

Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

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

RAPID REPORT

Projekt: N24-04

Version: 1.0

Stand: 01.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2038

DOI: 10.60584/N24-04

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.02.2025

Interne Projektnummer

N24-04

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/N24-04>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %); Rapid Report. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/N24-04>.

Schlagwörter

Herzinsuffizienz, Herzkatheterisierung, Prothesen und Implantate, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Heart Failure, Cardiac Catheterization, Protheses and Implants, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

Externe Sachverständige

- Karl Josef Osterziel

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Britta Runkel
- Konstanze Angelescu
- Moritz Felsch
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Christoph Mosch
- Mareike Störchel

Inhaltsverzeichnis

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

5.1.2	Studienregister	13
5.1.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	14
5.1.4	Resultierender Studienpool.....	14
5.1.5	Studien ohne berichtete Ergebnisse	14
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	15
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	15
5.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	22
5.3	Patientenrelevante Endpunkte	22
5.3.1	Mortalität	24
5.3.2	Morbidität	26
5.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	31
5.3.4	Nebenwirkungen	32
5.4	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	34
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses.....	38
7	Fazit	39
8	Literatur	40
9	Studienlisten	43
9.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	43
Anhang A	Suchstrategien	45
A1.1	Bibliografische Datenbanken	45
A1.2	Studienregister.....	49
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	11
Tabelle 3: Ergebnis der Prüfung der in den vorangegangenen Berichten als (potenziell) relevant eingestuften Studien	12
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	14
Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte randomisierte kontrollierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie.....	19
Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch...	21
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	22
Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	23
Tabelle 12: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität	25
Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität	26
Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Endpunkte zur Morbidität.....	27
Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität	28
Tabelle 16: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung.....	30
Tabelle 17: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität	31
Tabelle 18: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	32
Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Nebenwirkungen.....	32
Tabelle 20: Ergebnisse zu Nebenwirkungen	34
Tabelle 21: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	35

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWT	6-Minuten-Gehtest
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Hemmer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCCQ(-OSS)	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (-Overall Summary Score)
LVAD	linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACNE	Major Adverse Cardiovascular or Neurological Event (bedeutendes kardiovaskuläres oder neurologisches unerwünschtes Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
RAS	Renin-Angiotensin-Systeme
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit perkutan implantiertem interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung

bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) und einem erhöhten linksatrialen Druck, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind.

Fazit

In die vorliegende Bewertung ging 1 randomisierte kontrollierte Studie (RELIEVE-HF) zum Vergleich des interatrialen Shunts gegenüber einer alleinigen medikamentösen Standardversorgung mit Daten von insgesamt 206 Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF ≤ 40 %) ein.

Bezüglich herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen deuten die Daten auf einen möglichen Vorteil hin. Daten zur Gesamtzahl an Hospitalisierungen wurden zwar erhoben, lagen jedoch nicht vor. Aufgrund der fehlenden Daten zu Gesamthospitalisierungen können die Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nicht hinreichend sicher als Vorteil interpretiert werden.

Darüber hinaus liegen Daten zu unerwünschten Ereignissen nur teilweise vor: trotz geplanter Erhebung fehlen insbesondere Ergebnisse zur Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), zu SUEs nach Systemorganklassen (System Organ Classes) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) gemäß der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs.

Aufgrund der nur teilweise vorliegenden Studiendaten zu Hospitalisierungen und zu SUEs bleiben Nutzen und Schaden des interatrialen Shunts im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Standardversorgung so lange unklar, bis anhand der vollständigen Studienergebnisse eine umfassende Beurteilung möglich ist.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seinem Beschluss nach § 137h SGB V vom 06.05.2021 [1] festgestellt, dass für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen sind und ein Beratungsverfahren zu einer Erprobungs-Richtlinie eingeleitet. Als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung wurde der Bericht H20-06 (Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz - Bewertung gemäß § 137h SGB V) [2] des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen. Die zu diesem Zeitpunkt laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) RELIEVE-HF schien geeignet, um in absehbarer Zeit die notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Schadens der Methode liefern zu können.

Anschließend hat der G-BA mit Schreiben vom 07.05.2021 das IQWiG in Ergänzung des Projekts H20-06 beauftragt, die Aussagen der Bewertung gemäß § 137h SGB V zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der Methode perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz (LVEF < 40 %) zu überprüfen [3]. Die systematische Überprüfung hat ergeben, dass für die Methode weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar waren. Es wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, und es lagen keine neuen Informationen für die Studie RELIEVE-HF vor. Der G-BA fasste daraufhin am 21.10.2021 den Beschluss [4,5], dass die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der Methode nicht erforderlich ist und das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V auszusetzen.

Inzwischen wurden für die aussetzungsbegründende Studie RELIEVE-HF Ergebnisse publiziert [6]. Aufgrund dessen hat der G-BA am 13.02.2025 das IQWiG mit der Erstellung eines Rapid Reports zum perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) beauftragt [7]. Gegenstand der Beauftragung ist es, neben ggf. vorhandener Evidenz aus einer aktuellen Literaturrecherche insbesondere die aussetzungsbegründende Studie RELIEVE-HF zu berücksichtigen und in den deutschen Versorgungskontext einzuordnen.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit perkutan implantiertem interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung

bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) und einem erhöhten linksatrialen Druck, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 13.02.2025 das IQWiG mit der Bewertung des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

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

4 Methoden

Diese Bewertung wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [8] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) aufgenommen. Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation haben außerdem einen erhöhten linksatrialen Druck und sind trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist ein perkutan implantierter interatrialer Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung. Als Vergleichsintervention gilt eine alleinige leitliniengerechte medikamentöse Behandlung.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. Hospitalisierung, körperliche Belastbarkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

4.1.4 Studientypen

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

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

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) und einem erhöhten linksatrialen Druck, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind
E2	Prüfintervention: perkutan implantierter interatrialer Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung
E3	Vergleichsintervention: leitliniengerechte medikamentöse Behandlung
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität (z. B. Hospitalisierung, körperliche Belastbarkeit) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [9] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [10] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion	

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

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Diese knüpfte an die vorangegangenen Berichte, die §-137h-Bewertung H20-06 [2] und das Addendum H21-05 [3], an.

Für die in den vorangegangenen Berichten genannten (potenziell) relevanten Studien wurde geprüft, ob diese unter Anwendung der für die vorliegende Nutzenbewertung geltenden Einschlusskriterien weiterhin relevant sind.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten (durchgeführt im Rahmen von H21-05)

4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Die Suchen werden auf das Publikationsdatum ab März 2021 eingeschränkt (Zeitpunkt der Literaturrecherche in H21-05).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [11], sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase). Außerdem enthalten die

Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

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

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

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

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

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

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf

Vorliegen von Heterogenität [12] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt, sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [13].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße Standardisierte Mittelwertdifferenz, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [14]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [15] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

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

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht,
- Alter.

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

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

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte

Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

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

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [8]).						

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

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die §-137h-Bewertung H20-06 [2] und das Addendum H21-05 [3] wurden als Grundlage für die Informationsbeschaffung von Studien herangezogen und durch eine umfassende Update-Recherche für den im vorliegenden Bericht nicht abgedeckten Zeitraum (ab März 2021) ergänzt.

Die Ergebnisse der Prüfung der in den vorangegangenen Berichten als (potenziell) relevant eingestuften Studien für die vorliegende Nutzenbewertung ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnis der Prüfung der in den vorangegangenen Berichten als (potenziell) relevant eingestuften Studien

Studie	Relevanz für die Bewertung	Kommentar
RELIEVE-HF [16-18]	Einschluss	–

5.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A1.1 Die letzte Suche fand am 17.02.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.1.

