



Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation / zum Abschlussbericht

Beratungsverfahren nach § 137e Absatz 1 SGB V über eine
Richtlinie zur Erprobung der

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

infolge der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V
Absatz 1 Satz 4 SGB V



Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

**für die Bewertung einer
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)**

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bezeichnung der Methode:

Perkutane Implantation eines interatrialen Shunts zur Behandlung von Herzinsuffizienz mit
erhaltener oder reduzierter linksventrikulären Ejektionsfraktion

Stand: 21.10.2010

Inhaltsverzeichnis

Abschnitt	Allgemeine Hinweise	2
Abschnitt I	Administrative Informationen	7
Abschnitt II	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V.....	10
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen) 25	
Abschnitt III B	Erklärung des Einverständnisses des Medizinprodukteherstellers	30
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	32
Abschnitt V	Unterschrift	36

Abschnitt Allgemeine Hinweise

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem (G-BA),

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (VerFO) nur mit diesem Formular zulässig ist.

Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

Ungeachtet der vorgenannten weiterreichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im Einvernehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 Verfo konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus in diesem Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 Verfo entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Verfo). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: www.g-ba.de/137h) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I** Administrative Informationen
- II** Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A** Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
(vom Hersteller auszufüllen)
- III B** Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung
(vom Hersteller auszufüllen)
- IV** Eckpunkte einer Erprobungsstudie
(optional auszufüllen)
- V** Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Angaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte in dem im jeweils betroffenen Abschnitt dargestellten Literaturverzeichnis auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis der zugehörigen Quelle Literaturverzeichnis eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze Zitierbezeichnung auch im jeweiligen Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.
- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Die Abschnitte III A („Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“) und III B sind auf der Internetseite des G-BA als **separate Dokumente** verfügbar.

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären. Das Krankenhaus hat die vom Hersteller jeweils ausgefüllte und unterzeichnete Erklärung des Einvernehmens unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiterzuleiten.

Wenn die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse beruht, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt die Abschnitte III A und III B auszufüllen.

Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten Unterordner auf einer Digital Versatile Disc (DVD) ab, unabhängig davon, ob Sie zur elektronischen Einreichung der Unterlagen das Datenportal des G-BA oder als Datenträger eine DVD verwenden (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).

Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen

Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen.

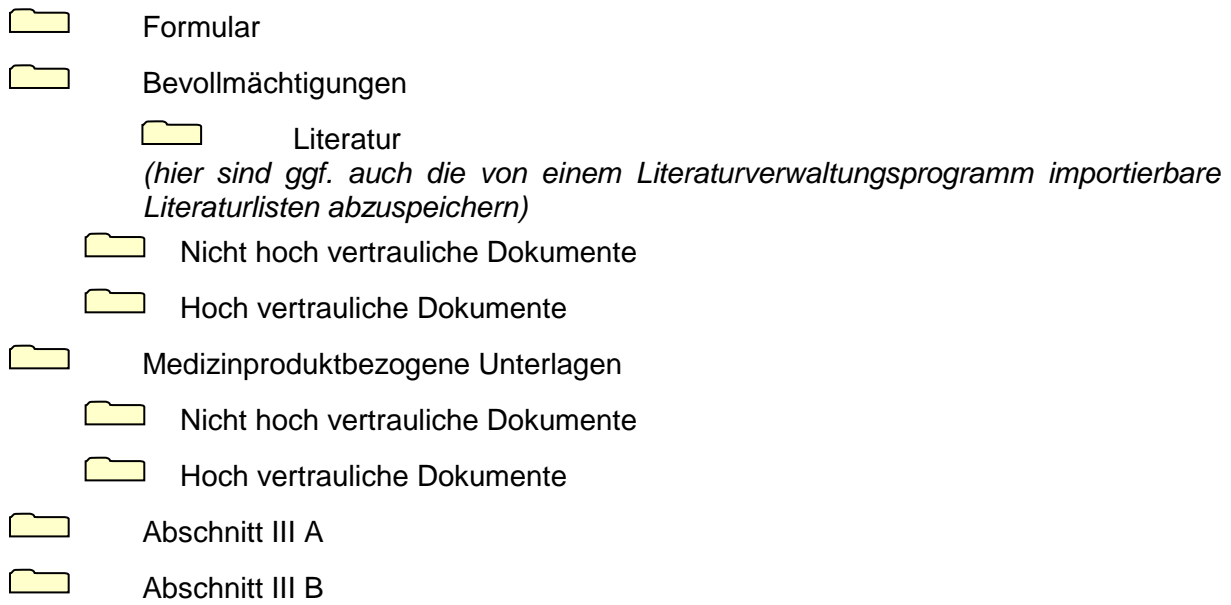
Verwenden Sie dafür vorzugsweise das Datenportal des G-BA, sofern dieses online zur Verfügung steht. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Für die Unterschrift drucken Sie die entsprechende Seite im Formular aus und laden sie unterschrieben im Portal hoch.

Alternativ können sie als Datenträger eine DVD verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars,
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- Abschnitt III A und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zu Verfügung gestellt),

- Erklärung des betroffenen Herstellers über das Einverständnis zur Informationsübermittlung nach Abschnitt III B
- ggf. die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten (Abschnitte II, III A und IV)
- sämtliche Volltexte entsprechend den Literaturverzeichnissen aus den Abschnitten II, III A und IV.

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:



Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur übermitteln.

Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.1, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Angaben zum Medizinprodukt und über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Abschnitt III A nebst zugehöriger Anlagen,
- Erklärung des Einverständnisses des Medizinprodukteherstellers in Abschnitt III B,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt V.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de/137h) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

Abschnitt I Administrative Informationen

1. Krankenhaus
1.1 Name
Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie
1.2 Anschrift
Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz
ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*
1.3 Name
1.4 Anschrift
1.5 Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
2.1 Name
Dr. med. R.S. von Bardeleben
2.2 Anschrift
Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz
2.3 E-Mail
stephan.von_bardeleben@unimedizin-mainz.de

2.4	Telefon- und Telefaxnummer
06131-170	
2.5	Veröffentlichung der Angaben
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.
3.	Medizinproduktehersteller
<i>Bitte geben Sie nachfolgend den Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse an, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das im Krankenhaus zur Anwendung kommt. Bitte beachten Sie, dass der Medizinproduktehersteller das Einvernehmen im Abschnitt III B zu erklären hat. Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse, ist hier mindestens ein betroffener Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt anzugeben und von jedem das Einvernehmen in Abschnitt III B zu erklären.</i>	
3.1	Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts
a) Hersteller ¹	b) Produkt ¹
V-Wave Ltd.	Ventura® Interatrial Shunt System

¹ Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

4.	Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)
4.1	Bestätigung der NUB-Anfrage
<input checked="" type="checkbox"/>	Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 21.10.2020 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.
4.2	Angaben aus der NUB-Anfrage
Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in die entsprechenden Felder in Abschnitt II ein.	
a)	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
Perkutane Implantation eines interatrialen Shunts zur Behandlung von Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter linksventrikulären Ejektionsfraktion	
b)	Alternative Bezeichnung(en) der Methode
Ventura® Interatrial Shunt, Interatrial Shunt	

- * Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V

Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie Beschlusstitel und -datum an.

Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst.

Trifft zu. *

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Beschlussdatum

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren.

Trifft zu.

Trifft nicht zu

- * Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat, sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2, 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.

1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

Die hier angefragte Methode wird zur Behandlung von Herzinsuffizienz durchgeführt. Herzinsuffizienz bezeichnet eine Leistungsschwäche des Herzens. Sie ist ein Syndrom, das durch verschiedene kardiale Störungen verursacht oder begünstigt wird. Bei einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Körper ausreichend mit Blut zu versorgen. Infolgedessen kann es die Sauerstoffversorgung des Organismus in Ruhe oder bei Belastung nicht mehr sicherstellen (DGK 2016).

Im klinischen Kontext liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn Symptome wie Müdigkeit, Leistungsminderung und/oder eine Störung des Flüssigkeitshaushalts von einer kardialen Funktionsstörung hervorgerufen werden. Sie kann sich allmählich entwickeln (chronische Herzinsuffizienz) oder plötzlich z. B. nach einem massiven Herzinfarkt entstehen (akute Herzinsuffizienz) (DGK 2016).

Die chronische Herzinsuffizienz tritt in drei Formen auf, die sich an dem Status der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) orientieren (Bundesärztekammer et al. 2019):

- Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF < 40%, HFrEF).
- Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF 40-49%, HFmrEF).
- Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF ≥ 50%, HFpEF).

Die Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz sind vielfältig. In der westlichen Welt sind koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie sowie deren Kombination die weitaus häufigsten Ursachen für das Entstehen einer Herzinsuffizienz und zusammen für rund 70-90% der Fälle verantwortlich (Bundesärztekammer et al. 2019).

Patienten mit einer Herzinsuffizienz können in den Anfangsstadien beschwerdefrei sein. In fortgeschrittenen Stadien ermüden sie bei Belastung und Anstrengung schnell, fühlen sich häufig erschöpft und sind antriebsarm. Die Symptome unterscheiden sich je nach Schweregrad der Herzinsuffizienz, der mithilfe der NYHA-Klassifikation ermittelt wird (Lancellotti et al. 2010):

- NYHA I (asymptomatisch): Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkungen. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine unangemessene Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
- NYHA II (leicht): Herzerkrankung mit leichter Limitation der physischen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung.

	<p>Stärkere körperliche Anstrengung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NYHA III (mittelschwer): Herzerkrankung mit stärkerer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe physische Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris. ▪ NYHA IV (schwer): Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.
1.2	Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung
	<p>In Deutschland leiden laut verschiedenen Schätzungen etwa 3,9 % der Bevölkerung unter einer HI-Erkrankung; in absoluten Zahlen betrifft sie ca. 2,5 Mio. GKV-Versicherte (Störk et al. 2017, Holstiege et al. 2018). Die Prävalenz nahm in dem Zeitraum 2009-2017 um ca. 17 % zu (Holstiege et al. 2018). Herzinsuffizienz ist darüber hinaus mit jährlich ca. 420.000 Fällen deutschlandweit die häufigste Hauptdiagnose nach einer Hospitalisierung (Deutsche Herzstiftung 2018). Schätzungsweise 30-40 % dieser Patienten sind schwer erkrankt und den NYHA-Klassen III und IV zuzuordnen (Virani et al. 2020).</p>
1.3	<p>Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung. <i>Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.</i></p>
	<p>Diagnostik und entsprechende Therapie sollen bei HI-Patienten den klinischen Zustand, den funktionellen Status und die Lebensqualität verbessern. Außerdem dient die Therapie dazu, die Anzahl der Hospitalisierungen und das Krankheitsleiden zu verringern bzw. zu vermeiden. Um die Therapieziele zu erreichen, kommen sowohl medikamentöse als auch invasive Therapien zum Tragen (DGK 2016).</p> <p>Diagnostik</p> <p>Die Symptomatik von HI-Patienten ist mit den Beschwerden Luftnot, Husten, Müdigkeit, allgemeiner Schwäche, Lethargie, Erschöpfung/Leistungsinderung und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme, Gewichtszunahme) nicht spezifisch und kann auf zahlreiche andere Erkrankungen hinweisen. Die Nationale VersorgungsLeitlinie (Bundesärztekammer et al. 2019) empfiehlt bei einem Verdacht auf Herzinsuffizienz ein schrittweises Vorgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schritt 1: Eine gründliche Anamnese sowie eine Untersuchung auf klinische Zeichen (Reihenfolge in abnehmender Aussagekraft): Erhöhter Jugularvenendruck oder positiver hepatojugulärer Reflux, verlagertes Herzspitzenstoß, vorhandener 3. Herzton, pulmonale Rasselgeräusche, Tachykardie > 90-100/Min., Periphere Ödeme, Hepatomegalie Tachypnoe > 20/Min., irregulärer Puls. ▪ Schritt 2: 12-Kanal-EKG und initiale Basis-Labordiagnostik (Blutbild; Serumelektrolyte; Nüchternblutzucker; Leberenzyme und Urinstatus), indikationsabhängige weitere Untersuchungen (z. B. bei KHK Nüchtern-Blutfette).

- Schritt 3: Zweidimensionale transthorakale Echokardiographie mit Doppler zur Objektivierung und Quantifizierung der kardialen Dysfunktion und Pathologie sowie zur Diagnostik der Ätiologie.
- Schritt 4: weiterführende Diagnostik je nach Indikation im Einzelfall: verursachende Erkrankungen, Prognosefaktoren, Begleiterkrankungen, Schwere der Herzinsuffizienz, Folgen für andere Organe.

Medikamentöse Therapie

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer verbessern sowohl die Leistungsfähigkeit als auch die Lebensqualität und verlängern das Leben. Mögliche Nebenwirkungen der Therapie können ein oft vorübergehendes Schwindelgefühl oder ein trockener – jedoch meist harmloser – Reizhusten sein.

Betablocker

Bei einer Herzinsuffizienz kommt es häufig zu einer verstärkten Ausschüttung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin. Dies belastet langfristig den bereits geschwächten Herzmuskel. Betablocker können die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin hemmen und sind grundsätzlich für HFrEF-Patienten geeignet, die klinische Symptome zeigen (ab NYHA-Klasse II).

Diuretika

Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) in verschiedenen Geweben sind ein häufiges Symptom der Herzinsuffizienz. Viele Betroffene erhalten daher zusätzlich sogenannte Diuretika (Entwässerungsmedikamente). Es sind harntreibende Mittel, die dabei helfen, die vermehrte Flüssigkeit auszuscheiden, den Wasserhaushalt wieder auszugleichen und das Herz dadurch zu entlasten. Nebenwirkungen dieser Therapie können durch die vermehrte Ausscheidung von Wasser und Mineralstoffen Müdigkeit, Schwächegefühl oder Schwindel sein, auch die Nierenwerte können sich verschlechtern und müssen regelmäßig kontrolliert werden.

In vielen Fällen zeigt sich, dass die medikamentöse Therapie nicht anschlägt und betroffene Patienten weiterhin – teils schwerwiegende – Symptome der Herzinsuffizienz aufweisen.

Invasive Therapie

Bleiben die betroffenen Patienten trotz der leitliniengerechten medikamentösen Therapie weiterhin hochsymptomatisch, kommen invasive Behandlungsoptionen in Betracht. So kann der Einsatz von Geräten zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) oder implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) bei fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz und entsprechender Indikation die konservativen Therapieansätze ergänzen. Eine weitere Option der invasiven Therapie besteht in der perkutanen Implantation von interatrialen Shunts. Für eine derartige Therapie, die mit der hier angefragten Methode vergleichbar ist, existieren bereits Vergütungsoptionen, die allerdings unzureichend sind (DGK 2016).

2. Angaben zur angefragten Methode

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.

a) Beschreibung der neuen Methode

Die angefragte Methode beruht vollständig auf dem Einsatz des Ventura® Interatrial Shunt System der Firma V-Wave Ltd. Der Shunt besteht aus 3 Komponenten:

1. V-Wave Ventura® Interatrial Shunt (Modellnummer VIS-01-5.0-14F)
2. V-Wave Ventura® Trägersystem (Modellnummer VDS-01-0.0-14F85)
3. V-Wave Ventura® Einführschleuse (Modellnummer VDI-01-15F85)

Der V-Wave Ventura® Interatrial Shunt ist ein dauerhaftes Implantat, das dazu dient, den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren und dadurch die Symptome bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) zu verbessern. Der V-Wave Ventura® Interatrial Shunt wird unter Verwendung eines perkutanen transseptalen Zugangs implantiert, um den Blutfluss über die Fossa ovalis (minimale Vertiefung in dem interatrialen Vorhofseptum) zu ermöglichen. Der interatriale Shunt ist für die Behandlung von Patienten mit symptomatischer HI [NYHA Klassen III-IV] mit reduzierter (LVEF < 40%) und erhaltener (LVEF > 40%) linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) vorgesehen.

Der Ventura® Interatrial Shunt, ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt der Klasse III, besteht aus einem sanduhrförmigen, selbstexpandierenden Nitinolrahmen, der mit ePTFE (einem biokompatiblen Polymer) verkapselt ist. Das Ventura® Einführsystem ist ein katheterbasiertes System, das in Kombination mit der Ventura® Einführschleuse oder einer geeigneten Cook-Schleuse verwendet wird, um den Ventura® Shunt perkutan in das interatriale Septum einzuführen. An einem Ende des Katheters sind Haken angebracht, die so konstruiert sind, dass der Shunt mit dem Katheter verbunden und kontrolliert freigegeben werden kann. Das andere Ende des Katheters besteht aus einem Griff mit Sicherheitsverriegelung und einem Y-Konnektor. Zum Medizinprodukt gehören die Ladewerkzeuge, mit denen der Shunt komprimiert und in den Katheter eingeführt wird. Der Durchmesser des Ventura® Shunts an der Entnahmestelle beträgt ca. 5 mm. Das kompakte Design ermöglicht auch weiterhin transseptale Eingriffe.

b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

8-837.b3

c) Anmerkungen zu den Prozeduren

Der OPS-Kode 8-837.b3 wird derzeit für drei unterschiedliche Verfahren genutzt, die sich technisch und vor allem preislich voneinander unterscheiden. Der OPS-Kode ist Basis für die betreffende stationäre Vergütungsziffer DRG F19B. Sie erlässt ca. 5.968,34 EUR und bildet damit die Implantation im Herzkatheterlabor sowie den Krankenhausaufenthalt ab. Die Kosten für das zu verwendende Implantat des Herstellers werden in dieser DRG nicht abgebildet.

2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.

Hinsichtlich des Wirkprinzips weicht die hier angefragte Methode nicht von der derzeit bewerteten Methode des perkutan implantierten interatrialen Shunts ab (Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 zur Einleitung des Beratungsverfahrens, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4231/>). Dieser Methode liegt das gleiche theoretisch-wissenschaftliche Konzept vor. Informationen zum Wirkprinzip, dem Anwendungsgebiet sowie weiteren Details der Methode können den eingereichten Unterlagen zu dem Beratungsverfahren entnommen werden.

Wirkprinzip

Trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie bleiben HI-Patienten oftmals symptomatisch. Die Folgen sind klinische Ereignisse, Krankenseinweisungen und Zustandsverschlechterungen bei den Betroffenen. Für diese Patientengruppe existieren bisher keine Therapieoptionen, die zu nachhaltigen Behandlungserfolgen und Zustandsverbesserungen führen.

Die angefragte Methode des interatrialen Shuntings dient dazu, hochsymptomatische HI-Patienten mit reduzierter und erhaltener linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zu behandeln. Primär soll der erhöhte linksatriale Vorhofdruck bei diesen Patienten reduziert und ein kontrolliert geregelter Blutfluss zwischen linkem und rechtem Vorhof hergestellt werden. Die Methode nutzt ein katheterbasiertes System, das in Kombination mit einer Einführschleuse dazu dient, den Shunt perkutan in das interatriale Vorhofseptum einzusetzen (für weitere Informationen, siehe Angaben zu dem Medizinprodukt).

Die Implantation erfolgt über einen femoral, transvenösen Zugang zum rechten Vorhof. Zur Bestätigung der Eignung des Patienten wird ein Rechtsherzkatheter zur Dokumentation der vorherrschenden Drücke durchgeführt. Bei Eignung des Patienten wird transseptal punktiert und das Implantat in wenigen Schritten derart implantiert, dass zunächst das linksatriale Segment des Shunts im linken Vorhof eröffnet wird und anschließend bis zum Septum zurückgezogen wird, anschließend wird das rechtsatriale Segment im rechten Vorhof eröffnet. Der Shunt bleibt aufgrund seiner sanduhrförmigen Form stabil im Septum fixiert. Eine Migration oder Embolisierung wurde bislang noch nicht beobachtet.

Eines der besonderen Wirkprinzipien ist der Venturi-Effekt. Dieser Effekt beschreibt die Beschleunigung eines Flusses durch eine Engstelle bei geeigneter Form des Ein- und

Auslasses. Die Flusserhöhung innerhalb des Ventura Interatrialen Shunts entspricht einem virtuellen Innendurchmessers des Shunts von 6 mm Durchmesser bei real 5 mm Durchmesser.

Das Profil des Shunts kann so klein gehalten werden und ggf. zukünftig-nötige, zusätzliche transseptale Eingriffe zu ermöglichen.

Der Shunt ist ePTFE beschichtet was das Einwachsen von Gewebe verhindert und so den Shunt dauerhaft offen hält.

Im Gegensatz zu Drucksensoren, die den Druck in der Lungenarterie oder im linken Vorhof messen, kann ein interatrialer Shunt den linken Vorhof automatisch dekompensieren in dem er für eine kontrollierte Ableitung von Blutvolumen von linksatrial nach rechtsatrial ermöglicht. Die Ableitung des Blutflusses ist in Abhängigkeit des Blutdruckes im linken Vorhof autoreguliert. Je höher der Gradient zwischen linken und rechtem Vorhof, je höher wird das abgeleitete Volumen, dass den linksatrialen Druck in der Folge reduziert. Je geringer der Gradient, je geringer das abfließende Volumen in den rechten Vorhof.

Auf diese Weise wird der linksatriale Druck umgehend beeinflusst, was Krankenhauseinweisungen reduzieren soll. Die Einstellung der Medikation würde erheblich länger dauern und womöglich erst nach Dekompensation stattfinden, zumindest erst dann, wenn der Patient mit Beschwerden zum Arzt geht.

Auch ein druckregulierendes System mit Drucksensoren und Datenfernübertragung hat eine gewisse Trägheit bis der Patient medikamentös justiert werden kann.

2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. **Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.***

Die von der Methode betroffenen Patienten gehören den NYHA-Klassen III und IV an. Dabei handelt es sich um Patienten, die die Voraussetzungen für eine Herztransplantation oder den Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems nicht erfüllen oder für fortgeschrittene HI-Therapien nicht infrage kommen, aber dennoch eine schlechte Lebensqualität und vermehrte Hospitalisierungen verzeichnen.

Patienten der NYHA-Klasse III haben Schwierigkeiten, normale tägliche Aktivitäten ohne Atemnot zu bewältigen. NYHA-Patienten der Klasse IV zeigen selbst in Ruhephasen signifikante HI-Symptome. Diese Patienten benötigen dringend eine zusätzliche klinisch wirksame Therapie.

In Deutschland leiden laut verschiedener Schätzungen etwa 3,9 % der Bevölkerung unter einer HI-Erkrankung, was in absoluten Zahlen etwa 2.500.000 GKV-Versicherte bedeutet (Störk et al. 2017, Holstiege et al. 2018). HI ist mit jährlich ca. 420.000 Fällen deutschlandweit die häufigste Hauptdiagnose als Grund für Hospitalisierungen (Deutsche Herzstiftung 2018). Schätzungsweise 30-40 % dieser Patienten sind schwer erkrankt und den NYHA-Klassifikationen III und IV zuzuordnen (Virani et al. 2020). Eine Therapie mittels interatrialem Shunt kann komplementär zu bisherigen HI-Therapien angewandt werden

und den Gesundheitszustand von Betroffenen nachhaltig verbessern, die mit bisherigen Therapieformen keinen Behandlungserfolg erzielen können.

Die Behandlungsziele sind ein positiver Einfluss auf die Morbidität (insb. das reduzierte Risiko einer HI-bedingten Hospitalisierung), die Verbesserung der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Alle bisher verfügbaren Daten zum interatrialen Shunt bei Herzinsuffizienz zeigen positive Auswirkungen auf Morbidität, Lebensqualität, körperliche Leistungsfähigkeit und funktionellen Status (Rodés-Cabau et al. 2018, Kaye et al. 2016, Shah et al. 2018, Paitazoglou et al. 2019).

* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.

3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.

Der V-Wave Ventura® Shunt ist ein perkutan implantierter interatrialer Shunt und zählt somit zu den Medizinprodukten, die von der Methode betroffen sind. Bei dem Shunt handelt sich um ein CE-zertifiziertes (CE 0344, Zertifikatsnr.: 3901430DE01) Medizinprodukt der Risikoklasse III. Das Medizinprodukt wird insofern in die Methode eingebunden, als dass es zur Behandlung von hochsymptomatischen HI-Patienten (NYHA-Klassen III-IV) mit reduzierter (LVEF < 40 %, HFrEF) und erhaltener (LVEF > 40 %, HFpEF) linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) dient.

Die technische Anwendung der Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt. Ohne die Nutzung des Medizinprodukts ist die Methode mit ihrem zugrundeliegenden theoretisch-wissenschaftlichen Konzept nicht durchführbar.

An dieser Stelle wird auf das laufende Beratungsverfahren beim G-BA verwiesen. So hat der G-BA bereits bestätigt, dass die Methode des interatrialen Shuntings das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Im Rahmen dieser Beratungen hat der G-BA insgesamt vier noch laufende, randomisierte kontrollierte Studien zur Methode identifiziert (REDUCE LAP-HF Randomized Trial I (NCT02600234), REDUCE LAP-HF Randomized Trial II (NCT03088033), FROST-HF (NCT03751748), RELIEVE-HF (NCT03499236)). In der letztgenannten Studie (RELIEVE-HF) wird das Medizinprodukt der Firma V-Wave (Ventura® Interatrial Shunt System) eingesetzt, das auch Gegenstand des vorliegenden Formulars ist. Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studien geeignet sind, den Nutzen der Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu bewerten.

3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

Einordnung des Medizinprodukts

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG (weiter mit 4.)

Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.

Siehe Unterlagen im Rahmen des Beratungsverfahrens nach § 137e SGB V und dazugehöriger Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 zum „Perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz“. Mit dem implantierten Medizinprodukt werden HI-Patienten behandelt. Insofern weist die Anwendung einen invasiven Charakter auf, da ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen des Herzens erfolgt. Das Medizinprodukt wird dennoch patientenschonend verwendet; das katheterbasierte Verfahren verringert die Anzahl an möglichen Komplikationen.

Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.

Bei dem Ventura® Interatrial Shunt handelt es sich um ein Medizinprodukt der Klasse III.

4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerfO.

Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.

4.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode

Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.

a) Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die leitliniengerechte medikamentöse Therapie ist bei einigen Patienten wirksam, obwohl viele Patienten auch bei dieser Therapie immer noch schwere HI-Symptome aufweisen. Es gibt viele Geräte, die bei HI-Patienten komplementär wirken. CRT-Therapie und MitraClip sind solche Beispiele (Stone et al. 2019).

Die Herzinsuffizienz verstärkt sich durch die Vergrößerung des Herzens und der daraus resultierenden stetig steigenden Wandspannung des Herzmuskels. Nur die Reduzierung des Drucks kann das Herz nachhaltig entlasten. Eine leitliniengerechte medikamentöse HI-Therapie verhindert nicht, dass die Patienten weiterhin hochsymptomatisch bleiben. Insbesondere HI-Patienten der NYHA-Klassen III und IV benötigen eine zusätzliche klinisch wirksame Therapie.

b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Gegenwärtig wird das interatriale Shunting beim G-BA im Hinblick auf seinen Nutzen bewertet (Einleitung eines Beratungsverfahrens durch den G-BA Beschluss vom 19.12.2019, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4231/>).

Während alle interatriale Shunts grundsätzlich auf das gleiche Wirkprinzip zurückgreifen, besitzt die hier angefragte Methode unter Verwendung des Ventura® Interatrial Shunts

darüber hinaus spezifische verbessernde Eigenschaften. Diese beinhalten verschiedene Vorteile:

- Patientengruppe: Studien konnten zeigen, dass der zugrundeliegende therapeutische Mechanismus (Dekompression des linken Vorhofs mittels interatrialen Shunts) für HI-Patienten mit HFpEF und HFrEF effektiv ist und patientenrelevante Vorteile bietet (Abraham et al. 2016, Stone et al. 2019). Mit der angefragten Methode können HI-Patienten über das gesamte LVEF-Spektrum behandelt werden.
- Der sanduhrförmige Aufbau führt bei dem Ventura® Interatrial Shunt zu einem im Vergleich kleineren Öffnungs-Durchmesser (5 mm) als bei den bisher verfügbaren interatrialen Shunts. Grund hierfür ist der „Venturi-Effekt“, der besagt, dass ein erhöhter Strömungsmitteldruck entsteht, wenn ein Blutfluss durch einen eingengten Abschnitt fließt. Durch dieses einzigartige Design bietet der Ventura® Interatrial Shunt einen größeren Handlungsspielraum und Raum für potenzielle zukünftige Eingriffe, die ggf. auch transseptal durchgeführt werden müssen.
- Die trichterförmigen Enden des Designs sorgen für einen längeren und kontinuierlichen Blutfluss. Kommt es bei kurzzeitigen Valsalva-Effekten zu einer Strömungsumkehr, so wird die Gefahr eines Thrombus-Transports vom rechten in den linken Vorhof aufgrund der längeren Strömungsstrecke und des trichterförmigen Einlasses reduziert.
- Der Ventura® Interatrial Shunt besteht aus einem Nitinol-Gerüst mit ePTFE-Beschichtung, die das Einwachsen von Gewebe verhindert. Die Herstellung des Shunts mit seiner Beschichtung ist mit erhöhten Kosten verbunden.
- Die vorliegenden Studiendaten unter Anwendung des Ventura® Shunts (z. B. RELIEVE-HF, > 180 Implantationen) zeigen eine 100-prozentige Erfolgsrate bei der Platzierung des Shunts und unterstreichen eine hohe Anwendungssicherheit.

c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Für die Durchführung der Methode ist ein kurzer Krankenhausaufenthalt erforderlich. Allerdings sollen durch die Methode und den dauerhaft eingesetzten Shunt zukünftige Hospitalisierungen reduziert werden.

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Bislang wird die Methode nur im Rahmen einer klinischen Studie (RELIEVE HF) durchgeführt. Erstmals wurde die Methode im Jahr 2019 eingeführt.

4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?

Siehe Unterlagen zum entsprechenden Beratungsverfahren nach § 137e SGB V und dazugehöriger Beschluss (inkl. Tragende Gründe) des G-BA vom 19.12.2019 zum „Perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz“.

Da die medikamentöse HI-Therapie in dem Abschnitt II 1.3 ausführlich erläutert wurde, liegt der Fokus hier auf den invasiven Verfahren zur Versorgung der oben genannten Patientengruppe:

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Bei etwa einem Drittel aller HI-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) im Stadium NYHA III-IV werden Reizleitungsstörungen (sog. ventrikuläre Dyssynchronie) beobachtet. Sie führen zu einer eingeschränkten Pumpleistung des Herzens. Durch die simultane Stimulation beider Ventrikel mit einem Schrittmacher soll eine „Resynchronisation“ erzielt werden. Der Nutzen einer CRT bei dieser Patientenpopulation ist bislang nicht hinreichend belegt (Bundesärztekammer et al. 2019).

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)

Der plötzliche Herztod ist eine der häufigsten Todesursachen von HI-Patienten. Ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) kann durch die Abgabe eines Schocks den plötzlichen Herztod infolge einer ventrikulären Tachyarrhythmie (Kombination aus Herzrhythmusstörung und schnellem Herzschlag) wirksam verhindern (Bundesärztekammer et al. 2019).

Ventrikelrekonstruktion

Vor allem nach Herzinfarkten droht HI-Patienten ein linksventrikuläres Aneurysma, eine Ausweitung der vernarbten linken Herzkammer. Mögliche Folgen sind: der Verlust der Ei-Form des linken Herzens, eine unzureichende Pumpfunktion, die Bildung von Gerinnseln an der Herzinnenwand und lebensbedrohliche Rhythmusstörungen. Bei der Ventrikelrekonstruktion wird der Aneurysma-Sack entfernt und die Form der linken Herzkammer durch einen implantierten Kunststoff-Flicken an der Grenze von gesundem zu narbigem Herzmuskelgewebe rekonstruiert. Die ventrikuläre Wiederherstellungsoperation hat das Ziel, narbige Myokardareale zu beseitigen, sodass ein normales Ventrikelvolumen wiederhergestellt werden kann (Bundesärztekammer et al. 2019).

b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.

Die hier angefragte Methode ist notwendig, da HI-Patienten selbst nach leitliniengerechter medikamentöser Therapie weiterhin hochsymptomatisch bleiben und dadurch eine klinisch wirksame Therapieoption benötigen. Der G-BA prüft gegenwärtig den Nutzen dieser Methode im Rahmen von Beratungen über eine Erprobungsrichtlinie.

Das Wirkprinzip der angefragten Methoden unterscheidet sich von den unter 4.2 a) genannten medizinischen Verfahren. Im Fokus steht hier die Dekompression des linken Vorhofs bzw. die Reduzierung des linksatrialen Drucks bei Herzinsuffizienz mittels eines minimalinvasiv implantierten interatrialen Shunts, der einen gezielten Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof ermöglichen soll. Die Platzierung des kardialen Implantats im Vorhofseptum wird unter echokardiographischer Überwachung im Rahmen einer Rechtsherzkatheterisierung durchgeführt.

Im Übrigen entspricht das Wirkprinzip der hier beschriebenen Methode den Ausführungen zum entsprechenden Beratungsverfahren nach § 137e SGB V und dem dazugehörigen Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 zum „Perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz“. Die Einleitung eines weiteren Verfahrens ist somit nicht erforderlich.

4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.

Siehe Unterlagen zum entsprechenden Beratungsverfahren nach § 137e SGB V und dazugehöriger Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 zum „Perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz“, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4231/>.

b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.

Siehe Unterlagen zum entsprechenden Beratungsverfahren nach § 137e SGB V und dazugehöriger Beschluss des G-BA vom 19.12.2019 zum „Perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz“, <https://www.g-ba.de/beschluesse/4231/>.

5. Zusammenfassende Darstellung der Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode.

Beschreiben Sie nachstehend möglichst kurz und präzise, welche Vorteile die Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode bietet.

Diese/r postulierte/n Vorteil/e kann/können sich ggü. der in Nummer 4.2 genannten angemessenen Vergleichsintervention(en) etwa durch folgende Eigenschaften ergeben:

- *Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und/oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*
- *weniger invasiv oder weniger Nebenwirkungen*
- *Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich anwendbar sind*

Sofern die postulierten Vorteile sich zwischen einzelnen Teilindikationen unterscheiden, stellen Sie die jeweiligen Vorteile bitte separat je Teilindikation dar.

Im Vergleich zu ausschließlich medikamentöser Therapie:

Symptomatische HI-Patienten leiden oft trotz GDMT (Guideline Directed Medical Therapy) unter Symptomen mit einem entsprechend erhöhtem linksatrialen Druck. Eine weitere Drucksenkung ist für den Patienten medikamentös nicht mehr tolerierbar. Ein interatrialer Shunt sorgt mechanisch für eine Druckentlastung, die derzeit laufende Studie RELIEVE HF soll dies belegen. Die Druckentlastung soll die Lebensqualität verbessern.

Bei der HI wird in drei Gruppen unterschieden: EF < 40% (HFrEF), EF 41-50% (HFmrEF) und EF >50% (HFpEF). Für die Gruppe der HFpEF-Patienten gibt es derzeit überhaupt keine adequate Therapieoption, ein Shunt ist bislang eine vielversprechende Therapieoption.

Auch bei Patienten mit HFrEF soll die Shunt-Therapie Symptome verbessern. Das Ventura-System ist derzeit das einzige System, das diese Patienten in seine RELIEVE-HF-Studie einschließt. Vielversprechende Daten liegen aus der Roll-In-Gruppe bereits vor.

Im Vergleich zu druckmessenden Systemen:

Druckmessende Systeme (wie CardioMems®) zielen darauf ab, eine notwendige medikamentöse Einstellungsanpassung früh genug zu erkennen und über Remote-Monitoring den behandelnden Arzt zu informieren. Diese Systeme zeigen signifikante Verbesserung hinsichtlich Mortalität und Krankenhauseinweisungen. Die Einstellung der Medikamente erfolgt jedoch nur zeitverzögert. Mit diesen Systemen wird nicht aktiv der linksatriale Druck gesenkt. Die Limitationen einer medikamentösen Therapie bleiben bestehen. Ein Shunt hingegen reagiert bereits bei geringen Druckerhöhungen umgehend und entlastet den linken Vorhof direkt.

Allgemein sind keine Nebenwirkungen bekannt, völlig anders als bei ausschließlich medikamentöser Therapie.

Daten aus der Roll-In-Phase der RELIEVE-HF-Studie zeigen, dass sich die Lebensqualität nach KCCQ zwischen 5 und 16 Punkten, je nach Follow-Up-Zeitraum verbessert hat (Stone 2020).

6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts

Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des in Abschnitt I Nummer 3 genannten Medizinprodukts gesammelt haben.

a) Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?

Bisher ist das Medizinprodukt nur im Rahmen der klinischen Studie RELIEVE HF verfügbar. Die Unimedizin Mainz nimmt an dieser Studie teil, ist jedoch erst später als Zentrum dazugekommen. Die Klinik ist erst seit kurzem freigegeben, Patienten einzuschließen. Bislang wurde noch kein Patient durch die Unimedizin eingeschlossen. Erfahrungen liegen aus anderen Zentren, im speziellen aus der Kohorte der Roll-In-Patienten vor.

Die Implantationschritte des Ventura interatrialen Shunts sind aus anderen katheterbasierten, transeptalen Implantationsprozessen (LAA, PFO) bekannt und ähneln sich sehr.

Sowohl die femorale Punktion oder die transeptale Punktion ist ähnlich oder arbeitet mit kleineren Durchmessern als bei den oben genannten Verfahren. Insbesondere bei TAVI und MitralClip-Eingriffen sind die zu verwendenden Durchmesser (transeptal und femoral) wesentlich größer. Besondere Herausforderungen werden nicht erwartet.

Die bereits bekannten Daten zum Ventura Interatrialen Shunt belegen, dass das System äußerst sicher ist.

Die Risiken für den Patienten scheinen vergleichbar oder geringer als mit den oben genannten Eingriffen.

b) Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)Maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich (optionale Angabe)

Der Anwender sollte relevante Erfahrung in der Platzierung von kardialen, katheterbasierten Implantationen haben. Er/sie sollte einschlägige Erfahrung in der kardialen Sonographie und der transeptalen Punktion haben.

Besondere apparative Anforderung scheinen nicht notwendig zu sein, eine herkömmliche Röntgenanlage und eine Schluckecho sind ausreichend.

Spezielle Notfallmaßnahmen, die über die bekannten für die oben genannten Therapien hinausgehen, werden nicht erwartet und sind aus der derzeit bekannten Studienlage nicht bekannt.

7. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

Abraham W et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453-61.

Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(4):565-71.

Bundesärztekammer et al. (Hrsg.). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz Langfassung, Berlin, 2019.

Deutsche Herzstiftung e.V. (Hrsg.). 30. Deutscher Herzbericht. Frankfurt, 2018.

DGK – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (Hrsg.). ESC Pocket Guidelines – Herzinsuffizienz. Grünwald, 2016.

Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk Stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA* 2005;293:572-580.

G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.). Beschluss zur Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz, Berlin, 2019.

Holstiege J, et al. Versorgungsatlas: Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Hrsg.). Report Nr. 18/09, Berlin, 2018.

Kaye DM, et. al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016 Dec;9(12). Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Nov 26;11(22):2300-2310.

Lancellotti P, et al., European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation, *European Journal of Echocardiography* (2010) 11, 307–332

Paitazoglou C, et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention.* 2019 Aug 29;15(5):403-410.

Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.

Ritzema J, et al. Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HOMEOSTASIS) Study Group. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic HF. *Circulation.* 2010 Mar 9;121(9):1086-95.

- Rodés-Cabau J, et. al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. JACC Cardiovasc Interv. 2018 Nov 26;11(22):2300-2310.
- Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. The American journal of medicine 2003;114(8):625-30.
- Shah SJ, et. al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018 Oct 1;3(10):968-977.
- Stone GW, et. al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1980-1981.
- Stone, Greg. Success, Safety, and Patency of the V-Wave Ventura Interatrial Shunt in Chronic Heart Failure: Observations from the RELIEVE-HF Roll-In Cohort, Oct. 2020, TCT 2020
- Störk S, Handrock R, Jacob J, et. al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. Clin Res Cardiol 2017;106:923-932.
- Virani SS, et. al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596.

Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, ist das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h SGB V verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt, sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Einvernehmen mit dem Hersteller derjenigen Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.

Dieser Abschnitt III A des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V dient der Erfassung der für den G-BA relevanten Angaben und Informationen zur Anwendung des Medizinprodukts, die dem Hersteller des Produkts, nicht jedoch dem anfragenden Krankenhaus bekannt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden. Sofern dem Krankenhaus vom Hersteller im Rahmen der Einvernehmensherstellung der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leitet das Krankenhaus die Unterlagen im Rahmen der Informationsübermittlung an den G-BA weiter. Alternativ können Sie die Unterlagen auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übersenden. Stellen Sie den Abschnitt III A auch in elektronischer Form zur Verfügung.

Die vollständigen Angaben in diesem Abschnitt sind für den G-BA relevant, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sind und um vollumfängliche Informationen zur Bewertung nach § 137h SGB V der angefragten Methode vorliegen zu haben. Die Angaben des Abschnitts III A werden auf der Internetseite des G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen**. Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben in Nummer 5 (Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) sowie die übermittelten Anlagen.

Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf.

Ansonsten gilt, dass Unterlagen, die dem G-BA zusammen mit dem ausgefüllten Abschnitt III A zugehen, dem Verwaltungsgeheimnis unterliegen. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]).

Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).

Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, können Sie auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übermitteln.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

*Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten**.*

1. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt
1.1 Name des Herstellers
V-Wave Ltd.
1.2 Anschrift
5 Tarshish Street, Caesarea North Industrial Park 2088900, Israel Ansprechpartner in Deutschland: Andreas Ramöller, Udamstr. 22, 70567 Stuttgart
1.3 Name des Medizinprodukts
Ventura® Interatrial Shunt System
1.4 Informationen zum Inverkehrbringen <i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.</i>
a) Gültigkeitsdauer
24. Mai 2024 Scans des Zertifikates und der Gebrauchsanweisung befinden sich in dem Ordner „Medizinproduktebezogene Dokumente“.
b) Benannte Stelle
DEKRA Certification B. V. (CE0344)
c) Zweckbestimmung <i>Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener bzw. reduzierter linksventrikulären Ejektionsfraktion und einem erhöhten linksatrialen Druck, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind
1.5 Zulassungsstatus international <i>Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).</i>
Das System ist mit CE-Kennzeichnung zum Einsatz in der EU zugelassen. Um die Zulassung in den USA zu erwirken, wird derzeit die RELIEVE-HF-Studie durchgeführt, hierzu werden Patienten in Australien, Neuseeland, den USA, der Schweiz und Teilen der EU eingeschlossen. Das System ist außerhalb der EU nur zur Verwendung in der Studie zugelassen. Eine Zulassung ist bislang nirgends abgelehnt oder entzogen worden.

2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner
2.1 Name
Herr Andreas Ramöller
2.2 Anschrift
Udamstr. 22, 70567 Stuttgart
2.3 E-Mail
andreas@vwavemedical.com
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
+49 (0) 173 268 84 17, kein Fax vorhanden, bitte nur per E-Mail.

3. Liste aller nach § 3 MPSV gemeldeten und dem Hersteller bekannten Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	
<i>Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend § 2 MPSV) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.</i>	
Vorkommnis (inklusive Bewertung [z. B. Anwender- oder Produktionsfehler]) / unerwünschtes Ereignis, Grund für präventive Maßnahme	Art der Maßnahme entsprechend der MEDDEV 2.12-1 rev 6 (einschließlich Einordnung korrektiv/präventiv)
Aufgrund der Hochvertraulichkeit findet sich der Bericht mit den Angaben zu den Vorkommnissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf dem elektronischen Datenträger, dort abgelegt in dem Ordner Medizinproduktbezogene Unterlagen – hoch vertrauliche Dokumente (CER Clinical Evaluation Report). Die deutsche Fassung des Berichts ist eine automatisierte Übersetzung des englischen Originals (zum Vergleich ebenfalls dort abgelegt). In Zweifelsfällen gilt der Wortlaut des englischen Originals.	Das beigefügte Dokument (s. linke Spalte) enthält Informationen zu beiden Fragen. Es ist der gekürzte vierteljährliche Bericht an BfArM.

4. Angaben zur klinischen Bewertung

Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.

4.1 Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt [Literaturbewertung] entsprechend § 3 Nummer 25 MPG stammen)

Im Ordner Medizinproduktbezogene Dokumente/Hoch vertrauliche Unterlagen ist der Clinical Evaluation Report (CER, Klinische Bewertung) abgelegt, der das Nutzen-/Risiko-Verhältnis ausführlich beschreibt. Dieses ist derselbe Bericht der bereits an das BfArM im Rahmen der derzeit durchgeführten Studie RELIEVE-HF geht. Die Eignung des Medizinproduktes ist in mehreren V-Wave-Studien durchgeführt und wie folgt veröffentlicht: First in Man mit 38 Patienten (Erste Generation mit Klappe) Rodez-Gabau 2018; Überarbeitetes Shunt Design ohne Klappe, 10 Patienten, Guimäres 2020; 72 Roll-In Patienten in der RELIEVE-HF-Studie, Stone 2020. Ähnliche Systeme anderer Hersteller sind auch in Studien erprobt worden, wie die REDUCE-LAP-Studie mit 64 Patienten (Hasenfuß 2016 und 22 Patienten in REDUCE-LAP HF 1 (Feldmann 2018, Shah 2018).

4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach § 19 MPG

Im Ordner Medizinproduktbezogene Dokumente/Hoch vertrauliche Unterlagen ist der Clinical Evaluation Report (CER, Klinische Bewertung) abgelegt, der das Nutzen-/Risiko-Verhältnis ausführlich beschreibt. Dieses ist derselbe Bericht der bereits an das BfArM im Rahmen der derzeit durchgeführten Studie RELIEVE-HF geht.

Die dazugehörige Literatur befindet sich im Ordner Literatur / Literatur wie im CER aufgeführt.

6. Anlagen

Führen Sie nachfolgend sämtliche in diesem Abschnitt zitierten Quellen sowie mögliche weitere Anlagen (z. B. technische Gebrauchsanweisung, Benutzerhandbuch, unveröffentlichte Studienergebnisse) in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (z. B. Vancouver Style) auf. Alle hier genannten Quellen sind als Anlagen zu übermitteln.

Aufgrund des Umfangs aller Quellen wurde die Übersicht auf die DVD übertragen (im Ordner Literatur/Literatur/Literatur wie im CER aufgeführt). Die technische Gebrauchsanleitung und die CE-Zertifikate befinden sich im Ordner Medizinproduktbezogene Unterlagen. Sämtliche auf den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse weitere Anlagen wurden von dem Hersteller als hochvertraulich eingestuft. Daher finden sich die entsprechenden Angaben im Ordner Hoch Vertrauliche Unterlagen im Ordner Medizinproduktbez. Dokumente.

7. Unterschrift

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
29. Oktober 2020	Erez Rozenfeld	Elektr. Signierte Seite auf der DVD

Formular zur Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V Abschnitt III B

Abschnitt III B Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Die Angaben unter den Nummern 1 und 2 sind von dem anfragenden Krankenhaus, das eine erstmalige NUB-Anfrage zu der unter 3.2 genannten Methode gestellt hat (im Folgenden: Krankenhaus), zu machen.

Die Angaben unter den Nummern 3 bis 5 in diesem Abschnitt sind **vom Hersteller** desjenigen Medizinprodukts hoher Risikoklasse zu machen, auf dem die technische Anwendung der unter 3.2. genannten Methode (im Folgenden: Methode) maßgeblich beruht und welches bei dieser Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll.

*Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz **verschiedenartiger Medizinprodukte** hoher Risikoklasse, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigen Medizinprodukt sein Einvernehmen nach diesem Formular zu erteilen.*

1. Krankenhaus

1.1 Name

Unimedizin Mainz

1.2 Anschrift

Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

2. Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)

<i>Beachten Sie bitte, dass die folgenden Angaben mit denen im Abschnitt I Nummer 4.2 a) und b) übereinstimmen sollen.</i>
--

2.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*

Perkutane Implantation eines interatrialen Shunts zur Behandlung von Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter linksventrikulären Ejektionsfraktion
--

2.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Ventura® Interatrial Shunt, Interatrial Shunt

Die folgenden Nummern 3 bis 5 sind vom Hersteller auszufüllen.

3. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt

3.1 Name des Herstellers

V-Wave Ltd.

3.2 Anschrift

5 Tarshish Street, Caesarea North Industrial Park 2088900, Israel

Ansprechpartner in Deutschland: s.u.

3.3 Name des Medizinprodukts

<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>
--

Ventura® Interatrial Shunt System

4. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner

4.1 Name

Herr Andreas Ramöller

4.2 Anschrift

Udamstr. 22, 70567 Stuttgart

4.3 E-Mail

andreas@vwavemedical.com

4.4 Telefon- und Telefaxnummer
+49 (0) 173 268 84 17, es existiert kein Fax, bitte ausschließlich E-Mail verwenden

<p>5. Erklärung des Einvernehmens</p> <p>Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.</p> <p>Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.</p> <p><input type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.</p>		
Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift
29. Oktober 2020	Erez Rozenfeld	Elektr. Signierte Seite auf der DVD
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		

Abschnitt IV Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen)

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

*In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.*

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- *Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.*

- *Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.*

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.

A. Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**1. Fragestellung**

Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

2.. Studienpopulation

Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem Anwendungsgebiet in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

4. Endpunkte

Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

5. Studientyp

Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.

Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.

Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.

Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.

Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

7. Fallzahlabschätzung und Studiendauer

Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlabschätzung vor.

Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

8. Studienkosten

Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung

der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

9. Als Volltexte beigefügte Literatur

Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.

Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.

Abschnitt V Unterschrift

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

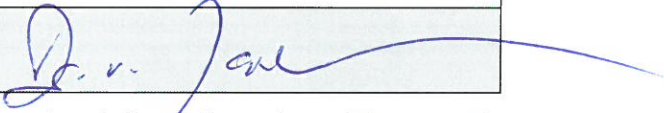
Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
30. Oktober 2020	Dr.med. R.S. von Bardeleben	Originalunterschrift nur auf dem Ausdruck dieses Dokuments

* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

Abschnitt V Unterschrift


Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
30. Oktober 2020	Dr.med. R.S. von Bardeleben	

* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

Anlage V Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

<p>7. Unterschrift</p> <p>Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,</p> <ul style="list-style-type: none"> - dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind, - dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält, - dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden, - dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden, - dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerFO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. 		
Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
29. Oktober 2020	Erez Rozenfeld	

Electronically signed by: Erez Rozenfeld
Reason: I have reviewed and approve this document
Date: Oct 29, 2020 22:06 GMT+2


Signature: 

Electronically signed by: Erez Rozenfeld
Reason: I have reviewed and approve this document
Date: Oct 29, 2020 22:06 GMT+2

Email: erez@vwavemedical.com

Title: President

Anlage V Abschnitt III B Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift
29. Oktober 2020	Erez Rozenfeld	
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		

Electronically signed by: Erez Rozenfeld
Reason: I have reviewed and approve this document
Date: Oct 29, 2020 22:25 GMT+2

Signature:



Electronically signed by: Erez Rozenfeld
Reason: I have reviewed and approve this document
Date: Oct 29, 2020 22:25 GMT+2

Email: erez@vwavemedical.com

Title: President



Informationsergänzung zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Methode	Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz
----------------	--

Krankenhaus/ Medizinproduktehersteller	Occlutech GmbH, Winzlaer Str. 2. 07745 Jena Vertreten durch (siehe Vollmacht, Anlage 1): Dr. Hans-Joachim Lau – Beratung, Dietrich Bonhoeffer-Str. 35, 22844 Norderstedt
Datum	22.12.2020

Informationsergänzung zum Formular

Orientieren Sie sich bei Ihrer Informationsergänzung an der Struktur und den Angaben im vom anfragenden Krankenhaus eingereichten Formular. Das Formular hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Internetseite eingestellt. Informationen, die bereits im eingereichten Formular angegeben sind, müssen Sie nicht wiederholen.

Abschnitt, Nummer des Formulars	Informationsergänzung
2.1 a) Beschreibung der neuen Methode entsprechend NUB-Antrag	<p>Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p> <p>Das interatriale Shunt Device (Occlutech AFR) besteht aus einem Implantat, welches auf einen speziellen Applikationskatheter aufgesetzt wird. Das Implantat selbst ist ein selbstexpandierendes Nitinolgeflecht. Es wird aus dünnen Nitinolfäden gewoben und besitzt nach Einbringen in die Vorhofseptumwand ein Doppelscheiben-Design mit einer Öffnung (Ausparung) im Zentrum. Es ist röntgendicht und echogen, um eine multimodale Bildgebung während der Implantation optimal zu unterstützen. Es weist die notwendige strukturelle Integrität auf, um die Form und Funktion des Implantats für die permanente Nutzung zu gewährleisten. Das Implantat ist notwendig, um eine permanente Verbindung zwischen den beiden Vorhöfen zu gewährleisten, da die kleine Shuntöffnung ohne Implantat innerhalb kürzester Zeit zuheilen (sich wieder verschließen) würde. Dies konnte in verschiedenen Studien eindeutig gezeigt werden (5, 6, 7, 8, 9).</p> <p>Die Implantation des interatrialen Shunt-Devices wird durch einen interventionellen Kardiologen im Herzkatheterlabor bei</p>



	<p>milder Sedierung durchgeführt. Üblicherweise wird der Zugang über die rechte Femoralvene mithilfe perkutaner Zugangstechniken (12-14F) und Bildgebungsverfahren verwendet. Die perkutane, transvenöse Implantation des AFR erfordert eine transseptale Punktion (vom rechten Vorhof aus in den linken Vorhof). Sie wird unter Röntgen- und echokardiographischer Kontrolle (transösophageal oder intrakardial) durchgeführt. Nach der transseptalen Punktion wird die Punktionsstelle im Vorhofseptum mit einem speziellen Ballon aufgedehnt und es wird in Seldinger-Technik der Implantationskatheter transseptal eingebracht. Im nächsten Schritt wird zunächst der linksatriale, scheibenförmige Implantatanteil selbstexpandierend platziert. Danach wird rechtsatrial der zweite scheibenförmige Implantatanteil selbstexpandierend geöffnet. Dadurch bildet sich eine Doppelscheibe aus, die sich gleichmäßig an die Vorhofwand anlegt. Zentral weist sie eine 3.1kleine Öffnung (8 oder 10mm Durchmesser) auf, welche wiederum den interatrialen Shuntfluss ermöglicht. Der AFR ist ebenfalls mit zwei unterschiedlichen Taillenhöhen verfügbar, um sich besser an die anatomischen Gegebenheiten im Bereich des Septums anzupassen. Anschließend wird das Kathetersystem vom Implantat abgekoppelt und in klassischer Weise entfernt.</p>
2.2 Beschreibung des Wirkprinzips	<p>Das Wirkprinzip des interatrialen Shunt-Devices Occlutech AFR weicht nicht von denen der ähnlichen Produkte der Hersteller Corvia und V-Wave ab.</p>
3.1 Benennung und Beschreibung des Medizinprodukts	<p>Das Occlutech AFR- Device ist ein perkutan implantierter interatrialer Shunt und zählt somit zu den Medizinprodukten, die von der Methode betroffen sind. Bei dem Shunt handelt sich um ein CE-zertifiziertes Medizinprodukt der Klasse III entsprechend der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG (Nr. der Benannten Stelle: 2292, Zertifikatsnr.: M.2019.106.12626-1). Das Medizinprodukt wird insofern in die Methode eingebunden, als dass es zur Behandlung von hochsymptomatischen HI-Patienten (NYHA-Klassen III-IV) mit reduzierter (LVEF < 40 %, HFrEF) und erhaltener (LVEF > 40 %, HFpEF) linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) dient.</p> <p>Die technische Anwendung der Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt. Ohne die Nutzung des Medizinprodukts ist die Methode mit ihrem zugrundeliegenden theoretisch-wissenschaftlichen Konzept nicht durchführbar.</p>
4.1 d) Einführungsdatum der Methode	<p>Für die Methode der Transkatheter Implantation einer interatrialen Shunt-Vorrichtung für die Behandlung von Herzinsuffizienz wurden erstmals NUB-Anträge im Jahre 2015 (für das DRG-Jahr 2016) gestellt (siehe lfd.Nr. 284 in der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2016 (InEK)).</p>



Informationenergänzung zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung
<p>Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p>
<p>Um ein geeigneter Kandidat für die Implantation eines interatrialen Shunts zu sein, müssen die Patienten eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie erhalten haben und eine dokumentierte chronische Herzinsuffizienz mit folgendem Stadium haben: NYHA-Stadium II mit Vorgeschichte eines Stadiums III, bzw. Stadium III oder Stadium IV, das nicht stationär behandelt werden muss. Sie müssen einen echokardiographischen Nachweis einer diastolischen Dysfunktion aufweisen. Darüber hinaus werden die Patienten einer Rechtsherzkatheruntersuchung unterzogen, um definitiv eine linksseitige Herzinsuffizienz mit erhöhtem Füllungsdruck nachzuweisen. Patienten mit einer Schlaganfallanamnese, schwerer Herzklappenerkrankung, pulmonaler Hypertonie und Endstadium einer Herzinsuffizienz werden derzeit nicht für eine Implantation in Betracht gezogen. Ebenfalls ungeeignet sind Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion, COPD und klinisch bedeutsamer, nicht revascularisierter koronarer Herzkrankheit. Diese engen und strikten Kriterien werden angewandt, um die Patienten zu identifizieren, die am meisten von dieser Therapie profitieren, und um diejenigen auszuschließen, die keinen Nutzen daraus ziehen.</p> <p>Eine sichere Diagnose der Herzschwäche, gefolgt von einer sorgfältige Patientenselektion ist essentiell für den Erfolg der interatrialen Shunttherapie.</p>
<p>Das Occlutech AFR Device ist indiziert für Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) sowie für Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und deckt somit alle Patientengruppen mit Herzschwäche ab (siehe S. 17 der deutschen Gebrauchsanweisung „Indikationen und Anwendungsbereich“).</p>

Literaturverzeichnis

1. Vollmacht für Dr. H.-J. Lau
2. Occlutech Konformitätserklärung
3. Occlutech CE-Zertifikate (QM-System und Design Examination Certificate)
4. Occlutech Gebrauchsanweisung
5. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. EuroIntervention 2019; DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00342
6. One-year outcomes after transcatheter Insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2016;9:e003662
7. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial. JAMA Cardiol. 2018 Aug 27. doi:10.1001/jamacardio.2018.2936
8. Prospective, non-randomized, pilot study to assess safety and efficacy of a novel Atrial Flow Regulator in patients with HFrEF and HFpEF The AFR-PRELIEVE Trial (periprocedural and 6months results), Felix Mahfoud et.al, presented at TCT 2019
9. The PRELIEVE trial: 1-year results of the prospective Atrial Flow Regulator study in patients with symptomatic HFrEF or HFpEF despite optimal therapy, Martin Bergmann et al, presented at TCT connect 2020



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Methodenbewertung**

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Angela Schuhrke
Antje Jügel
Abteilung Methodenbewertung &
veranlasste Leistungen

Telefon:
030 275838-461

Telefax:
030 275838-405

E-Mail:
bewertung137h@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
ASc/AJu

Datum:
14. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren
Im Mediapark 8
D-50670 Köln

nur per E-Mail an nmv@iqwig.de und Auftraege@iqwig.de

Auftrag zur Bewertung gemäß § 137h SGB V: Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz
Vorgangsnummer: BVh-20-006

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrter Herr Dr. Sauerland,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 21. Juli 2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) regelhaft beauftragt, die im Rahmen von Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V von Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern an den G-BA übermittelten Informationen zu neuen Methoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklassen zu bewerten. Die konkreten Aufträge im Rahmen der Regelbeauftragung ergehen dabei schriftlich durch die Geschäftsstelle des G-BA.

Wir teilen Ihnen mit, dass wir Ihnen die von Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern übermittelten Informationen zu oben genannter Methode am 14. Januar 2021 mittels gesicherter Datenleitung übersenden und Sie gleichzeitig mit der Bewertung im Rahmen des Verfahrens nach § 137h SGB V beauftragen. Wir möchten darauf hinweisen, dass die Bewertung der Methode sich auf die Patientenpopulation der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40%) beschränken soll.



Gemäß des o. g. Beschlusses ist der Bericht des IQWiG über die Ergebnisse dieses Auftrags dem G-BA spätestens 6 Wochen nach Beauftragung zuzuleiten; wir bitten Sie daher um Übersendung des Berichts bis zum 26. Februar 2021.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Angela Schuhrke
Referentin



IQWiG-Berichte – Nr. 1064

Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H20-06
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.01.2021

Interne Auftragsnummer

H20-06

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Karl-Josef Osterziel, Praxis für Kardiologie und Kinderkardiologie, Amberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sandra Molnar
- Britta Runkel
- Daniel Fleer
- Sebastian Grümer
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz
- Mattea Patt
- Andrea Steinzen

Schlagwörter: Herzinsuffizienz, Herzkatheterisierung, Prothesen und Implantate, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Heart Failure, Cardiac Catheterization, Protheses and Implants, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	5
2.2 Informationsbeschaffung	7
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	8
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.2 Suche in Studienregistern	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.3 Studienselektion	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studien zur angefragten Methode	10
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	15
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	15
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	17
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	18
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	18

2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	19
3	Bewertung gemäß § 137h SGB V	20
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	21
4.1	Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	21
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	24
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	27
6	Literatur	28
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen		33

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	11
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACNE	Major adverse cardiovascular or neurologic Event
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonalkapillarer Wedge-Druck (Lungenkapillaren-Verschlussdruck)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz (HI) gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung der Methode soll sich auf die Patientenpopulation der HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) beschränken. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 14.01.2021 übermittelt.

Laut Übermittlungsformular ist der interatriale Shunt für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HI (New York Heart Association [NYHA] Klassen III-IV) mit HFrEF und erhaltener (LVEF > 40 %) linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (HFpEF) vorgesehen. Es handelt sich um ein dauerhaftes Implantat für Patientinnen und Patienten mit HI und dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren und dadurch die Symptome bei diesen Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Insgesamt lagen 10 Studien mit Ergebnissen und 1 Gegenüberstellung von 2 Studien vor, von denen 3 Fallserien für die Bewertung bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF eingeschränkt herangezogen werden konnten.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts schließen. Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit eines perkutan-implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Jedoch wird im Übermittlungsformular auf 3 laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Methode verwiesen. Von diesen scheint die laufende Studie RELIEVE-HF geeignet, in absehbarer Zeit (und unter Beteiligung mehrerer deutscher Studienzentren) die notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Schadens eines implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI bei eingeschränkter Ejektionsfraktion liefern zu können. Unter der Prämisse, dass die Studie RELIEVE-HF wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird sowie für die angefragte Zielpopulation Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG mit der Bewertung der Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der HI beauftragt. Die Bewertung der Methode soll sich auf die Patientenpopulation der HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) beschränken. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch SGB Fünftes Buch V – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 14.01.2021 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten. Die Sachverständigen erhielten keine Einsicht in hoch vertrauliche Unterlagen.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des anfragenden Krankenhauses sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise auf Unterlagen, die im Ergänzungsverfahren eingereicht wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular einschließlich Anlagen sowie
- Informationen, die dem G-BA von anderen Krankenhäusern / betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren zur Verfügung gestellt wurden.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [2] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie die Angaben aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HI [3]. Im Übermittlungsformular wird als Indikation bzw. Anwendungsgebiet die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HI und erhaltener bzw. reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind (Zweckbestimmung, Abschnitt III.A.1.4c, S.32) beschrieben. Spezifischer heißt es, dass der Shunt für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HI (NYHA Klassen III-IV) mit reduzierter (LVEF < 40 %), mit geringgradig eingeschränkter (LVEF 40 bis 49 %) und erhaltener (LVEF \geq 50 %) linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) eine Therapieoption sei (Abschnitt II.1.1, S.11 und II.2.1a, S.14). Einschränkend wird als Indikation in der Gebrauchsanweisung und im Clinical Evaluation Report NYHA-Klasse III und „ambulatorisches“ Stadium IV angegeben [4,5]. Zu dieser „Klasse IVa (ambulatory)“ findet sich ferner die Definition „mit Ruhebeschwerden aber mit Fähigkeit zur Bewältigung einer minimalen Gehstrecke in 6 min (meist von 60m)“ (Abschnitt III.1.1, S.12).

Laut Übermittlungsformular kommen „[...] Patienten, die die Voraussetzungen für eine Herztransplantation oder den Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems nicht erfüllen oder für fortgeschrittene HI-Therapien nicht infrage kommen, aber dennoch eine schlechte Lebensqualität und vermehrte Hospitalisierungen verzeichnen“ (Abschnitt II.2.3., S.16), für die Behandlung infrage. In Abschnitt II.4.3b, S.25 findet sich die Angabe, dass die Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer symptomatischer HI außerdem einen höheren linken Vorhofdruck im Vergleich zum rechten Vorhofdruck haben müssen, damit der Fluss über den Shunt vom linken Vorhof zum rechten Vorhof erfolgt, was dem Therapieziel des Shunts diene.

Intervention

Im Übermittlungsformular wird die Intervention beschrieben als „Dekompression des linken Vorhofs mittels interatrialen Shunts“ (Abschnitt II.4.1.b, S.21). Dieses in der Vorhofscheidewand platzierte (Abschnitt II.3.2, S.18) Implantat ermögliche eine „bedarfsgerechte, selbstregulierende Senkung des Drucks im linken Vorhof“, wenn der Druckgradient zwischen dem linken und dem rechten Vorhof zunehme (Abschnitt II.2.2, S.16). Es diene dazu, „den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren“ (Abschnitt II.2.1a, S.14), „die Nachlast der Lunge“ zu entlasten und „Dekompressionen bei verschiedenen Herzinsuffizienzklassen des Patienten“ zu verhindern (Abschnitt II.4.2.b, S.24). Gemäß Übermittlungsformular könne die Dekomprimierung des linken Vorhofs mittels interatrialem Shunt automatisch erfolgen (Abschnitt II.2.2, S.16). Während alle interatrialen Shunts grundsätzlich auf das gleiche Wirkprinzip zurückgreifen würden, besitze die hier angefragte Methode unter Verwendung des sanduhrförmigen Produktes „spezifische verbessernde Eigenschaften“ hinsichtlich Strömungsmitteldruck, Migration des Shunts und Embolisation (Abschnitt II.2.2, S.15f und II.4.1.b, S.21). „Die Platzierung dieses Implantates in die Vorhofscheidewand erfolgt über ein kathetergestütztes System mit transvenös-femoralem Zugang [...] und transeptaler Punktion des Foramen Ovale. Es wird [...] unter hauptsächlich fluoroskopischer Kontrolle in Kombination mit transösophagealer Echokardiographie (TEE) oder intrakardialer Echokardiographie (ICE) implantiert.“ (Abschnitt II.3.2, S.18) Laut Übermittlungsformular ist das zu bewertende Medizinprodukt der Klasse III zugeordnet (Abschnitt II.2.1.a, S.14).

In der vorgelegten Gebrauchsanweisung [4] wird als Begleitmedikation nach der Implantation die Verordnung von „Thrombozytenaggregationshemmer[n]/Antikoagulanzen gemäß dem lokalen Pflegestandard“ beschrieben.

Im Übermittlungsformular werden 2 weitere interatriale Shunt-Implantate anderer Hersteller angeführt (Abschnitt III.A.4.1, S.34) und 2 Studien eines weiteren Produktes gelistet (Abschnitt III.A.5.6.2, S.66f), sodass dem Übermittlungsformular insgesamt 3 weitere Handelsnamen von Medizinprodukten zu entnehmen sind.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung werden unter Verweis auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) [6] im Übermittlungsformular „sowohl medikamentöse als auch invasive Therapien“ benannt, wobei Letztere in Betracht kämen, wenn die Patientinnen und Patienten „trotz der leitliniengerechten medikamentösen Therapie weiterhin hochsymptomatisch“ blieben (Abschnitt II.1.3, S.13). Die konservativen Therapieansätze, zu denen im Übermittlungsformular ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika gezählt werden, könnten demnach „bei fortgeschrittenen Stadien der HI und entsprechender Indikation“ durch Verfahren wie die kardiale Resynchronisationstherapie, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren oder katheterbasierte Mitralklappenreparaturverfahren ergänzt werden (Abschnitt II.1.3, S.13). In

Abschnitt II.5, S.26 werden zudem druckmessende Systeme erwähnt, die darauf abzielen, eine notwendige medikamentöse Einstellungsanpassung früh genug zu erkennen.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode werden im Abschnitt II.5 die Verbesserung der Lebensqualität und reduzierte Krankenhausaufenthalte benannt.

Als weitere Endpunkte verschiedener Studien werden genannt: Einstufung in die NYHA-Funktionsklasse und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) sowie „Raten von Morbidität und Mortalität“ (Abschnitt III.A.4, S.34f). Berichtet werden darüber hinaus Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) (Abschnitt III.A.3), zu Raten von unerwünschten Ereignissen (UEs) und von „unerwünschten Auswirkungen auf die Patienten“ (Abschnitt III.A.4, S.35).

Darüber hinaus werden in Abschnitt (III.A5.6.4, S.72, 75 und 98) Ergebnisse zur „erfolgreichen Implantation des Systems“, zur Shunt-Durchgängigkeit und zum pulmonalkapillaren Verschlussdruck (PCWP) aufgeführt.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet sind nachvollziehbar. Darin wird die Anwendung der Methode für Patientinnen und Patienten mit HI mit erhaltener LVEF (HFpEF), mit geringgradig eingeschränkter LVEF (HFmrEF) und reduzierter LVEF (HFrEF) beschrieben.

Die Differenzierung zwischen der in der Gebrauchsanweisung [4] genannten NYHA Klasse IVa („ambulatorisches Stadium IV“) und Klasse IV ist in den aktuellen Leitlinien [6,7] nicht enthalten.

Für die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag ausschließlich die Patientenpopulation mit HFrEF (LVEF < 40%) betrachtet.

Intervention

Den Ausführungen im Übermittlungsformular zur Intervention wird gefolgt.

Die Methode ist gekennzeichnet durch die Dekompression des linken Vorhofs beziehungsweise die Senkung des linksatrialen Drucks mittels eines implantierten interatrialen Shunts, der dazu dienen soll, den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren. Die Platzierung des kardialen Implantats erfolgt mittels eines kathetergestützten Systems.

