

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

Addendum zum Projekt N24-04
(Rapid Report)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the bar, containing the text 'ADDENDUM (RAPID REPORT)'.

ADDENDUM (RAPID REPORT)

Projekt: N25-07

Version: 1.0

Stand: 08.01.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2170

DOI: 10.60584/N25-07

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) – Addendum zum Projekt N24-04

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.10.2025

Interne Projektnummer

N25-07

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/N25-07>

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: info@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 %); Addendum zum Projekt N24-04 (Rapid Report) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/N25-07>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Britta Runkel
- Konstanze Angelescu
- Thorsten Busan
- Moritz Felsch

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Kernaussage	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Bewertung.....	3
3.1 Datensituation im Rapid Report N24-04.....	3
3.2 Zusätzlich verfügbare Unterlagen für die Bewertung im Addendum N25-07	3
3.3 Ergebnisse	4
3.3.1 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	4
3.3.2 Abgleich zwischen den im Rapid Report N24-04 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem Studienbericht.....	5
3.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	5
3.3.3.1 Mortalität.....	5
3.3.3.2 Morbidität.....	5
3.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	9
3.3.3.4 Nebenwirkungen.....	11
3.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	15
4 Fazit	17
5 Literatur	18
Anhang A Ergebnistabellen aus dem Rapid Report N24-04.....	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung in N24-04	3
Tabelle 2: Relevanz der eingereichten Unterlagen für die Bewertung.....	4
Tabelle 3: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Endpunkte zur Morbidität.....	6
Tabelle 4: Ergebnisse zur Morbidität – Endpunkte körperliche Leistungsfähigkeit und Gesundheitszustand	7
Tabelle 5: Ergebnisse zu Hospitalisierungen	8
Tabelle 6: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	10
Tabelle 7: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Endpunkte zu Nebenwirkungen.....	11
Tabelle 8: Ergebnisse zu schwerwiegend unerwünschten Ereignissen	13
Tabelle 9: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	15
Tabelle 10: Ergebnisse aus N24-04 zur Mortalität	20
Tabelle 11: Ergebnisse aus N24-04 zur Morbidität	21
Tabelle 12: Ergebnisse aus N24-04 zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung.....	22
Tabelle 13: Ergebnisse aus N24-04 zu gesundheitsbezogener Lebensqualität	23
Tabelle 14: Ergebnisse aus N24-04 zu Nebenwirkungen	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6-MWT	6-minute walk test (6-Minuten-Gehtest)
CEC	Clinical Events Committee
CER	Clinical Evaluation Report
EQ-5D VAS	European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensionen – visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCCQ(-OSS)	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (-Overall Summary Score)
KI	Konfidenzintervall
LVAD	linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Classes (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

Kernaussage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 09.10.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zum Projekt N24-04 (Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion [LVEF < 40 %]) [1] (und den dazugehörigen Bewertungen H20-06 [2] und H21-05 [3]) beauftragt, um die nachgelieferten Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie auszuwerten.

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.

Auf Basis der umfassenden Studienunterlagen der RELIEVE-HF-Studie ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen in Hinblick auf die Hospitalisierungen (HI-bedingte und Gesamthospitalisierungen). Die Nutzensaussage bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium III, da diese 95 % der Studienpopulation ausmachen.

Hinsichtlich der in dieser Indikation als wesentlich betrachteten Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich hingegen keine Vorteile (kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden). Auch für andere untersuchte Endpunkte – insbesondere Gesundheitszustand, körperliche Belastbarkeit und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des interatrialen Shunts.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse ergibt sich daher insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Behandlung mittels perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 09.10.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zum Projekt N24-04 (Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion [LVEF < 40 %]) [1] (und den dazugehörigen Bewertungen H20-06 [2] und H21-05 [3]) beauftragt. Der Auftrag umfasst die Bewertung der nachgelieferten Studienunterlagen zur Studie RELIEVE-HF.

Die im Rapid Report N24-04 dargestellten Ergebnisse der Studie RELIEVE-HF wurden im Rahmen der vorliegenden Bewertung mit den Ergebnissen im Studienbericht abgeglichen. Darüber hinaus wurde der Studienbericht sowie alle weiteren nachgelieferten Studienunterlagen auf zusätzliche relevante Informationen überprüft. Im vorliegenden Bericht wurden Änderungen und zusätzliche Auswertungen aus dem Studienbericht dargestellt. Anschließend wurde eine Zusammenfassung und Einordnung der gesamten Datenlage vorgenommen.