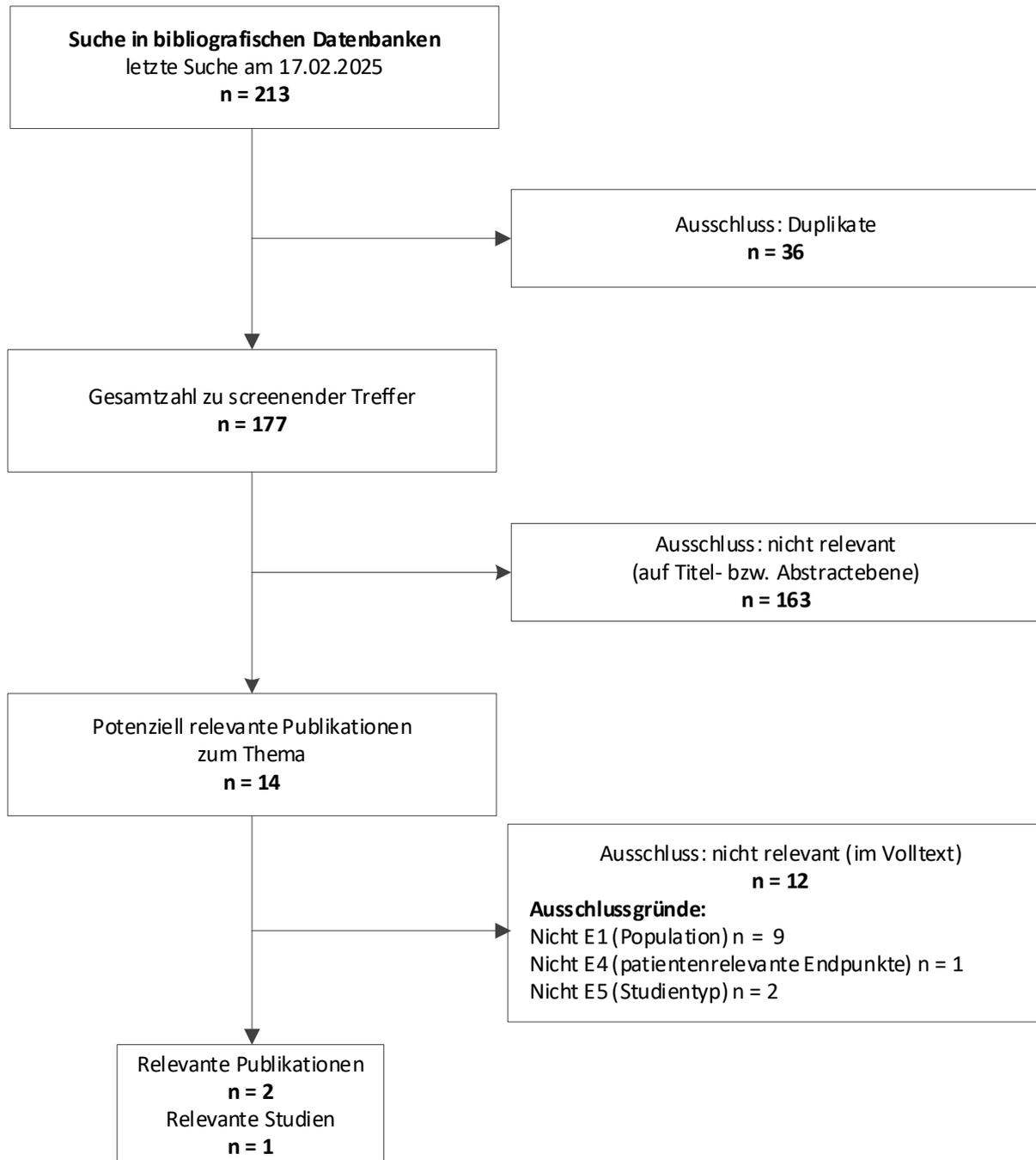


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

5.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, jedoch wurden Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 18.02.2025 statt.

5.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

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

Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die Sichtung von Referenzlisten systematischer Übersichten wurde im vorangegangenen Addendum H21-05 durchgeführt. Da jedoch keine zusätzlichen Referenzen identifiziert wurden, konnte die Suchstrategie als suffizient angesehen werden und es wurde für den vorliegenden Bericht auf eine Aktualisierung der Suche verzichtet.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurde insgesamt 1 relevante Studie identifiziert (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente ^a
RELIEVE-HF	ja [6,19]	NCT03499236 [18] / nein	nein ^b	Gebrauchsanweisung [16]; Sicherheitsbericht [17]
a. vom G-BA zur Verfügung gestellte Dokumente (nicht öffentlich zugänglich) aus vorheriger Bewertung b. Der Studienbericht wurde vom G-BA Ende 2024 beim Hersteller angefragt, vom Hersteller aber mit Verweis auf Vertraulichkeitsgründe nicht übermittelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

5.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 5 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte randomisierte kontrollierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Studienregister-ID, Zitat	Geplante Fallzahl	Status (geplantes Studienende)
ChiCTR2400089833	Studienregistereintrag, ChiCTR2400089833 [20]	102	aktiv, rekrutierend (31.12.2027)
FROST-HF	Studienregistereintrag, NCT05136820 [21]	698	aktiv, nicht rekrutierend (02/2029)

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In die vorliegende Bewertung wurde die RCT **RELIEVE-HF** [6,19] eingeschlossen.

In diese doppelt verblindete RCT wurden insgesamt 508 Patientinnen und Patienten mit einer symptomatischen HI eingeschlossen, davon 206 mit einer LVEF \leq 40 %. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines interatrialen Shunts zur Behandlung der HI jeweils für Patientinnen und Patienten mit reduzierter LVEF \leq 40 % bzw. mit erhaltener oder geringgradig eingeschränkter LVEF > 40 %. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen mit linksventrikulärer Erweiterung, schwerwiegender pulmonaler Hypertonie und signifikanter rechtsventrikulärer Dysfunktion (siehe auch Tabelle 8). Die Studie wurde multizentrisch in 11 Ländern (u. a. Europa und Nordamerika) durchgeführt, und die Rekrutierung erfolgte von 2018 bis 2022 (siehe auch Tabelle 6). Es war vorgesehen, dass vor Beginn der Randomisierung die Implantation des Shunts an den ersten 1-2 behandelten Patientinnen und Patienten je Zentrum erprobt werden konnte. Diese Patientinnen und Patienten wurden nicht auf einen der Studienarme randomisiert und bildeten die sogenannte Roll-In-Kohorte (geplant: bis 100 Personen). Die publizierten Ergebnisse beziehen sich allein auf die randomisierte Kohorte.

Die Prüflintervention bestand aus einem perkutan implantierten interatrialen Shunt im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei fortgeführter leitliniengerechter medikamentöser Sockeltherapie in beiden Studiengruppen. Die Randomisierung zur Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis 1:1 unter Stratifizierung nach LVEF (\leq 40 % versus > 40 %) sowie nach Studienzentrum. Bei dieser Doppelblindstudie waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die behandelnden Personen (u. a. Ärztinnen und Ärzte) verblindet. Dies umfasste auch alle Personen, die an der Durchführung von Auswertungen oder Behandlungsentscheidungen beteiligt waren. Nicht verblindet waren das Operations(OP)-Team zur Durchführung der Implantation bzw. der Sham-Prozedur sowie die Studienapothekerin bzw. der Studienapotheker, die bzw. der für die Aufbewahrung und Ausgabe der für die Studie bereitgestellten Thrombozytenaggregationshemmer (für den Interventionsarm) bzw. Placebos (für den Kontrollarm) verantwortlich war.

Für die vorliegende Bewertung wurden aufgrund der Fragestellung ausschließlich die Daten der 206 Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40 %) herangezogen. Bei diesen Patientinnen und Patienten lag das mediane Alter zu Studienbeginn bei etwa 70 Jahren und ein Großteil (ca. 80 %) davon waren Männer. Fast alle (ca. 95 %) der Patientinnen und Patienten wiesen ein New York Heart Association (NYHA) Stadium III auf und nur wenige (ca. 5 %) ein NYHA Stadium II (siehe auch Tabelle 9).

