja nein
- Patienteninformation
- Einwilligung
- Vertragliche Regelung auswählen:
 - Studienvertrag
 - Ggf. Vertrag gem. Verantwortung (Art. 26 DS-GVO)
 - gem. Auftragsverarbeitung (Art. 28 DS-GVO)

separates Datenschutzkonzept ist beigefügt
(Bitte beachten, alle unten aufgeführten Punkte müssen enthalten sein)

<p>Erhobene Daten und Umfang</p>	<p>Daten zur Kontaktaufnahme und Terminvereinbarung: Name, Vorname, E-Mail-Adresse, Telefonnummer, Funktion der Teilnehmenden im DEAL-Projekt</p> <p>Einwilligungs- und Datenschutzerklärung: Ort, Name, Vorname</p> <p>Interviews: Verschlüsselungscodes, Audiodateien der Telefoninterviews, Transkripte</p> <p>In den Interviews werden keine personenbezogenen Daten erhoben. Lediglich die Funktion innerhalb des DEAL-Projekts (z.B. Leitlinienbeauftragte oder Evidenzaufbereiter) ist vor dem Interview bekannt und wird nicht verschlüsselt.</p> <p>Aufwandsentschädigung: Name, Vorname, E-Mail-Adresse, Adresse, Bankverbindung</p>
<p>Rechtsgrundlage zur Datenerhebung (gesetzl. Vorgabe, Einwilligung, berechtigtes Interesse)</p>	<p>Art. 6 Absatz 1 Buchstabe a DSGVO „Einwilligung zu der Verarbeitung“ der Studiendurchführenden im Sinne wissenschaftlicher Erkenntnisse, Einwilligungserklärung ist angehängt, die Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.</p>
<p>Darstellung der Verantwortlichkeiten (bei Multizentrischen Studien)</p>	<p>AWMF: Einholung der Probandinneninformationen, Einwilligungserklärung, Verschlüsselungscodes, AWMF/ÄZQ: Aufbewahrung der Audiodateien bis Löschung, Aufbewahrung der Transkripte, IfEM: Einholung der personenbezogenen Daten für die Auszahlung der Aufwandsentschädigung</p>
<p>Werden Auftragsverarbeiter eingesetzt?</p>	<p>Es werden eine Auftragsverarbeiterin zur Transkription der Audiodateien eingesetzt. Der Transfer der Audiodateien erfolgt transportverschlüsselt. Dritte haben keinen Zugriff.</p> <p>Anschrift der Auftragsverarbeiterin: <div style="background-color: black; width: 200px; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="background-color: black; width: 170px; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="background-color: black; width: 220px; height: 15px;"></div> </p> <p>Es wird ein Auftragsverarbeiter zur Unterstützung der Datenanalyse eingesetzt. Der Transfer der Transkripte (d. h. keine Audiodateien werden versendet) erfolgt transportverschlüsselt.</p> <p>Anschrift der Auftragsverarbeiterin:</p>

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Datenflüsse/Speicherorte</p>	<p>AWMF/ÄZQ holen Daten zur Kontaktaufnahme ein (Name, E-Mail-Adresse, Funktion bei der Leitlinienerstellung, Telefonnummer) und bewahren Audiodateien sowie Transkripte pseudonymisiert auf. Der Speicherort sind passwort-geschützte Ordner auf den Servern des AWMF oder ÄZQ (geteilte Verantwortung, da beide Parteien Interviews führen). Dritte haben keinen Zugriff.</p> <p>Für die Transkription werden die Audiodateien transportverschlüsselt an die Auftragsverarbeiterin weitergeleitet. Die Audiodaten werden von der Auftragsverarbeiterin [REDACTED] unmittelbar nach Transkription gelöscht. Die Transkripte werden pseudonymisiert zurückübermittelt und bei der Auftragnehmerin unmittelbar nach Prüfung gelöscht.</p> <p>Die pseudonymisierten Transkripte werden mit einer zweiten auftragsverarbeiteten Partei ([REDACTED]) für die Unterstützung der Interviewanalyse geteilt (ohne Zuteilungsschlüssel).</p> <p>Die Verwaltung des Universitätsklinikums Freiburg erhält Namen, Adresse und Bankverbindung der Teilnehmenden zur Auszahlung der Aufwandsentschädigung, welche geschützt auf den Servern des Universitätsklinikums Freiburg gespeichert werden.</p>
<p>Bei Datenflüsse in Drittländer – Date Transfer Agreement</p>	<p>Es bestehen keine Datenflüsse in Drittländer</p>
<p>Verfahren zur Pseudonymisierung und Anonymisierung</p>	<p>Das Studienziel kann mit pseudonymisierten, aber nicht mit anonymisierten Daten erreicht werden. Pseudonyme sind erforderlich, um die interviewten Personen einer bestimmten Funktion innerhalb des DEAL-Projekts zuzuordnen, dieses ist für die qualitative Auswertung von Bedeutung. Für die Pseudonymisierung der Transkripte werden Namen und andere Identifikationsmerkmale verschlüsselt.</p>
<p>Aufbewahrungsfristen/ Datenlöschung</p>	<p>Daten zur Kontaktaufnahme: Die Löschung der Daten erfolgt nach Abschluss der Untersuchung.</p>

	<p>Einwilligungs- und Datenschutzerklärung: Die Löschung der Daten erfolgt nach Abschluss der Untersuchung.</p> <p>Interviews (Audiodateien und Verschlüsselung der Transkripte): Die Löschung der Daten erfolgt drei Monate nach Transkription.</p> <p>Aufwandsentschädigung: Die Löschung der Daten unterliegt der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist.</p>
Ausgestaltung der Datenerhebung/ -verarbeitung	Die Daten zur Kontaktaufnahme werden per E-Mail von den Studienteilnehmenden (Interviews zu Leitlinienprozessen) erhoben. Die Interviews werden als Telefoninterviews durchgeführt und pseudonymisiert gespeichert. Die pseudonymisierten Audiodateien werden transportverschlüsselt zur Transkription übermittelt und kommen von dort entsprechend pseudonymisiert zurück. Für die wissenschaftliche Auswertung werden die Diskussionen pseudonymisiert weiterverarbeitet. Die Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgt in pseudonymisierter Form (Funktionen der Teilnehmenden im DEAL-Projekt sind bekannt).
Technische und organisatorische Schutzmaßnahmen (TOM)	Alle Dateien werden in gesicherten Ordnern aufbewahrt, zu der nur die unmittelbar Projektmitarbeitenden Zugriff haben. Die unverschlüsselten Daten werden getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Für die Datenübermittlung wird ein sicheres Netz benutzt.
Umsetzung der Informationspflichten und der Betroffenenrechte	Die Informationspflichten nach Art 13+14 DSGVO werden über die Teilnehmendeninformationen umgesetzt (siehe Anlage)
Kontakt/ Ansprechpartner für Rückfragen	<p>Projektleiter: Prof. Dr. Jörg J. Meerpohl Institut für Evidenz in der Medizin Breisacher Straße 153 D-79110 Freiburg Telefon: 0761 – 203 6715 E-Mail: meerpohl@ifem.uni-freiburg.de</p>

Zu 17: Schlusserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die obigen Angaben zur Studie unter Berücksichtigung aller Verarbeitungsschritte und Beteiligten ausgefüllt habe. Sofern sich Änderungen diesbezüglich ergeben, werde ich diese zeitnah zur Verfügung stellen.