Die 3 weiteren Medizinprodukte, die im Übermittlungsformular genannt werden, stellen ebenfalls implantierbare interatriale Shunts dar zur Erzeugung eines Links-Rechts-Shunts.

Wenngleich der sanduhrförmige Aufbau des im Übermittlungsformular adressierten Produkts ein zumindest technisches Unterscheidungsmerkmal im Vergleich zu anderen Produkten darstellt, erscheint die Zuordnung aller 4 Produkte zu derselben Methode dennoch plausibel.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Darstellung im Übermittlungsformular hinsichtlich der Vergleichsintervention und bisherigen Versorgung bezieht sich auf die Leitlinie der DGK [6] und beschreibt sowohl die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika, als auch die invasive Therapie mit kardialer Resynchronisationstherapie, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren und TMV. Letztere werden als Ergänzung aufgeführt, wenn die Patientinnen und Patienten trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie hochsymptomatisch blieben. Dieser Darstellung wird weitgehend gefolgt.

Unerwähnt bleiben im Übermittlungsformular Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, die in genannter DGK-Leitlinie sowie in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) „Chronische Herzinsuffizienz“ ebenfalls als Basismedikation empfohlen werden für Patientinnen und „Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind“ [6,7]. Diese werden ebenfalls als Teil der bisherigen medikamentösen Versorgung betrachtet. Der Verzicht auf die Darstellung weiterer Medikamente im Übermittlungsformular, die gemäß Leitlinien bei Intoleranzen gegenüber den genannten Medikamenten zum Einsatz kommen, ist nachvollziehbar.

Weitere invasive Verfahren, die in den Leitlinien angeführt, im Übermittlungsformular aber nicht benannt werden, sind unter anderem die Herztransplantation und linksventrikuläre Unterstützungssysteme. Der Verzicht auf ihre Darstellung ist nachvollziehbar, da es sich laut Angaben im Übermittlungsformular zur Beschreibung des Anwendungsgebiets (Abschnitt II.2.3) um Patientinnen und Patienten handelt, „die die Voraussetzungen für eine Herztransplantation oder den Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems nicht erfüllen oder für fortgeschrittene HI-Therapien nicht infrage kommen“. Damit stellen sie keine Vergleichsinterventionen dar. Auch der Verzicht auf die Nennung der in Leitlinien genannten Revaskularisation ist nachvollziehbar, da die Indikation hierzu gemäß NVL nicht „primär abhängig [ist] vom Vorhandensein oder der Schwere einer HI, sondern auf Basis einer nachgewiesenen Myokardischämie und anhand der klinischen Beschwerdesymptomatik des Patienten gestellt“ wird [7]. Zuletzt finden in der NVL organerhaltende kardiochirurgische Maßnahmen (Ventrikelrekonstruktion, Aneurysmektomie) Erwähnung, welche „sorgfältig ausgewählten Patienten mit HFrEF bei spezifischen Indikationen einschließlich therapierefraktärer Herzinsuffizienz und ventrikulären Arrhythmien angeboten werden“ könnten. Sie stellen somit nicht die Regelversorgung dar, sodass der Verzicht ihrer Darstellung ebenfalls nachvollziehbar ist.

Die Benennung druckmessender Systeme im Übermittlungsformular erfolgt nicht in den Abschnitten II.1.3 und / oder II.4.2, in denen die angemessenen Vergleichsinterventionen

üblicherweise erstmals adressiert werden. Anstelle dessen finden sie erst in Abschnitt II.5 Erwähnung, dort allerdings mit der Beschreibung „Im Vergleich zu druckmessenden Systemen“ (S.26). Es bleibt unklar, ob im Übermittlungsformular druckmessende Systeme als Vergleichsintervention betrachtet werden oder ob sie lediglich als weiteres Element der Versorgung geschildert werden. Bezug nehmend auf die NVL und die Leitlinie der DGK [6,7] werden in dieser Bewertung solche druckmessende Systeme nicht als eigene Behandlungsoption betrachtet, sondern als Hilfsmittel zur Optimierung einer medikamentösen Therapie, die in der Praxis vornehmlich im Rahmen spezieller Versorgungskonzepte erbracht werden.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Den Angaben im Übermittlungsformular nach sind folgende Endpunkte als bewertungsrelevant zu betrachten: Lebensqualität und Krankenhausaufenthalte, körperliche Leistungsfähigkeit (bspw. 6MWT), Mortalität, (schwerwiegende) UEs. Diese patientenrelevanten Endpunkte werden im Rahmen dieser Bewertung betrachtet.

Die zusätzlich genannten Endpunkte „erfolgreiche Implantation des Systems“, Einstufung in die NYHA-Funktionsklasse, Shunt-Durchgängigkeit und PCWP werden nicht berücksichtigt.

Die „erfolgreiche Implantation des Systems“ wird nicht als separater Endpunkt betrachtet, weil entsprechende Vorfälle unter UEs erfasst werden.

Die Änderung der NYHA Klasse wird aufgrund der unstandardisierten Erhebungsmethodik und geringer Interrater-Reliabilität nicht betrachtet [8]. Gerade im Rahmen der im Übermittlungsformular vorgelegten offenen, nicht vergleichenden Studien ist die Chance groß, dass die entsprechenden Ergebnisse durch zahlreiche Faktoren wie Adhärenz, Motivation und subjektive Erwartungen der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Ärztinnen und Ärzte beeinflusst werden.

PCWP und Shunt-Durchgängigkeit stellen keine patientenrelevanten Endpunkte dar. PCWP ist als Surrogat für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit zu interpretieren. Die Shunt-Durchgängigkeit stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, sondern ein technisches Maß für die Funktionalität des Medizinproduktes. Die Auswirkungen mangelnder Funktionalität sind nur dann von Interesse für die Bewertung, sobald sich diese wiederum in patientenrelevanten Endpunkten abbilden, sodass die Erfassung der Funktionalität nicht zielführend ist. Da zu beiden Endpunkten Ergebnisse direkt patientenrelevanter Endpunkte vorliegen, werden die beiden Surrogatendpunkte nicht weiter berücksichtigt.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt III.A.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank Medline und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PubMed in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So wurde die Suche in PubMed auf klinische Studien („clinical trials“) eingeschränkt. Durch dieses Vorgehen können jedoch Studien, wie in den Kriterien für den Einschluss von Studien unter IIIA.5.1 angegeben, nicht umfassend gefunden werden. Beispielsweise wird aus diesem Grund die eingeschlossene Publikation Guimarães 2020 [9] zu einer im Studienpool (Abschnitt III.A.5.5) aufgeführten Studie nicht durch die bibliografische Recherche gefunden.

Zudem ergaben sich im Flussdiagramm Inkonsistenzen bei der Anzahl der geprüften Volltexte. Im Flussdiagramm werden 24 geprüfte Volltexte angegeben, rechnerisch ergeben sich jedoch nur 20 Volltexte.

Einschränkend ist anzumerken, dass nicht die Originalstrategien der Recherchen in PubMed und CENTRAL dokumentiert sind. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Außerdem sind die resultierenden Gesamttreffer der Recherche nicht als Datei beigefügt.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Suchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen bei der Suche in ClinicalTrials.gov. Eine Überprüfung der Suchsyntax aus dem Übermittlungsformular ergab 52 Treffer, im Gegensatz zu den im Übermittlungsformular dokumentierten 26 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den

unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 07.12.2020 (Suche im Übermittlungsformular) bis 14.01.2021 (eigene Suche) keine neuen Treffer ergab.

Zudem sind die Gesamttreffer der Recherchen nicht als Datei beigefügt.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung wurden im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.1 angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt III.A.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (gemäß PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt III.A.5.3 dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Studienselektion ist nicht nachvollziehbar. Somit ist für die vorliegende Bewertung unklar, ob der Studienpool vollständig ist. Denn die ausgewählten relevanten Studien aus den Abschnitten III.A.5.2 und III.A.5.3 stimmen teilweise nicht mit den in der Studienpooltabelle aufgeführten Studien in Abschnitt III.A.5.5 überein. So werden beispielsweise die Publikation Berry 2020 [10] oder der Registereintrag NCT01570517 nicht in der Studienpooltabelle aufgeführt und zum Teil im Dokument nicht weiter betrachtet.

Die in Abschnitt IIIA5.1 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien und die in den Abschnitten III.A.5.2 und III.A.5.3 genannten Kriterien stimmen nicht überein. So wurden bei der bibliografischen Recherche 4 Referenzen mit dem Ausschlussgrund „abstract“ ausgeschlossen. Dieses Kriterium findet sich nicht im Abschnitt III.A.5.1.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche und die Studienselektion sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Recherchen in bibliografischen Datenbanken sind nicht sensitiv genug.
- Es ergibt sich eine Inkonsistenz bei den Trefferzahlen im Flussdiagramm.
- Die Prüfung der Suchsyntax in ClinicalTrials.gov ergibt höhere Trefferzahlen.
- Die vorgenommene Studienselektion ist nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Informationsbeschaffung nicht den Anforderungen, die in der Antragsvorlage beschrieben sind:

- Es wurden nicht die Originalstrategien abgebildet.
- Die Gesamttreffer der Recherchen sind nicht als Datei beigefügt.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt III.A sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool und Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular werden in der Übersicht über den resultierenden Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, 4 Studien mit dazugehörigen Dokumenten aufgeführt (Abschnitt III.A.5.5, Tabelle 2, S.45ff): AFR-PRELIEVE, REDUCE LAP-HF, REDUCE LAP-HF I, V-WAVE Shunt: FIM Safety and Feasibility Study (Amat-Santos/Bergeron 2015 [11], Amat-Santos/Del Trigo 2015 [12], Del Trigo 2016 [13], Guimarães 2020 (CSAP II) [9], Rodés-Cabau 2018 (CSAP/FIM) [14]). Darüber hinaus findet sich in Abschnitt III.A.5.3 (Ergebnis Studienregistersuche S.43) 1 weitere abgeschlossene und publizierte Studie mit dem Namen Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System. Des Weiteren wurden in Abschnitt III.A.5.8 Ergebnisse 1 Studie, der Roll-in-Kohorte der RELIEVE-HF Studie, genannt, sowie 1 Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studien Rodés-Cabau 2018 [14] und CHAMPION [15].

13 weitere Studien werden in der Auflistung der Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, genannt (Abschnitt III.A.5.6.2, Tabelle 4, S.66ff), nicht jedoch in der Studienpool-tabelle. Zusätzlich fanden sich in Abschnitt III.A.5.3 (Ergebnis Studienregistersuche S.43) des Übermittlungsformulars Studienregistereinträge zu 3 weiteren Studien ohne Ergebnisse. (Für die den Studien zugeordneten Dokumente siehe Tabelle 1 im nachfolgenden Abschnitt.)

Dem Übermittlungsformular zufolge handelt es sich bei den Studien mit Ergebnissen um 1 RCT (REDUCE LAP-HF I) und 5 einarmige Studien (AFR-PRELIEVE, Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System, REDUCE LAP-HF, Roll-in-Kohorte der RELIEVE-HF Studie, The V-Wave Shunt [Sammelbezeichnung für weitere 5 einarmige Studien]), sowie 1 Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studien Rodés-Cabau 2018 und CHAMPION.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool und Studiencharakteristika

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt III.A genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen^a		
1 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
REDUCE LAP-HF I (Feldman 2016 ^b [16]; Feldman 2018 [17]; Shah 2018 [18]; Obokata 2019 [19]) NCT02600234 [20]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
9 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV und V)		
AFR-PRELIEVE (Paitazoglou 2019 [21]; Bergmann 2020 ^c [22]; Mahfoud 2019 ^c [23]) NCT03030274 [24]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Fallserie (n = 36, separate Analyse der 16 Personen mit HFrEF vorhanden)
Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System ^d [25,26] NCT01570517 [27]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HF (Hasenfuß 2015 ^b [28]; Hasenfuß 2016 [29]; Hanff 2019 [30]; Wessler 2018 [31]; Kaye 2019 [32]; Obokata 2019 [19]) NCT01913613 [33]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
Roll-in-Kohorte ^e der RELIEVE-HF (CER-Dokument [5]; SAE-Dokument [34]; Stone 2020a [35]; Stone 2020b [36] ^e) NCT03499236 [37]	nein	keine verwertbaren Ergebnisse; Ergebnisse der 1-armigen Roll-in-Kohorte der RCT RELIEVE-HF übermittelt (n = 72), jedoch keine separate Analyse der 44 % Personen mit HFrEF
„The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“ (NCT01965015) – Sammelbezeichnung im Übermittlungsformular für die folgenden 5 Studien:		
Amat-Santos/Bergeron 2015 [11]	nein	keine Berücksichtigung, da Evidenzstufe V: Fallbericht, zudem liegen Fallserien (Studien höherer Aussagekraft) vor
Amat-Santos/Del Trigo 2015 [12]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Fallbericht mit HFpEF-Patient)
Del Trigo 2016 [13]	nein	keine Berücksichtigung, da n = 10 Patientinnen und Patienten Teilmenge des Kollektives in Rodés-Cabau 2018 sind
Guimarães 2020 (CSAP II) ^f [5,9]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Fallserie (n = 10)
Rodés-Cabau 2018 (CSAP/FIM) ^g [5,14]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Fallserie (n = 38, separate Analyse der 30 Personen mit HFrEF vorhanden)

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
1 Gegenüberstellung von Ergebnissen (Evidenzstufe IV)		
Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studien Rodés-Cabau [14] und CHAMPION [15]	nein	keine Berücksichtigung, wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Kollektive (siehe Abschnitt 2.5)
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen^h		
3 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
FROST HF NCT03751748 [38]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HF II Berry 2020 ^b [10] NCT03088033 [39]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
RELIEVE-HF (CER-Dokument [5]; SAE-Dokument [34]; Stone 2020a [35], Stone 2020b [36] ^e) NCT03499236 [37]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (keine LVEF-Einschränkung)
13 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
ACTRN12619000602123 [40]	nein	Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HI und unklarer LVEF („equals 40 % within the past 6 months“) und Vorhofflimmern, Kointervention: Ablation der Pulmonalvenen.
AfTeR Registry NCT04405583 [41]	nein	vermutlich Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (keine Angaben zu LVEF)
Alleviate-HF-1 Study NCT04583527 [42]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF, Shunt mittels Katheter angelegt, aber ohne Implantat zurückzulassen)
ALLEVIATE-HF-2 ACTRN12620001213932 [43]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF, Shunt mittels Katheter angelegt, aber ohne Implantat zurückzulassen)
ALt FLOW US NCT03523416 [44]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (LVEF mindestens 20 %)
ALt FLOW CANADA NCT04000607 [45]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (LVEF mindestens 20 %)
Heart Failure (HF) Interatrial Shunt Study 1 ^d NCT02511912 [46]	nein	abgebrochene Studie (keine LVEF-Einschränkung, 0 Patientinnen und Patienten mit HI eingeschlossen)
PROLONGER NCT04334694 [47]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (LVEF mindestens 15 %)

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehreseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
REDUCE LAP-HF III NCT03191656 [48]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HF IV NCT0463216 [49]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HFREF TRIAL ^d NCT03093961 [50]	nein	Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF
SUSTAIN-HF ChiCTR2000031619 [51]	nein	vermutlich Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (keine Angaben zu LVEF)
The Automated Fluid Shunt (AFS) in Chronic Congestive Heart Failure ^d NCT00907673 [52]	nein	abgeschlossene Studie mit 2 Patientinnen und Patienten mit HI (keine Angaben zu LVEF), Intervention unklar
<p>a. Quelle: Tabelle 2 (Studienpool, Übermittlungsformular S.45ff) b. Quelle: Tabelle 3 (Eckpunkte der Studien mit Ergebnissen, Übermittlungsformular S.52ff) c. Quelle: Informationsergänzungsverfahren d. Quelle: Ergebnis der Suche in Studienregistern (in Abschnitt III.A.5.3, Übermittlungsformular S.43) e. Quelle: Abschnitt III.A.5.8 (S.113ff) f. Quelle: Abschnitt III.A (S.111) g. Quelle: Abschnitt III.A (S.102) h. Quelle: Tabelle 4 (Eckpunkte der Studien ohne Ergebnisse, Übermittlungsformular S.66ff)</p> <p>CER: klinischer Bewertungsbericht interatriales V-Wave-Shunt-System; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HI: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Zahl der Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAE: Serious adverse Events; VerFO: Verfahrensordnung</p>		

Nachfolgend wird erläutert, inwiefern die im Übermittlungsformular eingereichten und in Tabelle 1 dargestellten Studien in der vorliegenden Bewertung verwendbar sind.

Übertragbarkeit von Studienergebnissen zur HFpEF auf Patientinnen und Patienten mit HFrEF

Es gibt keine ausreichend plausible Begründung für die Annahme, dass sich die Ergebnisse von Studien zum Einsatz eines interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF auf Patientinnen und Patienten mit HFrEF übertragen lassen. Die nachfolgend beschriebenen Unterschiede durch pathophysiologische Ursachen sind zu groß, um Studienergebnisse von HFpEF Patientinnen und Patienten in dieser Bewertung zu betrachten.

Bei der HFrEF sind primär die Kontraktionsfähigkeit (Systole) und damit das Schlagvolumen des Herzens aufgrund eines initialen Myokardschadens (z. B. durch ausgeprägte KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis) reduziert [7]. Im Gegensatz dazu wird die Pathophysiologie der HFpEF als sehr heterogen und noch nicht umfassend erklärt bewertet. Als Ursachen der

myokardialen Schäden (Hypertrophie und fibrotische Veränderungen der Ventrikelwand) vermutet man hier mikrovaskuläre Störungen infolge chronischer Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder COPD [7]. Dies äußert sich vor allem in einer Störung der diastolischen Funktion, also einer verminderten diastolischen Relaxation der linken Herzkammer (muskuläre Relaxation) und einer erhöhten diastolischen Steifigkeit des linken Ventrikels (vermehrtes Bindegewebe) [53]. Diese Differenzen zwischen den beiden HI-Formen dokumentieren sich auch durch die unterschiedlichen Empfehlungen medikamentöser und nicht medikamentöser Therapien gemäß Leitlinien [6,7].

Daher wird zusammenfassend keine der Studien betrachtet, welche ausschließlich das Patientenkollektiv mit HFpEF (LVEF \geq 40 %) untersucht haben, da sich deren Ergebnisse nicht auf die Population mit HFfrEF (LVEF < 40 %) übertragen lassen. Dies betrifft die folgenden Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen: (REDUCE LAP-HF I [16-19], Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System [25,26], REDUCE LAP-HF [19,28-32]).

Studie „The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“

Die Zuordnung von 5 Publikationen zur Studie „The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“ im Übermittlungsformular (vgl. Tabelle 1) ist nicht nachvollziehbar, weil u. a. in den Ergebnispublikationen dieser Studienname nicht erwähnt wird und auch kein eindeutig zuzuordnender Studienregistereintrag existiert. Daher werden diese Publikationen im Bericht als einzelne Studien betrachtet und die Studienbezeichnung „The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“ nicht weiter verwendet.

In der Bewertung berücksichtigte Studien

Insgesamt liegen nur 3 Studien vor, welche in ausreichendem Maß (mindestens 80 %) das relevante Patientenkollektiv mit HFfrEF umfassen oder Ergebnisse des HFfrEF Patientenkollektivs separat berichten. Für die Bewertung des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HFfrEF kommen somit insgesamt nur die 3 Fallserien AFR-PRELIEVE [21], Guimarães 2020 [9] und Rodés-Cabau 2018 [14] infrage. In AFR-PRELIEVE wurde ein AFR Shunt eingesetzt und in den Studien Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 V-Wave Shunts. Laut Guimarães 2020 wurde ein V-Wave Shunt der 2. Generation und damit eine Weiterentwicklung untersucht, während in Rodés-Cabau 2018 ein V-Wave Shunt der 1. Generation die Prüfintervention darstellte, der gegenüber der 2. Generation noch eine Klappe enthielt.

Bei den eingereichten Studien, zu denen verwertbare Ergebnisse zu HFfrEF Patienten vorliegen, handelt es sich ausschließlich um Fallserien. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [2,54]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf

Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Gegenüberstellung von Daten der Studien Rodés-Cabau 2018 und CHAMPION

Zusätzlich wurde im Übermittlungsformular (Abschnitt III.A.5.8) eine Gegenüberstellung von Daten der Studie Rodés-Cabau 2018 [14] mit Daten aus der CHAMPION-Studie [15] dargelegt. Diese Analyse wird aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit der beiden Kollektive als nicht verwendbar bewertet. Der Sachverhalt wird entsprechend der Platzierung der Gegenüberstellung im Übermittlungsformular im vorliegenden Bericht unter Abschnitt 2.5 genauer erörtert.

Studien zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Die laufende Studie RELIEVE-HF (NCT03499236) ist eine multizentrische 4-fach verblindete („Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)“ RCT zum Vergleich einer Behandlung mit interatrialem Shunt mit einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HI und NYHA Klassen II, III bis IV (ambulatorisch), unabhängig von der Höhe der LVEF [36]. Zur Studienpopulation gehören HI Patientinnen und Patienten mit HFrEF und HFpEF. Daher lassen sich möglicherweise Aussagen zu Nutzen und Schaden für HFrEF Patienten für die Methode ableiten. Im Rahmen der Studie sollen 2 primäre Endpunkte erfasst werden: 1. schwerwiegende, unerwünschte, behandlungsbezogene kardiovaskuläre und neurologische Ereignisse nach 30 Tagen („device-related Major Adverse Cardiovascular or Neurological Events“), und 2. ein kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus: Gesamtmortalität, Herztransplantation oder Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems, HI-bedingte Hospitalisierungen und Veränderung der körperlichen Belastbarkeit (6MWT) [36]. Darüber hinaus ist geplant, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]) zu erfassen. Gemäß dem Studienregistereintrag ist das Studienende für Mai 2025 und der Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte für Oktober 2021 geplant [36]. Alle weiteren genannten laufenden Studien ([10,17,38,40-49,51,52]) untersuchen entweder nicht die relevante Patientenpopulation mit HFrEF oder stellen nicht vergleichende Studien niedriger Evidenzstufe dar.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

In Tabelle 5 (Abschnitt III.A5.6.4, S.72ff) wurden die Ergebnisse zu folgenden dichotomen Endpunkten (Studie [ggf. Name der Publikation]) berichtet:

- Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine „Erfolgreiche Implantation des Systems“ hatten (Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat-Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], Rodés-Cabau 2018))

- Anteil der Patientinnen und Patienten, mit „Shunt Durchgängigkeit“ (Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], Rodés-Cabau 2018)
- Anteil der Patientinnen und Patienten, mit SUEs (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Guimarães 2020, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Feldman 2018, Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- „Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz“, z. T. als kontinuierlicher Endpunkt ausgewertet (Guimarães 2020, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- „Sterblichkeit – All-Cause Mortality“ (REDUCE LAP-HF [Kaye 2019], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018])

In Tabelle 6 (Abschnitt III.A5.6.4, S.85ff) werden die Ergebnisse zu folgenden kontinuierlichen Endpunkten (Studie [ggf. Name der Publikation]) berichtet:

- „Änderung der NYHA-Klasse“ nach 3, 6 beziehungsweise 12 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- Lebensqualität nach 3, 6 beziehungsweise 12 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- 6MWT nach 3, 6 beziehungsweise 12 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- PCWP nach 1, 3 beziehungsweise 6 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016, Wessler 2018], REDUCE LAP-HF I [Feldman 2018])

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Für die Bewertung lagen die 3 Fallserien AFR-PRELIEVE (Paitazoglou 2019), Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 vor.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen (vgl. Abschnitt 2.5). Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts schließen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

Im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.7 wurden keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung dargestellt. Allerdings fanden sich umfangreiche weitere Angaben zu Ergebnissen mehrerer Studien in Abschnitt III.A.5.8 des Übermittlungsformulars, auf die an dieser Stelle eingegangen wird.

Im Übermittlungsformular wurde eine Gegenüberstellung von Daten der Fallserie Rodés-Cabau 2018 (in diesem Abschnitt des Übermittlungsformulars bezeichnet als „CSAP/FIM-Studie“) mit Daten aus der RCT CHAMPION [15] präsentiert. In der Fallserie Rodés-Cabau 2018 bildete die Prüfintervention ein interatrialer Shunt. Dabei handelt es sich um einen V-Wave Shunt der 1. Generation, der in der Zwischenzeit von einer Weiterentwicklung ohne Klappe abgelöst wurde (siehe Abschnitt 2.3.2). In der RCT CHAMPION wurde ein druckmessendes System untersucht, dessen Ergebnisse in der Interventionsgruppe über Remote-Monitoring an den behandelnden Arzt kommuniziert und auf diese Weise zur medikamentösen Therapiesteuerung herangezogen wurden. In der Kontrollgruppe wurden die Ergebnisse des druckmessenden Systems nicht an den behandelnden Arzt weitergeleitet, sodass sie keinen Einfluss auf die Therapiesteuerung hatten. Die Gegenüberstellung von Ergebnissen dieser beiden Studien war nicht sinnvoll verwertbar, da relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika und dem Beobachtungszeitraum der Kollektive vorlagen. Unter anderem gab es relevante Unterschiede hinsichtlich zentraler prognostischer Faktoren wie der Krankengeschichte (z. B. ischämische Kardiomyopathie, Myokardinfarkte, Diabetes, chronische Nierenerkrankung) der Patientinnen und Patienten. In der Mehrzahl der negativen prognostischen Faktoren wie Vor- beziehungsweise Begleiterkrankungen wies das Kollektiv der Studie Rodés-Cabau 2018 einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten auf als das Kollektiv der Studie CHAMPION. Auf Basis dieser Werte wäre anzunehmen, dass das Kollektiv der Studie Rodés-Cabau 2018 insgesamt morbider sei. So wird im Übermittlungsformular auf Seite 102 festgestellt, dass die Patientinnen und Patienten der Studie Rodés-Cabau 2018 „allgemein Merkmale auf[wiesen], die mit schlechteren Ergebnissen assoziiert waren.“ Dies deckt sich aber nicht mit den statistisch signifikant unterschiedlichen Raten an nicht HI-bedingten Hospitalisierungen, die im Kollektiv der Studie Rodés-Cabau 2018 entgegen den Erwartungen in geringerem Umfang auftreten, als in dem Kontroll-Arm der CHAMPION-Studie. Gewertet als Kontroll-Endpunkt zur Anzeige von potenziellem Confounding verdeutlichen die Raten an nicht HI-bedingten Hospitalisierungen, dass der Vergleich dieser Kollektive aufgrund mangelnder Strukturgleichheit keine verlässlichen Ergebnisse liefern kann (Abschnitt III.A.5.8, S.110). Darüber hinaus stammen die Daten aus unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen. So werden die Ergebnisse der Studie Rodés-Cabau 2018 nach durchschnittlich 26 Monaten mit Ergebnissen der CHAMPION-Studie nach durchschnittlich 18 Monaten verglichen. Würden die im Übermittlungsformular präsentierten Ergebnisse zu Todesfällen, Krankenhausaufenthalten und ihrer Kombination (Abschnitt III.A.5.8, S.110) dennoch einer Betrachtung unterzogen werden, ließ sich daraus kein Vorteil für die interatrialen Shunts ableiten. Die Unterschiede in den Ergebnissen bewegen sich in einer Größenordnung, dass sie allein durch eine Verzerrung durch die oben genannten Faktoren bedingt sein können.

Im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.8 wird diese Gegenüberstellung um weitere Daten der Roll-in-Kohorte der RELIEVE-HF Studie für einen weiteren Vergleich ergänzt. Wie in Abschnitt 2.3.2 aufgeführt, sind die Daten der Roll-in-Kohorte nicht getrennt für Patientinnen und Patienten mit HF_rEF dargestellt und können daher für keinen weiteren Vergleich von Ergebnissen herangezogen werden.

Darüber hinaus wird im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.8 nochmals auf die Studie Guimarães 2020 [9] verwiesen, die in diesem Abschnitt des Übermittlungsformulars als „V-WAVE CSAPII-Studie“ bezeichnet wird. Auf die Ergebnisse der Studie Guimarães 2020 wird in Abschnitt 2.4.2 eingegangen.

Zusätzlich werden in Abschnitt III.A.5.8 nochmals die Ergebnisse der REDUCE LAP-HF Studie [19,29-31,55] und der REDUCE LAP-HF I Studie [16-19] aufgeführt. Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, sind in diesen Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HF_pEF eingeschlossen worden, sodass sie für diese Bewertung nicht herangezogen werden.

Auch werden in Abschnitt III.A.5.8 erneut die Ergebnisse der Fallserie AFR-PRELIEVE [21] aufgeführt, auf die in Abschnitt 2.4.2 bereits eingegangen worden ist.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Am Ende des Abschnitts III.A.5.8 des Übermittlungsformulars werden unter „Schlussfolgerungen“ die davor im gleichen Abschnitt dargestellten Ergebnisse zu mehreren Studien (siehe vorangegangenen Abschnitt 2.5) zusammengefasst.

Im Detail wird auf S.128 angegeben, dass bei „mehr als 250 implantierten Patienten, die hier vorgestellt wurden, [...] die MACNE-Rate (Major adverse cardiovascular or neurologic Event) sehr niedrig“ gewesen sei. Die Sicherheit dieser Ergebnisse würde durch die „auffallende Übereinstimmung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten in den verschiedenen Studien untermauert, in denen unterschiedliche Systeme bei einer Reihe von Herzinsuffizienz-Patienten eingesetzt wurden, die als HF_pEF, HF_{mr}EF und HF_rEF definiert wurden, entsprechend den unterschiedlichen Einschlusskriterien, die in den verschiedenen Studien verwendet wurden“. Beobachtete „Verbesserungen der Lebensqualität, der Einstufung in die NYHA-Funktionsklasse, der körperlichen Leistungsfähigkeit [...] sowie niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten in allen Studien“ würden darauf hindeuten, dass die Wahrscheinlichkeit sehr gering sei, dass die Ergebnisse ein Zufallsprodukt darstellen würden.

Darüber hinaus wird angegeben, dass das „günstige Sicherheitsprofil in Verbindung mit den Verbesserungen bei den patientenzentrierten und klinischen Ergebnissen [...] für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis [spräche], das die Erwägung von interatrialen Shuntvorrichtungen für die Behandlung von [Patientinnen und] Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz unter leitliniengerechter medizinischer Therapie weiter“ unterstützen würde.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode wurden insgesamt 10 Studien mit Ergebnissen und 1 Gegenüberstellung von 2 Studien eingereicht (siehe Tabelle 1). Dabei wurden nur die Ergebnisse von 3 Fallserien eingeschränkt herangezogen, um die Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HFrEF zu bewerten. Weitere 7 Studien konnten keine relevanten Erkenntnisse liefern, da sie u. a. eine andere Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit HFpEF/HFmrEF) untersuchten (siehe Details in Abschnitt 2.3.2). Weitere 16 eingereichte Studien enthielten keine Ergebnisse, sodass auch diesen keine Erkenntnisse zu entnehmen waren.

Bei den 3 eingeschränkt herangezogenen Studien AFR-PRELIEVE, Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 handelte es sich jeweils um Fallserien. Wie in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [2,54]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Die Gegenüberstellung von Daten der Studien Rodés-Cabau 2018 und CHAMPION wurde wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Studienkollektive nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5). Da somit kein verwertbarer Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wurde, sind diese Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens nicht verwendbar.

Insgesamt ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts aus den übermittelten Daten ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der Methode schließen. Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

Einer laufenden Studie (RELIEVE-HF; NCT03499236), in der Patientinnen und Patienten mit HI unabhängig der Ejektionsfraktion eingeschlossen werden, könnten zukünftig möglicherweise Aussagen über Nutzen und Schaden für die Zielpopulation dieser §-137h-Bewertung (Patientinnen und Patienten mit HFrEF) zu entnehmen sein. Diese Studie wird in Kapitel 4 kommentiert.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt bei Patientinnen und Patienten mit HI.

Die Bewertung der Methode sollte sich auf die Patientenpopulation der HI mit HFrEF beschränken. Insgesamt lagen 10 Studien mit Ergebnissen und 1 Gegenüberstellung von 2 Studien vor, von denen 3 Fallserien für die Bewertung bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF eingeschränkt herangezogen werden konnten.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts schließen. Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit eines perkutan-implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Hinsichtlich möglicher Eckpunkte einer Erprobungsstudie werden in dem vorgesehenen Abschnitt IV des Übermittlungsformulars keine Angaben gemacht. Jedoch wird in weiteren Abschnitten (u. a. II.3.1, II.4.3a, II.4.3b) auf ein laufendes Beratungsverfahren des G-BA und auf in dessen Rahmen identifizierte laufende RCTs zur Methode verwiesen. Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular sind die 4 genannten Studien – in Abhängigkeit der Prüfung durch den G-BA – „geeignet [...], den Nutzen der Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu bewerten“ (Abschnitt II.3.1, S.17f).

Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden §-137h-Bewertung überprüft, ob die angeführten laufenden Studien für die Methode des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI und HFrEF geeignet sind, Aussagen zum Nutzen der Methode zu ermöglichen. Hierzu ist mit Blick auf die 4 Studien Folgendes zu konstatieren:

- Die Studien REDUCE LAP-HF Randomized Trial I (NCT02600234) [20], REDUCE LAP-HF Randomized Trial II (NCT03088033) [39] und FROST-HF (NCT03751748) [38] untersuchen Patientinnen und Patienten mit HI und HFpEF bzw. HFmrEF. Die Studienpopulationen entsprechen daher nicht der Zielpopulation dieser Bewertung und können keine Erkenntnisse für die Bewertung der Methode liefern.
- Die Studie RELIEVE-HF (NCT03499236) [37] umfasst hingegen Patientinnen und Patienten mit HI, unabhängig von der Höhe der LVEF. Somit entspricht die Studienpopulation zumindest anteilig der für die gegenständliche §-137h-Bewertung definierten Zielpopulation und es lassen sich hieraus möglicherweise relevante Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung ableiten.

Die Eckpunkte der Studie RELIEVE-HF sind daher den Angaben im Übermittlungsformular, dem Studienregistereintrag [37], dem klinischen Auswertungsbericht [5], dem Sicherheitsbericht [34], einem Konferenz-Abstract [35] sowie dazugehörigen Vortragsfolien [36] entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Das Studienprotokoll befindet sich gemäß Angaben im Übermittlungsformular in der Prüfung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Abschnitt II.4.3b, S.25), wurde aber nicht im Rahmen der Informationsübermittlung eingereicht.

Studientyp

Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag und klinischem Auswertungsbericht ist die Studie RELIEVE-HF als prospektive, multizentrische RCT mit Verblindung von Patientinnen bzw. Patienten und den Endpunkterhebenden konzipiert [5,37].

Zielpopulation

Ausweislich der Angaben im klinischen Auswertungsbericht und Studienregistereintrag sollen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit dokumentierter HI (NYHA-Klasse III, ambulante [„ambulatory“] Klasse IV sowie NYHA Klasse II bei Erfüllung zusätzlicher Voraussetzungen) für mindestens 6 Monate ab Erstuntersuchung unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion eingeschlossen werden [5,37]. Die Patientinnen und Patienten sollen sich in einer leitlinienentsprechenden medikamentösen Behandlung befinden. Auch ist gefordert, dass sie innerhalb des letzten Jahres min. 1 Krankenhauseinweisung wegen HI erfahren haben oder einen erhöhten BNP-Spiegel (Brain Natriuretic Peptide) von mindestens 300 pg/ml bzw. einen N-terminalen pro-BNP-Spiegel (NT-proBNP) von mindestens 1500 pg/ml aufweisen (jeweils korrigiert für den Body-Mass-Index) [5]. Gemäß den Angaben des Übermittlungsformulars müssen Personen mit NYHA II beide Voraussetzungen (Krankenhauseinweisung sowie erhöhtes BNP / NT-proBNP) erfüllen (Abschnitt II.4.3). Patientinnen und Patienten sollen zudem im Rahmen des 6MWT eine Distanz von ≥ 100 Metern und ≤ 450 Metern zurücklegen. [5]. Als Ausschlusskriterien werden unter anderem Personen mit mittelschweren bis schweren Aorten- oder Mitralstenosen, einem intrakardialen Thrombus sowie einem systolischen Ruheblutdruck < 90 oder > 160 mmHg genannt [5].

Intervention und Vergleichsintervention

Im Studienregistereintrag ist als Intervention die Methode des interatrialen Shunts genannt (V-Wave) [37]. Verwendet wird die aktuelle, weiterentwickelte Version des Medizinproduktes ohne Klappe [5]. Die Intervention umfasst gemäß den Angaben im Studienregistereintrag eine Rechtsherzkatheterisierung und invasive Echokardiografie sowie das folgende Einsetzen des interatrialen Shunts über einen Herzkatheter durch die Fossa ovalis in das Septum [37]. Dem Studienregistereintrag zufolge erhalten Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Scheinbehandlung, bestehend aus Rechtsherzkatheterisierung und invasiver Echokardiografie, jedoch erfolgt keine Implantation des interatrialen Shunts [37]. Patienten beider Studienarme erhalten ausweislich des klinischen Auswertungsberichts auch nach Randomisierung weiterhin eine leitlinienentsprechende medikamentöse Behandlung [5].

Studienziel und Endpunkte

Das Ziel der Studie ist gemäß Angaben im Studienregistereintrag und klinischen Auswertungsbericht die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI der Klasse-NYHA II, III und „ambulante Klasse IV“ [37], unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion, im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. Aus den weiteren Angaben des Studienregistereintrags ist die Hypothese zu entnehmen, dass der Einsatz des interatrialen Shunts zu einer Verbesserung klinischer Endpunkte führt [37].

Im Rahmen der Studie sollen gemäß Studienregistereintrag und klinischem Auswertungsbericht 2 primäre Endpunkte erfasst werden [5,37]:

- 1) Primärer Sicherheitsendpunkt, erfasst schwerwiegende, unerwünschte, kardiovaskuläre und neurologische Ereignisse nach 30 Tagen (MACNE). Hierzu zählen u. a. Ereignisse wie Gesamtmortalität, Schlaganfall oder Herzinfarkt.
- 2) Primärer Wirksamkeitsendpunkt, erfasst als kombinierter Endpunkt die folgenden Einzelkomponenten: Gesamtmortalität, Herztransplantation oder Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems, HI-bedingte Hospitalisierungen und Veränderung der körperlichen Belastbarkeit (6MWT).

Der Vergleich der Studiengruppen zum Wirksamkeitsendpunkt erfolgt über die Finkelstein-Schoenfeld-Methode. Als sekundäre Endpunkte sind die Erfassung der körperlichen Belastbarkeit (6MWT) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ) genannt.

Follow-up-Untersuchungen erfolgen dem klinischen Auswertungsbericht zufolge u. a. in den Monaten 1, 3, 6, 12, 18 und 24 [5]. Zudem erfolgt ein jährliches Follow-up der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bis 5 Jahre nach Studienende.

Fallzahl- und Studienplanung

Gemäß Studienregistereintrag sollen 400 Patientinnen und Patienten in die randomisierte Kohorte der RELIEVE-HF Studie eingeschlossen werden [37]. Es finden sich aber im Studienregistereintrag wie auch in den weiteren Unterlagen zur Studie keine Angaben zur Herleitung dieser Fallzahl. In dem klinischen Auswertungsbericht findet sich die zusätzlichen Angaben einer geplanten Interimsanalyse, nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient den 1-Jahres-Beobachtungszeitpunkt erreicht hat sowie der Möglichkeit, die Fallzahl (in Abhängigkeit der Ergebnisse der Interimsanalyse) auf 600 Patientinnen und Patienten zu erhöhen [5].

Der Rekrutierung der randomisierten Kohorte vorausgehend erfolgt an den Studienzentren der Einschluss von 100 Personen für eine gesonderte Roll-in-Kohorte, um sich mit der Methode und dem Implantationsverfahren vertraut zu machen [5].

Gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll und klinischen Auswertungsbericht ist eine internationale Probandenrekrutierung in über 100 Studienzentren in den USA, Kanada, Israel, Neuseeland und Europa vorgesehen (davon 9 in Deutschland) [5,37]. Im Studienregistereintrag ist Oktober 2021 als Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte sowie Mai 2025 als Studienabschluss angegeben [37]. Angaben zu den Gesamtkosten werden in den eingereichten Unterlagen nicht gemacht. Ausweislich den Angaben im Studienregistereintrag und klinischen Auswertungsbericht erhalten Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit, am Ende der 24-monatigen Nachbeobachtung oder 12 Monate nach Behandlung der zuletzt randomisierten Person, in den Interventionsarm zu wechseln und mit dem interatrialen Shunt behandelt zu werden [5,37].

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die Studie RELIEVE-HF in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine Verblindung des operierenden Fachpersonals ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich, eine Verblindung der Patientinnen und Patienten, der weiterbehandelnden Personen und der Endpunkterhebenden ist jedoch möglich und anzustreben, um eine Beeinflussung der Endpunkte zu vermeiden.

Zielpopulation

Zur Studienpopulation der Studie RELIEVE-HF ist zuvorderst anzumerken, dass diese hinsichtlich zweier Einschlusskriterien über die Definition der für diese Bewertung maßgeblichen Zielpopulation hinausgeht:

Erstens umfasst die Studienpopulation auch Personen mit HFmrEF und HFpEF, zweitens werden auch bestimmte Personen der NYHA-Klasse II als Teil der Studienpopulation definiert. Die für die vorliegende Bewertung maßgebliche Zielpopulation findet sich somit in der Studienpopulation von RELIEVE-HF wieder. Die Verwendung geeigneter Analysemethoden für Subgruppen vorausgesetzt wird ist es daher wahrscheinlich, dass sich aus der Studie RELIEVE-HF die notwendigen Erkenntnisse für zur Bewertung des Nutzens und Schadens des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF ableiten lassen.

Darüber hinaus ist das im Übermittlungsformular und in den eingereichten Unterlagen zur RELIEVE-HF Studie genannte Einschlusskriterium der ambulanten Klasse IV zu kommentieren: Personen dieser Klasse werden im Übermittlungsformular „mit Ruhebeschwerden aber mit Fähigkeit zur Bewältigung einer minimalen Gehstrecke in 6 min (meist von 60m)“ beschrieben (Abschnitt II.1.1, S.12). Es handelt sich somit um eine Personengruppe mit demselben Krankheitsbild wie Personen der Klasse IV, allerdings mit einer leicht höheren Leistungsfähigkeit. Aufgrund des vorherrschenden Leitsymptoms Ruhebeschwerden erscheint es jedoch plausibel, dass Erkenntnisse zu Patientinnen und Patienten der ambulanten Klasse IV auf die Gesamtheit der Personen der Klasse IV übertragbar sind.

Intervention und Vergleichsintervention

Den Angaben im Studienregistereintrag und den weiteren eingereichten Unterlagen zur Studie RELIEVE-HF kann mit Blick auf die Intervention und Vergleichsintervention gefolgt werden.

Die gewählte Prüfintervention, bestehend aus einer Rechtsherzkatheterisierung, invasiven Echokardiografie sowie der Implantation des interatrialen Shunts zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung ist nachvollziehbar und sinnvoll. Ebenfalls gefolgt werden kann den Angaben, im Kontrollarm der Studie nach einer

Rechtsherzkatheterisierung und Echokardiografie die medikamentöse Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung fortzuführen.

Studienziel und Endpunkte

Dem im Studienregistereintrag und den weiteren eingereichten Unterlagen genannten Studienziel der Erfassung des Nutzens bzw. Schadens des interatrialen Shunts im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit HI kann gefolgt werden.

Zu den beiden primären Endpunkten ist Folgendes zu bemerken: MACNE als Endpunkt der primären Sicherheitsendpunkt ist ein prinzipiell patientenrelevanter Endpunkt, sofern Einzelkomponenten des gleichen Schweregrads berücksichtigt werden. Für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts erscheint aber die Erfassung 30 Tage nach der Intervention als zu kurz, an dieser Stelle wäre eine Nachbeobachtung von 6 bis 12 Monaten notwendig.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beinhaltet Einzelkomponenten nicht vergleichbarer Schweregrade und aus verschiedenen Endpunktkategorien (wie Mortalität und körperlicher Belastbarkeit), sowie auch Einzelkomponenten mit unterschiedlichen Messniveaus (binäre und stetige Daten, möglicherweise auch Ereigniszeiten). Somit bestehen auch mit Blick auf die angeführte Vergleichsmethode gemäß Finkelstein-Schoenfeld Unklarheiten, ob dieser kombinierte Endpunkt geeignet ist, eine Bewertung des Nutzens der Methode zu ermöglichen.

Hingegen sind die genannten sekundären Endpunkte und die Instrumente zu deren Erfassung sinnvoll. Des Weiteren kann dem Studienregistereintrag wie auch den weiteren Unterlagen die Angabe entnommen werden, dass neben den Ergebnissen der primären kombinierten Endpunkte zumindest anteilig auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten berichtet werden sollen (bspw. zur körperlichen Belastbarkeit). Ein Vorteil der Methode des interatrialen Shunts kann sich aus Ergebnissen der einzelnen Endpunkte bspw. zu Gesamtmortalität, Hospitalisierung, körperliche Belastbarkeit oder gesundheitsbezogener Lebensqualität ergeben. Somit kann unter der Prämisse von Auswertungen zu Einzelkomponenten der primären Endpunkte bzw. zu sekundären Endpunkten angenommen werden, dass die Studie RELIEVE-HF für die Bewertung des patientenrelevanten Vorteils der Methode geeignet ist.

Fallzahl- und Studienplanung

Maßgeblich für den Nutznachweis der Methode auf Basis der Studie RELIEVE-HF ist die Frage, ob und inwieweit die Fallzahl der Studie geeignet ist, einen patientenrelevanten Effekt der Methode gegenüber einer Scheinbehandlung zu entdecken.

Aufgrund fehlender Angaben in den eingereichten Unterlagen zu einer Fallzahlplanung wie auch aufgrund des Umstands, dass die relevante Zielpopulation eine Subgruppe der Studienpopulation der RELIEVE-HF Studie ist, erfolgt an dieser Stelle eine Überprüfung, ob die zu erwartende Größe der Subgruppe es ermöglicht, einen klinisch bedeutsamen Effekt bei einem patientenrelevanten Endpunkt (hier beispielhaft gesundheitsbezogene Lebensqualität) festzustellen.

- Die zu erwartende Größe der Zielpopulation in der Studie RELIEVE-HF lässt sich folgendermaßen abschätzen: Aus den Angaben des Studienregistereintrags und des klinischen Auswertungsberichts ist zu erkennen, dass 400 bis 600 Personen mit HI unabhängig der Ejektionsfraktion eingeschlossen werden sollen, eine Stratifizierung der Patientinnen und Patienten nach Ejektionsfraktion erfolgt augenscheinlich nicht [5,37]. Die Prävalenz von Personen mit HFrEF im Verhältnis zur Gesamtprävalenz der HI beträgt ca. 30 % [56], allerdings sind Patientinnen und Patienten mit HFrEF aufgrund ihrer Symptomatik im klinischen Kontext leichter zu diagnostizieren und häufiger in Behandlung. Entsprechend wurden gemäß Angaben einer Konferenzpräsentation zur Studie RELIEVE-HF in der Roll-in-Kohorte ca. 44 % Patienten mit HFrEF eingeschlossen [36]. Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass auch in der randomisierten Kohorte von 400 bis 600 Personen ein ähnlicher Prozentsatz an Patientinnen und Patienten mit HFrEF rekrutiert wird. Daraus resultiert eine Fallzahl von ca. 170 bis 260 Personen mit HI und HFrEF.
- Auf Basis dieser Fallzahl lässt sich für die Effektschätzung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (operationalisiert über den Overall Summary Score des KCCQ) Folgendes veranschlagen: Für den Kontrollarm lässt sich der Patientenanteil mit deutlicher Lebensqualitätsverbesserung mit etwa 10 % bis 15 % abschätzen [57]. Wenn im Interventionsarm diese Responder-Rate bei mindestens etwa 25 % bis 30 % liegt, dann würde die aus RELIEVE-HF erwartbare verfügbare Fallzahl von 170 bis 260 ausreichen, um diesen Unterschied gemäß den gängigen statistischen Vorgaben ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2$) als signifikant herauszuarbeiten.

Die Größenordnung der geschätzten Fallzahl ist geeignet, um einen Effekt der Methode beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nachweisen zu können, der als klinisch relevant eingeordnet werden kann. Dass für die Endpunkte mindestens Daten bis 12 Monaten erfasst werden sollen, ist sinnvoll; auch der weiteren Nachbeobachtung im Interventionsarm von 60 Monaten kann prinzipiell gefolgt werden. Jedoch wäre es für eine Bewertung sinnvoller gewesen, die Patientinnen und Patienten beider Studienarme über diesen Zeitraum nachzubeobachten. Ein randomisierter Vergleich der Studiengruppen wird nach dem Behandlungswechsel jedoch voraussichtlich nicht mehr gegeben sein.

Zusammenfassung

Insgesamt scheint die laufende Studie RELIEVE-HF geeignet, in absehbarer Zeit (und unter Beteiligung der 9 deutschen Studienzentren) die notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Schadens eines perkutan-implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF liefern zu können. Unter der Prämisse, dass die Studie RELIEVE-HF wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird sowie für die angefragte Zielpopulation Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der grundsätzlich für einen Nutznachweis geeigneten Studie RELIEVE-HF sind insgesamt als gut einzuschätzen. Aus Angaben der Diagnosis Related Groups-Statistik lässt sich abschätzen, dass allein in Deutschland jährlich ca. 250 000 Patientinnen und Patienten mit Linksherzinsuffizienz und NYHA-Klasse II oder höher behandelt werden [58]. Aus dieser Grundgesamtheit sollte grundsätzlich eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild für die Methode des interatrialen Shunts zu rekrutieren sein.

Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die zu rekrutierenden Patientinnen und Patienten mit der Zielerkrankung häufig bereits älter sind und mehrere Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder Herzklappenerkrankungen aufweisen, die eine Teilnahme an RELIEVE-HF verhindern [59]. Potenziellen Rekrutierungsschwierigkeiten scheint mit der geplanten großen Anzahl von über 100 Studienzentren in den USA, Kanada, Neuseeland, Israel und Europa begegnet zu werden.

Eine Erprobungsstudie allein im deutschen Versorgungskontext, die einen Nutznachweis der angefragten Methode erbringen kann, ist im Grundsatz möglich. Dies erscheint aber insbesondere vor dem Hintergrund, dass Ergebnisse einer solchen Erprobungsstudie erst nach frühestens ca. 5 Jahren erwartet werden könnte, wenig sinnvoll (im Vergleich zu dem angegebenen Oktober 2021 als Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte der Studie RELIEVE-HF [37]).

Des Weiteren wären etwa folgende Kosten zu bedenken: Für eine Erprobungsstudie in Anlehnung an die Studie RELIEVE-HF (hier: 260 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand ließe sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin und Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen ließen sich geschätzte Studienkosten von ca. 1,4 Millionen € berechnen.

Primär aufgrund des deutlich höheren Zeitaufwands einer Erprobungsstudie in Deutschland erscheint es insgesamt sinnvoller, stattdessen die Ergebnisse der Studie RELIEVE-HF abzuwarten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
3. DEKRA. EC CERTIFICATE; Number: 3901430CE01 [unveröffentlicht]. 2018.
4. V-Wave. Gebrauchsanweisung für den V-Wave interatrialen Shunt [unveröffentlicht].
5. V-Wave. CL7023: Klinischer Auswertungsbericht; Interatriales V-Wellen-Shunt-System [unveröffentlicht]. 2019.
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz [online]. 2016 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2016_pocket_leitlinien_herzinsuffizienz.pdf.
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Chronische Herzinsuffizienz [online]. 2019 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/chronische-herzinsuffizienz/#>.
8. Raphael C, Briscoe C, Davies J et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93(4): 476-482. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>.
9. Guimarães L, Bergeron S, Bernier M et al. Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention* 2020; 15(16): 1426-1428. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00291>.
10. Berry N, Mauri L, Feldman T et al. Transcatheter InterAtrial Shunt Device for the treatment of heart failure: Rationale and design of the pivotal randomized trial to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure II (REDUCE LAP-HF II). *Am Heart J* 2020; 226: 222-231. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.015>.
11. Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *EuroIntervention* 2015; 10(9): 1127-1131. https://dx.doi.org/10.4244/EIJY14M05_07.
12. Amat-Santos IJ, Del Trigo M, Bergeron S et al. Left Atrial Decompression Using Unidirectional Left-to-Right Interatrial Shunt: Initial Experience in Treating Symptomatic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With the W-Wave Device. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(6): 870-872. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.009>.

13. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2016; 387(10025): 1290-1297.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00585-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00585-7).
14. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(22): 2300-2310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.001>.
15. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387(10017): 453-461.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00723-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0).
16. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure: Rationale and Design of the Randomized Trial to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Heart Failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ Heart Fail* 2016; 9(7). <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003025>.
17. Feldman T, Mauri L, Kahwash R et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137(4): 364-375.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094>.
18. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ et al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3(10): 968-977. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2936>.
19. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ et al. Effects of Interatrial Shunt on Pulmonary Vascular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(21): 2539-2550. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1062>.
20. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF Randomized Trial I [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600234>.
21. Paitazoglou C, Ozdemir R, Pfister R et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention* 2019; 15(5): 403-410.
<https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00342>.
22. Bergmann MW, Paitazoglou C. The PRELIEVE trial: 1-year results of the prospective Atrial Flow Regulator study in patients with symptomatic HFrEF or HFpEF despite optimal therapy [unveröffentlicht]. 2020.

23. Mahfoud F. Atrial Flow Regulator; Prospective, non-randomized, pilot study to assess safety and efficacy of a novel Atrial Flow Regulator in patients with HF_rEF and HF_pEF; The AFR-PRELIEVE Trial (periprocedural and 6 months results) [unveröffentlicht]. 2019.
24. Occlutech International. The Prelieve Trial - Pilot Study to Assess Safety and Efficacy of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patients (PRELIEVE) [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030274>.
25. Malek F, Neuzil P, Gustafsson F et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol* 2015; 187: 227-228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.198>.
26. Søndergaard L, Reddy V, Kaye D et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(7): 796-801. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.111>.
27. Corvia Medical. Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device (IASD) System [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01570517>.
28. Hasenfuss G, Gustafsson F, Kaye D et al. Rationale and Design of the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (Reduce LAP-HF) Trial. *J Card Fail* 2015; 21(7): 594-600. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.05.008>.
29. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016; 387(10025): 1298-1304. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00704-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00704-2).
30. Hanff TC, Kaye DM, Hayward CS et al. Assessment of Predictors of Left Atrial Volume Response to a Transcatheter InterAtrial Shunt Device (from the REDUCE LAP-HF Trial). *Am J Cardiol* 2019; 124(12): 1912-1917. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.019>.
31. Wessler J, Kaye D, Gustafsson F et al. Impact of Baseline Hemodynamics on the Effects of a Transcatheter Interatrial Shunt Device in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2018; 11(8): e004540. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004540>.
32. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014; 20(3): 212-221. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.01.005>.
33. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF TRIAL (REDUCE LAP-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913613>.
34. V-WAVE. Summary evaluation of serious adverse events (SAEs) [unveröffentlicht]. 2020.

35. Stone G, Lindenfeld J, Kar S et al. Success, Safety, and Patency of the V-Wave Ventura Interatrial Shunt in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(17).
36. Stone GW. Success, Safety, and Patency of the V-Wave Ventura Interatrial Shunt in Chronic Heart Failure: Observations from the RELIEVE-HF Roll-In Cohort [unveröffentlicht]. 2020.
37. V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.
38. St. Michael's Hospital. Flow Regulation by Opening the Septum in Patients With Heart Failure Trial (FROST-HF) [online]. 2018 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751748>.
39. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF Trial II [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088033>.
40. Corvia Medical. A Pilot Study to Assess the Safety, Hemodynamic and Electrophysiologic Effect of Left Atrial Decompression by an InterAtrial Shunt Device (IASD) in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation [online]. 2019 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=364430&isReview=true>.
41. Occlutech International. The AFteR Registry - Follow-up Study to Monitor the Efficacy and Safety of the Occlutech AFR in Heart Failure Patients [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405583>.
42. Alleviant Medical. Alleviate-HF-1 Study [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583527>.
43. Alleviant Medical. Evaluation of the Alleviant Medical Percutaneously Created Interatrial Shunt on Heart Failure Symptoms in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved or Mid-Range Left Ventricular Ejection Fraction [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=380366&isReview=true>.
44. Edwards Lifesciences. Early Feasibility Study - Transcatheter Atrial Shunt System (ALt FLOW US) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523416>.
45. Edwards Lifesciences. Exploratory Study of the Edwards Transcatheter Atrial Shunt System (ALt FLOW CANADA) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04000607>.
46. V-Wave. Heart Failure (HF) Interatrial Shunt Study 1 [online]. 2019 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511912>.
47. Szpitala Pomorskie. Atrial Flow Regulator in Heart Failure (PROLONGER) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334694>.

48. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF III Corvia Protocol 1701 (REDUCE LAP-HF III) [online]. 2019 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191656>.
49. Corvia Medical. Extended IASD Investigation: REDUCE LAP-HF IV [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632160>.
50. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF REF TRIAL [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093961>.
51. Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of science and technology. Safety and efficacy of Atrial Shunt Device in the treatment of heart failure [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51963>.
52. NovaShunt. The Automated Fluid Shunt (AFS) in Chronic Congestive Heart Failure [online]. 2011 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907673>.
53. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1953-1959. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032566>.
54. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
55. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019; 6(1): 62-69. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12350>.
56. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(1): 1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>.
57. Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA et al. Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(17): e017278. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017278>.
58. Reimbursement Institute. I50.1 - Linksherzinsuffizienz [online]. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://app.reimbursement.info/icds/I50.1>.
59. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A et al. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten [online]. 2018 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/97/VA_18-09_BerichtHerzinsuffizienz_2018-12-20_V2.pdf.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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 eines unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) sowie
2. zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
3. zur Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Vom 6. Mai 2021

1. Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung

Mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/35>.

Gemäß § 137h Absatz 4 Satz 1 SGB V trifft der G-BA die Entscheidung über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss über das Bewertungsergebnis im Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Die Erprobung dient dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, an denen es nach dem eingangs genannten Feststellungsbeschluss bislang fehlt. In der Erprobungs-Richtlinie konkretisiert der G-BA gemäß 2. Kapitel § 22 VerfO die Eckpunkte der klinischen Studie, die die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll. Darüber hinaus regelt der G-BA die in die Erprobung einzubeziehenden Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche

Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest. Für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, kann der G-BA nach §§ 136 bis 136b SGB V Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln.

Es ist aber auch möglich, dass der G-BA dieses Beratungsverfahren vor dem Hintergrund bereits laufender oder geplanter Studien, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, aussetzt.

Außerdem kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO die Voraussetzungen für die Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts regeln, insbesondere einen befristeten Zeitraum für dessen Abrechnungsfähigkeit festlegen.

Mit diesem ersten Teil dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zur Erprobung der oben genannten Methode einschließlich der vorgenannten möglichen Regelungsgegenstände einer Erprobungs-Richtlinie abzugeben.

Die Einschätzungen anhand des Fragebogens sind innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum **09.06.2021**) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/4777/>.

2. Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller - Aufforderung zur Meldung -

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 5 VerfO werden mit diesem zweiten Teil dieser Veröffentlichung weitere, von der vorgenannten Richtlinienentscheidung des G-BA zu der gegenständlichen Methode betroffene Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt hoher Risikoklasse verantwortlich produziert, welches für die zu erprobende Methode maßgeblich ist.

Die Beteiligungsmöglichkeiten der betroffenen Hersteller im Rahmen des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V umfassen:

- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen der gegenständlichen Methode nach dem 2. Kapitel § 36 Satz 2 VerfO,
- Berücksichtigung bei einer etwaigen Bestimmung von Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts gemäß § 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V,
- Möglichkeit zur Einbeziehung in die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Übrigen gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 1 Satz 3 VerfO sowie
- Berücksichtigung nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V im Stellungnahmeverfahren zur Entscheidung über die Erprobungs-Richtlinie.

Um die Prüfung der Voraussetzungen der Betroffenheit eines Medizinprodukteherstellers zu ermöglichen, sind im Zuge der Meldung aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen. Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen prüft der G-BA, ob die Voraussetzungen für die vorgenannten Beteiligungsmöglichkeiten vorliegen.

Hersteller, die bereits im Rahmen der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V ihr Einvernehmen erklärt haben sowie betroffene Hersteller, die sich im Rahmen der Bekanntmachung der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V zur gegenständlichen Methode als solche gemeldet haben, sind bereits auf dieser Grundlage in das Verfahren einbezogen. Eine gesonderte Meldung ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Die Unterlagen sind bis zum **09.06.2021** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – an die folgende Korrespondenzadresse zu übermitteln. Des Weiteren ist die Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse des betroffenen Herstellers unter Angabe einer Kontaktperson mitzuteilen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung der oben genannten Teilnehmungsrechte nicht möglich ist.

3. Aufforderung der betroffenen Medizinproduktehersteller, die Sicherheitsberichte sowie weitere klinische Daten einzureichen

Die betroffenen Medizinproduktehersteller werden hiermit zudem aufgefordert, gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V dem G-BA unverzüglich nach Fertigstellung die Sicherheitsberichte nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S. 1) sowie weitere klinische Daten, die sie im Rahmen der ihnen nach Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 obliegenden Überwachung nach dem Inverkehrbringen oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen haben, zu übermitteln. Bei Vorliegen neuer derartiger Erkenntnisse sind diese Angaben fortlaufend und unverzüglich bis zu einer abschließenden Beschlussfassung zu übersenden.

Die vorstehend beschriebenen Unterlagen sind erstmals bis zum **09.06.2021** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) entweder auf einer DVD oder per E-Mail – an die oben genannte Korrespondenzadresse zu übermitteln.

Berlin, den 6. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

Mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach §137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)¹.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

¹ V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 9. Juni 2021.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).



Fragebogen

Studienlage	
1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung des Perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz in der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) untersuchen?	
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
Erkrankung / Indikationsstellung	
3. Stellen die einzuschließenden Patientinnen und Patienten der RELIEVE-HF-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % belegen zu können?	
4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %?	
5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?	
Medizinische Notwendigkeit	
6. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen	



Fragebogen

und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % ein?	
Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
7. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?	
Sonstige Aspekte	
8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

Mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach §137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)¹.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

¹ V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 9. Juni 2021.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Occlutech GmbH

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Studienlage	
<p>1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung des Perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz in der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) untersuchen?</p>	<p>1.The PRELIEVE Trial: Pilot Study to Assess Safety and Efficiency of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patients (PRELIEVE); NCT03030274, enrollment completed; 100 patients; letzte Aktualisierungseingabe am 31.05.2021)</p> <p>2.The AFteR Registry: Follow Up Study to Monitor Efficiency and Safety of the Occlutech AFR in Heart Failure Patients (NCT04405583, recruiting)</p> <p>3.Pomeranian atRial fLOw reguLatOr iN conGestive hEart failuRe (PROLONGER) Trial (NCT04334694, recruiting)</p> <p>4. Flow Regulation by Opening the Septum in Patients with Heart Failure (FROST-HF) Trial (Protokoll liegt der FDA vor, Studienstart für Ende Q4 2021 geplant)</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Da uns keine Ergebnisse der von Ihnen genannten Studie vorliegen, können wir hierzu keine Aussage treffen.</p> <p>Die erste, unter Punkt 1 genannte Studie (PRELIEVE), verdeutlicht bereits einen klar erkennbaren Nutzen der interatrialen Shunttherapie für Patienten mit einer LVEF < 40% [1]. Hier konnte in der Analyse der 1-Jahresdaten gezeigt werden, dass sich sowohl die NYHA Klasse verbessern kann, ebenso wie die Lebensqualität (gezeigt durch 6 Minuten Geh Test, Lebensqualitätsfragebogen (KCCQ)). Außerdem konnte der Lungenkapillarenverschlussdruck durch die Implantation des Atrial Flow Regulators (AFR) reduziert werden.</p> <p>Das Design der übrigen Studien beinhaltet ebenfalls Patienten mit einer LVEF < 40%, so dass mit Beendigung dieser Studien zusätzliche Daten für die Nutzenbewertung vorliegen werden.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>3. Stellen die einzuschließenden Patientinnen und Patienten der RELIEVE-HF-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % belegen zu können?</p>	<p>In der Annahme, dass das Studienprotokoll von RELIEVE-HF eine Mindest-Verteilung von jeweils Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei einer Gesamtpatientenzahl von 500 vorsieht, ist davon auszugehen.</p> <p>Bei der von Occlutech geplanten FROST Studie ist ein definitives Minimum bei der Einschlussquote von jeweils Patienten mit HFrEF bzw. HFpEF bei einer ungefähr gleichgroßen Studienkohorte vorgesehen, um statistische Signifikanz für beide Gruppen sicherzustellen.</p>
<p>4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %?</p>	<p>Der Atrial Flow Regulator von Occlutech ist für die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, sowohl mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF; mindesten EF 15%), als auch erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) CE zertifiziert [2].</p> <p>Davon abgesehen unterscheidet sich die Indikationsstellung bei der Patientengruppe mit LVEF < 40% nicht von der der Patienten mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion.</p> <p>Voraussetzung ist in beiden Fällen eine leitliniengerechte Behandlung gemäß ESC HF Leitlinien während der letzten 6 Monate.</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit LVEF < 40% sind allerdings deutlich zahlreicher als die für Patienten mit LVEF \geq 40%.</p> <p>Ein Großteil der Therapien ist medikamentenbasiert [3].</p> <p>Aber auch einige Medizintechnikprodukte sind in den Leitlinien für HFrEF Patienten empfohlen, wie z.B. die Behandlung mit implantierbaren Defibrillatoren und die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Diese stellt zwar für den Teil der Patienten z.B. mit Linksschenkelblock eine gute</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>Behandlungsmöglichkeit dar, aber nicht für alle [3; 4].</p> <p>Ebenfalls in den Leitlinien dokumentiert ist ein gewisser Nutzen für die Patienten durch kontinuierliche Überwachung bestimmter Parameter (z.B: Herzfrequenz, Vorhofflimmern, Anzahl ventrikulärer Extrasystolen, Lungenarteriendruck) allerdings in der Version von 2016 noch mit niedrigem Evidenzlevel [3; 5].</p> <p>Des Weiteren spielt die Behandlung von Arrhythmien eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten, sowohl medikamentös oder auch mittels elektrophysiologischer Behandlung [3].</p> <p>Abschließend ist wichtig anzumerken, dass keine dieser Therapien für eine AFR Implantation kontraindiziert ist [5; 6]. Lediglich die Reihenfolge der Behandlungen sollte in manchen Fällen sinnvoll abgewogen werden, wie z.B. bei der Behandlung von Mitralklappeninsuffizienz.</p> <p>Die neue Methode stellt insofern eine sinnvolle Ergänzung und eine weitere Option für die Behandlung von Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion dar, insbesondere, wenn mit den vorher angewandten Behandlungsmethoden keine oder nur unzureichende Symptomverbesserungen erreicht werden können.</p>
<p>5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?</p>	<p>Die Kontraindikationen umfassen eine Reihe von Punkten, die für jeden Eingriff zur Behandlung struktureller Herzerkrankungen kontraindiziert sind oder allgemein häufig für Implantate gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Zustand, der nach Meinung des Arztes die Implantation oder das spätere Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen könnten • Patienten mit Sepsis (lokal oder generalisiert) oder akuter(n) Infektion(en)

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer Allergie gegen Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen oder Antithrombotika • Patienten mit einer Allergie gegen Nickel und/oder Titan und/oder Materialien auf Nickel-/Titanbasis (relative Kontraindikation). [2] <p>Zudem stellt Occlutech hier den Anwendern einen Patient Selection Guide zur Verfügung, der die Auswahl von geeigneten Patienten sicherstellen soll. Hier sind zusätzlich folgende Kontraindikationen vermerkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Rechtsherzinsuffizienz definiert als (per ECHO) <ol style="list-style-type: none"> a) Schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion (TAPSE < 14 mm) b) Schwere rechtsventrikuläre Dilatation (RV-Volumen LV-Volumen) c) Schwere pulmonale Hypertonie (PASP > 60 mm Hg) <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Trikuspidalregurgitation • Intrakardialer Thrombus • Systolischer Blutdruck von >170 mmHg, trotz medikamentöser Therapie • Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen mit einer Herzfrequenz >110bpm trotz medikamentöser Therapie • Jegliche Gerinnungsstörung, falls nach Meinung des Operateurs klinisch relevant • Anamnese eines ASD- und/oder PFO-Verschlusses • TIA oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate • Hypertrophes interatriales Septum (IAS) > 10 mm Dicke • Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) oder infiltrative CM als Ursache der HF
Medizinische Notwendigkeit	
6. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung des perkutan implantierten	Einige der Behandlungsmöglichkeiten, die auch in den ESC Leitlinien für

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % ein?</p>	<p>Herzinsuffizienz verankert sind, wurden bereits unter Frage 4 aufgeführt.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass insbesondere bei der Medikamententherapien, die Patientencompliance eine immens wichtige Rolle für den Erfolg spielt. Diese kann variieren oder auch über die Zeit abnehmen oder durch andere Erkrankungen des Alters z.B. Demenz negativ beeinflusst werden [3; 8; 9; 10].</p> <p>Für einige Medizinprodukte trifft dies ebenfalls zu, weil z.B. eine Datenübertragung gestartet, oder das Implantat aufgeladen werden muss. Aus diesem Grund stellt die erwartete Patientencompliance bei der Patientenauswahl ein wichtiges Kriterium dar [11; 13]</p> <p>Außerdem kommen bestimmte Therapieansätze nicht bei allen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in Frage [12; 13].</p> <p>Da die genannten Methoden zum Teil andere Funktionsgrundlagen haben, stellt keine der gängigen Methoden eine Kontraindikation für den AFR dar. Deshalb werden sich eventuell in Zukunft sogar Synergien ergeben, die dem Patienten deutlich mehr helfen können, als es ein einzelner Ansatz vermag.</p> <p>Bereits vorhandene Untersuchungen zeigen, dass die interatriale Shuntherapie bei dem Patientenkollektiv mit reduzierter Ejektionsfraktion zu deutlichen Verbesserungen geführt hat, was die Lebensqualität betrifft [1].</p> <p>Außerdem konnte zumindest die durch einen angeborenen interatrialen Shunt vermittelte Druckverminderung einzelne Co-Morbiditäten bei Patienten reduzieren, wie z.B. eine Verbesserung der Nierentätigkeit,</p>
---	--

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>reduziertem Beginn von Vorhofflimmern oder auch Reduktion des Onsets von Herzinsuffizienz insgesamt [14].</p> <p>In Summe ist davon auszugehen, dass die Therapie mittels interatrialem Shunt in der Patientengruppe mit einer reduzierten EF eine hohe Relevanz haben wird.</p>
Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
<p>7. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?</p>	<p>Der AFR darf ausschließlich von Ärzten implantiert werden, die in seiner Anwendung geschult sind und die Erfahrung mit interventionellen Transkathetertechniken haben, einschließlich der Durchführung von transeptalen Punktionen und/oder Ballon-Atriumseptostomie (BAS). Dies trifft im Allgemeinen auf alle interventionellen Kardiologen zu, die im Bereich strukturelle Herzerkrankungen, sowie der Elektrophysiologie tätig sind.</p> <p>Occlutech setzt voraus, dass bei mindestens 10 Implantationen ein Mitarbeiter der Firma vor Ort anwesend sein muss. Sollte der Anwender dies wünschen, kann zusätzlich ein Proctor gestellt werden. Nach entsprechend häufiger erfolgreicher Implantation eines AFR stellt die Firma dem Anwender ein Zertifikat aus.</p> <p>Die Durchführung wird unter TEE Kontrolle empfohlen bei zusätzlicher Röntgenkontrolle. Ob der Patient dabei lediglich sediert wird oder in Vollnarkose versetzt, obliegt der Entscheidung des Krankenhauses nach dessen gängiger Praxis.</p> <p>Der Implantation geht eine Herzkatheteruntersuchung voraus, um zu klären, ob die Voraussetzung für einen potenziellen Nutzen des Patienten gegeben ist. Hier ist der Lungenkapillarenverschlussdruck entscheidend und im Falle des Atrial Flow Regulators auch größenbestimmend [1].</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>Im Anschluss wird nach einer erfolgten transeptalen Punktion in der Fossa Ovalis eine Ballondilatation des atrialen Septums durchgeführt. Alle nachfolgenden Schritte entsprechen denen eines PFO bzw. ASD Verschlusses und sind den vorgesehenen Anwendern bekannt und geläufig.</p> <p>Da der Eingriff sich nicht wesentlich von anderen gängigen minimalinvasiven Verfahren aus dem Herzkatheterlabor unterscheidet (LAA, CRT, PFO, ASD) stellt der Eingriff für einen erfahrenen interventionellen Kardiologen keinerlei Schwierigkeit dar.</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	
<p>8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)“

Literaturliste [Occlutech GmbH]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, Pfister R, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker SD, Sievert H, Mahfoud F
	TI:	AFR-PRELIEVE Investigators. One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study
	SO:	Eur J Heart Fail. doi: 10.1002/ejhf.2119. Epub ahead of print. PMID: 33555114, 2021 Feb 8
2	AU:	Occlutech GmbH
	TI:	Instructions for use Occlutech Atrial Flow Regulator
	SO:	Version: P17F03.136.03
3	AU:	Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parissis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer; ESC Scientific Document Group,
	TI:	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	<i>European Heart Journal</i> , Volume 37, Issue 27, , Pages 2129–2200, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128 , 14 July 2016
4	AU:	Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, Sidhu BS, Teall T, Webb J, Carr-White G, Rinaldi CA.
	TI:	Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions
	SO:	Heart Fail Rev.;24(1):41-54. doi: 10.1007/s10741-018-9734-8. PMID: 30143910; PMCID: PMC6313376, 2019 Jan
5	AU:	Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Søgaard P
	TI:	IN-TIME study group*. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial
	SO:	Lancet. 2014 Aug 16;384(9943):583-590. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61176-4. PMID: 25131977
6	AU:	Biller C, Filipovic K, Lüker J, Steven D.
	TI:	Transseptal puncture for ablation of atrial fibrillation in a patient with an implanted atrial flow regulator: a case report
	SO:	Eur Heart J Case Rep. 2020 Aug 25;4(5):1-4. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa242. PMID: 33204955; PMCID: PMC7649456.
7	AU:	Wilkowski M, Lewicki Ł, Olszewski R, Priebe A, Jaguszewski MJ, Szołkiewicz M.
	TI:	First-in-human radiofrequency ablation of ventricular tachycardia performed through an Atrial Flow Regulator device

	SO:	Cardiol J. 2021;28(1):161-162. doi: 10.5603/CJ.a2020.0172. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33346370; PMCID: PMC8105063.
8	AU:	Jankowska-Polańska B, Świętoniowska-Lonc N, Sławuta A, Krówczyńska D, Dudek K, Mazur G.
	TI:	Patient-Reported Compliance in older age patients with chronic heart failure.
	SO:	<i>PLoS One.</i> ;15(4):e0231076. Published 2020 Apr 16. doi:10.1371/journal.pone.0231076, 2020
9	AU:	Sevilla-Cazes J, Ahmad FS, Bowles KH, Jaskowiak A, Gallagher T, Goldberg LR, Kangovi S, Alexander M, Riegel B, Barg FK, Kimmel SE.
	TI:	Heart Failure Home Management Challenges and Reasons for Readmission: a Qualitative Study to Understand the Patient's Perspective
	SO:	<i>J Gen Intern Med.</i> ;33(10):1700-1707. doi: 10.1007/s11606-018-4542-3. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992429; PMCID: PMC6153210, 2018 Oct
10	AU:	Mlynarska A, Golba KS, Mlynarski R
	TI:	Capability for self-care of patients with heart failure
	SO:	<i>Clin Interv Aging.</i> 8;13:1919-1927. doi: 10.2147/CIA.S178393. PMID: 30349210; PMCID: PMC6183697, 2018 Oct.
11	AU:	Abbott Cardiovascular
	TI:	Cardiomems HF System: Patient selection and assessment
	SO:	https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/pulmonary-pressure-monitors/cardiomems/patient-selection-and-assessment.html
12	AU:	Abi-Samra F, Gutterman D.
	TI:	Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure
	SO:	<i>Heart Fail Rev.</i> 2016 Nov;21(6):645-660. doi: 10.1007/s10741-016-9571-6. PMID: 27394714; PMCID: PMC5082590
13	AU:	Impulse Dynamics
	TI:	Medizinische Fachkräfte: Indikation gemäß CE Zeichen und Patientenselektion
	SO:	https://impulse-dynamics.de/providers/
14	AU:	Park JJ, Cho GY, Choi W, Hwang IC, Kim JY, Yoon Y, Yoon CH, Kim BJ, Han MK, Bae HJ
	TI:	Heart failure and atrial fibrillation in patients with an interatrial shunt
	SO:	Sevilla-Cazes J, Ahmad FS, Bowles KH, Jaskowiak A, Gallagher T, Goldberg LR, Kangovi S, Alexander M, Riegel B, Barg FK, Kimmel SE.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

Mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach §137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)¹.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

¹ V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 9. Juni 2021.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

2. Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Studienlage	
<p>1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung des Perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz in der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) untersuchen?</p>	<p>Nein</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Bei einer noch laufenden Studie ist es grundsätzlich unmöglich, zuverlässig vorherzusagen, ob eine abschließende Einschätzung der untersuchten Methode möglich sein wird.</p> <p>In dieser speziellen Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03499236) sind die Einschlusskriterien auf Basis der auf der Webseite https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236 publizierten Einschlusskriterien (Stand: 3. Juni 20221) sind konkret die folgenden Gründe anzuführen:</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Einschlusskriterien sind sehr breit gefasst. So können Patienten der NYHA Klasse II-IV eingeschlossen werden. Es dürfen sowohl Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) als auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF) eingeschlossen werden. Diese Patienten unterscheiden sich erheblich in Bezug auf die klinische Symptomatik, den Erkrankungsverlauf und somit auch auf die Prognose.</p> <p>Wesentlich ist zudem die abschließende Erreichung der Anzahl eingeschlossener Patienten in den jeweiligen Subgruppen. Dies wird erhebliche Auswirkungen auf die</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Interpretationsmöglichkeit der Ergebnisse haben. Auch dies kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhergesagt werden.