101 Patientinnen und Patienten mit LVEF \leq 40 % wurden der Interventionsgruppe zugeordnet und erhielten einen perkutan implantierten interatrialen Shunt (siehe auch Tabelle 7). Dabei wurde ein Herzkatheter von der rechten Oberschenkelvene in den rechten Vorhof eingeführt unter fluoroskopischer Kontrolle und nach transseptaler Punktion der Fossa ovalis (Shunt) das sanduhrförmige Implantat (Nitinolgerüst) eingesetzt. 105 Patientinnen und Patienten mit LVEF \leq 40 % wurden der Kontrollgruppe zugeordnet und erhielten eine Scheinbehandlung, bestehend aus Rechtsherzkatheterisierung unter transösophagealer oder intrakardialer Echokardiografie, jedoch erfolgte keine Punktion des Septums und somit auch keine Implantation. Die Verblindung der Patientinnen und Patienten beider Studiengruppen begann im Herzkatheterlabor mit einer Vollnarkose oder Sedierung. Patientinnen und Patienten, die für den Eingriff eine Sedierung erhielten, bekamen Kopfhörer mit Musik und eine optische Abschirmung (z. B. Augenbinde), um zu verhindern, dass sie über Gespräche oder einen Blick auf die Bildschirme Informationen zur Durchführung des Eingriffs wahrnehmen. Nach der jeweiligen Prozedur verblieben alle Patientinnen und Patienten für einen Tag im Krankenhaus. Die Effektivität der Verblindung der Patientinnen und Patienten wurde vor der Krankenhausentlassung und nach einem Jahr mit einem Fragebogen erfasst.

Nach dem Eingriff erhielt die Interventionsgruppe eine Begleittherapie mittels 75 bis 100 mg oraler Acetylsalicylsäure sowie 75 mg Clopidogrel pro Tag (sofern nicht bereits eine andere orale Antikoagulation erfolgte) für mindestens 6 Monate. Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls Acetylsalicylsäure (open-label) sowie statt Clopidogrel ein Scheinmedikament.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde ausgewertet, nachdem die letzte randomisierte Patientin bzw. der letzte randomisierte Patient 1 Jahr nachbeobachtet worden war. Zu diesem Zeitpunkt wurden alle Patientinnen und Patienten entblindet. Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe, die noch alle ursprünglichen Einschlusskriterien erfüllten, wurde zu diesem Zeitpunkt eine Shunt-Behandlung erlaubt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer betrug 22 Monate. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe sollen insgesamt 5 Jahre lang beobachtet werden (bis etwa 2027).

Beim primären Wirksamkeitsendpunkt handelte es sich um einen hierarchisch kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen (Gesamtmortalität, Herztransplantation oder Implantation eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems [LVAD], HI-bedingte

Hospitalisierung, ambulante Notfallbehandlung der Herzinsuffizienz) und der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score [KCCQ-OSS]) nach bis zu 2 Jahren. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Einzelkomponenten dieses kombinierten Endpunkts separat berichtet. Der von den Autorinnen und Autoren als „device-related Major Adverse Cardiovascular or Neurological Events“ (MACNE) benannte primäre Sicherheitsendpunkt beinhaltet geräte- oder prozedurbezogene Mortalität, Schlaganfälle, systemische Embolien und die Notwendigkeit einer offenen Herzoperation oder eines größeren endovaskulären Eingriffs. Diese im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt oder der OP stehenden Ereignisse wurden in der Interventionsgruppe während der ersten 30 Tage nach dem Eingriff erhoben. Weitere Endpunkte zu Mortalität und Morbidität (u. a. HI-bedingte Hospitalisierung und körperliche Belastbarkeit) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nach 30 Tagen, 1 Jahr und / oder nach bis zu 2 Jahren berichtet.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine leitliniengerechte Sockeltherapie gemäß jeweils gültiger Leitlinie. Dazu zählen laut Studienunterlagen unter anderem ein Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (RAS-Hemmer), d. h. entweder ein Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), ein Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) oder ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmer (ARNI) sowie ein Betablocker. Diese und weitere Medikamente (z. B. Diuretika) sollten seit mindestens 3 Monaten bzw. 1 Monat vor der Baseline-Untersuchung in stabiler Dosierung eingenommen werden. Es gibt in den Unterlagen keine Angaben zur Dosierung oder Dosisänderung der Medikation, sondern nur die Angabe, wie viele Patientinnen und Patienten diese und weitere Medikamente einnahmen.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
RELIEVE-HF	RCT	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervention: 250 ▪ Vergleich: 258 <p>LVEF ≤ 40 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervention: 101 ▪ Vergleich: 105 	<p>perkutan implantierter interatrialer Shunt und Thrombozytenaggregationshemmer sowie Acetylsalicylsäure zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung</p>	<p>Scheinbehandlung und (open-label) Acetylsalicylsäure zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung</p>	<p>94 Krankenhäuser in 11 Ländern (USA, Spanien, Israel, Deutschland, Kanada, Polen, Belgien, Niederlande, Australien, Schweiz, Neuseeland); 10/2018–10/2022 (Zeitraum der Rekrutierung)</p>	<p>bis zu 24 Monate Nachbeobachtung (Auswertungszeitpunkte nach 30 Tagen, 6, 12, 18 und / oder bis zu 24 Monaten)</p>	<p>primär: kombinierter Wirksamkeitsendpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen (Gesamtmortalität, Herztransplantation oder LVAD- Implantation, HI-bedingte Hospitalisierung, ambulante Notfallbehandlung der Herzinsuffizienz) und gesundheitsbezogener Lebensqualität, MACNE (Sicherheitseindpunkt)</p> <p>sekundär: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität (HI-bedingte Hospitalisierung, Herztransplantation oder LVAD-Implantation, körperliche Belastbarkeit)</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>HI: Herzinsuffizienz; LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACNE: Major Adverse Cardiovascular or Neurological Event; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie

Studie	Intervention	Vergleich
RELIEVE-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anlage eines interatrialen Links-Rechts-Shunts mit perkutaner Implantation eines sanduhrförmigen Nitinolgerüsts (V-Wave Ventura Interatrial Shunt): Der Herzkatheter wird über die rechte Oberschenkelvene in den rechten Vorhof eingeführt. Nach transeptaler Punktion wird das Implantat durch die Fossa ovalis in die Vorhofscheidewand eingebracht. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scheinbehandlung (bestehend aus Rechtsherzkatheterisierung und invasiver Echokardiografie, wobei jedoch keine Implantation des interatrialen Shunts erfolgt)
	<p>Medikation während Eingriff:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor oder unmittelbar nach der OP kann eine Dosis Clopidogrel \geq 300 mg und / oder Acetylsalicylsäure 325 mg verabreicht werden. ▪ Während der Implantation wird unfraktioniertes Heparin gegeben. <p>Längerfristig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 75 mg Clopidogrel pro Tag für 6 Monate, falls keine anderen Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht wurden ▪ Wenn eine andere Indikation für eine orale Antikoagulation (Warfarin oder ein direkt wirkendes orales Antikoagulans) vorliegt, müssen diese Mittel eingenommen werden. Zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse wird die zusätzliche Verwendung von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel dann nicht empfohlen, sie kann aber aufgrund anderer Erkrankungen angezeigt sein. 	<p>Medikation während Eingriff:</p> <p>-</p> <p>Längerfristig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ entsprechendes Placebo
	<p>Begleittherapie für beide Gruppen: 75 bis 100 mg orale Acetylsalicylsäure pro Tag für 6 Monate</p> <hr/> <p>leitliniengerechte medikamentöse Sockeltherapie</p>	
ACT: aktivierte Gerinnungszeit; OP: Operation		