Votum Bereichsdatenschutzbeauftragter

Datum:

Freigegeben: ja nein (in Anmerkungen erläutern)

Anmerkungen:

Eintragung in zentrales Studienregister erfolgt:

(Eintragung ist die Voraussetzung für die Freigabe der Stabsstelle Datenschutz. Das zentrale Studienregister finden Sie auf dem BDSB-Laufwerk oder unter folgenden Links. Bitte beachten Sie, dass lediglich die BDSBs oder benannte Vertreter, zum Zugriff berechtigt sind.)

Verzeichnis:

DRKS: DRKS00028476

FRKS: FRKS003719

(Bitte füllen Sie die Liste für sich aus und speichern Sie sie in Ihrer Bereichsablage auf dem BDSB-Laufwerk ab. Verlinken Sie Ihre ausgefüllte Liste hier zur Überprüfung)

Eintragung erfolgt durch (Labonté, Valérie; Kapp, Philipp):



Interviewleitfaden

(Interviews zur Prozessevaluation für die dynamische Evidenzaktualisierung ausgewählter Leitlinien- und Impfeempfehlungen)

Einleitung

- Guten Tag, ich bin Frau [NAME], von der AWMF bzw. vom ÄZQ
- Ich freue mich sehr, dass Sie sich zu diesem Interview bereit erklärt haben.
- Für unser Gespräch habe ich etwa 45 Minuten eingeplant, je nachdem, wieviel Sie erzählen wollen, kann es kürzer oder länger dauern.
- Wir haben Sie zu diesem Interview eingeladen, weil Sie im Projekt DEAL als *[Rolle nennen]* beteiligt waren und den Prozess der Aktualisierung der Empfehlung zu *[E-Zigarette bei COPD/Medikation bei Herzinsuffizienz/COVID-19 Impf-Empfehlung bei Kindern]* begleitet. Wir möchten besser verstehen, wie Sie den Prozess erleben, was Ihnen gut und weniger gut gefällt und wie ihre Einschätzung ist, zur Übertragbarkeit des Prozesses in die regelhafte Leitlinienaktualisierung.

Das Interview ist Teil der Evaluation des DEAL-Prozesses und dient dazu förderliche und hinderliche Faktoren zu identifizieren und abschätzen zu können, wie der Prozess angenommen wird und akzeptiert wird. Die Erkenntnisse aus den Interviews fließen in den Methodenleitfaden für „Living (Guideline) Recommendations = Lebende (Leitlinien-) Empfehlungen, mit ein.

- Ganz wichtig: Es gibt keine richtigen und falschen Antworten, sondern uns interessiert ihre Meinung.
- Ihre schriftliche Einwilligung zur Aufzeichnung des Interviews haben Sie schon gegeben. Bevor wir das Interview beginnen, haben Sie noch Fragen? Ich frage Sie gleich noch einmal, ob Sie einverstanden sind, dass ich das Interview aufzeichne, damit wir Ihre Einwilligung mündlich dokumentiert haben.
- Ich starte nun die Aufnahme

Start Aufnahme

- Sind Sie damit einverstanden, dass ich dieses Interview aufzeichne? Bitte achten Sie darauf keine Namen zu nennen.

Einstieg Interview



- Können Sie mir zu Beginn erzählen, wie Sie in den Prozess *[je nach Interview: der Aktualisierung der Leitlinienempfehlung/der Empfehlung der Ständigen Impfkommission]* involviert waren und wie Sie den Prozess erleben?
- Was gefällt Ihnen gut am Prozess?
- Was gefällt Ihnen am Prozess nicht so gut?

Was verstehen Sie unter dem DEAL Prozess?

Der DEAL Prozess definiert sich wie folgt:

- 1) Kriteriengestützte Auswahl einer Empfehlung mit hoher Aktualisierungspriorität
- 2) Erstellung eines Basisreviews und Up-Date in kurzen Abständen
- 3) Kriteriengestützte Formulierung der Empfehlung
- 4) Es werden digitale Tools wie GRADEpro verwendet

Ich möchte mit Ihnen nun auf wichtige Schritte im DEAL-Prozess der Aktualisierung von (Leitlinien-)Empfehlungen genauer eingehen:

Auswahl der Empfehlungen

- Es wurde die Empfehlung [Empfehlung benennen] ausgewählt, die als aktualisierungsbedürftig angesehen wurde. Wie waren Sie in den Auswahlprozess der zu aktualisierenden Empfehlung involviert und wie haben Sie den Prozess erlebt?
- Für LL Autor*innen: Halten Sie die Empfehlung für relevant in Bezug auf die LL Aktualisierung?
- Für LL Autor*innen: Wie schätzen Sie den Prozess der Auswahl der Empfehlungen ein im Vergleich dazu, wie die Ermittlung des Aktualisierungsbedarfs bei einer regelhaften Leitlinienerstellung abläuft? Alternativ: Wie ermitteln Sie üblicherweise den Aktualisierungsbedarf bei einer regelhaften Leitlinienerstellung?
- Für STIKO: Wie ermitteln Sie üblicherweise den Aktualisierungsbedarf bei ihrer regelhaften Arbeit für die STIKO?
- Was finden Sie bei welchem Verfahren (rasche Aktualisierung COVID-Empfehlung versus „normale“ STIKO-Arbeit zu Impfeempfehlungen) sinnvoll? Alternativ: Welches Verfahren finden Sie wann sinnvoll?

Interviewer*in liest vor als Hintergrund für die nächste Frage: Die ausgewählte Empfehlung wies folgende Eigenschaften auf:

- Es lag ein Aktualisierungsbedarf vor nach Einschätzung der Auswählenden,
 - die Empfehlung basierte auf einer systematischen Recherche,
 - in der Empfehlung wurde eine Intervention adressiert
 - es bestand Unsicherheit entweder hinsichtlich der Wirksamkeit der Intervention oder zu Schadensaspekten oder zur Indikation und
 - es gibt eine Forschungsdynamik, es war zu erwarten, dass neue Studienergebnisse vorliegen.
-
- Welche Eigenschaften bzw. Kriterien finden Sie wichtig, um Empfehlungen für die Aktualisierung als vorrangig auszuwählen?
 - Wie soll aus Ihrer Sicht in der üblichen Leitlinienarbeit der Aktualisierungsbedarf von Leitlinienempfehlungen festgestellt werden?
(Wer soll diesen ermitteln, welches Vorgehen sollte gewählt werden, z.B. Vorabsurvey, Treffen etc)

Evidenzaufbereitung

[Für Interviews mit LL-Beauftragte und Evidenz-Aufbereitende, AWMF]

- Können Sie mir schildern, wie Sie in den Prozess der Evidenzaufbereitung (Erstellung und Aktualisierung von systematischen Übersichtsarbeiten, kritische Bewertung der Studien nach ihrer Aussagesicherheit in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (GRADE Profile/Summary of Findings Tables) involviert sind und wie Ihre Erfahrung damit sind?