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 Bewertung

3.1 Datensituation im Rapid Report N24-04

Im Rahmen der Bewertung N24-04 lagen zu der Studie RELIEVE-HF die in Tabelle 1 aufgeführten Dokumente vor. Aufgrund der dabei unvollständigen Berichterstattung ließ sich keine endpunktübergreifende Nutzen-Schaden-Abwägung des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Standardversorgung treffen. Es fehlten Daten zu Gesamthospitalisierungen, zur Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), SUEs nach Systemorganklassen (System Organ Classes [SOC]) und bevorzugten Begriffen (Preferred Terms [PT]) gemäß der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) und sämtliche geräte- und prozedurbezogene SUEs.

Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung in N24-04

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente ^a
RELIEVE-HF	ja [4] ^b [5]	NCT03499236 [6] / nein	nein ^c	Gebrauchsanweisung [7]; Sicherheitsbericht vom 09.07.2020 [8]
a. vom G-BA zur Verfügung gestellte Dokumente (nicht öffentlich zugänglich) aus vorheriger Bewertung b. Die Publikation beinhaltet als Appendix das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan. c. Der Studienbericht wurde vom G-BA Ende 2024 beim Hersteller angefragt, vom Hersteller aber mit Verweis auf Vertraulichkeitsgründe nicht übermittelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

3.2 Zusätzlich verfügbare Unterlagen für die Bewertung im Addendum N25-07

Durch die im Rahmen der Beauftragung erfolgte Übermittlung von weiteren Studienunterlagen zur Studie RELIEVE-HF liegt nun der Studienbericht vom 06.11.2024 vor [9]. Darüber hinaus wurden weitere Auflistungen und Tabellen mit Auswertungen sowie weitere Dokumente übermittelt. Eine Übersicht der nachgereichten Unterlagen findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Relevanz der eingereichten Unterlagen für die Bewertung

Dokument	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
Studienbericht [9] ^a	ja	CER-Version 9.0 (Clinical Evaluation Report) vom 06.11.2024
Studienprotokoll [10]	Ja	Version 7.0 vom 27.09.2021 lag schon vor – identisch zu Appendix 3 der Ergebnispublikation der RELIEVE-HF-Studie [4]
Studientabellen T1 bis T40	ja	79 Tabellen inklusive einer Tabellenübersicht
“Listings” L1 bis L17	nein	18 Auflistungen von Studiendaten inklusive einer Übersicht: Die enthaltenen Studiendaten konnten nicht herangezogen werden, da sie entweder nicht nach Stratum (HFrEF oder HFpEF) unterteilt waren oder sich nicht auf den Zeitraum des randomisierten Vergleichs bezogen
Sicherheitsbericht vom 07.05.2025 [11]	nein	Die Daten wurden nicht getrennt für HFrEF und HFpEF berichtet, daher konnten sie nicht herangezogen werden
Stratifizierungsschlüssel [12]	nein	Patienten-IDs mit Zuordnung zur Gruppe (Intervention vs. Kontrolle) und zum Stratum (HFrEF oder HFpEF)
Studienbericht einer präklinischen Studie am Tiermodell [13]	nein	American Preclinical Service – finaler Report von 2018, welcher gemäß Angaben des Herstellers ein Appendix des Studienberichts zur RELIEVE-HF-Studie ist
Zile 2025 [14]	nein	Echokardiographische Daten zur RELIEVE-HF-Studie
a. Die Studientabellen T1 – T40 und Listings L1 – L17 wurden in separaten Dokumenten übermittelt CER: Clinical Evaluation Report; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion); HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion); ID: Identifikation		

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial der RCT RELIEVE-HF wurde in N24-04 endpunktübergreifend als niedrig eingestuft. Die Überprüfung anhand der neu eingereichten Unterlagen führte zu keiner Änderung.

3.3.2 Abgleich zwischen den im Rapid Report N24-04 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen aus dem Studienbericht

Für die in N24-04 dargestellten Ergebnisse der Studie RELIEVE-HF (siehe Anhang A) wurde geprüft, ob es hierzu im Studienbericht wesentliche Abweichungen gab.

Teilweise gab es geringfügige Abweichungen zwischen dem Studienbericht und den in N24-04 dargestellten Ergebnissen. Eine mögliche Erklärung für einen Teil der Abweichungen ist eine unterschiedliche Erfassung der Ereignisse: zum Teil beziehen sich die Ergebnisse auf Ereignisse, die vom Endpunktkomitee (Clinical Events Committee [CEC]) adjudiziert wurden, zum Teil auf von den Studienzentren berichtete Ereignisse. Diese Abweichungen hatten jedoch keinen Einfluss auf die statistische Signifikanz der jeweiligen Ergebnisse, daher werden sie im Folgenden nicht adressiert.