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
RELIEVE-HF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Herzinsuffizienz mit entweder reduzierter ($\leq 40\%$) oder erhaltener ($> 40\%$) LVEF sowie HI ≥ 6 Monate ▪ NYHA-Klasse II, Klasse III oder Klasse IV (gehfähig) ▪ höchstmögliche leitliniengerechte medizinische und apparative Therapie bei Herzinsuffizienz gemäß landesspezifischer Leitlinie ▪ bei NYHA-Klasse III und ambulanter Klasse IV mindestens eine vorherige Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres oder ein erhöhter BNP-Wert von mindestens 300 pg/ml oder ein NT-proBNP-Wert von mindestens 1500 pg/ml ▪ bei NYHA-Klasse II müssen sowohl ein Krankenhausaufenthalt als auch ein erhöhter BNP-Wert gemäß den oben genannten Spezifikationen vorliegen ▪ Behandlung mit Herzschrittmacher, CRT oder ICD ≥ 3 Monate vor Studienbeginn, sofern indiziert ▪ 6-Minuten-Gehtest mit einer Distanz zwischen ≥ 100 und ≤ 450 Meter 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 18 Jahre ▪ BMI < 18 oder $> 45 \text{ kg/m}^2$ ▪ systolischer Blutdruck < 90 oder $> 160 \text{ mmHg}$ ▪ Vorhandensein eines intrakardialen Thrombus ▪ pulmonale Hypertonie mit einem PASP von $\geq 70 \text{ mmHg}$ oder PVR $> 4 \text{ WU}$ ▪ signifikante rechtsventrikuläre Dysfunktion mit TAPSE < 12 mm oder RVFAC $\leq 25\%$ ▪ LVEDD $> 8 \text{ cm}$ ▪ unbehandelte mittelschwere bis schwere Aorten- oder Mitralklappenstenose ▪ Schlaganfall, TIA, systemische oder pulmonale Thromboembolie oder TVT innerhalb der letzten 6 Monate ▪ eGFR < $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ▪ anatomische Anomalie in der TEE oder ICE, die die Implantation eines Shunts durch die Fossa ovalis des interatrialen Septums ausschließt ▪ unzureichender Gefäßzugang für die Implantation des Shunts, z. B. femorale Vene oder Vena cava inferior sind für transseptale Katheterisierung nicht durchgängig ▪ hämodynamische, herzrhythmische oder respiratorische Instabilität
<p>BMI: Body-Mass-Index; BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); GDMT: Guideline-directed medical Therapy; HI: Herzinsuffizienz; ICD: implantierter Kardioverter-Defibrillator; ICE: Intrakardiale Echokardiografie; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; NYHA: New York Heart Association; PASP: Pulmonary artery systolic Pressure; pg: Pikogramm; PVR: Pulmonary vascular Resistance; RVFAC: Right ventricular fractional Area Change; TAPSE: Tricuspid annular Plane systolic Excursion; TEE: Transösophageale Echokardiografie; TIA: transitorische ischämische Attacke; TVT: tiefe Venenthrombose; WU: Wood Unit</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] Median (IQR)	Geschlecht [w / m] (%)	BMI (kg/m ²) Median (IQR)	Diabetes mellitus Anzahl (%)	Bluthochdruck Anzahl (%)	HI-bedingte Hospitalisierung (mindestens ein Krankenhausaufenthalt im letzten Jahr) Anzahl (%)	NYHA-Klassen Anzahl (%)	Koronare Herzkrankheit Anzahl (%)	Studienabbruch n (%)
RELIEVE-HF										
Intervention (LVEF ≤ 40 %)	101	72,0 (64,0–78,0)	16,8 / 83,2	29,3 (25,5–32,6)	50 (49,5)	81 (80,2)	55 (54,5)	I: 0 (0) II: 4 (4,0) III: 97 (96,0) IV: 0 (0)	77 (76,2)	2 ^a (0,8) ^b
Vergleich (LVEF ≤ 40 %)	105	68,0 (59,0–73,0)	20 / 80	29,8 (25,6–33,9)	55 (52,4)	80 (76,2)	53 (50,5)	I: 0 (0) II: 6 (5,7) III: 99 (94,3) IV: 0 (0)	76 (72,4)	6 ^c (2,3) ^b
<p>a. Die Zahl bezieht sich auf die Gesamtpopulation der Interventionsgruppe von 250 Patientinnen und Patienten, also inkl. LVEF > 40 %. Separate Angaben nur für Patientinnen und Patienten mit LVEF ≤ 40 % werden nicht berichtet.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die Zahl bezieht sich auf die Gesamtpopulation der Kontrollgruppe von 258 Patientinnen und Patienten, also inkl. LVEF > 40 %. Separate Angaben nur für Patientinnen und Patienten mit LVEF ≤ 40 % werden nicht berichtet.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HI: Herzinsuffizienz; IQR: Interquartilsabstand; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NYHA: New York Heart Association; w: weiblich</p>										

5.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für die Studie RELIEVE-HF als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
RELIEVE-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

5.3 Patientenrelevante Endpunkte

Aus 1 Studie wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 11 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte														
	Mortalität			Morbidität								LQ	Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Nicht kardiovaskuläre Mortalität	HI-bedingte Hospitalisierung	Gesamthospitalisierung	Herztransplantation / LVAD-Implantation	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Myokardinfarkt	Systemische Embolien	Lungenembolie	Körperliche Belastbarkeit	KCCQ-OSS	SUE	Blutungen	Geräte- und prozedurbezogene SUE (u. a. MACNE)
RELIEVE-HF	●	●	●	●	x ^a	●	●	●	●	●	○ ^b	●	x ^c	●	●

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
 a. Die Gesamthospitalisierung wurde nur als Komponente eines kombinierten Endpunkts (bestehend aus Gesamthospitalisierung und Gesamtmortalität) erfasst, es liegen jedoch keine separaten Ergebnisse dazu vor. Die kardiovaskulären sowie die nicht kardiovaskulären Hospitalisierungen wurden berichtet, lassen aber wegen der Art der Auswertung keinen Rückschluss auf die Gesamthospitalisierungen zu.
 b. Der Endpunkt zur körperlichen Belastbarkeit wurde anhand des 6-Minuten-Gehtests erhoben, die Endpunkterhebung jedoch aufgrund der Corona-Pandemie und der fehlenden Erhebungsmöglichkeit eingestellt. Da nicht ersichtlich war, auf welche Patientenzahl sich die Ergebnisse beziehen, wurde dieser Endpunkt nicht herangezogen.
 c. Es liegt keine Gesamtrate der SUEs vor.

KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; MACNE: Major Adverse Cardiovascular or Neurological Event; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Bei dem in der Studie dargestellten primären Wirksamkeitsendpunkt handelte sich um einen hierarchisch kombinierten Endpunkt, der mittels des Win-Ratio-Ansatzes [22,23] ausgewertet wurde und aus den folgenden Einzelkomponenten bestand: 1.) Gesamtmortalität, 2.) Herztransplantation oder LVAD-Implantation, 3.) HI-bedingte Hospitalisierung, 4.) ambulante Notfallbehandlung der Herzinsuffizienz und 5.) gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels KCCQ-OSS. Dieser primäre Endpunkt konnte nicht für die Bewertung herangezogen werden: Zum einen konnten die ambulanten Notfallbehandlungen der Herzinsuffizienz allein auf einer Änderung der Dosierung der oralen Medikation beruhen, was als nicht patientenrelevant angesehen wird. Zum anderen ist das Kriterium zur Beurteilung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des KCCQ-OSS nicht adäquat: Ein Unterschied von 5 oder mehr Punkten im Änderungsscore beim Vergleich der Patientinnen und Patienten des Interventions- und Vergleichsarms gilt als relevanter Unterschied. Dabei bleibt aber unklar, ob Patientinnen und Patienten mit einem höheren Änderungsscore überhaupt eine für sie spürbare Verbesserung im Vergleich zum Studienbeginn erfahren.

Diese läge vor, wenn der Änderungsscore im Vergleich zum Studienbeginn größer als das Responsekriteriums von 15 % Skalenspannweite (hier: 15 Punkte) wäre [8]. Weitere kombinierte Endpunkte, die mindestens eine dieser beiden Einzelkomponenten enthielten, wurden ebenfalls nicht herangezogen.

Der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität, Herztransplantation oder LVAD-Implantation und HI-bedingte Hospitalisierung wird nicht herangezogen. Im Gegensatz zum Win-Ratio-Ansatz, der die unterschiedliche Schwere der Teilkomponenten durch die Hierarchisierung berücksichtigt, liegen hier nur Auswertungen zur Zeit bis zum 1. Ereignis bzw. zu Ereignisraten (Ereignisse pro Patientenjahr) vor. Da die HI-bedingte Hospitalisierung eine geringere Schwere als die anderen Teilkomponenten aufweisen kann und zudem den Effekt des kombinierten Endpunkts maßgeblich beeinflusst, wird der kombinierte Endpunkt nicht weiter betrachtet. Des Weiteren wird der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität und Herztransplantation/LVAD-Implantation ebenfalls nicht herangezogen. Denn der statistisch signifikante Effekt wird durch die ungleiche Verteilung der nicht kardiovaskulären Todesfälle zugunsten der Intervention (1 vs. 6) verursacht (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 5.3.1).