*[Für Interviews mit Leitlinienautor*innen/Mitgliedern der STIKO]:*

- Wie sind Ihre Erfahrungen mit den Evidenzauferbeitungen, die Sie zur Verfügung hatten (GRADE Profile/Summary of Findings Tables, ggf. falls nicht erwähnt nach Verständlichkeit/Nützlichkeit fragen)

Im Rahmen der Evidenzaufbereitung wurde eine systematische Übersichtsarbeit erstellt und in kurzen Intervallen aktualisiert (sogenannter „Living Review“)

- In welchen Abständen wurden die systematischen Übersichtsarbeiten aktualisiert? Wie war es geplant (urspgl. dreimonatliche Updates geplant)?
- Wann halten Sie den Aufwand einer Recherche in diesen kurzen Abständen im Verhältnis zum Ergebnis für gerechtfertigt? (ggf. nachfragen nach adäquateren Zeiträumen)
- Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit des Prozesses (Erstellung + Aktualisierung von systematischen Reviews/GRADE Profile/Summary of Findings Tables) in die übliche Leitlinienarbeit/STIKO-Arbeit ein?
- Was glauben Sie, sind Faktoren, die helfen würden, dieses Vorgehen in die Leitlinienarbeit/STIKO-Arbeit zu integrieren?
- Was sind Faktoren, die es erschweren, dieses Vorgehen in die Leitlinienarbeit zu integrieren?

Vom Living Systematic Review zur Living Guideline Recommendation

Interviewer*in liest vor:

Ich komme jetzt zu dem Schritt „von der Evidenz zur Empfehlung“. Im Rahmen des DEAL-Projektes werden die Zusammenfassungen in Form von Summary of Findings-Tabellen den LL-AGs/Mitgliedern der STIKO-AG zur Verfügung gestellt und gemeinsam die vorliegende Evidenz-Aufbereitung diskutiert sowie der Änderungsbedarf festgestellt [*Hinweis für die Interviewer*innen: online/strukturiert/ in Abständen von 3 Monaten*].

Bei Änderungsbedarf wird anhand vorgegebener Kriterien (Nutzen-Schaden-Abwägung, Qualität der Studien, Patientenpräferenzen, Machbarkeit) ein Empfehlungsvorschlag mit einem bestimmten Empfehlungsgrad formuliert.

- Können Sie ausführen, wie Sie in diesen Prozess involviert sind und wie Sie diesen erleben?
- Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit dieses Vorgehens beim Schritt “von der Evidenz zur Empfehlung“) in die übliche Leitlinienarbeit ein?
- Was glauben Sie, sind Faktoren, die helfen würden, dieses Vorgehen in die Leitlinienarbeit zu integrieren?

Falls nicht erwähnt:

- Für wie angemessen/machbar schätzen Sie die kurzen Aktualisierungszeiträume ein?

- Welche Zeiträume fänden Sie passend aus Ihrer Erfahrung?

Digitale Tools:

Im DEAL-Projekt werden digitale Werkzeuge genutzt *[Information für die Interviewer*in: MagicApp bei Herzinsuffizienz und COPD-Empfehlung, GRADEpro für STIKO Empfehlung]*?

- Haben Sie selbst die digitalen Werkzeuge während der Erstellung genutzt?
- Wie fanden Sie die Einbindung der digitalen Werkzeuge? *[u.a. MagicApp bzw. Grade Pro]*
- Wie schätzen Sie den Aufwand ein, der für ein digital unterstütztes Vorgehen einzuplanen ist?
- Wie schätzen Sie den Nutzen eines digitalen Vorgehens ein?

Kommunikation im Prozess:

- Können Sie ausführen, wie Sie den Informationsaustausch in diesem Projekt erlebt haben?
- Wie soll aus Ihrer Sicht der Informationsaustausch bei der üblichen Leitlinienarbeit gestaltet werden?

Integration in das Projekt und Identifikation mit der Vorgehensweise

- Können Sie bitte schildern, wie Sie sich in das DEAL Projekt integriert fühlen?
- Identifizieren Sie sich mit dem Projekt?
- Haben Sie generell Interesse in einem Projekt mit kurzen Aktualisierungszeiträumen die Anwendung von digitalen Werkzeugen zu erproben?
- Wie schätzen Sie Aufwand und Nutzen dieser Vorgehensweise des DEAL Prozesses für die Aktualisierung von Leitlinienempfehlungen ein?
- Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit dieses Vorgehens in die übliche Leitlinienarbeit/STIKO-Arbeit ein?
- Glauben Sie, dass das Vorgehen zu „besseren“ Leitlinien führt?

Falls noch nicht ausreichend dargelegt, Nachfrage nach:

- Was glauben Sie, macht in der üblichen Leitlinienerstellung/STIKO-Arbeit die rasche Aktualisierung schwierig?
- Was denken Sie würde helfen?



- Welche Verbesserungsmöglichkeiten sehen Sie?

Abschluss

- Gibt es etwas, was in diesem Zusammenhang wichtig ist und bisher noch nicht genannt wurde?

Unser Gespräch ist nun zu Ende. Ich bedanke mich für das Interview und die Zeit, die Sie sich genommen haben.

o Wie versprochen, bekommen Sie als Dankeschön für das Interview eine Aufwandsentschädigung 200 €.

o Falls Sie nach dem Interview noch Fragen haben, können Sie sich natürlich gerne an mich wenden.



Online-Umfrage (Survey) zur Entwicklung einer Kriterienliste für die systematische Identifizierung von Leitlinien- und Impfeempfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität

Fragen:

1. Allgemeine Fragen (1.1-1.4):

1.1 Welcher der folgenden Gruppen würden Sie sich primär zuordnen?

- Ärztin/Arzt
- Mitglied eines Heilberufs (z.B. Pharmazeut*in, Psychotherapeut*in)
- Mitglied eines Gesundheitsfachberufs (z.B. Physiotherapeut*in, Logopäd*in)
- Wissenschaftler*in/Methodiker*in
- Patient*innenvertreter*in
- Sonstige: _____

1.2 In welcher/n Rolle/n haben Sie bislang an der Entwicklung bzw. Aktualisierung von Leitlinien und/oder Impfeempfehlungen mitgewirkt?

(Mehrfachantworten möglich)

- Mandatsträger*in einer professionellen Fachgesellschaft/Organisation
- Mitarbeiter*in einer Leitlinien- oder Impfeempfehlungs-erstellenden Institution
- Externe Leitlinienberater*in
- Mitarbeiter*in einer Evidenz-aufbereitenden Institution
- Sonstige: _____

1.3 An wie vielen Leitlinien- oder Impfeempfehlungs-Projekten haben Sie bislang aktiv mitgewirkt?

- 1-2
- 3-5
- 6-10
- > 11

1.4 Wenn Sie bereits an Leitlinien- oder Impfeempfehlungs-Projekten mitgewirkt haben: Haben Sie bereits aktiv an *Aktualisierungs-* oder *Überarbeitungsprozessen* mitgewirkt?

- Ja
- Nein

2. Fragen zur Kriterienliste insgesamt (2.1-2.3)

Folgend sehen Sie die Kriterienliste zur Einschätzung der Priorisierung der Aktualisierung einzelner Leitlinien- und Impfeempfehlungen. Die Liste beinhaltet drei Kriterien. Die Kriterien sind in Form von Fragen formuliert, wobei es für jedes Kriterium eine Frage a) und eine Frage b) gibt. Jede Frage soll mit einer 7-stufigen Antwort-Skala mit Antwort-Optionen von 1 - „sehr unwahrscheinlich“ bis 7 - „sehr

wahrscheinlich“ bewertet werden. Das Bewertungsschema ist jedoch nicht Bestandteil dieser Umfrage. Die Kriterienliste wird im Zuge ihrer Finalisierung ggf. durch weitere Erklärungen ergänzt.

Beantworten Sie bitte die folgenden Fragen zu der Kriterienliste insgesamt. Bitte beachten Sie: Fragen zu jedem einzelnen Kriterium sind Bestandteil des darauf folgenden Teils der Umfrage.