Darüber hinaus wurde der Studienbericht auf zusätzliche relevante Informationen überprüft.

3.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Im Folgenden werden relevante Informationen aus dem Studienbericht zur Studie RELIEVE-HF [9] dargestellt.

Zusätzliche Informationen lagen für die Endpunkte Gesundheitszustand, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUEs vor.

3.3.3.1 Mortalität

Die im Rahmen des Rapid Report N24-04 bereits dargestellten Ergebnisse der Studie RELIEVE-HF zur Gesamtmortalität finden sich in Tabelle 10 im Anhang A. Durch die neu eingereichten Unterlagen liegen für die vorliegende Bewertung keine relevanten zusätzlichen Auswertungen vor und somit ergeben sich dazu keine Änderungen.

Für die Mortalität ergibt sich daher weiterhin 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.

3.3.3.2 Morbidität

Zur Endpunktkategorie Morbidität werden in den nachgereichten Unterlagen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand, körperliche Leistungsfähigkeit sowie weitere Daten zur Hospitalisierung berichtet, die in den für N24-04 herangezogenen Dokumenten zur Studie RELIEVE-HF nicht vorlagen. Für die Ergebnisse der übrigen Morbiditätsendpunkte (Herztransplantation oder LVAD-Implantation, zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkte,

systemische Embolien und Lungenembolien) die bereits im Bericht N24-04 dargestellt wurden, wird auf Tabelle 11 im Anhang A verwiesen.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Herzinsuffizienz(HI)-bedingte Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung wurde aufgrund der nachgelieferten Unterlagen geändert und nun als niedrig eingestuft. Grund für die Änderung ist, dass die Berichterstattung der Hospitalisierungsendpunkte nun als vollständig eingeschätzt wurde (und nicht mehr als potenziell ergebnisgesteuert). Für die Ergebnisse zum Gesundheitszustand sowie zur körperlichen Belastbarkeit wurde das Verzerrungspotenzial hingegen als hoch eingestuft (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: 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	ja	ja	niedrig
Gesamthospitalisierung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gesundheitszustand	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Körperliche Belastbarkeit	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
a. Der Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten ist > 10 % und der Unterschied im Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen ist > 5 Prozentpunkte. b. Der Unterschied im Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen ist > 5 Prozentpunkte. HI: Herzinsuffizienz; ITT: Intention to treat						

Für den Endpunkt **Gesundheitszustand**, gemessen mittels European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensionen – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS), liegen verwertbare Daten nach 12 Monaten vor (Tabelle 4).

Für den Endpunkt **körperliche Leistungsfähigkeit**, gemessen mittels 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), liegen verwertbare Daten ebenfalls nach 12 Monaten vor (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Morbidität – Endpunkte körperliche Leistungsfähigkeit und Gesundheitszustand

Studie	N	Werte		Werte nach 1		Änderung		Intervention vs.		
		Studienbeginn		Jahr		verglichen zu Studienbeginn		Vergleich		
Operationali- sierung										
Gruppe		MW	SD	MW	SD	MW	SD			
								MD	[95 %-KI]	p-Wert
RELIEVE-HF										
6-MWT ^a										
Intervention	79	285,6	78,7	293,9	102,0	3,1	67,8	-20,7 ^b	[-44,3; 3,0] ^b	k. A.
Vergleich	75	275,4	91,4	312,4	109,0	24,1	81,2			
EQ-5D VAS ^c										
Intervention	91	56,4	20,2	65,5	17,8	k. A.	k. A.	-1,9 ^d	[-7,4; 3,6] ^d	0,494 ^d
Vergleich	86	58,0	20,3	67,4	19,1	k. A.	k. A.			
a. körperliche Leistungsfähigkeit gemessen mittels des 6-MWT als Gehstrecke in Metern innerhalb von 6 Minuten										
b. Kovarianzanalyse, adjustiert für Wert zu Studienbeginn										
c. Gesundheitszustand gemessen mittels VAS; Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands										
d. eigene Berechnung aus den Werten nach 1 Jahr mittels des t-Tests										
6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; EQ-5D VAS: European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensionen – visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung nach 1 Jahr; SD: Standardabweichung										

Weder für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit noch für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich nach einem Jahr ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Für die körperliche Leistungsfähigkeit sowie für den Gesundheitszustand 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.