Der Endpunkt zur körperlichen Belastbarkeit wurde anhand des 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) erhoben, jedoch aufgrund der Corona-Pandemie und der fehlenden Erhebungsmöglichkeit vom KCCQ-OSS abgelöst. Da nicht ersichtlich war, auf welche Patientenzahl sich die Ergebnisse des 6-MWT beziehen, wurde dieser Endpunkt nicht herangezogen.

5.3.1 Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Mortalität

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, zur kardiovaskulären Mortalität und zur nicht kardiovaskulären Mortalität wurde als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität

Studie Endpunkt	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
RELIEVE-HF						
Gesamtmortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Mortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
nicht kardiovaskuläre Mortalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Mortalität

Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** und den Teilendpunkt **kardiovaskuläre Mortalität** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nach bis zu 2 Jahren. Für den Teilendpunkt **nicht kardiovaskuläre Mortalität** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nach bis zu 2 Jahren zugunsten der Interventionsgruppe (HR: 0,15; 95 %-KI: [0,02; 1,26]; p = 0,04) (siehe Tabelle 13). Die 6 nicht kardiovaskulären Todesfälle in der Kontrollgruppe setzen sich zusammen aus 2 Todesfällen aufgrund von Infektionen, 2 aufgrund von malignen Erkrankungen, 1 Todesfall aufgrund von einer Verletzung und 1 Todesfall aufgrund einer pulmonalen Ursache. Da es sich hierbei lediglich um einen Teilendpunkt mit wenigen Ereignissen handelt und darüber hinaus ein kausaler Zusammenhang (zumindest bei 2 malignen Erkrankungen und 1 Verletzung) mit der Intervention unwahrscheinlich ist, kann daraus kein Vorteil zugunsten der Prüfintervention abgeleitet werden.

Für die Mortalität ergibt sich daher insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
		n	% ^a		n	% ^a			
RELIEVE-HF									
Gesamtmortalität^d									
bis zu 2 Jahre	101	13	12,9	105	20	19,0	0,63	[0,31; 1,26]	0,19
kardiovaskuläre Mortalität									
bis zu 2 Jahre	101	11	10,9	105	12	11,4	0,91	[0,40; 2,05]	0,81
nicht kardiovaskuläre Mortalität									
bis zu 2 Jahre	101	1	1,0	105	6 ^e	5,7	0,15	[0,02; 1,26]	0,04 ^f
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>c. Log-Rank-Test</p> <p>d. Setzt sich zusammen aus der kardiovaskulären Mortalität, der nicht kardiovaskulären Mortalität und der Mortalität aus unbekannter Ursache. Die (hier nicht separat dargestellte) Mortalität unbekannter Ursache (1 vs. 2 Todesfälle) erklärt auch die Differenz zwischen Gesamtmortalität einerseits und der Summe von kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Mortalität andererseits.</p> <p>e. setzt sich zusammen aus 2 Infektionen, 2 malignen Erkrankungen, 1 Verletzung und 1 pulmonale Ursache</p> <p>f. Die Diskrepanz zwischen dem KI und dem p-Wert entsteht aufgrund von unterschiedlichen Berechnungsmethoden.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>									

5.3.2 Morbidität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morbidität

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Herztransplantation oder LVAD-Implantation wurde als niedrig, für die der weiteren dargestellten Endpunkte zur Morbidität (HI-bedingte Hospitalisierung, zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt, systemische Embolie und Lungenembolie) als hoch eingestuft (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Endpunkte zur Morbidität

Studie Endpunkt	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
RELIEVE-HF						
HI-bedingte Hospitalisierung	niedrig	ja	ja	nein ^a	ja	hoch
Gesamthospitalisierung	keine verwertbaren Daten ^b					
Herztransplantation oder LVAD-Implantation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zerebrovaskuläre Ereignisse	niedrig	ja	ja	nein ^c	ja	hoch
Myokardinfarkt	niedrig	ja	ja	nein ^c	ja	hoch
Systemische Embolie	niedrig	ja	ja	nein ^c	ja	hoch
Lungenembolie	niedrig	ja	ja	nein ^c	ja	hoch
Körperliche Belastbarkeit	keine verwertbaren Daten ^d					
<p>a. Ergebnisse lagen nur zu diesem Teilendpunkt vor, nicht zu Gesamthospitalisierungen, deren Erhebung ebenfalls geplant war.</p> <p>b. Die Gesamthospitalisierungen wurden nicht separat dargestellt, sondern nur als Komponente eines kombinierten Endpunkts, der nicht verwertbar ist.</p> <p>c. Der Endpunkt wurde in der Studie als „additional safety endpoint“ klassifiziert und war damit Teil der Erfassung unerwünschter Ereignisse. Innerhalb dieser Endpunktkategorie wurden nicht alle geplanten Endpunkte berichtet, es fehlen insbesondere Angaben zur Gesamtrate der SUEs.</p> <p>d. Der Endpunkt zur körperlichen Belastbarkeit wurde anhand des 6-Minuten-Gehtests erhoben, die Endpunkterhebung jedoch aufgrund der Corona-Pandemie und der fehlenden Erhebungsmöglichkeit eingestellt. Da nicht ersichtlich war, auf welche Patientenzahl sich die Ergebnisse beziehen, wurde dieser Endpunkt nicht herangezogen.</p> <p>HI: Herzinsuffizienz; ITT: Intention to treat; LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Ergebnisse zur Morbidität

Für den Endpunkt **Herztransplantation** oder **LVAD-Implantation** zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nach bis zu 2 Jahren (siehe Tabelle 15).

Die Ergebnisse zu **zerebrovaskulären Ereignissen** (inklusive Schlaganfällen), **Myokardinfarkten**, **systemischen Embolien** und **Lungenembolien** zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität

Studie Zeitpunkt Endpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		HR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
		n	% ^a		n	% ^a			
RELIEVE-HF									
Bis zu 2 Jahre									
Herztransplantation oder LVAD-Implantation	101	1	1,0	105	6	5,7	0,16	[0,02; 1,32]	0,051
Zerebrovaskuläre Ereignisse	101	4	4,0	105	3	2,9	1,38	[0,31; 6,15]	k. A.
Schlaganfall	101	3	3,0	105	2	1,9	1,54	[0,26; 9,23]	k. A.
TIA	101	1	1,0	105	1	1,0	1,04	[0,07; 16,64]	k. A.
Myokardinfarkt	101	1	1,0	105	3	2,9	0,34	[0,04; 3,24]	k. A.
Systemische Embolie	101	0	0	105	0	0	–	–	–
Lungenembolie	101	1	1,0	105	0	0	–	–	–
a. eigene Berechnung									
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell									
c. Log-Rank-Test									
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; TIA: Transitorische ischämische Attacke									

Für den Endpunkt **HI-bedingte Hospitalisierung** zeigte sich bezüglich der Ereignisraten (Ereignisse pro 100 Patientenjahre) ein statistisch signifikanter Unterschied nach bis zu 2 Jahren zugunsten der Interventionsgruppe (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,86]; $p = 0,01$) (siehe Tabelle 16). Aufgrund der fehlenden Angaben zur Gesamthospitalisierung, deren Erhebung laut Studienprotokoll geplant war, bleibt jedoch unklar, wie das Ergebnis zu bewerten ist. So ist nicht erkennbar, ob sich lediglich die Ursachen für die Hospitalisierungen verlagert haben oder die Patientinnen und Patienten tatsächlich seltener hospitalisiert wurden. Laut Autorinnen und Autoren hat ein „Clinical Events Committee“ die Hospitalisierungsereignisse in 3 disjunkte Gruppen eingeteilt: die HI-bedingten Hospitalisierungen, die kardiovaskulären Hospitalisierungen (ohne HI-bedingte Hospitalisierungen) und die nicht kardiovaskulären Hospitalisierungen. Angaben zu den 3 Hospitalisierungskategorien liegen zwar vor (jeweils als Überlebenszeitanalyse), da aber bei Patientinnen und Patienten wiederholte Ereignisse aus verschiedenen Hospitalisierungskategorien aufgetreten sein konnten, ist eine Aussage zu den Gesamthospitalisierungen – und damit eine Überprüfung, ob sich der Vorteil hinsichtlich HI-bedingter Hospitalisierungen auch in den Ergebnissen zu Gesamthospitalisierungen widerspiegelt – nicht möglich.