Kriterien für die vorausschauende Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer einzelnen Leitlinien- und Impfpfählung

Kriterium 1 - Relevanz der Fragestellung

Wie wahrscheinlich ist es, dass die Fragestellung für Patient*innen/die Zielpopulation und relevante Akteur*innen (z.B. Gesundheitsfachpersonen, Entscheidungsträger*innen) weiterhin relevant sein wird

- a) bezogen auf die PICO-Komponenten (Population, Intervention, Vergleich, Endpunkte)?
- b) bezogen auf Kontextfaktoren (z.B. Krankheitslast, Veränderungen in der klinischen Praxis oder neue Versorgungsmöglichkeiten)?

Kriterium 2 - Verfügbarkeit neuer relevanter Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue relevante Evidenz zeitnah verfügbar sein wird

- a) zum gesundheitsbezogenen Nutzen und Schaden (ggf. auch bezogen auf potenzielle neue Subgruppen der Zielpopulation)?
- b) zu anderen Entscheidungsfaktoren (z.B. Wertvorstellungen und Präferenzen, Ressourcenverbrauch und Kosten, gesundheitliche Chancengleichheit, Umsetzbarkeit, Akzeptanz)?

Kriterium 3 - Einfluss potenzieller neuer Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue Evidenz einen bedeutsamen Einfluss haben wird

- a) auf die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, auf der die Empfehlung basiert?
- b) auf die vorliegende Empfehlung (z.B. ihre Stärke, Überlegungen zu Subgruppen)?

2.1 Enthält die Liste alle wesentlichen Aspekte, die für die Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsbedarfs einer einzelnen Leitlinien- oder Impfpfählung wichtig sind?

- Ja
- Nein

2.2 Nur zu beantworten, wenn Sie **2.1** mit „nein“ beantwortet haben:

Gibt es Aspekte, die in der Liste fehlen und ihr noch zugefügt werden sollten?

--

2.3 Wie schätzen Sie die Anzahl der Kriterien zur Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer Leitlinien- oder Impfeempfehlung ein?

viel zu viele	zu viele	eher zu viele	weder noch	eher zu wenige	zu wenige	viel zu wenige
---------------	----------	---------------	------------	----------------	-----------	----------------

3. Fragen zu den einzelnen Kriterien (3.1-3.12):

Folgend sehen Sie nacheinander jeweils eines der drei Kriterien der Kriterienliste zur Einschätzung der Priorisierung der Aktualisierung einzelner Leitlinien- und Impfeempfehlungen. Beantworten Sie bitte die folgenden Fragen zu jedem Kriterium. Berücksichtigen Sie hierbei bitte jeweils die beiden Fragen a) und b).

Fragen zu Kriterium 1

Kriterium 1 - Relevanz der Fragestellung

Wie wahrscheinlich ist es, dass die Fragestellung für Patient*innen/die Zielpopulation und relevante Akteur*innen (z.B. Gesundheitsfachpersonen, Entscheidungsträger*innen) weiterhin relevant sein wird

a) bezogen auf die PICO-Komponenten (Population, Intervention, Vergleich, Endpunkte)?

b) bezogen auf Kontextfaktoren (z.B. Krankheitslast, Veränderungen in der klinischen Praxis oder neue Versorgungsmöglichkeiten)?

3.1 Wie wichtig ist das *Kriterium 1* für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer Leitlinien- oder Impfeempfehlung?

sehr wichtig	wichtig	eher wichtig	weder noch	eher unwichtig	unwichtig	sehr unwichtig
--------------	---------	--------------	------------	----------------	-----------	----------------

3.2 Möchten Sie etwas zu Ihrer Einschätzung der Wichtigkeit des *Kriteriums 1* anmerken? Wenn ja, geben Sie dies bitte in das folgende Feld ein.

3.3 Wie gut verständlich ist das *Kriterium 1* formuliert?

sehr gut verständlich	gut verständlich	eher verständlich	weder noch	eher nicht verständlich	schlecht verständlich	sehr schlecht verständlich
--------------------------	---------------------	----------------------	---------------	----------------------------	--------------------------	-------------------------------

3.4 Würden Sie das *Kriterium 1* anders formulieren, damit es verständlicher ist? Wenn ja, geben Sie ihren Vorschlag bitte in das folgende Feld ein.

Fragen zu Kriterium 2

Kriterium 2 - Verfügbarkeit neuer relevanter Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue relevante Evidenz zeitnah verfügbar sein wird

a) zum gesundheitsbezogenen Nutzen und Schaden (ggf. auch bezogen auf potenzielle neue Subgruppen der Zielpopulation)?

b) zu anderen Entscheidungsfaktoren (z.B. Wertvorstellungen und Präferenzen, Ressourcenverbrauch und Kosten, gesundheitliche Chancengleichheit, Umsetzbarkeit, Akzeptanz)?

3.5 Wie wichtig ist das *Kriterium 2* für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer Leitlinien- oder Impfeempfehlung?

sehr wichtig	wichtig	eher wichtig	weder noch	eher unwichtig	unwichtig	sehr unwichtig
--------------	---------	--------------	------------	----------------	-----------	----------------

3.6 Möchten Sie etwas zu Ihrer Einschätzung der Wichtigkeit des *Kriteriums 2* anmerken? Wenn ja, geben Sie dies bitte in das folgende Feld ein.

3.7 Wie gut **verständlich** ist das **Kriterium 2** formuliert?

sehr gut verständlich	gut verständlich	eher verständlich	weder noch	eher nicht verständlich	schlecht verständlich	sehr schlecht verständlich
-----------------------	------------------	-------------------	------------	-------------------------	-----------------------	----------------------------

3.8 Würden Sie das *Kriterium 2* anders formulieren, damit es verständlicher ist? Wenn ja, geben Sie ihren Vorschlag bitte in das folgende Feld ein.

Fragen zu Kriterium 3

Kriterium 3 - Einfluss potenzieller neuer Evidenz

Wie wahrscheinlich ist es, dass neue Evidenz einen bedeutsamen Einfluss haben wird

- a) auf die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, auf der die Empfehlung basiert?
 b) auf die vorliegende Empfehlung (z.B. ihre Stärke, Überlegungen zu Subgruppen)?

3.9 Wie wichtig ist das *Kriterium 3* für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer Leitlinien- oder Impfeempfehlung?

sehr wichtig	wichtig	eher wichtig	weder noch	eher unwichtig	unwichtig	sehr unwichtig
--------------	---------	--------------	------------	----------------	-----------	----------------

3.10 Möchten Sie etwas zu Ihrer Einschätzung der Wichtigkeit des *Kriteriums 3* anmerken? Wenn ja, geben Sie dies bitte in das folgende Feld ein.

3.11 Wie gut verständlich ist das *Kriterium 3* formuliert?

sehr gut verständlich	gut verständlich	eher verständlich	weder noch	eher nicht verständlich	schlecht verständlich	sehr schlecht verständlich
-----------------------	------------------	-------------------	------------	-------------------------	-----------------------	----------------------------

3.12 Würden Sie das *Kriterium 3* anders formulieren, damit es verständlicher ist? Wenn ja, geben Sie ihren Vorschlag bitte in das folgende Feld ein.



4. Ergänzende Anmerkungen und Kommentare:

Haben Sie weitere Kommentare oder Anmerkungen zur Kriterienliste, die Sie uns gerne mitteilen möchten? Wenn ja, geben Sie diese bitte in das folgende Feld ein.