Mögliche Komplikationen

Die periprozedurale Komplikationsraten werden wahrscheinlich mit dem Studiendesign zu beantworten sein, sofern das Sicherheitssignal mit den bisherigen (sehr guten) Studiendaten übereinstimmt.

In der Studie wird die periprozedurale Komplikationsrate als primärer Sicherheits-Endpunkt nach 30 Tagen erfasst, dieser Zeitraum wird zu kurz sein.

Weitere Sicherheitsendpunkte sind laut dem publizierten Studiendesign nicht vorgesehen. Ein 30-Tage-Beobachtungszeitraum ist für die Erfassung potentiell wesentlicher mittel- und langfristiger Folgen und Komplikationen zu kurz, so dass hier Registerstudien zum Langzeitverlauf notwendig sind.

Hämodynamische Langzeiteffekte

Es gibt verschiedene hämodynamische Langzeiteffekte, die momentan noch nicht abschließend geklärt sind.

Bei pulmonaler Hypertonie (PAH, Bluthochdruck im Lungenkreislauf), speziell bei der chronisch-thromboembolischen Form, ist bekannt, dass eine chronische Hyperperfusion der offen gebliebenen Segmente ähnliche mikrovaskuläre Veränderungen der präkapillären Strombahn induzieren kann wie bei PAH und dementsprechend im Langzeitverlauf eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion zur Folge haben können (Galiè N, KIM NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 571-576). Dies wäre potenziell auch durch einen erhöhten Shuntfluss möglich. Die bisher analysierten Daten zeigen

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>bislang keinen diesbezüglichen hämodynamischen Effekt (Griffin et al. J Am Heart Assoc 2020), der darauf hindeutet. Die Langzeiteffekte sind jedoch momentan noch nicht abschätzbar.</p> <p>In der Studie sind keine Kontrollen der pulmonalen Hämodynamik per Protokoll vorgesehen, so dass hier weitere Studien zum Langzeitverlauf notwendig sein werden.</p>
Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>3. Stellen die einzuschließenden Patientinnen und Patienten der RELIEVE-HF-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % belegen zu können?</p>	<p>Wie bereits unter 2. erwähnt sind die Einschlusskriterien in dieser Studie sehr breit gefasst (NYHA Class II-IV). Dies impliziert Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) als auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF).</p> <p>Die Aussage der Studie wird in hohem Maße auch von der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Subgruppen abhängen und daher ist von einer begrenzten Interpretationsmöglichkeit auszugehen.</p>
<p>4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %?</p>	<p>Derzeit noch nicht zu beantworten</p>
<p>5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?</p>	<p>Derzeit noch nicht zu beantworten</p>
Medizinische Notwendigkeit	
<p>6. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit</p>	<p>Derzeit noch nicht zu beantworten</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % ein?	
Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
<p>7. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?</p>	<p>Die Shuntimplantation erfolgte bisher in Zentren mit besonderer Expertise in Diagnostik und Therapie herzinsuffizienter Patienten.</p> <p>Auch in der RELIEVE-HF-Studie sind ausschließlich Herzinsuffizienz-Expertenzentren mit besonderer interventioneller Erfahrung (perkutane Mitralklappenrekonstruktion, Implantation von LAA-Okkludern, VHF-Ablation) an der Studie beteiligt. Zusätzlich wird ein Proctoring während der ersten Implantationen seitens des Sponsors durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der bisherigen Informationen und Erkenntnisse hält es die DGTHG daher für zwingend notwendig, dass Patienten ausschließlich in überregionalen HFU-Zentren (Ertl et al., Kardiologie 2016) behandelt werden, damit eine interdisziplinäre Indikationsstellung und weitere Behandlung im Herz-Team mit spezieller Expertise bei Herzinsuffizienz erfolgt.</p>
Sonstige Aspekte	
<p>8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Die weitere klinische Anwendung des intraatrialen Shunts – sofern eine Wirksamkeit nachgewiesen werden kann - sollte durch eine langfristige Register - Studie begleitet werden und überregionalen HFU – Zentren vorbehalten bleiben.</p>

Kardiologie 2016 · 10:222–235
 DOI 10.1007/s12181-016-0072-6
 Online publiziert: 13. Juli 2016
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg – all rights reserved 2016



G. Ertl^{1,2} · C. E. Angermann² · R. Bekerredjian³ · F. Beyersdorf⁴ · G. Güder^{1,2} · J. Gummert⁵ · H. A. Katus³ · I. Kindermann⁶ · M. Pauschinger⁷ · S. Perings⁸ · P. W. J. Raake³ · S. Störk^{1,2} · W. von Scheidt⁹ · S. Welz¹⁰ · M. Böhm⁶

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

³ Medizinische Klinik III, Kardiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁴ Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg, Bad Krozingen, Deutschland

⁵ Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

⁶ Innere Medizin III, Kardiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

⁷ Kardiologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

⁸ CardioCentrum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

⁹ Medizinische Klinik I, Kardiologie, Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

¹⁰ Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

Gemeinsame Empfehlungen der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Präambel

In Deutschland ist „Herzinsuffizienz“ die häufigste zur Krankenhausaufnahme führende Gesundheitsstörung [1]. Sie wird überwiegend im höheren und hohen Lebensalter manifest, sodass mit dem demografischen Wandel ihre Inzidenz und Prävalenz in den Industrienationen zunimmt [2]. Die erfolgreiche Therapie schwerer akuter Herzerkrankungen führt dazu, dass mehr Patienten überleben, die dann im Verlaufeine chronische Herzinsuffizienz entwickeln [3]. Ihre Versorgung wird durch Komorbiditäten und Komplikationen erschwert,

die der interdisziplinären Behandlung bedürfen, einschließlich ggf. einer psychologischen oder psychiatrischen Mitbetreuung [4–6].

Der Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz ist belastet von rezidivierenden Dekompensationen, die häufig einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen [7]. Dekompensationen sind mit einem besonders hohen akuten Sterblichkeitsrisiko assoziiert [8] und ziehen oft eine längere stationäre Behandlungsphase nach sich. In Deutschland fehlen bisher ein strukturiertes Entlassmanagement, das Versorgungskontinuität sicherstellt, und effektive Kommunikati-

onsstrategien, die Patienten, Angehörige und Hausärzte für die Anzeichen einer drohenden Dekompensation sensibilisieren und so eine frühzeitige Therapie ermöglichen.

Das Stadium der fortgeschrittenen bzw. terminalen Herzinsuffizienz ist durch hochgradig verminderte kardiale Leistung, erhöhte Füllungsdrücke der Herzkammern, Gewichtsverlust, systemische Entzündung, dystrophe Veränderungen der Muskulatur sowie häufig auch Depression, Angst, kognitive Störungen und multiple Hospitalisierungen trotz optimierter Herzinsuffizienztherapie gekennzeichnet. Sehr häufig persis-

Infobox Gemeinsame Empfehlungen der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V. (ALKK) und dem Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e. V. (BNK).

Ambulante und stationäre spezialfachärztliche Versorgung – HFU-Schwerpunktpraxis, HFU-Ambulanz und HFU-Schwerpunktklinik.

Autoren: Ingrid Kindermann, Wolfgang von Scheidt, Matthias Pauschinger, Michael Böhm.

Versorgung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz – überregionales HFU-Zentrum.

Autoren: Philip W.J. Raake, Raffi Bekeredjian, Jan Gummert, Armin Welz, Friedhelm Beyersdorf, Hugo A. Katus.

Integrierte Versorgung – Vernetzung von Klinik und Praxis zur Optimierung der poststationären Behandlung.

Autoren: Gülmisal Güder, Christiane Angermann, Stefan Perings, Stefan Störk, Georg Ertl.

Bearbeitet von der Kommission für Klinische Kardiologie unter Mitarbeit von Christiane Angermann, Raffi Bekeredjian, Michael Böhm, Georg Ertl, Gülmisal Güder, Hugo Katus, Ingrid Kindermann, Philip Raake, Stefan Störk für die DGK, Friedhelm Beyersdorf, Jan Gummert und Armin Welz für die DGTHG, Stefan Perings für den BNK und Wolfgang von Scheidt und Matthias Pauschinger für die ALKK.

tieren bei solchen Patienten auch unter stationären Bedingungen ausgeprägte Symptome (Atemnot bei leichten Belastungen oder sogar in Ruhe entsprechend einem New York Heart Association [NYHA] Stadium III und IV). Bei geeigneten Personen muss in diesem Stadium neben der Behandlung mit Devices (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator, biventrikuläre Schrittmachersysteme) auch eine mechanische Herzersatztherapie bzw. die Vorbereitung und Listung für eine Herztransplantation erwogen werden [9, 10].

Um diese Patienten rechtzeitig zu identifizieren und damit zeit- und sachgerechte Therapieentscheidungen zu ermöglichen, sind ergänzend zur Behandlung durch den Hausarzt eine ambulante spezialfachärztliche, ggf. multidisziplinäre Mitbetreuung und die längerfristige Anbindung an spezialisierte Versorgungseinrichtungen erforderlich. Nötig sind ferner die enge Verzahnung und Kooperation von ärztlichen und nichtärztlichen Leistungserbringern im stationären und ambulanten Bereich und die Einbeziehung der Angehörigen und sozialen Netzwerke der Patienten. Die Langzeitprognose herzinsuffizienter Patienten kann durch effektives Entlassmanagement und eine standardisierte, auch spezialfachärztliche poststationäre Weiterversorgung signifikant verbessert werden [11, 12]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass längerfristig auch Krankenhausaufenthalte durch solche Behandlungsstrategien vermieden werden.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) haben sich die Förderung des Aufbaus qualitätsgesicherter integrierter Versorgungsstrukturen für herzinsuffiziente Patienten zur Aufgabe gemacht. Ziel dieser Initiative ist es, die Diagnostik und Behandlung einer de novo aufgetretenen akuten Herzinsuffizienz bzw. einer akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz schnell und auf höchstem fachlichem und technischem Niveau sicherzustellen und erneute zu Krankenhausaufnahmen führende akute Dekompensationen einer bekannten chronischen Herzinsuffizienz zu vermeiden [13]. In Ergänzung zur ambulanten Versorgung durch den Hausarzt sollen die bedarfsgerechte ambulante spezialfachärztliche Versorgung einmal dekompensierter bzw. ausgeprägt symptomatischer Patienten und die stationäre Behandlung auf verschiedenen ggf. auch intensivmedizinischen Versorgungsebenen sichergestellt werden. Standards und Qualitätsmerkmale für die stationäre und poststationäre ambulante Versorgung sowie für den Übergang zwischen den Versorgungsebenen sollen definiert und die Versorgungskontinuität

und -qualität optimiert werden (■ Tab. 1; [14]).

Der organisatorische Zusammenschluss verschiedener Leistungserbringer in einem Herzinsuffizienz-Netzwerk (Heart Failure Network, HF-NET) dient der Umsetzung dieser Ziele. Dabei wird angestrebt, stationäre Module unterschiedlicher Versorgungsintensität und Module für die strukturierte poststationäre Langzeitbetreuung (Heart Failure Units, HFUs) so zu verzahnen, dass die bedarfsgerechte Patientenversorgung nach aktuellem Wissensstand, welche das individuelle medizinische und soziale Umfeld der Patienten berücksichtigt, lückenlos gewährleistet ist (■ Abb. 1). Ein Evaluationsverfahren soll längerfristig die Implementierung und anhaltende Qualitätssicherung der HF-NETs unterstützen.

Ambulante und stationäre spezialfachärztliche Versorgung – HFU-Schwerpunktpraxis, HFU-Ambulanz und HFU-Schwerpunktklinik

HFU-Schwerpunktpraxis bzw. -ambulanz

Die HFU-Schwerpunktpraxis bzw. -ambulanz verfügt über einen Kardiologen mit langjähriger Erfahrung in der diagnostischen und therapeutischen Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Die im HF-NET etablierte enge Kooperation ambulanter und stationärer HF-NET-Module (s. unten) gewährleistet eine zeitnahe stationäre Weiterbetreuung ambulant nicht führbarer Patienten. Ort und Typ der Weiterversorgung hängen von der Akuität und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz ab.

Leistungsspektrum

Die Aufgaben und Ziele einer HFU-Schwerpunktpraxis bzw. -ambulanz sind in ■ Tab. 2 gelistet. HFU-Schwerpunktpraxen bzw. -ambulanzen können primäre Anlaufstelle bei einer akuten De-novo-Herzinsuffizienz bzw. der Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz trotz adäquater Therapie oder bei neu aufgetretenen Komplikationen

Zusammenfassung · Abstract

Kardiologie 2016 · 10:222–235 DOI 10.1007/s12181-016-0072-6
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg – all rights reserved 2016

G. Ertl · C. E. Angermann · R. Bekeredjian · F. Beyersdorf · G. Güder · J. Gummert · H. A. Katus · I. Kindermann · M. Pauschinger · S. Perings · P. W. J. Raake · S. Störk · W. v. Scheidt · S. Welz · M. Böhm

Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Gemeinsame Empfehlungen der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Zusammenfassung

Herzinsuffizienz (HI) geht mit hoher Mortalität und häufigen Hospitalisierungen einher; Prävalenz und Krankheitskosten steigen kontinuierlich. Zur Optimierung der Versorgung bei HI müssen strukturierte sektorenübergreifende Kooperationen etabliert und die Behandlungsqualität und -kontinuität sichergestellt werden. Kooperationspartner sind Hausärzte, kardiologische Praxen, Abteilungen regionaler Krankenhäuser und überregionale Zentren mit umfassendem, auch kardiochirurgischem Behandlungsspektrum. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –

Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) empfehlen die Einrichtung von *Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs)*, die modular auf den verschiedenen Versorgungsebenen in Herzinsuffizienz-Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) organisiert sind und damit überprüfbare Qualitätsmerkmale für die sektorenübergreifende Versorgung von HI-Patienten aufweisen. Das dazu vorgelegte Positionspapier wurde von der Kommission für Klinische Kardiologie mit Vertretern von DGK, DGTHG, sowie des

Bundes Niedergelassener Kardiologen (BNK) und der Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) erarbeitet. Es formuliert die Voraussetzungen, die von den modularen HFUs im HF-NET für eine Zertifizierung erfüllt sein sollen.

Schlüsselwörter

Herzinsuffizienz-Netzwerk · Heart Failure Unit · Behandlungsqualität · Versorgungskontinuität · Zertifizierung

Structure and organization of heart failure networks (HF-NETs) and heart failure units (HFUs) to optimize treatment of acute and chronic heart failure. Joint recommendations of the DGK and the DGTHG for the treatment of heart failure

Abstract

Heart failure (HF) is associated with high mortality and frequent hospitalizations. With steadily increasing prevalence, costs also rise. To optimize HF treatment results, implementation of structured collaboration across all levels of care is required to ensure both high quality and continuity of treatment. Partners in this collaboration are general practitioners, cardiologists in private practice, regional hospitals and supraregional centers offering comprehensive state-of-the-art HF therapy including cardiovascular

surgery. The German Cardiac Society (GCS) and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (GSTCS) advocate implementation of modular Heart Failure Units (HFUs) organized within a Heart Failure Network (HF-NET) with verifiable quality characteristics featuring comprehensive and cooperative HF management across all levels of care. This position paper was prepared by the Commission on Clinical Cardiology of the GCS in collaboration with representatives from GCS and GSTCS, the German Association

of Cardiologists in Private Practice (BNK) and the Working Group of Leading German Hospital Cardiologists (ALKK). It describes the requirements that should be met by the modules of a HF-NET to be eligible for certification as a Heart Failure Unit (HFU).

Keywords

Heart failure network · Heart failure unit · Quality of care · Continuity of care · Certification

tionen sein, sofern keine unmittelbare stationäre Einweisung erfolgt.

Bei Zeichen einer beginnenden Dekompensation besteht das primäre Ziel darin, durch Therapieintensivierung die kardiale Rekompensation ambulant herbeizuführen. Dies erfordert die frühe Identifizierung und Behandlung der auf eine beginnende Dekompensation hinweisenden Symptome und klinischen Zeichen. Die Förderung der Fähigkeiten der Patienten zur Selbstüberwachung bzw. die Überwachung des Patienten durch das spezialisierte Pflege- und As-

sistenzpersonal stellen dabei geeignete Mittel der Früherkennung dar. HFU-Schwerpunktpraxen oder -ambulanzen sollen, wenn durch den Patienten selbst, spezialisiertes Pflege- oder Assistenzpersonal oder den Hausarzt der Verdacht auf Verschlechterung der Herzinsuffizienz bzw. akute kardiale Dekompensation mitgeteilt wird, eine zeitnahe (<48 h) ambulante Vorstellung ermöglichen. An Sonn- und Feiertagen bzw. außerhalb der Dienstzeiten der HFU-Schwerpunktpraxis sollte die Vorstellung in der Notfallambulanz einer nahege-

legenen Klinik erfolgen, wenn möglich einer HFU-Schwerpunktklinik oder eines überregionalen HFU-Zentrums.

Räumliche und apparative Ausstattung

Die apparativen Voraussetzungen einer HFU-Schwerpunktpraxis entsprechen der Standardeinrichtung einer kardiologischen Praxis (s. [Tab. 1](#)) mit Möglichkeiten zur Durchführung von 12-Kanal-EKG, Echokardiographie, Ergometrie, 24-h-Blutdruckmessung, 24-h-Langzeit-EKG sowie zur Point-of-Care-

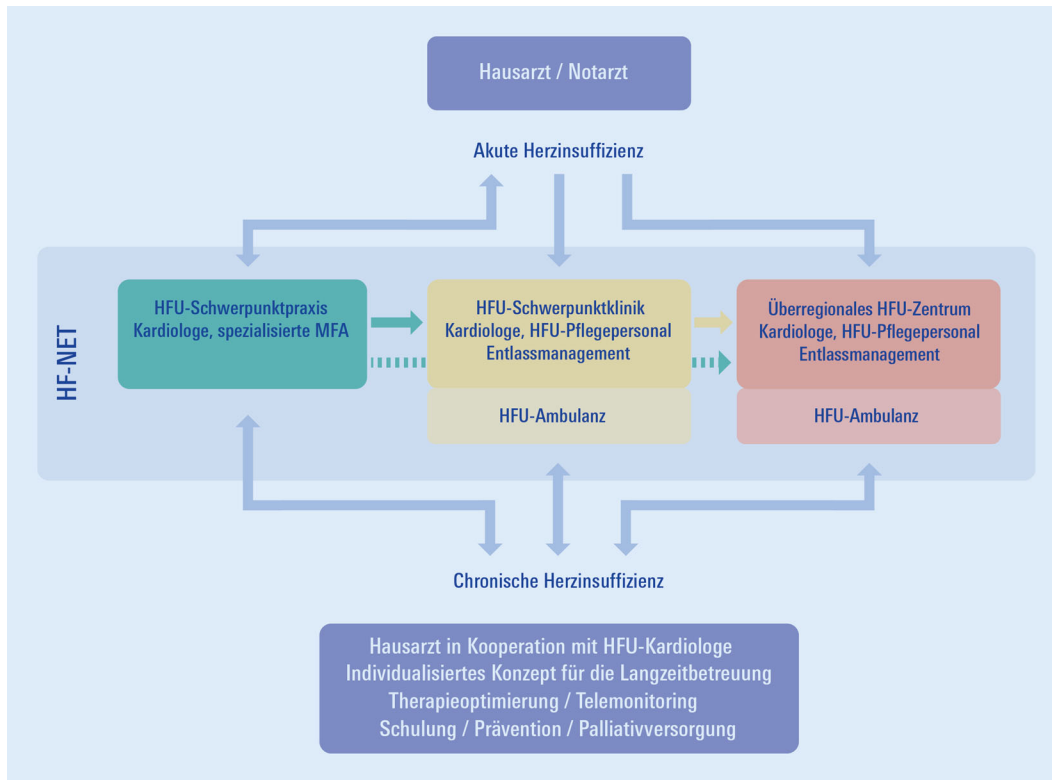


Abb. 1 ◀ Mögliche Patientpfade in ein Herzinsuffizienznetzwerk (HF-NET) und innerhalb des HF-NETs sowie mögliche poststationäre Betreuungsoptionen durch HF-NET-Partner, Hausarzt und palliative Einrichtungen; HFU „Heart Failure Unit“, MFA medizinische Fachangestellte, HF-NET Heart Failure Net

Messung des Troponins bzw. eines natriuretischen Peptids. Ein Monitorplatz und eine Notfallausrüstung zur Reanimation und Sauerstoffapplikation müssen verfügbar sein.

In der Ambulanz eines überregionalen HFU-Zentrums bzw. einer HFU-Schwerpunktambulanz müssen zusätzlich Möglichkeiten zur Durchführung eines Schlafapnoe-Screenings und zur Prüfung der Lungenfunktion vorhanden sein. Ferner muss die Durchführung einer Spiroergometrie möglich bzw. der Zugang zu einer dazu ausgestatteten Diagnostikeinheit gegeben sein. Möglichkeiten zur Abfrage und Reprogrammierung der verfügbaren ICD- und biventrikulären Schrittmachersysteme (s. auch [Tab. 2](#)) müssen vorgehalten werden. Die Einheit muss an ein Notfalllabor angebunden sein, das die zeitnahe Bestimmung wichtiger Laborwerte (CK, CKMB, Troponin, natriuretische Peptide, Nierenfunktionsparameter, Bestimmung innerhalb von <60 min) gewährleistet.

Personelle Voraussetzungen

Die HFU-Schwerpunktambulanz bzw. -ambulanz soll von einem Kardiologen betrieben bzw. geleitet werden, dem die

ärztliche Betreuung der Patienten mit Herzinsuffizienz obliegt. Speziell ausgebildetes Praxisassistenten- bzw. Pflegepersonal, das bei der Versorgung mitwirkt, muss vom Kardiologen supervidiert werden (Details s. [Tab. 2](#)).

Standardisierte Behandlung

Standardisierte Diagnostik- und Behandlungspfade, die sich an den evidenzbasierten Leitlinien orientieren, müssen in Form von Standardarbeitsanweisungen („Standard Operating Procedures“, SOPs) vorgehalten werden [9].

HFU-Schwerpunktambulanz

Die Behandlung in stationären Modulen der integrierten Versorgungsstruktur der HF-NETs soll die Überlebenschancen von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz maximieren und rasch schwerwiegende Akutprobleme beseitigen bzw. bessern [13]. Die Therapie erfolgt angepasst an den Schweregrad der Erkrankung. Aufgrund der Häufigkeit des Krankheitsbildes und um eine flächendeckende Versorgung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz zu gewährleisten, soll

die Behandlung in den meisten Fällen in entsprechend eingerichteten kommunalen Krankenhäusern möglich sein (HFU-Schwerpunktambulanz). Macht eine schwere akute Dekompensation den Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme erforderlich, sollte die Behandlung, wenn möglich, primär in einem überregionalen HFU-Zentrum erfolgen.

Leistungsspektrum

In einer HFU-Schwerpunktambulanz sollen langjährige Erfahrungen in der Versorgung von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz aller Schweregrade bestehen. Sie soll zur Therapie des akuten Koronarsyndroms eine 24-h-Bereitschaft im Herzkatheterlabor vorgehalten. Interventionen an den Koronararterien (z. B. Hochrisiko-PTCA, Stentimplantation) müssen auf einer 7-Tage-/24-h-Basis ebenso wie die Implantation von kardialen Resynchronisationssystemen und Defibrillatoren gewährleistet sein. Nötige Voraussetzungen für die nachhaltige Behandlung der Herzinsuffizienz in der Akutsituation umfassen auch Möglichkeiten zum differenzierten Einsatz komplexer pharmakologischer

Empfehlungen und Stellungnahmen

Tab. 1 Obligate Ausstattungsmerkmale der verschiedenen HFU-Module eines Herzinsuffizienz-Netzwerks (HF-NET)			
Ausstattungsmerkmal	Modul HFU-Schwerpunktpraxis	Modul HFU-Schwerpunktambulanz	Modul Überregionales HFU-Zentrum
<i>Abteilungen</i>			
Kardiologie Herzchirurgie	FA Kardiologie	FA Kardiologie und Intensivmedizin	FA Kardiologie und Intensivmedizin FA Herzchirurgie
Kooperation mit weiteren Disziplinen	–	Nephrologie, Gastroenterologie, Pulmologie, Radiologie, Abdominalchirurgie, Psychiatrie/ Psychosomatik/Psychologie	Siehe HFU-Schwerpunktambulanz, zusätzlich Allgemein- und Gefäßchirurgie, Hämatologie, Palliativmedizin, Neurologie, Endokrinologie
Kooperation mit weiteren Kliniken	Kooperation mit einer HFU-Schwerpunktambulanz und einem überregionalen HFU-Zentrum	Anbindung an ein überregionales HFU-Zentrum	Ggf. Anbindung an ein externes überregionales HFU-Zentrum mit der Möglichkeit zur Assist-Device-Implantation (LVAD/RVAD/BiVAD) bzw. zur Herztransplantation
<i>Ausstattung und Personal</i>			
Diagnostikeinrichtungen mit 24-h/7-Tage-Zugriffsmöglichkeit	–	EKG, transthorakale und transösophageale Echokardiographie, Röntgen, Computertomographie	Siehe HFU-Schwerpunktambulanz, zusätzlich – ECLS, ECMO
Diagnostikeinrichtungen in der Einheit	EKG, Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Echokardiographie, SM-, ICD- und CRT-Nachsorge	Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruckgerät, Belastungs-EKG	Siehe HFU-Schwerpunktambulanz, zusätzlich Spiroergometrie, Schlafapnoe-Screening, Lungenfunktionsprüfung, kardiale MRT
Spezialisiertes Pflege-/Assistenzpersonal (Aufgaben s. Tab. 2)	Zertifiziertes spezialisiertes Assistenzpersonal (MFA oder Gesundheitspfleger/in) ^b	Siehe HFU-Schwerpunktpraxis	– Zertifiziertes Herzinsuffizienzpersonal (Gesundheitspfleger/in, spezialisierte MFA) ^b – Ventricular-Assist-Device-Koordinator (Rufdienst 24 h/7 Tage)
Intensivstation bzw. IMC	<ul style="list-style-type: none"> – 1 Monitorüberwachungsplatz mit Möglichkeit zur Blutdruckmessung – Möglichkeit zur Sauerstoffgabe – Notfallausrüstung mit Defibrillator 	<ul style="list-style-type: none"> – Leitung: Facharzt für Kardiologie und Intensivmedizin oder Herzchirurgie und Intensivmedizin bzw. interdisziplinäre Leitung durch Kardiologen und Herzchirurgen (Zusatzbezeichnung Intensivmedizin) – Mindestens 4 Liegeplätze – Hämodynamisches Monitoring pro Liegeplatz – Invasive/nichtinvasive Beatmungsgeräte – Ständige Verfügbarkeit eines eigenen Notfallschwagens inklusive Defibrillator – Möglichkeit zur Hämodialyse (24-h/7-Tage) – Arzt 24-h/7-Tage vor Ort – Facharzt 24-h/7-Tage rufbereit. – Pflege : Patientenschlüssel 1:4 – Physiotherapie (mindestens 30 min/ Patient/Tag) – Blutgasanalysegerät (inklusive Laktat) – Nähe zur Notaufnahmeinheit mit ständiger Verfügbarkeit von definierten Kapazitäten. Eigene Räumlichkeiten (Überwachung, Warten, Behandlung, Besprechung) 	Leitung und Ausstattungsmerkmale s. Schwerpunktambulanz, zusätzlich <ul style="list-style-type: none"> – 24-h/7-Tage-Verfügbarkeit eines Herzteams (Herzchirurg und Kardiologe) – Mindestens 4 Liegeplätze in einem von der Intensivstation abgegrenzten Bereich^a – Fahrradergometer
Herzkatheterlabor	Kooperation mit einer Chest-Pain-Unit	<ul style="list-style-type: none"> – Innerhalb der Einrichtung mit 24-h/7-Tage-Verfügbarkeit (Chest-Pain-Unit) – Möglichkeit zur Implantation eines CRT/ICD 	Siehe Schwerpunktambulanz, zusätzlich <ul style="list-style-type: none"> – Erfahrung mit strukturellen Herzerkrankungen – Erfahrung in Transkatheter-Klappeninterventionen (TAVI/kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion) – Erfahrung in Implantationen von perkutanen kardialen Unterstützungssystemen (Mikroaxialpumpe, IABP, ggf. ECLS/ECMO) – Möglichkeit zur Myokardbiopsie

Tab. 1 Obligate Ausstattungsmerkmale der verschiedenen HFU-Module eines Herzinsuffizienz-Netzwerks (HF-NET) (Fortsetzung)			
Ausstattungsmerkmal	Modul HFU-Schwerpunktpraxis	Modul HFU-Schwerpunktklinik	Modul Überregionales HFU-Zentrum
Elektrophysiologie	–	–	Möglichkeit zur Ablation von komplexen VT
Externer Herzschrittmacher	–	Ständige Zugriffsmöglichkeit (eigenes Gerät)	Siehe HFU-Schwerpunktklinik
Schrittmacher-/ICD-Ambulanz	Möglichkeit zur Abfrage und Programmierung implantierbarer Schrittmacher-, Defibrillator- und Resynchronisationssysteme (oder externe Anbindung)	Möglichkeit zur Abfrage und Programmierung (24 h/7 Tage) gängiger implantierbarer Schrittmacher-, Defibrillator- und Resynchronisationssysteme	Siehe HFU-Schwerpunktklinik
Transportmonitor	–	Ständige Zugriffsmöglichkeit (eigenes Gerät)	Siehe HFU-Schwerpunktklinik
Transportbeatmungsgerät	–	Ständige Zugriffsmöglichkeit (eigenes Gerät)	Siehe HFU-Schwerpunktklinik
Labor	Troponine, natriuretische Peptide	24-h-Notfalllabor, Turn-around-Time 45–60 min, für Herzinsuffizienzversorgung erforderliche Point-of-Care-Tests	Siehe HFU-Schwerpunktklinik
Notfalldienst, Notaufnahme, Intensivstation	Enge Verzahnung zwischen der Praxis und dem lokalen Notfall- und Rettungssystem und der Intensiv- und Reanimationseinheit einer HFU-Schwerpunktklinik bzw. eines überregionalen HFU-Zentrums	Enge Verzahnung zwischen dem lokalen Notfall- und Rettungssystem und der Intensiv- und Reanimationseinheit (24 h/7 Tage), internistische Konsilmöglichkeit (24 h/7 Tage)	Siehe HFU-Schwerpunktklinik
Verfügbarkeit	Übliche Praxiszeiten Terminvergabe: – Akut: <48 h – Poststationär <7 Tage	24 h/7 Tage	Siehe HFU-Schwerpunktklinik

^aÜbergangslösung bis 2020: eigene Räumlichkeiten zur Zertifizierung nicht vorausgesetzt. ^bÜbergangslösung bis 2020: nicht zertifiziertes Pflegepersonal/MFA unter kardiologischer Supervision
HFU Heart Failure Unit, **FA** Facharzt, **IABP** intraaortale Ballongegenpulsation, **LVAD** linksventrikuläres Assist Device, **RVAD** rechtsventrikuläres Assist Device, **BiVAD** biventrikuläres Assist Device, **ECLS** extrakorporales Life-Support-System, **ECMO** extrakorporale Membranoxygenierung, **IMC** Intermediate Care Station, **EKG** Elektrokardiogramm, **MRT** Magnetresonanztomographie, **MFA** medizinische Fachangestellte, **SM** Schrittmacher, **CRT** kardiale Resynchronisationstherapie, **ICD** intrakardialer Defibrillator, **TAVI** Transkatheter-Aortenklappenimplantation, **VT** ventrikuläre Tachykardie

Therapien. Hierzu zählen Katecholamine, Phosphodiesterasehemmer, neue Inotropika sowie Vasodilatoren und zukünftige neue Substanzen.

Die hohe Belastung mit Komorbiditäten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die gerade bei akuter Dekompensation zu Komplikationen führen kann, erfordert auch eine Kooperation mit anderen medizinischen Disziplinen (Nephrologie, Gastroenterologie, Pulmologie, Radiologie, Abdominalchirurgie, Psychiatrie/Psychosomatik/Psychologie). Diese Disziplinen müssen innerhalb der klinischen Einrichtung verfügbar sein, an der das stationäre Modul untergebracht ist, oder sie müssen strukturiert kooperieren (schriftliche Kooperationsvereinbarung, gemeinsam verabschiedete SOPs).

Weitere unabdingbare Voraussetzungen sind die Verfügbarkeit eines Reanimations- und Schockraums und eine fest etablierte Zusammenarbeit mit dem Reanimationsteam und einem funktions-tüchtigen regionalen Rettungssystem.

Räumliche Voraussetzungen

HFU-Schwerpunktkliniken sollen über die kardiologische Standarddiagnostik und -therapie hinaus Möglichkeiten für ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring vorhalten. Eine Intensivstation und/oder Intermediate-Care-Einheit mit Möglichkeit zur invasiven/nichtinvasiven Beatmung bzw. medikamentösen Kreislaufunterstützung sowie ein Herzkatheterlabor sollen vorgehalten werden. Mindestens 4 Behandlungsplätze für

die intensivmedizinische Therapie von Patienten mit schwerer akuter Dekompensation oder mit fortgeschrittener bzw. terminaler Herzinsuffizienz sollen vorgehalten werden, die idealerweise auch eine räumliche Einheit bilden. Die Voraussetzungen einer HFU-Schwerpunktklinik sind in [Tab. 1](#) gelistet.

Da die akute Herzinsuffizienz häufig infolge eines akuten Koronarsyndroms oder komplexer vorbestehender kardialer Pathologien auftritt, ist es erforderlich, dass eine Chest-Pain-Unit (CPU) oder eine vergleichbar eingerichtete interdisziplinäre Notaufnahmeeinheit an der Klinik verfügbar ist (s. [Tab. 1](#); [15]).

Ein Interventionsraum mit hygienischem OP-Standard bzw. ein Hybridoperationsaal soll vorhanden sein.

Empfehlungen und Stellungnahmen

Tab. 2 ^a Ambulante spezialfachärztliche Versorgung – Aufgabenbereiche, die von Ärzten in Kooperation mit ^b spezialisiertem Pflege- und Assistenzpersonal vor der Entlassung aus dem Krankenhaus und in ambulanten HFU-Modulen wahrgenommen werden

Aufgaben	Leistungsspektrum
Patientenschulung (stationär und ambulant)	<ul style="list-style-type: none"> – Krankheitssymptome – Medikamente/Therapieadhärenz – Krankheitsangepasster Lebensstil – Ernährung und Bewegung – Prävention und Kontrolle von Risikofaktoren – Selbstüberwachung (Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz, Symptome) – Einbeziehung von Angehörigen
Strukturiertes Entlassmanagement	<ul style="list-style-type: none"> – Geräte zur Selbstüberwachung und Therapieoptimierung (Blutdruck, Waage, Medikamentendispenser) – Informationstransfer zu weiterbetreuenden Leistungserbringern – Organisation der bedarfsgerechten lückenlosen Weiterbetreuung (Hausarzt, Kardiologe, Pflegekräfte oder MFA, Telefonmonitoring, apparative Telemedizin) – Ggf. Organisation einer palliativen Versorgung
Poststationäre Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> – (Telefon-)Monitoring, Schulung (selektierte Patienten, zeitliche Beschränkung je nach Symptomverlauf) – Auftitration von Herzinsuffizienzmedikamenten (in Kooperation mit Hausarzt und/oder Kardiologe und/oder HFU-Einrichtung) inklusive Selbstdosierung von Diuretika durch Patienten – Auswertung der Ergebnisse von apparativem Telemonitoring: Ergreifen erforderlicher Maßnahmen, Information des Betreuungsteams – Überwachung des psychischen Zustands des Patienten (Depressions- und Angstscreening, kognitive Funktionen) – Koordination der zusätzlichen Betreuung des Patienten durch Spezialisten – Unterstützung des sozialen Umfeldes (Selbsthilfegruppen, Sozialdienste) – Rasche Organisation von Arztterminen bei Verdacht auf sich verschlechternde Herzinsuffizienz – Optimierung der medikamentösen/apparativen Therapie – Behandlung von Komorbiditäten
Zusätzlich bei Assist-Device-Patienten	<p><i>Patientenschulung (stationär und ambulant) unter Einbeziehung von Angehörigen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Technischer Umgang mit den Herzunterstützungssystemen (Batteriewechsel, Funktionen) – Verbandswechsel Drive-Line – Medikamente/Therapieadhärenz/Komplikationen – Krankheitsangepasster Lebensstil, Verhaltensregeln für das Leben mit dem VAD – INR-Selbstmessung <p><i>Ambulanzdienst</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Koordination der vierteljährlichen Vorstellung des VAD-Patienten in der VAD-Ambulanz – Wundkontrollen und Verbandswechsel – Labor- insbesondere Gerinnungskontrollen, Anpassung der blutverdünnenden Medikation – Rufbereitschaft (24 h/7 Tage) bei akuten Problemen

^aIn der Schwerpunktpraxis oder HFU-Ambulanz oder in strukturierter Kooperation (Vereinbarung, SOPs).

^bÜbergangslösung bis 2020: nicht zertifiziertes Pflegepersonal unter Supervision des Kardiologen.

Personelle Voraussetzungen

Für die Leitung einer speziell für die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittener bzw. terminaler Herzinsuffizienz eingerichteten Spezialeinheit (HFU-Station) innerhalb der HFU-Schwerpunkt-klinik qualifizieren die Weiterbildung für Kardiologie oder Herzchirurgie plus die Zusatzweiterbildung Intensivmedizin

und langjährige umfassende Erfahrungen in der Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz aller Schweregrade. Die HFU-Station kann von einem Kardiologen oder einem Herzchirurgen, der die Zusatzbezeichnung Intensivmedizin besitzt, geleitet werden. Auch eine interdisziplinäre Leitung ist möglich. Ein kardiologischer Facharzt muss 24 h

rufbereit sein. Ferner soll eine intensivmedizinische HFU-Station durchgehend mit exklusiv hier zuständigen Ärzten und Pflegekräften besetzt sein. Ein Pflege-schlüssel von 4:1 (Patient:Pflegekraft) ist anzustreben. Eine ausreichende Verfügbarkeit von physiotherapeutischen Fachkräften (mindestens 30 min/Patient/Tag) ist sicherzustellen.

Apparative Ausstattung

Die apparative Ausstattung soll der einer kardiologischen „Intermediate-Care-Station“ und/oder Intensivstation entsprechen. Standardeinrichtungen wie 24-h-Labor, Elektrokardiographie, transthorakale und transösophageale Echokardiographie und umfassende Monitoring-Einrichtungen sollen vorgehalten werden. Ein hohes Niveau im Bereich der bildgebenden Verfahren (transösophageale Echokardiographie, Computertomographie) und des Labors stellt eine weitere notwendige Voraussetzung dar. Eine Reanimationseinheit vor Ort ist sicherzustellen. Transportbeatmungsmöglichkeiten und Transportmonitore sind für die Verbringung in andere Einrichtungen bzw. zu speziellen diagnostischen Maßnahmen notwendig. Zeitgemäße elektrische Schrittmachertechnologien sollen zur Verfügung stehen.

Invasives hämodynamisches Monitoring und nichtinvasive Beatmungsverfahren müssen an jedem Bettplatz eingesetzt werden können ebenso wie Nierenersatz- oder Unterstützungsverfahren (wie Hämodialyse, Hämofiltration oder Ultrafiltration). Zusätzlich muss die Möglichkeit bestehen, z. B. reanimierte Patienten rasch einer invasiven Beatmung oder einer Therapie mit intravasculärer Kühlung auf einer nahe gelegenen Intensivstation zuzuführen.

Standardisierte Behandlung und Kooperation

Standardisierte Pfade für diagnostische, prozedurale und therapeutische Maßnahmen sollen vorgehalten werden. Eine Vernetzung mit den HFU-Schwerpunktpraxen der Umgebung sowie eine schriftliche Kooperationsvereinbarung mit einem überregionalen HFU-Zentrum sollen etabliert werden.

Kriterien zur Verlegung kritisch kranker Patienten in das überregionale HFU-Zentrum sollten konsentiert werden. Ein strukturiertes Entlassmanagement soll vorgehalten werden und strukturelle bzw. organisatorische Maßnahmen zur Gewährleistung der lückenlosen poststationären Versorgung beinhalten.

Versorgung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz – überregionales HFU-Zentrum

Leistungsspektrum

Überregionale HFU-Zentren müssen eine umfassende, kausale Herzinsuffizienzdiagnostik und -therapie ermöglichen. Es müssen alle interventionellen Therapieverfahren inklusive auch der interventionellen Herzinsuffizienztherapie und chirurgischen Behandlungsoptionen der Herzinsuffizienz gemäß aktuellen Standards verfügbar sein. Die interdisziplinäre Versorgung durch Kardiologen, Herzchirurgen und andere für die Versorgung der akuten und fortgeschrittenen Herzinsuffizienz notwendigen Fachdisziplinen muss gewährleistet sein. Eine spezielle Versorgungseinheit für schwer dekompenzierte Patienten oder Patienten mit fortgeschrittener und terminaler Herzinsuffizienz soll (HFU-Station) in unmittelbarer Nähe zur kardiologischen oder herzchirurgischen Intensivstation lokalisiert oder ggf. dort integriert sein. Physiotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten (z. B. Fahrradergometer) müssen hier vorgehalten werden.

Die erforderlichen Möglichkeiten zur ursächlichen Diagnostik der Herzinsuffizienz beinhalten Verfahren zur invasiven Diagnostik (Links- und Rechtsherzkatheterisierung) und die Durchführung von Myokardbiopsien auch bei akuter Herzinsuffizienz. Möglichkeiten für eine genetische Testung und genetische Beratung und weiterführende bildgebende Verfahren wie die kardiale Magnetresonanztomographie müssen verfügbar sein, können aber auch in Kooperationen mit externen Einrichtungen organisiert werden.

Neben der Implantation von kardialen Resynchronisationssystemen und

Defibrillatoren müssen therapeutische Interventionen an den Herzklappen im Zentrum durchgeführt werden können (z. B. kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion, Ballonvalvuloplastie der Aorten- und Mitralklappe, transfemorale und transapikale Aortenklappenersatz). Darüber hinaus soll das überregionale HFU-Zentrum über eine elektrophysiologische Abteilung verfügen, deren Leistungsspektrum auch die Ablation komplexer ventrikulärer Herzrhythmusstörungen und eine ICD/CRT-Ambulanz umfasst.

Eine kurzfristige Abstimmung und enge Kooperation zwischen Kardiologie und Herzchirurgie in einem Herzteam soll auf einer 7-Tage-/24-h-Basis organisiert sein, sodass die Durchführung von Maßnahmen wie der Implantation passagerer oder permanenter Kreislaufunterstützungssysteme inklusive der Beherrschung möglicher Komplikationen immer gewährleistet ist. Eine langjährige Erfahrung in der Systemauswahl von passageren oder permanenten Kreislaufunterstützungssystemen und in der prä- und postinterventionellen/bzw. prä- und postoperativen Versorgung soll vorhanden sein.

In einem überregionalen HFU-Zentrum muss eine Herzchirurgie am Standort vorhanden sein. Die Kooperation zur chirurgischen Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz muss auf 7-Tage-/24-h-Basis gewährleistet sein. Wenn kein eigenes Herztransplantations-/Assist-Device-Programm unterhalten wird, ist die Kooperation mit einem hierfür ausgewiesenen HFU-Zentrum andernorts nachzuweisen (mittels schriftlicher Kooperationsvereinbarung). Kompetenz und Fachkunde in der Vor- und Nachsorge von Herztransplantations- und Assist-Device-Patienten sind erforderlich [16, 17].

Am überregionalen HFU-Zentrum müssen innerhalb der klinischen Einrichtung neben den bereits bei den Schwerpunktkliniken aufgeführten ferner folgende Disziplinen zur Verfügung stehen: Gefäßchirurgie, Hämatologie, Ernährungsberatung, Palliativmedizin. Diese Disziplinen müssen innerhalb der klinischen Einrichtung verfügbar sein, an der das stationäre Modul unterge-

bracht ist, oder strukturiert kooperieren (schriftliche Kooperationsvereinbarung, gemeinsam verabschiedete SOPs).

Möglichkeiten zur psychologisch-psychiatrischen Diagnostik und Mitbetreuung von Patienten müssen gegeben sein, sodass bei langer Liegezeit oder vor akuten invasiven Eingriffen (Implantation eines Assist-Systems, Herztransplantationskandidaten), wenn erforderlich, immer eine adäquate Hilfestellung geleistet werden kann. Diese Betreuung soll auch das soziale Umfeld des Patienten mit einbeziehen. Ein Sozialdienst muss verfügbar sein. Strukturierte psychokardiologische Versorgungsmöglichkeiten mit spezifisch ausgebildeten Psychologen und/oder psychosomatisch ausgebildeten Medizinerinnen bzw. Psychiatern sollen angeboten werden.

Die spezielle Versorgungseinheit (HFU-Station) eines überregionalen HFU-Zentrums muss kontinuierlich funktionsbereit sein. Darüber hinaus soll eine Hotline mit 24-h-/7-Tage-Erreichbarkeit nachgewiesen werden.

Räumliche Voraussetzungen

Spezielle Versorgungseinheiten überregionaler HFU-Zentren für herzinsuffiziente Patienten müssen über mindestens 4 Plätze für intensivmedizinische Therapie mit Möglichkeiten der invasiven hämodynamischen Überwachung verfügen. Die Räumlichkeiten müssen ausreichend Platz bieten, um aufwendige apparative Behandlungen über einen längeren Zeitraum durchführen zu können. Für Patienten, die über einen längeren Zeitraum auf Intensiv- oder Allgemeinstation, bzw. in der HFU-Station betreut werden, z. B. im „High-Urgency-Status“ gelistet zur Herztransplantation oder nach Implantation links- oder biventrikulärer Assist-Systeme, muss für je 2 Bettplätze eine adäquat ausgestattete Nasszelle verfügbar sein. Ein apparativ komplett ausgestatteter Interventionsraum bzw. herzchirurgischer Operationsaal/Hybridoperationsaal mit hygienischem OP-Standard muss zur interventionellen Herzinsuffizienztherapie zur Verfügung stehen.

Empfehlungen und Stellungnahmen

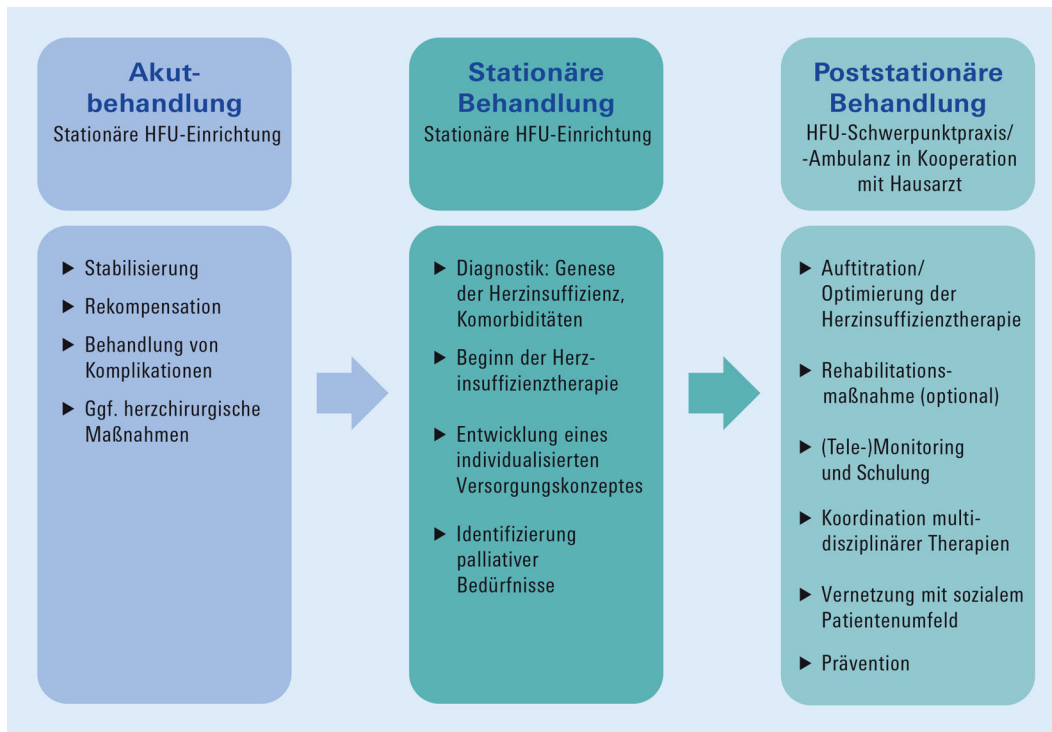


Abb. 2 ◀ Versorgungskontinuum nach akuter kardialer Dekompensation

Apparative Ausstattung und interventionelle Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Die apparative Ausstattung muss es grundsätzlich ermöglichen, die oben dargestellten Funktionalitäten inklusive des körperlichen Trainings umzusetzen. Hierzu zählt neben Nierenersatzverfahren, nichtinvasiven bzw. invasiven Beatmungsmöglichkeiten sowie interventionellen (Koronarangioplastie, Klappentherapie, Ablation von Rhythmusstörungen) und konventionell-herzchirurgischen Therapieverfahren auch der sach- und fachgerechte Einsatz von Kreislaufunterstützungssystemen (perkutane temporär und chirurgisch). Neben der bei der HFU-Schwerpunktambulanz aufgeführten Ausstattung muss beim akuten Pumpversagen die Möglichkeit zur Anwendung spezieller mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme gegeben sein. Hierbei handelt es sich z. B. um interventionell einsetzbare, passagere Systeme wie intraaortale Ballongegenpulsation (IABP), intrakardiale Herzunterstützungssysteme und/oder perkutane extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme („extracorporeal life support“ [ECLS] bzw. extrakorporale Membran-

oxygenierung [ECMO]). Der Wechsel auf ein zentrales ECLS-System muss bei Bedarf von herzchirurgischer Seite geleistet werden können. Weitergehende therapeutische Maßnahmen können bei fehlenden Optionen vor Ort frühzeitig in Kooperation mit einem anderen überregionalen HFU-Zentrum realisiert werden, wo die Möglichkeit zur Assist-Device-Implantation (links-/rechts-/biventrikuläres Assist Device [LVAD/RVAD/BiVAD]) bzw. zur Herztransplantation besteht. In diesem Fall sollten Patienten lokal mit einer passagere mechanischen Kreislaufunterstützung (z. B. ECMO) versorgt und mithilfe eines mobilen (ECMO-)Teams in das weiterbehandelnde Zentrum transportiert werden können. Eine entsprechende Kooperationsvereinbarung soll nachgewiesen werden.

Personelle Voraussetzungen

Der Leiter der speziell für die Versorgung von schwer akut dekompensierten Patienten bzw. von Patienten mit fortgeschrittener bzw. terminaler Herzinsuffizienz eingerichteten Spezialambulanz (HFU-Station) des überregionalen HFU-Zentrums soll Facharzt für

Kardiologie oder Herzchirurgie mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin sein. Die Kooperation zwischen Kardiologie und Herzchirurgie muss durch Etablierung eines „Herzteams“ und regelmäßige „Grand Rounds“ belegt sein. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Herzchirurgie und die reale Einbindung der jeweils anderen Abteilung sind daher grundsätzlich Voraussetzung. Ein kardiologischer und ein herzchirurgischer Facharzt müssen jeweils 24 h rufbereit sein. Ebenso muss die HFU-Station durchgehend mit exklusiv hier zuständigen Ärzten und Pflegekräften (Pflegeschlüssel Patient:Pflegekraft 4:1) besetzt sein.

Standardisierte Behandlung und Kooperation

Feste Behandlungspfade und Anweisungen für die Indikation und Kontraindikation zu den jeweiligen Prozeduren und invasiven Verfahren sollen vorgehalten werden. Dies betrifft insbesondere die Indikation zur Anwendung von Kreislaufunterstützungssystemen, die Betreuung von Patienten, die Träger solcher Systeme sind, die Entwöhnung von solchen Systemen sowie die Vor- und Nachsor-

ge bei Herztransplantation. Die Vorgehensweisen in Behandlungsfragen müssen in SOPs fixiert werden. Für primär auf der Intensivstation bzw. in der Intermediate-Care-Station behandelte Patienten ist ein nachvollziehbares Ausschleusungssystem in die stationäre Weiterversorgung auf der peripheren Pflegestation zu erarbeiten. Da eine Hospitalisierung wegen einer akuten De-novo-Herzinsuffizienz oder der akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz einen Prädiktor für frühes Versterben darstellt und v. a. in den ersten poststationären Wochen mit einem besonders hohen Todes- und Rehospitalisierungsrisiko verbunden ist, müssen zur Sicherstellung der Versorgungskontinuität stationäre und ambulante HFU-Module des HF-NETs organisatorisch eng verzahnt werden (s. nächstes Kapitel und **Abb. 2**).

Die Kooperation des überregionalen HFU-Zentrums mit HFU-Schwerpunktpraxen und -ambulanzen und den HFU-Schwerpunktkliniken sowie ggf. weiteren Kliniken und Praxen und dem lokalen Notfall-/Rettungssystem muss schriftlich fixiert werden. Eine jährliche gemeinsame Fortbildungsveranstaltung aller kooperierenden HF-NET-Module, die in der Regel am überregionalen HFU-Zentrum abgehalten wird, dient der Vernetzung und Verbesserung der Kooperation und muss nachgewiesen werden.

Integrierte Versorgung – Vernetzung von Klinik und Praxis zur Optimierung der poststationären Behandlung

Stationäre Behandlung

Nach Stabilisierung der Kreislaufsituation ist für die weitere Behandlung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz ein standardisierter Diagnose- und Behandlungspfad vorzusehen (s. auch **Abb. 2**), der neben einem Übergangskonzept aus der intensivmedizinischen in die nichtintensivmedizinische stationäre Versorgung ein standardisiertes Entlassmanagement in die ambulante Versorgung umfasst. Hier muss durch ein strukturiertes langfristiges Versorgungskonzept, das bereits vor der Entlassung erstellt wird, eine umfassende, den

individuellen Bedürfnissen angepasste Betreuung des Patienten sichergestellt werden.

Umsetzung weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen

Nach Verlegung des Patienten auf eine Normalstation steht zunächst in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Krankheitsverlauf und Behandlungswunsch des Patienten sowie der Prognose die individuell angepasste Umsetzung der diagnostischen und therapeutischen Leitlinienempfehlungen zur medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz im Vordergrund [9]. Primär bzw. parallel zur Akutbehandlung ist die Genese der Herzinsuffizienz, ggf. mittels Myokardbiopsie, zu klären [18]. Der medikamentöse Behandlungsplan ist von einem Facharzt für Kardiologie festzulegen bzw. unter dessen Supervision zu erstellen und umzusetzen. Optionen zur Auftitration von Medikamenten, die Bewertung von Begleiterkrankungen bzw. das Vorliegen von Kontraindikationen für bestimmte Therapieoptionen sowie die evtl. gegebene Notwendigkeit einer Therapiepriorisierung bei Multimorbidität sind schriftlich im Behandlungsplan festzuhalten. Sie dienen auch längerfristig als Richtschnur für die Aktivitäten des spezialisierten Praxisassistenten- bzw. Pflegepersonals und als Basis der Kommunikation der stationären Leistungserbringer (Ärzte und Pflegepersonal) mit ambulant weiterversorgenden Ärzten, insbesondere dem niedergelassenen HFU-Kardiologen und dem Hausarzt. Insbesondere weiterhin symptomatische Patienten (NYHA-Klasse III und IV) sollen an eine kardiologische HFU-Schwerpunktpraxis oder -ambulanz angebunden werden.

Kardi chirurgische und interventionelle Therapieoptionen für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz müssen in einer regelmäßig stattfindenden interdisziplinären kardiologisch-kardi chirurgischen Konferenz im Herzteam des HF-NETs besprochen und dokumentiert werden. Die Indikationsstellung und ggf. Reihenfolge des Einsatzes appa-

tiver sekundär präventiver, kausaltherapeutischer oder palliativer Maßnahmen (z. B. kardiale Resynchronisationstherapie, ventrikuläre Unterstützungssysteme, TAVI, kathetergestützte Mitralklappenrekonstruktion) werden hier gemeinsam festgelegt.

Krankheitsbezogene Schulung und Monitoring (spezialisiertes Pflege- und Assistenzpersonal)

Während des stationären Aufenthaltes wird jeder Patient über Implikationen der Erkrankung, Möglichkeiten der Selbstüberwachung und die Behandlungsziele unterrichtet. Für ärztliches und pflegerisches Personal, das diese Schulungen durchführt, ist eine Befähigung dafür nachzuweisen, z. B. beim Pflegepersonal eine Ausbildung als Herzinsuffizienz-Schwester/Pfleger.¹ Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt, für die Betreuung im Krankenhaus und das Entlassmanagement sowie für die poststationäre Weiterversorgung flächendeckend spezialisiertes Pflege- und Assistenzpersonal auszubilden. Besonders im niedergelassenen Bereich kann die Beschäftigung von speziell geschultem Assistenzpersonal (medizinische Fachangestellte, MFA) sinnvoll sein. Die spezialisierten Pflegekräfte bzw. MFAs sprechen sich bezüglich der im individuellen Fall zu vermittelnden Inhalte eng mit den jeweils behandelnden Ärzten ab. Auf eine den kognitiven Fähigkeiten der Patienten angepasste Wissensver-

¹ Herzinsuffizienz-Schwester/Pfleger sind speziell zum Zwecke der Patientenschulung und (telefonischen) Überwachung beschäftigte Pflegekräfte, die ein dafür qualifizierendes von der ESC und Heart Failure Association (HFA) zertifiziertes Ausbildungsprogramm erfolgreich durchlaufen haben. Aktuelle Kursangebote sollen künftig über die Webseite der Akademie der DGK verfügbar gemacht werden (ESC- oder HFA-zertifizierte oder vergleichbare Ausbildungsangebote). Als Übergangslösung können bis 2020 auch nicht spezialisiertes Pflegepersonal sowie nicht spezialisierte MFAs beschäftigt werden. Pflegekräfte bzw. MFAs, die in HFU-Modulen Herzinsuffiziente mit betreuen, benötigen grundsätzlich einen individuell zugeordneten ärztlichen Supervisor, der für die Qualitätssicherung der von ihnen geleisteten Arbeit verantwortlich ist.

Empfehlungen und Stellungnahmen

Tab. 3 Schulungsinhalte und Empfehlungen zu krankheitsrelevanten Themen. (Adaptiert nach aktuellen Leitlinien [9, 20])

Themen	Schulungsinhalte und Empfehlungen
Selbstüberwachung und -behandlung	<ul style="list-style-type: none"> – Selbstkontrolle von Herzinsuffizienzzeichen/-symptomen (z. B. tägliche Messung des Körpergewichts) – Selbstständige, bedarfsadaptierte Anpassung der Diuretikadosis (bei Dyspnoe, Gewichtszunahme von >2 kg innerhalb von 3 Tagen, Ödemen) – Rechtzeitige Kontaktaufnahme mit Versorgungsteam bei subjektiver Verschlechterung
Pharmakotherapie	<ul style="list-style-type: none"> – Verstehen von Indikation, Wirkmechanismen und Medikamentendosierung – Kenntnis der möglichen Nebenwirkungen eingenommener Medikamente
Adhärenz an Therapieempfehlungen	<ul style="list-style-type: none"> – Verständnis für die Notwendigkeit, verordnete Medikamente regelmäßig einzunehmen, Empfehlungen zu befolgen und den Therapieplan einzuhalten – Compliance mit empfohlener Kochsalzrestriktion und ggf. Beschränkungen der Trinkmenge (bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz [NYHA Stadien III und IV])
Diät	<ul style="list-style-type: none"> – Keine grundsätzliche Restriktion von Flüssigkeit bei leichten/mäßigen Symptomen – Eventuell Flüssigkeitsrestriktion auf 1,5–2 l/Tag bei schwerer Herzinsuffizienz – Eventuell Beschränkung hypotoner Flüssigkeiten bei Hyponatriämieeignung – Gesunde, ausgewogene Ernährung unter Gewichtskontrolle
Komorbiditäten	– Relevanz häufiger kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) und Begleiterkrankung (Depression, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Anämie, Eisenmangel, Niereninsuffizienz) sowie deren Behandlungsstrategien
Alkohol	<ul style="list-style-type: none"> – Abstinenz bei Patienten mit alkoholinduzierter Kardiomyopathie – Mäßiger Alkoholkonsum (bis zu 20 ml/10 ml 100%igen Alkohol bei Männern/Frauen)
Rauchen, Drogen	– Rauchverbot, Vermeiden von Drogen
Körperliche Aktivität	– Regelmäßiges Ausdauertraining (stabile Patienten)
Reise und Freizeit	<ul style="list-style-type: none"> – Reise- und Freizeitaktivitäten gemäß körperlicher Leistungsfähigkeit – Mitführen krankheitsrelevanter Unterlagen (Arztbrief, Medikamentenplan) als Behandlungsgrundlage im Bedarfsfall – Anpassung der Flüssigkeitszufuhr an Reisegegebenheiten (z. B. heißes Klima) – Eventuell Vermeiden von Sonnenexposition (z. B. bei Amiodaron-Therapie)
Sexuelle Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Restriktion sexueller Aktivität (stabile Patienten) – Potenzstörungen proaktiv ansprechen, ggf. Behandlung einer erektilen Dysfunktion
Impfungen	– Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza)
Schlaf- und Atemstörungen	<ul style="list-style-type: none"> – Prävention (Gewichtsreduktion, Nikotinabstinenz, mäßiger Alkoholkonsum) – Information über Therapieoptionen, ggf. Therapieadhärenz
Psychosoziale Aspekte	– Kenntnisse über psychische und kognitive Auswirkungen der Herzinsuffizienz und Akzeptanz/Nutzung von psychosozialen/-therapeutischen Behandlungsangeboten

mittlung ist zu achten und der Erfolg der Schulung bei wiederholten Kontakten zwischen Patienten und spezialisiertem nichtärztlichem Personal zu überprüfen. Information und Schulung orientieren sich dabei an Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)-Leitlinien und entsprechender Spezialliteratur (▣ Tab. 3; [9, 20]). Die strukturierte Schulung ist

Teil des Behandlungsplanes und umfasst Schulungsinhalte bezüglich der Herzerkrankung, der Symptome, der Medikamente und Informationen zu Ernährung, körperlicher Aktivität und krankheitsangepasster Lebensführung und Krankheitsbewältigung. Besonderer Wert soll auf die Schulung zu Zeichen und Symptomen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz gelegt werden.