Somit ergibt sich für keinen der Morbiditätsendpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Tabelle 16: Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung

Studie	Beobachtungszeit seit Randomisierung	Intervention						Vergleich						Intervention vs. Vergleich		
		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		Anzahl Ereignisse	Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		Anzahl Ereignisse	Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre ^a	HR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert
			n	% ^a					n	% ^a						
RELIEVE-HF																
	bis zu 2 Jahre	101	26	25,7	41	155,2	26,4	105	37	35,2	78	151,2	51,6	0,52	[0,31; 0,86]	0,01
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Joint Frailty Modell adjustiert für Gesamt mortalität; Modell berücksichtigt die rekurrenten Ereignisse der Patientinnen und Patienten. Dieses HR ergibt sich aus den Ereignissen pro 100 Patientenjahre.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>																

5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde als hoch eingestuft (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Skala	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
RELIEVE-HF						
KCCQ-OSS	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
a. Der Unterschied im Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen ist > 5 Prozentpunkte.						
ITT: Intention to treat; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die eingeschlossene Studie erhob Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des KCCQ-OSS. In der Kovarianzanalyse, welche adjustiert war für die Werte zu Studienbeginn, zeigt sich nach einem Jahr kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 18).

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Tabelle 18: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	N	Werte		Werte		Änderung verglichen		Intervention vs. Vergleich		
		Studienbeginn		nach 1 Jahr		zu Studienbeginn		MD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Operationalisierung Gruppe		Median	IQR	MW	SD	MW	SD			
RELIEVE-HF										
KCCQ-OSS^b										
Intervention	91	56,0	[35,9; 72,1]	k.A.	k. A.	12,2	20,5	0,4	[-5,3; 6,1]	0,89
Vergleich	86	54,2	[39,1; 69,8]	k. A.	k. A.	11,4	20,5			
<p>a. Kovarianzanalyse, adjustiert für Wert zu Studienbeginn</p> <p>b. Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine geringere herzinsuffizienzbedingte Beeinträchtigung und somit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>ITT: Intention to treat; IQR: Interquartilsabstand; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung</p>										

5.3.4 Nebenwirkungen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Blutungen sowie geräte- und prozedurbezogene Ereignisse) wurde als hoch eingestuft (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Nebenwirkungen

Studie	Endpunkt	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
RELIEVE-HF							
	Blutungen	niedrig	ja	ja	nein ^a	ja	hoch
	Geräte- und prozedurbezogene Ereignisse (u. a. MACNE)	niedrig	ja	ja	nein ^a	ja	hoch
<p>a. Ergebnisse lagen nur zu Teilendpunkten der unerwünschten Ereignisse vor. Insbesondere fehlen vollständige Angaben zur Gesamtrate der SUEs, zu SUEs nach Systemorganklassen (System Organ Classes) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) gemäß MedDRA-Klassifikation und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs, obwohl deren Erhebung ebenfalls geplant war.</p> <p>ITT: Intention to treat; MACNE: Major Adverse Cardiovascular or Neurological Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden die Daten zu **Blutungen** für beide Gruppen dargestellt. Hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Bei den **shuntbezogenen Embolien** (die nur in der Interventionsgruppe auftreten konnten) traten keine Ereignisse auf. Die Daten für den **primären Sicherheitsendpunkt MACNE** (siehe Abschnitt 5.2 und Tabelle 20) sind nur für die Interventionsgruppe dokumentiert, da allein Ereignisse mit erkennbarem Geräte- oder Prozedurbezug darunter gefasst wurden. Es traten jedoch keine Ereignisse auf. Unabhängig von der ermittelten Ursache hätten entsprechende Ereignisse jedoch auch in der Kontrollgruppe auftreten können. Daher wäre eine Erhebung auch dort sinnvoll und möglich gewesen. Entsprechende Daten unabhängig von der Ursache und im Gruppenvergleich wären deutlich besser interpretierbar gewesen hinsichtlich der zusätzlichen Risiken durch die Behandlung mit einem interatrialen Shunt.

Auch unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass einige Morbiditätsereignisse als Nebenwirkungsereignisse angesehen werden können und in der RELIEVE-HF Studie auch als solche deklariert wurden (nämlich zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkte, systemische Embolien und Lungenembolien), sind die vorhandenen Angaben zu Nebenwirkungen unvollständig. Insbesondere fehlen die Daten zur patientenbezogenen SUE-Gesamtrate (also die Rate der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE), zu SUEs nach Systemorganklassen (System Organ Classes) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) gemäß der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs, obwohl deren Erhebung laut Protokoll geplant war.

Darüber hinaus ist als Nebenwirkung der Intervention auch die Strahlenbelastung durch die fluoroskopische Kontrolle zu betrachten, denn die Strahlenbelastung ist aufgrund der gesetzlichen Vorgaben als valides Surrogat für patienten-relevante Strahlenschäden zu werten. Gemessen wurde die Dauer der Fluoroskopie während des Eingriffs jeweils in beiden Studiengruppen (Interventionsgruppe im Median 14 Minuten [Interquartilsabstand von 10 bis 20 Minuten]). Zu beachten ist, dass dabei die Fluoroskopie in der Kontrollgruppe im Rahmen der Scheinbehandlung – und damit lediglich zum Zwecke der Aufrechterhaltung der Verblindung – erfolgte und im Rahmen der allein medikamentösen Standardbehandlung entfallen würde.

Für die Nebenwirkungen ergibt sich – bereits aufgrund der unvollständigen Daten – kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Tabelle 20: Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Studie Zeitpunkt UE	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	HR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
RELIEVE-HF									
Nach 30 Tagen									
Blutungen ^b	101	0	0	105	1	1,0	-	-	-
Geräte- und prozedurbezogene Ereignisse bis zu 2 Jahren									
MACNE ^c	101	0	0	-	-	-	-	-	-
Shuntbezogene Embolien	101	0	0	-	-	-	-	-	-
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Erhebungsinstrument: BARC (Bleeding Academic Research Consortium) Typ 3 und 5</p> <p>c. Der Endpunkt war definiert als ausschließlich geräte- oder prozedurbezogene schwerwiegende unerwünschte kardiale und neurologische Ereignisse. MACNE beinhaltet geräte- oder prozedurbezogene Mortalität, Schlaganfälle, systemische Embolien und Notwendigkeit einer offenen Herzoperation oder eines größeren endovaskulären chirurgischen Eingriffs.</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACNE: Major Adverse Cardiovascular and Neurological Events; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten</p>									

5.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 21 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 21: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Mortalität			Morbidität								Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	Nicht kardiovaskuläre Mortalität	HI-bedingte Hospitalisierung	Gesamthospitalisierung	Herztransplantation / LVAD- Implantation	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Myokardinfarkt	Systemische Embolie	Lungenembolie	Körperliche Belastbarkeit		KCCQ-OSS	SUE	Blutungen
Perkutan implantierter interatrialer Shunt vs. Scheinbehandlung	↔	↔	↔	↔ ^a	– ^b	↔	↔	↔	↔	↔	–	↔	– ^c	↔	↔

↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg
 –: keine (verwertbaren) Daten berichtet
 a. Aufgrund der fehlenden Daten zur Gesamthospitalisierung kann der Effekt der HI-bedingten Hospitalisierung nicht sinnvoll interpretiert werden.
 b. Die Gesamthospitalisierungen wurden nicht separat dargestellt, sondern nur als Komponente eines kombinierten Endpunkts, der nicht verwertbar ist.
 c. Die Daten zu SUEs liegen nicht vollständig vor, insbesondere fehlen die Angaben zur Gesamtrate der SUEs, zu SUEs nach Systemorganklassen (System Organ Classes) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) und gemäß MedDRA-Klassifikation und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs, weshalb keine zusammenfassende Aussage über die Nebenwirkungen getroffen werden kann.