Für die Hospitalisierungen liegen nun die Ereignisraten (Ereignisse pro 100 Patientenjahre) zur Gesamthospitalisierung vor, und diese sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Ergebnisse zum Teilendpunkt herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen, die bereits in N24-04 (Anhang Tabelle 12) dargestellt waren, werden in der Tabelle 5 wiederholt, um die Interpretation der Ergebnisse in der Gesamtschau zu erleichtern. Ergebnisse zu nicht-herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen werden ergänzend dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zu Hospitalisierungen

Studie	Beobach- tungszeit seit Randomi- sierung	Intervention						Vergleich						Intervention vs. Vergleich				
		N		Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^a		Anzahl Ereignisse	Patienten- jahre	Ereignisse pro 100 Patienten- jahre ^b	N		Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^a		Anzahl Ereignisse	Patienten- jahre	Ereignisse pro 100 Patienten- jahre ^b	HR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	% ^b	n	% ^b													
RELIEVE-HF																		
Gesamthospitalisierung																		
	bis zu 2 Jahre	101	k. A. ^c	k. A. ^c	109	155,2	70,2	105	k. A.	k. A.	163	151,2	107,8	0,61 ^d	[0,47; 0,79] ^d	< 0,001		
herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung																		
	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] ^e	0,01 ^e		
nicht-herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung (ergänzend dargestellt)																		
	bis zu 2 Jahre	101	k. A.	k. A.	68	155,2	43,8	105	k. A.	k. A.	85	151,2	56,2	0,76 ^d	[0,53; 1,07] ^d	0,11 ^d		
a. CEC-adjudizierte Daten																		
b. eigene Berechnung																		
c. Es liegen nur die vom Studienzentrum berichteten Daten vor, welche jedoch nicht zu den CEC-adjudizierten HI-bedingten Hospitalisierungen passen.																		
d. HR der Nelson-Aalen-Hazard-Schätzer unter Berücksichtigung rekurrenter Ereignisse; p-Wert basiert auf dem z-Score des HR zu 2 Jahren. Das HR ergibt sich aus den Ereignissen pro 100 Patientenjahre.																		
e. Joint Frailty Modell adjustiert für Gesamtmortalität; Modell berücksichtigt die rekurrenten Ereignisse der Patientinnen und Patienten. Dieses HR ergibt sich aus den Ereignissen pro 100 Patientenjahre.																		
CEC: Clinical Events Committee; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten																		

Wie bereits in N24-04 dargestellt, zeigt sich für den Endpunkt HI-bedingte Hospitalisierung 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]; $p = 0,01$). Die neu vorliegenden Ergebnisse zu Gesamthospitalisierungen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied nach bis zu 2 Jahren zugunsten der Interventionsgruppe (HR: 0,61; 95 %-KI: [0,47; 0,79]; $p = 0,001$) (siehe Tabelle 5). Dies bestätigt, dass die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe nicht nur aufgrund der HI, sondern auch insgesamt seltener hospitalisiert wurden.

Interventionsbedingt ist für die Shunt-Implantation eine stationäre Behandlung notwendig, welche in der RELIEVE-HF-Studie im Median mit einem Tag post-operativ angegeben wurde. Diese interventionsbedingte Hospitalisierung ist in den oben beschriebenen Ergebnissen nicht enthalten. In der Kontrollgruppe wurden die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Sham-Intervention zwar ebenfalls stationär aufgenommen. Außerhalb des Studienkontextes würde eine solche Hospitalisierung bei allein medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten jedoch nicht nötig sein. Würde man die interventionsbedingten Hospitalisierungen in der Ereignisrate der Gesamthospitalisierungen berücksichtigen, würde sich der Unterschied zur Ereignisrate der Vergleichsgruppe innerhalb des Beobachtungszeitraums zwar nivellieren. Dies stellt den Vorteil bezüglich Hospitalisierungen jedoch aus verschiedenen Gründen nicht infrage: Erstens dauert eine HI-bedingte Hospitalisierung im Mittel deutlich länger, in Deutschland waren dies im Mittel 9,8 Tage im Jahr 2023 [15]. Zweitens kann angenommen werden, dass für Patientinnen und Patienten eine HI-bedingte Hospitalisierung – zumindest dann, wenn diese mit einer Dekompensation der Herzinsuffizienz und schwerer Symptomatik wie Atemnot einhergeht – schwerer wiegt als eine geplante eintägige Hospitalisierung für eine Shunt-Implantation.