Einen weiteren Schulungsinhalt stellen das praktische Erlernen von der Selbstüberwachung dienenden Techniken wie Blutdruckmessung, tägliches Wiegen und die Dokumentation der gemessenen Werte sowie die praktische Handhabung von Medikamentendispensern dar. In diesem Zusammenhang muss geprüft werden, ob Patienten nach Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Hochrisikophase (d. h. den ersten 6 bis 12 Monaten nach Krankenhausentlassung) neben der Eigenüberwachung von einer apparativ gestützten telemedizinischen Überwachung profitieren. In jedem Fall muss sichergestellt sein, dass das gewählte Überwachungskonzept den Patientenbedürfnissen entspricht und im häuslichen Bereich individuell umsetzbar ist (▣ Tab. 3). Die Aufgaben und Ziele, die von den spezialisierten Pflegekräften bzw. MFAs künftig übernommen und umgesetzt werden könnten, sind in ▣ Tab. 2 gelistet. Angehörige bzw. sonstige nahe Bezugspersonen sind – wo immer möglich – einzubeziehen. Alle Schulungen und das mit dem Patienten erarbeitete Überwachungskonzept sind in der Patientenakte zu dokumentieren. Das spezialisierte Pflegepersonal bzw. spezialisierte MFA benötigen einen festen ärztlichen Ansprechpartner, der für die Arbeitsergebnisse dieser Personengruppe mit verantwortlich ist und diese supervidiert. Regelmäßige (z. B. wöchentliche) Besprechungen (Kurzvisiten) dienen diesem Zweck. Die Fortbildung der spezialisierten Pflegekräfte bzw. der MFAs zu aktuellen Leitlinieninhalten obliegt dem jeweils verantwortlichen ärztlichen Ansprechpartner, der langjährige Erfahrung in der Betreuung herzinsuffizienter Patienten haben soll.

Koordinatoren für die Therapie mit ventrikulären Assist Devices (VAD)

Eine besondere Stellung unter dem spezialisierten Pflegepersonal nehmen die VAD-Koordinatoren an den überregionalen Zentren mit einem hohen Umsatz an VAD ein. Bisher bieten einzelne Zentren für Pflegekräfte nach hausinternen Curricula Spezialisierungsmöglichkeiten zum VAD-Koordinator an. Einsatzmög-

lichkeiten für VAD-Koordinatoren gibt es in der perioperativen Betreuung sowie der Nachsorge von Patienten mit Herzunterstützungssystemen bzw. Kunstherzen.

VAD-Koordinatoren informieren Patienten präoperativ über den Umgang mit den VAD-Systemen, überwachen während sowie nach der Implantation die Funktionalität des Systems und vermitteln therapierelevante Informationen an Patienten und weiterbetreuende Ärzte. Ferner nehmen sie bei ambulanten Patienten den Verbandwechsel vor und bieten idealerweise einen 7-Tage-/24-h-Telefonservice für akute VAD-bezogene Probleme an. Steht kein spezieller VAD-Koordinator zur Verfügung, können diese Aufgaben entweder entsprechend geschulte Ärzte oder spezialisiertes Pflegepersonal der HFU-Ambulanzen übernehmen.

Kooperation zwischen HF-NET und Hausärzten

Hausärzte sind die wichtigsten Partner des HF-NETs. Sie behandeln tägliche Probleme der Patienten und sind häufig deren erste Anlaufstelle poststationär sowie bei klinischen Verschlechterungen jeder Art. Schulungsangebote an Hausärzte und zeitnahe Kommunikation spezifischer patientenbezogener Probleme sind eine wichtige Aufgabe aller Partner im HF-NET und unverzichtbarer Bestandteil eines effektiven Entlassmanagements (s. unten). Enge Kooperation und Interaktion mit den Hausärzten haben auch das Ziel, beginnende kardiale Dekompensationen frühzeitig zu erkennen und therapieren zu können.

Entlassmanagement

Zusätzlich zur Interaktion mit den Hausärzten muss eine Kooperation der in stationären HFU-Einrichtungen tätigen Kardiologen, des dortigen spezialisierten Pflegepersonals und der HFU-Ärzte im niedergelassenen Bereich untereinander etabliert werden. Alle Partner brauchen zudem die Kooperation und Interaktion mit einer ambulanten oder stationären Palliativeinheit. Die rational basierte Beurteilung des individuellen Patienten-

risikos muss wesentlich die Intensität und Art der poststationären Überwachung bestimmen. Das längerfristige Betreuungskonzept sollte deshalb unter Berücksichtigung von Patientenwunsch, des NYHA-Stadiums bei Entlassung, Alter und Komorbiditäten durch den in der HFU-Schwerpunktambulanz oder dem überregionalen Zentrum verantwortlichen Kardiologen im Dialog mit den ambulant weiterbehandelnden Ärzten und dem für das Entlassmanagement mit zuständigen spezialisierten Pflegepersonal erarbeitet werden. Vor der Entlassung sollte also das spezialisierte Pflegepersonal an der stationären HFU-Einrichtung, ggf. mit Unterstützung durch den supervidierenden Arzt, geeignete Partner in der ambulanten Nachsorge (Hausarzt, niedergelassener HFU-Kardiologe, HFU-Ambulanz oder palliative Einrichtung) identifizieren und diese mit den für die strukturierte Weiterbehandlung und -versorgung wesentlichen Informationen versorgen. Verantwortlichkeiten sind dabei innerhalb des Versorgungsteams eindeutig abzusprechen.

Wegen des unmittelbar poststationär besonders hohen Risikos erneuter Zustandsverschlechterung soll jedem bei Entlassung noch deutlich symptomatischen Patienten (NYHA III oder IV) ein zeitnahe ambulanter Kontrolltermin (innerhalb von 7 Tagen) möglichst bei einem niedergelassenen HFU-Kardiologen oder – wenn der erforderliche Termin so nicht organisierbar ist – in der HFU-Ambulanz einer stationären HFU-Einrichtung mitgegeben werden. Der Hausarzt ist immer in das Entlassmanagement und die weitere poststationäre Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz einzubeziehen. Zum Entlassungstermin müssen alle relevanten Informationen über den stationären Aufenthalt inklusive Behandlungsplan zur Weitergabe vorliegen. Ferner sollen Patienten die Möglichkeit erhalten, die in der stationären HFU-Einrichtung zuständige Pflegekraft telefonisch zu erreichen, solange die ambulante Weiterversorgung noch nicht begonnen hat. Hier geht es insbesondere darum, Hinweise auf eine erneute Verschlechterung der Herzinsuffizienz frühzeitig zu

erfassen und so angepasst reagieren zu können.

Es soll bereits während des stationären Aufenthaltes geprüft werden, ob eine poststationäre Rehabilitationsmaßnahme aussichtsreich erscheint, um Symptomatik und kardiale Funktionsstörung weiter zu verbessern. Die Möglichkeit, einen Patienten zur Rehabilitation zu überweisen, soll nicht daran gekoppelt sein, dass er noch im Erwerbsleben steht. Die Anleitung zur Selbstüberwachung und sonstige Schulung können während der Rehabilitationsmaßnahme eingeleitet oder fortgeführt werden, wie oben beschrieben, wenn dort entsprechendes Personal und Fachkompetenz vorgehalten werden. Die Entscheidung über die Notwendigkeit der poststationären Überwachung und deren Organisation wird in diesem Fall fakultativ (je nach den Gegebenheiten vor Ort) entweder von der Reha-Einheit oder von der vorbehandelnden stationären HFU-Einrichtung übernommen. Die Reha-Einheit hat jedenfalls sicherzustellen, dass bei Entlassung das Versorgungskontinuum nicht unterbrochen wird. Für Reha-Maßnahmen bei besonders komplex kranken Patienten (z. B. nach Herztransplantation oder Implantation eines Assist Device) sind Kooperationsvereinbarungen, Fachkompetenz und SOPs nachzuweisen.

Poststationäre Überwachung und Betreuung

Bei zum Zeitpunkt der Entlassung noch deutlich symptomatischen Patienten (NYHA III-IV) soll bereits während des Krankenhausaufenthaltes das Betreuungs- und Monitoringkonzept festgelegt werden. Die Notwendigkeit und Intensität von telemetrischer Überwachung (telefonisch durch spezialisiertes Pflegepersonal oder MFAs, ggf. unter Einbeziehung apparativer telemetrischer Verfahren) ist mit dem im ambulanten Bereich zuständigen HFU-Kardiologen abzustimmen und zu organisieren. Die individuelle Umsetzung ist den Möglichkeiten und Gegebenheiten vor Ort und den Patientenbedürfnissen anzupassen. Das Monitoring muss in den ersten Tagen nach Entlassung beginnen und kann

Empfehlungen und Stellungnahmen

entweder von einem krankenhausbasierten HFU-Modul aus (HFU-Ambulanz der Schwerpunktlinik oder des Zentrums) oder von einer entsprechend ausgestatteten kardiologischen HFU-Schwerpunktpraxis aus erfolgen. Bezüglich der Kontaktfrequenz und Dauer des Monitorings ist eine dynamische Anpassung an den Risikoverlauf sinnvoll, die Überwachung (und Schulung) soll jedoch nach einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz mindestens 6 Monate aufrechterhalten und immer durch einen Kardiologen supervidiert werden. Bei Einsatz von gerätebasiertem Monitoring ist dafür Sorge zu tragen, dass das Monitoringergebnis regelmäßig in einer HFU-Einrichtung (krankenhausbasiert oder HFU-Schwerpunktpraxis) zur Kenntnis genommen wird und dass erforderliche Maßnahmen zeitnah ergriffen werden. Bei der Ausgestaltung des Monitorings sind Patientenpräferenzen zu berücksichtigen. Wenn spezialisiertes Pflegepersonal für das Monitoring zuständig ist, erfolgt die Überwachung der Arbeitsergebnisse dieses Personenkreises wie oben ausgeführt.

Hausärztliche Weiterversorgung

Bei zum Entlassungszeitpunkt nicht oder wenig symptomatischen Patienten (NYHA I–II) kann das poststationäre Behandlungskonzept primär mit dem Hausarzt abgestimmt und das weitere Vorgehen im Entlassungsbrief festgehalten werden. Grundsätzlich ist aber jeder einmal wegen akuter kardialer Dekompensation stationär behandelte Patient als Hochrisikopatient anzusehen und sollte daher an eine HFU-Schwerpunktpraxis oder HFU-Ambulanz angebunden werden. Die Intervalle zur Wiedervorstellung und kardiologischen Weiterbetreuung des Patienten werden zwischen Hausarzt und niedergelassenem HFU-Kardiologen abgestimmt. Auch eine präventive Schulung dieser Patienten ist anzustreben. Es wäre sinnvoll, wenn Leistungserbringer aller Versorgungsebenen kooperativ mit den Kostenträgern vermehrt präventive Maßnahmen der Patientenschulung erarbeiteten und implementierten.

Ambulante kardiologische Weiterversorgung

Die Auftitration der Herzinsuffizienzmedikation, Beratung des Patienten und sonstige mit dem Patienten gemeinsam festzulegende Behandlungsziele müssen im Betreuungsteam (u. a. mit dem spezialisierten Pflege- und Assistenzpersonal) gemeinsam verfolgt werden. Die ambulante HFU-Einrichtung (HFU-Schwerpunktpraxis oder HFU-Ambulanz) passt entsprechend dem klinischen Verlauf bzw. der Ausprägung und Schwere der Herzinsuffizienz die Überwachungsfrequenz und -intensität an. Wie oben dargelegt, sollen poststationär bei allen aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelten Patienten ein in einer HFU-Schwerpunktpraxis niedergelassener Kardiologe oder die Ambulanz der HFU-Schwerpunktlinik bzw. des Zentrums in die Nachbetreuung eingebunden werden. Das soziale Umfeld des Patienten ist, wo immer möglich, einzubeziehen.

Palliative Behandlung

Die WHO definiert palliative Therapie als einen *Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen einer lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert sind, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, gewissenhafte Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art* [19]. Palliative Bedürfnisse von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen systematisch erfasst werden, besonders in höherem Lebensalter bzw. bei fortgeschrittener und terminaler Herzinsuffizienz ohne kausale Therapieoptionen. Hierzu müssen Wege zur bestmöglichen Befriedigung dieser Bedürfnisse bereits während des stationären Aufenthaltes gebahnt werden. Dabei ist zu beachten, dass bei Herz- und Kreislauferkrankungen lebensverlängernde Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz auch Symptome und Lebensqualität verbessern und somit – soweit sie der symptomatischen Besse-

rung von Beschwerden dienen – auch in palliativen Situationen einzusetzen sind. Implikationen von Behandlungsmaßnahmen bzw. deren Unterlassung sind mit Patienten und Angehörigen zu besprechen und zu bewerten. Besonders wichtig ist ein offener Dialog über den wahrscheinlichen Verlauf und die Prognose der Erkrankung, um auch für die letzte Lebensphase selbstbestimmte Entscheidungen zu ermöglichen (z. B. die Deaktivierung eines ICD-Aggregates). Vor allem beim Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen kann bei schwerwiegenden Komplikationen eine palliative Therapie sinnvoll oder notwendig sein. Hier sind eine enge Betreuung von Patient und Angehörigen durch das VAD-Team und zusätzlich eine psychologische bzw. psychokardiologische Unterstützung erforderlich [20].

Standardisierung der Behandlungspfade

Ziel der Definition der Zuständigkeiten sowie der Diagnose- und Behandlungspfade nach akuter kardialer Dekompensation ist es zunächst, die stationären und ambulanten Versorgungsebenen und das soziale Umfeld eines Patienten zu vernetzen. Dadurch sollen Versorgungslücken vermieden, der Übergang zwischen den Versorgungsebenen erleichtert und die Versorgungs- und Überwachungsintensität bedarfsgerecht verfügbar gemacht werden. Es ist zu erwarten, dass so eine Optimierung der Versorgung und Überwachung von Hochrisikopatienten erzielt und die hohen Mortalitäts- und Rehospitalisierungsraten gesenkt werden können. Die Kosten für den strukturellen und personellen Mehraufwand, der zur Implementierung der oben beschriebenen Behandlungspfade erforderlich ist, sollten durch Verminderung der Rehospitalisierungsraten ausgeglichen werden können. Die Implementierung der geforderten HFU-Standards in zertifizierten HFU-Einrichtungen des HF-NETs soll anhand von Qualitätsindikatoren (apparative Diagnostik, medikamentöse bzw. nichtmedikamentöse Therapie, weitere ambulante Anbindung) belegt [21, 22] und wissenschaftlich durch Einschluss

der Patienten in Registerstudien begleitet werden, um so den prognostischen und finanziellen Nutzen des HF-NETs und die Auswirkungen der so organisierten Betreuung auf die Lebensqualität erfassen zu können. Für Patienten sollte die sektorenübergreifende, strukturierte und unfragmentierte Versorgung in einem HF-NET eine qualitativ optimale, organisatorisch verbesserte und v. a. lückenlose Versorgung ermöglichen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. G. Ertl

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Kardiologie, Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg, Deutschland
Ertl_G@klinik.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikt. G. Ertl, C. Angermann, R. Beke-redjian, F. Beyersdorf, G. Güder, J. Gummert, H. Katus, I. Kindermann, M. Pauschinger, S. Perings, P. Raake, S. Störk, W. v. Scheidt, S. Welz und M. Böhm geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Neumann T, Biermann J, Erbel R et al (2009) Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 106(16):269–275
2. Mosterd A, Hoes AW (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93(9):1137–1146
3. Tiller D, Russ M, Greiser KH et al (2013) Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population - the CARLA study. *PLoS ONE* 8(3):e59225
4. Sturm HB, Haaijer-Ruskamp FM, Veeger NJ, Balje-Volkers CP, Swedberg K, Gilst WH van (2006) The relevance of comorbidities for heart failure treatment in primary care: a European survey. *Eur J Heart Fail* 8(1):31–37
5. Angermann CE (2009) Comorbidities in heart failure: a key issue. *Eur J Heart Fail Suppl* 8:i5–i10
6. Dahlstrom U (2005) Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7(3):309–316
7. Ross JS, Chen J, Lin Z et al (2009) Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail* 3(1):97–103
8. Desai AS, Stevenson LW (2012) Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation* 126(4):501–506
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14):1787–1847
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al (2013) ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 62(16):e147–e239
11. Angermann CE, Stork S, Gelbrich G et al (2012) Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail* 5(1):25–35
12. Agvall B, Alehagen U, Dahlstrom U (2013) The benefits of using a heart failure management programme in Swedish primary healthcare. *Eur J Heart Fail* 15(2):228–236
13. Tschierschke R, Katus HA, Raake PW (2013) First "Advanced Heart Failure Unit" at the Heart Centre of the University Hospital Heidelberg. *Dtsch Med Wochenschr* 138(12):603–607
14. Pons F, Lupon J, Urrutia A et al (2010) Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol* 63(3):303–314
15. Breuckmann F, Post F, Erbel R, Munzel T (2009) Acute thoracic pain: Chest Pain Unit – the certification campaign of the German Society of Cardiology. *Herz* 34(3):218–223
16. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM et al (2015) 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; affirmation of value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Card Fail* 21(6):499–518. doi:10.1016/j.cardfail.2015.03.002
17. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al (2010) The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 29(8):914–956
18. Kuhl U, Schultheiss HP (2012) Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Dtsch Arztebl Int* 109(20):361–368
19. World Palliative Care Alliance, WHO (2014) Global atlas of palliative care at the end of life.
20. Feldmann C, Ertl G, Angermann CE (2014) Holistic therapy of chronic heart failure. *Internist* 55(6):676–686
21. NVL, Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010) Nationale Versorgungs-Leitlinie Herzinsuffizienz. Kurzfassung. Version 1.1. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> (Erstellt: März 2010). Zugegriffen: 10. August 2010
22. Laux G, Nothacker M, Weinbrenner S et al (2011) Using routine data for quality of care assessments: a critical review, taking quality indicators for the "National Disease Management Guideline for Chronic Heart Failure" as an example. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 105(1):21–26

Implantierbarer Monitor soll mehr Sicherheit nach Herzinfarkt bringen

In Deutschland überleben ca. 280.000 Patienten/Jahr einen Herzinfarkt. Bei einer großen Gruppe von ihnen ist danach die Pumpfunktion dank der schnellen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes nur wenig bis mittelgradig eingeschränkt. Aber unter ihnen gibt es viele, die in der Folge am plötzlichen Herztod versterben.

Es ist bekannt, dass bei gefährdeten Patienten Störungen im vegetativen Nervensystem bestehen können, die die bedrohlichen Rhythmusstörungen auslösen. Forscher um Prof. Axel Bauer vom DZHK-Standort München (Klinikum der Universität München) haben computerbasierte EKG-Methoden entwickelt, mit denen sie diese Störungen messen können.

In der Studie SMART-MI* wird der Hälfte der 400 infrage kommenden Patienten zu Beginn ein implantierbarer kardialer Monitor (ICM = insertable cardiac monitor) eingesetzt, mit dem die Ärzte Vorläufer lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen telemetrisch erfassen können. Die andere Hälfte der Patienten dient als Kontrollgruppe. Das Gerät sendet kontinuierlich Signale an eine Datenzentrale im Klinikum der Universität München. Bei Vorboten von gefährlichen Rhythmusstörungen werden die Patienten umgehend einbestellt. Die Ärzte suchen dann nach möglichen Ursachen wie einem erneuten drohenden Herzinfarkt, die dann entsprechend behandelt werden können.






Die Studie soll zeigen, ob die ICM in der Lage sind, zuverlässig die Vorboten von drohenden Komplikationen anzuzeigen und ob sich dadurch die Überlebenschancen der Patienten verbessern.

* Implantierbare kardiale Monitore bei Hochrisiko-Postinfarkt-Patienten mit kardialer autonomer Dysfunktion und mittelgradig reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (SMART-MI)

Quelle: Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.

CONTEMPORARY REVIEW

Impact of Interatrial Shunts on Invasive Hemodynamics and Exercise Tolerance in Patients With Heart Failure

Jan M. Griffin , MD; Barry A. Borlaug , MD; Jan Komtebedde, DVM; Sheldon E. Litwin , MD; Sanjiv J. Shah , MD; David M. Kaye , MD, PhD; Elke Hoendermis, MD; Gerd Hasenfuß, MD, PhD; Finn Gustafsson, MD; Emil Wolsk, MD; Nir Uriel, MD; Daniel Burkhoff , MD, PhD

Approximately 50% of patients with heart failure have preserved ejection fraction. Although a wide variety of conditions cause or contribute to heart failure with preserved ejection fraction, elevated left ventricular filling pressures, particularly during exercise, are common to all causes. Acute elevation in left-sided filling pressures promotes lung congestion and symptoms of dyspnea, while chronic elevations often lead to pulmonary vascular remodeling, right heart failure, and increased risk of mortality. Pharmacologic therapies, including neurohormonal modulation and drugs that modify the nitric oxide/cyclic GMP-protein kinase G pathway have thus far been limited in reducing symptoms or improving outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Hence, alternative means of reducing the detrimental rise in left-sided heart pressures are being explored. One proposed method of achieving this is to create an interatrial shunt, thus unloading the left heart at rest and during exercise. Currently available studies have shown 3- to 5-mm Hg decreases of pulmonary capillary wedge pressure during exercise despite increased workload. The mechanisms underlying the hemodynamic changes are just starting to be understood. In this review we summarize results of recent studies aimed at elucidating the potential mechanisms of improved hemodynamics during exercise tolerance following interatrial shunt implantation and the current interatrial shunt devices under investigation.

Key Words: exercise ■ exercise capacity ■ interatrial ■ shunt

Over 50% of patients with heart failure (HF) have a left ventricular (LV) ejection fraction (EF) >40%. HF with an EF of 40% to 50% has been termed HF with midrange EF (HFmrEF), and in the setting of EF >50% the condition is referred to as HF with preserved EF (HFpEF). These conditions are present in a heterogeneous group of patients with a broad spectrum of underlying conditions and disorders. Nevertheless, patients with HFpEF/HFmrEF share common findings of elevated left atrial (LA) and LV filling pressures during exercise, which are associated with acute development of pulmonary congestion and considered to be largely responsible for the hallmark symptom of dyspnea on exertion.^{1,2} Although theoretically attractive, therapies designed to attenuate neurohormonal activation have

been met with limited success in this HF subgroup.^{3,4} Therefore, attention has turned to other means of reducing the detrimental rise in left-sided pressures during exercise. One method of achieving this goal is by creation of an interatrial shunt, which may be particularly effective at reducing pulmonary venous and LA pressures (LAPs) during exercise, even if patients are not overtly volume overloaded or have normal LAP at rest. Several recent clinical studies of interatrial shunt devices (IASDs) have shed new light on the pathophysiology of exercise intolerance and the mechanisms by which IASDs may provide benefit.

In this review, we summarize factors contributing to effort intolerance in HFpEF/HFmrEF, the current IASDs under investigation, and the results of studies aimed

Correspondence to: Daniel Burkhoff, MD, PhD, Cardiovascular Research Foundation, 1700 Broadway, 9th Floor, New York, NY 10019, USA. E-mail: dburkhoff@crf.org

For Sources of Funding and Disclosures, see page 14.

© 2020 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

6MWT	6-minute walk test
CVP	central venous pressure
EF	ejection fraction
HF	heart failure
HFmrEF	heart failure with midrange ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFREF	heart failure with reduced ejection fraction
HR	heart rate
IASD	interatrial shunt device
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LA	left atrial
LAP	left atrial pressure
LV	left ventricular
MAGGIC	Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MLWHF	Minnesota Living With Heart Failure
NYHA	New York Heart Association
PA	pulmonary artery
PAC	pulmonary artery compliance
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PVR	pulmonary vascular resistance
Qp:Qs	ratio of pulmonary to systemic blood flow
RA	right atrial
RAP	right atrial pressure
RV	right ventricular
VO₂	peak oxygen consumption

at elucidating the potential mechanisms of improved exercise tolerance after IASD implantation.

HEMODYNAMICS AND EXERCISE INTOLERANCE IN HFmrEF OR HFpEF

In healthy patients, cardiac output is augmented by increases in stroke volume, and heart rate (HR) without excessive increases in ventricular filling pressures.^{5,6} Stroke volume has been shown to increase by ~40% in healthy volunteers during exercise as a result of both an increase in LV end-diastolic volume and decrease of LV end-systolic volume, resulting in an ~15% absolute increase in LVEF, partially resulting from a marked ~60% reduction in systemic vascular resistance.⁷ The increase in LV end-diastolic volume requires a compliant ventricle and enhanced early diastolic relaxation

to facilitate filling at higher HRs in order to avoid a significant rise in pressure. Diastolic relaxation and enhancements of atrial contractility may also be important for increasing LV end-diastolic volume at high HRs. In healthy patients, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) at peak supine exercise is generally <20 mm Hg and LV end-diastolic pressure is generally <25 mm Hg.⁸⁻¹⁰

In contrast, marked elevations of pulmonary arterial and venous pressures are observed during exercise in patients with HFpEF and these have been considered to significantly contribute to exercise intolerance.⁶ Borlaug et al¹¹ showed in patients with HFpEF who had normal resting hemodynamics that increases of HR, decreases of systemic vascular resistance, and increases of cardiac output were all blunted compared with healthy controls during exercise. They also showed that, in comparison to control patients, PCWP and LV end-diastolic pressure significantly increased in patients with HFpEF simply after raising their legs into the pedals of a supine bicycle and even more dramatically after 1 minute of initiating exercise. Additional increases were found at peak exercise (Figure 1), with PCWP increasing to >25 mm Hg in 88% of patients with HFpEF and on average reaching ~35 mm Hg.¹¹ A more specific link between these increases of PCWP and exercise intolerance was recently demonstrated by its association with the development of pulmonary congestion as evidenced by B-line artefacts seen on lung ultrasound.² Elevation in PCWP during exercise is associated with reductions in aerobic capacity in patients with HFpEF, even after accounting for other determinants such as cardiac output and peripheral oxygen extraction.¹²

Chronic elevations of pulmonary pressures also lead to pulmonary vascular remodeling including decreased compliance^{13,14} and blunted reductions in pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary arterial elastance during exercise.¹⁴ Such changes in pulmonary properties can cause detrimental effects on right ventricular (RV) function, further compounding the ability of the left ventricle to fill adequately during exercise.

In addition to its association with exercise intolerance, elevated estimated diastolic pulmonary artery (PA) pressures or PCWPs at rest^{15,16} and during exercise¹⁷ have been associated with increased mortality. Regarding the interpretation of PCWP during exercise, it has been shown to be important to normalize this parameter for workload. This approach takes into account clinical improvements that may allow patients to reach higher levels of exercise before the PCWP rises to levels that produce symptoms¹⁷ (discussed further below). Lower values of work-normalized PCWP are associated with increased survival.¹⁷ In addition, development of RV dysfunction has been shown to be

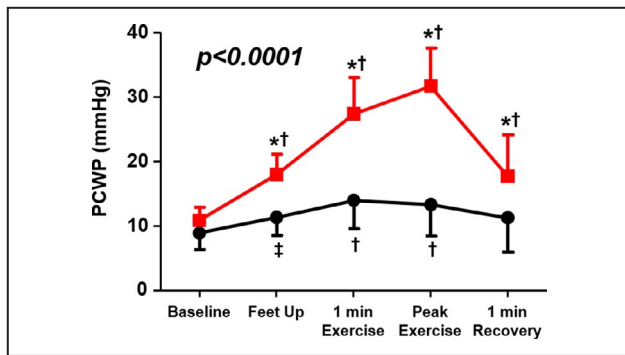


Figure 1. Changes in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) during exercise in patients with heart failure with preserved ejection fraction (red squares) vs controls (black circles).

* $P < 0.001$ for change in PCWP (vs control); † $P < 0.001$ vs baseline (within group); ‡ $P < 0.01$ vs baseline (within group). Reproduced in part from Borlaug et al¹¹ with permission. Copyright ©2010, Wolters Kluwer Health, Inc.

associated with an almost 2-fold increased risk of death in patients with HFpEF.¹⁸

Given the above-noted associations, approaches designed to prevent or reduce elevated left-sided filling pressures during exercise have become a potential target of treatment. Since many patients with HFpEF have normal left-sided filling pressures at rest, a therapy that does not reduce resting preload may be beneficial. Diuretics, which are currently the mainstay of therapy, cause frequent problems with orthostatic hypotension, prerenal azotemia, and electrolyte imbalances. A therapy without these undesirable side effects would be very helpful.

It is not just left-sided pressures that rise dramatically with exercise in HFpEF. Figure 2A shows individual patient data summarizing the relationship between central venous pressure (CVP) and PCWP at rest in patients with HFpEF (solid blue circles) in comparison to a group of healthy controls (open red circles; age matched to patients with HFpEF, shown by the black dots). Control data are from the HemReX (Effect of Age on the Hemodynamic Response During Rest and Exercise in Healthy Humans) study.¹⁹ Only approximately one third of patients with HFpEF have reasonably normal resting values of both CVP and PCWP, whereas in nearly all patients without HF they are within the normal range. As shown in Figure 2B, there are marked elevations of both PCWP and CVP during exercise in patients with HFpEF, which was the case in only a minority of control patients. The difference between controls and patients with HFpEF was especially apparent when approximately matching the groups for age (mean age of 69 years in both groups) and workload (43±18 watts [W] in patients with HFpEF versus 63±23 W in controls) (Figure 2B).

Even comparing CVP and PCWP values in patients with HFpEF at the average of 43 W (which represented peak exercise in this group) with values achieved by healthy controls at peak exercise (100±35 W in the age-matched subgroup), PCWP in patients with HFpEF was still significantly elevated (Figure 2C). The potential independent prognostic significance of an increase in CVP has not been specifically studied in HFpEF, although it has been shown to be important in HF with reduced EF (HFrEF).²⁰ There is increased evidence that elevated CVP interferes with end organ function, particularly renal and hepatic function.²¹ Indeed, it has been shown that elevated CVP portends a worse prognosis, being independently associated with mortality.²² As such, increases in CVP are relevant to the potential efficacy of IASDs.

Finally, it is noted that atrial fibrillation, which is present in 30% to 50% of patients with HFpEF, has a significant adverse impact on exercise tolerance,²³ reducing the ability to increase stroke volume by almost 50% compared with patients in sinus rhythm. Aside from loss of atrial kick, 1 additional factor potentially contributing to elevations in PCWP are decreased atrial and pulmonary venous compliances in HFpEF.²⁴

Extracardiac Factors Contribute to Exercise Intolerance in HF

A multitude of comorbidities are associated with HFpEF, including advanced age, obesity, diabetes mellitus, kidney dysfunction, sleep-disordered breathing, chronic obstructive pulmonary disease, anemia, skeletal muscle dysfunction, and chronotropic incompetence. It is therefore not surprising that noncardiac factors contribute to exercise intolerance.²⁵ It has been shown that peak oxygen consumption (VO_2) in HFpEF is determined by both cardiac and extracardiac factors, each contributing about 50%.²⁶ To explore this hypothesis in the context of data available from IASD-treated patients, Wolsk et al²⁷ compared baseline characteristics, exercise performance, and exercise hemodynamics of patients with HFpEF/HFmrEF enrolled in 2 IASD studies (Corvia Medical, Inc.) to those of healthy controls in the HemReX trial.¹⁹ Mean peak workload was markedly lower in the HF group (45 W versus 137 W, $P < 0.0001$). Consistent with the studies noted above, there were significantly blunted increases in HR of patients with HF (29 versus 64 beats per min), cardiac index (1.5 versus 5.8 L/min per m^2), and stroke volume index (4 versus 26 mL/ m^2) at peak exercise. At reasonably matched workloads, these and other characteristics differed between healthy controls and patients with HF (Figure 2). In multiregression analysis, higher PCWPs (47%) and reduced stroke

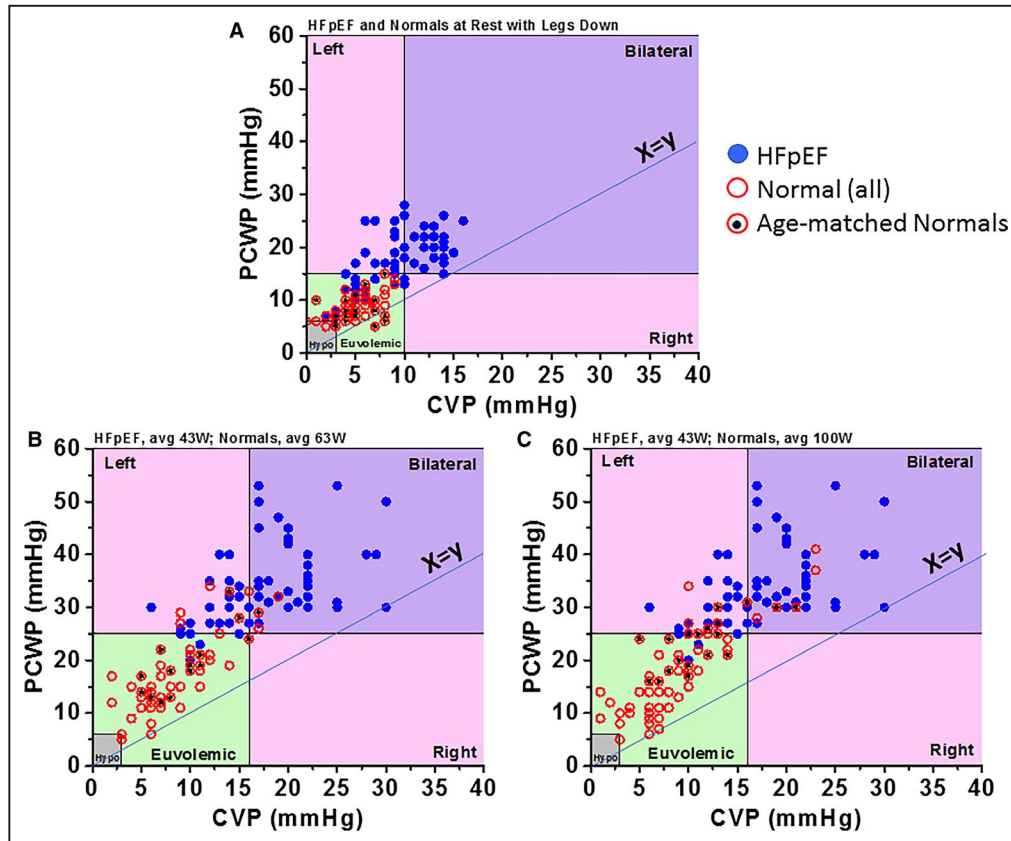


Figure 2. Relationship between central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP).

Patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF; blue dots), controls (open red circles), and age-matched controls (red circles with black dots). **A**, Resting data. **B**, Data at peak exercise for patients with HFpEF and at submaximal exercise for controls. **C**, Data at peak exercise for both patients with HFpEF and controls. *Bilateral* refers to left- and right-sided congestion, *Left* refers to left-sided congestion only, and *Right* refers to right-sided congestion only. Hypo indicates hypovolemic. Adapted from Wessler et al³¹.

volume (12%) accounted for 59% of the difference in exercise tolerance between groups using ergometer exercise in the supine position. Of all other parameters examined, higher body mass index contributed to 31% of the difference between the groups. Higher body mass index may be a marker for a multitude of other comorbidities (eg, diabetes mellitus, hypertension, and sedentary lifestyle) that affect the ability of peripheral vascular, musculature, and metabolic machinery to accommodate increased workloads. In a separate study, exercise PCWP was found to inversely correlate with peak VO₂ in patients with HFpEF, whether performed in the supine or upright position. Remarkably, exercise PCWP remained associated with peak VO₂ even after accounting for other determinants of oxygen transport including cardiac output and arterial-venous oxygen content difference,¹² but the latter variables were also strongly correlated with exercise capacity. Thus, extracardiac factors contribute to exercise intolerance,

and it should be recognized that an IASD can only impact the hemodynamic components contributing to exercise intolerance.

THEORETICAL FOUNDATION FOR HEMODYNAMIC EFFECTS OF IASDS

Given the lack of evidence-based medical therapies for the treatment of HFpEF/HFmrEF to date, efforts have turned to directly targeting exercise-induced elevations of LAP and PCWP with IASDs. By creating a conduit in the interatrial septum, the pressure gradient between the left and right atrium should allow for decompression of the left heart when PCWP is high, as occurs especially during exercise. A detailed theoretical foundation to support this approach was first provided by a previously developed cardiovascular model used to simulate hemodynamic changes typically seen in patients with HFpEF during exercise.²⁸ A

complete recounting of the equations underlying this simulation is beyond the scope of this review. In brief, the contractile properties of each heart chamber were modeled by time-varying elastances and the systemic and pulmonary vascular beds were modeled by series of resistance and capacitance elements. Model parameters were adjusted to match, as closely as possible, the average hemodynamic data from 2 published studies involving 39 patients with HFpEF, both at rest and during exercise.^{11,29} Then, an interatrial shunt was introduced into the model by allowing flow between the right and left atria as determined by the equation for flow through a thin orifice (which depends on the area of the shunt and the pressure gradient between the chambers); results were obtained while varying the shunt diameter between 0 to 12 mm to predict the potential effects on resting and exercise hemodynamics. The impact of the interatrial shunt on right atrial (RA) pressure (RAP) and LAP for this average patient are summarized in Figure 3. The pressure gradient between chambers decreases as the interatrial shunt diameter increases, and this effect plateaus at ≈ 10 mm. There was a relatively steep increase in the pressure gradient with smaller shunt sizes.

Simulated effects of an IASD are further illustrated for an example of an 8-mm shunt (the diameter of the Corvia Atrial Shunt described below). RAP and LAP tracings at rest and during exercise before shunt placement are shown in Figure 3B. Following introduction of the shunt, RAP and LAP gradients decreased (Figure 3C). At peak exercise, a decrease from ≈ 17 to ≈ 5 mm Hg was seen in the presence of the shunt, the result of an ≈ 8 -mm Hg decrease in LAP and an ≈ 3 -mm Hg increase in RAP. Under resting conditions, the average interatrial shunt flow was ≈ 1.4 L/min, which corresponded to a ratio of pulmonary to systemic blood flow ($Q_p:Q_s$) of 1.3 (Figure 3D). In addition, there was continuous flow across the shunt from left to right (and no right-to-left shunting). During exercise, there was also continuous, unidirectional left-to-right shunt flow, resulting in a similar $Q_p:Q_s$ (1.4) and an average flow of 2.8 L/min. Of note, because of the reduction in LAP, peak and mean PA pressures did not increase as a consequence of the increased pulmonary flow. Furthermore, as noted above, it was predicted that an 8-mm shunt diameter would yield a $Q_p:Q_s$ of ≈ 1.3 , which is significant in that prior literature and congenital heart guidelines indicate that congenital shunts of this magnitude are unlikely to

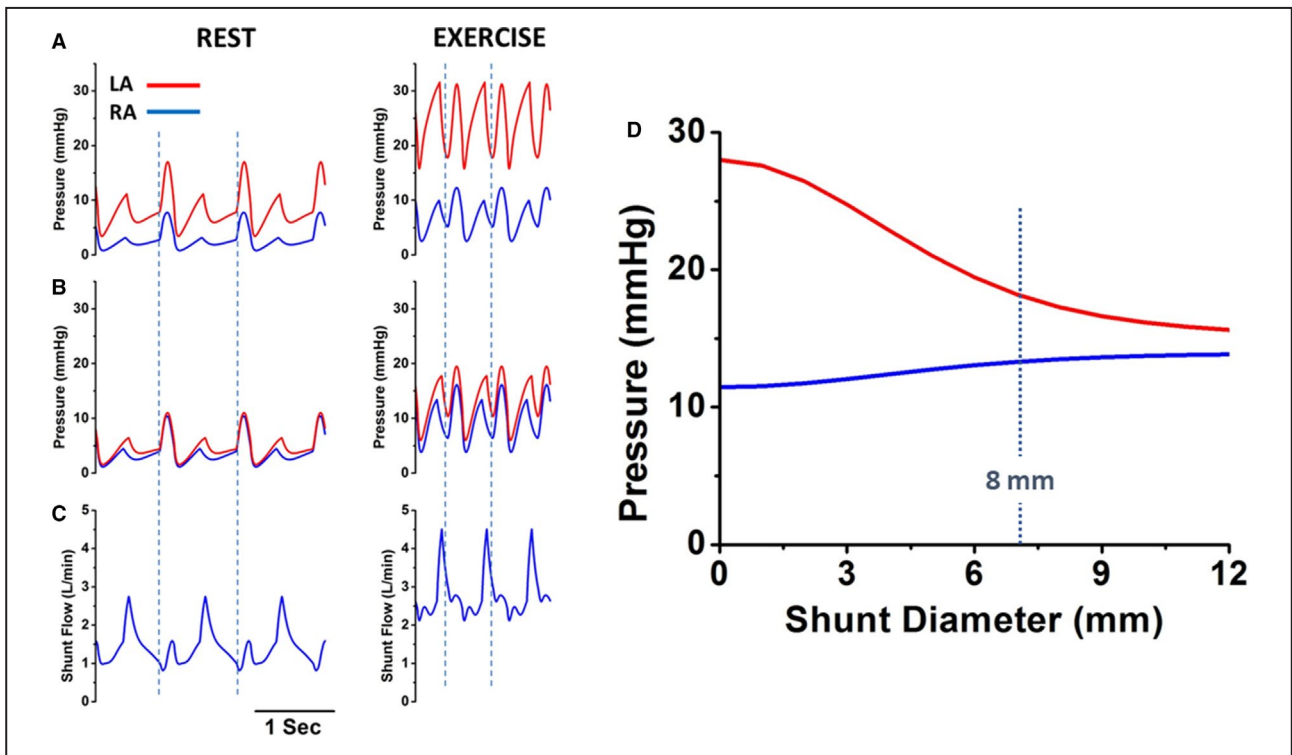


Figure 3. Hemodynamic effects of interatrial shunt device (IASD) based on cardiovascular simulation models. **A**, Mean right (blue) and left (red) atrial pressures as a function of shunt diameter based on hemodynamics of an average patient with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **B**, Simulations of right and left atrial pressure waves at rest (left) and during exercise (right) from the average patient with HFpEF before simulated insertion of an IASD. **C**, Right and left atrial pressure waves following simulated insertion of an IASD. **D**, Blood flow waveform across the IASD at rest and during exercise showing continuous left-to-right flow. LA indicates left atrium; and RA, right atrium. Reproduced in part from Kaye et al²⁸ with permission. Copyright ©2014, Elsevier.

Table 1. Summary of Completed Clinical Trials Performed With IASDs

Device	Study	Study Design (Key Inclusion Criteria)	No.	Author	Year Published	Time Frame	Main Efficacy Findings*
Corvia Atrial Shunt	Feasibility	Single arm (EF >45%, NYHA class II-IV, PCWP >15 mm Hg at rest or >25 mm Hg during exercise)	11	Sondergaard et al ⁸²	2014	1 mo	PCWP at rest [†] ↓5 mm Hg
	REDUCE LAP-HF ³⁴	Single arm (EF >40%, NYHA II-IV, PCWP >15 mm Hg at rest or >25 mm Hg during exercise)	64	Malek et al ³³	2015	12 mo	NYHA class ↓0.5; MLWHF ↓29; 6MWT ↑32 m
	REDUCE LAP-HF I mechanistic study ³⁸	Randomized, sham-controlled, double-blinded (NYHA III/IV, EF ≥40%, exercise PCWP ≥15 mm Hg)	44	Hasentfuß et al ³⁵	2016	6 mo	Exercise PCWP* [†] ↓3 mm Hg Qp:Qs 1.27 Peak exercise PCWP/W per kg 15 mm Hg/W per kg
V-Wave Gen1	Special access pilot (Canada)	Single arm (NYHA III/IV, EF ≤40%, PCWP ≥15 mm Hg)	10	Kaye et al ³⁶	2016	12 mo	NYHA median by 1 class; 6MWT ↑32 m; MLWHF questionnaire ↓15; patency confirmed in 98.5% pt-y predicted by baseline MAGGIC score (P=0.02)
	Pilot	Single arm (NYHA III/IV; EF >15%; ≥1 HFHs within 1 y)	38	Kaye et al ⁴⁰	2018	36 mo	Observed mortality was 3.4/100 pt-y; lower than 10.2/100 pt-y predicted by baseline MAGGIC score (P=0.02)
V-Wave Gen2	Pilot	Single arm (NYHA III or IV)	6	Feldman et al ³⁷	2018	1 mo	PCWP at peak exercise [†] ↓3 mm Hg Peak exercise PCWP/W per kg 16 mm Hg/W per kg
	Pilot	Single arm (NYHA III/IV; EF >15%; ≥1 HFHs within 1 y)	38	Shah et al ³⁹	2018	12 mo	Yearly HFH rate ↓67% (P=0.06); NYHA median by 1 class; 6MWT no difference; KCCQ no difference. 100% shunt patency
Occlutech AFR	Pilot	Single arm (NYHA III or IV; EF >15%; ≥1 HFHs within 1 y)	10	Del Trigo et al ⁴⁷	2016	3 mo	N=8/9 showed improved NYHA; Duke activity status ↑1; KCCQ 35; 6MWT 74 m; PCWP ↓6 mm Hg
	Pilot	Single arm (NYHA III or IV; EF >15%; ≥1 HFHs within 1 y)	36	Rodes-Cabau et al ⁴⁸	2018	12 mo	NYHA class I or II in 62%; KCCQ 73% improved ≥5-point improvement; 6MWT ↑28 m; no significant change in PCWP, RAP, or PAP; Qp:Qs 1.1; 14% of valves occluded and 36% stenotic by 12 mo; better hemodynamic responses in patients with patent shunt
NoYa	Pilot	Single arm (EF >35%)	10	Guimaraes et al ⁴⁹	2020	12 mo	NYHA class I or II in 83%; Duke activity status ↑15; KCCQ ↑32; 6MWT ↑64 m; Qp:Qs 1.16.
	Pilot	Single arm (EF >35%)	36	Paitazoglu et al ⁵¹	2019	3 mo	In HFREF/HFpEF: NYHA class -1.4/-1.1; KCCQ ↑16/↑20; 6MWT 30/↑26 m; PCWP ↓2/↓5 mm Hg; Qp:Qs 1.3/1.1

6MWT indicates 6-minute walk test; AFR, atrial flow regulator; BNP, B-type natriuretic peptide; EF, ejection fraction; HFH, heart failure hospitalization; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; IASD, interatrial shunt device; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MAGGIC, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; MLWHF, Minnesota Living With Heart Failure; NYHA, New York Heart Association; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PRELIEVE, Pilot Study to Assess Safety and Efficacy of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patients; REDUCE LAP-HF, Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure; Qp:Qs, ratio of pulmonary to systemic blood flow; RAP, right atrial pressure; and W, watts.

*For single-arm studies, values are changes relative to patients' baseline values; for randomized studies, changes are relative to the control group.

[†]Indicates primary end point when one was declared prospectively.

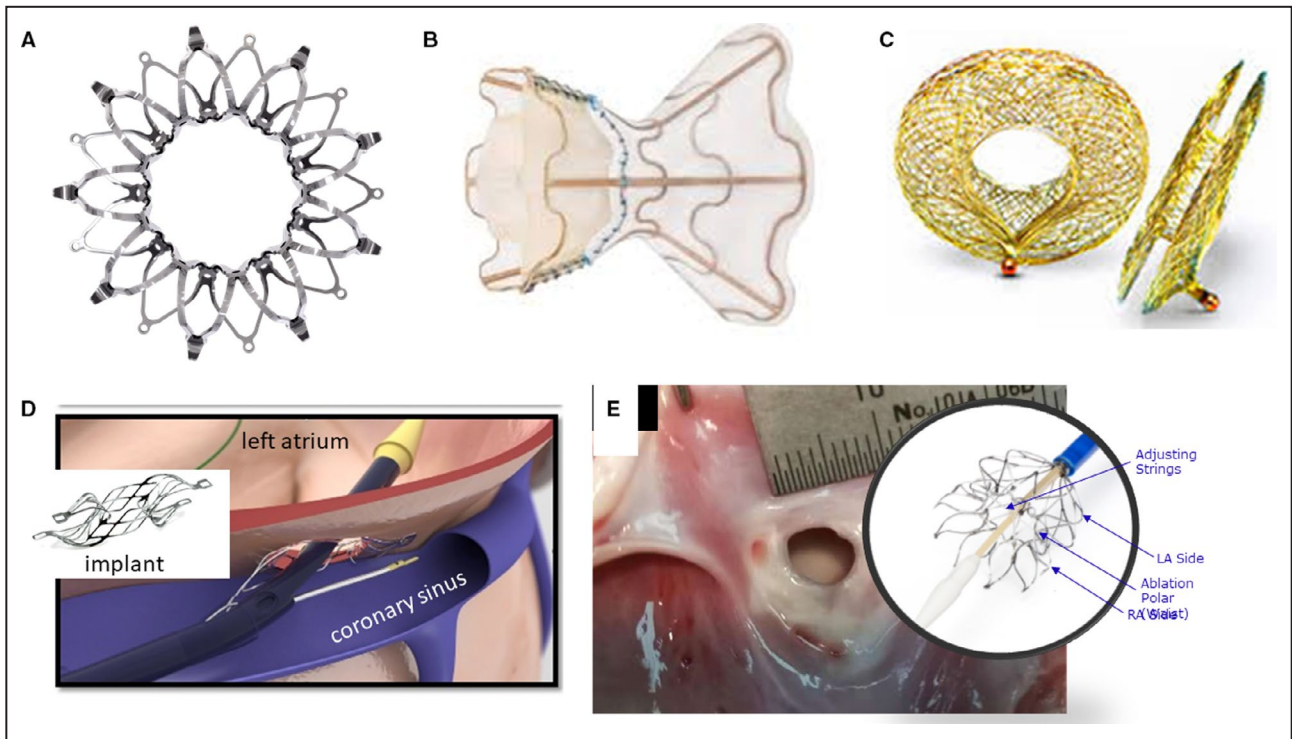


Figure 4. Interatrial shunt devices (IASDs). **A**, IASD II system (Corvia Medical, Inc.); **B**, V-Wave device (V-Wave Ltd.); **C**, Atrial flow regulator (AFR) Occlutech; **D**, Edwards Lifesciences Corporation transcatheter atrial shunt system; and **E**, NoYA adjustable interatrial shunt system (NoYA Global). LA indicates left atrial; and RA, right atrial.

have long-term detrimental effects on pulmonary pressures, RV size, or function.³⁰

Finally, while these results provided a foundation for the concept of the use of an IASD to reduce PCWP and LAP, this study represented a simulation based on 1 average patient. The viability of the IASD approach relies on there being a meaningful pressure gradient between the left and right atria both at rest and during exercise in each patient treated. As illustrated in Figure 2, both at rest and during exercise, the CVP-PCWP point of each patient falls above the line of identity ($x=y$), satisfying this criterion.³¹ However, the distance from the line of identity is variable among patients, indicating considerable variability of the pressure gradient for shunting.

CLINICAL DATA RELATED TO IASDS

There are currently 12 reports summarizing the results of clinical studies with 5 different devices (Table 1). The first and most widely studied IASD has been developed by Corvia Medical, Inc. This device, the Corvia Atrial Shunt, is composed of a nitinol frame with an 8-mm central channel (Figure 4A). It is implanted percutaneously via the femoral vein under fluoroscopic and echocardiographic guidance. Deployment is by

transeptal puncture into the left atrium and advancement of the system in the left atrium. The LA side is opened then the system is retracted against the septum with subsequent deployment of the RA side to secure the device in place.

In an initial safety and feasibility study of the Corvia Atrial Shunt in an open-label pilot study of patients with an EF >45%, Søndergaard et al³² showed that PCWP decreased from a mean baseline (rest) value of 19 to 14 mm Hg in 10 of the 11 patients at 30 days following implantation. Compared with baseline preimplantation values, 30-meter improvements in median 6-minute walk test (6MWT) and a 29-point improvement in median Minnesota Living With Heart Failure (MLWHF) questionnaire score were reported at 1-year of follow-up.³³

That pilot study with the Corvia Atrial Shunt was followed by the REDUCE LAP-HF (Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure) trial,³⁴ an open-label study in which 64 patients with EF ≥40% received an IASD following exercise hemodynamic evaluation. Qp:Qs at rest averaged 1.27 at the 6-month follow-up. Compared with baseline, at peak exercise 6 months following implantation, there was an average ≈3 mm Hg reduction in PCWP (from 35 to 31 mm Hg) and a 2-mm Hg increase in RAP (from 9 to 11 mm Hg), resulting in an average 5-mm Hg reduction in the

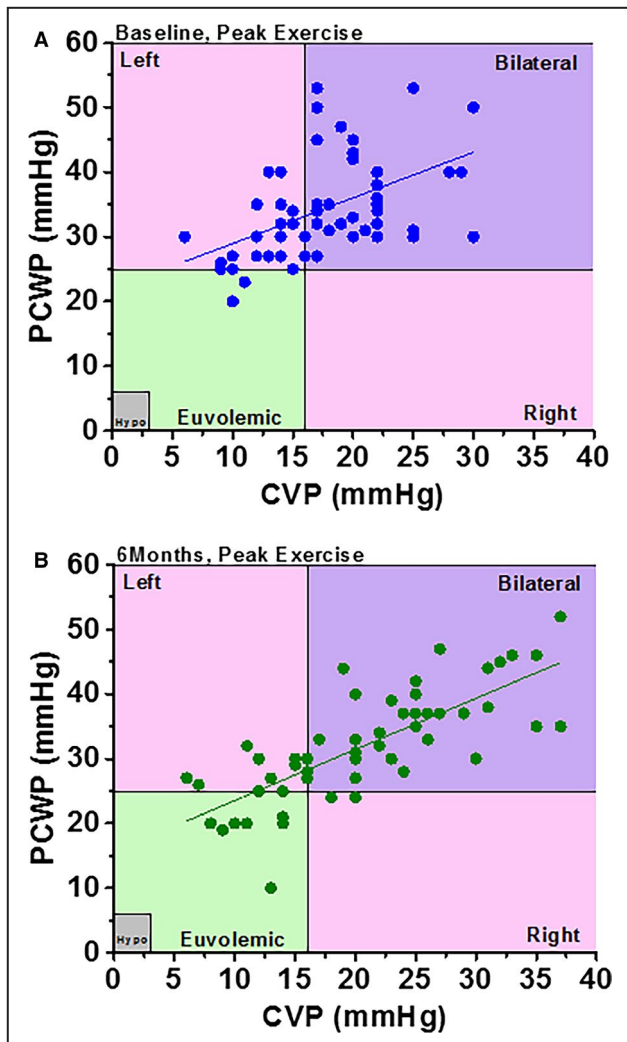


Figure 5. Relationship between central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) in patients with heart failure with preserved ejection fraction at peak exercise (A) at baseline and (B) at 6 months following interatrial shunt device implantation.

Bilateral refers to left- and right-sided congestion, *Left* refers to left-sided congestion only, and *Right* refers to right-sided congestion only. *Hypo* indicates hypovolemic. Reproduced in part from Wessler et al³¹ with permission. Copyright ©2018, Wolters Kluwer Health, Inc.

average gradient between PCWP to RAP (from 17 to 12 mm Hg).³⁵

Concomitantly, patients exercised ≈1 minute more, achieving 6.5 W more at 6 months compared with baseline (discussed further below). At 1 year, PCWP reductions and Qp:Qs values were sustained, and RAP was stable compared with that at 6 months.³⁶

Wessler et al³¹ stratified these patients into 4 groups based on values of CVP and PCWP (Figure 5): both parameters normal (euolemic); elevated CVP/normal PCWP (right-sided congestion); normal CVP/elevated PCWP (left-sided congestion); and elevated CVP and

PCWP (bilateral congestion). At baseline (pre-IASD) during exercise, a majority of patients (59%) fell into the elevated CVP/PCWP group and 33% into the elevated PCWP/normal CVP group, while only 8% had normal CVP and PCWP (Figure 5A). At 6 months post-IASD during exercise (Figure 5B), 17% of patients were in the normal hemodynamic group and only 22% were in the elevated PCWP/normal CVP group, with similar percentages of patients in the other groups. Overall, the relationship between PCWP and CVP shifted downward by ≈4 mm Hg. It was also demonstrated that the larger the pressure gradient between the left and right atria at baseline, the greater the shunt flow, which correlated with a greater reduction in peak exercise PCWP (Figure 6A).³¹ Corresponding to these hemodynamic changes, peak exercise tolerance increased at 6 months post-IASD, from 42.5 W to 49.0 W ($P=0.002$), exercise duration increased by 12.5% from 7.3 to 8.2 minutes ($P=0.03$), and work-normalized PCWP decreased significantly from 89.1 to 70.5 mm Hg/W per kg. Importantly, the study showed that systemic blood flow quantified by Fick principle was not decreased at rest (4.8 versus 5.1 L/min). Finally, there were statistically significant improvements at 6 and 12 months following IASD implantation in New York Heart Association (NYHA) class (from a median NYHA class III at baseline to II at 6 and 12 months), quality of life (MLWHF score decreased by 13 points at 6 months and 15 points at 12 months), and 6MWT (increasing by 32 meters at both 6 and 12 months).^{35,36} An independent echocardiography core laboratory documented patency at 1 year in all but 1 patient and at 1 year and beyond in several patients.

To confirm these effects on hemodynamics and exercise tolerance identified in the open-label study, the multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled REDUCE LAP-HF I mechanistic trial was conducted in patients with HF who had EF ≥40% and remained symptomatic despite medical therapy.^{37,38} Patients were included if they had NYHA class III or ambulatory class IV HF with an exercise PCWP ≥25 mm Hg and a PCWP-to-RAP gradient ≥5 mm Hg. The primary end point was exercise PCWP at 1-month postrandomization. All hemodynamic tracings were read in a blinded core laboratory by a single reader. Forty-four patients were randomized 1:1. At 1 month, there was a statistically significant 3.2±5.2-mm Hg reduction in exercise PCWP in the IASD group compared with a 0.9±5.1-mm Hg increase in the sham control group (primary end point, $P=0.03$) (Figure 7). The study showed trends for improved delta exercise duration between baseline and 1 month (1.2±3.7 versus 0.4±3.5 minutes), increased workload (1.5±14.6 versus -1.9±10.8 W), workload-corrected PCWP (-5.7±27.3 versus 10.3±45.9), and reductions in PVR index (-0.29±1.22 versus 0.31±1.64 Wood unit, $P=0.051$). At

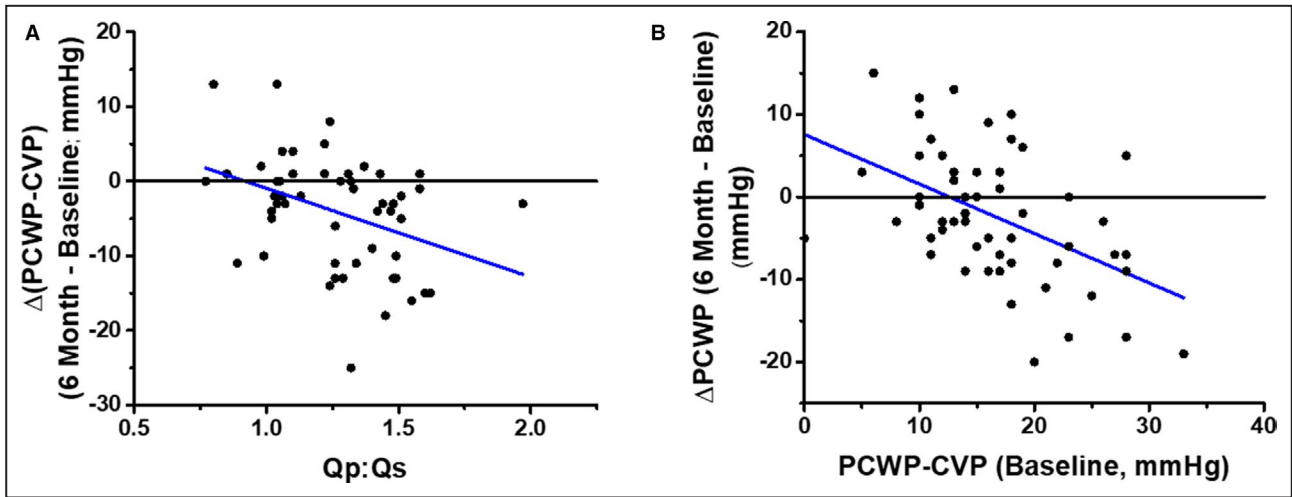


Figure 6. Correlates of interatrial shunt efficacy.

A, Dependence of reduction in pressure gradient on the magnitude of shunt flow ratio of pulmonary to systemic blood flow (Qp:Qs). **B**, Dependence of reduction in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) on baseline PCWP-central venous pressure (CVP), which is the initial driving pressure for shunt flow. Reproduced in part from Wessler et al¹³ with permission. Copyright ©2018, Wolters Kluwer Health, Inc.

1-year follow-up there were no significant differences in major adverse cardiac, cerebral, or renal events, with trends in favor of the IASD for improvement in NYHA class and reduction in HF hospitalization.³⁹ An independent echocardiography core laboratory documented patency of the shunt at 1 year in all patients.

In the 1-year outcomes report for the REDUCE LAP-HF open label study, Kaye et al³⁶ reported no significant changes in RA or LA size, small reductions in LV end-diastolic volume, small increases in RV end-diastolic volume, no changes in LVEF, and increases in RVEF. Noted changes were evident by 6 months following IASD implantation and did not change significantly from 6 to 12 months. Three-year follow-up

on these patients compared observed mortality with that predicted by the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) score. While MAGGIC predicted 10.2 deaths per 100 patient-years, the observed rate was 3.4 per 100 patient-years ($P=0.02$).⁴⁰ Interestingly, there were no baseline characteristics that correlated with mortality or HF hospitalizations in the HFpEF cohort.

To explore the impact on LA size, which provides important prognostic information in HFpEF,⁴¹ Hanff et al⁴² noted that while group-averaged LA volume did not change, there was a wide distribution of response to IASD, ranging between 50% reductions and 50% increases in LA size. It was further shown

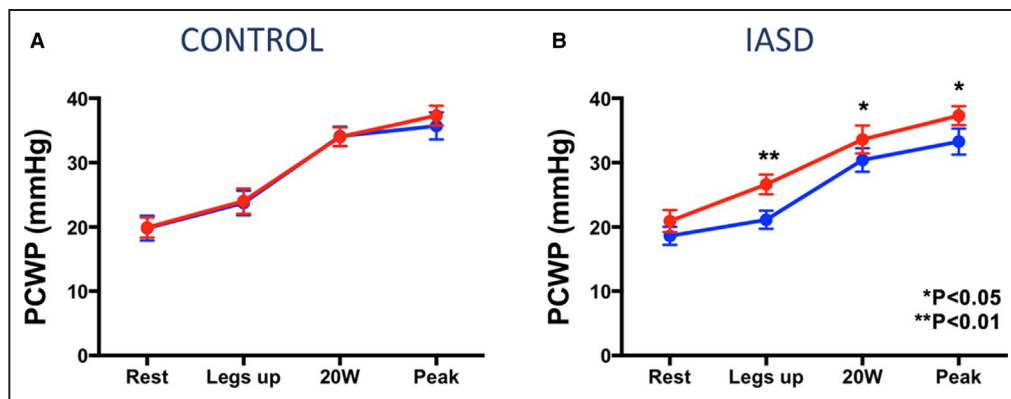


Figure 7. Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) at different stages of exercise in (A) patients who underwent sham procedure (control group) and (B) patients who received an interatrial shunt device (IASD).

Comparison time points: baseline (red) and 1-month postprocedure (blue). Reproduced in part from Feldman et al³⁷ with permission. Copyright ©2017, Wolters Kluwer Health, Inc.

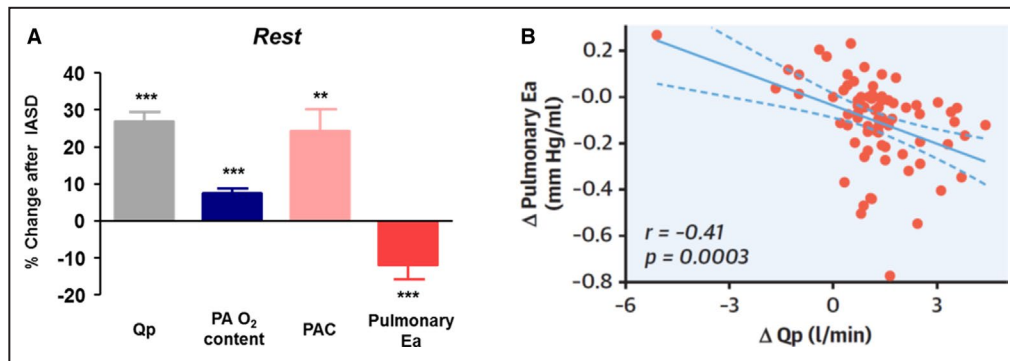


Figure 8. Impact of interatrial shunt on pulmonary vascular properties.

(A) Changes in pulmonary hemodynamics and mechanics 6 months following interatrial shunt device (IASD) implantation. (B) Relationship between changes in pulmonary effective arterial elastance (Ea) to the change of pulmonary flow (ΔQ_p) in response to the IASD. ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ baseline vs follow-up visit. PAO₂ indicates pulmonary arterial oxygen concentration; PAC, pulmonary arterial compliance; and Qp, pulmonary blood flow. Reproduced in part from Obokata et al⁴³ with permission. Copyright ©2019, Elsevier.

that patients with greater LA compliance (defined as the ratio between maximal LA volume and PCWP) and greater RA reservoir strain at baseline were each independently associated with greater reductions in LA volume at 6-month follow-up. Whether these findings provide a noninvasive means of identifying patients more likely to respond clinically to IASDs requires further study. The potential clinical implications of this finding include: (1) patients with a stiff, fibrotic left atrium (in whom LA compliance is low) may not be able to decompress their left atrium with IASD implantation, and (2) a relatively healthy right atrium, as evidenced by a higher RA reservoir strain (which means the right atrium is able to accept an increased volume of blood from the left atrium via the IASD during ventricular systole) is required for adequate decompression of the left atrium in response to IASD implantation. This latter finding suggests that in addition to avoiding IASD implantation in patients with HFpEF or HFmrEF who have significant RV failure, it may be important to avoid the IASD in patients with significant RV dysfunction.

Currently ongoing is the 608-patient randomized, sham-controlled REDUCE LAP-HF II study (NCT03088033). This is a pivotal study evaluating the safety and clinical efficacy of the Corvia Atrial Shunt being conducted globally to attain regulatory approval in the United States. The primary end point is the composite of: (1) incidence of and time to cardiovascular mortality or first nonfatal ischemic stroke through 12 months; (2) total rate (first plus recurrent) per patient-year of HF admissions or healthcare facility visits for intravenous diuresis for HF up to 24 months, analyzed when the last randomized patient completes 12 months of follow-up, and time to first HF event; and (3) change in baseline Kansas City Cardiomyopathy

Questionnaire (KCCQ) total summary score at 12 months assessed by the composite of cardiovascular mortality, nonfatal ischemic stroke, HF events, and quality of life.

Pulmonary Factors Contributing To Improved Exercise Tolerance by an IASD

The studies noted above have shown improvement in exercise capacity after implantation of the Corvia Atrial Shunt associated with reductions in PCWP and workload-corrected PCWP. Additional analyses of the data from these studies have explored correlations between hemodynamic effects and other factors potentially influencing functional capacity and quality of life. It has previously been shown that in patients with HFpEF, but not controls, there is an inverse relationship between PA oxygen content and PVR, suggesting a possible role for hypoxic vasoconstriction as a contributor to pulmonary hypertension in this cohort. Recently, Obokata et al⁴³ hypothesized that the presence of the IASD may impact PA function at rest and during exercise by increasing the delivery of more richly oxygenated blood to the lungs without impacting systemic blood flow or oxygen delivery. Using data from the REDUCE LAP-HF and REDUCE LAP-HF I studies they found, before IASD implantation, blunted exercise-induced reductions in PVR and effective pulmonary arterial elastance in addition to reduced pulmonary arterial compliance (PAC), in keeping with findings from prior studies.^{13,14}

After implantation of the IASD and establishment of an average Qp:Qs of 1.3, there were reductions in PCWP and the PCWP-RAP gradient and a small increase in RAP. Notably, there was a 17% reduction in PVR, a 12% reduction in effective pulmonary arterial elastance, and a 24% increase in PAC (Figure 8A).

Both the changes in PA elastance and compliance were directly correlated with the increase in pulmonary flow. Furthermore, patients who had a higher PA oxygen content had a lower PVR (Figure 8B). Patients whose PAC increased following IASD had better improvements in exercise duration compared with those in whom PAC did not increase. When exercise hemodynamics were evaluated post-IASD, a 14% increase in exercise duration (7.4 to 8.4 minutes, $P=0.006$) and 12% increase in workload (43 to 48 W, $P=0.003$) were achieved. Importantly, despite the left-to-right shunt during exercise, systemic blood flow and oxygen delivery was higher when compared with baseline with septum intact. Similar to at rest, pulmonary compliance was higher and effective pulmonary arterial elastance was lower during exercise; although PVR trended lower by the same percentage, this was not statistically significant.

Overall, it was demonstrated that increases in pulmonary blood flow and PA oxygen saturation following Corvia Atrial Shunt implantation were associated with improvements in PVR, PAC, and effective pulmonary arterial elastance during exercise without negatively affecting systemic blood flow or oxygen delivery. As such, in addition to the beneficial effect of lowering PCWP during exercise, the presence of an IASD positively impacted pulmonary hemodynamics, which may independently contribute to improved exercise capacity. It was postulated that 2 possible mechanisms may contribute to improved pulmonary vascular properties. First, increased oxygen content of pulmonary blood attributable to the shunt may oppose hypoxic vasoconstriction in the lungs, resulting in pulmonary vasodilation. Another possibility is that the increase in blood flow in the pulmonary bed may recruit underperfused zones of the lung. It should be noted that patients with significant pulmonary vascular disease (elevated PVR) were excluded from the trials that contributed to these analyses.