Studienprotokoll

1. Projekttitle, Versionsnummer, Versionsdatum

Projekttitle: Online-Umfrage (Survey) zur Entwicklung einer Kriterienliste für die systematische Identifizierung von Leitlinien- und Impfeempfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität

Versionsnummer: 1

Versionsdatum: 29.03.2022

2. Zusammenfassung des Projekts

Leitlinien (und andere evidenzbasierter Entscheidungshilfen wie Impfeempfehlungen) geben Empfehlungen, die Ärzt*innen, andere Gesundheitsfachpersonen und Patient*innen bei ihrer Entscheidungsfindung zu Gesundheitsfragen, wie z.B. zur Wirksamkeit und Sicherheit gesundheitsbezogener Interventionen, unterstützen sollen. Sie sollten immer auf der aktuell besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz basieren. Die meisten deutschen Leitlinien werden bislang in größeren, meist mehrjährigen Abständen aktualisiert. Da der Aktualisierungsbedarf der in einer Leitlinie enthaltenen Empfehlungen jedoch unterschiedlich sein kann, wird dieses Vorgehen dem Aktualisierungsbedarf einzelner Empfehlungen möglicherweise nicht gerecht. Neu entwickelte Ansätze verfolgen daher das Ziel, Leitlinienempfehlungen entsprechend ihres spezifischen Aktualisierungsbedarfs durch die regelmäßige Identifizierung und Aufbereitung neuer Evidenz in kürzeren Abständen zu aktualisieren. Für das deutsche Gesundheitssystem fehlt bislang ein wissenschaftlich fundiertes, systematisches Vorgehen, das für Leitlinien und andere evidenzbasierte Entscheidungshilfen generell nutzbar ist.

In einem vom Innovationsfonds geförderten Projekt („DEAL“, „Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen“) wird derzeit ein Vorgehen entwickelt und im Rahmen einer Machbarkeitsstudie pilotiert, das eine möglichst effiziente fortlaufende Aktualisierung ausgewählter Leitlinien- und Impfeempfehlungen ermöglichen soll. Das DEAL-Projekt wird vom Institut für Evidenz in der Medizin (IfEM) geleitet. Konsortialpartner sind das Ärztliche Zentrum für Qualität im Gesundheitswesen (ÄZQ) und

das Robert-Koch-Institut/die Ständige Impfkommission (RKI/ STIKO), ein weiterer Partner die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Die hier beschriebene Umfrage (Online-Survey), für die ein Ethikvotum beantragt wird, ist eine eigenständige Untersuchung innerhalb des DEAL-Projektes. Die Mitglieder des DEAL-Projektteams haben eine vorläufige neue Kriterienliste entwickelt, die eine vorausschauende Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einzelner evidenzbasierter Leitlinien- und Impfeempfehlungen ermöglichen soll. Dies soll dazu beitragen, die Effizienz der Aktualisierung von Leitlinien- und Impfeempfehlungen (sowie ggf. anderen evidenzbasierten Entscheidungshilfen) zu verbessern. Für die weitere Entwicklung der Kriterienliste von der vorläufigen zu einer finalen Version soll eine Umfrage (ein Online-Survey) durchgeführt werden. Die einzuschließenden Proband*innen sind Mitglieder der am DEAL-Projekt beteiligten Leitliniengruppen sowie Mitglieder weiterer Leitliniengruppen der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-S3-Leitlinien-Gruppen), die damit in die Entwicklung der Kriterienliste einbezogen werden sollen. Die Umfrage beinhaltet Fragen zu der Kriterienliste und bietet zudem die Möglichkeit für Änderungs- bzw. Ergänzungsvorschläge sowie Kommentare zur Liste bzw. den einzelnen Kriterien. Die Auswertung erfolgt mit quantitativen (statistischen) und qualitativen Auswertungsmethoden. Die Ergebnisse der Umfrage sollen dazu genutzt werden, die vorläufige Kriterienliste ggf. zu optimieren und sie für die Anwendung in der Leitlinienarbeit zu finalisieren.

Hinweis: In einem separaten zweiten Ethikantrag zu einer weiteren Untersuchung im Rahmen des DEAL-Projekts, den wir parallel einreichen, beantragen wir ein Ethikvotum zu einer qualitativen Telefon-Interview-Studie („Interviews zur Prozessevaluation für die dynamische Evidenzaktualisierung ausgewählter Leitlinien- und Impfeempfehlungen“).

3. Verantwortlichkeiten

Studienleiter (Projektleiter): Prof. Dr. med. Jörg J. Meerpohl, IfEM

*Beteiligte Wissenschaftler*innen:* Prof. Dr. Cordula Braun, IfEM; Philipp Kapp, IfEM;

Valérie Labonté, IfEM; Dr. med. Monika Nothacker, AWMF; Corinna Schaefer, ÄZQ.

Finanzierung: Das Projekt wird vom Innovationsfonds finanziert (Förderkennzeichen 01VSF20019).

4. Wissenschaftlicher Hintergrund

Zur Gewährleistung einer optimalen Gesundheitsversorgung sollten gesundheitsbezogene Leitlinien zu jedem Zeitpunkt ihrer Nutzung auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand basieren. Dieser Anspruch stellt Leitlinienentwickler*innen jedoch vor große, bislang weitgehend ungelöste Herausforderungen. Leitlinien-Empfehlungen sind grundsätzlich nur so aktuell wie die ihnen zugrunde liegenden Evidenzsynthesen (i.d.R. systematische Reviews). Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die „mittlere Überlebensdauer“ von systematischen Reviews mitunter weniger als drei Jahre beträgt¹, und dass einige Reviews zum Zeitpunkt ihrer Publikation nicht mehr aktuell sind. Für eine auf systematischen Reviews basierende Leitlinie bedeutet dies, dass Empfehlungen möglicherweise bereits zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie nicht mehr aktuell sind. Das derzeitige Aktualisierungsmodell vieler Leitlinien ist ihre vollständige Aktualisierung in definierten zeitlichen Abständen. Die AWMF legt derzeit die Gültigkeitsdauer für deutsche Leitlinien mit maximal 5 Jahren fest.² Dieser Ansatz wird dem unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf der Empfehlungen innerhalb einer Leitlinie nicht optimal gerecht.^{3,4} Erwartungsgemäß sind einige Empfehlungen bereits vor dem geplanten Aktualisierungszeitpunkt überholt, was die Validität dieser Empfehlungen reduziert, während andere Empfehlungen zum Aktualisierungszeitpunkt noch aktuell sind, was die Effizienz reduziert, weil die Aktualisierung dieser Empfehlungen einen (möglicherweise) unnötigen Aufwand darstellt. Insbesondere eine verspätete Aktualisierung von Empfehlungen kann dazu führen, dass neue versorgungsrelevante Erkenntnisse, die zu veränderten Empfehlungen führen würden, verzögert in der Versorgungspraxis implementiert werden.⁵

Stand der Forschung: Koordinator*innen deutscher evidenzbasierter Leitlinien wenden sich aus diesem Grund derzeit verstärkt einem „Living Guideline“ Konzept zu. Bis dato sind die Kriterien dieses Konzeptes noch nicht detailliert festgelegt und beinhalten in der Regel lediglich einen kürzeren Zeitraum für eine Leitlinienaktualisierung von meist ein oder zwei

Jahren und den Nachweis einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche. So wird der Überarbeitungsbedarf bei den AWMF-Leitlinien in der Regel im Konsens durch eine interdisziplinäre Steuergruppe themenbezogen festgelegt, ohne dass derzeit transparente Auswahlkriterien dokumentiert werden (z.B.⁶). Bei der STIKO wird der Überarbeitungsbedarf in einem internen Priorisierungsprozess zu Beginn einer Berufungsperiode festgelegt.