Insgesamt ergibt sich daher für die Hospitalisierung (HI-bedingte und Gesamthospitalisierung) ein Hinweis für einen höheren Nutzen für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Für die Ergebnisse der übrigen Morbiditätsendpunkte, die bereits im Bericht N24-04 dargestellt wurden, war jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der Intervention erkennbar (Tabelle 11).

3.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aufgrund der nachgelieferten Unterlagen zusätzliche Daten zum Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score (KCCQ-OSS) vor, nämlich – zusätzlich zur in N24-04 dargestellten Änderung verglichen zum Studienbeginn je Gruppe – die Mittelwerte sowohl zu Studienbeginn als auch

nach 1 Jahr (siehe Tabelle 6). Außerdem liegen nun auch die Ergebnisse der Subskalen bzw. der einzelnen Domänen des KCCQ vor. Diese sind in Tabelle 6 ergänzend dargestellt.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in N24-04 als hoch eingestuft und bleibt unverändert.

Tabelle 6: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie Operationalisie- rung Gruppe	N	Werte		Werte		Änderung verglichen		Intervention vs.		
		Studienbeginn		nach 1 Jahr		zu Studienbeginn		Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
RELIEVE-HF										
KCCQ-OSS ^b										
Intervention	91	54,9	21,4	67,9	21,8	12,2	20,5	0,4	[-5,3; 6,1]	0,89
Vergleich	86	55,7	20,8	68,1	24,0	11,4	20,5			
KCCQ-Domänen (ergänzend dargestellt)										
körperliche Einschränkung										
Intervention	91	57,0	22,1	67,7	23,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	86	58,0	22,5	67,3	24,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Symptome										
Intervention	91	62,8	23,4	73,5	21,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	86	62,2	22,9	74,1	25,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
soziale Einschränkung										
Intervention	88	49,3	28,5	66,6	28,5	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	82	53,5	27,0	67,4	31,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lebensqualität										
Intervention	91	50,0	24,8	63,6	25,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	86	48,8	25,4	64,1	26,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Kovarianzanalyse, adjustiert für Wert zu Studienbeginn										
b. Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine geringere herzinsuffizienzbedingte Beeinträchtigung und somit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität										
ITT: Intention to treat; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; KCCQ-OSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary Score; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung nach 1 Jahr; SD: Standardabweichung										

Es zeigt sich weiterhin kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels KCCQ-OSS nach einem Jahr.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weiterhin 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.

3.3.3.4 Nebenwirkungen

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen mit den nachgelieferten Unterlagen zusätzliche Daten zu den SUEs vor. Sowohl die SUE-Gesamtrate als auch die SUEs nach SOCs und PTs gemäß der MedDRA-Klassifikation liegen vor. Ergebnisse zu sämtlichen geräte- und prozedurbezogenen SUEs wurden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da nur gruppenübergreifende (HFrEF und HFpEF) Daten vorliegen. Zur Bewertung des Schadens werden die verwertbaren Daten (SUE-Gesamtrate, SOC-Raten und PT-Raten) als ausreichend aussagekräftig betrachtet.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die bereits im Bericht N24-04 vorlagen (Blutungen Typ 3 und 5, geräte- und prozedurbezogene Ereignisse [MACNE und shuntbezogene Embolien]), werden in Tabelle 14 im Anhang A dargestellt.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen (SUEs) wurde aufgrund der nachgereichten Unterlagen geändert und nun als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 7). Grund für die Änderung ist, dass die Berichterstattung der Endpunkte zu Nebenwirkungen nun als vollständig eingeschätzt wurde (und nicht mehr als potenziell ergebnisgesteuert).

Tabelle 7: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Endpunkte zu Nebenwirkungen

Studie Endpunkt	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
RELIEVE-HF						
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						

SUEs wurden in der Studie RELIEVE-HF gemäß der MedDRA-Klassifikation in der zum Zeitpunkt der Studie neuesten Version erfasst. Die Ereignisse wurden von den Studienzentren den entsprechenden PTs zugeordnet.

Patientenbasierte Auswertungen (Anzahl von Patientinnen und Patienten je Studienarm mit mindestens einem Ereignis) zu Nebenwirkungen liegen in den nachgelieferten Tabellen nun

für die Gesamtrate der SUEs sowie für SOC's und PTs vor. Es ist zu beachten, dass in den SUEs auch krankheitsbezogene Ereignisse enthalten sein dürften. Erwartbar sind daher gewisse Überschneidungen mit Ereignissen anderer Endpunkte, insbesondere mit HI-bedingten Hospitalisierungen. Die SUE-Angaben bilden daher sowohl Schadens- als auch Nutzenaspekte ab.