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WHO MAY BENEFIT FROM AN IASD

In view of the limited clinical outcome data, criteria for optimal patient selection for IASD therapy are unknown. Available data have thus far shown only weak correlations between hemodynamic effects and changes in exercise tolerance.³¹ Nevertheless, hemodynamic factors would appear to be at the foundation of any clinical effects that can be provided by IASDs. Specifically, a left-to-right pressure gradient is required for the device to exert its hemodynamic effects. Accordingly, patients with a small gradient may benefit less.²⁸ Indeed, it has been shown that the greater the pressure gradient during exercise

at baseline the greater the decrease in PCWP during exercise following IASD implantation (Figure 6B). Accordingly, this leads to the hypothesis that requiring a certain pressure gradient may increase the likelihood of the clinical effectiveness of the IASD.

Regarding other factors investigated thus far, data indicate that patients with HFmrEF (40 to 49%) appear to benefit similarly to those with HFpEF (>50%), at least as it relates to the hemodynamic effects of the Corvia Atrial Shunt.³¹ Other ongoing studies noted below are including patients with reduced LV function (NCT03499236), and further study is required to evaluate the potential role in patients with valvular heart disease.

Several other factors that may identify ideal candidates for IASD therapy have not yet been investigated. First, since IASDs increase right-sided blood flow, patients with existing RV dysfunction and pulmonary hypertension (PVR >4 Wood units) have thus far been excluded from Corvia Atrial Shunt studies. In addition, patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and restrictive and amyloid cardiomyopathies have also not been studied.

ADDRESSING POTENTIAL LONG-TERM CONCERNS

There are several theoretical safety concerns that need to be considered following IASD implantation. First, the development of right HF as a result of left-to-right shunting is a consideration. While small increases in RV size have been noted at 6 months, without further increase at 1 year, there has not been any indication of deterioration of RV function or clinical signs of right HF in Corvia Atrial Shunt studies.³⁶ Relevant to this concern, congenital heart disease guidelines suggest that a small shunt is not typically associated with deterioration of RV function and need only be closed in the presence of impaired functional capacity or RA and/or RV enlargement with a Qp:Qs >1.5,³⁰ the Corvia Atrial Shunt typically has an average clinically assessed Qp:Qs of \approx 1.3.

Second, resting CVP tends to increase, albeit minimally (\approx 1 to 2 mm Hg), 6 months post-IASD implantation,³¹ without further increase at 1 year. However, the long-term effects on liver and renal function should be evaluated.

Third, there was initial concern that there could be a significant reduction in systemic blood flow and delivery of oxygen following IASD implantation. However, as noted above, this is not the case as has been shown by measurements obtained 1, 6, and 12 months following implantation in Corvia studies.³⁵⁻³⁷ We have speculated that rapid reflex-mediated homeostatic mechanisms adjust systemic properties such that systemic flow is

maintained. Acute reductions in PVR via the mechanisms described above may also be contributory.

Last, peripheral venous emboli may cross to the left side in the presence of an atrial septal defect. As such, creation of a shunt may increase the risk of paradoxical stroke, which is the cause of ischemic stroke in 25% to 40% of cases. One study showed that 14% of patients who underwent atrial septal defect closure presented with a paradoxical embolus and those patients tended to have a mean left-to-right shunt (Qp:Qs) of 1.4.⁴⁴ Nevertheless, despite simulation results and echocardiographic Doppler measurements showing continuous left-to-right shunting at rest and during exercise, right-to-left flow could be expected during certain maneuvers, such as Valsalva strain. Accordingly, longer-term follow-up in a larger number of patients is required to allay concerns regarding the risk of stroke.

OTHER IASD DEVICES

The data summarized above were obtained from studies of the Corvia Atrial Shunt. There are several other interatrial shunts currently under development and investigation. The V-Wave device (V-Wave Ltd.) initially introduced an hourglass-shaped nitinol frame that is partially covered with expanded polytetrafluoroethylene (Figure 3B). The inner diameter of this device is 5 mm. The first generation of the device contained a porcine trileaflet pericardial valve, designed to avoid flow reversal through the shunt.⁴⁵ Following a preclinical study,⁴⁶ a first-in-human study reported on 38 patients with successful implantation of the device (30 with HFrEF and 8 with HFpEF). At 3 and 12 months of follow-up there were improvements in NYHA class, quality of life, and 6MWT distance. However, at 12 months, 5 of 36 (14%) shunts occluded and 13 (36%) were stenotic. Patients with patent shunts showed encouraging clinical results in addition to a reduction in PCWP (23.3 to 18 mm Hg, $P=0.011$).^{47,48} A second-generation device has been developed by removing the 1-way bioprosthetic valve to overcome pannus thickening, which was reportedly associated with device occlusion. This has been shown to remain patent at 6 months of follow-up.⁴⁹ A 400-patient randomized trial, the RELIEVE-HF (Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure, NCT03499236), is currently enrolling in the United States, Canada, Europe, and Israel. Notably, this trial includes patients with HF across the EF spectrum (including HFrEF) and does not require invasive hemodynamic exercise testing for enrollment into the trial.

Another device, the Atrial Flow Regulator has been developed by Occlutech. Composed of a nitinol mesh,

it has 2 flat discs connected by a 1- to 2-mm neck with a central fenestration allowing communication between the atria. It is produced in 3 different fenestration sizes (6, 8, and 10 mm). This has been implanted in 12 patients with severe pulmonary arterial hypertension, all of whom had relief of syncope and improvement in 6MWT distance in addition to increase in cardiac index (2.36 to 2.89 L/min per m²) and systemic oxygen transport (367.5 to 428.0 mL/min per m²).⁵⁰ An open-label nonrandomized clinical trial (PRELIEVE [Pilot Study to Assess Safety and Efficacy of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patients], NCT03030274) is currently recruiting patients with symptomatic HFpEF or HFrEF and an HF admission in the past 12 months. A recent report of results from 36 patients (16 with EF <40% and 20 with EF ≥40%) followed for 3 months showed statistically nonsignificant 1- to 2-mm Hg increases in RAP and 2- to 5-mm Hg decreases in PCWP; resting cardiac output did not change.⁵¹ Statistically nonsignificant improvements in NYHA, quality of life, and 6MWT have also been reported.

Another device currently under study is the coronary sinus to LA shunt (Edwards Lifesciences Corporation, Figure 3D). The coronary sinus is accessed via the right internal jugular vein; a puncture is then created between the coronary sinus and the left atrium with subsequent deployment of the shunt device. The shunt flow is alongside the natural coronary sinus flow, which preserves the interatrial septum and coronary sinus for the possibility of future interventions. In a first-in-human study, 11 patients with NYHA III or IV despite maximal tolerated HF therapy were included.⁵² At rest, PCWP was reported to decrease by 10 mm Hg at 30-day follow-up from a baseline value of 21 mm Hg, with no significant change in RAP. Improvements in NYHA functional class were also reported.

The NoYA Global adjustable shunting system (Figure 4E) differs from the devices described above in that it consists of a radioablation catheter to create a persistent hole in the interatrial septum and has no device implant.⁵³ The diameter of the hole can, in principle, be adjusted between 4 and 12 mm. The catheter is removed after the procedure so that after creation of the atrial septal defect, no foreign body remains and there is no requirement for anticoagulation after the procedure. A pilot study including 10 patients reported orifice sizes of 5 mm at baseline, which decreased to 4 mm by 30-day follow-up, and neither LAP (21.9 versus 20.3, $P=0.36$) nor RAP (11.9 versus 13.0, $P=0.13$) changed significantly. In contrast, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and 6MWT distance were each reported to improve significantly.

Finally, Alleivant Medical, Inc. is currently developing a transcatheter system that creates a left-to-right

interatrial shunt without a permanent implant by cutting and removing septal tissue. The technology has been evaluated in animal studies and may enter human clinical trials in 2020.

SUMMARY AND FUTURE DIRECTIONS

Clinical studies support the notion that the abnormal, rapid, and marked increases of PCWP experienced by patients with HF is a therapeutic target for improving their exercise tolerance, quality of life, and clinical outcomes. Significant effort is being invested into the development and clinical evaluation of IASDs for this purpose. Current understanding of the effects of IASDs and the main studies that have contributed to this understanding are summarized in Figure 9. Much has already been learned regarding the hemodynamic effects of the 8-mm Corvia Atrial Shunt and the relationship between hemodynamics and exercise tolerance. PCWP reductions amounting to ≈4 mm Hg during exercise have been identified in 2 Corvia Atrial Shunt clinical trials that employed a blinded hemodynamic core laboratory. These PCWP reductions have been associated with increases in exercise duration

and Watts, which emphasizes the need to account for workload when interpreting the findings and comparing different IASDs.¹⁷ The finding of beneficial effects on the pulmonary vasculature postulated to be mediated by increased flow and oxygen tension of blood perfusing the lung represents an additional effect that may also contribute to improved exercise tolerance and clinical outcomes. Additional unforeseen secondary factors may be identified (be they beneficial or detrimental) as more information is collected. Although currently limited in number of patients and duration of follow-up, the midterm safety profile of IASDs appears to be acceptable.

Several important questions remain to be addressed, including:

- Is the PCWP-RAP pressure gradient an important determinant of IASD clinical effectiveness?
- Are results of invasive exercise hemodynamics at baseline beneficial in selecting patients more likely to respond to IASDs?
- Should the size of the IASD be optimized for individual patients, and, if so, what factors are critical for such a determination?
- Are there upper or lower bounds of RVEF and LVEF where this form of therapy provides clinical benefits?

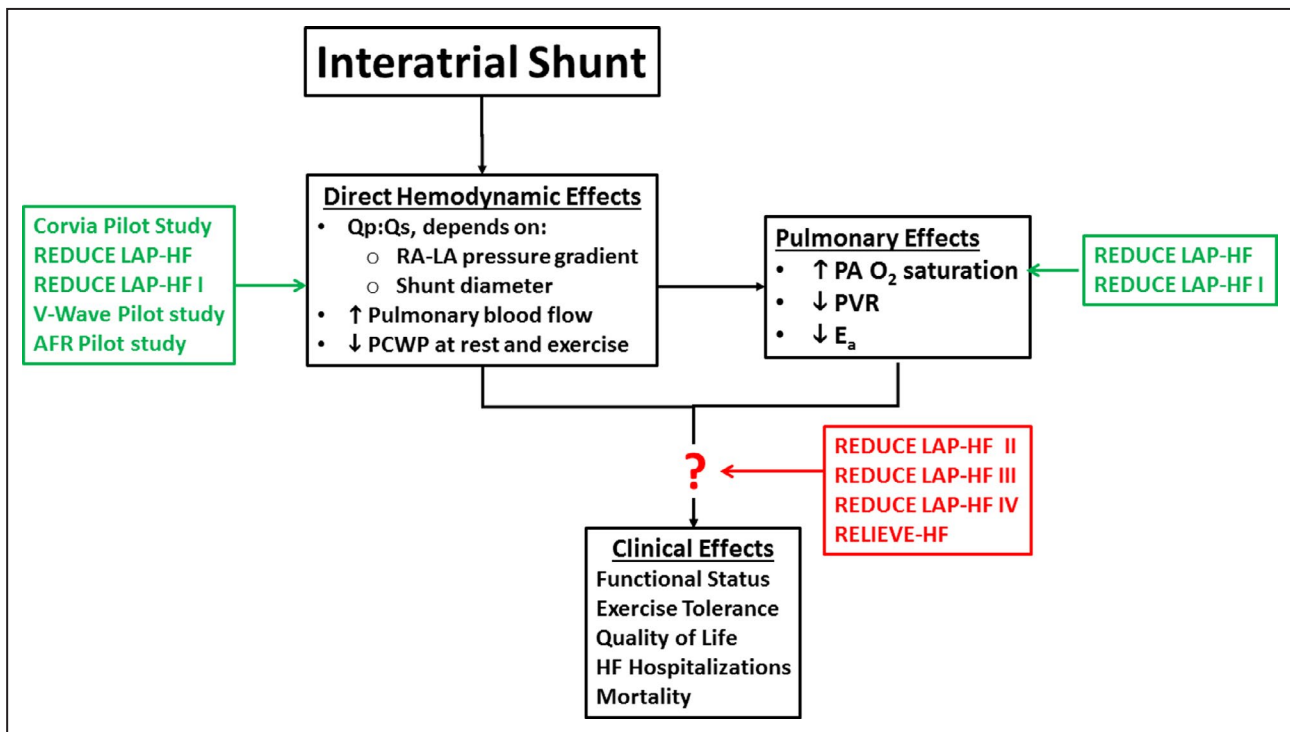


Figure 9. Summary of the current understanding of the mechanisms of interatrial shunts and the studies that generated data to support these findings.

AFR indicates atrial flow regulator; HF, heart failure; LA, left atrial; O₂, oxygen; PA, pulmonary artery; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; REDUCE LAP-HF, Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure; Qp:Qs, ratio of pulmonary to systemic blood flow; RAP, right atrial; and RELIEVE-HF, Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure. Refer to Table 1 for study details and references.

- Does atrial fibrillation or LA or RA myopathy impact the effectiveness of IASDs?
- Aside from hemodynamic factors, what other clinical characteristics are important for identifying patients most likely to benefit from IASDs?
- Will IASDs serve as a viable treatment option for patients with HFrEF or valvular heart disease?
- Will any safety issues arise during long-term follow-up (eg, impact on RV and RA size and function, impact on pulmonary vasculature, right-to-left shunting with paradoxical stroke, and atrial arrhythmias)?

CONCLUSIONS

Several randomized pivotal clinical outcome studies are currently underway that will provide critical information regarding several of these questions. Primarily, however, such studies aim to generate definitive proof that IASDs provide meaningful improvements in clinical outcomes and quality of life.

ARTICLE INFORMATION

Received April 1, 2020; accepted June 29, 2020.

Affiliations

From the New York Presbyterian Hospital, New York, NY (J.M.G., N.U.), Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN (B.A.B.); Corvia Medical, Inc., Tewksbury, MA (J.K.); Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina. Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, SC (S.E.L.); Division of Cardiology, Northwestern University, Chicago, IL (S.J.S.); Department of Cardiology, Alfred Hospital, Melbourne, Australia (D.M.K.); University Medical Center Groningen, The Netherlands (E.H.); Georg-August Universität, Heart Centre, Göttingen, Germany (G.H.); Department of Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark (F.G., E.W.); and Cardiovascular Research Foundation, New York, NY (D.B.).

Sources of Funding

Studies reported on in this article have been supported by Corvia Medical, Inc.

Disclosures

D.B. reports hemodynamic core laboratory fees from Corvia Medical, Inc. J.K. is an employee of Corvia Medical, Inc. F.G. reports consulting fees from Carmat, Abbott, Pfizer, and Boehringer-Ingelheim, and speakers' fees from Astra-Zeneca, Orion Pharma, and Novartis. S.J.S. reports receiving grants from the National Institutes of Health (R01 HL140731, R01 HL120728, R01 HL107577, and R01 HL149423), the American Heart Association (#16SFRN28780016 and #15CVGSPD27260148), Actelion, AstraZeneca, Corvia, and Novartis; and has received consulting fees from Actelion, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Cardiora, Eisai, Ionis, Ironwood, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi, and United Therapeutics. The remaining authors have no disclosures to report.

REFERENCES

1. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:2810–2821.
2. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, Koepp KE, Jorgenson CC, Egbe A, Melenovsky V, Carter RE, Borlaug BA. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40:3721–3730.
3. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598–1617.
4. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, Backs J, Bauersachs J, Burkhoff D, Bonow RO, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019;40:2155–2163.
5. Shibata S, Hastings JL, Prasad A, Fu Q, Bhella PS, Pacini E, Krainski F, Palmer MD, Zhang R, Levine BD. Congestive heart failure with preserved ejection fraction is associated with severely impaired dynamic Starling mechanism. *J Appl Physiol*. 1985;2011:964–971.
6. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, Borlaug BA. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:776–785.
7. Higginbotham M, Morris K, Williams R, McHale P, Coleman R, Cobb F. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281–291.
8. Thadani U, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1978;41:52–59.
9. Parker JO, Thadani U. Cardiac performance at rest and during exercise in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1979;15:935–949.
10. Yoshida AK, Kambara H, Tamaki S, Suzuki Y, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K. Left ventricular responses to supine bicycle exercise assessed by radionuclide angiocardiography and a Swan-Ganz catheter. *Jpn Circ J*. 1985;49:661–671.
11. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588–595.
12. Reddy YN, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:665–675.
13. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37:3293–3302.
14. Gorter TM, Obokata M, Reddy YN, Melenovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J*. 2018;39:2825–2835.
15. Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, Binder C, Koschutnik M, Kammerlander AA, Aschauer S, Bonderman D. Wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure predicts outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5:795–801.
16. Zile MR, Bennett TD, El Hajj S, Kueffer FJ, Baicu CF, Abraham WT, Bourge RC, Warner SL. Intracardiac pressures measured using an implantable hemodynamic monitor: relationship to mortality in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003594. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003594>.
17. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzie RP, Pieske B, Neumann FJ. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3103–3112.
18. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40:689–697.
19. Wolck E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, Hassager C, Moller JE, Gustafsson F. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail*. 2017;5:337–346.
20. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB, et al. Hemodynamic predictors of heart failure morbidity and mortality: fluid or flow? *J Card Fail*. 2016;22:182–189.
21. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589–596.
22. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with

- impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:582–588.
23. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Komtebedde J, Nanayakkara S, Burkhoff D, Shah SJ. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1690–1697.
 24. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, Carter R, Borlaug BA. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:891–900.
 25. Butler J, Hamo CE, Udelson JE, Pitt B, Yancy C, Shah SJ, Desvigne-Nickens P, Bernstein HS, Clark RL, DePre C, et al. Exploring new endpoints for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003358. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTF.A11LURE.116.003358>.
 26. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, Houstis NE, Eisman AS, Hough SS, Lewis GD. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:286–294.
 27. Wolsk E, Kaye D, Komtebedde J, Shah SJ, Borlaug BA, Burkhoff D, Kitzman DW, Lam CS, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, et al. Central and peripheral determinants of exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7:321–332.
 28. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, Gustafsson F, Komtebedde J, Kubo S, Magnin C, Maurer MS, Feldman T, Burkhoff D. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:212–221.
 29. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:855–863.
 30. Stout KK, Daniels CJ, Abouhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139:e698–e800.
 31. Wessler J, Kaye D, Gustafsson F, Petrie MC, Hasenfuß G, Lam CSP, Borlaug BA, Komtebedde J, Feldman T, Shah SJ, et al. Impact of baseline hemodynamics on the effects of a transcatheter interatrial shunt device in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004540. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTF.A11LURE.116.003358>.
 32. Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M, Franzen O, Neuzil P, Ihlemann N, Gustafsson F. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:796–801.
 33. Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, Kaye DM, Walton A, Mates M, Sondergaard L, Ihlemann N, Mariani JA, Reddy V. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol*. 2015;187:227–228.
 34. Hasenfuss G, Gustafsson F, Kaye D, Shah SJ, Burkhoff D, Raymond MC, Komtebedde J, Hunlich M, Reduce LAP-HFTI. Rationale and design of the reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure (Reduce LAP-HF) trial. *J Card Fail*. 2015;21:594–600.
 35. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*. 2016;387:1298–1304.
 36. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, Post MC, Doughty R, Trochu JN, Kolodziej A, Westenfeld R, Penicka M, Rosenberg M, et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003362. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTF.A11LURE.116.003362>.
 37. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin SE, Ricciardi MJ, van der Harst P, Penicka M, Fail PS, Kaye DM, Petrie MC, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I) [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]: A Phase 2, Randomized. *Sham-Controlled Trial*. *Circulation*. 2018;137:364–375.
 38. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D, Massaro J, Maurer MS, Leon MB, Kaye D, Silvestry FE, Cleland JG, Kitzman D, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure: rationale and design of the randomized trial to REDUCE elevated left atrial pressure in heart failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ Heart Fail*. 2016;9.
 39. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, Van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, et al. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure (REDUCE LAP-HF I) trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:968–977.
 40. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, Hasenfuß G, Malek F, Post M, Doughty RN, Trochu JN, Gustafsson F, Lang I, et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2019;6:62–69.
 41. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguiar FG, Beussink L, Choi A, Klein DA, Dixon D, Baldrige A, Rasmussen-Torvik LJ, et al. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
 42. Hanff TC, Kaye DM, Hayward CS, Post MC, Malek F, Hasenfuß G, Gustafsson F, Burkhoff D, Shah SJ, Litwin SE, et al. Assessment of predictors of left atrial volume response to a transcatheter interatrial shunt device (from the REDUCE LAP-HF Trial). *Am J Cardiol*. 2019;124:1912–1917.
 43. Obokata M, Reddy YN, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfuß G, Hoendermis E, Litwin SE, Komtebedde J, Lam C, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2539–2550.
 44. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:1066–1069.
 45. Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M, Allende R, Barbosa Ribeiro H, Urena M, Pibarot P, Verheye S, Keren G, Yaacoby M, et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *EuroIntervention*. 2015;10:1127–1131.
 46. Eigler NL, del Rio CL, Verheye S, McConnell PI, Lilly SM, George R, Hamlin RL, Ueyama Y, Youngblood BL, Shkurovich S, et al. Cardiac unloading with an implantable interatrial shunt in heart failure: serial observations in an ovine model of ischemic cardiomyopathy. *Structural Heart*. 2017;1:40–48.
 47. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F, Altisent OA, Regueiro A, Eigler N, Rozenfeld E, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2016;387:1290–1297.
 48. Rodes-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, Ben Gal T, Nombela-Franco L, Garcia Del Blanco B, Kerner A, Bergeron S, Del Trigo M, Pibarot P, et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-wave system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2300–2310.
 49. Guimaraes L, Bergeron S, Bernier M, Rodriguez-Gabella T, Del Val D, Pibarot P, Eigler N, Abraham WT, Rodes-Cabau J. Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention*. 2020;15:1426–1428.
 50. Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, Vettukattil JJ. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel Occlutech Atrial Flow Regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:1145–1153.
 51. Paitzoglou C, Ozdemir R, Pfister R, Bergmann MW, Bartunek J, Kiliç T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker S, et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention*. 2019;15:403–410.
 52. Simard T, Labinaz M, Zahr F, Nazer B, Gray W, Hermiller J, Chaudhry SP, Guimaraes L, Philippon F, Eckman P, et al. TCT-87 levoatrial to coronary sinus shunting as a novel strategy for symptomatic heart failure: first-in-human experience. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:B87.
 53. Lotan C. A Novel, Stentless RF-Based Shunt Solution for Advanced Heart Failure: The NoYATM System; 2019:2019.

Pulmonary Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Nazzareno Galiè and Nick H. S. Kim

Institute of Cardiology, University of Bologna, Bologna, Italy; and Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California

Distal, small-vessel vasculopathy is generally considered a major contributor to the progression of pulmonary hypertension (PH) as chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) develops over time and is a major determinant of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy (PEA). The pathogenesis and natural history of microvascular disease in CTEPH remain uncharacterized. Mechanisms for significant distal disease may involve the following processes: (1) predominant obstructions of "small" subsegmental elastic pulmonary arteries, (2) classical pulmonary arteriopathy of small muscular arteries and arterioles distal to nonobstructed vessels, (3) pulmonary arteriopathy of small muscular arteries and arterioles distal to totally or partially obstructed vessels. Patients in whom obstructed vessels are mainly subsegmental are considered poor surgical candidates. Distal pulmonary vasculopathy in both the occluded and nonoccluded pulmonary vascular bed is characterized by lesions considered typical for idiopathic pulmonary arterial hypertension, including plexiform lesions. The pathogenesis and time course of these vascular lesions remain unclear, but may involve endothelial and/or platelet production and release of mediators and/or altered pulmonary blood flow. The reciprocal contribution of large-vessel (operable) and small-vessel lesions in CTEPH is crucial for the indication and results of PEA. A combination of investigations is used to identify the extent of small-vessel disease, including right-heart catheterization, perfusion lung scan, multidetector spiral computed tomography, pulmonary angiography, and pulmonary arterial occlusion wave-form analysis. Preliminary evidence suggests that medical therapy may provide hemodynamic and clinical benefits for patients in whom PEA cannot be applied, in those who have persistent postoperative PH, or in selected patients with advanced preoperative hemodynamic changes.

Keywords: hypertension; pulmonary; pulmonary embolism.

Pulmonary endarterectomy (PEA) is the accepted treatment of choice for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). However, PEA can only relieve the portion of pulmonary vascular resistance (PVR) that is accessible and amenable to surgical intervention, and outcomes are poor in many cases where chronic thromboembolic obstructions lie in distal, subsegmental arteries (1–4). As a result, CTEPH is considered inoperable in 10 to 30% of cases—for instance, when a high PVR is present without evidence of proportional gross organized thromboembolic pathology on angiogram. Despite great advances in surgical success with PEA, postoperative pulmonary hypertension (PH) is seen in 10% of cases, and surgery cannot be considered curative in these cases (5). Indeed, nearly three-quarters of early postoperative and half of long-term

deaths have been attributed to persistent PH, making this the main cause of post-PEA mortality (4).

The precise mechanisms and natural history of microvascular disease in CTEPH remain speculative (6, 7). Nevertheless, it is believed that a substantial component of persistent postoperative PH is related to distal pulmonary vasculopathy in small precapillary vessels both in the occluded and nonoccluded pulmonary vascular bed (2). Histopathologic studies of microvascular changes in CTEPH have identified vascular lesions similar to those seen in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and Eisenmenger's syndrome (8–10). Although acute pulmonary embolism is generally accepted as the main initiating event in CTEPH, small-vessel arteriopathy is believed to appear and worsen later in the course of disease, and to contribute to the progression of hemodynamic and symptomatic decline (6, 7, 11). This can explain progressive PH and right ventricular dysfunction in the absence of recurrent pulmonary embolism (PE), as observed in patients with CTEPH (12).

Research to further characterize the natural history of small-vessel disease and to improve preoperative screening and identification of high-risk and inoperable patients may allow more targeted or earlier treatment, and could improve therapeutic outcome. This article describes the types, possible pathophysiology, and impact of microvascular disease in CTEPH, and suggests possible directions for future research.

MICROVASCULAR DISEASE AND POSTOPERATIVE OUTCOME

CTEPH is currently classified intraoperatively according to the general scheme summarized in Table 1, which is based on extensive experience and postsurgery review (1, 13). As covered in detail elsewhere (14), the extent and type of microvascular disease in CTEPH have a strong influence on the likelihood of a successful outcome in PEA. Patients with CTEPH categories I and II who display significant and accessible organized thromboemboli in proximal pulmonary vessels are likely to benefit most from PEA. In general, only selected patients with type III CTEPH (with disease in distal segmental or subsegmental arteries) can be successfully operated on, and patients with type IV disease (isolated distal vasculopathy) have no indication for PEA (1, 13).

More pronounced microvascular disease contributes to a greater preoperative PVR, which has been shown to be associated with greater postoperative mortality (2). Pulmonary hypertension persists in patients with significant microvascular disease despite removal of proximal material. In the largest case series reported so far (n = 1,500), Jamieson and colleagues (4) established that persistent postoperative PH was the most important predictor of mortality after PEA surgery.

MECHANISMS FOR SMALL-VESEL DISTAL DISEASE

Mechanisms for distal small-vessel pulmonary disease seen in CTEPH can be broadly categorized into three processes (Table 2), which may occur alone or in combination: (1) obstructions

(Received in original form May 10, 2006; accepted in final form June 27, 2006)

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Nazzareno Galiè, M.D., Ospedale S. Orsola, Istituto di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università di Bologna, Via Massarenti, 9, 40138 Bologna, Italy. E-mail: nazzareno.galie@unibo.it

Proc Am Thorac Soc Vol 3, pp 571–576, 2006
DOI: 10.1513/pats.200605-113LR
Internet address: www.atsjournals.org

TABLE 1. POSTOPERATIVE PULMONARY CLASSIFICATION OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Type	Patients Undergoing PEA (%)	Features
I	34	Central organized clot (main/lobar pulmonary arteries)
II	49	Intimal thickening and fibrosis proximal to the segmental arteries
III	12	Disease within distal segmental and subsegmental arteries only
IV	1–2	PAH with hypertensive distal vasculopathy without visible thromboembolic disease

Definition of abbreviations: PAH = pulmonary arterial hypertension; PEA = pulmonary endarterectomy.
Data from Reference 1.

of small subsegmental elastic arteries, (2) classical pulmonary arteriopathy in small muscular arteries and arterioles distal to nonobstructed elastic pulmonary arteries, and (3) arteriopathy in small muscular arteries and arterioles distal to obstructed elastic pulmonary arteries.

Figure 1 shows obstructions of small, elastic, subsegmental arteries visualized by pulmonary angiography, and Figure 2A represents the histopathologic appearance of such lesions. In the large analysis of PEA data reported by Jamieson and coworkers (4), only a minority of patients showed distal vasculopathy restricted to subsegmental elastic arteries in the absence of significant proximal pathology (Table 1). On the basis of pathologic evidence, it is not clear if patients displaying such changes represent an extreme of the spectrum of CTEPH or if they should be considered as having IPAH with additional local subsegmental thrombosis. Patients of this type are considered poor candidates for surgical intervention due to the less accessible location of obstructed vessels. Although high PVR is not a contraindication to PEA, preoperative PVR has been consistently associated with operative mortality (2), and patients with additional risk factors, such as age or cardiopulmonary comorbidity, are considered to represent too high a risk for surgical candidacy.

Figure 2B shows the histopathologic appearance of classical pulmonary arteriopathy in small muscular arteries and arterioles distal to nonobstructed elastic vessels. Moser and Braunwald (15) were first to observe a “two-compartment pulmonary vascular bed” in CTEPH, describing small muscular pulmonary arteries distal to open elastic arteries that show marked structural changes of chronic PH; they also reported a relatively normal morphology in vascular elements distal to obliterated segments, which had not been exposed to high pressure and shear stress. In contrast, in a study with a series of lung biopsies and autopsies in over 30 patients with CTEPH, Moser and Bloor (8) showed that pulmonary hypertensive changes also occurred distally to

open vessels as well as in small nonelastic arteries in lung regions distal to completely or partially obstructed vessels.

Figure 2C shows the histopathologic appearance of arteriopathy in areas distal to partially or totally obstructed elastic vessels (virtually identical to that observed distally to open vessels). Data from animal models with pulmonary artery ligation suggest that postobstructive arteriopathy may be related to development of precapillary bronchial-to-pulmonary vascular anastomoses, pulmonary arterial remodeling, and abnormal pulmonary artery vascular reactivity with pulmonary endothelial dysfunction (2, 16). Recent histopathologic evidence suggests that, in advanced CTEPH, such distal vasculopathy affects areas distal to obstructed pulmonary vessels more than areas distal to nonobstructed vessels (10).

RELEVANCE OF HISTOPATHOLOGIC FINDINGS IN CTEPH

Moser and Bloor (8) conducted the first comprehensive and systematic analysis of histopathology of small pulmonary arteries of patients with an established diagnosis of CTEPH, and concluded that, in general, patients with CTEPH displayed a full range of distal histopathologic changes indicating advanced vessel remodeling, including plexiform lesions typical of all forms of pulmonary arterial hypertension (PAH). In fact, smooth muscular hypertrophy, intimal proliferation-fibrosis, and plexogenic lesions are characteristically seen in IPAH (17–19) as well as in PAH associated with congenital or acquired conditions (20, 21). It was thus proposed that such lesions most likely represent the nonspecific effect of chronic PH on exposed (nonoccluded) areas of the vasculature.

Plexogenic lesions are now regarded as a hallmark of obstructive intimal remodeling associated with severe PAH. In a study of lungs removed at autopsy or explantation (15 cases of IPAH,

TABLE 2. POSSIBLE MECHANISMS CONTRIBUTING TO DISTAL INOPERABLE MICROVASCULAR DISEASE IN CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Mechanism	Vascular Pathology	Features
1	Predominant obstructions of “small” subsegmental elastic pulmonary arteries	Occlusions of small arteries with stenoses, webs, and bands Similarity/overlap with IPAH
2	Classical pulmonary arteriopathy of small muscular arteries and arterioles distal to nonobstructed elastic pulmonary arteries	Intimal proliferation and/or increased media thickness, plexiform lesions Endothelial dysfunction possibly related to increased pressure and flow
3	Pulmonary arteriopathy of small muscular arteries and arterioles distal to partially or totally obstructed elastic pulmonary arteries	Endothelial dysfunction possibly related to poor perfusion and/or bronchial-to-pulmonary vascular anastomoses

Definition of abbreviation: IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension.

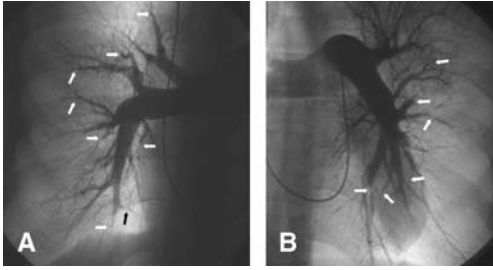


Figure 1. Pulmonary angiography of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) showing distal pulmonary disease. Traditional pulmonary angiography in anteroposterior view with two selective injections of contrast medium in the right (A) and left (B) pulmonary arteries: multiple stenoses and obstructions in subsegmental elastic pulmonary arteries are shown (arrows).

22 cases of CTEPH, 8 cases of Eisenmenger's syndrome, and 3 cases of PH due to other causes), Yi and coworkers (10) demonstrated prominent obstructive intimal thickening and formation of plexiform lesions. The pattern of lesions in CTEPH was similar to that seen in Takayasu's arteritis (Figure 3A). Lesions were seen primarily at the level of small arteries and arterioles in IPAH (Figure 3B). This latter finding supports the proposed natural history of the disease whereby endothelial damage is initiated at these locations, followed by intimal and medial proliferation and luminal obstruction in the damaged arteries (10, 22). In contrast, similar vessels in lungs mainly from patients with severe CTEPH (and hence, with more pronounced small-vessel involvement) showed significantly less intimal thickening than in IPAH (Figure 3B). This may be due to relatively nonuniform distribution of small-vessel pathology in CTEPH compared with IPAH. The scleroderma pattern was intermediate between IPAH and CTEPH (10).

As shown in Figure 3C, patterns of intimal thickening were mirrored in the occurrence of well-formed plexiform lesions, where lesions were generally associated with vessels of smaller diameter in IPAH (mean \pm SEM, $79 \pm 6.1 \mu\text{m}$) compared with

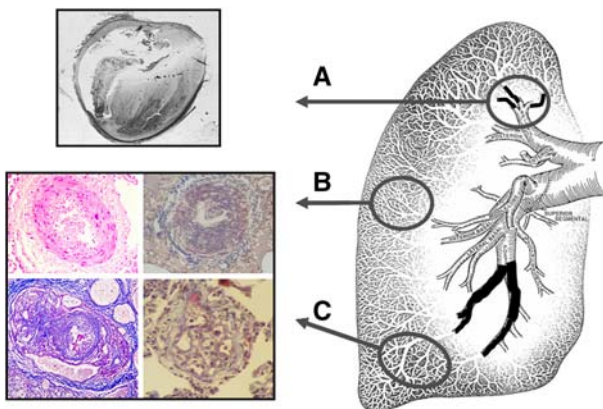


Figure 2. Schematic representation of three mechanisms of small-vessel disease in CTEPH. (A) Obstructions of small, elastic, subsegmental arteries not amenable to surgical treatment; (B) pulmonary arteriopathy in small muscular arteries and arterioles distal to nonobstructed elastic vessels (medial thickening, intimal proliferation, and plexiform and colander lesions are shown); (C) pulmonary arteriopathy in small muscular arteries and arterioles distal to obstructed large elastic vessels (virtually identical changes as in B).

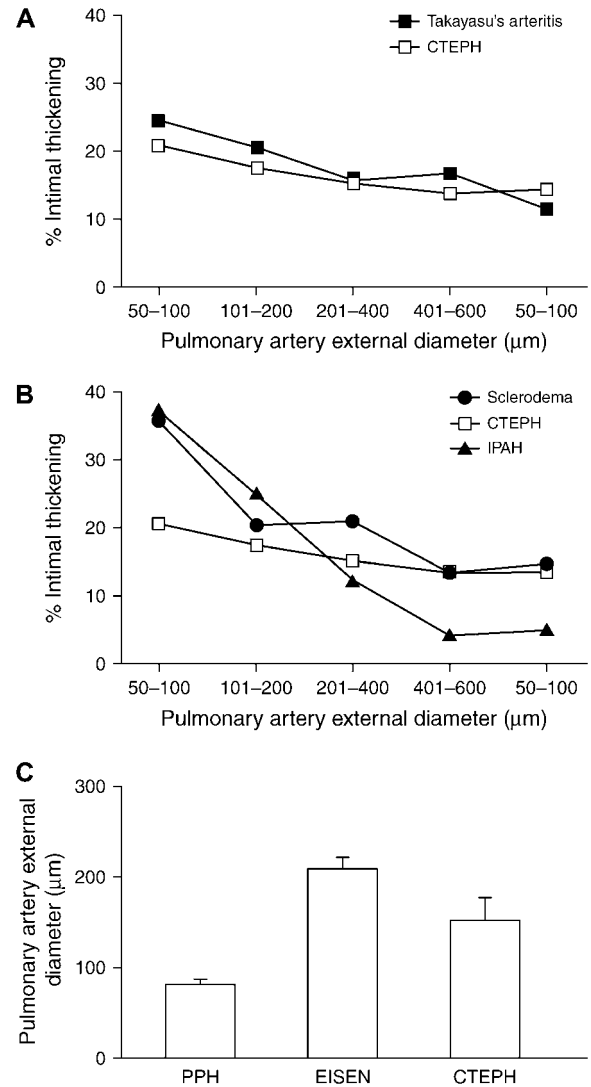


Figure 3. Distribution of obstructive intimal lesions in different pulmonary vascular diseases. (A) Distribution of intimal thickening in CTEPH versus Takayasu's arteritis; (B) distribution of intimal lesions in CTEPH versus idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and scleroderma-associated PAH; (C) distribution of pulmonary artery external diameters in CTEPH versus IPAH and Eisenmenger's syndrome. PPH = primary pulmonary hypertension. Adapted by permission from Reference 10.

CTEPH ($149.5 \pm 11.4 \mu\text{m}$) and significantly smaller versus those in Eisenmenger's syndrome ($209 \pm 17.6 \mu\text{m}$) (10). Overall, Yi and coworkers concluded that the degree and distribution of arteriopathy in CTEPH differ from that seen in IPAH, but it is questionable whether CTEPH could be differentiated from IPAH on the basis of histopathologic evidence alone.

The functional significance of plexogenic lesions in CTEPH remains unclear. No studies have so far established a firm relationship between the extent or type of small-vessel lesions and either the course of disease or treatment outcome in PH of different origins. Moser and Bloor (8) demonstrated that patients with plexiform lesions in small pulmonary arteries showed functional and hemodynamic improvements after PEA that paralleled those in patients without them. In addition, the profile of hypertensive lesions seen in CTEPH does not appear to relate to preoperative hemodynamic values, symptom duration, or patient

age. However, Yi and coworkers (10) showed that 5 in 22 patients with well-formed plexiform lesions, and three cases with plexiform-like lesions signaling some intimal proliferation, failed to show dramatic hemodynamic improvement despite successful PEA intervention. This suggests that distal plexiform pathology was likely a major contributor to their persistent PH.

Arbustini and coworkers (23) showed differences in the composition of arterial plaques seen in IPAH or “secondary plexogenic” hypertension (Eisenmenger’s syndrome), compared with those seen in CTEPH. Whether this indicates any important difference in pathogenetic mechanisms is yet to be established, but the authors suggested that thrombotic material may play a crucial role in the formation of plaques seen in CTEPH, whereas fibrous neointimal plaque formation involving foam cells and lymphocytes was a likely contributor to IPAH plaque pathology (23).

An important finding from histopathologic studies is that a substantial proportion of PH in CTEPH may be related to vasculopathy not only in nonoccluded distal pulmonary vascular beds but also in those served by occluded proximal vessels (2). As discussed later, this suggests a possible role for a number of vascular mediating factors. Early autopsy studies showed characteristic vascular lesions in lung regions distal to completely obstructed and partially obstructed proximal vessels, as well as in regions served by open proximal vessels (which are exposed to PH) (8, 24). Yi and colleagues (10) reported potentially greater involvement in obstructed than in unobstructed areas in CTEPH lung, compared with relatively uniform involvement seen in lung sections from IPAH (10). Similar findings have been reported in animal models of CTEPH (2, 25, 26). Studies with partial or total pulmonary vascular obstruction by pulmonary artery ligation (in comparison with nonligated contralateral lung) consistently show features such as arterial muscular hypertrophy, peripheral muscularization, intimal fibromuscular proliferation, and adventitial thickening in lung areas distal to occluded proximal vessels, which are also seen in humans with CTEPH (8, 25, 27).

POSSIBLE PATHOGENETIC MECHANISMS

The pathogenesis of microvascular disease in CTEPH has yet to be characterized, but may share some mechanisms with PAH. In terms of the thrombotic pathology, abnormalities in the clotting cascade, endothelial cells, or platelets may contribute to a prothrombotic environment, particularly in nonoccluded areas. There is biological evidence that intravascular coagulation is a continuous process in a number of forms of PH (2, 28), although it is not known whether this results from genetic predisposing factors or endothelial/platelet dysfunction secondary to pulmonary vascular injury (29, 30). Studies of plasminogen activator-inhibitor 1 (PAI-1) alterations have provided some evidence of a molecular basis for the promotion of *in situ* thrombosis and stabilization of vascular thrombi in CTEPH (30, 31). However, the bulk of current evidence to date does not indicate a significant role for traditional prothrombotic factors such as antithrombin, protein S, or protein C deficiencies, or altered fibrinolytic pathways in CTEPH pathogenesis (2, 30, 32). It is suggested that the core of the pathologic process in CTEPH is not only related to thrombus formation but that it is also mainly linked to disturbed thrombus resolution (28, 33).

Endothelial dysfunction may occur in small muscular arteries distal to nonobstructed pulmonary elastic vessels, but the degree and mechanisms of endothelial dysfunction as a contributor to PH in these areas are unclear (2, 7, 10). Endothelium actively participates at a number of points in the thrombotic process (28). As covered in detail elsewhere (30), humoral markers that

have so far been linked with CTEPH include anticardiolipin antibodies—a known risk factor for venous thromboembolism (34)—elevated factor VIII (29, 35), and monocyte chemoattractant protein 1 (36). Of these, only anticardiolipin antibodies are considered as a possible specific marker for CTEPH (2). The release of humoral mediating factors from endothelial cells may be stimulated by the disturbed blood flow (proximal obstruction, bronchial-to-pulmonary circulation anastomoses) in the vascular bed distal to obstructed vessels in some, as yet, unknown way.

Finally, studies indicate that impairment of nitric oxide function and endothelin-mediated vascular remodeling are possible contributory mechanisms to altered small-vessel morphology in areas distal to occluded vessels in CTEPH as well as in severe PH (16, 37, 38). Reesink and colleagues (39) identified relationships between endothelin-1 and hemodynamic parameters in CTEPH, suggesting a possible role of this mediator in the pathobiology of small-vessel disease.

CLINICAL, HEMODYNAMIC, AND IMAGING FINDINGS INDICATING MICROVASCULAR DISEASE

At least 40% of the proximal pulmonary vascular bed is obstructed in the majority of patients with CTEPH and, in addition to the effect of recurrent thromboembolism or *in situ* thrombosis, a number of lines of clinical evidence indicate that progressive worsening is contributed by remodeling in the small distal pulmonary arteries in the open vascular bed: (1) low correlation between the extent of central obstruction visible on pulmonary angiography and the degree of PH (2), (2) progressive PH in the absence of recurrent thromboemboli (9), (3) evidence of redistribution of pulmonary blood flow from nonoccluded to newly endarterectomized areas after PEA (vascular steal phenomenon) (8), and (4) persistent PH despite successful PEA in approximately 10 to 30% of patients (2). Clinical consequences of microvascular disease include poor surgical candidacy or outcome, response to treatments developed for PAH, and the need for appropriate methods of detection and assessment.

Risk and outcome assessments need standardization for surgical intervention in CTEPH and, as addressed elsewhere (14), evidence indicates that a more thorough preoperative appraisal of distal disease is vital for optimizing outcome. For example, preoperative PVR is a crucial factor to consider in assessing PEA candidacy as it can be used to identify high-risk patients (2). It is generally accepted that a high PVR without parallel evidence of substantial proximal obstructive changes suggests significant distal vasculopathy and greater chance of an unsuccessful postsurgery outcome (4). Because persistent PH has some degree of reversibility, it has been suggested that advanced vasculopathy can be avoided in some patients by earlier diagnosis of CTEPH and PEA intervention. However, this would require a standardized system for preoperative classification of surgical candidates that takes the degree and type of microvascular disease into account.

We therefore need to shift current focus from assessments of the obvious large-vessel component of CTEPH to the equally relevant small-vessel contribution. A number of techniques may be useful in achieving this (Table 3) (14, 40). In particular, the pulmonary artery occlusion technique may become increasingly useful for the partitioning of PVR into an arterial segment and arteriole–venous segment, and for the determination of an effective pulmonary precapillary pressure (41, 42). This could help in defining mortality risk based on upstream versus downstream vascular resistance due to distal disease (43). However, further experience and validation are required to standardize this method.

TABLE 3. PREOPERATIVE ASSESSMENTS ENABLING QUANTIFICATION OF MICROVASCULAR DISEASE IN CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION AND CATEGORIZATION OF SUBTYPES

Technique	Use
Lung biopsy	Histopathologic findings are not sufficient to differentiate CTEPH from PAH (8), and biopsy not indicated in this setting
PVR as assessed by right-heart catheterization	Powerful prognostic indicator in both operable and nonoperable patients even if it does not differentiate between proximal and distal obstructive changes
Perfusion analysis by \dot{V}/\dot{Q} scan	May underestimate the extent of pulmonary vascular obstruction
Pulmonary arterial occlusion wave-form analysis	Can suggest patients at risk of persistent postoperative pulmonary hypertension (43)
Traditional pulmonary angiography	Can identify obstructive changes of the pulmonary elastic vascular bed down to subsegmental level
Multidetector spiral CT	Can assess the wall thickness of proximal pulmonary arteries and identify obstructive changes of the pulmonary elastic vascular bed down to subsegmental level
PVR + pulmonary angiography + multidetector spiral CT	The comparison between the absolute elevation of PVR and the extent and location of obstructive changes by imaging techniques may allow an estimate of the "proximal" versus "distal" disease

Definition of abbreviations: CT = computed tomography; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH = pulmonary arterial hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance.

Pulmonary \dot{V}/\dot{Q} scintigraphy is an important first step in spotting any imbalance between the magnitude of perfusion defects and PVR, although it can underestimate the actual degree of vascular obstruction. Traditional pulmonary angiography is the current "gold standard" diagnostic imaging technique for CTEPH as it allows visualization of proximal as well as distal pathology in elastic pulmonary arteries, allowing an assessment of surgical accessibility. However, multidetector spiral computed tomography in combination with traditional angiography is likely to represent the future standard for imaging as it allows clear detection of obstructions right down to the subsegmental level (40) as well as of the thickness of proximal pulmonary artery wall (which is an important technical detail for planning surgery). The comparison between the increase of the PVR (as assessed by right-heart catheterization) and the extent and location of obstructions along the elastic pulmonary arterial tree can give an estimate of the existing small-vessel vasculopathy in areas distal to open arteries. In contrast, the assessment of the degree of vasculopathy in areas distal to occluded vessels is currently an unresolved challenge.

FUTURE RESEARCH AIMS

An important future aim in research on the natural history of CTEPH is to characterize the time course over which hypertensive microvascular changes develop. We need to ascertain whether specific types of small-artery lesions predominate at certain locations or under certain conditions and we need to establish why the same pathologic changes occur in areas that are affected by high pressure as in those that are not.

Microvascular disease in CTEPH also presents a number of challenges to overall disease management. Identification of poor surgical candidacy and/or likelihood of poor surgical outcomes is vital in optimizing PEA outcome, as is the recognition of screening methods for early detection. Further research on how multidisciplinary care can be applied and how potential pharmacotherapies can be best used, alongside or as an alternative to surgical intervention, is vital (44, 45). For instance, preliminary evidence suggests that medical therapy may provide hemodynamic and clinical status benefits for patients in whom PEA cannot be applied, in those who have persistent postoperative PH, or in selected patients with unstable preoperative hemodynamics or other conditions causing unacceptable risk from PEA intervention (44, 46, 47). However, the precise role of medical therapies in the global treatment strategy of CTEPH has yet to be fully clarified, including type of medications, doses, and timing for initiation.

CONCLUSIONS

Pulmonary microvascular disease associated with CTEPH is an important consideration in optimizing patient care and subsequent clinical outcome. Its pathogenesis remains unclear, and further research is required to define mechanisms related to persistent postoperative PH and its association with known operative CTEPH subtypes. Common, agreed-upon criteria for nonoperability due to distal disease are required and, based on future studies, will likely need to be stratified according to the type of microvascular pathology present (2). This requires that definitive inclusion criteria be incorporated in clinical trials. Further formal randomized trials will be valuable in helping to define better the role of medical therapy in CTEPH, particularly in patients with significant microvascular disease.

Conflict of Interest Statement: N.G. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. N.H.S.K. has received consultancy and speaker's fees from Actelion (\$38,000), Encysive (\$2,000), Coherix (\$1,500), and Schering (\$2,000).

References

- Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165–252.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
- Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Watt CN, Moser KM. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:523–528.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457–1462.
- Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:561–581.
- Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000;15:435–437.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–2020.
- Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103:685–692.
- Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980–983.
- Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, Park K, Friedman PJ. Distribution of obstructive intimal lesions and

- their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1577-1586.
11. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000;15:440-448.
 12. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992;5:334-342.
 13. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP, Jamieson SW. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1203-1211.
 14. Kim NHS. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:584-588.
 15. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973;64:29-35.
 16. Fadel E, Mazmanian GM, Baudet B, Detruit H, Verhoye JP, Cron J, Fattal S, Darteville P, Herve P. Endothelial nitric oxide synthase function in pig lung after chronic pulmonary artery obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1429-1434.
 17. Heath D, Smith P, Gosney J, Mulcahy D, Fox K, Yacoub M, Harris P. The pathology of the early and late stages of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1987;58:204-213.
 18. Smith P, Heath D, Yacoub M, Madden B, Caslin A, Gosney J. The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Pathol* 1990;160:111-121.
 19. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S25-S32.
 20. Wagenvoort CA. Lung biopsies and pulmonary vascular disease. In: Weir EK, Reeves JT, editors. Pulmonary hypertension. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co; 1984. pp. 393-438.
 21. Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension: new perceptions. *Chest* 1986;89:279-288.
 22. Fishman AP. The pulmonary circulation. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. Pulmonary diseases and disorders, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998. pp. 1233-1250.
 23. Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, Repetto A, Minzioni G, Piovello F, Vigano M, Tavazzi L. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous core formation. *Heart* 2002;88:177-182.
 24. Anderson EG, Simon G, Reid L. Primary and thromboembolic pulmonary hypertension: and quantitative pathological study. *J Pathol* 1972;110:273-293.
 25. Fadel E, Michel RP, Eddahibi S, Bernatchez R, Mazmanian GM, Baudet B, Darteville P, Herve P. Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1009-1017.
 26. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, Morris TA, Channick RN. Pulmonary vascular remodeling distal to pulmonary artery ligation is accompanied by upregulation of endothelin receptors and nitric oxide synthase. *Exp Lung Res* 2000;26:287-301.
 27. Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, Channick RN, Fedullo PF. Unilateral pulmonary artery thrombotic occlusion: is distal arteriopathy a consequence? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:491-496.
 28. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996;9:356-363.
 29. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-399.
 30. Lang IM, Kerr K. Risk factors for CTEPH. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:568-570.
 31. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleeff RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994;90:706-712.
 32. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleeff RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992;86:1241-1248.
 33. Benotti JR, Ockene IS, Alpert JS, Dalen JE. The clinical profile of unresolved pulmonary embolism. *Chest* 1983;84:669-678.
 34. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, Terrier A, Galie N, Gorge G, Herold C, et al. for Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-1336.
 35. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, Kneussl M, Rubin LJ, Kyrle PA, Klepetko W, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372-376.
 36. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, Masuda M, Nakajima N, Hiroshima K, Inadera H, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:319-324.
 37. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, Morris TA, Channick RN. Endothelin mediates pulmonary vascular remodeling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:640-648.
 38. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105:1034-1036.
 39. Reesink HJ, Lutter R, Kloek JJ, Jansen HM, Bresser P. Hemodynamic correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:110s.
 40. Coulden R. State of the art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:577-583.
 41. Kafi SA, Melot C, Vachieri JL, Brimiouille S, Naeije R. Partitioning of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1372-1376.
 42. Fesler P, Pagnamenta A, Vachieri JL, Brimiouille S, Abdel Kafi S, Boonstra A, Delcroix M, Channick RN, Rubin LJ, Naeije R. Single arterial occlusion to locate resistance in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2003;21:31-36.
 43. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, Naeije R, Rubin LJ. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:18-22.
 44. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, Humbert M, Hoeper MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc* 2006.
 45. Rubin L, Hoeper M, Klepetko W, Galie N, Lang I, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006.
 46. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338-343.
 47. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-1141.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

Mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach §137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)¹.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

¹ V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 9. Juni 2021.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Federführende Experten aus der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AG 6) – AGIK:

Prof. Dr. Roman Pfister, Köln

Prof. Dr. Helge Möllmann, Dortmund

Co-Autoren:

Prof. Dr. Dr. Philipp Lurz, Leipzig

Prof. Dr. Philip Raake, Heidelberg

Prof. Dr. Christoph Birner, Amberg

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Studienlage	
<p>1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung des Perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz in der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) untersuchen?</p>	<p>Keine randomisiert-kontrollierten Studien.</p> <p>Es laufen allerdings 2 einarmige Registerstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RELIEVE Studie: multizentrisch, mit 100 Patienten [1](NCT03030274) • AFR-After Register: multizentrisch, mit 100 Patienten (NCT04405583)
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Die oben genannte, randomisiert-kontrollierte Studie [RELIEVE HF (NCT03499236)] untersucht sowohl Patient*innen mit reduzierter als auch erhaltener/leicht reduzierter Ejektionsfraktion. Es ist nicht klar, inwieweit die statistische Aussagekraft ausreicht, die Ergebnisse der Untergruppe mit reduzierter Ejektionsfraktion zu bewerten.</p> <p>Des Weiteren zeigt das dort untersuchte Device Unterschiede im Vergleich zu den beiden anderen CE zugelassenen Devices (Occlutech: atrialer Flussregulator und Corvia: interatriales Shunt Device) u. a. durch die Größe des Shunts, wodurch unterschiedliche hämodynamische Effekte zu erwarten sind. Die Ergebnisse aus der RELIEVE-HF Studie können deshalb nicht auf die möglichen klinischen Effekte der beiden anderen Devices übertragen werden.</p> <p>Diese Studie bietet demnach noch keine adäquate Basis für eine abschließende Einschätzung zum fehlenden Nutzen der Methode für andere verfügbare Devices.</p>
Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>3. Stellen die einzuschließenden Patientinnen und Patienten der RELIEVE-HF-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten</p>	<p>Der Patient*innenanteil aus der RELIEVE-HF-Studie mit reduzierter Ejektionsfraktion ist entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien repräsentativ für das später zu behandelnde Patient*innenkollektiv, und ist damit geeignet, den Nutzen des Devices zu</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % belegen zu können?</p>	<p>belegen. Allerdings ist dies nur eine Untergruppe der gesamten Studienpopulation, was (wie oben beschrieben) die statistische Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.</p>
<p>4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose Herzinsuffizienz nach aktuellen Leitlinienempfehlungen • Optimale Therapie der Herzisuffizienz nach aktuellen Leitlinienempfehlungen • Anhaltende Symptomatik der Herzinsuffizienz, NYHA Klasse \geq II
<p>5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nickel- oder Titanallergie • Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der jüngeren Vorgeschichte • Echokardiografische Anzeichen für Masse, Thrombus oder Vegetation im Herzen • Anatomische Anomalien des Vorhofseptums • Inadäquater Gefäßzugang mit Verschluss oder Stenose der unteren Hohl- oder Femoralvene • Kontraindikationen gegen den Erhalt entweder einer dualen Antithrombozyttherapie oder von Warfarin-Analoga oder dokumentierte Koagulopathie • Schwere pulmonalarterielle Hypertonie oder rechtsventrikuläre Dysfunktion • Hämodynamische Instabilität • Unbehandelte, schwergradige Herzklappenfehler
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	
<p>6. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % ein?</p>	<p>Im Vergleich zu der Anwendung bei Herzinsuffizienz mit erhaltener/leicht reduzierter Ejektionsfraktion, ist die Relevanz des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % niedriger. Dies liegt an der Verfügbarkeit von vielen medikamentösen und nicht</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>medikamentösen Therapieoptionen, die die Prognose, Symptomatik und körperliche Belastbarkeit der Patient*innen verbessern können [2]. Dabei sind auch Therapien, die den linksventrikulären Füllungsdruck, den Ansatzpunkt für den perkutan implantierten interatrialen Shunt, senken können [3]. Insofern bleibt nur eine in ihrer Größe bisher nicht zu beziffernde Untergruppe der Patient*innen mit Ejektionsfraktion <40%, die aufgrund persistierender Symptome trotz optimaler Leitlinien gerechter Behandlung für einen perkutan implantierten interatrialen Shunt in Frage kommen.</p>
<p>Voraussetzungen für die Anwendung der Methode</p>	
<p>7. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?</p>	<p>Da bei Herzinsuffizienz mit Ejektionsfraktion <40% ,wie oben beschrieben, zahlreiche Therapieoptionen mit dem Potential der Prognoseverbesserung bestehen, ist bei der Indikationsstellung für den interatrialen Shunt eine interdisziplinäre Besprechung Voraussetzung, entsprechend dem Herzteam (Heart Team) Ansatz, um die optimale Vorbehandlung der Patient*innen sicher zu stellen. Das Herzteam sollte mindestens aus einer*m Spezialist*in für Herzinsuffizienz, einer*m interventionellen Kardiolog*in mit Erfahrung in transeptaler Punktion, und einer*m Kardiolog*in mit Erfahrung in Ultraschallbildgebung des Herzens inklusive transösophagealer Echokardiographie bestehen. Die ausführende Institution muss über ein Herzkatheterlabor verfügen.</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	
<p>8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Bei der Interpretation von aktuell durchgeführten klinischen Studien muss grundsätzlich die Covid-19 Pandemie berücksichtigt werden, die die Endpunkte direkt und indirekt beeinflussen kann [4].</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)“

Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, Pfister R, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker SD, Sievert H, Mahfoud F; AFR-PRELIEVE Investigators
	TI:	One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study
	SO:	Eur J Heart Fail. 2021 Feb 8. doi: 10.1002/ejhf.2119. Online ahead of print
2	AU:	Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, Fonarow GC, Greene SJ, Psotka MA, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Vaduganathan M, Wittes J, Fiuzat M, O'Connor CM, Butler J.
	TI:	Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory
	SO:	JACC Heart Fail 2021 Jan;9(1):1-12.
3	AU:	Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Möller S, Ali M, Gustafsson F, Køber L, Borlaug BA, Schou M, Møller JE.
	TI:	Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
	SO:	J Am Coll Cardiol 2020;76:2740–51
4	AU:	Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, Bozkurt B, Braunwald E, Chopra VK, Cleland JG, Ezekowitz J, Filippatos G, Friede T, Hernandez AF, Lam CSP, Lindenfeld J, McMurray JJV, Mehra M, Metra M, Packer M, Pieske B, Pocock SJ, Ponikowski P, Rosano GMC, Teerlink JR, Tsutsui H, Van Veldhuisen DJ, Verma S, Voors AA, Wittes J, Zannad F, Zhang J, Seferovic P, Coats AJS.
	TI:	Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	Eur Heart J. 2020 Jun 7;41(22):2109-2117.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)

Mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

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

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach §137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen. In dieser Informationsübermittlung hat das einreichende Krankenhaus die nachfolgend aufgeführte, derzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie benannt:

- Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)¹.

Der G-BA prüft derzeit, ob diese Studie grundsätzlich geeignet ist, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für die spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

¹ V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 05.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 9. Juni 2021.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Leistungserbringer

Dr. R.S. von Bardeleben, Leiter des Herzklappen zentrums des Zentrums für Kardiologie der
Universitätsmedizin Mainz

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Studienlage	
<p>1. Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung des Perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz in der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) untersuchen?</p>	<p>Zusätzlich zur laufenden randomisierten kontrollierten Studie RELIEVE-HF [1], an der Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $\leq 40\%$ (HFrEF) und auch $> 40\%$ teilnehmen (HFmrEF, HFpEF), sind uns zwei weitere Studien bekannt:</p> <p>Die derzeit laufende PRELIEVE-AFR-Studie [2, 3], die von der Firma Occlutech als prospektive, nicht-randomisierte, offene, multizentrische Pilotstudie durchgeführt wird, ist ausgelegt, um unterstützende Nachweise für die Sicherheit und Wirksamkeit des interatrialen Shunts bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zu generieren.</p> <p>PRELIEVE-AFR und RELIEVE-HF sind darauf ausgelegt, den endgültigen Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit bei symptomatischen HF-Patienten unabhängig von der LVEF zu erbringen (siehe Antwort auf Frage 2 unten).</p> <p>Als weitere Studie ist uns das AFteR-Register [4] der Fa. Occlutech bekannt. Hier sollen 100 Patienten eingeschlossen werden mit einem 3-Jahres Follow-up. Das Register schließt nach unserer Kenntnis Patienten unabhängig von der LVEF ein.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>RELIEVE HF soll die Sicherheit und Wirksamkeit des Ventura interatrialen Shunt für Herzinsuffizienz-Patienten, unabhängig von der LVEF und einschließlich HFrEF, mittels der hierarchischen Endpunktmethode nach Finkelstein-Schoenfeld nachweisen. Diese Methode wird eine statistische Analyse ermöglichen, die die Sicherheit und Wirksamkeit für die LVEF-Subgruppen mittels eines interaktiven p-Wertes herausarbeitet. Der interaktive p-Wert soll die statistische Power und den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>den HFrEF-, HFmrEF- und HFpEF-Patientenpopulationen nachweisen und wird nach Abschluss der Studie als „Win-Ratio“ beschrieben. Die „Win-Ratio“ wird auf alle LVEF-Untergruppen einschließlich HFrEF angewendet.</p> <p>Der Kontrollarm wird ausschließlich mit GDMT versorgt, während die Behandlungsgruppe GDMT plus das Implantat erhält. Die Randomisierung wird für die Patienten nach LVEF \leq 40% und $>$40% stratifiziert. Basierend auf den ersten 200 randomisierten Patienten konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte der RELIEVE-HF-Patienten eine LVEF von \leq 40% haben wird (die Roll-in-Kohorte von fast 100 Patienten zeigt einen ähnlichen Prozentsatz). Die Sicherheit und Effektivität des Shunts wird, basierend auf den vorselektierten LVEF-Untergruppen (\leq 40% und $>$40%) durch Interaktionstests untersucht. Auf diese Weise soll die Hypothese, dass der interatriale Shunt in beiden LVEF-Subgruppen sicher und effektiv ist, bestätigt werden. Der Wirkmechanismus des interatrialen Shunts (IAS) ist bei HFrEF und HFpEF identisch, nämlich die Dekompression des linken Vorhofs und damit die Senkung des linksatrialen Druckes (LAP) [5]. Es gibt also guten Grund zu der Annahme, dass die RELIEVE-HF-Studie Daten zum Nachweis der Methode unabhängig von der LVEF und unter Einschluss sowohl der Patientenpopulation mit einer LVEF von \leq 40 % als auch von $>$40 % liefern sollte.</p> <p>Eine Zwischenanalyse der RELIEVE-HF-Studie wird von einem unverblindeten Statistiker auf Basis der ersten 200 randomisierten Patienten durchgeführt (zweihundertster Patient eingeschlossen am 1. Juni 2021). Die Auswertung der Zwischenanalyse soll im Oktober 2021</p>
--	--

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>vorliegen und verifizieren, dass die Studie gut genug für ihren Endpunkt gepowert ist.</p> <p>Sollte die Studie nicht ausreichend gepowert sein, erlaubt das Studienprotokoll die Hinzunahme von bis zu 200 zusätzlichen Probanden. Hiermit ist die Studie so ausgelegt, dass eine Unterpowerung vermieden wird.</p> <p>Somit sind uns keine Gründe ersichtlich, warum die RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Beurteilung durch den G-BA erlauben sollte.</p> <p>Aus unserer Sicht gibt es <u>keine</u> Notwendigkeit, eine zusätzliche Studie durch den G-BA zu initiieren.</p> <p>Der IQWiG-Bericht - Nr. 1064 [6] vom 25.2.2021, <i>Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz</i> kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Wir unterstützen die Argumentation dieses Berichts.</p>
Erkrankung / Indikationsstellung	
<p>3. Stellen die einzuschließenden Patientinnen und Patienten der RELIEVE-HF-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % belegen zu können?</p>	<p>Die Einschlusskriterien der RELIEVE-HF-Studie zielen darauf ab, symptomatische Patienten unabhängig von ihrer LVEF zu behandeln, die bereits nach GDMT therapiert werden, einschließlich solcher mit einer LVEF von $\leq 40\%$, und stellen somit eine geeignete Population dar, um den Nutzen des interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz zu belegen.</p>
<p>4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %?</p>	<p>Ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie mit entweder reduzierter oder erhaltener LVEF & dokumentierter Herzinsuffizienz (HI) seit mindestens 6 Monaten und unter optimal verträglicher GDMT.</p> <p>NYHA II, III oder ambulante Klasse IV HI.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>5. Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Rechtsherzinsuffizienz • schwere irreversible pulmonalarterielle Hypertonie • ein rechtsatrialer Druck, der größer ist als der linksatriale Druck
Medizinische Notwendigkeit	
<p>6. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % ein?</p>	<p>Trotz der derzeit verfügbaren, leitliniengerechten medikamentösen Therapie sowie der Implantat-Therapien für HFrEF leiden viele HFrEF-Patienten immer noch unter den Symptomen der Herzinsuffizienz. Das IAS könnte bei dieser Gruppe von HFrEF-Patienten, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nicht ansprechen, potenziell klinische Vorteile bieten, wie z. B. Verbesserungen der Symptome, der Lebensqualität, der sozialen Funktion und der körperlichen Aktivität (die alle durch den KCCQ und andere Bewertungen in der RELIEVE-HF-Studie erfasst werden).</p>
Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
<p>7. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?</p>	<p>Der V-Wave Ventura Shunt ist ein perkutan implantierbarer interatrialer Shunt zur Dekompression des linken Vorhofs für Patienten mit Herzinsuffizienz, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Patienten mit einer LVEF <40% (HFrEF) . Das Implantationsverfahren unterscheidet sich nicht, ob der Shunt bei Patienten mit HFpEF oder HFrEF implantiert wird.</p> <p>In beiden Fällen wird zunächst ein sogenannter Rechtsherzkatheter durchgeführt, um die finale Eignung des Patienten zu dokumentieren (linker Vorhofdruck größer als rechter Vorhofdruck).</p> <p>In beiden Fällen erfolgt eine transeptale Punktion ähnlich wie bei Eingriffen von linksatrialen Okkludern oder Vorhofflimmerablationen.</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<p>Über ein 14F-Einführsystem erfolgt in beiden Fällen die kathetergesteuerte Implantation des Shuntes in der Fossa Ovalis</p> <p>Die Implantation erfolgt durch einen erfahrenen interventionellen Kardiologen unter Röntgensicht ohne Abgabe von Kontrastmittel. Ein Echokardiologe führt den interventionellen Kardiologen zusätzlich mit Bildgebung.</p> <p>Typischerweise ist der oben beschriebene Implantationsprozess Standard für interventionelle Kardiologen und Elektrophysiologen, von denen viele auch Experten für weitaus komplexere perkutane, strukturelle kardiale Interventionen sind, wie z. B. Klappenersatz und -reparaturen, sowie Verschluss des linken Vorhofohres bzw. Vorhofflimmerablation.</p> <p>Der zeitliche Aufwand für Implantation bei HFrEF und HFpEF ist identisch, auch gibt es bei der Nachsorge keinerlei Unterschiede.</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	
<p>8. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Am 3.6.2021 wurden die voraussichtlichen Zeitabläufe zum Abschluss der RELIEVE-HF-Studie auf der Webseite clinicaltrials.gov (NCT03499236) [1] aktualisiert und geben nun als voraussichtliches primäres Abschlussdatum den 31.12.2022 an, was bedeutet, dass die Rekrutierung voraussichtlich bis zum 31.12.2021 abgeschlossen sein wird (der IQWiG-Bericht enthält noch die nicht-aktualisierten Zeitabläufe).</p> <p>Die angeforderten Sicherheitsdaten werden in einer separaten E-Mail durch den Hersteller (V-Wave Ltd., Andreas Ramöller) zur Verfügung gestellt.</p>

Literaturliste

Einschätzung zum Thema „Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)“

Literaturliste [Universitätsmedizin Mainz]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	V-Wave Ltd
	TI:	Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)
	SO:	NCT03499236; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236
2	AU:	Christina Paitazoglou, MD; Ramazan Özdemir, MD, FESC; Roman Pfister ³ , MD, FESC; Martin W. Bergmann, MD; Teoman Kilic ² , MD, FESC; Alexander Lauten, MD, FESC; Alexander Schmeisser, MD; FESC; Stefan Anker, MD, FESC; Horst Sievert, MD, FESC; Felix Mahfoud, MD, FESC; on behalf of the AFR-PRELIEVE Investigators
	TI:	The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction
	SO:	EuroIntervention 2019;15:403-410 published online May 2019; DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00342
3	AU:	Christina Paitazoglou, Martin W. Bergmann, Ramazan Özdemir, Roman Pfister, Jozef Bartunek, Teoman Kilic, Alexander Lauten, Alexander Schmeisser, Mehdi Zoghi, Stefan D. Anker, Horst Sievert, and Felix Mahfoud, on behalf of the AFR-PRELIEVE Investigators
	TI:	One-year results of the First-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study
	SO:	European Journal of Heart Failure (2021), doi:10.1002/ejhf.2119
4	AU:	Occlutech International AB
	TI:	The AFter Registry - Follow-up Study to Monitor the Efficacy and Safety of the Occlutech AFR in Heart Failure Patients
	SO:	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04405583; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405583?term=AFR+Occlutech&draw=2&rank=1
5	AU:	Daniel Burkhoff, Israel Mirsky, and Hiroyuki Suga
	TI:	Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers
	SO:	Am J Physiol Heart Circ Physiol 289: H501–H512, 2005; doi:10.1152/ajpheart.00138.2005.
6	AU:	IQWiG-Bericht Nr. 1064
	TI:	Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz
	SO:	https://www.iqwig.de/download/h20-06_perkutan-implantierter-interatrialer-shunt-zur-behandlung-der-herzinsuffizienz_bewertung-137h-sgb-v_v1-0.pdf?rev=202880

Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers

Daniel Burkhoff,¹ Israel Mirsky,² and Hiroyuki Suga³

¹Division of Cardiology, Department of Medicine, Columbia University, New York, New York; ²Divisions of Mathematical Biology and Cardiology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; and ³Research Institute, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

Burkhoff, Daniel, Israel Mirsky, and Hiroyuki Suga. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H501–H512, 2005; doi:10.1152/ajpheart.00138.2005.—Assessment of left ventricular systolic and diastolic pump properties is fundamental to advancing the understanding of cardiovascular pathophysiology and therapeutics, especially for heart failure. The use of end-systolic and end-diastolic pressure-volume relationships derived from measurements of instantaneous left ventricular pressure-volume loops emerged in the 1970s as a comprehensive approach for this purpose. As invasive and noninvasive techniques for measuring ventricular volume improved over the past decades, these relations have become commonly used by basic, translational, and clinical researchers. This review summarizes 1) the basic concepts underlying pressure-volume analysis of ventricular and myocardial systolic and diastolic properties, 2) deviations from ideal conditions typically encountered in real-life applications, 3) how these relationships are appropriately analyzed, including statistical analyses, and 4) the most common problems encountered by investigators and the appropriate remedies. The goal is to provide practical information and simple guidelines for accurate application and interpretation of pressure-volume data as they pertain to characterization of ventricular and myocardial properties in health and disease.

systole; diastole; ventricular mechanics; end-systolic pressure-volume relationship; end-diastolic pressure-volume relationship

ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR systolic and diastolic pump properties is fundamental to advancing the understanding of cardiovascular pathophysiology and therapeutics, especially for heart failure. The utility of the ventricular pressure-volume diagram for this purpose was evident from the earliest days of modern cardiovascular investigations, when Otto Frank (27) first documented that the strength of cardiac contraction increases with filling volume. Because of difficulties in measuring ventricular volume in intact animals and human subjects, however, research on pressure-volume relationships proceeded at a relatively slow pace during the first two-thirds of the twentieth century (7, 24, 74). With development of the isolated blood-perfused canine heart preparation (60, 80), echocardiography (26), and ventriculography (25) for studies in humans, there was a resurgence of activity in the 1970s and 1980s. These early efforts spawned a series of pivotal studies that established the end-systolic and end-diastolic pressure-volume relationships (ESPVR and EDPVR, respectively) as a meaningful and useful way of characterizing intrinsic ventricular pump properties (65, 67, 76, 80). Research in the 1980s and early 1990s elucidated detailed characteristics of these relations, clarified how they should be properly analyzed, and validated multiple techniques for measuring (or indexing)

ventricular volume (5) so that these concepts could be applied in basic and clinical research (5, 38, 39, 51). Furthermore, the physiological significance of the ESPVR and EDPVR was reinforced by their deterministic link to myocardial energy demand (77, 78). Because of the general applicability of the concepts to hearts of all species, pressure-volume analysis has become standard in studies of mice, humans, and animals of all sizes in between. Accordingly, an increasing number of investigators with varied backgrounds use this approach in their research. To move the respective fields forward, it is critical that the fundamental principles be applied rigorously.