HI: Herzinsuffizienz; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem; MACNE: Major Adverse Cardiovascular or Neurological Event; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Aufgrund der nicht vollständig berichteten SUEs und insbesondere der fehlenden Angaben zur Gesamtrate der SUEs, zu SUEs nach Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen gemäß MedDRA-Klassifikation und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs der RELIEVE-HF Studie (siehe Abschnitt 5.3.4) war keine verlässliche Bewertung des Schadens der Intervention möglich. Des Weiteren fehlen Angaben zur Gesamtrate der Hospitalisierungen. Da die Erhebung der genannten Daten vorab geplant war, ist zu erwarten, dass sich diese

Informationen im Studienbericht zur Studie RELIEVE-HF finden lassen. Der G-BA hatte bereits im Vorfeld der Beauftragung den Studienbericht zur RELIEVE-HF-Studie angefordert, jedoch nicht erhalten.

Insgesamt ist angesichts der nicht vollständig vorliegenden Daten keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich (siehe unten).

Über die Recherche in Studienregistern wurden insgesamt 2 laufende RCTs identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.5). In der 3-armigen Studie **FROST-HF** [21] sollen insgesamt 698 Patientinnen und Patienten mit HI (unabhängig von der LVEF) und einem NYHA-Stadium \geq II eingeschlossen werden. Von diesen Patientinnen und Patienten fließen 110 in die Roll-In-Kohorte ein und werden somit nicht randomisiert [24]. Laut Studienregistereintrag ist die Rekrutierung beendet und die Studie soll Anfang 2029 abgeschlossen sein. Die Endpunkte sind größtenteils analog zur vorliegenden RELIEVE-HF-Studie. Die Randomisierung erfolgt 1:1:1 in 2 Interventionsgruppen (Shunt eines anderen Herstellers mit einem Durchmesser von 6 bzw. 8 mm) und 1 Kontrollgruppe mit Shambehandlung. Der in der RELIEVE-HF-Studie verwendete V-Wave Shunt hat eine Öffnung von 5,1 mm. Die RCT FROST-HF scheint auf Basis der vorliegenden Informationen geeignet zu sein, zukünftig zusätzliche Erkenntnisse für die vorliegende Fragestellung zu liefern, unter der Annahme, dass der Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) ausreichend groß ist.

Bei der zweiten laufenden RCT **ChiCTR2400089833** [20] handelt es sich um eine chinesische Studie an HI-Patientinnen und -Patienten im Stadium NYHA III, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit reduzierter LVEF zwischen 20 und 40 % eingeschlossen werden sollen und für die eine geplante Fallzahl von 102 angegeben wird. Die Rekrutierung sollte gemäß den Angaben bereits im Oktober 2024 begonnen haben, und die Studie soll Ende Dezember 2027 beendet sein. Die vorgesehenen Endpunkte umfassen Gesamtmortalität, Herztransplantation oder LVAD-Implantation, HI-bedingte Hospitalisierungen und körperliche Leistungsfähigkeit (6-MWT). Inwiefern die Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist bei Vorliegen der Daten zu prüfen. Faktoren, die die Übertragbarkeit einschränken könnten, wären hier beispielsweise das verwendete Medizinprodukt oder Unterschiede in den Versorgungsstrukturen für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz. Sofern eine ausreichende Übertragbarkeit gegeben ist, scheint diese Studie auf Basis der vorliegenden Informationen geeignet zu sein, zukünftig zusätzliche Erkenntnisse für die vorliegende Fragestellung zu liefern, wenn auch in einem eher geringen Umfang angesichts der geplanten Fallzahl.

Nutzen-Schaden-Abwägung

In der vorliegenden Bewertung deuten die Ergebnisse 1 RCT auf einen Vorteil des interatrialen Shunts im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Standardversorgung bezüglich der HI-bedingten Hospitalisierungen hin. Aufgrund der fehlenden Daten zu Gesamthospitalisierungen kann das Ergebnis zu HI-bedingten Hospitalisierungen jedoch nicht hinreichend sicher als Vorteil interpretiert werden. Zu beachten ist außerdem, dass die Intervention einen initialen postprozeduralen Hospitalisierungstag erforderlich macht, welcher bei der Abwägung von Nutzen und Schaden zusätzlich berücksichtigt werden sollte.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtmortalität bzw. zur kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären Mortalität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Herztransplantation oder Implantation eines LVAD, Lungenembolien, zerebrovaskulären Ereignissen, Myokardinfarkt und systemischen Embolien war weder ein Vor- noch ein Nachteil der Prüfintervention gegenüber der alleinigen Standardversorgung erkennbar.

Im Hinblick auf die Sicherheit der Methode bleibt aufgrund der unzureichenden Berichterstattung der SUEs unklar, welcher Schaden sich im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Standardtherapie ergeben würde. Es fehlen insbesondere die vollständigen Angaben zur Gesamtrate der SUEs, zu SUEs nach Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen gemäß MedDRA-Klassifikation und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs. Zwar wurde der primäre Sicherheitsendpunkt MACNE sowie shuntbezogene Embolien für die Interventionsgruppe und für beide Gruppen die Anzahl an Blutungsereignissen berichtet, doch liefern die verfügbaren Auswertungen kein vollständiges Bild zum möglichen Schaden der Prüfintervention. Gerade auch im Hinblick auf den im Rahmen der §-137h-Bewertung (H20-06 [2]) vorgelegten Sicherheitsbericht [17] des Herstellers mit Interimsdaten zu SUEs aus dem Jahr 2020 ist es nicht nachvollziehbar, warum die publizierten Daten keine entsprechende abschließende Ergebnisdarstellung der SUEs enthalten (siehe Abschnitt 5.2.2).

Somit lässt sich insgesamt aufgrund der unvollständigen Angaben zu SUEs sowie zur Gesamthospitalisierung derzeit keine endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung treffen.

Es ist zu erwarten, dass die beschriebenen Erkenntnislücken geschlossen werden können, wenn die vollständigen Studienunterlagen der Studie RELIEVE-HF zur Bewertung vorgelegt werden.

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Anwendungssituation des interatrialen Shunts in der Studie RELIEVE-HF auf eine Situation in der deutschen Versorgung übertragbar ist, da u. a. auch mehrere deutsche Zentren an der Studie teilgenommen haben.

Das in der Interventionsgruppe der RELIEVE-HF-Studie zur Prophylaxe verabreichte Clopidogrel (Thrombozytenaggregationshemmer) ist nicht für die Behandlung nach jeglichen interventionellen Eingriffen zugelassen, sondern nur in bestimmten Indikationen (z. B. bei akutem Koronarsyndrom und perkutaner Koronarintervention [25]). Es handelt sich daher um einen „Off-Label-Use“.

7 Fazit

In die vorliegende Bewertung ging 1 randomisierte kontrollierte Studie (RELIEVE-HF) zum Vergleich des interatrialen Shunts gegenüber einer alleinigen medikamentösen Standardversorgung mit Daten von insgesamt 206 Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF \leq 40 %) ein.

Bezüglich herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen deuten die Daten auf einen möglichen Vorteil hin. Daten zur Gesamtzahl an Hospitalisierungen wurden zwar erhoben, lagen jedoch nicht vor. Aufgrund der fehlenden Daten zu Gesamthospitalisierungen können die Ergebnisse zu herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nicht hinreichend sicher als Vorteil interpretiert werden.

Darüber hinaus liegen Daten zu unerwünschten Ereignissen nur teilweise vor: trotz geplanter Erhebung fehlen insbesondere Ergebnisse zur Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), zu SUEs nach Systemorganklassen (System Organ Classes) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) gemäß der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) und zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs.

Aufgrund der nur teilweise vorliegenden Studiendaten zu Hospitalisierungen und zu SUEs bleiben Nutzen und Schaden des interatrialen Shunts im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Standardversorgung so lange unklar, bis anhand der vollständigen Studienergebnisse eine umfassende Beurteilung möglich ist.