In Tabelle 8 sind die SUE-Gesamtrate, die häufigen SUEs (SOCs und PTs, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind) sowie weitere SUEs, die im vorliegenden medizinischen Kontext als relevant für die Bewertung erachtet werden, dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse zu schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (mehrsseitige Tabelle)

SUEs SOC PT	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	n	(%)	N	n	(%)	OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Gesamtrate	101	64	63,4	105	69	65,7	0,90	[0,51; 1,60]	0,775
Häufige SUEs^b									
Herzerkrankungen	101	47	46,5	105	53	50,5	0,85	[0,49; 1,48]	0,600
Herzinsuffizienz akut	101	28	27,7	105	42	40,0	0,58	[0,32; 1,03]	0,067
Tachykardie ventrikulär	101	8	7,9	105	9	8,6	0,92	[0,34; 2,48]	0,885
Herzstillstand	101	3	3,0	105	6	5,7	0,51	[0,12; 2,08]	0,529
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	101	9	8,9	105	10	9,5	0,93	[0,36; 2,39]	0,896
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	101	6	5,9	105	7	6,7	0,88	[0,29; 2,73]	0,860
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	101	5	5,0	105	15	14,3	0,31	[0,11; 0,89]	0,024
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	101	3	3,0	105	9	8,6	0,33	[0,09; 1,24]	0,091
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	101	9	8,9	105	14	13,3	0,64	[0,26; 1,54]	0,366
akute Nierenschädigung	101	8	7,9	105	10	9,5	0,82	[0,31; 2,16]	0,768
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	101	12	11,9	105	12	11,4	1,04	[0,45; 2,45]	0,942
Pneumonie	101	4	4,0	105	7	6,7	0,58	[0,16; 2,04]	0,531
chirurgische und medizinische Eingriffe	101	5	5,0	105	6	5,7	0,86	[0,25; 2,91]	0,847
Gefäßerkrankungen	101	8	7,9	105	10	9,5	0,82	[0,31; 2,16]	0,768
Weitere SUEs^c									
Vorhofflimmern	101	4	4,0	105	2	1,9	–	–	–
Angina pectoris	101	3	3,0	105	4	3,8	–	–	–
Synkope ^d	101	2	2,0	105	2	1,9	–	–	–
kardiogener Schock ^e	101	4	4,0	105	4	3,8	–	–	–
Vorhofflattern ^e	101	2	2,0	105	2	1,9	–	–	–
Rechtsherzinsuffizienz	101	1	1,0	105	1	1,0	–	–	–
Tachykardie supraventrikulär	101	1	1,0	105	0	0	–	–	–
supraventrikuläre Arrhythmie	101	1	1,0	105	0	0	–	–	–
plötzlicher Tod	101	1	1,0	105	0	0	–	–	–

Tabelle 8: Ergebnisse zu schwerwiegend unerwünschten Ereignissen (mehrsseitige Tabelle)

SUEs SOC PT	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	n	(%)	N	n	(%)	OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	101	3	3,0	105	5	4,8	–	–	–
apoplektischer Insult	101	2	2,0	105	1	1,0	–	–	–
ventrikuläre Resynchronisations-therapie	101	2	2,0	105	1	1,0	–	–	–
Hypotonie	101	4	4,0	105	4	3,8	–	–	–
Erkrankungen des Nervensystems	101	4	4,0	105	4	3,8	–	–	–
a. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16]) b. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. c. Weitere spezifische SUEs, die aus inhaltlichen Gründen für die Bewertung relevant sind. Auf die Darstellung der Effektschätzungen wurde aufgrund der ähnlichen und niedrigen Ereigniszahlen verzichtet. d. dies sind nur die Synkopen, die den Herzerkrankungen zugeteilt wurden e. unklare Darstellung, eventuell ein Ereignis mehr in der Kontrollgruppe KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Begriffe; SOC: Systemorganklassen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis									

Bei der SUE-Gesamtrate zeigte sich nach bis zu 2 Jahren kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (OR: 0,90; 95 %-KI: [0,51; 1,60]; p = 0,775). Unter den häufigen SUEs ergab sich lediglich bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Interventionsgruppe (OR: 0,31; 95 %-KI: [0,11; 0,89]; p = 0,024). Inwiefern dies tatsächlich durch den interatrialen Shunt bedingt sein kann oder ein zufälliges Ergebnis darstellt, kann dahingestellt bleiben. Denn in der Gesamtschau aller Ergebnisse zu SUEs ergibt sich für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Die bereits im Bericht N24-04 dargestellten Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden in Tabelle 14 im Anhang A dargestellt. Außerdem wurde in N24-04 bereits auf die Strahlenbelastung aufgrund der fluoroskopischen Kontrolle während der Shuntimplantation hingewiesen (Abschnitt 5.3.4). Für die Nebenwirkungen ergab sich in N24-04 – bereits aufgrund der unvollständigen Daten – kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden.