This review summarizes 1) the basic concepts underlying pressure-volume analysis of ventricular systolic and diastolic properties and passive myocardial stiffness, 2) deviations from ideal conditions typically encountered in real-life applications, 3) how these relationships are appropriately analyzed, including statistical analyses, and 4) the most common problems encountered by investigators and the appropriate remedies. The goal is to provide practical information and simple guidelines for accurate application and interpretation of pressure-volume data and associated stress-strain analysis in preclinical and clinical studies.

It is important to appreciate at the outset that there are two distinct, although intimately interrelated, aspects of the assessment of cardiac properties. One is assessment of the properties of the ventricle as a hemodynamic pump; the other is assessment of the intrinsic properties of the cardiac muscle. Ventric-

Address for reprint requests and other correspondence: D. Burkhoff, Dept. of Medicine, Columbia Univ., Black Bldg. 812, 650 West 168th St., New York, NY 10032 (E-mail: db59@columbia.edu).

ular properties (systolic and diastolic) are dependent on myocardial properties (systolic and diastolic), the amount of muscle mass, chamber architecture, and chamber geometry. The pressure-volume construct is used to directly assess ventricular properties, which are the main focus of this review. Important parameters derivative of pressure-volume analysis that yield information about myocardial properties are also highlighted.

GENERAL OVERVIEW

The hemodynamic events occurring during the cardiac cycle are displayed by plotting instantaneous ventricular pressure vs. volume (Fig. 1A). Under steady-state conditions and with a constant time interval between beats, this loop is repeated with each contraction. For a given cardiac cycle, there is a single pressure-volume point that coincides with end diastole (which resides at the lower right corner of the loop) and a single pressure-volume point that coincides with end systole (which resides at the upper left corner of the loop). If an intervention is performed that acutely changes the loading conditions on the heart but has no effect on myocardial contractility¹ (e.g., transient inferior vena caval occlusion to reduce preload, administration of phenylephrine to increase afterload, etc.) a family of loops is obtained (Fig. 1, B and C). The end-systolic and end-diastolic points of these loops delineate two distinct boundaries. The EDPVR, constructed by connecting the end-diastolic pressure-volume points of each loop, is nonlinear and defines the passive physical properties of the chamber with the muscles in their most relaxed state. The ESPVR, constructed by connecting the end-systolic pressure-volume points of each loop, defines a reasonably linear relationship that characterizes properties of the chamber with the muscles in a state of maximal activation at a given contractile state. Additional didactic explanations of the pressure-volume loop are provided elsewhere (11).

SYSTOLIC PROPERTIES

Basic Concepts

Original studies suggested, as indicated in Fig. 1, B and C, that the ESPVR is reasonably linear and can be characterized by a slope (E_{es} , end-systolic elastance) and a volume axis intercept (V_o), so that $P_{es} = E_{es}(V_{es} - V_o)$, where P_{es} and V_{es} are end-systolic pressure and volume, respectively. Importantly, this relationship was initially shown to be independent of afterloading conditions (81). This means that, in principle, at a given contractile state, the ESPVR obtained by reducing filling volume with a fixed afterload resistance (Fig. 1B) would be the same as that obtained by reducing arterial resistance at a fixed preload (Fig. 1C). Furthermore, with inotropic agents that increase myocardial contractility (e.g., catecholamines,

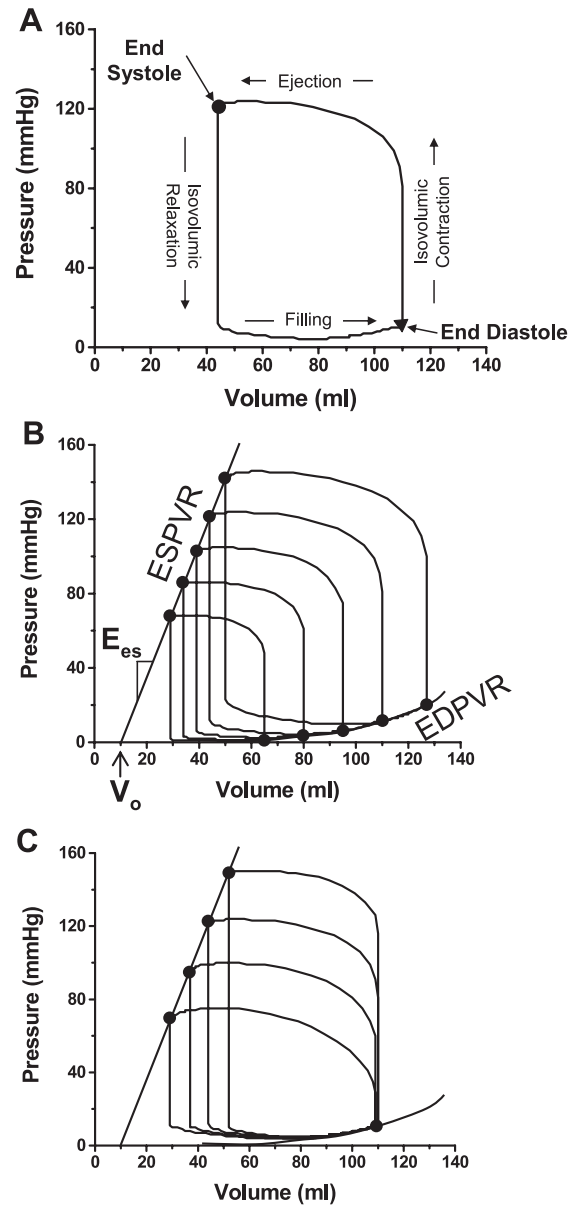


Fig. 1. A: the 4 phases of the cardiac cycle are readily displayed on the pressure-volume loop, which is constructed by plotting instantaneous pressure vs. volume. This loop repeats with each cardiac cycle and shows how the heart transitions from its end-diastolic state to the end-systolic state and back. B: with a constant contractile state and afterload resistance, a progressive reduction in ventricular filling pressure causes the loops to shift toward lower volumes at both end systole and end diastole. When the resulting end-systolic pressure-volume points are connected, a reasonably linear end-systolic pressure-volume relationship (ESPVR) is obtained. The linear ESPVR is characterized by a slope (E_{es}) and a volume axis intercept (V_o). In contrast, the diastolic pressure-volume points define a nonlinear end-diastolic pressure-volume relationship (EDPVR). C: when afterload resistance is increased at a constant preload pressure, the loops get narrower and longer and, under idealized conditions, the end-systolic pressure-volume points fall on the same ESPVR as obtained with preload reduction.

¹ A detailed discussion of the definition of the term “contractility” is beyond the scope of this review. To this day, this commonly used word has never been formally defined as far as it pertains to its use in the cardiac physiology literature (73). As deeper understanding of the molecular events underlying calcium-myofilament interactions emerged, including elucidation of how pre- and afterloading conditions influence those molecular events, the notion of a word whose definition would embody the concept of the load-independent measure of intrinsic strength of contraction (i.e., contractility) became more difficult. Therefore, the term is used presently in its vernacular sense as shorthand for “load-independent measure of intrinsic contractile strength” either of the heart or of cardiac muscle.

calcium), E_{es} was shown to increase with relatively little change in V_o (Fig. 2) (81). Conversely, with negative inotropic agents (e.g., acute β -blockade, high-dose calcium channel blockers), E_{es} was shown to decrease, again with relatively little influence on V_o . Appropriate changes in E_{es} are also observed when heart rate is varied (the so called force-fre-

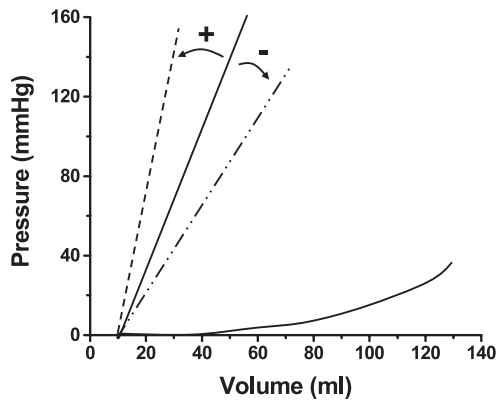


Fig. 2. Under idealized conditions, the ESPVR responds to acute changes in contractile state, increasing its slope, E_{es} , with positive inotropic interventions, with little change in V_o (dashed line), and decreasing its slope with negative inotropic interventions (dash-dotted line). With acute changes in contractility, the EDPVR is in general not influenced significantly.

quency relationship; Ref. 49) and even on a beat-to-beat basis when the interval between successive contractions is varied as on extrasystolic and postextrasystolic contractions (the so-called force-interval relationship; Refs. 14, 93). Because of these basic features (load independence and sensitivity to inotropic agents) that distinguished it from other measures [e.g., ejection fraction (EF) and maximum change of pressure with time (dp/dt_{max})], E_{es} was widely adopted as an index of ventricular contractility (64, 66).

Deviations from Ideal Conditions

The idealized characteristics of the ESPVR were mainly identified under well-defined conditions encountered in isolated canine heart preparations. When applied *in vivo* and over a broader range of conditions, however, several deviations are encountered that mandate more careful handling and interpretation of pressure-volume data.

First, it was shown that the ESPVR is influenced by afterload impedance (9, 16, 35, 69). The magnitude of this effect is relatively small, and this is generally ignored because in most studies (especially studies *in vivo*) afterload conditions do not vary over very wide ranges. The implication of this fact is more of theoretical importance, because it implies that in contrast to prior classic notions, loading conditions influence intrinsic myocardial contractility and metabolic efficiency (2, 6, 37), which is consistent with the notion of load-dependent actin-myosin interactions and load-dependent calcium sensitivity of the troponin regulatory proteins (6, 9, 10, 75).

Of more importance, however, are two interrelated phenomena. First, the ESPVR is in general nonlinear (Fig. 3; Refs. 13, 59, 87). Second, V_o is not totally independent of inotropic state. In large mammals (e.g., dogs, humans), the ESPVR becomes concave to the volume axis at high contractile states and convex to the volume axis at low contractile states. In other species, such as rats and mice, the ESPVR is generally nonlinear even at baseline levels of contractile state (28, 88). There are several important implications of nonlinear ESPVRs, particularly when applied to hearts *in vivo* (Fig. 4). First, when the nonlinear ESPVR is characterized by a single slope value, this is typically obtained by linear regression analysis applied to data obtained over limited pressure and volume ranges. The

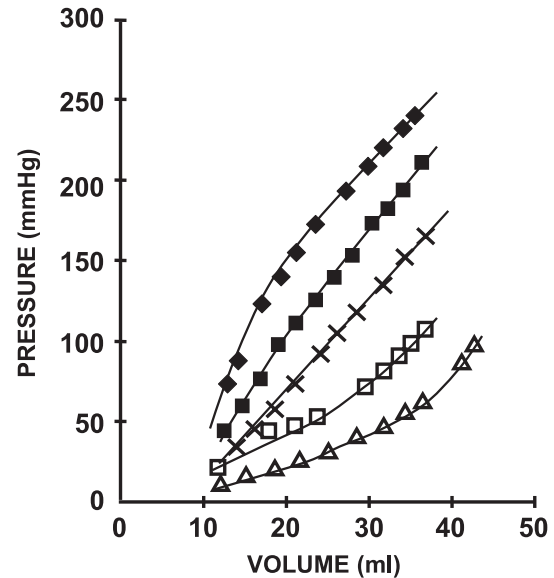


Fig. 3. Although the ESPVR is reasonably linear (e.g., \times), in reality, it is more commonly not linear over the entire range of pressures. These data obtained from an isolated dog heart show that at enhanced levels of contractility (\blacklozenge , \blacksquare) the ESPVRs become concave to the volume axis, whereas at lower levels of contractility (\blacktriangle , \square) the curves become convex to the volume axis.

value of E_{es} obtained in this setting will obviously depend upon the specific pressure range of the available data, which invalidates the concept that this parameter uniquely characterizes the entire ESPVR and uniquely indexes contractile state. Second, the ESPVR V_o must now be estimated by linear extrapolation of the available end-systolic pressure-volume points instead of by direct measurement; in this case, extrapolated V_o (which may even take on negative values) will not equal true

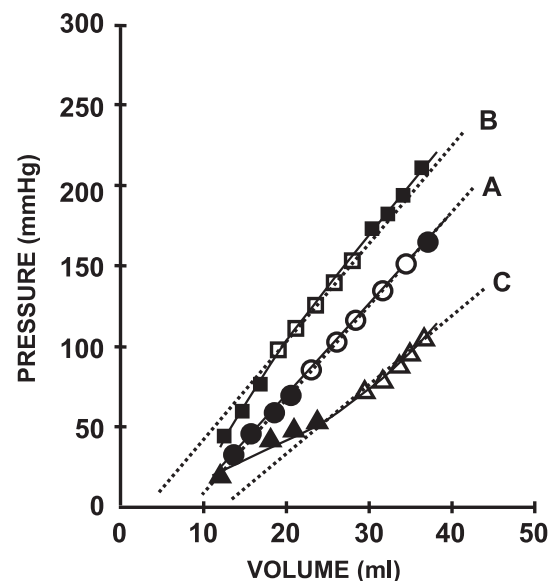


Fig. 4. In typical *in vivo* experiments, data for constructing the ESPVR are obtained over a limited pressure-volume range (open symbols). When characterized by a linear relation applied to the limited data (dotted lines), changes in contractility compared with a baseline state (line A) can manifest as relatively little or no change in slope with changes in the extrapolated volume axis intercept; this can be the case with either increases (line B) or decreases (line C) in contractility.

V_o and the degree of deviation will depend upon the degree of nonlinearity. Finally, because V_o and E_{es} measured from limited data are linear approximations obtained from only a portion of a nonlinear curve, the values of these parameters will covary when inotropic or loading conditions are varied (as detailed further below).

Common Problems and Remedies

The main implication of nonlinear ESPVR and inotropic variations in V_o is that when used to assess changes in ventricular contractility, a comparison of these relations between different states cannot be made simply by comparing values of E_{es} . This important point is illustrated in the hypothetical examples of Fig. 4, in which data are presumed to have been obtained over only a limited pressure range (points shown by the open symbols) and from which ESPVRs are then determined by linear regression analysis (dotted lines). Compared with the baseline condition (*line A*), an increased inotropic state (*line B*) in this scenario is manifest as a relatively unchanged E_{es} value with a decrease in extrapolated V_o (Fig. 4). A complimentary situation may arise with decreased contractile states (e.g., dilated cardiomyopathy) when baseline ESPVR is convex to the volume axis (*line C*, Fig. 4). Therefore, when the experimental question being asked is whether there are changes in chamber contractility between two groups, data concerning both E_{es} and V_o must be presented and accounted for in the interpretation. As observed in the examples of Fig. 4, even subtle nonlinearities may create a significant problem in relying only on E_{es} as the contractile index.

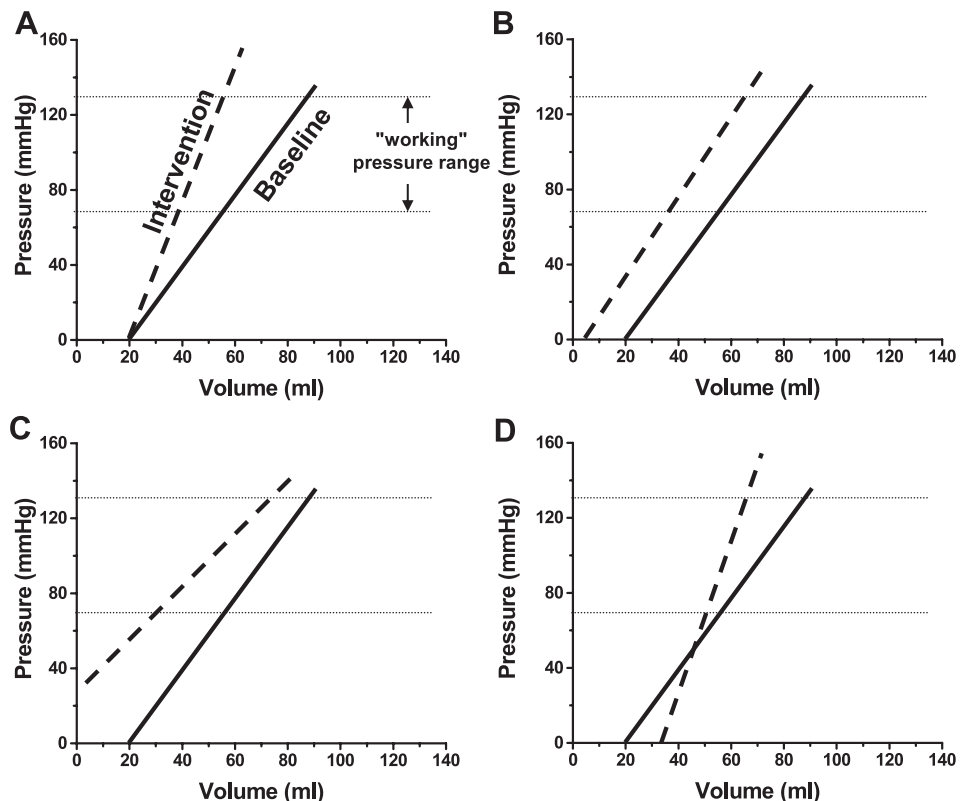
This also has important implications for the statistical approach used to test for a change of the ESPVR. Investigators have typically used a *t*-test to compare mean values of E_{es}

between groups or between treatments. Sometimes, when reported, a *t*-test is similarly applied to compare values of V_o . However, this approach fails to account for the intrinsic statistical covariance and interdependence between E_{es} and V_o .

The remedy to these problems is to use a more general statistical approach that addresses the question of whether the ESPVRs of two groups are different. Analysis of covariance or, more generally, a multiple linear regression analysis with dummy variables is the test of choice (70, 71). This approach simultaneously accounts for changes in slope and intercept (more specifically "elevation") of the data sets. Appropriate use of dummy variables allows detection of variations in the curves both between hearts and between experimental groups. If this test indicates a difference between groups, then the average slope and intercept values can be used to demonstrate which way the curves shift by superimposing the average relations on a common set of axes. In general, there are four possible outcomes that may indicate an increase in contractility as illustrated in Fig. 5 for a positive inotropic intervention. E_{es} may increase with little change in V_o (Fig. 5A), there may be no change in E_{es} with a decrease in V_o (Fig. 5B), E_{es} can decrease and V_o can decrease (Fig. 5C), or E_{es} and V_o can both increase (Fig. 5D). Each case indicates an increase in contractility (increased end-systolic pressure generation at a common volume) within the specified working range of pressures and volumes. The same arguments apply in reverse for situations in which contractility may be decreased.

The discussions above assume that pressure and volume measurements are accurate. Pressure measurements with high-fidelity micromanometers are widely available and have been shown to be accurate. The most widely used techniques for measuring volume are the conductance catheter (5), multicrys-

Fig. 5. Compared with an ESPVR measured under baseline conditions (solid lines) within a certain range of pressures (denoted by horizontal lines), an intervention that increases contractility within the measured range (dashed lines) may be manifest as an increase in E_{es} with no change in V_o (A), a decrease in V_o with little change in E_{es} (B), a decrease in both E_{es} and V_o (C), or an increase in both E_{es} and V_o (D).



tal sonomicrometry (30, 47, 72), echocardiography (2- or 3-dimensional; Refs. 20, 40), MRI (19), and radionuclide techniques (68); in general, with any of these techniques, a linear transformation is required to relate the raw measurement provided by the technique (V_{raw}) to the estimate of actual real volume (V_{real}): $V_{\text{real}} = aV_{\text{raw}} + b$. Although no technique is perfect, the tomographic techniques of MRI and three-dimensional echocardiography are generally considered as gold standards for measuring end-diastolic and end-systolic volumes under steady-state conditions. Real-time volume assessment, especially throughout a contraction and during transient load changes, is generally made with conductance or sonomicrometric techniques. For such techniques it is recognized that the relation between true and estimated volume may vary with changes in experimental conditions, even during the course of an acute intervention. Occasionally, data can be obtained that could potentially lead to nonsensical conclusions. For example, for the hypothetical situation depicted in Fig. 5D, one might be tempted to conclude that the intervention caused an increase in contractility in the high volume range and a reduction in the contractility in the low volume range, which, to our knowledge, is an unlikely scenario. Factors contributing to such a situation could include extrapolation of data measured over a limited pressure-volume range and a change in experimental conditions between the two measurements that alters the relation between V_{real} and V_{raw} . Unfortunately, if special efforts are not taken to assess a and b of the equation above under each condition, there is no definitive way to confirm that this is the source of the problem.

In addition to issues related to data analysis already reviewed, other experimental aspects should also be considered. Changes in autonomic tone encountered during load changes used to acquire pressure-volume data over a broad range of loads can also complicate the analysis of the ESPVR. For example, if a transient vena caval occlusion is used, accompanying drops in arterial pressure can lead to reflex-mediated increases in sympathetic tone that can have direct effects on myocardial contractility as well as secondary effects due to changes in heart rate. Changes in heart rate influence myocardial contractility by mechanisms that change calcium delivery to the myofilaments (32, 89, 92, 94). In the intact heart, this effect is most pronounced in the normal resting range, between ~ 60 and 100 beats/min (49). These effects can appear quickly (e.g., within 15–20 s), within the time it takes to complete a vena caval occlusion. If a pharmacological agent is used to modify afterload (e.g., phenylephrine), changes in sympathetic tone and heart rate can similarly be observed. Because the durations of drug infusions for this purpose are generally long, such changes may more likely occur with this approach. To minimize the impact of these phenomena, load changes should be performed as rapidly as possible. Data should be analyzed for changes in heart rate, and when significant changes are observed between the start and completion of the intervention, data should be excluded.

It is also common that arrhythmias (extra- and postextrasystoles or short bursts of supraventricular or ventricular tachycardias) can be induced during a vena caval occlusion. Although clinically benign in general, the underlying changes in the interval between beats profoundly modifies myocardial contractility on a beat-to-beat basis because of changes in calcium delivery to the myofilaments (89). The effect of even

a single premature beat on myocardial contractility can last for several beats (61, 90). Therefore, the presence of such arrhythmias should be detected during pressure-volume analysis and data should be excluded.

Finally, changes in coronary perfusion pressure are encountered during load changes, especially those achieved by a vena caval occlusion (83). When mean central aortic pressure (equivalent to coronary perfusion pressure) falls below a critical point (~ 60 mmHg) myocardial contractility may decline, and this effect can be observed within a few beats of the drop in pressure. This can generally be identified as a rather abrupt increase in the slope of the ESPVR near the termination of a prolonged caval occlusion (83). The remedy is to limit the duration of the load change to short time periods and, when this is not possible, to exclude data obtained below the abrupt change in ESPVR slope.

Other approaches to quantifying systolic ventricular properties derived from measurements of pressures and volumes include preload-recruitable stroke work (PRSW), the relationship between stroke work and end-diastolic volume (30), and the relationship between dP/dt_{max} and end-diastolic volume (46). Each of these is a reasonably linear, afterload-independent relationship characterized by a slope and an axis intercept value. As with the ESPVR, nonlinearities and afterload dependence can be observed (17), and assessment of changes in contractility by these approaches involves assessment of relative shifts of the relationships. In general, therefore, the same principles discussed above should be followed. PRSW has the advantage that the slope of the relationship has units of millimeters of mercury and is therefore independent of heart size, making it relatively easy to compare relationships between hearts of different sizes and species. The EDV- dP/dt_{max} relationship has the potential advantage that its slope is $\sim 50\%$ more sensitive to changes in contractile state than E_{es} (46). With each of these approaches, the analysis is limited to an assessment of systolic properties; there is no assessment of diastolic properties. A full discussion of the pros and cons of these approaches relative to the straight pressure-volume approach is beyond the scope of this review.

Myocardial Systolic Properties

Ventricular chamber properties depend on myocardial properties, muscle mass, and geometry. When mass and geometry are fixed, a shift of the ESPVR unambiguously signifies change in intrinsic myocardial contractility. Such observations would be typical, for example, of those observed during acute experiments in which inotropic agents (positive or negative) are administered (15, 81, 83). In the setting of chronic disease, however, geometry and muscle mass change. Important examples of this include the development of the eccentric hypertrophy in dilated cardiomyopathies and development of the concentric hypertrophy in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. In these cases, determination of the relative degree to which changes in the ESPVR reflect changes in chamber properties and changes in muscle properties is complex, with no single accepted standardized approach. One early proposal for indexing myocardial properties was simply to normalize E_{es} for muscle mass (79): $E_{\text{es},n} = E_{\text{es}} \cdot \text{LVM}$, where LVM is left ventricular mass in grams. With this approach, $E_{\text{es},n}$ in normal hearts of most species is relatively constant, assuming a value

between 400 and 700 mmHg·g·ml⁻¹ (or 4–7 mmHg·100 g·ml⁻¹). However, the limitations of this approach were recognized early, particularly when relative wall thickness (defined as the ratio between wall thickness and chamber radius) deviates from normal as in the examples provided above (65). Instead, investigators have resorted to derivation of parameters derived from estimated end-systolic myocardial stress-strain relations. This approach is similar for systole and diastole, has been applied more extensively to diastole and therefore is discussed below. It is noteworthy that in recent years this approach has been used successfully and the slope of the end-systolic myocardial stress-strain relationship has been shown to be load independent (84) and sensitive to changes in myocardial contractility when geometry is also changing (85).

DIASTOLIC PROPERTIES

Basic Concepts

The EDPVR is intrinsically nonlinear (Fig. 6), a characteristic attributed to the different types of structural fibers being stretched in different pressure-volume ranges (22). In the low pressure-volume range, where there is only a small increase in pressure for a given increment in volume, compliant elastin fibers and myocytes with sarcomeric titin molecules (42) being stretched are believed to account for stiffness. As volume is increased further to a higher range, pressure rises more steeply as slack lengths of collagen fibers and titin are exceeded and stretch is more strongly resisted by these stiff elements. Therefore, chamber stiffness (the change of pressure for a given change of volume, dP/dV) increases as end-diastolic pressure (or volume) is increased (Fig. 7A).

At subphysiological volume ranges, increasingly negative pressures are required to reduce volume (Fig. 6; Ref. 41). Data are not typically measured in this region in hearts studied in vivo and will not be discussed further, except to state that negative pressures have been observed in some patients with mitral stenosis (63).

In the past, a variety of curve fits have been applied to EDPVR data in an attempt to develop simple indexes of left ventricular chamber and myocardial stiffness. Table 1 displays

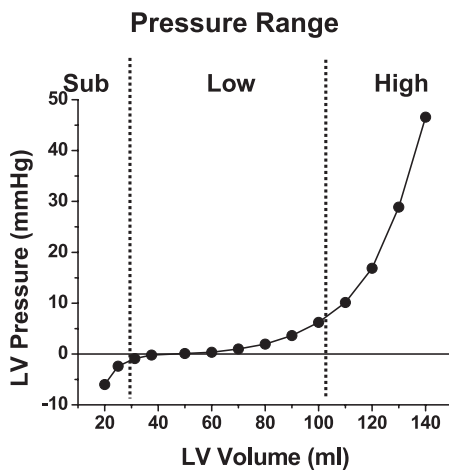


Fig. 6. The EDPVR is nonlinear, having a shallow slope at low left ventricular (LV) volume range and a steeper slope at higher LV volume range. At subphysiological (sub) volumes the EDPVR turns toward negative LV pressures.

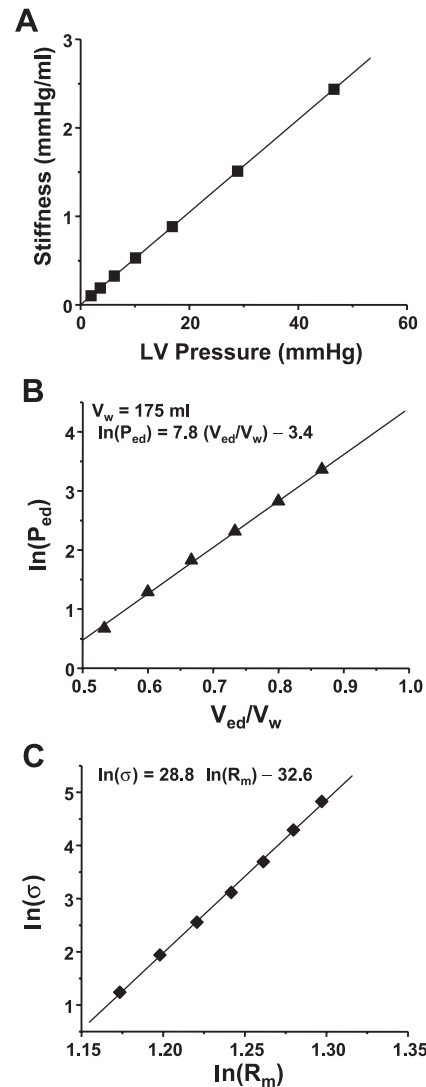


Fig. 7. A: as shown for the example in Fig. 6 in the low and high volume ranges (i.e., excluding the subphysiological range), absolute value of diastolic stiffness (change in end-diastolic pressure with change in end-diastolic volume, dP_{ed}/dV_{ed}) varies linearly with pressure. B: with logarithmic transformation of pressure and normalization of volume to myocardial wall volume (V_w) the EDPVR is linearized with a slope defined as the chamber stiffness index (β_w = 7.8). C: the relationship between natural logarithm of stress (σ) vs. natural logarithm of midwall radius (R_m) is also linear, with a slope μ = 28.8 that yields a myocardial stiffness index k = 14.4 (k = μ/2).

Table 1. Curve fits for EDPVR

Equation	Type of Fit	EDPVR Curve Fit	Chamber Stiffness (dP/dV)
1	Exponential	$P = A + Be^{\alpha V}$	$\alpha(P - A)$
2	Exponential	$P = Ce^{\beta V}$	βP
3	Cubic	$P = D + aV^3$	$3aV^2$
4	Cubic	$P = a_0 + a_1V + a_2V^2 + a_3V^3$	$a_1 + 2a_2V + 3a_3V^2$
5	Power	$P = b + cV^\gamma$	$\gamma(P - b)/V$
6	Power	$P = dV^\delta$	$\delta P/V$

EDPVR, end-systolic pressure (P)-volume (V) relationship; dP/dV, change of pressure with volume.

several such fits, each of which requires the use of nonlinear regression analysis. Although the EDPVR can be represented well by each of these (excluding the subphysiological pressure range), approaches to development of indexes of chamber and myocardial stiffness have met with limited success.

Inclusion of a constant term in curve-fit *Eqs. 1, 3, 4, and 5* (Table 1) signifies that, when measured *in vivo*, the curves may not asymptote to 0-mmHg pressure at low volumes, as is generally the case when measured *ex vivo* (as in Fig. 6). Factors such as pericardial restraints, interventricular interaction, and changes in intrathoracic pressure may cause the curves to be shifted upward or downward relative to their *ex vivo* position.

Shifts of the EDPVR may be reflective of changes in myocardial material properties (e.g., fibrosis, ischemia, edema), physiological remodeling (e.g., as with normal growth), or pathological remodeling (e.g., as observed during development of hypertrophy and chamber enlargement in heart failure). In all cases, however, the EDPVR reflects the net effect of all facets of myocardial material properties, chamber structural properties, and extracellular matrix.

Chamber stiffness constant. Chamber stiffness is the change in ventricular pressure relative to a change in volume of the ventricular chamber (dP/dV), i.e., the slope of the EDPVR. Because the EDPVR is nonlinear, chamber stiffness varies with filling pressure as shown in Table 1. For example, in the case of fit *Eq. 2* (Table 1), chamber stiffness increases linearly with pressure (Fig. 7A). The slope of this relationship, β , is termed a chamber stiffness constant and has been used by many investigators as a means for indexing diastolic chamber properties (53). In this case β has units of milliliters⁻¹ and is therefore dependent on chamber size. However, if β is multiplied by left ventricular wall volume (V_w) a dimensionless chamber stiffness index $\beta_w = \beta \cdot V_w$ is obtained, thus providing a means for comparing chamber stiffness of hearts having different sizes (e.g., different species or different states of disease). The rationale for the use of V_w as a normalization factor stems from the fact that chamber stiffness, dP/dV , has been shown to be related to myocardial stiffness and the V/V_w ratio (57). An example of the use of this approach is illustrated in Fig. 7B. In practice, V_w can be obtained by direct measurement [e.g., with magnetic resonance imaging (1) or tomographic 3-dimensional echocardiography (31)] or can be estimated from *in vivo* measurements of wall thickness and chamber diameter assuming a specific geometry. For example, one common approach is to assume a prolate ellipsoid model. Wall volume V_w is the difference between epicardial and endocardial volumes (V_{epi} and V_{endo} , respectively), so that:

$$\begin{aligned} V_w &= V_{\text{epi}} - V_{\text{endo}} \\ V_{\text{epi}} &= \pi(D_{\text{epi}}^2/6)L_{\text{epi}} \\ V_{\text{endo}} &= \pi(D_{\text{endo}}^2/6)L_{\text{endo}} \end{aligned} \quad (7)$$

where D_{epi} and D_{endo} are the epicardial and endocardial short-axis dimensions, respectively, and L_{epi} and L_{endo} are the long-axis dimensions, respectively. Various improvements on this simple approach are also available (20). Assuming again that curve-fit *Eq. 2* (Table 1) is the governing relationship for the EDPVR (namely, $P = Ce^{\beta V} = Ce^{\beta_w V/V_w}$), the constant C and dimensionless parameter β_w are determined by performing a

linear regression on the $\ln(P)$ vs. V/V_w relationship with the result:

$$\ln(P) = \ln(C) + \beta_w (V/V_w) \quad (8)$$

An example of this approach is illustrated in Fig. 7B. With concentric hypertrophy, where V_w increases out of proportion to chamber volume (and other factors remain constant), β_w would be increased, signifying an increase in chamber stiffness index. Conversely, with eccentric hypertrophy (as in dilated cardiomyopathy), β_w would be decreased. On the other hand, hearts whose volumes and wall masses are physiologically appropriate (e.g., normal mouse, rat, dog, and human) would have similar β_w values despite the marked differences in absolute heart sizes.

Caution should be exercised when interpreting the various chamber stiffness-pressure relationships cited in Table 1. First, in contrast to curve-fit *Eqs. 1 and 2*, where chamber stiffness is linearly related to filling pressure, *Eqs. 3–6* imply a nonlinear relationship. In particular, *Eqs. 3, 5, and 6* yield the results that $V \cdot dP/dV$ (defined as volume elasticity) are linear functions of the pressure P and should not be identified with chamber stiffness *per se*. Also, because a number of different equations have been used in the literature to represent the EDPVR (as noted in Table 1), it is sometimes difficult to compare results from different studies.

Myocardial diastolic stiffness. As was the case for E_{es} , the chamber stiffness index β_w is dependent upon myocardial material properties and ventricular chamber characteristics. However, indexes of intrinsic myocardial stiffness can also be estimated from the EDPVR. Analogous to the EDPVR, passive myocardial properties are characterized by the relation between stress (σ , force per unit cross-sectional area) and strain (ϵ , segment length relative to a specified standardized length). Unfortunately, one is faced with the challenging problem of assessing myocardial stiffness in the setting of the intact heart because the heart is subjected to a three-dimensional state of stress that, in the purest sense, requires calculation of LV wall stress and strain components in the radial, meridional, and circumferential directions. Few if any of these parameters are directly measurable in the intact heart. Relying on high-fidelity measurements of left ventricular end-diastolic pressure and dimension-based estimates of ventricular volumes, one must resort to the use of theoretical models for quantitation of stresses and strains.

RATIONALE FOR CHOICE OF SPHERICAL MODEL FOR LEFT VENTRICLE. Several geometric models of the left ventricle are used to estimate cavity volume and wall volume (V_w) as noted above (20, 21), the most common being ellipsoidal (*Eq. 7*) and spherical. With regard to stress calculations, many formulas have also been proposed. Huisman et al. (34), in their studies on patients with varied disease states, evaluated end-diastolic and end-systolic wall stresses based on nine different theoretical models, and significant disparities between models were noted. However, relative differences remained rather constant irrespective of the diseased state. In four of the thick-walled models examined [including that developed by Mirsky (52)], the circumferential and meridional stress distributions through the wall thickness differed markedly in both a qualitative and a quantitative manner. Yin (91), in his review article on ventricular wall stress, concluded that without experimental

verification the most accurate distribution remains undecided and that average or midwall stress is adequate for most clinical applications. Moreover, the theoretical studies by Janz et al. (36) and Mirsky (55) demonstrated that myocardial stiffness-stress relationships are not markedly altered by the assumed geometry (i.e., spherical vs. ellipsoidal).

EVALUATION OF SPHERICAL DIMENSIONS AND MIDWALL STRAIN. On the basis of all these studies, it is proposed at present to use the classic solutions for wall stresses in a sphere, which greatly simplifies the analysis (44, 57). To perform the analysis, one first obtains measures or estimates of the cavity volume V and wall volume V_w . Assuming a spherical geometry for the left ventricle, chamber inner radius (R_i), outer radius (R_o), and midwall radius (R_m) are obtained from relationships (Eq. 9)

$$\begin{aligned} R_i &= [(3/4\pi)V]^{1/3} \\ R_o &= [(3/4\pi)(V + V_w)]^{1/3} \\ R_m &= (R_i + R_o)/2 \end{aligned} \quad (9)$$

Note that this system of equations provides a means for interrelating chamber dimensions and volumes when the prolate ellipsoid long and short axes are unavailable (i.e., Eq. 7).

Estimates of midwall strains can be obtained from R_m because midwall length (L) is directly proportional. The two most commonly used definitions of strain in physiology and cardiology are Lagrangian and natural strain. Lagrangian strain (ϵ_L) is defined as $\epsilon_L = (L - L_o)/L_o$, whereas natural strain (ϵ_N) is defined as $\epsilon_N = \ln(L/L_o)$, where L is the stretched length and L_o is the length at zero stress (which would be determined at a transmural ventricular pressure of 0 mmHg, is designated as V_o , and generally differs from V_o of the ESPVR). Lagrangian strain is more often used in studies of metallic-like materials, where deformations are small. On the other hand, natural strain is more appropriate when large deformations are incurred, as is observed in heart muscle and other living tissues. Use of natural strain has additional advantages, as detailed immediately below, in that evaluations of myocardial stiffness constants become independent of L_o (and therefore of V_o), which is important because the measurement of V_o is not practical from measurements of the EDPVR in all settings.

Under the assumption of a thick-walled sphere, midwall stress difference can be estimated from measured pressure, cavity volume, wall volume, and R_m according to the following (57):

$$\sigma = (3/2)P*(V/V_w)*(R_o/R_m)^3 \quad (10)$$

On an empirical basis, the stress-strain relation has also been shown to be well represented by a power curve fit such as:

$$\sigma = gR_m^\mu \quad (11)$$

where g and μ are regression coefficients. This curve fit can be linearized by logarithmic transformation as follows:

$$\ln(\sigma) = \ln(g) + \mu \ln(R_m) \quad (12)$$

Thus, for each value of pressure and volume obtained during the measurement of the EDPVR, a value for σ and R_m can be obtained with Eqs. 9 and 10. After logarithmic transformation, a regression analysis is then performed on these data to arrive at values for g and μ according to Eq. 12.

EVALUATION OF DIASTOLIC MYOCARDIAL STIFFNESS. Finally, it remains to determine the myocardial stiffness, also called incremental modulus of elasticity E_{inc} , from the expression (57):

$$E_{inc} = (3/2)\Delta\sigma/\Delta\epsilon = (3/2)\Delta\sigma/3\Delta\epsilon_\theta = (1/2)\Delta\sigma/\Delta\epsilon_\theta \quad (13)$$

where ϵ_θ is the circumferential strain and the factor 3 in the denominator stems from the incompressibility conditions of heart muscle (58). Thus, from Eq. 11, it follows that

$$E_{inc} = \mu g R_m^{\mu-1} / 2 = (\mu/2)\sigma = k\sigma \quad (14)$$

This relationship is similar to that obtained by Laird (43), using a different model.

The factor k therefore represents a simple dimensionless index of myocardial stiffness in this linear E_{inc} vs. σ relationship, thus enabling stiffness to be compared between different hearts at common stress (σ) levels where $k = \mu/2$. An example of a myocardial stiffness index calculation is illustrated in Fig. 7C. Here it is determined that $\mu = 28.8$, so that $k = 14.4$. Furthermore, Pinto and Fung (62) and Mirsky and Parmley (56), in studies with papillary muscle, have demonstrated a linear relationship between elastic stiffness and stress. In the clinical setting it is observed that the k values are higher in patients with aortic stenosis than in aortic regurgitation (54).

This is but one approach that may be used. The references cited above provide more complex approaches. Whichever approach is adopted, the important message is that measurement of EDPVR and parameters derived from that relationship can provide a characterization of passive ventricular properties with respect to 1) chamber size (remodeling), 2) chamber stiffness, and 3) myocardial stiffness.

Deviations from Ideal Conditions

As noted above, when measured in vivo, factors extrinsic to the left ventricular myocardium may influence the EDPVR. Changes in intrathoracic pressure (as with spontaneous or assisted ventilation), pericardial constraints, and interventricular interactions may each influence ventricular diastolic pressure (when referenced to atmospheric pressure), which therefore influences the EDPVR. These factors, which may be difficult to measure (particularly in the clinical setting), should be considered, especially at high filling pressures, but may require special measurements (86). These factors in general will result in nonzero values for the constant terms if curve-fit Eqs. 1 and 4 (Table 1) are used and, if not accounted for, could influence the values for the other parameters.

Common Problems and Remedies

Although there is an extensive literature concerning how the EDPVR can be quantified and parameterized, there has been limited treatment in the literature of the proper statistical approach that should be used to compare these nonlinear curves between groups or between conditions (29). In assessing differences between groups, it is widely accepted practice to compare the mean values of the various parameters associated with the EDPVR, chamber stiffness, or myocardial stiffness. For example, if curve-fit Eq. 2 (Table 1) is used, the mean values of the chamber stiffness constant (β) or the chamber stiffness index (β_w) will be computed for the two groups and these mean values will then be compared with a t -test. This

approach however, has important limitations. First, for the nonlinear expressions used to describe the EDPVR, there is strong interdependence (i.e., covariance) among parameter values. Second, parameter values derived from the nonlinear regression analysis of different groups may differ if the data span different end-diastolic pressure ranges (as commonly occurs when comparing a normal state to a heart failure state), even if there is no significant difference in the regions where the data overlap.

Both these points are illustrated in the example of Fig. 8A, where the circles represent pressure-volume data obtained from a normal canine heart in vivo. The squares in Fig. 8A represent data obtained ~4 wk later after induction of heart failure; data obtained from the early heart failure state span a higher end-diastolic pressure-volume range. The solid lines show best-fit nonlinear regression according to curve-fit Eq. 2. These data yield the curve fits $P = 0.44e^{0.04V}$ for the normal condition and $P = 0.75e^{0.03V}$ for the heart failure state. Thus, even though the curves are virtually superimposable in the region of data overlap and appear to be extensions of each other, β of curve-fit Eq. 2 is significantly decreased and constant term C is significantly increased. As noted, these differences appear to be mainly a consequence of nonoverlapping data and covariance between parameter values. When this is repeated in additional

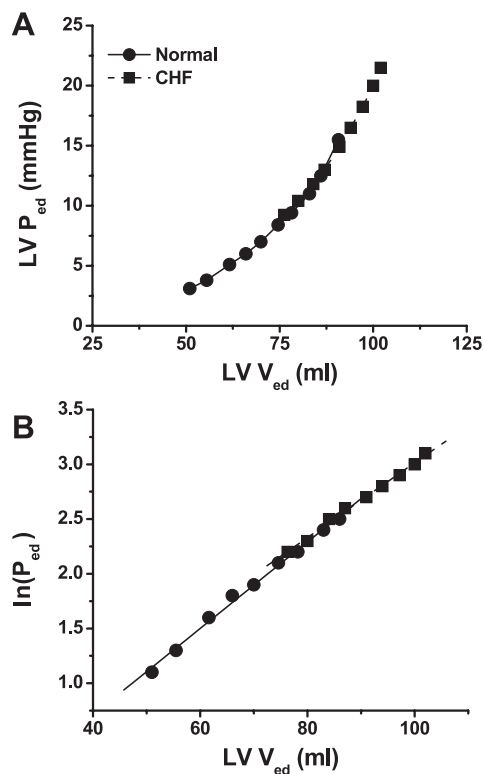


Fig. 8. A: EDPVR measured in a normal dog heart by vena-caval occlusion and then again after induction of mild heart failure with a rise in end-diastolic pressure (CHF). Although the data appear to delineate an identical curve in the overlapping pressure-volume ranges, actual curve fits provide very different parameter values because of the differences in the pressure ranges: $P = 0.44e^{0.04V}$ for the normal condition and $P = 0.75e^{0.03V}$ for the failure state. B: the curves can be linearized by logarithmic transformation of pressure and volume values, thus permitting application of a statistical method such as multiple linear regression analysis (or analysis of covariance) to be used to meaningfully to compare the curves for assessment of whether chamber stiffness has changed between conditions.

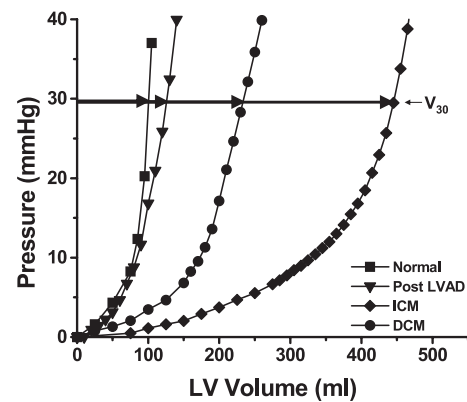


Fig. 9. Ventricular capacitance, the volume at a specified pressure, is a useful index for comparing the size of the heart. These examples obtained from explanted human hearts show how V_{30} , the volume at a pressure of 30 mmHg as indicated by arrows, can be used simply to index the amount of chamber dilation in the cardiomyopathic state and the return toward normal (reverse remodeling) following support with a left ventricular assist device (LVAD). ICM, idiopathic cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy.

animals having a consistent bias in pressure ranges between groups, the parameter values may also have a consistent bias, which could result in a t -test on parameter values indicating inappropriately that a significant difference in EDPVRs exists between groups.

Unfortunately, there is no single agreed-upon statistical approach used to compare sets of nonlinear relationships obtained from different groups. One approach is to linearize the relationships and then use a standard approach for comparing linear relationships. For example, in the relationship $\ln(P) = \ln(C) + \beta_w(V/V_w)$, $\beta_w = 7.8$ (Fig. 7B) and represents the dimensionless chamber stiffness index. With a linear representation of the EDPVR, multiple linear regression analysis with dummy variables (or analysis of covariance) can be applied to compare relations, slopes, and elevations between groups in a manner similar to that recommended for statistical comparisons of the ESPVR (70, 71). Student's t -tests applied to one or another parameter may provide accurate results, but this is not ensured and would depend on the nature of the specific data sets.

A simpler approach can be used if the question is simply whether the left ventricular chamber has structurally changed in size. This is to quantify chamber capacitance, which is defined as the volume at a specified pressure. For example, this approach has been used to quantify changes in ventricular size of end-state cardiomyopathic hearts in response to prolonged unloading by ventricular assist devices (33, 45, 48). Passive diastolic pressure-volume curves obtained from an ischemic cardiomyopathic heart, an idiopathic dilated cardiomyopathic heart, and a cardiomyopathic heart supported with a left ventricular assist device (LVAD), each explanted at the time of orthotopic heart transplantation, along with a normal heart not suitable for transplantation, are shown in Fig. 9; the arrows show the respective volumes at a pressure of 30 mmHg (V_{30}). Relative to normal, the curves from the cardiomyopathic hearts are far right-shifted toward larger volumes, indicating chamber dilation or remodeling. The LVAD-supported heart has near-normal volume at 30 mmHg, indicative of reverse remodeling (45). Thus, independent of the parameter values of any curve

that may fit the data, it is evident that the value of V_{30} provides an extremely useful index of the size of the heart.

NEED FOR STANDARDIZED APPROACH TO PRESSURE-VOLUME ANALYSIS

With greater emphasis on molecular and cellular research, fewer researchers are devoting the time necessary to understand the nuances of how to measure, analyze, and interpret pressure-volume relationships. However, as the scope of cardiac papers has increased and focus has shifted toward discovery of new biochemical, molecular, and/or cellular principles, functional assays such as pressure-volume analysis take on a secondary role. Yet such data often constitute the critical information in proving the consequences and clinical or physiological relevance of primary biochemical, molecular, or cellular discoveries and may be, in the end, the basis for acceptance of a new concept. Needless to say, if the physiological portion of a study is flawed, the conclusions of an entire study may be in jeopardy, no matter how elegant and perfect the other aspects may be. Thus there is need for standardization of methodologies for analyzing and interpreting these relationships when measured, and a greater responsibility falls on peer reviewers for ensuring accuracy and appropriateness of analyses.

SUMMARY AND SUGGESTIONS

The use of pressure-volume analysis has been established as a powerful means of characterizing ventricular pump properties at end systole, end diastole, and throughout the entire cardiac cycle independent of loading conditions (65, 76). Nevertheless, this approach is not generally used in clinical practice because until recently, 1) highly specialized and invasive techniques have been required for its measurement, 2) techniques for measuring volume have been difficult and imprecise, and 3) a vast majority of clinical decision making can be made on the basis of other parameters such as EF and, less commonly, dP/dt_{max} . However, the utility of these alternate approaches in basic and clinical research is limited in explaining fundamental aspects of ventricular contraction. Furthermore, the pressure-volume approach also allows for detailed, quantitative understanding of ventricular-vascular coupling and the determinants of blood pressure, venous pressure, and cardiac output in health, in disease, and in response to complex therapeutic interventions in heart failure not possible with other approaches (3, 8, 12, 23, 82). With regard to diastole, the EDPVR and parameters derived from this relation (e.g., stiffness and capacitance) are the only means of directly characterizing passive ventricular properties. Other measures of diastolic properties commonly used in the clinical setting that generally involve assessments of mitral filling patterns provide indirect measures of stiffness, and their utility for this purpose is uncertain (4, 50). In addition to its established role in basic research, the pressure-volume approach could eventually assume a greater role in clinical research and clinical practice as techniques evolve for its measurement with noninvasive techniques (18). Accordingly, it is important that investigators are aware of how these relationships are appropriately measured and analyzed.

Even though the ESPVR is in general nonlinear, it is acceptable to parameterize this relationship with linear regression

analysis applied to limited ranges of data typically measurable *in vivo*. The EDPVR is nonlinear, even within relatively limited pressure and volume ranges. For the present, it is suggested that the following guidelines for analysis and interpretation of EDPVRs and ESPVRs be considered.

1) When using the ESPVR to compare contractility between conditions or between experimental groups, slope and volume axis intercept values should both be reported. Student's *t*-test is not the most appropriate statistical test for comparing slopes and/or intercept values of these relationships. Rather, use of multiple linear regression analysis (or analysis of covariance) is more appropriate to determine whether ESPVRs have shifted.

2) If the results of *step 1* indicate that the ESPVR has shifted, the average values of slopes and intercepts can be used to describe which way the curves have shifted. Final conclusions about changes in chamber contractility depend upon which way the curves shift within the range where pressure and volume data are measured, or with as little extrapolation outside of the measured data range as possible (Figs. 5 and 6).

3) Because approaches for normalizing E_{es} for chamber size and geometry are currently inadequate, myocardial contractility is most appropriately assessed by using the concept of the end-systolic myocardial stress-strain relation, which yields a measure of myocardial end-systolic stiffness.

4) The nonlinear EDPVR is a comprehensive means of characterizing passive ventricular diastolic properties. When using this relationship to compare chamber or myocardial diastolic properties of hearts in different experimental groups, it is not most appropriate to use *t*-tests to compare average parameter values associated with the various curve fits. Similar to the ESPVR, it is more appropriate to use a statistical test that accounts for covariance in parameter values and tests whether the curves are truly different. One approach is to linearize the curve-fit expressions (e.g., logarithmic transformation of pressure and/or volume data) and then apply multiple linear regression analysis with dummy variables (analysis of covariance).

5) Chamber stiffness index (β_w) and myocardial stiffness index (k) provide load- and chamber size-independent parameters of passive chamber and myocardial properties, respectively. Statistical comparisons of these parameters are also optimally accomplished with multiple linear regression analysis of the respective relationships (Eqs. 8, 12, and 14) from which they are derived.

6) When the experimental question relates to heart size, consider using a measure of ventricular capacitance, which is the volume at a specified filling pressure. This parameter is usually simple to measure, and the *t*-test is the appropriate approach for statistical comparisons between experimental groups.

The fact that these guidelines may not have been followed in prior studies does not mean that the conclusions are incorrect. However, depending upon the nature of the deviation, it does mean that the reader may have no means of independently evaluating the validity of conclusions presented.

REFERENCES

1. Alfakih K, Reid S, Jones T, and Sivananthan M. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 14: 1813–1822, 2004.

2. Allen DG and Kurihara S. The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 327: 79–94, 1982.
3. Artrip JH, Oz M, and Burkhoff D. Left ventricular volume reduction surgery for heart failure: a physiologic perspective. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 122: 775–782, 2001.
4. Aurigemma GP, Zile MR, and Gaasch WH. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. *Am Heart J* 148: E12, 2004.
5. Baan J, van der Velde ET, DeBruin HG, Smeenk GJ, Koops J, Van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, and Buis B. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 70: 812–823, 1984.
6. Baran D, Ogino K, Stennett RA, Schnellbaecher M, Zwas D, Morgan JP, and Burkhoff D. Interrelating time course of ventricular pressure generation and intracellular calcium transient in intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 273: H1509–H1522, 1997.
7. Burch GE, Cronvich JA, Creech O, and Hyman A. Pressure-volume diagrams of the left ventricle of man; a preliminary report. *Am Heart J* 53: 890–894, 1957.
8. Burkhoff D, Alexander J Jr, and Schipke J. Assessment of windkessel as a model of aortic input impedance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 255: H742–H753, 1988.
9. Burkhoff D, de Tombe PP, and Hunter WC. Impact of ejection on magnitude and time course of ventricular pressure-generating capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265: H899–H909, 1993.
10. Burkhoff D, de Tombe PP, Hunter WC, and Kass DA. Contractile strength and mechanical efficiency of left ventricle are enhanced by physiological afterload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 260: H569–H578, 1991.
11. Burkhoff D, Dickstein M, and Ferber P. The Heart Simulator, 2002. Available at: <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim/>.
12. Burkhoff D and Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 250: R1021–R1027, 1986.
13. Burkhoff D, Sugiura S, Yue DT, and Sagawa K. Contractility-dependent curvilinearity of end-systolic pressure-volume relations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 252: H1218–H1227, 1987.
14. Burkhoff D, Yue DT, Franz MR, Hunter WC, and Sagawa K. Mechanical restitution of isolated perfused canine left ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 246: H8–H16, 1984.
15. Burkhoff D, Yue DT, Oikawa RY, Franz MR, Schaefer J, and Sagawa K. Influence of ventricular contractility on non-work-related myocardial oxygen consumption. *Heart Vessels* 3: 66–72, 1987.
16. Campbell KB, Kirkpatrick RD, Knowlen GG, and Ringo JA. Late-systolic pumping properties of the left ventricle: deviation from elastance-resistance behavior. *Circ Res* 66: 218–233, 1990.
17. Carabello BA. Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again. *Circulation* 105: 2701–2703, 2002.
18. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, Kawaguchi M, and Kass DA. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol* 38: 2028–2034, 2001.
19. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, Douglas PS, and Manning WJ. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 35: 477–484, 2000.
20. De Simone G, Devereux RB, Ganau A, Hahn RT, Saba PS, Mureddu GF, Roman MJ, and Howard BV. Estimation of left ventricular chamber and stroke volume by limited M-mode echocardiography and validation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 78: 801–807, 1996.
21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, and Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57: 450–458, 1986.
22. Diamond G, Forrester JS, Hargis J, Parmley WW, Danzig R, and Swan HJ. Diastolic pressure-volume relationship in the canine left ventricle. *Circ Res* 29: 267–275, 1971.
23. Dickstein ML, Spotnitz HM, Rose EA, and Burkhoff D. Heart reduction surgery: an analysis of the impact on cardiac function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 1032–1040, 1997.
24. Dodge HT, Hay RE, and Sandler H. Pressure-volume of the diastolic left ventricle of man with heart disease. *Am Heart J* 64: 503–511, 1962.
25. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, and Lord JD Jr. The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 60: 762–776, 1960.
26. Fortuin NJ and Pawsey CG. The evaluation of left ventricular function by echocardiography. *Am J Med* 63: 1–9, 1977.
27. Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 32: 370–447, 1895.
28. Georgakopoulos D, Mitzner WA, Chen CH, Byrne BJ, Millar HD, Hare JM, and Kass DA. In vivo murine left ventricular pressure-volume relations by miniaturized conductance micromanometry. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H1416–H1422, 1998.
29. Glantz SA. Ventricular pressure-volume curve indices change with end-diastolic pressure. *Circ Res* 39: 772–778, 1976.
30. Glover DD, Spratt JA, Snow ND, Kabas JS, Davis JW, Olsen CO, Tyson GS, Sabiston DC, and Rankin JS. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation* 71: 994–1009, 1985.
31. Gopal AS, Schnellbaecher MJ, Shen Z, Boxt LM, Katz J, and King DL. Freehand three-dimensional echocardiography for determination of left ventricular volume and mass in patients with abnormal ventricles: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 10: 853–861, 1997.
32. Hasenfuss G, Reinecke H, Studer R, Meyer M, Pieske B, Holtz J, Holubarsch C, Posival H, Just H, and Drexler H. Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in failing and nonfailing human myocardium. *Circ Res* 75: 434–442, 1994.
33. Heerdt PM, Holmes JW, Cai B, Barbone A, Madigan JD, Reiken S, Lee DL, Oz MC, Marks AR, and Burkhoff D. Chronic unloading by left ventricular assist device reverses contractile dysfunction and alters gene expression in end-stage heart failure. *Circulation* 102: 2713–2719, 2000.
34. Huisman RM, Sipkema P, Westerhof N, and Elzinga G. Comparison of models used to calculate left ventricular wall force. *Med Biol Eng Comput* 18: 133–144, 1980.
35. Hunter WC. End-systolic pressure as a balance between opposing effects of ejection. *Circ Res* 64: 265–275, 1989.
36. Janz RF, Kubert BR, Pate EF, and Moriarty TF. Effect of shape on pressure-volume relationships of ellipsoidal shells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 238: H917–H926, 1980.
37. Jewell BR. A reexamination of the influence of muscle length on myocardial performance. *Circ Res* 40: 221–230, 1977.
38. Kass DA and Maughan WL. From “ E_{max} ” to pressure-volume relations: a broader view. *Circulation* 77: 1203–1212, 1988.
39. Kass DA, Midei M, Graves W, Brinker JA, and Maughan WL. Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet Cardiovasc Diagn* 15: 192–202, 1988.
40. King DL, Gopal AS, King DL Jr, and Shao MY. Three-dimensional echocardiography: in vitro validation for quantitative measurement of total and “infarct” surface area. *J Am Soc Echocardiogr* 6: 69–76, 1993.
41. Kovacs SJ, Meisner JS, and Yellin EL. Modeling of diastole. *Cardiol Clin* 18: 459–487, 2000.
42. Labeit S and Lomerer B. Titins: giant proteins in charge of muscle ultrastructure and elasticity. *Science* 270: 293–296, 1995.
43. Laird JD. Asymptotic slope of log pressure vs. log volume as an approximate index of the diastolic elastic properties of the myocardium in man. *Circulation* 53: 443–449, 1976.
44. Lame G. *Leçons sur la théorie mathématique de l'élasticité de corps solides* (2nd ed.). Paris: Gauthier-Villars, 1866.
45. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer MP, Rose EA, and Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 91: 2717–2720, 1995.
46. Little WC. The left ventricular dP/dt_{max} -end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 56: 808–815, 1985.
47. Little WC, Freeman GL, and O'Rourke RA. Simultaneous determination of left ventricular end-systolic pressure-volume and pressure-dimension relationships in closed-chest dogs. *Circulation* 71: 1301–1308, 1985.
48. Madigan JD, Barbone A, Choudhri AF, Morales DLS, Cai B, Oz MC, and Burkhoff D. Time course of reverse remodeling of the left ventricle

- during support with a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121: 902–908, 2001.
49. **Maughan WL, Sunagawa K, Burkhoff D, Graves WL, Hunter WC, and Sagawa K.** Effect of heart rate on the canine end-systolic pressure-volume relationship. *Circulation* 72: 654–659, 1985.
 50. **Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, and Kronzon I.** Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 44: 1543–1549, 2004.
 51. **McKay RG, Aroesty JM, Heller GV, Royal H, Parker JA, Silverman KJ, Kolodny GM, and Grossman W.** Left ventricular pressure-volume diagrams and end-systolic pressure-volume relations in human beings. *J Am Coll Cardiol* 3: 301–312, 1984.
 52. **Mirsky I.** Left ventricular stresses in the intact human heart. *Biophys J* 9: 189–208, 1969.
 53. **Mirsky I.** Assessment of passive elastic stiffness of cardiac muscles: mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Prog Cardiovasc Dis* 18: 277–308, 1976.
 54. **Mirsky I.** Elastic properties of the myocardium: a quantitative approach with physiological and clinical applications. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. The Heart*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1979, sect. 2, vol. I, chapt. 14, p. 497–531.
 55. **Mirsky I.** Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 69: 836–841, 1984.
 56. **Mirsky I and Parmley WW.** Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 33: 233–243, 1973.
 57. **Mirsky I and Pasipoularides A.** Clinical assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 32: 291–318, 1990.
 58. **Mirsky I and Rankin JS.** The effects of geometry, elasticity, and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations. How important is the pericardium? *Circ Res* 44: 601–611, 1979.
 59. **Mirsky I, Tajimi T, and Peterson KL.** The development of the entire end-systolic pressure-volume and ejection fraction-afterload relations: a new concept of systolic myocardial stiffness. *Circulation* 76: 343–356, 1987.
 60. **Monroe RG and French GN.** Left ventricular pressure-volume relationships and O₂ consumption in isolated heart. *Circ Res* 8: 260–266, 1960.
 61. **Morad M and Goldman Y.** Excitation-contraction coupling in heart muscle: membrane control of development of tension. *Prog Biophys Mol Biol* 27: 257–313, 1973.
 62. **Pinto JG and Fung YC.** Mechanical properties of the heart muscle in the passive state. *J Biomech* 6: 597–616, 1973.
 63. **Sabbah HN, Anbe DT, and Stein PD.** Negative intraventricular diastolic pressure in patients with mitral stenosis: evidence of left ventricular diastolic suction. *Am J Cardiol* 45: 562–566, 1980.
 64. **Sagawa K.** The ventricular pressure-volume diagram revisited. *Circ Res* 43: 677–687, 1978.
 65. **Sagawa K, Maughan WL, Suga H, and Sunagawa K.** *Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1988.
 66. **Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, and Bakalar KM.** End-systolic pressure-volume ratio: a new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol* 40: 748–753, 1977.
 67. **Sagawa K, Sugiura S, Burkhoff D, and Hunter WC.** Otto Frank's ventricular pressure-volume relationship revisited. In: *Evaluation of Cardiac Contractility*, edited by Jacob R. Stuttgart: Gustav Fischer, 1990, p. 61–74.
 68. **Sharir T, Feldman MD, Haber H, Feldman AM, Marmor A, Becker LC, and Kass DA.** Ventricular systolic assessment in patients with dilated cardiomyopathy by preload-adjusted maximal power. Validation and non-invasive application. *Circulation* 89: 2045–2053, 1994.
 69. **Shroff SG, Janicki JS, and Weber KT.** Evidence and quantitation of left ventricular systolic resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 249: H358–H370, 1985.
 70. **Slinker BK and Glantz SA.** Multiple regression for physiological data analysis: the problem of multicollinearity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 249: R1–R12, 1985.
 71. **Slinker BK and Glantz SA.** Multiple linear regression is a useful alternative to traditional analyses of variance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 255: R353–R367, 1988.
 72. **Sodums MT, Badke FR, Starling MR, Little WC, and O'Rourke RA.** Evaluation of left ventricular contractile performance utilizing end-systolic pressure-volume relationships in conscious dogs. *Circ Res* 54: 731–739, 1984.
 73. **Sonnenblick EH.** Contractility in the intact heart: progress and problems. *Eur J Cardiol* 1: 319–324, 1974.
 74. **Starling EH.** *The Linacre lecture on the law of the heart*, London, 1918. In: *Starling on the Heart*, edited by Chapman CB and Mitchell JH. London: Dowsons, 1965, p. 121–147.
 75. **Stennett R, Ogino K, Morgan JP, and Burkhoff D.** Length-dependent activation in intact ferret hearts: study of steady-state Ca²⁺-stress-strain interrelations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 270: H1940–H1950, 1996.
 76. **Suga H.** Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various end diastolic volume. *Jpn Heart J* 10: 509–515, 1969.
 77. **Suga H.** Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 236: H498–H505, 1979.
 78. **Suga H.** Ventricular energetics. *Physiol Rev* 70: 247–277, 1990.
 79. **Suga H, Hisano R, Goto Y, and Yamada O.** Normalization of end-systolic pressure-volume relation and E_{max} of different sized hearts. *Jpn Circ J* 48: 136–143, 1984.
 80. **Suga H and Sagawa K.** Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 35: 117–126, 1974.
 81. **Suga H, Sagawa K, and Shoukas AA.** Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32: 314–322, 1973.
 82. **Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, and Sagawa K.** Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 245: H773–H780, 1983.
 83. **Sunagawa K, Maughan WL, Friesinger G, Guzman P, Chang MS, and Sagawa K.** Effects of coronary arterial pressure on left ventricular end-systolic pressure-volume relation of isolated canine heart. *Circ Res* 50: 727–734, 1982.
 84. **Takaoka H, Esposito G, Mao L, Suga H, and Rockman HA.** Heart size-independent analysis of myocardial function in murine pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H2190–H2197, 2002.
 85. **Tobita K and Keller BB.** End-systolic myocardial stiffness is a load-independent index of contractility in stage 24 chick embryonic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: H2102–H2108, 1999.
 86. **Tyberg JV, Misbach GA, Glantz SA, Moores WY, and Parmley WW.** A mechanism for shifts in the diastolic, left ventricular pressure-volume curve: the role of the pericardium. *Eur J Cardiol* 7, Suppl: 163–175, 1978.
 87. **Van der Velde ET, Burkhoff D, Steendijk P, Karsdon J, Sagawa K, and Baan J.** Non-linearity and load sensitivity of the end-systolic pressure-volume relation of canine left ventricle in vivo. *Circulation* 83: 315–327, 1991.
 88. **Wannenburg T, Schulman SP, and Burkhoff D.** End-systolic pressure-volume and MVO₂-pressure-volume area relations of isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 262: H1287–H1293, 1992.
 89. **Wier WG and Yue DT.** Intracellular calcium transients underlying the short-term force-interval relationship in ferret ventricular myocardium. *J Physiol* 376: 507–530, 1986.
 90. **Wohlfart B.** Relationships between peak force, action potential duration and stimulus interval in rabbit myocardium. *Acta Physiol Scand* 106: 395–409, 1979.
 91. **Yin FCP.** Ventricular wall stress. *Circ Res* 49: 829–842, 1981.
 92. **Yue DT.** Intracellular [Ca²⁺] related to rate of force development in twitch contraction of heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 252: H760–H770, 1987.
 93. **Yue DT, Burkhoff D, Franz MR, Hunter WC, and Sagawa K.** Post-extrasystolic potentiation of the isolated canine left ventricle: relationship to mechanical restitution. *Circ Res* 56: 340–350, 1985.
 94. **Yue DT, Marban E, and Wier WG.** Relationship between force and intracellular [Ca²⁺] in tetanized mammalian heart muscle. *J Gen Physiol* 87: 223–242, 1986.