8 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V; Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4809/2021-05-06_137h_BVh-20-006_Interatrialer-Shunt_BAnz.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/h20-06_perkutan-implantierter-interatrialer-shunt-zur-behandlung-der-herzinsuffizienz_bewertung-137h-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz; Addendum zum Auftrag H20-06 [online]. 2021 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/h21-05_perkutan-implantierter-interatrialer-shunt-zur-behandlung-der-herzinsuffizienz_addendum-zum-auftrag-h20-06_v1-0.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V; Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5081/2021-10-21_Aussetzung_interatrialer-Shunt_BVh-20-006.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V; Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7968/2021-10-21_Aussetzung_interatrialer-Shunt_BVh-20-006_TrG.pdf.
6. Stone GW, Lindenfeld J, Rodes-Cabau J et al. Interatrial Shunt Treatment for Heart Failure; The Randomized RELIEVE-HF Trial. *Circulation* 2024; 150(24): 1931-1943. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070870>.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (§ 137e SGB V); Beauftragung IQWiG: Update/Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/245/#beauftragung-iqwig-update-rapid-report>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
9. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
11. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
12. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
13. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
14. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
15. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
16. V-Wave. Gebrauchsanweisung für den V-Wave interatrialen Shunt [unveröffentlicht].
17. V-WAVE. Summary evaluation of serious adverse events (SAEs) [unveröffentlicht]. 2020.
18. V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2024 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03499236>.

19. Sideris K, Liori S. Evaluating the role of interatrial shunt devices in heart failure management: insights from the RELIEVE-HF trial. *Heart Fail Rev* 2024; 29(5): 909-912. <https://doi.org/10.1007/s10741-024-10407-9>.
20. Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University. Prospective, randomized, open, parallel controlled, excellent effect evaluation, multicenter clinical study of atrial shunt in the treatment of chronic heart failure [online]. 2024 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=242957>.
21. Occlutech International. Flow Regulation by Opening the SepTum in Patients With Heart Failure; a Prospective, Randomized, Sham-controlled, Double-blind, Global Multicenter Study (FROST-HF) [online]. 2023 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05136820>.
22. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ et al. The win ratio; a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J* 2011; 33(2): 176-182. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr352>.
23. Redfors B, Gregson J, Crowley A et al. The win ratio approach for composite endpoints; practical guidance based on previous experience. *Eur Heart J* 2020; 41(46): 4391-4399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa665>.
24. Occlutech Holding. Occlutech announces first patient enrollment in important US pivotal study for the Atrial Flow Regulator (FROST-HF) [online]. 2023 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://storage.mfn.se/7f0dbeaa-8f31-40d8-9824-8b739f36e36d/occlutech-announces-first-patient-enrollment-in-important-us-pivotal-study-for-the-atrial-flow-regulator-frost-hf.pdf>.
25. betapharm Arzneimittel. Fachinformation; Clopidogrel beta 75 mg Filmtabletten; Clopidogrel beta 300 mg Filmtabletten [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2025]. URL: https://www.betapharm.de/index.php?eID=tx_securedownloads&p=2261&u=0&g=0&t=1747902727&hash=4284e6ec6f25d446ad4fcf1be397f5c38a502c11&file=fileadmin/Produktdatei/C/Clopidogrel/FI-Clopidogrel-beta.pdf.
26. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.
27. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

9 Studienlisten

9.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (Population)

1. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW et al. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation* 2022; 145(21): 1592-1604. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059486>.
2. Gustafsson F, Petrie MC, Komtebedde J et al. 2-Year Outcomes of an Atrial Shunt Device in HFpEF/HFmrEF; Results From REDUCE LAP-HF II. *JACC Heart Failure* 2024; 12(8): 1425-1438. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.04.011>.
3. Litwin SE, Komtebedde J, Borlaug BA et al. Long term safety and outcomes after atrial shunting for heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction: 5-year and 3-year follow-up in the REDUCE LAP-HF I and II trials. *Am Heart J* 2024; 278: 106-116. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.08.014>.
4. Litwin SE, Komtebedde J, Hu M et al. Exercise-Induced Left Atrial Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Failure* 2023; 11(8 Pt 2): 1103-1117. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.01.030>.
5. Litwin SE, Komtebedde J, Seidler T et al. Obesity in heart failure with preserved ejection fraction; Insights from the REDUCE LAP-HF II trial. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(1): 177-189. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3092>.
6. Patel RB, Reddy VY, Komtebedde J et al. Atrial Fibrillation Burden and Atrial Shunt Therapy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Failure* 2023; 11(10): 1351-1362. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.024>.
7. Patel RB, Silvestry FE, Komtebedde J et al. Atrial Shunt Device Effects on Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The REDUCE LAP-HF II Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2024; 9(6): 507-522. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.0520>.
8. Shah SJ. Long-Term Effects Of Atrial Shunt Device On Cardiac Structure And Function In Heart Failure With Preserved And Mildly Reduced Ejection Fraction; results From The REDUCE LAP-HF II Randomized Clinical Trial. *J Card Fail* 2024; 30(1): 313. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.10.469>.
9. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II); a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022; 399(10330): 1130-1140. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00016-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00016-2).

Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte)

1. Pfeiffer M, Boehmer J, Gorcsan J et al. In vivo fluid dynamics of the Ventura interatrial shunt device in patients with heart failure. ESC heart failure 2024; 11(5): 2499-2509. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14859>.

Nicht E5 (Studientyp)

1. Karakulak UN, Kaya EB, Sahiner ML, Aytemir K. Decompression of the left heart chambers via atrial flow regulator; A new insight into heart failure treatment. Anatolian Journal of Cardiology 2021; 25(4): E17-E18. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.05949>.

2. Kopec G, Araszkiwicz A, Magon W et al. Results of atrial flow regulator implantation in pulmonary arterial hypertension patients with severe heart failure despite maximal medical therapy. Kardiol Pol 2024; 82(1): 75-78. <https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0167>.

Anhang A Suchstrategien

A1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Primärstudien und systematische Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 14, 2025

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [26] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (adaptiert)

#	Searches
1	Heart Failure/
2	heart failure*.ti,ab.
3	or/1-2
4	Prosthesis Implantation/
5	"Prostheses and Implants"/
6	((interatrial or inter-atrial or atrial) adj2 shunt*).ti,ab.
7	((transcatheter adj3 (treatment* or insertion*)) and implant*).ti,ab.
8	(iasd* or v-wave* or atrial flow regulator*).ti,ab.
9	or/4-8
10	3 and 9
11	exp Randomized controlled Trial/
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16
18	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
19	hi.fs. or case report.mp.
20	or/18-19
21	17 not 20
22	meta analysis*.mp,pt.
23	search*.tw.
24	(review or systematic review).pt.
25	or/22-24
26	25 not (exp animals/ not humans.sh.)
27	or/21,26
28	10 and 27
29	28 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
30	29 and 20210312:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 February 14

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- Systematische Übersicht: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp heart failure/
2	heart failure*.ti,ab.
3	or/1-2
4	cardiovascular equipment/
5	cardiovascular therapeutic device/
6	*cardiac implant/
7	heart left right shunt/
8	*shunting/
9	((interatrial or inter-atrial or atrial) adj2 shunt*).ti,ab.
10	((transcatheter adj3 (treatment* or insertion*)) and implant*).ti,ab.
11	(iasd* or v-wave* or atrial flow regulator*).ti,ab.
12	or/4-11
13	and/3,12
14	(random* or double-blind*).tw.
15	placebo*.mp.
16	or/14-15
17	meta analysis*.mp,pt.
18	search*.tw.
19	review.pt.
20	or/17-19
21	or/16,20
22	13 and 21
23	22 not medline.cr.
24	23 not (exp animal/ not exp human/)
25	24 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
26	25 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
27	26 and 20210312:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2024

#	Searches
1	[mh ^"Heart failure"]
2	(heart NEXT failure*):ti,ab
3	#1 OR #2
4	[mh ^"Prosthesis Implantation"]
5	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] this term only
6	(interatrial or inter-atrial or atrial) NEAR/2 shunt*:ti,ab
7	((transcatheter NEAR/3 (treatment* OR insertion*)) AND implant*):ti,ab
8	(iasd* or v-wave* or atrial flow regulator*):ti,ab
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#3 AND #9
11	#10 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
12	#11 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
13	#12 with Publication Year from 2021 to 2025, in Trials

A1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
interatrial shunt OR inter-atrial shunt OR "atrial shunt" OR iasd OR interatrial septal OR atrial flow regulator OR (v-wave AND heart failure)[Other terms]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
interatrial shunt* OR inter-atrial shunt* OR "atrial shunt" OR iasd OR interatrial septal OR v-wave OR atrial flow regulator

Anhang B Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen

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

Externer Sachverständiger

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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