3.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 9 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 9: 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	Gesundheitszustand	KCCQ-OSS	SUE	Blutungen	Geräte- und prozedurbezogene Ereignisse (u. a. MACNE)
Perkutan implantierter interatrialer Shunt vs. Scheinbehandlung	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^a	↔ ^a	↔ ^a	↔ ^a	↔	↔

↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen
↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg
a. neue Bewertung auf Grundlage der nachgereichten Studienunterlagen

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

Nutzen Schaden-Abwägung

Für die Hospitalisierung (HI-bedingte und Gesamthospitalisierung) lässt sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Intervention erkennen. Der zusätzlich für die Implantation nötige Krankenhausaufenthalt (im Median 1 Tag) stellt dies nicht infrage, insbesondere weil ein Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oft länger dauert und mit einer Dekompensation und schwerwiegenden Symptomen einhergehen kann (siehe

Abschnitt 3.3.3.2). Hinsichtlich der anderen untersuchten Endpunkte zeigt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen, auch nicht für die in dieser Indikation wesentlichen Endpunkte Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dem Nutzen hinsichtlich Hospitalisierung (HI-bedingte und Gesamthospitalisierung) steht – basierend auf den SUE-Ergebnissen – kein erkennbarer Schaden gegenüber.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse schwächt sich der Hinweis auf einen höheren Nutzen aufgrund der Vermeidung von Hospitalisierungen dadurch etwas ab, dass bei den in dieser Indikation wesentlichen Endpunkten Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kein höherer Nutzen feststellbar ist. Gleiches gilt auch für die körperliche Belastbarkeit. Daher ergibt sich insgesamt kein Hinweis, sondern ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der perkutanen interatrialen Shunt-Einlage zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

Anwendbarkeit der Ergebnisse

Bei der vorliegenden Studie RELIEVE-HF wiesen zu Studienbeginn fast alle (ca. 95 %) Patientinnen und Patienten ein New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium III auf und nur wenige (ca. 5 %) ein NYHA Stadium II. Daher beruht die Nutzensaussage fast ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit NYHA-Stadium III. Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II profitieren möglicherweise nicht in demselben Maße von der Behandlung, da sie sich in einem früheren Krankheitsstadium befinden und erwartbar ein geringeres Risiko für HI-bedingte Hospitalisierungen aufweisen. Es kann somit nicht ohne Weiteres von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Erkenntnisse auf Patientinnen und Patienten im Stadium NYHA II ausgegangen werden.

Der Frauenanteil der HFrEF-Patientinnen und -Patienten in der RELIEVE-HF-Studie liegt bei circa 20 %, und nur 17 Frauen mit HFrEF wurde im Rahmen des randomisierten Teils der Studie ein interatrialer Shunt eingesetzt. Die Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden der HFrEF-Gruppe beruhen also hauptsächlich auf Männern. Es ist bekannt, dass Frauen mit Herzinsuffizienz seltener eine reduzierte LVEF aufweisen [17], sodass der geringe Frauenanteil ihren tatsächlichen Anteil innerhalb dieser Patientengruppe widerspiegeln dürfte, zumal das Geschlechterverhältnis in der HFpEF-Gruppe in dieser Studie ausgeglichen ist. Die geplanten Subgruppenanalysen zu Geschlecht (und Alter) wurden nicht getrennt nach LVEF-Stratum und allein für die beiden in der Studie festgelegten primären kombinierten Endpunkte durchgeführt (die für die Bewertung ohnehin nicht herangezogen werden konnten, siehe N24-04, Abschnitt 5.3). Auch wenn keine konkreten Gründe bekannt sind, die einer Anwendbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf alle Geschlechter entgegenstehen, wäre es für eine datengestützte, auch auf Frauen zugeschnittene Versorgung wünschenswert, wenn Frauen angemessen in Studien Berücksichtigung finden würden [18].

4 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.

Auf Basis der umfassenden Studienunterlagen der RELIEVE-HF-Studie ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Nutzen in Hinblick auf die Hospitalisierungen (HI-bedingte und Gesamthospitalisierungen). Die Nutzensaussage bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem New-York-Heart-Association(NYHA)-Stadium III, da diese 95 % der Studienpopulation ausmachen.