One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study

Christina Paitazoglou¹, Martin W. Bergmann^{1*}, Ramazan Özdemir², Roman Pfister³, Jozef Bartunek⁴, Teoman Kilic⁵, Alexander Lauten⁶, Alexander Schmeisser⁷, Mehdi Zoghi⁸, Stefan D. Anker⁶, Horst Sievert⁹, and Felix Mahfoud¹⁰, on behalf of the AFR-PRELIEVE Investigators

¹Interventional Cardiology, Cardiologicum Hamburg, Hamburg, Germany; ²Department of Cardiology, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey; ³Department of Cardiology, Pulmonology, Angiology and Intensive Care Medicine, Heart Center University Clinic Köln, Köln, Germany; ⁴Cardiovascular Center, Onze-Lieve-Vrouw Hospital, Aalst, Belgium; ⁵Department of Cardiology, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli, Turkey; ⁶Department of Cardiology (CVK) and Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT), German Centre for Cardiovascular Research (DZHK) partner site Berlin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁷Department of Cardiology and Angiology, |University clinic Magdeburg A.ö.R, Magdeburg, Germany; ⁸Department of Cardiology, Ege University Medical Faculty, Bornova/Izmir, Turkey; ⁹Cardiovascular Center Frankfurt, Frankfurt, Germany; and ¹⁰Department of Internal Medicine, Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, University Clinic Saarland, Homburg, Germany

Received 10 November 2020; revised 16 January 2021; accepted 3 February 2021

Aims

Attenuating exercise-induced elevated left atrial pressure with an atrial shunt device is under clinical investigation for treatment of symptomatic heart failure (HF).

Methods and results

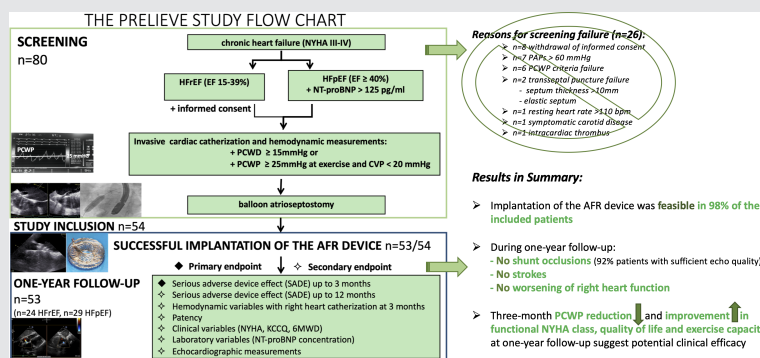
PRELIEVE was a prospective, non-randomised, multicentre, first-in-man study in symptomatic HF patients with reduced (HFrEF) or preserved (HFpEF) ejection fraction and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≥ 15 mmHg at rest or ≥ 25 mmHg during exercise. Here, we provide follow-up data up to 1 year after implantation of the Atrial Flow Regulator (AFR) device. The AFR was successfully implanted in 53 patients (HFrEF $n = 24$ and HFpEF $n = 29$). Two patients were not enrolled due to an unsuccessful transseptal puncture. There was one device embolisation into the left atrium, which required surgical removal. One patient experienced a serious procedure-related adverse event (post-procedural bleeding and syncope). All patients with sufficient echocardiography readout confirmed device patency with left–right shunt both at 3 ($n = 47/51$, 92%) and 12 ($n = 45/49$, 92%) months. At 3 months, rest PCWP decreased by 5 (–12, 0) mmHg ($P = 0.0003$, median Q1, Q3). No patient developed a stroke, worsening of right heart function or significant increase of pulmonary artery pressure. Six (6/53, 11%) patients were hospitalised for worsening of HF and three (3/53, 6%) patients died. We observed improvements in New York Heart Association functional class, 6-min walking distance and quality of life (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) in certain patients.

Conclusions

Implantation of the AFR device in HF patients was feasible. No shunt occlusion, stroke or new right HF was observed during the 1-year follow-up, with clinical improvements in certain patients.

*Corresponding author. Interventional Cardiology, Cardiologicum Hamburg, University of Hamburg, 20146 Hamburg, Schloßgarten 3-7, 22401 Hamburg, Germany. Tel: +49 175 2052566, Email: docbergmann@mac.com

Graphical Abstract



Analysis of the first-in-man PRELIEVE study indicates that implantation of the Atrial Flow Regulator (AFR) device was feasible and associated with improved haemodynamic and clinical outcomes up to 12 months in certain patients with symptomatic heart failure with reduced (HF_rEF) and preserved (HF_pEF) ejection fraction. 6MWD, 6-min walking distance; CVP, central venous pressure; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

Keywords

Chronic heart failure • Clinical trials • Innovation • Left atrial pressure • Interatrial shunt device

Introduction

Patients with heart failure (HF) suffer from exercise-induced dyspnoea, which is caused by elevated left atrial pressure (LAP) secondary to increased filling pressures of the left ventricle. Elevated LAP may cause pulmonary congestion and is associated with increased mortality and morbidity.¹ Increased filling pressures of the left ventricle are observed in both HF patients with reduced (HF_rEF) and preserved (HF_pEF) ejection fraction.² Current treatment options are limited particularly in HF_pEF patients.^{3,4}

Observations from the Lutembacher syndrome, describing the congenital anomaly of an atrial septal defect that ameliorates HF symptoms caused by mitral valve stenosis,⁵ and findings from a cardiovascular computer simulation, showing that an interatrial shunt lowers LAP without pulmonary artery pressure increase⁶ provided the rationale for reducing LAP and left atrial volume overload using an atrial septal shunt device in patients with HF. Medical and interventional therapies that reduce elevated LAP may improve exertional dyspnoea, hospitalisation rates and thereby reduce mortality.^{7,8} Studies with haemodynamic modelling of interatrial shunt devices and preliminary data from observational studies suggest feasibility and safety of interatrial shunting in HF patients.^{6,9-13}

The present open-label, prospective, non-randomised, first-in-man study (PRELIEVE) investigated the feasibility up to 1-year follow-up after implantation of a novel device (Atrial Flow Regulator, AFR) employing an 8 mm or 10 mm atrial shunt in patients with HF_rEF and HF_pEF. Study design, procedural and 3-month results of 36 patients have been published previously.¹⁴ Here, we report on the 1-year results of 53 consecutive patients included in this study.

Methods

Study design and population

The detailed outline of the study has been described before.¹⁴ PRELIEVE was a prospective, non-randomised, open-label, multicentre, first-in-man study (ClinicalTrials.gov identifier NCT03030274). Patients were recruited between November 2017 and December 2018 at 12 clinical sites (in Turkey, Germany and Belgium). The study was reviewed and approved by the local and national ethics committees. The study was performed according to current standards. A Data Safety Monitoring Board and a clinical event committee were established. The funding source locked the database after final monitoring and analysed the data together with the authors. The authors of the manuscript had full access to the data.

A full list of inclusion and exclusion criteria is provided in online supplementary Table S1. Patients with symptomatic HF [New York Heart Association (NYHA) functional class III or ambulatory class IV], despite optimal therapy as per current guidelines, with HF_rEF (ejection fraction 15–39%) or HF_pEF [ejection fraction ≥40% and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) >125 pg/mL] and a pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≥15 mmHg at rest or ≥25 mmHg during exercise were included and considered for implantation of the AFR device. Key exclusion criteria included evidence of right HF (tricuspid annular plane systolic excursion <14 mm, severe pulmonary hypertension with systolic pulmonary artery pressure >60 mmHg or severe right heart dilatation), renal insufficiency requiring haemodialysis, severe valve disease requiring surgery or intervention, a large patent foramen ovale or history of an atrial septal defect or repair or closure device in place.

Eligible HF_rEF or HF_pEF patients with signed informed consent were consecutively enrolled in this study. Patients underwent balloon atrioseptostomy directly after the right heart catheterization

and received implantation of the AFR device. A successful balloon atrioseptostomy was required to proceed with implantation of the AFR device.

Patients were followed for 12 months (eight clinical visits). NYHA class, 6-min walking distance (6MWD), quality of life assessed by Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), NT-proBNP concentrations and transthoracic echocardiography (TTE) measurements were assessed during 1-year follow-up according to the protocol. A right heart haemodynamic follow-up evaluation was required once at 3 months.

Variables measured by echocardiography were sent to the central reading office for blinded independent validation (echo coreLab Black Forest GmbH, Germany).

The primary endpoint was feasibility of the AFR device implantation, defined by the rate of serious adverse device-associated effects (SADE) assessed at 3 months: device dislocation/embolisation, damage to the tricuspid or mitral valve caused by the device, intractable arrhythmias caused by the device and any circumstance that requires device removal. Secondary endpoints were further SADE up to 12 months and clinical outcome with the rate of all serious adverse events (SAEs) and clinical efficacy variables at 1-year follow-up.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 8 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). We analysed changes

in continuous variables from baseline to 12-month follow-up using the paired *t*-test or Wilcoxon signed-rank test, where appropriate. Haemodynamic and clinical variables were analysed by paired comparison of follow-up vs. baseline on individual patient level. We compared categorical data with the Fisher's exact test. A *P*-value <0.05 was considered to be statistically significant. Results are reported as median with the first and third quartile (Q1, Q3). Events are reported as counts of first occurrence. The mortality rate is calculated via the Kaplan–Meier method to account for censoring.

Results

Patient collective

Out of 80 screened patients, 53 HF patients were enrolled, received the AFR device and were followed up to 1 year; 24 (45%) patients with HFrEF (ejection fraction 15–39%) and 29 (55%) patients with HFpEF (ejection fraction \geq 40%). Reasons for screening failure and the patient disposition flow chart are depicted in Figure 1.

Baseline characteristics are summarized in Table 1. Patients had multiple comorbidities and all participants were on maximal tolerated HF medication at baseline. The majority of patients were in NYHA functional class III (49/53, 93%). Natriuretic peptide plasma concentration (NT-proBNP) was highly variable at baseline

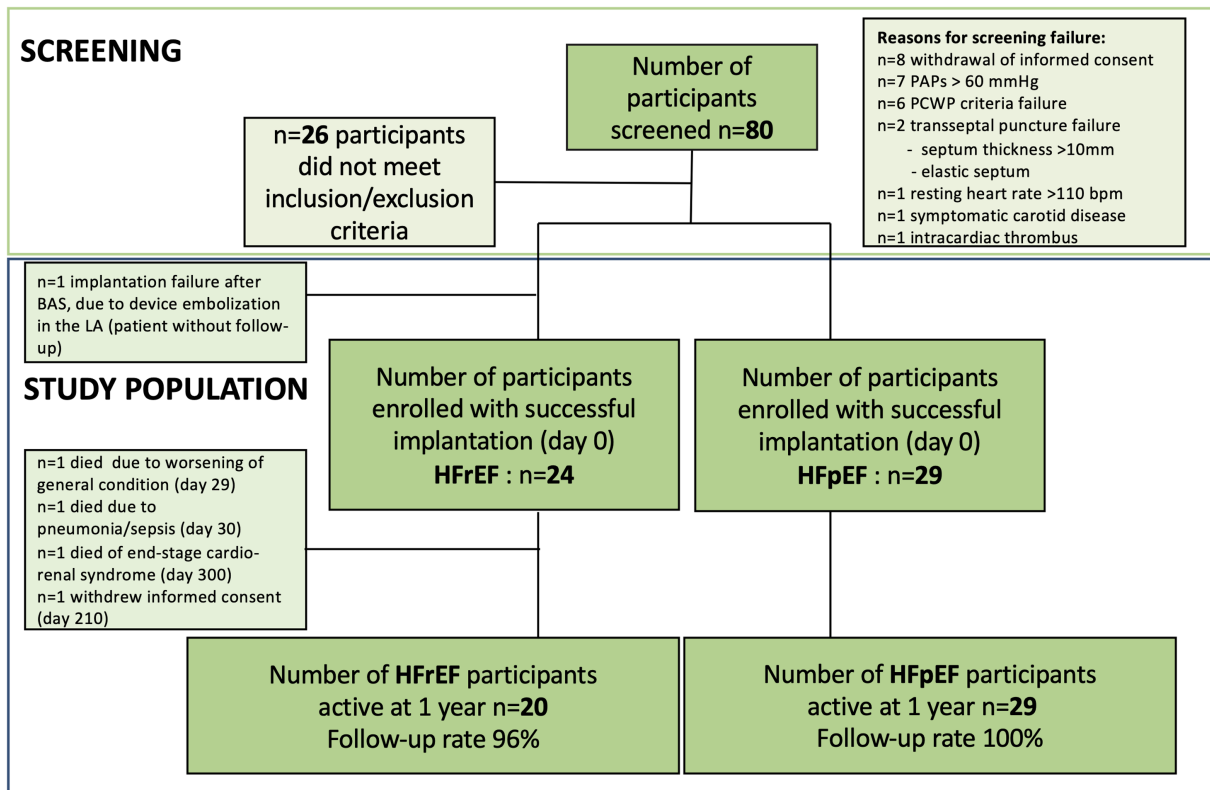


Figure 1 The PRELIEVE study participant disposition flow chart. BAS, balloon atrioseptostomy; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LA, left atrium; PAPs, systolic pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

[all patients (median, (Q1, Q3): 681 pg/mL (228, 1446)]. The 6MWD was reduced [all patients: 200 m (100, 300)], consistent with a class III or IV HF population.

Procedure

Patients ($n = 40$) with a PCWP at rest of ≥ 15 mmHg qualified for an 8 mm fenestration device and patients ($n = 13$) with a PCWP < 15 mmHg at rest, but ≥ 25 mmHg during exercise received a 10 mm fenestration AFR device. Depending on the atrial septal thickness, the device height was chosen (thickness: ≤ 5 mm, 5 mm height $n = 50$, and 6–10 mm, 10 mm height $n = 3$).

Sizing instructions and exemplary images of the AFR implantation procedure are depicted in *Figure 2*. After transseptal puncture, a balloon atrioseptostomy employing a 12 mm or 14 mm low pressure balloon (3–6 bar) was performed. A 12–14 F guiding catheter, serving as the delivery system, was introduced into the left atrium via an exchange wire placed in the upper left pulmonary vein. The left atrial disc was deployed first and attached to the septum, followed by deployment of the right atrial disc under constant pull. Correct positioning of the device was confirmed by a push-and-pull manoeuvre, fluoroscopy and transoesophageal echocardiography (TEE) imaging. Following successful AFR implantation, patency and creation of a left–right shunt was confirmed by TEE.

Implantation of the AFR device was feasible in 53 patients. Procedural characteristics are described in *Table 2*. Procedural data of the first 36 patients were reported previously in the early 3-month report¹⁴ and were now updated for the whole patient collective ($n = 53$ patients). Two patients were not included in the study, due to transseptal puncture failure (septum > 10 mm thickness and elastic septum). There was one periprocedural device embolisation after balloon atrioseptostomy, related to insufficient device loading (training issue). The device was removed surgically, no additional device was implanted. This patient was included in the study population, but received no follow-up as per protocol, due to the unsuccessful AFR implantation (*Figure 1*). There was only one patient with a post-procedural SADE, with temporarily disturbance in consciousness due to post-procedural bleeding, that was considered possibly related to the study device and resolved without further sequela.

One-year safety outcome

The clinical events up to 12 months are shown in *Table 3*. One-year follow-up data assessment were available in 49/53 patients; three (HF_rEF) patients (3/53, 6%) died and one patient (HF_rEF) withdrew informed consent. One patient died 30 days after implantation, due to pneumonia with septicaemia, one due to worsening of general condition (day 29) and one patient died after 10 months due to end-stage cardio-renal syndrome. Six patients (6/53, 11%, 3 HF_rEF and 3 HF_pEF) were hospitalised for worsening of HF. Up to 12 months, no patient had undergone device removal and there were no strokes reported. Eleven patients (11/53, 20%, 5 HF_rEF and 6 HF_pEF patients) had new onset or worsening of supraventricular atrial fibrillation and one patient underwent ablation treatment due to new onset of atrial flutter. Eleven

patients (11/53, 20%, 4 HF_rEF and 7 HF_pEF patients) showed worsening ($n = 3$) or new impairment ($n = 8$) of renal function: one patient died (as described above), five recovered and five patients had impaired renal function, without requiring haemodialysis. Kaplan–Meier curves up to 1-year follow-up for mortality, cardiovascular events and hospitalisation rate for HF are provided in online supplementary *Figure 1S*.

Haemodynamic and echocardiographic follow-up data

Both TTE and haemodynamic data confirmed patency of the device at 3-month follow-up, in all patients with available measurements (47/51, 92%). At 12-month follow-up shunt patency maintenance was confirmed by TTE in these patients (45/49, 92%) (*Table 3*). However, assessment of shunt patency by TTE was non-diagnostic in four patients at 3 months (4/51, 8%) and 1-year (4/49, 8%) follow-up, due to inadequate TTE quality. Although there were no clinical signs of shunt occlusion, shunt patency data by echocardiography cannot be provided in these four patients.

Haemodynamic data at 3-month follow-up showed a significant decrease in PCWP by 5 mmHg ($-12, 0, P = 0.0003$) at rest for the whole patient collective of 53 patients (*Figure 3A*). When analysed separately, the PCWP change was significant for HF_pEF patients as compared with HF_rEF patients [HF_rEF: decrease by 4 mmHg ($-9, 0$), $P = 0.1$ vs. HF_pEF: decrease by 5 mmHg ($-12.5, -1.5$), $P = 0.0004$]. Furthermore, right atrial pressures remained unchanged after 3 months [all patients: 0 mmHg ($-4, 4$)].

Echocardiographic measurements are detailed in *Table 4*. Echocardiographic data at 12-month follow-up showed that left atrial/ventricular diameter and ejection fraction remained unchanged, with significant improvement of the E/E' ratio [HF_rEF: decrease by 2 ($-6, 0.4$), $P = 0.0443$; HF_pEF: decrease by 1.9 ($-5, 1.4$), $P = 0.0382$]. No patient developed worsening of the right heart function or a significant increase of pulmonary artery pressure values. A mild significant dilatation of right ventricular diameter (long-axis view and right/left ventricle ratio) was observed in the HF_pEF collective associated with increased volume, but no deterioration of right ventricular function. Individual patient echocardiographic diameters of the right ventricle during 1-year follow up are depicted in *Figure 3B*.

Symptoms and surrogate variables of heart failure

Patients improved partially, clinical variables (paired analysis follow-up vs. baseline on individual patient level) are shown in *Figures 3C–F*. NYHA class and quality of life improved significantly at 1 year when compared with baseline in all patients [NYHA class decrease by 1 ($-1, 0$), $P < 0.0001$; KCCQ overall summary score $+14.9$ (0.6, 38), $P < 0.0001$]. Furthermore, the 6MWD improved significantly in the whole patient collective [6MWD at 1 year $+50$ m ($-33, 113$), $P = 0.0198$]. Natriuretic peptide plasma concentrations were highly variable at baseline and during follow-up, without significant changes up to 1 year compared to baseline [all

Table 1 Baseline characteristics

	All patients (n = 53)	HFrEF patients (n = 24)	HFpEF patients (n = 29)
Demographics			
Age, years, median (Q1, Q3)	70 (63, 73)	71 (65, 73)	67 (60, 74)
Male sex, n (%)	31 (59)	17 (71)	14 (48)
Relevant medical history, n (%)			
Hypertension	38 (72)	17 (71)	21 (72)
Diabetes	26 (49)	8 (33)	18 (62)
Supraventricular arrhythmias ^a	26 (49)	16 (67)	10 (35)
Stroke (haemorrhagic or ischaemic)	3 (6)	1 (4)	2 (7)
Cardiac status			
NYHA class III, n (%)	49 (93)	22 (92)	27 (93)
NYHA class IV, n (%)	4 (8)	2 (8)	2 (7)
NT-proBNP, pg/mL (all patients), median (Q1, Q3)	681 (228, 1446)	1386 (330, 3908)	395 (188, 1031)
NT-proBNP, pg/mL (patients with atrial fibrillation), median (Q1, Q3)	563 (180, 1739) n = 24	678 (213, 3629) n = 14	425 (172, 1075) n = 10
NT-proBNP, pg/mL (patients with sinus rhythm), median (Q1, Q3)	768 (228, 1435) n = 29	1400 (826, 9400) n = 10	363 (174, 1031) n = 19
6-min walking distance, m, median (Q1, Q3)	200 (100, 300)	190 (100, 271)	200 (125, 300)

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; Q, quartile.

^aPatients with atrial fibrillation or other supraventricular arrhythmias.

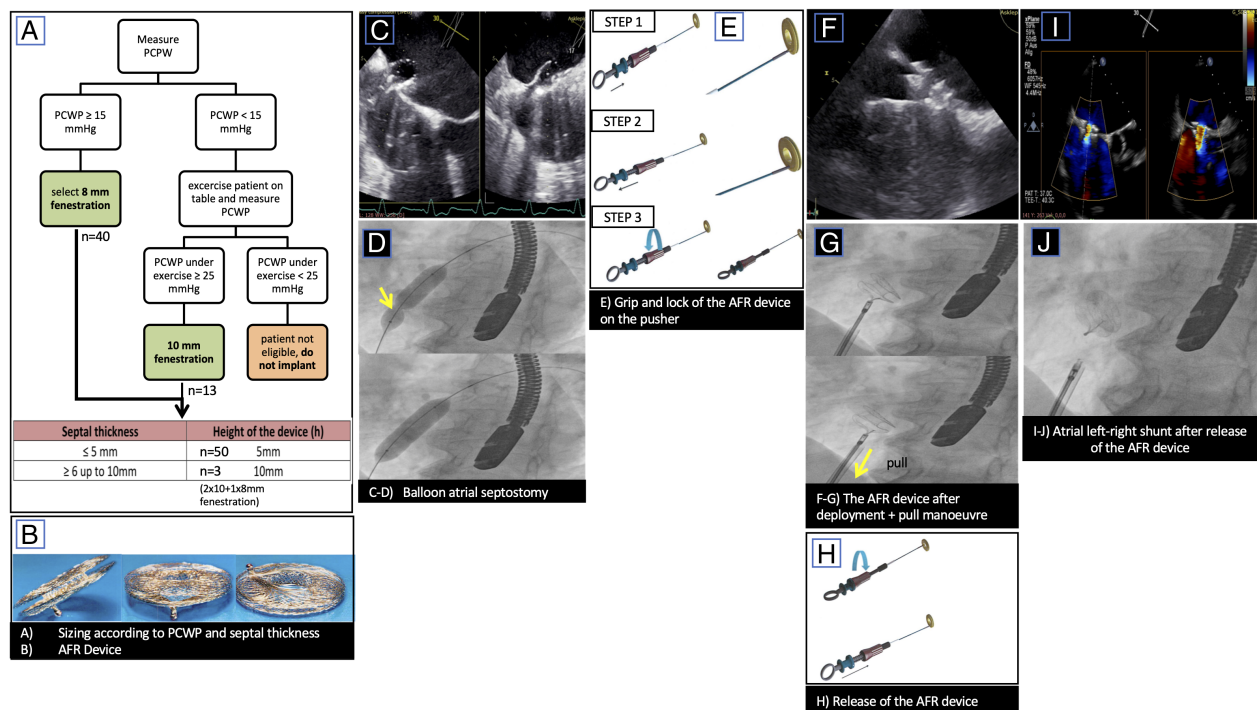


Figure 2 The Atrial Flow Regulator (AFR) implantation procedure step-by-step. PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.

Table 2 Procedural characteristics

	All patients (n = 54) ^a	HFrEF patients (n = 25) ^a	HFpEF patients (n = 29)
Balloon atrioseptostomy duration, min	10 (4, 17)	12 (5, 20)	10 (3, 15)
Successful AFR implantation, n (%)	53 (98)	24 (96)	29 (100)
AFR implantation duration, min	5 (3, 10)	5 (3, 9)	5 (3, 10)
Overall catheterization time, min	80 (70, 95)	80 (70, 90)	80 (70, 100)
Fluoroscopy time, min	21 (16, 26)	23 (19, 28)	17 (14, 23)
Device fenestration diameter, n (%)			
8 mm	40 (75)	19 (79)	21 (72)
10 mm	13 (25)	5 (21)	8 (28)
Device waist height, n (%)			
5 mm	50 (94)	24 (100)	26 (90)
10 mm, n (%)	3 (6)	0 (0)	3 (10)
Shunt fraction at end of procedure: Qp/Qs ratio, Fick method	1.2 (0.9, 1.4)	1.4 (1.1, 1.5)	1 (0.8, 1.3)
Shunt fraction at 3 months: Qp/Qs ratio, Fick method	1.2 (1.1, 1.4)	1.3 (1, 1.4)	1.2 (1.1, 1.3)

Continuous values are given as median (Q1, Q3).

AFR, Atrial Flow Regulator; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; Q, quintile.

^an = 1 HFrEF patient with unsuccessful device implantation due to device dislocation in the left atrium and surgical removal, was not part of the collective with 1-year follow-up per protocol.

Table 3 Clinical events up to 1 year

	All patients (n = 53)	HFrEF patients (n = 24)	HFpEF patients (n = 29)
Device removal after implantation, n (%)	0	0	0
Death, n (%)	3 (6)	3 (13)	0
Stroke, n (%)	0	0	0
Myocardial infarction, n (%)	1 (2)	0	1 (3)
Worsening of renal function or new impairment (without need for dialysis), n (%)	11 (20)	4 (17)	7 (24)
Hospitalisation for heart failure, total events	11	6	5
Hospitalisation for heart failure, n of patients with at least one event (%)	6 (11)	3 (13)	3 (10)
Atrial fibrillation (new onset or worsening), total events	14	6	8
Atrial fibrillation (new onset or worsening), n of patients with at least one event (%)	11 (20)	5 (21)	6 (21)
SADE, n of patients (%)	1 (2)	0	1 (3) ^a
SAE rate, total events	64	33	31
Cardiovascular SAE, total events	26	10	16
SAE, n of patients with at least one SAE (%)	25 (47)	13 (54)	12 (41)
ADE, total events postoperative	13	1 ^b	12 ^c
Device patency			
L -> R shunt flow (TEE) after the procedure, n (%)	53/53 (100)	24/24 (100)	29/29 (100)
L -> R shunt flow (TTE) at 3 months, n (%)	47/51 (92) ^d	21/22 (95) ^d	26/29 (90) ^d
L -> R shunt flow (TTE) at 12 months, n (%)	45/49 (92) ^e	19/20 (95) ^e	26/29 (90) ^e

ADE, adverse device-related event; AE, adverse event; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction;

L -> R, left right; TEE, transoesophageal echocardiography; SADE, serious adverse device-associated effect; SAE, serious adverse event; TTE, transthoracic echocardiography.

^an = 1 patient with documented SADE after the procedure with bleeding at the puncture site and loss of consciousness, which resolved without sequela.

^bn = 1 paraesthesia.

^c12 ADEs in 8 patients: n = 3 puncture site bleeding, n = 1 anaemia, n = 1 hypoxaemia, n = 1 syncope, n = 1 groin haematoma, n = 1 acute decompensated heart failure, n = 1 peripheral oedema, n = 1 atrial fibrillation, n = 1 non-sustained ventricular tachycardia, n = 1 hypotension.

^dMissing echocardiography data: HFrEF: n = 2 patients died, n = 1 had inadequate TTE quality to assess patency; HFpEF: n = 3 patients had inadequate TTE quality to assess patency.

^eMissing echocardiography data: HFrEF: n = 3 patients died, n = 1 withdrew informed consent, n = 1 had inadequate TTE quality to assess patency; HFpEF: n = 3 patients had inadequate TTE quality to assess patency.

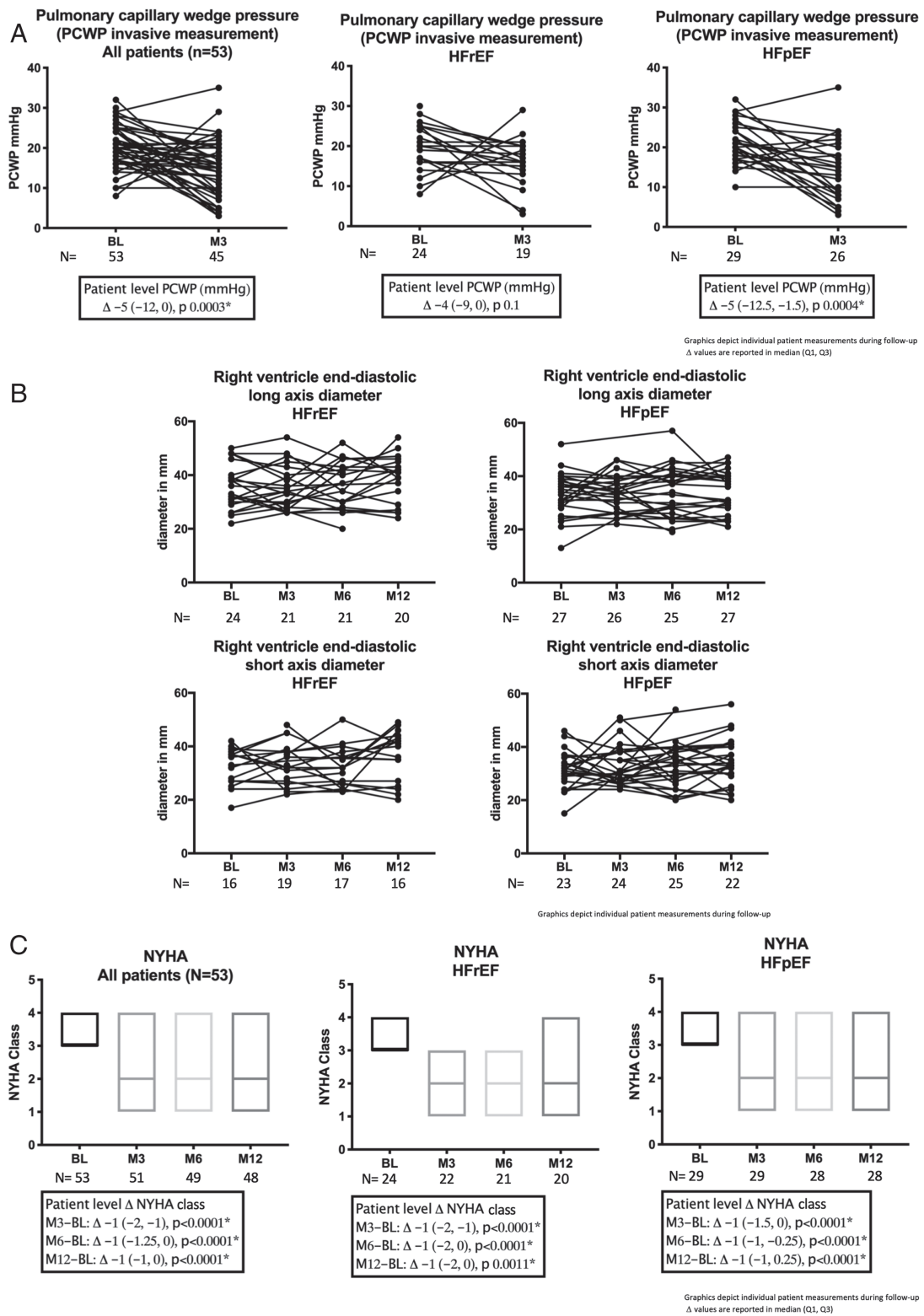


Figure 3 Individual pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), right ventricle (RV), New York Heart Association (NYHA) functional class, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) score, 6-min walking distance (6MWD) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations. (A) Invasive measurement of PCWP. (B) Individual echocardiographic diameter of the RV. (C) NYHA functional class. (D) KCCQ score. (E) 6MWD. (F) NT-proBNP concentrations. BL, baseline; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; M, months.

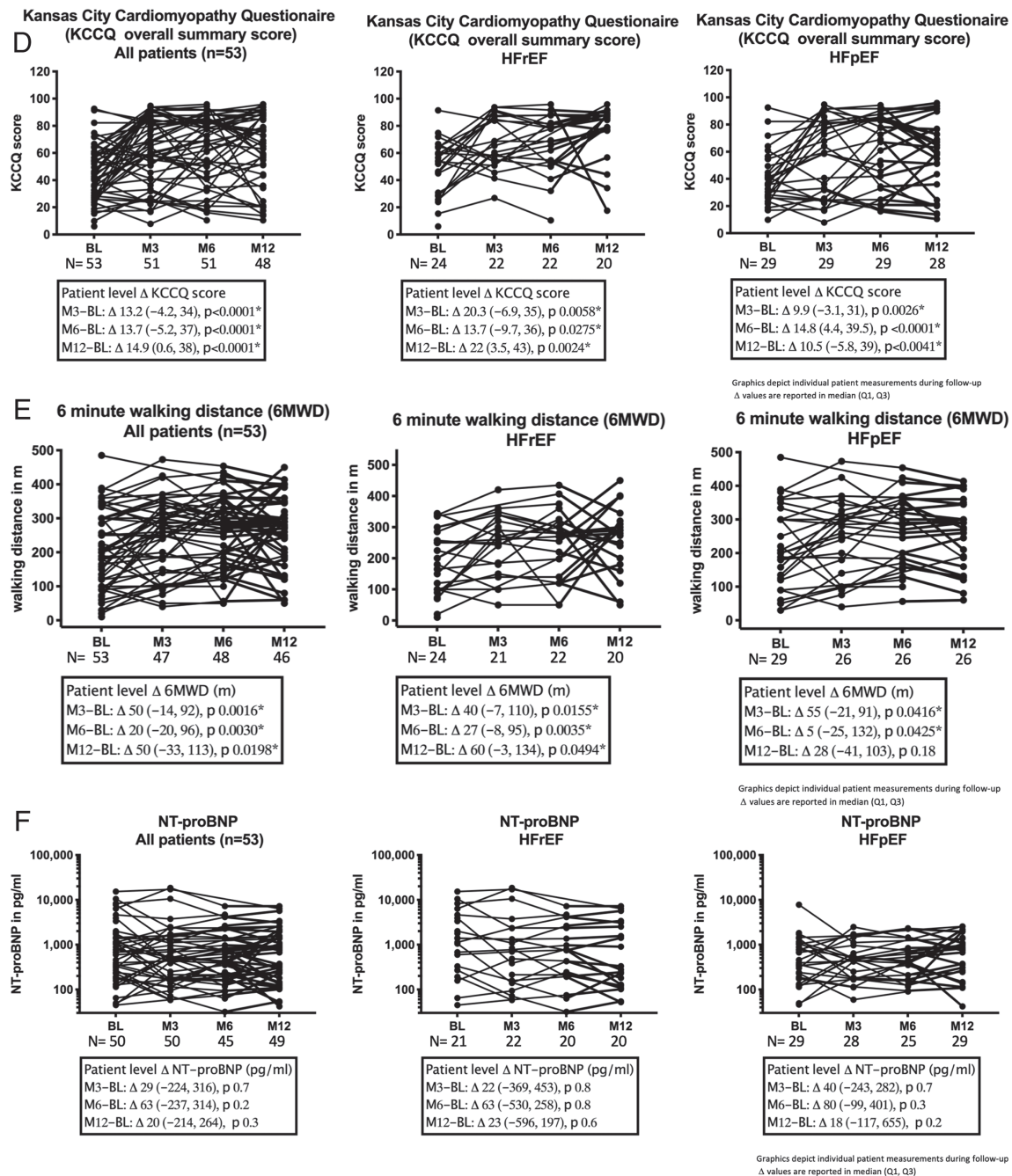


Figure 3 Continued

patients: NT-proBNP +20 pg/mL (-214, 264), $P = 0.3$], also when analysed for the HFrEF and HFpEF collective separately.

Discussion

The 12-month analysis of the PRELIEVE study indicates that AFR device implantation was feasible and associated with improved haemodynamic and clinical outcomes in certain patients with symptomatic HF with reduced and preserved ejection fraction. The

study flow chart and a summary of the results are depicted in the *Graphical Abstract*.

Around 100 patients have been treated worldwide with the AFR device as compassionate use for pulmonary arterial hypertension, severe HF and congenital heart disease, mostly to create a right-to-left shunt.^{15,16} This study provides evidence for the feasibility of AFR device implantation in a highly symptomatic HF patient population. Fifty-three patients with elevated left ventricular filling pressures were enrolled, consisting of 24 patients with

Table 4 Echocardiographic measurements at 1 year

	HFrEF patients			HFpEF patients		
	Baseline (n = 24)	12 months (n = 20)	Individual patient level Δ 12 months vs. baseline	Baseline (n = 29)	12 months (n = 29)	Individual patient level Δ 12 months vs. baseline
Left heart measurements, median (Q1, Q3)						
LA diameter (mm)	43 (38, 49)	44 (42, 49)	2 (−1, 3)	43 (40, 47)	42 (40, 47)	−1.5 (−4, 4)
LV end-diastolic diameter (mm)	62 (57, 66)	59 (55, 68)	−0.5 (−7, 5)	51 (48, 56)	52 (45, 59)	−1.4 (−5, 2)
Mitral valve E/E'	11 (8, 15)	7 (6, 11)	−2 (−6, 0.4) ^a (P = 0.0443)	15 (12, 20)	12 (9, 16)	−1.9 (−5, 1.4) ^a (P = 0.0382)
MAPSE (cm)	1.3 (1.1, 1.8)	1.5 (1.2, 1.9)	0.2 (−0.2, 0.3)	1.6 (1.4, 1.8)	1.6 (1.2, 2.1)	0.02 (−0.4, 0.5)
LV ejection fraction (%)	30 (29, 35)	36 (31, 50)	3 (−2, 20) ^a (P = 0.0481)	52 (45, 55)	51 (45, 58)	−1 (−5, 5)
Right heart measurements, median (Q1, Q3)						
PAP systolic (mmHg)	28 (18, 40)	26 (21, 38)	7 (−5, 10)	37 (27, 50)	35 (26, 46)	−1.5 (−9, 9)
TAPSE (cm)	2 (1.8, 2.3)	2.2 (1.9, 2.5)	0.07 (−0.1, 0.3)	2.2 (1.9, 2.7)	2.2 (1.8, 2.8)	−0.05 (−0.6, 0.2)
RV/LV size ratio (mm)	0.6 (0.5, 0.7)	0.6 (0.5, 0.9)	0.03 (−0.1, 0.2)	0.7 (0.5, 0.7)	0.7 (0.5, 0.8)	0.09 (0, 0.2) ^a (P = 0.068)
RV end-diastolic diameter long-axis (mm)	36 (31, 40)	42 (29, 45)	3 (−5, 8)	33 (28, 38)	37 (28, 40)	2 (−1, 7) ^a (P = 0.0121)
RV end-diastolic diameter short-axis (mm)	33 (27, 38)	40 (27, 44)	2.4 (−1.3, 6.2)	31 (27, 34)	33 (30, 41)	3 (−5, 6)
Tricuspid regurgitation mild, n (%)	2 (8)	12 (60)	N/A	8 (28)	12 (41)	N/A
Tricuspid regurgitation moderate, n (%)	7 (29)	4 (20)	N/A	3 (10)	5 (17)	N/A
Tricuspid regurgitation severe, n (%)	0 (0)	0 (0)	N/A	0 (0)	2 (7) ^b	N/A

HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LA, left atrium; LV, left ventricle; MAPSE, mitral annular plane systolic excursion; N/A, not applicable; PAP, pulmonary artery pressure; Q, quintile; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

^aValues are statistically significant.

^bOne patient had moderate and one patient had mild tricuspid valve insufficiency at 6-month follow-up.

HFrEF (ejection fraction 15–39%) and 29 patients with HFpEF (ejection fraction \geq 40%). AFR implantation requires a balloon atrioseptostomy, which was feasible in all 53 enrolled patients. Two patients were not enrolled, due to unsuccessful transseptal puncture and there was one periprocedural device embolisation in the left atrium after balloon atrioseptostomy, related to a deviation from the instructions for use. To avoid any future deviations, the device handle has thereafter been redesigned to ensure easiness of use and adherence to the instructions. While not formally designed to address safety, the device safety profile in this pilot experience was favourable with only one patient experiencing a SADE (post-procedural bleeding and syncope), which resolved without sequela. During the 1-year follow-up, none of the 53 patients with successful AFR implantation experienced a device dislocation or repeated intervention with device removal or occlusion.

Shunt patency with unidirectional left–right shunting was proven post-procedurally in all patients and at 3 months in 92% of the patients. The AFR device remained patent in these patients up to 1-year follow-up. In the remaining 8% of patients, however, TTE quality was insufficient to assess shunt patency. In turn, there were no clinical or echocardiographic signs of shunt occlusion in these patients. Though not being predefined in the study protocol, alternative evaluation ideally by TEE, could have been considered to rule out unequivocally shunt occlusion. Note, the single-arm, open-label, first-in-man study of the V-Wave device, with an incorporated V-trileaflet porcine tissue valve, demonstrated initial safety and early improvement in outcomes in HFrEF patients, though the benefits appeared to be compromised by impaired shunt patency over time,^{12,13} leading to redesigning the second generation V-Wave device without a valve. The Corvia IASD device

showed patency at 6 months in the REDUCE LAP-HF trial and at 12 months in the REDUCE LAP-HF I trial in all patients.^{11,17}

The rate of 1-year hospitalisation and all-cause mortality in the present cohort was 11% and 6%, respectively. Total cardiovascular SAE rate was high (around 50%) and within the expected range of a NYHA class III/IV HF population. Randomised controlled studies are required to finally assess the safety of the AFR in patients with HF. Large Phase III trials (RELIEVE-HF, NCT03499236 with the V-Wave and REDUCE LAP-HF II NCT03088033 with the IASD) in symptomatic refractory HF patients are ongoing, aiming to assess the efficacy and impact of interatrial shunting on cardiovascular mortality. Recently, Kaye *et al.*⁸ compared in an observational study the theoretical impact of the IASD device in HFpEF patients on mortality to the predicted survival and suggested that interatrial shunting was associated with a 33% reduction in all-cause mortality.

Pulmonary capillary wedge pressure decreased at rest after 3 months significantly in the whole patient cohort. Yet when analysed separately, the decrease remained significant only in patients with the HFpEF phenotype. This is of interest as, in the REDUCE LAP-HF I trial after implantation of the Corvia IASD device in similar patients, the decrease in PCWP was not significant during peak exercise, but over the entire spectrum of exercise workloads at 1-month follow-up.⁷ In contrast to our findings in HFrEF patients, Del Trigo *et al.*¹² reported a significant PCWP decrease of 6 mmHg at rest in HFrEF patients after implantation of the V-Wave device.

Several clinical observations are noteworthy with regard to future prospective clinical validation of the AFR device. First, a chronic left–right shunt may hypothetically increase the risk of right HF due to volume overload. The measured left–right shunt

fraction after AFR implantation at 3 months was low [Qp:Qs ratio 1.2 (1.1, 1.4)]. Additionally, echocardiographic measurements of right ventricular function remained stable with no increase in pulmonary artery pressure values at 1-year follow-up. However, a mild dilatation of the mean right ventricular diameter was documented in the HFpEF collective. This is in line with the REDUCE LAP-HF I trial, where a small (but significant) increase in right ventricular size was observed in the IASD group compared with the control group, without further increase up to 12 months.¹⁷ Taken together, long-term clinical data of large trials are needed to provide more evidence on the potential impact of interatrial shunts on right ventricular function.

Additionally, implantation of an atrial shunt device may raise concerns about the potential for thromboembolic complications. The post-procedural antithrombotic therapy herein consisted of: (i) continuation of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, or (ii) dual antiplatelet treatment for 3 months, followed by aspirin monotherapy. There were no strokes or major systemic embolism reported during 1-year follow-up and in line with other studies.^{10,17} The optimal antithrombotic/anticoagulation regimen after shunt implantation, however, needs to be defined. Careful patient selection with haemodynamic baseline measurements favouring left-to-right shunt remains certainly key to this therapy.

Finally, clinical evaluation up to 12 months suggested symptom relief in certain patients. At 1-year follow-up, an improvement in NYHA functional class, quality of life (KCCQ) and the 6MWD was documented. The NT-proBNP concentrations were highly variable and remained unchanged after shunting. Similarly, changes in NT-proBNP concentrations did not significantly differ from baseline to 3 months after implantation of the V-Wave device¹² or after implantation of a LAP monitor (HOMEOSTASIS trial).¹⁸

The current study has limitations inherent to its small sample size, the open-label, non-randomised observational nature without a control group. Follow-up has been limited to 12 months post-procedure. Some secondary clinical outcome variables, obtained through subjective testing (NYHA class, quality of life) by unblinded participants and investigators, may be subject to unintentional bias. The haemodynamic results, though significant compared with baseline measurements, should be interpreted with caution as there was no control group in this study.

Implantation of the AFR device in HF patients with reduced and preserved ejection fraction was feasible. There were no shunt occlusions, strokes or new right HF observed during the 1-year follow-up. Three-month PCWP reduction and improvement in symptomatology, quality of life and exercise capacity at 1-year follow-up suggest potential clinical efficacy for this novel treatment in certain patients with HF. Future studies are needed to finally determine the efficacy and safety of this approach and the role of left atrial shunting in the treatment of patients with HF.

Supplementary Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Acknowledgements

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Funding

The study was supported by Occlutech International AB.

Conflict of interest: C.P. has received travel grants and M.W.B. has received lecture fees from Occlutech. All other authors have nothing to disclose.

References

- Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, Neumann FJ. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;**35**:3103–3112.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539–2550.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**: 891–975.
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;**32**:670–679.
- Sambhi MP, Zimmerman HA. Pathologic physiology of Lutembacher syndrome. *Am J Cardiol* 1958;**2**:681–686.
- Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, Gustafsson F, Komtebedde J, Kubo S, Magnin C, Maurer MS, Feldman T, Burkhoff D. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014;**20**:212–221.
- Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, Penicka M, Fail PS, Kaye DM, Petrie MC, Basuray A, Hummel SL, Forde-McLean R, Nielsen CD, Lilly S, Massaro JM, Burkhoff D, Shah SJ; REDUCE LAP-HF I Investigators and Study Coordinators. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation* 2018;**137**:364–375.
- Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, Hasenfuss G, Malek F, Post M, Doughty RN, Trochu JN, Gustafsson F, Lang I, Kolodziej A, Westenfeld R, Penicka M, Rosenberg M, Hausleiter J, Raake P, Jondeau G, Bergmann MW, Spelman T, Aytug H, Ponikowski P, Hayward C; REDUCE LAP-HF Investigators. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019;**6**:62–69.
- Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M, Franzen O, Neuzil P, Ihlemann N, Gustafsson F. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 2014;**16**:796–801.
- Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, Kaye DM, Walton A, Mates M, Sondergaard L, Ihlemann N, Mariani JA, Reddy V. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol* 2015;**187**:227–228.
- Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, Cleland JG, Leon M, Kaye DM; REDUCE LAP-HF Study Investigators. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016;**387**: 1298–1304.

12. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F, Altisent OA, Regueiro A, Eigler N, Rozenfeld E, Pibarot P, Abraham WT, Rodes-Cabau J. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2016;**387**:1290–1297.
13. Rodes-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, Ben Gal T, Nombela-Franco L, Garcia Del Blanco B, Kerner A, Bergeron S, Del Trigo M, Pibarot P, Shkurovich S, Eigler N, Abraham WT. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-wave system. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**11**:2300–2310.
14. Paitazoglou C, Ozdemir R, Pfister R, Bergmann MW, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker S, Sievert H, Mahfoud F. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the atrial flow regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention* 2019;**15**:403–410.
15. Patel MB, Samuel BP, Girgis RE, Parlmer MA, Vettukattil JJ. Implantable atrial flow regulator for severe, irreversible pulmonary arterial hypertension. *EuroIntervention* 2015;**11**:706–709.
16. Lehner A, Schulze-Neick I, Fischer M, Fernandez-Rodriguez S, Ulrich S, Haas NA, Jakob A. The creation of an interatrial right-to-left shunt in patients with severe, irreversible pulmonary hypertension: rationale, devices, outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2019;**21**:31.
17. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde-McLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JG, Mauri L. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:968–977.
18. Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H, Walton A, Adamson P, Kar S, Shah PK, Richards M, Eigler NL, Whiting JS, Haas GJ, Heywood JT, Frampton CM, Abraham WT; Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HOMEOSTASIS) Study Group. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010;**121**:1086–1095.

The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction



Christina Paitazoglou¹, MD; Ramazan Özdemir², MD, FESC; Roman Pfister³, MD, FESC; Martin W. Bergmann^{1*}, MD, FESC; Jozef Bartunek⁴, MD; Teoman Kilic⁵, MD, FESC; Alexander Lauten⁶, MD, FESC; Alexander Schmeisser⁷, MD, FESC; Mehdi Zoghi⁸, MD, FESC; Stefan Anker⁶, MD, FESC; Horst Sievert⁹, MD, FESC; Felix Mahfoud¹⁰, MD, FESC; on behalf of the AFR-PRELIEVE Investigators

1. Interventional Cardiology, Cardiologicum Hamburg, Hamburg, Germany; 2. Department of Cardiology, Bezmiâlem Vakıf University, Istanbul, Turkey; 3. Department of Cardiology, Pulmonology, Angiology and Intensive Care Medicine, Heart Center University Clinic Cologne, Cologne, Germany; 4. Cardiovascular Center, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Hospital Aalst, Aalst, Belgium; 5. Department of Cardiology, Kocaeli University Medical Faculty, Kocaeli, Turkey; 6. Department of Cardiology, Charité University Clinic Berlin, Berlin, Germany; 7. Department of Cardiology and Angiology, University Clinic Magdeburg A.ö.R., Magdeburg, Germany; 8. Department of Cardiology, Ege University Medical Faculty, Bornova/Izmir, Turkey; 9. Cardiovascular Center Frankfurt, Frankfurt, Germany; 10. Department of Internal Medicine, Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, University Clinic Saarland, Homburg, Germany

KEYWORDS

- atrial septal defect
- chronic heart failure
- clinical trials
- innovation

Abstract

Aims: Reducing elevated left atrial pressure with an atrial septum shunt device is a possible treatment option in symptomatic heart failure patients. This study aimed to investigate the safety and feasibility of the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients.

Methods and results: AFR-PRELIEVE is a prospective, non-randomised, open-label, multicentre study in patients with symptomatic heart failure NYHA Class III or IV and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≥ 15 mmHg at rest or ≥ 25 mmHg at exercise irrespective of left ventricular ejection fraction (EF $\geq 15\%$). Here we report on procedural and three-month follow-up data for a total of thirty-six enrolled patients. Sixteen (44.5%) patients with reduced EF (HFrEF: EF 15-39%) and twenty (55.5%) patients with preserved EF (HFpEF: EF $\geq 40\%$) were enrolled. Implantation success rate and device patency with left-right shunt was 100% (post procedure and at three months) in both patient groups, with one SADE in the HFpEF group which completely resolved. Three (3/36, 8.3%) patients were hospitalised for worsening of heart failure (two HFrEF patients, one HFpEF patient). Individual patients from both the HFrEF and HFpEF groups showed improvement in symptoms and surrogate parameters of heart failure (NYHA class, six-minute walking distance, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, PCWP, NT-proBNP).

Conclusions: Implantation of the AFR device in heart failure patients is feasible and safe; shunt patency at three months was confirmed in the study. The atrial shunt improved symptoms and surrogate parameters of heart failure in some but not all patients in both the HFpEF and HFrEF groups.

*Corresponding author: Interventional Cardiology, Cardiologicum Hamburg, Schloßgarten 3-7, 22401 Hamburg, Germany.
E-mail: docbergmann@mac.com

Abbreviations

AE	adverse event
AFR	Atrial Flow Regulator
CRT	cardiac resynchronisation therapy
CVP	central venous pressure
eCRF	electronic case report form
EF	ejection fraction
HF	heart failure
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LA	left atrium
LAP	left atrial pressure
LV	left ventricle
LVEDP	left ventricle end-diastolic pressure
PAP	pulmonary artery pressure
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PFO	patent foramen ovale
SADE	serious adverse device (-related) effect
SAE	serious adverse event
TEE	transoesophageal echocardiography
6MWD	6-minute walking distance

Introduction

Increased left atrial pressure (LAP) leads to exercise intolerance and exertional dyspnoea, and predicts mortality in patients with heart failure (HF)¹. Morbidity and mortality rates in HF patients with preserved ejection fraction (HFpEF) are similar to those in HF patients with reduced EF (HFrEF)^{2,3}.

Diastolic dysfunction involves several different haemodynamic and molecular mechanisms, leading to impaired left ventricular (LV) relaxation, development of left atrial (LA) volume overload and pulmonary venous congestion².

Evidence-based treatments in patients with HFrEF have improved their prognosis⁴; however, the role of dedicated approaches to reduce elevated LV filling pressure remains unclear. Reducing LAP and LA volume overload using an atrial septum shunt device has emerged as a novel treatment option to improve HF symptoms. Two different devices have been clinically investigated. Implantation of the interatrial shunt device (IASD), tested in HFpEF patients, was proven to be safe and associated with lower pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) in a pilot trial, an open-label Phase I and a prospective Phase II trial⁵⁻⁷. The first-in-man study of the V-Wave device (V-Wave Ltd, Caesarea, Israel), with an incorporated V-trileaflet porcine tissue valve, demonstrated initial safety and early beneficial clinical and haemodynamic outcomes in patients with HFrEF, though the benefits appeared to be compromised by impaired shunt patency in a single-arm, open-label study^{8,9}.

The present open-label, prospective pilot study (the AFR-PRELIEVE trial) investigated the safety of the Atrial Flow Regulator (AFR; Occlutech, Helsingborg, Sweden) in patients with HF and elevated filling pressures. Herein we present the

procedural details, periprocedural and safety events, as well as device patency including three-month results.

Editorial, see page 398

Methods

STUDY DESIGN AND POPULATION

AFR-PRELIEVE is a prospective, non-randomised, open-label, multicentre pilot study. Patients were recruited between November 2017 and December 2018 in 10 clinical sites (Germany, Turkey and Belgium). The study was reviewed and approved by the local and national ethics committees before study initiation according to local and national regulations. The study was performed according to current standards including a clinical events committee. Investigators entered all relevant patient information in a dedicated electronic case report form (eCRF). A data safety monitoring board (DSMB) was established. The study was monitored; each site was visited at least once. The funding source as well as the authors analysed the data; the funding source locked the database after final monitoring. The authors of the manuscript had full access to all data. This pilot study has been started on the background of the vast clinical experience with the Occlutech® patent foramen ovale (PFO) and atrial septal defect (ASD) occluder devices, as well as a limited number of compassionate use cases for this particular shunt device implanted in patients with pulmonary hypertension creating a right-to-left shunt.

Inclusion and exclusion criteria are summarised in **Table 1**. Eligible patients with signed informed consent were approved for the study and underwent right heart catheterisation on the day of the implantation for haemodynamic measurements. Patients who met the haemodynamic study criteria received the Occlutech AFR device. Patients with symptomatic HF (HFpEF or HFrEF) were enrolled consecutively without initial stratification.

Patients are followed for 12 months (eight clinical visits) to evaluate safety and outcome data of the procedure. NYHA class, six-minute walking distance (6MWD), quality of life assessed by Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) and trans-thoracic echocardiography parameters are assessed during follow-up according to the protocol, as presented in **Figure 1**.

Transoesophageal echocardiography (TEE) and a right heart catheterisation were pre-specified to be performed at three-month follow-up. Variables measured by echocardiography (echo) are sent to the central reading office for blinded independent validation (coreLab Black Forest GmbH, Bad Krozingen, Germany). However, the reported values are eCRF entries carried out by the local investigators. Each site had to submit a validation echo at the beginning of the study for eligibility.

The primary safety endpoint is the rate of serious adverse device-associated effects (SADEs), assessed at three months and defined as device dislocation/embolisation, damage to the tricuspid or mitral valve caused by the device, intractable arrhythmias caused by the device and any circumstance that requires device removal. Secondary endpoints are the rate of all serious adverse events (SAEs) and further clinical efficacy variables.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria.

No.	Inclusion criteria
1.	Age ≥18 years
2.	NYHA functional Class III or ambulatory IV
3.	Ongoing management of heart failure according to ESC guidelines during previous ≥6 months
4.	Control of arrhythmia with heart rate <110 bpm
5.	Life expectancy ≥1 year
6.	Undergone successful balloon atrial septostomy procedure and in a stable haemodynamic state
7.	Left ventricular EF ≥15% – in patients with EF ≥40%, NT-proBNP levels >125 pg/ml
8.	Elevated left ventricular filling pressure documented by – PCWP at rest ≥15 mmHg and greater CVP or – PCWP ≥25 during exercise and CVP <20 mmHg
9.	Transseptal catheterisation and femoral vein access is determined to be feasible
Exclusion criteria	
1.	Local or generalised sepsis or other acute infection(s)
2.	Renal insufficiency requiring haemodialysis
3.	History of ASD and/or ASD repair or closure device in place
4.	Intracardial thrombus
5.	Evidence of right heart failure defined as (by echocardiography): – severe right ventricular dysfunction (TAPSE <14 mm) – severe right ventricular dilatation – severe pulmonary hypertension (sPAP >60 mmHg)
6.	Resynchronisation therapy initiated within the last 6 months
7.	Severe valve disease requiring surgery or intervention, or implanted mechanical valve prosthesis
8.	Congenital heart defect
9.	Large PFO with significant atrial septal aneurysm
10.	Clinically relevant thrombocytopenia, thrombocytosis, leukopenia, or anaemia
11.	Myocardial infarction or percutaneous intervention or coronary bypass surgery (all within the last 3 months) or indication for a coronary intervention
12.	Systolic blood pressure of >170 mmHg, despite medical therapy
13.	Severe lung disease
14.	Transitory ischaemic attack or stroke within the last 6 months
15.	Candidates to heart transplant or mechanical circulatory support

ASD: atrial septal defect; CVP: central venous pressure; EF: ejection fraction; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PFO: patent foramen ovale; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

PROCEDURE AND AFR DEVICE DESCRIPTION

Before enrolling patients into the study, all interventional cardiology investigators and associated investigative staff at each site underwent training on AFR device implantation and the required medical assessments. Only interventional cardiologists with experience in interventional transcatheter techniques for placement of a PFO or ASD occluder device performed the implantation.

On the day of implantation, a right heart catheterisation was performed to obtain haemodynamic data and provide confirmation

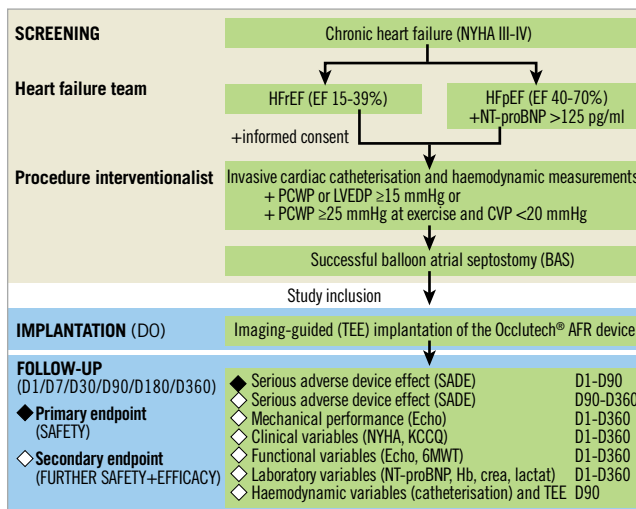


Figure 1. Flow chart of the AFR-PRELIEVE trial.

of study eligibility. Right atrial, left atrial, pulmonary artery, left ventricular end-diastolic and aortic (systolic and diastolic) pressures, as well as PCWP and cardiac output at rest were measured. PCWP during exercise was measured only in patients who did not reach PCWP ≥15 mmHg at rest. Sizing of the AFR device was performed prior to implantation after careful review of the haemodynamic and anatomical parameters and according to the device sizing instructions (Figure 2). Results from computational predicted haemodynamic pressures in a real-time model of the cardiovascular system to simulate pressure effects at rest and during exercise with an interatrial shunt up to 12 mm led to the selection of the two current AFR sizes of 8 and 10 mm inner fenestration¹⁰. As expected, shunt flow increased with increasing shunt size at rest and during exercise, but reached a plateau at a shunt diameter of 10 mm. Furthermore, decrease in PCWP and increase in right atrial pressure also reached a plateau at approximately 9 mm shunt diameter¹⁰.

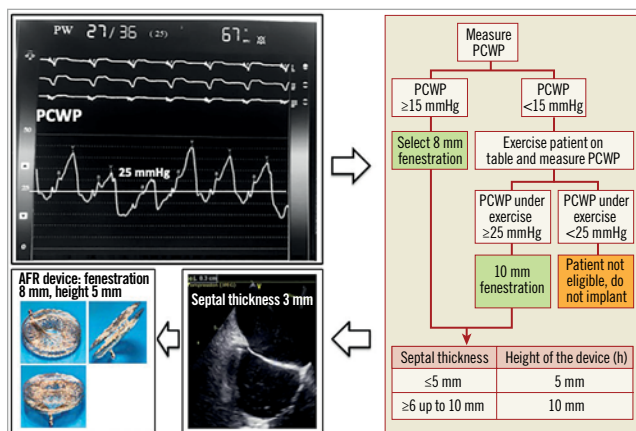


Figure 2. Examples of haemodynamic and echocardiographic measurements with sizing instructions.

Patients were sedated and underwent standard TEE. Examples of intraprocedural images are shown in **Figure 3**. Following transseptal puncture, a stiff wire was placed into the upper left pulmonary vein. A balloon-based atrial septostomy was performed in all patients; the balloon had a diameter 6 mm larger than the planned fenestration diameter of the AFR device (usually 14 mm). The Occlutech delivery sheath (12 or 14 Fr depending on the AFR device size) was inserted together with a dilatator across the septum into the pulmonary vein over the stiff wire. The Occlutech AFR is a double-disc, circular device made of self-expanding, nitinol wire mesh. A flexible waist in the centre connects the two discs and has a centrally located shunt. A welded ball structure located on the right atrial disc serves as an anchor for the pusher (Flex-II Pusher; Occlutech). After the AFR device is loaded onto the pusher grasps and retracted into the loader, the safety screwing knob secures loading of the device preventing accidental device release. The whole system is advanced through the delivery sheath into the left atrium. Following positioning of the AFR in the LA, the left atrial disc is deployed and positioned at the left side of the septum, similar to PFO or ASD closure devices. Next, the right atrial disc is deployed under constant pull and the correct left/right positioning of the device is confirmed by TEE and angiography. A push and pull manoeuvre confirms stability of the device prior to activation of the release mechanism. Release is performed by unscrewing the security knob at the handle and deployment of the device. Device patency with left-right shunt was documented by TEE after every implantation.

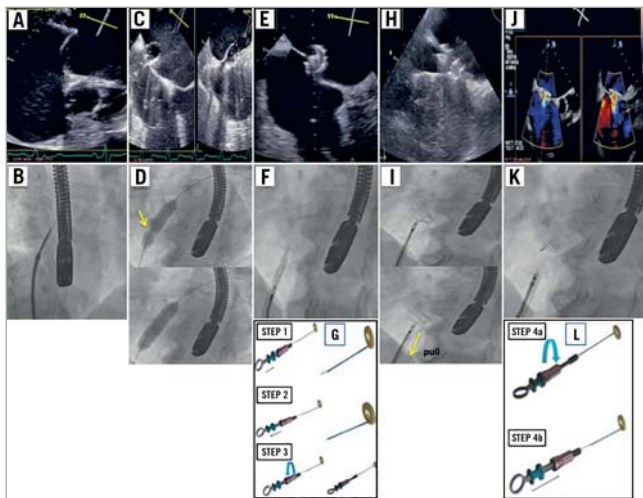


Figure 3. Examples of implantation procedure images of the AFR. Echocardiographic (A) and fluoroscopic (B) images of the transseptal puncture. Echocardiographic (C) and fluoroscopic (D) images of the balloon atrial septostomy (yellow arrow shows the hourglass balloon formation at the start of the septostomy). Echocardiographic (E) and fluoroscopic (F) images of the deployment of the left atrial disc, of the right atrial disc (yellow arrow shows the pull manoeuvre to prove stability before deployment) (H & I), and after release (J & K). Instructions to grip and lock the AFR device on the pusher (G) and for release by opening the locking mechanism (L).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism, version 8 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA). We analysed changes in continuous variables from baseline to three-month follow-up using the paired t-test or Wilcoxon signed-rank test, where appropriate. Haemodynamic and clinical variables were analysed by paired comparison of follow-up versus baseline on an individual patient level. We compared categorical data with Fisher's exact test. A p-value <0.05 was considered to be statistically significant. Results are reported as mean±standard deviation (SD). NYHA class, 6MWD and KCCQ score analysis results are reported as mean±standard error of the mean (SEM).

Results

ENROLMENT AND BASELINE CHARACTERISTICS

The patient disposition flow chart is presented in **Figure 4**. Baseline characteristics determined the patient stratification in the two groups (HF_rEF and HF_pEF) and are summarised in **Table 2A** and **Table 2B**. Both HF groups had multiple comorbidities and all participants were on maximal tolerable HF medication at baseline.

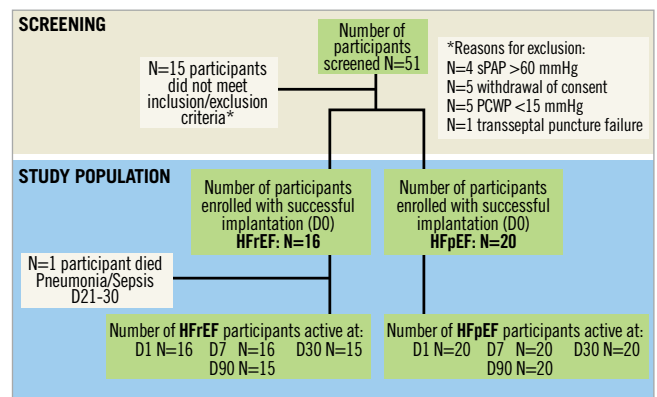


Figure 4. Study participant disposition flow chart of the AFR-PRELIEVE trial.

PROCEDURAL RESULTS

Procedural details are summarised in **Table 3**. The device has less radial force compared to other devices in the field; therefore, as the stiffness of the septum varies by patient, balloon atrial septostomy is recommended to secure sufficient lumen gain. In this study, as well as previously in the compassionate use cases, there were no issues related to the balloon septostomy.

Implantation of the AFR device was successful in all patients with only one placement attempt. In the majority of procedures (HF_rEF: 87.5% and HF_pEF: 70%), a device with an inner fenestration diameter of 8 mm and a device height of 5 mm (HF_rEF: 100% vs. HF_pEF: 95% patients) was implanted. Once the device was deployed, the final sizing of the opening was performed with TEE. Depending on the inner fenestration diameter of the device, we measured 8-10 mm without recoil. Left-right shunt was documented

Table 2A. Baseline characteristics.

	HFrEF patients N=16	HFpEF patients N=20
Demographics, mean±SD		
Age, years	69.2±6.5	65.8±9.9
Gender male, n (%)	11 (68.8)	10 (50)
Body mass index, kg/m ²	28.1±7.1	32.8±5.8
Medical history, n (%)		
Hypertension	11 (68.8)	13 (65)
Hyperlipidaemia	5 (31.3)	6 (30)
Diabetes	6 (37.5)	13 (65)
Supraventricular arrhythmias	10 (62.5)	7 (35)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (12.5)	3 (15)
Coronary artery disease	9 (56.3)	11 (55)
Peripheral vascular disease	2 (12.5)	3 (15)
Stroke (haemorrhagic and ischaemic)	0 (0)	2 (10)
Transient ischaemic attack	0 (0)	1 (5)
Laboratory measurements, mean±SD		
NT-proBNP, pg/ml	4,138±4,515	909.3±1,694.4
Estimated GFR, ml/min	61.2±19.6	62.1±20.5
Creatinine, mg/dl	1.2±0.5	1.2±0.5
Hb, g/dl	12.2±1.9	12.5±1.3

Table 2B. Baseline characteristics.