Ein „Living Recommendations“-Konzept, in dem neue Evidenz für priorisierte Leitlinienempfehlungen fortlaufend, d.h. in kurzen Abständen (< 1 Jahr), identifiziert, hinsichtlich der Qualität und Relevanz für bestehende Empfehlungen überprüft und entsprechend in den Prozess der Leitlinienpflege integriert wird, weist Potential zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung und für die Akzeptanz von Leitlinien auf. Das Konzept der „Living Recommendations“ wird international diskutiert⁷ und ist u.a. in Deutschland in einzelnen Vorarbeiten geprüft worden.^{3,4} Für das deutsche Gesundheitssystem fehlt jedoch die umfassende wissenschaftliche kriteriengestützte Entwicklung, Durchführung und Implementierung eines effizient umsetzbaren, digital unterstützten Vorgehens, das für evidenz- und konsensbasierten Leitlinien und weitere evidenzbasierte Formate wie Impfeempfehlungen generell nutzbar ist.⁸

Ableitung der Fragestellung (Rationale): Das „DEAL“-Projekt⁹ nimmt sich der Problematik der Leitlinienaktualisierung an. Das Akronym DEAL steht für „Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen“. Das übergeordnete Ziel des DEAL-Projektes ist die Entwicklung und Pilotierung eines Prozesses, mit dem ausgewählte Leitlinien- und Impfeempfehlungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von gesundheitsbezogenen Interventionen bzw. Impfungen „dynamisch“, d.h. fortlaufend (in dreimonatlichen Intervallen) möglichst effizient aktualisiert werden können. Der DEAL-Prozess beinhaltet die systematische Identifizierung, Bewertung und Aufbereitung neuer Evidenz zu ausgewählten Leitlinien- und Impfeempfehlungen in kurzen Intervallen mit anschließender Entscheidungsfindung zu möglichen Empfehlungsänderungen. Untersucht werden soll im DEAL-Projekt, ob eine solche Aktualisierung effizient umsetzbar ist, von evidenzbasiert arbeitenden Gruppen aus verschiedenen Settings (Leitliniengruppen am Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinien und ständige Kommissionen am Beispiel der STIKO)

akzeptiert wird und zu einer verbesserten Aktualität von Leitlinien- und Impfeempfehlungen (inkl. der Veränderung der Vertrauenswürdigkeit bzw. des Empfehlungstextes) führen kann. Aus der Entwicklung des Prozesses und seiner Evaluation soll ein Methodenleitfaden für die Leitlinienaktualisierung im deutschsprachigen Raum hervorgehen.

Das Ziel der Untersuchung, für die hier ein Ethikvotum beantragt wird, ist es, Erkenntnisse von Personen, die an der Erstellung und Aktualisierung von Leitlinien und Impfeempfehlungen beteiligt sind, darüber zu gewinnen, wie diese eine vorläufige, neu entwickelte Kriterienliste für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinienempfehlungen hinsichtlich verschiedener Aspekte bewerten. Die Kriterienliste wurde von den Mitgliedern der DEAL-Projektgruppe unter Berücksichtigung verfügbarer publizierter Kriterien für die Priorisierung des Aktualisierungsbedarfs von Leitlinienempfehlungen¹⁰ entwickelt. Die Kriterienliste soll von Mitgliedern verschiedener Leitliniengruppen in Bezug auf ihre Vollständigkeit, ihre Klarheit (Verständlichkeit der Kriterien) und ihre Relevanz (Wichtigkeit der in der Liste enthaltenen Kriterien) bewertet werden. Die Ergebnisse der Umfrage sollen dazu genutzt werden, die Kriterienliste ggf. zu optimieren und eine finale Kriterienliste für die Anwendung in der Leitlinienarbeit zu erstellen.

5. Projektziel

Das Ziel der Untersuchung ist der Gewinn von Erkenntnissen zur Beurteilung einer neu entwickelten Kriterienliste für die Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einzelner Leitlinien- und Impfeempfehlungen.

6. Zielgruppen

Die Zielgruppe sind Personen, die aktiv an der Entwicklung und Aktualisierung von evidenzbasierten Leitlinien- und Impfeempfehlungen beteiligt sind.

7. Studienpopulation

Einschlusskriterien: Die einzuschließenden Proband*innen sind Mitglieder der an der Entwicklung und Pilotierung des DEAL-Prozesses beteiligten AWMF-Leitliniengruppen und der STIKO sowie aller AWMF-S3-Leitliniengruppen. Primär sollen die jeweiligen

Koordinator*innen der Leitliniengruppen zur Teilnahme an der Umfrage eingeladen werden; dieser Personenkreis kann bei Bedarf (bei geringem Rücklauf) auf weitere Mitglieder der Leitliniengruppen erweitert werden (s. auch Abschnitt Biometrie bzw. Auswertungsmethoden).

Ausschlusskriterien: Personen, die den genannten Gruppen nicht angehören.

Erfassungszeitraum: Der geplante Erfassungszeitraum beträgt zwei Monate (Oktober/November 2022).

*Gepante (angestrebte) Proband*innenzahl:* angestrebt sind 100 Proband*innen (s.a. Abschnitt Biometrie bzw. Auswertungsmethoden)

8. Methodik und Durchführung

Es handelt sich um eine multizentrische Untersuchung.

Verfahren zur Aufklärung und Einholung der Einwilligung: Zu Beginn des Erhebungszeitraumes der Untersuchung erhalten alle potenziellen Proband*innen eine E-Mail von einer wissenschaftlichen Mitarbeiterin der AWMF, anhand derer sie über die Untersuchung informiert und zur Teilnahme eingeladen werden, und die einen Link zu der Umfrage auf der Plattform ScoSciSurvey (www.soscisurvey.de) beinhaltet. Die Proband*innen-Information und die Umfrage (Fragebogen) finden sich in den Anlagen.

Die Proband*innen-Information ist in die Online-Umfrage integriert, d.h. ist Bestandteil ihrer Titelseite. Sie informiert die potenziellen Proband*innen über das Ziel und den Zweck der Untersuchung, ihren Ablauf sowie Nutzen und Risiken. Zudem beinhaltet sie Informationen zur Freiwilligkeit der Teilnahme an der Umfrage, zu Anonymität und Datenschutz sowie die Kontaktdaten von Ansprechpartner*innen für den Fall von Fragen. Mit dem Ausfüllen und Abschluss der Umfrage erklären sich die Proband*innen ihre Einwilligung mit der Teilnahme. Da der Survey anonymisiert durchgeführt wird, ist in Absprache mit der Stabsstelle Datenschutz des Universitätsklinikums Freiburg keine separate Einwilligungserklärung der Proband*innen notwendig. Sofern nötig, wird etwa in der Mitte des Erhebungszeitraumes

eine Erinnerung bzw. erneute Einladung zur Teilnahme per E-Mail an alle Proband*innen versandt.

Beschreibung der Datenquellen: Es handelt sich um eine webbasierte, über die Plattform SoSciSurvey (www.soscisurvey.de/) übermittelte Umfrage (einen Online-Survey). Die Umfrage wurde von den Mitgliedern der DEAL-Projektgruppe unter Berücksichtigung methodischer Leitfäden für die Erstellung von Umfragen (Surveys)^{11,12} entwickelt. Weitere Informationen finden sich im Abschnitt „Auflistung/Beschreibung der zu erfassenden Daten“.