Hinsichtlich der in dieser Indikation als wesentlich betrachteten Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich hingegen keine Vorteile (kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden). Auch für andere untersuchte Endpunkte – insbesondere Gesundheitszustand, körperliche Belastbarkeit und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden des interatrialen Shunts.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse ergibt sich daher insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Behandlung mittels perkutan implantierten interatrialen Shunt zusätzlich zur leitliniengerechten medikamentösen Behandlung im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung.

5 Literatur

1. 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>.
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. 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>.
5. 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>.
6. V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2024 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03499236>.
7. V-Wave. Gebrauchsanweisung für den V-Wave interatrialen Shunt [unveröffentlicht].
8. V-Wave. Summary evaluation of serious adverse events (SAEs) [unveröffentlicht]. 2020.
9. V-Wave. Clinical Evaluation Report; Valveless Shunt System [unveröffentlicht]. 2024.
10. V-Wave. RELIEVE-HF TRIAL: REducing Lung congestion symptoms using the v-wavE shunt in adVancEd Heart Failure; Protocol Number: CL7018 [unveröffentlicht]. 2021.
11. V-Wave. Annual Safety Report; Derived from the Investigational Device Exemption G180020 Annual Report; RELIEVE-HF TRIAL; REducing Lung congestion symptoms using the v-wavE shunt in adVancEd Heart Failure; Protocol Number: CL7018; National Clinical Trial (NCT) Identifier Number: NCT03499236 [unveröffentlicht]. 2025.
12. V-Wave. Patient Key - Stratification; Roll-In [unveröffentlicht]. 2020.

13. American Preclinical Services. Aps final report: Study id: Hcb022-is21; sponsor study id: Tp1210 [unveröffentlicht]. 2018.
14. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J et al. Mechanistic Basis for Differential Effects of Interatrial Shunt Treatment in HFrEF vs HFpEF: The RELIEVE-HF Trial. JACC Cardiovasc Imaging 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.08.005>.
15. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Datenbankabfrage Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.startseite?p_uid=gast&p_aid=73895954&p_sprache=D.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf.
18. Usselman CW, Lindsey ML, Robinson AT et al. Guidelines on the use of sex and gender in cardiovascular research. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2024; 326(1): H238-H255. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2023>.

Anhang A Ergebnistabellen aus dem Rapid Report N24-04

Tabelle 10: Ergebnisse aus N24-04 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									
Gesamt mortalität ^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
a. eigene Berechnung									
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell									
c. Log-Rank-Test									
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 Gesamt mortalität einerseits und der Summe von kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Mortalität andererseits.									
e. setzt sich zusammen aus 2 Infektionen, 2 malignen Erkrankungen, 1 Verletzung und 1 pulmonale Ursache									
f. Die Diskrepanz zwischen dem KI und dem p-Wert entsteht aufgrund von unterschiedlichen Berechnungsmethoden.									
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten									

Tabelle 11: Ergebnisse aus N24-04 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										

Tabelle 12: Ergebnisse aus N24-04 zu herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung

Studie	Beobachtungs- zeit seit Randomi- sierung	Intervention						Vergleich						Intervention vs. Vergleich		
		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		Anzahl Ereignisse	Patienten- jahre	Ereignisse pro 100 Patienten- jahre ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		Anzahl Ereignisse	Patienten- jahre	Ereignisse pro 100 Patienten- jahre ^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
a. eigene Berechnung																
b. Joint Frailty Modell adjustiert für Gesamtmortalität; Modell berücksichtigt die rekurrenten Ereignisse der Patientinnen und Patienten. Dieses HR ergibt sich aus den Ereignissen pro 100 Patientenjahre.																
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten																

Tabelle 13: Ergebnisse aus N24-04 zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie Operationali- sierung Gruppe	N	Werte Studienbeginn		Werte nach 1 Jahr		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		Median	IQR	MW	SD	MW	SD	MD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
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			
a. Kovarianzanalyse, adjustiert für Wert zu Studienbeginn										
b. Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine geringere herzinsuffizienzbedingte Beeinträchtigung und somit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität										
ITT: Intention to treat; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; 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										

Tabelle 14: Ergebnisse aus N24-04 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	%		n	% ^a			
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	–	–	–	–	–	–
a. eigene Berechnung									
b. Erhebungsinstrument: BARC (Bleeding Academic Research Consortium) Typ 3 und 5									
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.									
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									