Patient characteristics	HFrEF patients N=16	HFpEF patients N=20
Cardiac status and vital signs, mean±SD		
NYHA Class III, n (%)	15 (93.8)	18 (90)
NYHA Class IV, n (%)	1 (6.3)	2 (10)
Systolic blood pressure, mmHg	115.1±17	129.2±15.6
Diastolic blood pressure, mmHg	70.6±12.5	72.3±7.4
Heart rate at rest, bpm	67.7±11.8	71.8±13.4
Left ventricular ejection fraction, %	31.9±7	51.5±6.0
6-minute walking test distance, m	199.3±108.2	232.8±117.6
Left atrial diameter, mm	45.9±8.8	44.7±7.9
Mitral valve E/E', ratio	15.3±10.6	15.7±4.9
Left ventricular end-diastolic diameter, mm	62.8±9.2	52±5.8
Left ventricular end-systolic diameter, mm	51.7±9.6	36±6.4
Tricuspid annular plane systolic excursion, cm	1.8±0.3	4.1±5.8
Medication, n (%)		
Diuretics	15 (93.7)	16 (80)
Aldosterone antagonist	13 (81.2)	10 (50)
ACE/AT1 inhibitors	10 (62.5)	8 (40)
Beta-blocker	15 (93.7)	16 (80)
Sacubitril/valsartan	2 (12.5)	1 (5)
Ca channel blocker	3 (18.7)	8 (40)
ACE: angiotensin-converting enzyme; AT1: angiotensin receptor 1		

using TEE after implantation in all patients. Furthermore, we calculated post-procedural pulmonary to systemic flow ratio (Qp:Qs) to determine the left to right shunt, based on the Fick principle. To provide accurate information, measurements were performed, without providing oxygen-enriched gas. The Qp:Qs ratio was 1.3±0.2, 1.1±0.4 and 1.2±0.3 in the HFrEF, HFpEF and total patient collective, respectively. Both TEE and haemodynamic data calculation confirmed patency of the device at three-month follow-up (**Table 3**).

PATIENT FOLLOW-UP TO 90 DAYS

A summary of all safety events up to three months is shown in **Table 4**. In one patient with HFpEF, a procedure-related SAE was documented, i.e., inguinal bleeding after the procedure, no transfusion or surgical intervention needed. One SADE was reported in the same patient, with temporary post-procedural disturbance in consciousness, which was considered possibly related to the study device. No action was taken, and the event resolved without further sequelae. No strokes/TIAs or myocardial infarctions were reported after implantation. One patient (1/36, 2.7%) with HFrEF died 30 days after implantation, due to pneumonia with septicaemia. Three patients (3/36, 8.3%) were hospitalised for worsening

Table 3. Procedural characteristics.

	HFrEF patients N=16	HFpEF patients N=20	All patients N=36
Implantation success, n (%)	16 (100)	20 (100)	36 (100)
Device fenestration diameter			
8 mm, n (%)	14 (87.5)	14 (70)	28 (77.8)
10 mm, n (%)	2 (12.5)	6 (30)	8 (22.2)
Device waist height			
5 mm, n (%)	16 (100)	19 (95)	35 (97.2)
10 mm, n (%)	0 (0)	1 (5)	1 (2.8)
Procedural duration, mean±SD			
Balloon atrial septostomy duration, min	17.1±9.4	14.4±11.8	15.6±10.7
Device implantation duration, min	5.6±3.9	9.6±8.5	7.8±7.1
Overall catheterisation time, min	82.7±19.3	94.9±25.2	89.7±23.4
Fluoroscopy time, min	23±6.5	20.5±12.6	21.6±10.4
Shunt fraction at end of procedure: Qp/Qs ratio, Fick method	1.3±0.2	1.1±0.4	1.2±0.3
Shunt fraction at three months: Qp/Qs ratio, Fick method	1.3±0.2	1.2±0.1	1.2±0.2
Periprocedural TEE, n (%)	16 (100)	20 (100)	36 (100)
L→R shunt flow (TEE) after the procedure, n (%)	16 (100)	20 (100)	36 (100)
L→R shunt flow (TEE) at 3 months, n (%)	14*(100)	17*(100)	31*(100)
*missing TEE data, patency 100% in TEE procedures at 3-month follow-up and transthoracic echocardiography image quality not adequate to assess shunt patency. L→R: left to right; TEE: transoesophageal echocardiography			

Table 4. Safety events up to 3-month follow-up.

	HFrEF patients N=16	HFpEF patients N=20	All patients N=36
SADE, n (%)	0 (0)	1 (5)	1 (2.7)
Procedure-related SAE, n (%)	0	1 (5)	1 (2.7)
Device removal, n (%)	0	0	0
Death, n (%)	1 (6.2)	0	1 (2.7)
Stroke, n (%)	0	0	0
Myocardial infarction, n (%)	0	0	0
Hospitalisation for heart failure, n (%)	2 (12.5)	1 (5)	3 (8.3)
SAE rate, total number of events	5	7	12
Patients with SAE, n (%)	5 (31.2)	6 (30)	11 (30)
AE rate, total number of events	28	37	65
Patients with AE, n (%)	9 (56.3)	14 (70)	23 (63)
ADE, total number	0	8	8
Patients with ADE*, n (%)	0	5 (25)	5 (13)

*ADE: 2 catheter site reactions, 1 oedema, 1 anaemia, 1 supraventricular arrhythmia, 1 heart failure symptoms, 1 abnormal respiratory gas exchange, 1 disturbance in consciousness. ADE: adverse device event(s); AE: adverse event(s); SADE: serious adverse device event(s); SAE: serious adverse event(s)

of HF. SAE rates up to three months were low in both groups. Five patients (5/36, 13%) had adverse device events, all in the HFpEF group: catheter site reaction, oedema, anaemia, supraventricular arrhythmias and an abnormal respiratory gas exchange were observed during three months of follow-up. All events resolved. No adverse device events were reported in the HFrEF group.

Clinical and haemodynamic variables (paired analysis, follow-up vs baseline, on individual patient level) are depicted in **Table 5** and **Figure 5A-Figure 5C**. Patients improved partially; interpretation of single statistically significant results such as change in NYHA class should be cautious since the patient numbers are small.

Discussion

AFR-PRELIEVE is a prospective, non-randomised, multicentre Phase II pilot study aiming to assess the safety and feasibility of the Atrial Flow Regulator (AFR) in symptomatic HFrEF and HFpEF patients with elevated PCWP ≥ 15 mmHg at rest or ≥ 25 mmHg at exercise. Here, we report the procedural and three-month results. Implantation of the AFR was feasible and safe in all patients. The shunts remained patent at three months.

Diastolic dysfunction with impaired LV relaxation and increased LV stiffness leads to elevated LV filling pressures, atrial volume overload and pulmonary congestion causing dyspnoea symptoms³. It is observed in patients with HFpEF and HFrEF¹¹. According to the "single syndrome" hypothesis of HF, diastolic LV dysfunction has a similar mechanism across the entire HF spectrum¹²⁻¹⁴. An excessive rise of PCWP during exercise, despite normal PCWP at rest in patients with HFpEF, is associated with increased mortality¹. In patients with HFrEF, diastolic dysfunction remains

Table 5. Invasive measurements.

Physiological catheterisation (rest) parameter	HFrEF patients N=16 baseline	HFrEF patients N=16 Individual patient level $\Delta 3$ months vs baseline	HFpEF patients N=20 baseline	HFpEF patients N=20 Individual patient level $\Delta 3$ months vs baseline
RA pressure (mean), mmHg	11.4 \pm 5.4	0 \pm 8.0 (n=4) $p > 0.99$	9.7 \pm 4.6	2.1 \pm 7.8 (n=18) $p = 0.3$
LA pressure (mean), mmHg	23 \pm 8	-5.5 \pm 5.3 (n=6) $p = 0.13$	20.2 \pm 9.3	-1.75 \pm 10.4 (n=8) $p = 0.5$
PAP (systolic), mmHg	45.5 \pm 13.1	-1.3 \pm 13.5 (n=14) $p = 0.96$	42.7 \pm 12.4	3.4 \pm 17.8 (n=17) $p = 0.75$
Cardiac output, L/min	4.5 \pm 1.5	-0.4 \pm 1.5 (n=13) $p = 0.31$	5.4 \pm 1.6	0.1 \pm 1.5 (n=14) $p = 0.75$
PCWP (mean), mmHg	19.9 \pm 5.1	-2.2 \pm 8.2 (n=13) $p = 0.07$	21 \pm 5.9	-5.2 \pm 8.8 (n=18) $p = 0.03^*$
LVEDP, mmHg	15.9 \pm 8.4	-3.5 \pm 9.7 (n=14) $p = 0.16$	17.8 \pm 10.6	-2.6 \pm 9.6 (n=15) $p = 0.4$
Aortic pressure systolic, mmHg	110.9 \pm 25.5	25.2 \pm 48.2 (n=14) $p = 0.048^*$	144.2 \pm 25.7	5.2 \pm 30.2 (n=18) $p = 0.28$
Aortic pressure diastolic, mmHg	64.5 \pm 15.4	5.8 \pm 23.5 (n=14) $p = 0.53$	69.5 \pm 15.7	2.6 \pm 18.7 (n=17) $p = 0.4$

*: statistically significant difference. LA: left atrial; LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; PAP: pulmonary artery pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure

impaired despite adequate medical therapy and is highly predictive of worse outcome^{11,15}. The pilot study included patients with elevated LV filling pressures irrespective of the EF, which led to the formation of two patient collectives: sixteen patients with HFrEF (EF 15-39%) and twenty patients with HFpEF (EF $\geq 40\%$).

Guideline-recommended drug treatment in patients with HFrEF can improve their outcome; however, current treatment strategies have failed to reduce morbidity or mortality convincingly in patients with HFpEF¹⁶. The lack of efficient treatment options in HFpEF prompted the evaluation of new device-based approaches. Device-based reduction of increased LAP is under investigation in patients with symptomatic HF and high filling pressures. The presence of an ASD in patients with mitral valve stenosis, known as Lutembacher syndrome, is associated with fewer symptoms and improved outcomes compared to pure mitral stenosis¹⁷. Furthermore, progression to HF following ASD closure has been observed in adult patients and is characterised by acute pulmonary congestion, which is manifested by acute atrial volume overload¹⁸. Continuous, invasive measurement of LAP to guide medical therapy in patients with HFrEF was associated with reduced LAP and improved symptoms¹⁹.

Currently, there are two devices under clinical investigation, namely the InterAtrial Shunt Device (IASD[®]; Corvia Medical, Tewksbury, MA, USA), and the V-Wave device⁶⁻⁹. The AFR device differs from these devices in several aspects. It has no

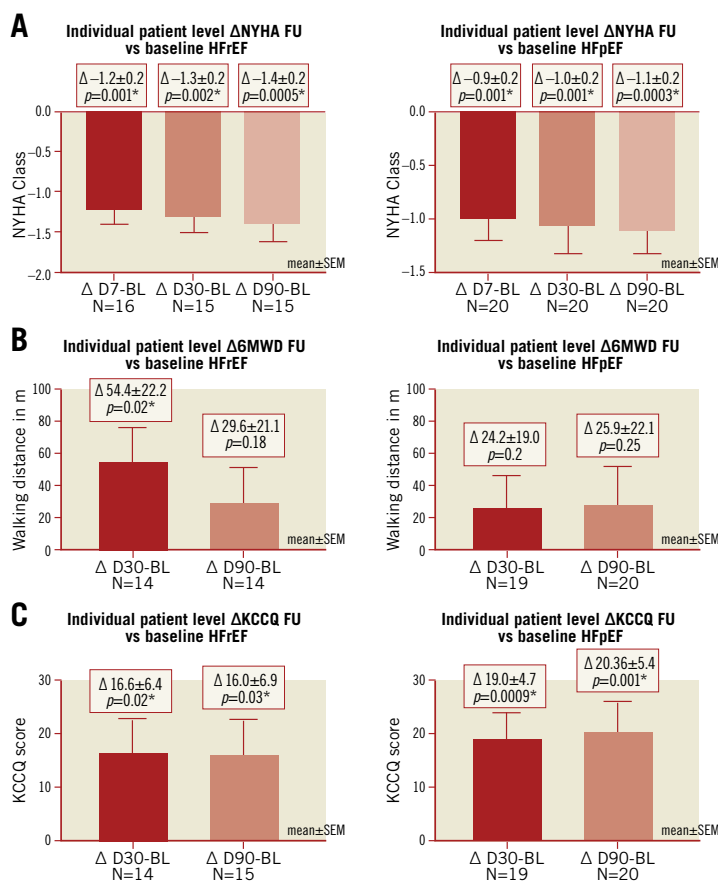


Figure 5. Secondary clinical efficacy endpoint analysis. A) NYHA class. B) Six-minute walking distance (6MWD). C) Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) score. * $p < 0.05$: significant change.

incorporated valve tissue. The interatrial communication is larger than the V-Wave (5 mm) and equal to or larger than the IASD (8 mm). The AFR device is uncoated, made of nitinol mesh. A procedural difference is the necessity to perform a balloon atrial septostomy prior to AFR implantation, which was performed safely in all cases. Procedural success rate and patency of the device (confirmed by TEE post procedure and at three-month follow-up) was 100%. The implantation procedure is relatively similar to the placement of an ASD closure device with a relatively short device implantation time (<10 min). The embolisation risk of the device during the procedure is low, because it is fully retrievable up to final deployment. No stroke/TIA or thrombus on the device was observed at three months using TEE.

One hundred patients have been treated worldwide with the AFR device as compassionate use for pulmonary arterial hypertension, severe heart failure and congenital heart disease, mostly to create a right-to-left shunt²⁰.

Outcome and long-term effects of LA decompression remain incompletely understood. In line with the pathophysiology of diastolic HF, the creation of a controlled left-right shunt may reduce LAP and improve HF symptoms, although a chronic left-right shunt may hypothetically increase the risk of right heart failure. Of note, adults with smaller ASDs (diameter <10 mm and Qp:Qs ratio <1.5) are usually not haemodynamically compromised and

seldom develop right heart dilatation or failure²¹. The three-month haemodynamic evaluation in this pilot study showed no significant increase in pulmonary artery pressure (PAP).

Early evaluation of clinical efficacy up to three months post procedure suggests symptom reduction in individual patients. Indeed, at three-month follow-up, improvement in NYHA class and quality of life (KCCQ) as well as 6MWD was observed in some patients of both collectives. Future studies will need to determine parameters that allow identification of patients who will benefit from this novel approach.

Study limitations

This study is limited by its small sample size, the open-label, non-randomised nature and the absence of a control group. Follow-up is limited to three months post procedure in this report, but the pilot study is ongoing. The study is expected to provide continued insights with additional data collection and analysis. We analysed data separately for HFrEF and HFpEF patients, because the broad inclusion criteria led to clinical differences in the enrolled patient collective. Some secondary clinical outcome parameters are obtained through subjective tests (NYHA class, quality of life) by unblinded participants and investigators; however, additional endpoints not subject to bias (haemodynamic and laboratory measurements, echocardiographic parameters evaluated by a blinded central core lab) are also being investigated.

Conclusions

Procedural and three-month follow-up data indicate that implantation of the AFR device is feasible and safe. Individual patients show improved symptom control and surrogate parameters of heart failure.

Impact on daily practice

HFpEF patients have a poor prognosis even with currently available guideline-recommended therapy. So far, no effective treatment for HFpEF has been identified. Reducing LAP and LA volume overload with a percutaneously delivered atrial septum device is a novel therapeutic approach for HF patients with elevated filling pressures. The first report of the AFR-PRELIEVE pilot study indicates that the implantation of the AFR shunt device is feasible and safe for HF patients.

Funding

The study was funded by Occlutech S.A.

Conflict of interest statement

M.W. Bergmann has received lecture fees from Occlutech. The other authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Dorf S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, Neumann FJ. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3103-12.
- Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018;39:2780-92.
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-9.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-17.
- Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, Penicka M, Fail PS, Kaye DM, Petrie MC, Basuray A, Hummel SL, Forde-McLean R, Nielsen CD, Lilly S, Massaro JM, Burkhoff D, Shah SJ; REDUCE LAP-HF I Investigators and Study Coordinators. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137:364-75.
- Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, Malek F, Van der Heyden J, Lang I, Petrie MC, Cleland JG, Leon M, Kaye DM; REDUCE LAP-HF study investigators. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*. 2016;387:1298-304.
- Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M, Franzen O, Neuzil P, Ihlemann N, Gustafsson F. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:796-801.
- Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F, Altisent OA, Regueiro A, Eigler N, Rozenfeld E, Pibarot P, Abraham WT, Rodés-Cabau J. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2016;387:1290-7.
- Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, Ben Gal T, Nombela-Franco L, Garcia Del Blanco B, Kerner A, Bergeron S, Del Trigo M, Pibarot P, Shkurovich S, Eigler N, Abraham WT. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2300-10.
- Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, Gustafsson F, Komtebedde J, Kubo S, Magnin C, Maurer MS, Feldman T, Burkhoff D. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:212-21.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314.
- Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz*. 2002;27:92-8.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
- Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res*. 2004;64:24-31.
- Dokainish H, Rajaram M, Prabhakaran D, Afzal R, Orlandini A, Staszewsky L, Franzosi MG, Llanos J, Martinoli E, Roy A, Yusuf S, Mehta S, Lonn E; Echocardiographic Substudy of the OASIS-6 Trial Investigators. Incremental value of left ventricular systolic and diastolic function to determine outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the echocardiographic substudy of the OASIS-6 trial. *Echocardiography*. 2014;31:569-78.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Sambhi MP, Zimmerman HA. Pathologic physiology of Lutembacher syndrome. *Am J Cardiol*. 1958;2:681-6.
- Masutani S, Senzaki H. Left ventricular function in adult patients with atrial septal defect: implication for development of heart failure after transcatheter closure. *J Card Fail*. 2011;17:957-63.
- Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H, Walton A, Adamson P, Kar S, Shah PK, Richards M, Eigler NL, Whiting JS, Haas GJ, Heywood JT, Frampton CM, Abraham WT; Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HOMEOSTASIS) Study Group. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation*. 2010;121:1086-95.
- Patel MB, Samuel BP, Girgis RE, Parmler MA, Vettukattil JJ. Implantable atrial flow regulator for severe, irreversible pulmonary arterial hypertension. *EuroIntervention*. 2015;11:706-9.
- Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation*. 2006;114:1645-53.

**Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 SGB V:
 Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %)**

Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben [Langfassung (Abkürzung)]	Literatur beigefügt [ja/nein]
Langfassung (Abkürzung)	
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Ja
Occlutech GmbH	Ja
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	Ja
DGK e.V. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK e.V.) (verfristet eingegangen am 18.06.2021)	Ja

Studienlage	
Überlegungen der Geschäftsstelle aufgrund eingegangener Einschätzungen	
<ul style="list-style-type: none"> Keine weiteren Studien, die uns nicht schon bekannt waren bzw. die relevant sind den Nutzen zu bewerten Studie für die interessierende Subgruppe LVEF <40% ausreichend gepowert Unterschiedliche Shunt-Devices: eine zu bewertende Methode, keine wesentlichen Unterschiede 	
Eingegangene Einschätzungen	
Sind Ihnen neben der oben genannten Studie weitere laufende Studien bekannt, die die Anwendung des Perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz in der Patientengruppe mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) untersuchen?	
Abk. Org.	
DGTHG	Nein
Occlutech GmbH	<p>1.The PRELIEVE Trial: Pilot Study to Assess Safety and Efficiency of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patients (PRELIEVE); NCT03030274, enrollment completed; 100 patients; letzte Aktualisierungseingabe am 31.05.2021)</p> <p>2.The AFteR Registry: Follow Up Study to Monitor Efficiency and Safety of the Occlutech AFR in Heart Failure Patients (NCT04405583, recruiting)</p> <p>3.Pomeranian atrial flow regulator in congestive heart failure (PROLONGER) Trial (NCT04334694, recruiting)</p> <p>4. Flow Regulation by Opening the Septum in Patients with Heart Failure (FROST-HF) Trial (Protokoll liegt der FDA vor, Studienstart für Ende Q4 2021 geplant)</p>
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	<p>Zusätzlich zur laufenden randomisierten kontrollierten Studie RELIEVE-HF [1], an der Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $\leq 40\%$ (HF_{rEF}) und auch $> 40\%$ teilnehmen (HF_{mrEF}, HF_{peEF}), sind uns zwei weitere Studien bekannt:</p> <p>Die derzeit laufende PRELIEVE-AFR-Studie [2, 3], die von der Firma Occlutech als prospektive, nicht-randomisierte, offene, multizentrische Pilotstudie durchgeführt wird, ist ausgelegt, um unterstützende Nachweise für die Sicherheit und Wirksamkeit des interatrialen Shunts bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zu generieren.</p>

	<p>PRELIEVE-AFR und RELIEVE-HF sind darauf ausgelegt, den endgültigen Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit bei symptomatischen HF-Patienten unabhängig von der LVEF zu erbringen (siehe Antwort auf Frage 2 unten).</p> <p>Als weitere Studie ist uns das AFteR-Register [4] der Fa. Occlutech bekannt. Hier sollen 100 Patienten eingeschlossen werden mit einem 3-Jahres Follow-up. Das Register schließt nach unserer Kenntnis Patienten unabhängig von der LVEF ein.</p>
DGK e.V.	<p>Keine randomisiert-kontrollierten Studien.</p> <p>Es laufen allerdings 2 einarmige Registerstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRELIEVE Studie: multizentrisch, mit 100 Patienten [1](NCT03030274) • AFR-After Register: multizentrisch, mit 100 Patienten (NCT04405583)
Eingegangene Einschätzungen	
Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse der RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
Abk. Org.	
DGTHG	<p>Bei einer noch laufenden Studie ist es grundsätzlich unmöglich, zuverlässig vorherzusagen, ob eine abschließende Einschätzung der untersuchten Methode möglich sein wird.</p> <p>In dieser speziellen Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03499236) sind die Einschlusskriterien auf Basis der auf der Webseite https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236 publizierten Einschlusskriterien (Stand: 3. Juni 20221) sind konkret die folgenden Gründe anzuführen:</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Einschlusskriterien sind sehr breit gefasst. So können Patienten der NYHA Klasse II-IV eingeschlossen werden. Es dürfen sowohl Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) als auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF) eingeschlossen werden. Diese Patienten unterscheiden sich erheblich in Bezug auf die klinische Symptomatik, den Erkrankungsverlauf und somit auch auf die Prognose.</p> <p>Wesentlich ist zudem die abschließende Erreichung der Anzahl eingeschlossener Patienten in den jeweiligen Subgruppen. Dies wird erhebliche Auswirkungen auf die Interpretationsmöglichkeit der Ergebnisse haben. Auch dies kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorhergesagt werden.</p> <p>Mögliche Komplikationen</p>

	<p>Die periprozedurale Komplikationsraten werden wahrscheinlich mit dem Studiendesign zu beantworten sein, sofern das Sicherheitssignal mit den bisherigen (sehr guten) Studiendaten übereinstimmt.</p> <p>In der Studie wird die periprozedurale Komplikationsrate als primärer Sicherheits-Endpunkt nach 30 Tagen erfasst, dieser Zeitraum wird zu kurz sein.</p> <p>Weitere Sicherheitsendpunkte sind laut dem publizierten Studiendesign nicht vorgesehen. Ein 30-Tage-Beobachtungszeitraum ist für die Erfassung potentiell wesentlicher mittel- und langfristig Folgen und Komplikationen zu kurz, so dass hier Registerstudien zum Langzeitverlauf notwendig sind.</p> <p>Hämodynamische Langzeiteffekte</p> <p>Es gibt verschiedene hämodynamische Langzeiteffekte, die momentan noch nicht abschließend geklärt sind.</p> <p>Bei pulmonaler Hypertonie (PAH, Bluthochdruck im Lungenkreislauf), speziell bei der chronisch thromboembolischen Form, ist bekannt, dass eine chronische Hyperperfusion der offen gebliebenen Segmente ähnliche mikrovaskuläre Veränderungen der präkapillären Strombahn induzieren kann wie bei PAH und dementsprechend im Langzeitverlauf eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion zur Folge haben können (Galiè N, KIM NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 571-576). Dies wäre potenziell auch durch einen erhöhten Shuntfluss möglich. Die bisher analysierten Daten zeigen bislang keinen diesbezüglichen hämodynamischen Effekt (Griffin et al. J Am Heart Assoc 2020), der darauf hindeutet. Die Langzeiteffekte sind jedoch momentan noch nicht abschätzbar.</p> <p>In der Studie sind keine Kontrollen der pulmonalen Hämodynamik per Protokoll vorgesehen, so dass hier weitere Studien zum Langzeitverlauf notwendig sein werden.</p>
<p>Occlutech GmbH</p>	<p>Da uns keine Ergebnisse der von Ihnen genannten Studie vorliegen, können wir hierzu keine Aussage treffen.</p> <p>Die erste, unter Punkt 1 genannte Studie (PRELIEVE), verdeutlicht bereits einen klar erkennbaren Nutzen der interatrialen Shunttherapie für Patienten mit einer LVEF < 40% [1]. Hier konnte in der Analyse der 1- Jahresdaten gezeigt werden, dass sich sowohl die NYHA Klasse verbessern kann, ebenso wie die Lebensqualität (gezeigt durch 6 Minuten Geh Test, Lebensqualitätsfragebogen (KCCQ)). Außerdem konnte der Lungenkapillarenverschlussdruck durch die Implantation des Atrial Flow Regulators (AFR) reduziert werden.</p> <p>Das Design der übrigen Studien beinhaltet ebenfalls Patienten mit einer LVEF < 40%, so dass mit Beendigung dieser Studien zusätzliche Daten für die Nutzenbewertung vorliegen werden.</p>

Zentrum für Kardiologie der Universi- tätsmedizin Mainz	<p>RELIEVE HF soll die Sicherheit und Wirksamkeit des Ventura interatrialen Shunt für Herzinsuffizienz-Patienten, unabhängig von der LVEF und einschließlich HF_rEF, mittels der hierarchischen Endpunktmethod nach Finkelstein-Schoenfeld nachweisen. Diese Methode wird eine statistische Analyse ermöglichen, die die Sicherheit und Wirksamkeit für die LVEF-Subgruppen mittels eines interaktiven p-Wertes herausarbeitet. Der interaktive p-Wert soll die statistische Power und den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in den HF_rEF-, HF_mrEF- und HF_pEF-Patientenpopulationen nachweisen und wird nach Abschluss der Studie als „Win-Ratio“ beschrieben. Die „Win-Ratio“ wird auf alle LVEF-Untergruppen einschließlich HF_rEF angewendet.</p> <p>Der Kontrollarm wird ausschließlich mit GDMT versorgt, während die Behandlungsgruppe GDMT plus das Implantat erhält. Die Randomisierung wird für die Patienten nach LVEF \leq 40% und $>$40% stratifiziert. Basierend auf den ersten 200 randomisierten Patienten konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte der RELIEVE-HF-Patienten eine LVEF von \leq 40% haben wird (die Roll-in-Kohorte von fast 100 Patienten zeigt einen ähnlichen Prozentsatz). Die Sicherheit und Effektivität des Shunts wird, basierend auf den vorselektierten LVEF-Untergruppen (\leq 40% und $>$40%) durch Interaktionstests untersucht. Auf diese Weise soll die Hypothese, dass der interatriale Shunt in beiden LVEF-Subgruppen sicher und effektiv ist, bestätigt werden. Der Wirkmechanismus des interatrialen Shunts (IAS) ist bei HF_rEF und HF_pEF identisch, nämlich die Dekompression des linken Vorhofs und damit die Senkung des linksatrialen Druckes (LAP) [5]. Es gibt also guten Grund zu der Annahme, dass die RELIEVE-HF-Studie Daten zum Nachweis der Methode unabhängig von der LVEF und unter Einschluss sowohl der Patientenpopulation mit einer LVEF von \leq 40 % als auch von $>$40 % liefern sollte.</p> <p>Eine Zwischenanalyse der RELIEVE-HF-Studie wird von einem unverblindeten Statistiker auf Basis der ersten 200 randomisierten Patienten durchgeführt (zweihundertster Patient eingeschlossen am 1. Juni 2021). Die Auswertung der Zwischenanalyse soll im Oktober 2021 vorliegen und verifizieren, dass die Studie gut genug für ihren Endpunkt gepowert ist.</p> <p>Sollte die Studie nicht ausreichend gepowert sein, erlaubt das Studienprotokoll die Hinzunahme von bis zu 200 zusätzlichen Probanden. Hiermit ist die Studie so ausgelegt, dass eine Unterpowerung vermieden wird.</p> <p>Somit sind uns keine Gründe ersichtlich, warum die RELIEVE-HF-Studie keine abschließende Beurteilung durch den G-BA erlauben sollte.</p> <p>Aus unserer Sicht gibt es keine Notwendigkeit, eine zusätzliche Studie durch den G-BA zu initiieren.</p> <p>Der IQWiG-Bericht - Nr. 1064 [6] vom 25.2.2021, <i>Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz</i> kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Wir unterstützen die Argumentation dieses Berichts.</p>
--	--

DGK e.V.	<p>Die oben genannte, randomisiert-kontrollierte Studie [RELIEVE HF (NCT03499236)] untersucht sowohl Patient*innen mit reduzierter als auch erhaltener/leicht reduzierter Ejektionsfraktion. Es ist nicht klar, inwieweit die statistische Aussagekraft ausreicht, die Ergebnisse der Untergruppe mit reduzierter Ejektionsfraktion zu bewerten.</p> <p>Des Weiteren zeigt das dort untersuchte Device Unterschiede im Vergleich zu den beiden anderen CE zugelassenen Devices (Occlutech: atrialer Flussregulator und Corvia: interatriales Shunt Device) u. a. durch die Größe des Shunts, wodurch unterschiedliche hämodynamische Effekte zu erwarten sind. Die Ergebnisse aus der RELIEVE-HF Studie können deshalb nicht auf die möglichen klinischen Effekte der beiden anderen Devices übertragen werden.</p> <p>Diese Studie bietet demnach noch keine adäquate Basis für eine abschließende Einschätzung zum fehlenden Nutzen der Methode für andere verfügbare Devices.</p>
-----------------	--

Erkrankung/ Indikationsstellung	
Überlegungen der Geschäftsstelle aufgrund eingegangener Einschätzungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Studie für die interessierende Subgruppe LVEF <40% ausreichend gepowert 	
Eingegangene Einschätzungen	
Stellen die einzuschließenden Patientinnen und Patienten der RELIEVE-HF-Studie aus ihrer Sicht eine geeignete Population dar, um den Nutzen des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % belegen zu können?	
Abk. Org.	
DGTHG	<p>Wie bereits unter 2. erwähnt sind die Einschlusskriterien in dieser Studie sehr breit gefasst (NYHA Class II-IV). Dies impliziert Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) als auch Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion (HFpEF).</p> <p>Die Aussage der Studie wird in hohem Maße auch von der Anzahl der Patienten in den verschiedenen Subgruppen abhängen und daher ist von einer begrenzten Interpretationsmöglichkeit auszugehen.</p>

Occlutech GmbH	<p>In der Annahme, dass das Studienprotokoll von RELIEVE-HF eine Mindest- Verteilung von jeweils Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) bei einer Gesamtpatientenzahl von 500 vorsieht, ist davon auszugehen.</p> <p>Bei der von Occlutech geplanten FROST Studie ist ein definitives Minimum bei der Einschlussquote von jeweils Patienten mit HFrEF bzw. HFpEF bei einer ungefähr gleichgroßen Studienkohorte vorgesehen, um statistische Signifikanz für beide Gruppen sicherzustellen.</p>
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	<p>Die Einschlusskriterien der RELIEVE-HF-Studie zielen darauf ab, symptomatische Patienten unabhängig von ihrer LVEF zu behandeln, die bereits nach GDMT therapiert werden, einschließlich solcher mit einer LVEF von $\leq 40\%$, und stellen somit eine geeignete Population dar, um den Nutzen des interatrialen Shunts bei Herzinsuffizienz zu belegen.</p>
DGK e.V.	<p>Der Patient*innenanteil aus der RELIEVE-HF-Studie mit reduzierter Ejektionsfraktion ist entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien repräsentativ für das später zu behandelnde Patient*innenkollektiv, und ist damit geeignet, den Nutzen des Devices zu belegen. E</p>
Eingegangene Einschätzungen	
<p>Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %?</p>	
Abk. Org.	
DGTHG	<p>Derzeit noch nicht zu beantworten.</p>
Occlutech GmbH	<p>Der Atrial Flow Regulator von Occlutech ist für die Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz, sowohl mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF; mindesten EF 15%), als auch erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) CE zertifiziert [2].</p> <p>Davon abgesehen unterscheidet sich die Indikationsstellung bei der Patientengruppe mit LVEF < 40% nicht von der der Patienten mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion.</p> <p>Voraussetzung ist in beiden Fällen eine leitliniengerechte Behandlung gemäß ESC HF Leitlinien während der letzten 6 Monate. Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit LVEF < 40% sind allerdings deutlich zahlreicher als die für Patienten mit LVEF > 40%.</p>

	<p>Ein Großteil der Therapien ist medikamentenbasiert [3].</p> <p>Aber auch einige Medizintechnikprodukte sind in den Leitlinien für HFrEF Patienten empfohlen, wie z.B. die Behandlung mit implantierbaren Defibrillatoren und die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Diese stellt zwar für den Teil der Patienten z.B. mit Linksschenkelblock eine gute Behandlungsmöglichkeit dar, aber nicht für alle [3; 4].</p> <p>Ebenfalls in den Leitlinien dokumentiert ist ein gewisser Nutzen für die Patienten durch kontinuierliche Überwachung bestimmter Parameter (z.B: Herzfrequenz, Vorhofflimmern, Anzahl ventrikulärer Extrasystolen, Lungenarteriendruck) allerdings in der Version von 2016 noch mit niedrigem Evidenzlevel [3; 5].</p> <p>Des Weiteren spielt die Behandlung von Arrhythmien eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten, sowohl medikamentös oder auch mittels elektrophysiologischer Behandlung [3].</p> <p>Abschließend ist wichtig anzumerken, dass keine dieser Therapien für eine AFR Implantation kontraindiziert ist [5; 6]. Lediglich die Reihenfolge der Behandlungen sollte in manchen Fällen sinnvoll abgewogen werden, wie z.B. bei der Behandlung von Mitralklappeninsuffizienz.</p> <p>Die neue Methode stellt insofern eine sinnvolle Ergänzung und eine weitere Option für die Behandlung von Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion dar, insbesondere, wenn mit den vorher angewandten Behandlungsmethoden keine oder nur unzureichende Symptomverbesserungen erreicht werden können.</p>
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	<p>Ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie mit entweder reduzierter oder erhaltener LVEF & dokumentierter Herzinsuffizienz (HI) seit mindestens 6 Monaten und unter optimal verträglicher GDMT.</p> <p>NYHA II, III oder ambulante Klasse IV HI.</p>
DGK e.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose Herzinsuffizienz nach aktuellen Leitlinienempfehlungen • Optimale Therapie der Herzisuffizienz nach aktuellen Leitlinienempfehlungen • Anhaltende Symptomatik der Herzinsuffizienz, NYHA Klasse > II
Eingegangene Einschätzungen	
Welche Kontraindikationen sprechen aus Ihrer Sicht gegen die Anwendung der Methode?	
Abk. Org.	

DGTHG	Derzeit noch nicht zu beantworten.
Occlutech GmbH	<p>Die Kontraindikationen umfassen eine Reihe von Punkten, die für jeden Eingriff zur Behandlung struktureller Herzerkrankungen kontraindiziert sind oder allgemein häufig für Implantate gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Zustand, der nach Meinung des Arztes die Implantation oder das spätere Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen könnten • Patienten mit Sepsis (lokal oder generalisiert) oder akuter(n) Infektion(en) • Patienten mit einer Allergie gegen Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen oder Antithrombotika • Patienten mit einer Allergie gegen Nickel und/oder Titan und/oder Materialien auf Nickel-/Titanbasis (relative Kontraindikation). [2] <p>Zudem stellt Occlutech hier den Anwendern einen Patient Selection Guide zur Verfügung, der die Auswahl von geeigneten Patienten sicherstellen soll. Hier sind zusätzlich folgende Kontraindikationen vermerkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Rechtsherzinsuffizienz definiert als (per ECHO) <ul style="list-style-type: none"> a) Schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion (TAPSE < 14 mm) b) Schwere rechtsventrikuläre Dilatation (RV-Volumen LV-Volumen) c) Schwere pulmonale Hypertonie (PASP > 60 mm Hg) • Schwere Trikuspidalregurgitation • Intrakardialer Thrombus • Systolischer Blutdruck von >170 mmHg, trotz medikamentöser Therapie • Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen mit einer Herzfrequenz >110bpm trotz medikamentöser Therapie • Jegliche Gerinnungsstörung, falls nach Meinung des Operateurs klinisch relevant • Anamnese eines ASD- und/oder PFO-Verschlusses • TIA oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate • Hypertrophes interatriales Septum (IAS) > 10 mm Dicke • Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) oder infiltrative CM als Ursache der HF
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Rechtsherzinsuffizienz • schwere irreversible pulmonalarterielle Hypertonie • ein rechtsatrialer Druck, der größer ist als der linksatriale Druck

DGK e.V.	<ul style="list-style-type: none"> • Nickel- oder Titanallergie • Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der jüngeren Vorgeschichte • Echokardiografische Anzeichen für Masse, Thrombus oder Vegetation im Herzen • Anatomische Anomalien des Vorhofseptums • Inadäquater Gefäßzugang mit Verschluss oder Stenose der unteren Hohl- oder Femoralvene • Kontraindikationen gegen den Erhalt entweder einer dualen Antithrombozytentherapie oder von Warfarin-Analoga oder dokumentierte Koagulopathie • Schwere pulmonalarterielle Hypertonie oder rechtsventrikuläre Dysfunktion • Hämodynamische Instabilität • Unbehandelte, schwergradige Herzklappenfehler
-----------------	---

Medizinische Notwendigkeit	
Überlegungen der Geschäftsstelle aufgrund eingegangener Einschätzungen	
Eingegangene Einschätzungen	
Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % ein?	
Abk. Org.	
DGTHG	Derzeit noch nicht zu beantworten.
Occlutech GmbH	<p>Einige der Behandlungsmöglichkeiten, die auch in den ESC Leitlinien für Herzinsuffizienz verankert sind, wurden bereits unter Frage 4 aufgeführt.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass insbesondere bei der Medikamententherapien, die Patientencompliance eine immens wichtige Rolle für den Erfolg spielt. Diese kann variieren oder auch über die Zeit abnehmen oder durch andere Erkrankungen des Alters z.B. Demenz negativ beeinflusst werden [3; 8; 9; 10].</p>

	<p>Für einige Medizinprodukte trifft dies ebenfalls zu, weil z.B. eine Datenübertragung gestartet, oder das Implantat aufgeladen werden muss. Aus diesem Grund stellt die erwartete Patientencompliance bei der Patientenauswahl ein wichtiges Kriterium dar [11; 13]</p> <p>Außerdem kommen bestimmte Therapieansätze nicht bei allen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in Frage [12; 13]. Da die genannten Methoden zum Teil andere Funktionsgrundlagen haben, stellt keine der gängigen Methoden eine Kontraindikation für den AFR dar. Deshalb werden sich eventuell in Zukunft sogar Synergien ergeben, die dem Patienten deutlich mehr helfen können, als es ein einzelner Ansatz vermag.</p> <p>Bereits vorhandene Untersuchungen zeigen, dass die interatriale Shuntherapie bei dem Patientenkollektiv mit reduzierter Ejektionsfraktion zu deutlichen Verbesserungen geführt hat, was die Lebensqualität betrifft [1].</p> <p>Außerdem konnte zumindest die durch einen angeborenen interatrialen Shunt vermittelte Druckverminderung einzelne Co-Morbiditäten bei Patienten reduzieren, wie z.B. eine Verbesserung der Nierentätigkeit, reduziertem Beginn von Vorhofflimmern oder auch Reduktion des Onsets von Herzinsuffizienz insgesamt [14].</p> <p>In Summe ist davon auszugehen, dass die Therapie mittels interatrialem Shunt in der Patientengruppe mit einer reduzierten EF eine hohe Relevanz haben wird.</p>
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	<p>Trotz der derzeit verfügbaren, leitliniengerechten medikamentösen Therapie sowie der Implantat-Therapien für HFrEF leiden viele HFrEF-Patienten immer noch unter den Symptomen der Herzinsuffizienz. Das IAS könnte bei dieser Gruppe von HFrEF-Patienten, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nicht ansprechen, potenziell klinische Vorteile bieten, wie z. B. Verbesserungen der Symptome, der Lebensqualität, der sozialen Funktion und der körperlichen Aktivität (die alle durch den KCCQ und andere Bewertungen in der RELIEVE-HF-Studie erfasst werden).</p>
DGK e.V.	<p>Im Vergleich zu der Anwendung bei Herzinsuffizienz mit erhaltener/leicht reduzierter Ejektionsfraktion, ist die Relevanz des perkutan implantierten interatrialen Shunts bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 % niedriger. Dies liegt an der Verfügbarkeit von vielen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen, die die Prognose, Symptomatik und körperliche Belastbarkeit der Patient*innen verbessern können [2]. Dabei sind auch Therapien, die den linksventrikulären Füllungsdruck, den Ansatzpunkt für den perkutan implantierten interatrialen Shunt, senken können [3]. Insofern bleibt nur eine in ihrer Größe bisher nicht zu beziffernde Untergruppe der Patient*innen mit Ejektionsfraktion <40%, die aufgrund persistierender Symptome trotz optimaler Leitlinien gerechter Behandlung für einen perkutan implantierten interatrialen Shunt in Frage kommen.</p>

DGK e.V.	Da bei Herzinsuffizienz mit Ejektionsfraktion <40% ,wie oben beschrieben, zahlreiche Therapieoptionen mit dem Potential der Prognoseverbesserung bestehen, ist bei der Indikationsstellung für den interatrialen Shunt eine interdisziplinäre Besprechung Voraussetzung, entsprechend dem Herzteam (Heart Team) Ansatz, um die optimale Vorbehandlung der Patient*innen sicher zu stellen. Das Herzteam sollte mindestens aus einer*m Spezialist*in für Herzinsuffizienz, einer*m interventionellen Kardiolog*in mit Erfahrung in transseptaler Punktion, und einer*m Kardiolog*in mit Erfahrung in Ultraschallbildgebung des Herzens inklusive transösophagealer Echokardiographie bestehen. keine
-----------------	---

Voraussetzungen für die Anwendung der Methode	
Überlegungen der Geschäftsstelle aufgrund eingegangener Einschätzungen	
Eingegangene Einschätzungen	
Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der Anwendung des Interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF < 40 %, beispielsweise mit Blick auf die technischen Eigenschaften, die Qualifikation der Anwender und den Behandlungsablauf?	
Abk. Org.	
DGTHG	<p>Die Shuntimplantation erfolgte bisher in Zentren mit besonderer Expertise in Diagnostik und Therapie herzinsuffizienter Patienten.</p> <p>Auch in der RELIEVE-HF-Studie sind ausschließlich Herzinsuffizienz-Expertenzentren mit besonderer interventioneller Erfahrung (perkutane Mitralklappenrekonstruktion, Implantation von LAA-Okkludern, VHF-Ablation) an der Studie beteiligt. Zusätzlich wird ein Proctoring während der ersten Implantationen seitens des Sponsors durchgeführt.</p> <p>Auf Basis der bisherigen Informationen und Erkenntnisse hält es die DGTHG daher für zwingend notwendig, dass Patienten ausschließlich in überregionalen HFU-Zentren (Ertl et al., Kardiologe 2016) behandelt werden, damit eine interdisziplinäre Indikationsstellung und weitere Behandlung im Herz-Team mit spezieller Expertise bei Herzinsuffizienz erfolgt.</p>
Occlutech GmbH	Der AFR darf ausschließlich von Ärzten implantiert werden, die in seiner Anwendung geschult sind und die Erfahrung mit interventionellen Transkathetertechniken haben, einschließlich der Durchführung von transseptalen Punktionen und/oder

	<p>Ballon-Atriumseptostomie (BAS). Dies trifft im Allgemeinen auf alle interventionellen Kardiologen zu, die im Bereich strukturelle Herzerkrankungen, sowie der Elektrophysiologie tätig sind.</p> <p>Occlutech setzt voraus, dass bei mindestens 10 Implantationen ein Mitarbeiter der Firma vor Ort anwesend sein muss. Sollte der Anwender dies wünschen, kann zusätzlich ein Proctor gestellt werden. Nach entsprechend häufiger erfolgreicher Implantation eines AFR stellt die Firma dem Anwender ein Zertifikat aus.</p> <p>Die Durchführung wird unter TEE Kontrolle empfohlen bei zusätzlicher Röntgenkontrolle. Ob der Patient dabei lediglich sediert wird oder in Vollnarkose versetzt, obliegt der Entscheidung des Krankenhauses nach dessen gängiger Praxis.</p> <p>Der Implantation geht eine Herzkatheteruntersuchung voraus, um zu klären, ob die Voraussetzung für einen potenziellen Nutzen des Patienten gegeben ist. Hier ist der Lungenkapillarenverschlussdruck entscheidend und im Falle des Atrial Flow Regulators auch größenbestimmend [1].</p> <p>Im Anschluss wird nach einer erfolgten transseptalen Punktion in der Fossa Ovalis eine Ballondilatation des atrialen Septums durchgeführt. Alle nachfolgenden Schritte entsprechen denen eines PFO bzw. ASD Verschlusses und sind den vorgesehenen Anwendern bekannt und geläufig.</p> <p>Da der Eingriff sich nicht wesentlich von anderen gängigen minimalinvasiven Verfahren aus dem Herzkatheterlabor unterscheidet (LAA, CRT, PFO, ASD) stellt der Eingriff für einen erfahrenen interventionellen Kardiologen keinerlei Schwierigkeit dar.</p>
<p>Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz</p>	<p>Der V-Wave Ventura Shunt ist ein perkutan implantierbarer interatrialer Shunt zur Dekompression des linken Vorhofs für Patienten mit Herzinsuffizienz, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Patienten mit einer LVEF <40% (HFrEF). Das Implantationsverfahren unterscheidet sich nicht, ob der Shunt bei Patienten mit HFpEF oder HFrEF implantiert wird.</p> <p>In beiden Fällen wird zunächst ein sogenannter Rechtsherzkatheter durchgeführt, um die finale Eignung des Patienten zu dokumentieren (linker Vorhofdruck größer als rechter Vorhofdruck).</p> <p>In beiden Fällen erfolgt eine transseptale Punktion ähnlich wie bei Eingriffen von linksatrialen Okkludern oder Vorhofflimmerablationen.</p> <p>Über ein 14F-Einführsystem erfolgt in beiden Fällen die kathetergesteuerte Implantation des Shuntes in der Fossa Ovalis</p> <p>Die Implantation erfolgt durch einen erfahrenen interventionellen Kardiologen unter Röntgensicht ohne Abgabe von Kontrastmittel. Ein Echokardiologe führt den interventionellen Kardiologen zusätzlich mit Bildgebung.</p>

	<p>Typischerweise ist der oben beschriebene Implantationsprozess Standard für interventionelle Kardiologen und Elektrophysiologen, von denen viele auch Experten für weitaus komplexere perkutane, strukturelle kardiale Interventionen sind, wie z. B. Klappenersatz und -reparaturen, sowie Verschluss des linken Vorhofohres bzw. Vorhofflimmerablation.</p> <p>Der zeitliche Aufwand für Implantation bei HFrEF und HFpEF ist identisch, auch gibt es bei der Nachsorge keinerlei Unterschiede.</p>
DGK e.V.	Bei der Interpretation von aktuell durchgeführten klinischen Studien muss grundsätzlich die Covid-19 Pandemie berücksichtigt werden, die die Endpunkte direkt und indirekt beeinflussen kann [4].

Sonstige Aspekte	
Überlegungen der Geschäftsstelle aufgrund eingegangener Einschätzungen	
Aktuelle Zeitplanung berücksichtigen.	
Eingegangene Einschätzungen	
Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	
Abk. Org.	
DGTHG	Die weitere klinische Anwendung des interatrialen Shunts – sofern eine Wirksamkeit nachgewiesen werden kann - sollte durch eine langfristige Register - Studie begleitet werden und überregionalen HFU – Zentren vorbehalten bleiben.
Occlutech GmbH	k.A.
Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz	<p>Am 3.6.2021 wurden die voraussichtlichen Zeitabläufe zum Abschluss der RELIEVE-HF-Studie auf der Webseite clinicaltrials.gov (NCT03499236) [1] aktualisiert und geben nun als voraussichtliches primäres Abschlussdatum den 31.12.2022 an, was bedeutet, dass die Rekrutierung voraussichtlich bis zum 31.12.2021 abgeschlossen sein wird (der IQWiG-Bericht enthält noch die nicht-aktualisierten Zeitabläufe).</p> <p>Die angeforderten Sicherheitsdaten werden in einer separaten E-Mail durch den Hersteller (V-Wave Ltd., Andreas Ramöller) zur Verfügung gestellt.</p>

Literaturliste Occlutech GmbH

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, Pfister R, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker SD, Sievert H, Mahfoud F
	TI:	AFR-PRELIEVE Investigators. One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study
	SO:	Eur J Heart Fail. doi: 10.1002/ejhf.2119. Epub ahead of print. PMID: 33555114, 2021 Feb 8
2	AU:	Occlutech GmbH
	TI:	Instructions for use Occlutech Atrial Flow Regulator
	SO:	Version: P17F03.136.03
3	AU:	Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héctor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parissis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Ruilope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer; ESC Scientific Document Group,
	TI:	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	<i>European Heart Journal</i> , Volume 37, Issue 27, , Pages 2129–2200, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128 , 14 July 2016
4	AU:	Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, Sidhu BS, Teall T, Webb J, Carr-White G, Rinaldi CA.
	TI:	Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions
	SO:	Heart Fail Rev.;24(1):41-54. doi: 10.1007/s10741-018-9734-8. PMID: 30143910; PMCID: PMC6313376, 2019 Jan
5	AU:	Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Søgaard P
	TI:	IN-TIME study group*. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial
	SO:	Lancet. 2014 Aug 16;384(9943):583-590. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61176-4. PMID: 25131977
6	AU:	Biller C, Filipovic K, Lüker J, Steven D.
	TI:	Transseptal puncture for ablation of atrial fibrillation in a patient with an implanted atrial flow regulator: a case report
	SO:	Eur Heart J Case Rep. 2020 Aug 25;4(5):1-4. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa242. PMID: 33204955; PMCID: PMC7649456.
7	AU:	Wilkowski M, Lewicki Ł, Olszewski R, Priebe A, Jaguszewski MJ, Szolkiewicz M.
	TI:	First-in-human radiofrequency ablation of ventricular tachycardia performed through an Atrial Flow Regulator device

	SO:	Cardiol J. 2021;28(1):161-162. doi: 10.5603/CJ.a2020.0172. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33346370; PMCID: PMC8105063.
8	AU:	Jankowska-Polańska B, Świętoniowska-Lonc N, Sławuta A, Krówczyńska D, Dudek K, Mazur G.
	TI:	Patient-Reported Compliance in older age patients with chronic heart failure.
	SO:	<i>PLoS One.</i> ;15(4):e0231076. Published 2020 Apr 16. doi:10.1371/journal.pone.0231076, 2020
9	AU:	Sevilla-Cazes J, Ahmad FS, Bowles KH, Jaskowiak A, Gallagher T, Goldberg LR, Kangovi S, Alexander M, Riegel B, Barg FK, Kimmel SE.
	TI:	Heart Failure Home Management Challenges and Reasons for Readmission: a Qualitative Study to Understand the Patient's Perspective
	SO:	<i>J Gen Intern Med.</i> ;33(10):1700-1707. doi: 10.1007/s11606-018-4542-3. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992429; PMCID: PMC6153210, 2018 Oct
10	AU:	Mlynarska A, Golba KS, Mlynarski R
	TI:	Capability for self-care of patients with heart failure
	SO:	<i>Clin Interv Aging.</i> 8;13:1919-1927. doi: 10.2147/CIA.S178393. PMID: 30349210; PMCID: PMC6183697, 2018 Oct.
11	AU:	Abbott Cardiovascular
	TI:	Cardiomems HF System: Patient selection and assessment
	SO:	https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/pulmonary-pressure-monitors/cardiomems/patient-selection-and-assessment.html
12	AU:	Abi-Samra F, Gutterman D.
	TI:	Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure
	SO:	<i>Heart Fail Rev.</i> 2016 Nov;21(6):645-660. doi: 10.1007/s10741-016-9571-6. PMID: 27394714; PMCID: PMC5082590
13	AU:	Impulse Dynamics
	TI:	Medizinische Fachkräfte: Indikation gemäß CE Zeichen und Patientenselektion
	SO:	https://impulse-dynamics.de/providers/

Literaturliste **Universitätsmedizin Mainz**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	V-Wave Ltd
	TI:	Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF)
	SO:	NCT03499236; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236
2	AU:	Christina Paitazoglou, MD; Ramazan Özdemir, MD, FESC; Roman Pfister ³ , MD, FESC; Martin W. Bergmann, MD; Teoman Kilic ² , MD, FESC; Alexander Lauten, MD, FESC; Alexander Schmeisser, MD, FESC; Stefan Anker, MD, FESC; Horst Sievert, MD, FESC; Felix Mahfoud, MD, FESC; on behalf of the AFR-PRELIEVE Investigators
	TI:	The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction
	SO:	EuroIntervention 2019;15:403-410 published online May 2019; DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00342
3	AU:	Christina Paitazoglou, Martin W. Bergmann, Ramazan Özdemir, Roman Pfister, Jozef Bartunek, Teoman Kilic, Alexander Lauten, Alexander Schmeisser, Mehdi Zoghi, Stefan D. Anker, Horst Sievert, and Felix Mahfoud, on behalf of the AFR-PRELIEVE Investigators
	TI:	One-year results of the First-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study
	SO:	European Journal of Heart Failure (2021), doi:10.1002/ejhf.2119
4	AU:	Occlutech International AB
	TI:	The AFteR Registry - Follow-up Study to Monitor the Efficacy and Safety of the Occlutech AFR in Heart Failure Patients
	SO:	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04405583; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405583?term=AFR+Occlutech&draw=2&rank=1
5	AU:	Daniel Burkhoff, Israel Mirsky, and Hiroyuki Suga
	TI:	Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers
	SO:	Am J Physiol Heart Circ Physiol 289: H501–H512, 2005; doi:10.1152/ajpheart.00138.2005.
6	AU:	IQWiG-Bericht Nr. 1064
	TI:	Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz
	SO:	https://www.iqwig.de/download/h20-06_perkutan-implantierter-interatrialer-shunt-zur-behandlung-der-herzinsuffizienz_bewertung-137h-sgb-v_v1-0.pdf?rev=202880

Literaturliste DGK e.V.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, Pfister R, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker SD, Sievert H, Mahfoud F; AFR-PRELIEVE Investigators
	TI:	One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study
	SO:	Eur J Heart Fail. 2021 Feb 8. doi: 10.1002/ejhf.2119. Online ahead of print
2	AU:	Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, Fonarow GC, Greene SJ, Psofka MA, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Vaduganathan M, Wittes J, Fiuzat M, O'Connor CM, Butler J.
	TI:	Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory
	SO:	JACC Heart Fail 2021 Jan;9(1):1-12.
3	AU:	Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK, Möller S, Ali M, Gustafsson F, Køber L, Borlaug BA, Schou M, Møller JE.
	TI:	Effect of Empagliflozin on Hemodynamics in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction
	SO:	J Am Coll Cardiol 2020;76:2740–51
4	AU:	Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, Bozkurt B, Braunwald E, Chopra VK, Cleland JG, Ezekowitz J, Filippatos G, Friede T, Hernandez AF, Lam CSP, Lindenfeld J, McMurray JJV, Mehra M, Metra M, Packer M, Pieske B, Pocock SJ, Ponikowski P, Rosano GMC, Teerlink JR, Tsutsui H, Van Veldhuisen DJ, Verma S, Voors AA, Wittes J, Zannad F, Zhang J, Seferovic P, Coats AJS.
	TI:	Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	Eur Heart J. 2020 Jun 7;41(22):2109-2117.

Weitere Anlagen

Literaturquellen DGTHG

1. Ertl et al. (2016). Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz- Einheiten („Heart Failure Units“, HFUs) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz Gemeinsame Empfehlungen der DGK und der DGTHG zur Behandlung der Herzinsuffizienz.
2. Griffin et al. (2020). Impact of Interatrial Shunts on Invasive Hemodynamics and Exercise Tolerance in Patients With Heart Failure.
3. Galie` und Kim (2006). Pulmonary Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren
Im Mediapark 8
D-50670 Köln

nur per E-Mail an nmv@iqwig.de und
Auftraege@iqwig.de

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Methodenbewertung

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Angela Schuhrke
Antje Jugel
Abteilung Methodenbewertung
und veranlasste Leistungen

Telefon:
030 275838461

Telefax:
030 275838405

E-Mail:
Erprobung137e@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
BVh-20-006

Datum:
7. Mai 2021

Auftrag zur systematischen Überprüfung eines Bewertungsergebnisses gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V:

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

(BVh-20-006)

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrter Herr Professor Sauerland,

mit Beschluss vom 6. Mai 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für den Perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V) und zugleich gemäß § 137h Absatz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der vorgenannten Methode eingeleitet.

Mit Beschluss vom 21. Juli 2016 hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen regelhaft beauftragt, die im Rahmen von Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V von Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern an den G-BA übermittelten Informationen zu neuen Methoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklassen zu bewerten.

In diesem Regelauftrag ist auch vorgesehen, dass die Geschäftsstelle des G-BA das IQWiG ergänzend mit einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu der jeweiligen Methode beauftragen kann, sofern der G-BA (nach Potenzialfeststellung) ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung einleitet. Infolge der gesetzlichen Neuregelungen des § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V (Wegfall der Potenzialfeststellung) sind Anpassungen im Beschluss vom 21. Juli 2016 erforderlich. Der UA MB hatte sich in seiner Sitzung am 11. März 2021 darauf verständigt, dass die Geschäftsstelle des G-BA bis zur Änderung des Beschlusses zur Regelbeauftragung durch das Plenum das IQWiG mit der systematischen Überprüfung der Evidenz beauftragen kann, sofern der G-BA - wie im vorliegenden Fall - einen Beschluss nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 VerfO fasst.



Daher beauftragen wir Sie hiermit mit der systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode. Gemäß dem vorgenannten Regelauftrag ist der entsprechende Bericht zur systematischen Bewertung der Methode dem G-BA spätestens 8 Wochen nach der Beauftragung zuzuleiten; wir bitten Sie daher um Übersendung des Berichts bis zum 2. Juli 2021.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

i.A. Dr. Angela Schuhrke
Referentin



IQWiG-Berichte – Nr. 1136

**Perkutan implantierter
interatrialer Shunt zur
Behandlung der
Herzinsuffizienz**

Addendum zum Auftrag H20-06

Addendum

Auftrag: H21-05
Version: 1.0
Stand: 14.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz – Addendum zum Auftrag H20-06

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.05.2021

Interne Auftragsnummer

H21-05

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Britta Runkel
- Daniel Fleer
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz

Schlagwörter: Herzinsuffizienz, Herzkatheterisierung, Prothesen und Implantate, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Heart Failure, Cardiac Catheterization, Protheses and Implants, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Datenbanken	4
3.2.2 Studienregister	4
3.2.3 Systematische Übersichten.....	4
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	4
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	4
4 Ergebnisse	5
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	5
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	5
4.1.2 Studienregister.....	6
4.1.3 Systematische Übersichten.....	6
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	6
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	6
4.4 Zusammenfassung	6
5 Fazit	7
6 Literatur	8
Anhang A – Studienlisten	9
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	9
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	9
Anhang B – Suchstrategien	11
B.1 – Bibliografische Datenbanken	11
B.2 – Studienregister	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	3

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 07.05.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags 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 zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-06 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die die Methode des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. In Erwartung des Auftrags fand die letzte Suche am 17.03.2021 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert, die sich auf die Fragestellung (perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz) bezogen.

Zu der aktuell laufenden Studie RELIEVE-HF (NCT03499236) gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H20-06 verwiesen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz weder Nutzen noch Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (Beschluss vom 06.05.2021 [1]). Darüber hinaus hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.05.2021 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H20-06 (Bewertung gemäß § 137h des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zu Nutzen, Schädlichkeit und Unwirksamkeit der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

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

zu überprüfen.

Im Rahmen der §-137h-Bewertung konnten zur Bewertung des Nutzens keine Studien herangezogen werden. Die vorgelegten Fallserien AFR-PRELIEVE (Paitazoglou 2019), Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 [2-4] wurden aufgrund ihrer Evidenzstufe für die Bewertung gemäß § 137h zur ergänzenden Sichtung auf Schädlichkeit herangezogen.

Neben den abgeschlossenen Studien wurden im Übermittlungsformular 16 laufende Studien genannt, wobei es sich bei 3 Studien um RCTs handelt. Von Letzteren scheint die laufende Studie RELIEVE-HF (NCT03499236 [5]) geeignet, in absehbarer Zeit die notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Schadens eines implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz bei eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF) liefern zu können (vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitt 2.3 und Kapitel 4 in der §-137h-Bewertung H20-06).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H20-06 herangezogenen Unterlagen weitere, relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung für die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennbar sind. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass für die gegenständliche Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit noch die Unwirksamkeit erkennbar sind, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen, ihre Schädlichkeit oder ihre Unwirksamkeit bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode zu liefern.

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, aber auch der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit einer medizinischen Intervention. Für die vorliegende Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Daher sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob RCTs identifiziert werden, die die in der §-137h-Bewertung H20-06 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

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 ▪ unerwünschte Ereignisse
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung herangezogen
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [6] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [7] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden [8] des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 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 B.1. In Erwartung des Auftrags fand die letzte Suche am 17.03.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang A.2.

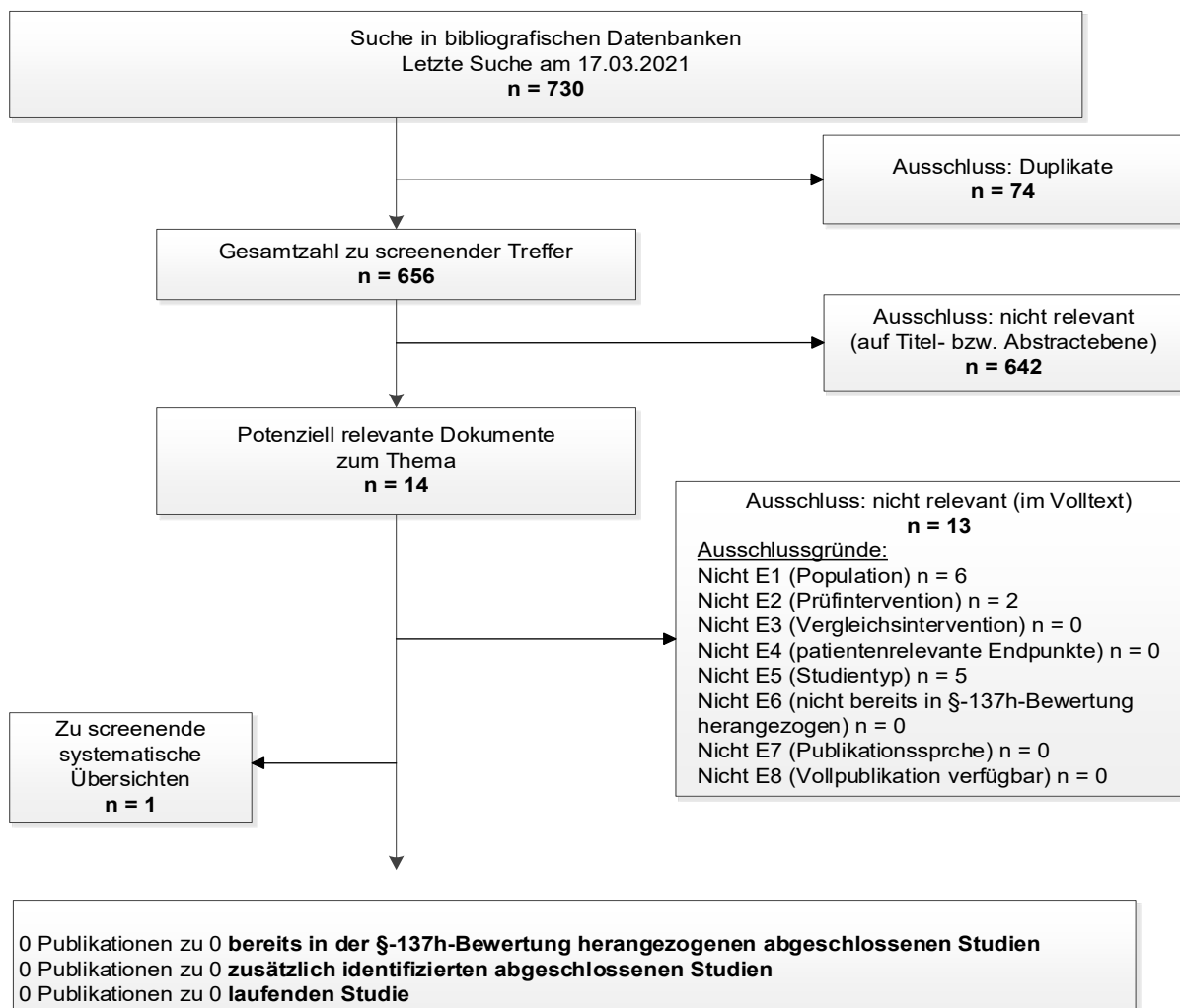


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang B.2. In Erwartung des Auftrags fand die letzte Suche in Studienregistern am 17.03.2021 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 systematische Übersicht identifiziert – die entsprechende Referenz findet sich in Anhang A.1. Die Referenzliste dieser systematischen Übersicht wurde gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des vorliegenden Addendums wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden ebenfalls nicht identifiziert.

4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert, die sich auf die Fragestellung (perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz) bezogen.

Zu der aktuell laufenden Studie RELIEVE-HF (NCT03499236) gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H20-06 verwiesen.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung sind für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz weiterhin weder Nutzen noch Unwirksamkeit oder Schädlichkeit erkennbar. Über die bereits in der §-137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit zu liefern.

6 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: 10.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4809/2021-05-06_137h_BVh-20-006_Interatrialer-Shunt.pdf.
2. Paitazoglou C, Ozdemir R, Pfister R et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention* 2019; 15(5): 403-410. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00342>.
3. Guimarães L, Bergeron S, Bernier M et al. Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention* 2020; 15(16): 1426-1428. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00291>.
4. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(22): 2300-2310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.001>.
5. V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.
6. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 18.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
9. 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.
10. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

Anhang A – Studienlisten**A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Lu D, Zhu J, Liao B. Efficacy and Safety of Inter-Atrial Shunt Devices for Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction: Early Experiences. *Heart Lung Circ* 2018; 27(3): 359-364. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.02.027>.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**Nicht E1 – Studienpopulation**

1. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure: Rationale and Design of the Randomized Trial to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Heart Failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ Heart Fail* 2016; 9(7). <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003025>.

2. Feldman T, Mauri L, Kahwash R et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137(4): 364-375. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094>.

3. Gupta A, Bailey SR. Update on Devices for Diastolic Dysfunction: Options for a No Option Condition? *Curr Cardiol Rep* 2018; 20(10): 85. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-018-1027-2>.

4. Hasenfuss G, Jacobshagen C. [InterAtrial Shunt Device in diastolic heart failure]. *Internist* 2018; 59(10): 1054-1062. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-018-0484-4>.

5. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019; 6(1): 62-69. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12350>.

6. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ et al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3(10): 968-977. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2936>.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Luani B, Groscheck T, Genz C et al. Left atrial enlargement and clinical considerations in patients with or without a residual interatrial shunt after closure of the left atrial appendage with the WATCHMAN™-device. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 294. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0728-6>.

2. Mahmoud KD, Lennon RJ, Holmes DR. Event Rates in Randomized Clinical Trials Evaluating Cardiovascular Interventions and Devices. *Am J Cardiol* 2015; 116(3): 355-363. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.045>.

Nicht E5 – Studientyp

1. De Rosa R, Schranz D. Creation of a restrictive atrial left-to-right shunt: a novel treatment for heart failure. *Heart Fail Rev* 2018; 23(6): 841-847. <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-018-9741-9>.
2. McGinty PM, Smith TW, Rogers JH. Transseptal left heart catheterization and the incidence of persistent iatrogenic atrial septal defects. *J Interv Cardiol* 2011; 24(3): 254-263. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2011.00630.x>.
3. Rodes-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(22): 2300-2310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.001>.
4. Tschöpe C, Birner C, Böhm M et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies; Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the "Heart Failure Working Group" of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol* 2018; 107(1): 1-19. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1170-6>.
5. Yum BKW, Frishman WH. Interatrial Shunting, a Novel Device-Based Therapy for Patients With Heart Failure. *Cardiol Rev* 2018; 26(5): 267-273. <https://dx.doi.org/10.1097/CRD.000000000000199>.

Anhang B – Suchstrategien**B.1 – Bibliografische Datenbanken****1. MEDLINE*****Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 1, 2021
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 16, 2021

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [9] –Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [10] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	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) 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	randomized controlled trial.pt.
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	meta analysis*.mp,pt.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	or/17,21

#	Searches
23	10 and 22
24	23 not (comment or editorial).pt.
25	24 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 16, 2021 In-Process & Other Non-Indexed Citations March 16, 2021

#	Searches
1	heart failure*.ti,ab.
2	((interatrial or inter-atrial) and shunt*).ti,ab.
3	((transcatheter adj3 (treatment* or insertion*)) and implant*).ti,ab.
4	(iasd* or v-wave* or atrial flow regulator*).ti,ab.
5	or/2-4
6	1 and 5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
10	or/7-9
11	6 and 10
12	11 and (english or german).lg.

2. Embase**Suchoberfläche: Ovid**

- Embase 1974 to 2021 March 16

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [9] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Wong [9] – 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) 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	3 and 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 and (english or german).lg.
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 3 of 12, March 2021
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue Issue 3 of 12, March 2021

ID	Search
#1	[mh ^"Heart failure"]
#2	("heart 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) 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 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

Line	Search
1	"Heart Failure"[mh]
2	heart AND failure*
3	#2 OR #1
4	"Prosthesis Implantation"[mh]
5	"Prostheses and Implants"[mh]
6	(interatrial or inter-atrial) AND shunt*
7	transcatheter AND (treatment* OR insertion*) AND implant*
8	iasd* or v-wave* or atrial flow regulator*
9	#8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
10	#9 AND #3

B.2 – Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

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