Beschreibung der zu erfassenden Daten: Die Daten werden von Mitarbeiter*innen des IfEM erfasst. Die Umfrage ist in 4 Teile unterteilt: Teil 1 (4 allgemeine Fragen), Teil 2 (3 Fragen zur Kriterienliste insgesamt), Teil 3 (3x4 Fragen zu jedem einzelnen Kriterium), Teil 4 (1 Frage zu ergänzenden Anmerkungen und Kommentaren). Bei den allgemeinen Fragen handelt es sich um Fragen zur Rolle der Proband*innen in und ihrer Erfahrung mit der Entwicklung von Leitlinien und Impfpfehlungen. Die Fragen zur Kriterienliste bzw. zu den einzelnen Kriterien beziehen sich auf die Vollständigkeit der Liste, die Verständlichkeit der einzelnen Kriterien und die Anwendbarkeit der Liste im Rahmen der Leitlinienentwicklung und -aktualisierung. Es handelt sich um eine Mischung aus geschlossenen Fragen, die durch Auswahl und Ankreuzen (Anklicken) einer Antwortoption aus mehreren vorgegebenen Antwortoptionen oder mehrstufigen Rating-Skalen zu beantworten sind, und offenen (Freitext-) Fragen, die durch die freie Eingabe einer Antwort in ein Textfeld zu beantworten sind. Darüber hinaus beinhaltet die Umfrage die Möglichkeit des Einbringens von freien Kommentaren und Änderungs- bzw. Ergänzungsvorschlägen zur Kriterienliste bzw. den Kriterien. Die Umfrage wird vor der Durchführung des Surveys noch einmal auf Vollständigkeit, Verständlichkeit und Aufwand getestet, und, sofern nötig, ergänzt bzw. angepasst.

9. Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Teilnahme an der Untersuchung ermöglicht den Proband*innen, aktiv an der Entwicklung der Kriterienliste für die Priorisierung der Aktualisierung einzelner Leitlinien-

und Impfpfehlungen beizutragen, die zur Verbesserung der Qualität einer evidenzbasierten Gesundheitsversorgung beitragen soll. Die Teilnahme an der Umfrage ist für die Proband*innen mit keinerlei Risiken verbunden. Die Teilnahme an der Umfrage ist freiwillig und kann zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen beendet werden.

10. Biometrie (Auswertungsmethoden)

Für diese explorative Untersuchung, die zudem qualitative Anteile (via Freitext-Eingaben) beinhaltet, wurde/wird keine statistische Fallzahlschätzung vorgenommen.

Die einzuschließenden Leitliniengruppen umfassen eine Zahl von ca. 200 Gruppen.

Es werden die jeweiligen Koordinator*innen der Leitliniengruppen zur Teilnahme an der Umfrage eingeladen (dies sind 1-2 Personen je Leitliniengruppe). Hieraus ergibt sich eine Anzahl von ca. 300 potenziell einzuschließenden Personen. In Erwartung einer Rücklaufquote von 30% rechnen wir mit einer Rücklaufquote von 100 abgeschlossenen Umfragen. Abhängig vom Rekrutierungsverlauf behalten wir uns vor, die primäre Gruppe ggf. auf weitere Mitglieder der Leitliniengruppen zu auszuweiten.

Alle mittels Rating-Skala oder dichotom (mit Ja/Nein) zu beantwortenden Fragen des Surveys werden quantitativ deskriptiv ausgewertet und zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse der Rating-Skalen werden mittels Häufigkeits- und Prozentangaben, ggf. mittels zentralen Lagemaßen (z.B. Mediane) dargestellt und kategorisiert. Die Antworten auf die offenen Fragen werden qualitativ-inhaltsanalytisch ausgewertet.

Die Analyse wird von Wissenschaftler*innen des IfEMs durchgeführt. Die Ergebnisse werden anschließend der DEAL-Projektgruppe zusammengefasst vorgelegt, um folgend über mögliche Ergänzungen, Anpassungen und/oder Veränderungen der Kriterienliste zu entscheiden.

11. Datenmanagement und Datenschutz

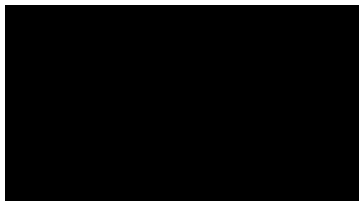
Die Erfassung der Daten erfolgt vollständig anonymisiert, d.h. die erfassten und zu wissenschaftlichen Zwecken weiterverarbeiteten Daten können den einzelnen

Proband*innen nicht zugeordnet werden. Die Daten werden kodiert und anonymisiert bis zum Abschluss der Untersuchung auf dem geschützten Server des Rechenzentrums der Universität Freiburg gespeichert.

Das Befragungsportal SoSci Survey, über das die Umfrage bereitgestellt wird, berücksichtigt folgende datenschutzrechtliche Sicherheitsaspekte: SSL-Verschlüsselung, keine Speicherung der IP-Adressen in den Logfiles, keine Cookies, Serverstandort in München. Detaillierte Hinweise sind unter <https://soscisurvey.de/de/privacy> aufgeführt.

Die Teilnahme an der Umfrage ist freiwillig. Die Probanden können zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen die Teilnahme an der Befragung beenden, ohne dass ihnen Nachteile entstehen. Die Umfrage endet mit dem Schließen des Browserfensters.

12. Unterschriften:



Prof. Dr. med. Jörg J. Meerpohl, IfEM (Studienleiter und Antragsteller)

Freiburg, den 29.03.2022

Anhang:

Literatur

Liste der beteiligten Studienzentren

Anhang

Literatur

1. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How Quickly Do Systematic Reviews Go Out of Date? A Survival Analysis. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):224. doi:10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00179.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 2. Auflage 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. [Zuletzt eingesehen 21.03.2022].
3. Fishman L. Methoden Zur Aktualisierung von Medizinischen Leitlinien: Eine Quantitative Und Qualitative Analyse. *ÄZQ Schriftenreihe Band 40.* Berlin; 2012. doi:10.6101/azq/000081.
4. Gerken M. Leitlinienwartung. Eine Methodik zur kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien am Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung. Berlin; 2010. <https://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/leitlinienwartung-gerken-diss-2010.pdf>. [Zuletzt eingesehen 21.03.2022].
5. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, et al. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2017;91:47-53. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.08.009.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe). S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Leitlinienreport 2.0,2018; AWMF Registernummer: 021/023OL. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>. [Zuletzt eingesehen 21.03.2022].
7. Vogel JP, Dowswell T, Lewin S, et al. Developing and applying a "living guidelines" approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health. *BMJ Glob Heal.* 2019;4(4):e001683. doi:10.1136/bmjgh-2019-001683.
8. Becker M, Neugebauer EAM, Eikermann M. Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):33-45. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.06.021.
9. "DEAL"-Projekt - Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen. 2022. <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/deal-dynamische->

[evidenzaktualisierung-fuer-aktuelle-leitlinienempfehlungen.399](#). [Zuletzt eingesehen 21.03.2022].

10. Sanabria AJ, Pardo-Hernandez H, Ballesteros M, et al. The UpPriority tool was developed to guide the prioritization of clinical guideline questions for updating. J Clin Epidemiol. 2020;126:80-92. doi:10.1016/j.jclinepi.2020.06.018.

11. Lenzner, Timo;Menold N. GESIS Survey Guidelines: Fragenformulierung. 2015. doi:DOI: 10.15465/gesis-sg_017. <https://www.gesis.org/gesis-survey-guidelines/instruments/fragebogenkonstruktion/frageformulierung>. [Zuletzt eingesehen 21.03.2022].

12. Lenzner, Timo;Menold N. Gestaltung von Ratingskalen in Fragebögen (SDM Survey Guidelines). 2015. doi:10.15465/sdm-sg_015. https://www.gesis.org/fileadmin/upload/SDMwiki/Archiv/Ratingskalen_MenoldBogner_012_015_1.0.pdf. [Zuletzt eingesehen 21.03.2022].

Liste der beteiligten Studienzentren

Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Robert Koch-Institut/Ständige Impfkommission (RKI/STIKO)



Informationen zur Online-Umfrage für Teilnehmende

Sehr geehrte Teilnehmende,

Sie sind eingeladen an einem Survey im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Forschungsprojekts „Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen (DEAL)“ unter der Leitung von Prof. Dr. Jörg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin (IfEM), des Universitätsklinikums Freiburg, teilzunehmen. Projektpartner sind das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und das Robert-Koch-Institut/die Ständige Impfkommission (RKI/STIKO). Ziel ist es, Sie als Leitlinienexpert*innen zu befragen, um eine Kriterienliste für die systematische Identifizierung von Leitlinien- und Impfempfehlungen mit hoher Aktualisierungspriorität zu erarbeiten.

Hintergrund: Im Rahmen eines vom Innovationsfonds geförderten wissenschaftlichen Projektes zur Aktualisierung von Leitlinien- und Impfempfehlungen („DEAL“; <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/deal-dynamische-evidenzaktualisierung-fuer-aktuelle-leitlinienempfehlungen.399>) wird zurzeit ein Vorgehen entwickelt und erprobt, das die effiziente fortlaufende Aktualisierung von Leitlinien- und Impfempfehlungen erleichtern soll. In einem Teilprojekt wird eine Kriterienliste entwickelt, anhand derer der zukünftige Aktualisierungsdarf einzelner Leitlinien- und Impfempfehlungen zum Zeitpunkt der Finalisierung einer Empfehlung oder Empfehlungs-Aktualisierung eingeschätzt werden kann. Dies soll eine ressourcenorientierte Priorisierung der Aktualisierung einzelner Empfehlungen ermöglichen.

Die DEAL-Projektgruppe (d.h. Mitarbeiter*innen des IfEM, ÄZQ und der STIKO) hat eine vorläufige Kriterienliste erstellt, um die es in der Umfrage geht und die nach Abschluss und Auswertung der Umfrage finalisiert werden soll.

Ziel der Umfrage. Das Ziel dieser Umfrage ist es, Erkenntnisse über die Vollständigkeit, den Umfang und die Verständlichkeit der neu entwickelten Kriterienliste zur Einschätzung des zukünftigen Aktualisierungsdarfs einzelner Leitlinien- und Impfempfehlungen zu gewinnen. Mitwirkenden an der Erstellung und Aktualisierung von Leitlinien- und Impfempfehlungen soll die Möglichkeit gegeben werden, zur Entwicklung der Kriterienliste beizutragen. Die Erkenntnisse aus dieser Umfrage dienen dazu, die Liste zu finalisieren und sie damit für die Nutzung im Rahmen der Entwicklung und Aktualisierung von Leitlinien- und Impfempfehlungen verfügbar zu machen. Die Erkenntnisse aus dieser Umfrage werden darüber hinaus in einen Methodenleitfaden übernommen und dem Förderer des Projektes in einem Bericht zur Verfügung gestellt.

Ablauf der Umfrage. Die nachfolgende Umfrage umfasst insgesamt 19 Fragen, die sich in „allgemeine Fragen“ (Teil 1, vier Fragen), Fragen zur Kriterienliste insgesamt (Teil 2, drei Fragen) und Fragen zu den einzelnen Kriterien (Teil 3, zwölf Fragen) unterteilen. Sie werden gebeten, die Fragen durch jeweiliges Ankreuzen (bzw. Anklicken) einer der Antwortoptionen zu beantworten. Einige

Antworten sind durch die freie Eingabe von Text zu beantworten. Zudem gibt es (Teil 4) die Möglichkeit, freie Kommentare und Vorschläge einzugeben. Die allgemeinen Fragen dienen dazu, die Stichprobe unserer Umfrage zu beschreiben. Die Befragung erfolgt ausschließlich online. Wir schätzen, dass die Beantwortung der Fragen ungefähr 10-15 Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen wird.

Persönlicher Nutzen. Mit Ihrer Teilnahme an der Umfrage leisten Sie einen wertvollen Beitrag zur Verbesserung der Entwicklung und Aktualisierung von evidenzbasierten Leitlinien- und Impfpfehlungen (sowie ggf. von anderen evidenzbasierten Entscheidungshilfen). Die Ergebnisse der Umfrage senden wir Ihnen auf Ihren Wunsch nach Abschluss unseres Projektes gerne zu. Bitte kontaktieren Sie uns hierfür per E-Mail an eine der untenstehenden Adressen.

Risiken: Die Teilnahme an der Umfrage ist für Sie mit keinerlei Risiken verbunden, und es entstehen Ihnen als Teilnehmende keinerlei Kosten.

Freiwilligkeit: Die Teilnahme an der Umfrage ist freiwillig. Sie können ihre Teilnahme zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen beenden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Schließen Sie hierfür einfach das Browserfenster der Umfrage.

Anonymität und Datenschutz. Die Erhebung der Daten erfolgt vollständig anonymisiert, d.h. die erfassten und zu wissenschaftlichen Zwecken weiterverarbeiteten Daten können Ihnen als Person nicht zugeordnet werden. Die Daten werden kodiert und anonymisiert bis zum Abschluss der Untersuchung auf einem geschützten Server des Rechenzentrums der Universität Freiburg gespeichert.

Die Umfrage erfolgt über das Portal SoSci Survey (<https://www.soscisurvey.de>). SoSci Survey berücksichtigt u.a. die folgenden datenschutzrechtlichen Sicherheitsaspekte: SSL-Verschlüsselung, keine Speicherung der IP-Adressen in den Logfiles, keine Cookies, Serverstandort in Deutschland (München). Detaillierte Informationen sind unter <https://soscisurvey.de/de/privacy> verfügbar.

Fragen. Für Fragen oder weitere Informationen sowie Auskünfte über allgemeine Ergebnisse und den Ausgang der Befragung stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Studienleiter (Projektleiter): Prof. Dr. Jörg Meerpohl

Institut für Evidenz in der Medizin, Breisacher Straße 86, 79110 Freiburg, E-Mail: meerpohl@ifem.uni-freiburg.de, Telefon: 0761-203 6715.

Projektkoordinatorin. Valérie Labonté

Institut für Evidenz in der Medizin, Breisacher Straße 86, 79110 Freiburg, E-Mail: labonte@ifem.uni-freiburg.de, Telefon: 0761-203 54221.



Anleitung

Wir bitten Sie, die nachfolgenden Fragen und die dazugehörigen Informationen sorgfältig zu lesen und möglichst ehrlich entsprechend Ihrer persönlichen Meinung zu beantworten. Es gibt keine falschen oder richtigen Antworten. Wenn Sie sich unsicher sind, wählen Sie diejenige Antwortoption aus, die Ihrer Auffassung am ehesten entspricht. Bitte beachten Sie bei der Beantwortung der Fragen, dass die Kriterienliste dazu entwickelt wurde, *einzelne* Leitlinien- oder Impfpfehlungen zu bewerten.

Wir bedanken und für Ihr Interesse und freuen uns über Ihre Teilnahme.