

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Interatrialer Shunt zur Therapie der Herzinsuffizienz // Interatrial shunting for treating heart failure

Gollmer J, Bugger H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(3-4), 98-102

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Interatrialer Shunt zur Therapie der Herzinsuffizienz

J. Gollmer, H. Bugger

Kurzfassung: Die Herzinsuffizienz mit erhaltener oder moderat reduzierter Ejektionsfraktion (HFpEF/HFmrEF) gehört zu den häufigeren kardiovaskulären Erkrankungen, deren Prävalenz stetig zunimmt. Betroffene leiden unter einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit, Belastungsdyspnoe und Hospitalisierungen aufgrund einer kardialen Dekompensation, die Prognose scheint kaum besser als bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF). Pathophysiologisch sind erhöhte Füllungsdrücke des linken Herzens in Ruhe und insbesondere unter Belastung ursächlich an der Symptomatik beteiligt. Neben einer differenzierten Diuretikatherapie stehen weiterhin keine anderen Medikamente zur Verfügung, die nachhaltig eine Reduktion der Symptomatik oder gar eine Verbesserung der Prognose bewirken. Die interventionelle Anlage eines interatrialen Vorhofshunts zur Reduktion des linksatrialen Drucks stellt eine neue und vielversprechende Therapieoption für Patienten mit HFpEF/HFmrEF dar, die aktuell in klinischen Studien untersucht wird. Bisherige Ergebnisse zeigen, dass die Etablierung eines interatrialen

Shunts sicher vorgenommen werden kann, dass es hämodynamisch zu einer Reduktion der Füllungsdrücke kommt, und dass die Patienten zumindest symptomatisch und evtl. sogar prognostisch von dem Verfahren profitieren könnten. In dieser Übersichtsarbeit werden die verfügbaren Verfahren sowie deren Sicherheit und Effektivität entsprechend den aktuell verfügbaren Studiendaten erläutert.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion, HFpEF, Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Pumpfunktion, HFmrEF, Interatriales Shuntdevice, IASD, therapeutischer Vorhofshunt

Abstract: Interatrial shunting for treating heart failure. Heart failure with preserved or mid-range ejection fraction is a frequent cardiovascular disorder with continuously increasing prevalence. Patients suffer from reduced exercise capacity, exertional dyspnea, and heart failure hospitalisation, and the prognosis may be as poor as for patients with heart failure

with reduced ejection fraction (HFrEF). Elevated left ventricular filling pressures at rest and especially during exercise causally contribute to heart failure symptoms. Besides a symptomatic therapy using diuretics, no other drugs have demonstrated a consistent reduction of symptoms or even a prognostic benefit in clinical trials. Interventional creation of an atrial left-to-right shunt to lower left atrial filling pressures represents a novel and promising therapeutic approach for patients with HFpEF/HFmrEF that is currently under investigation in clinical trials. Available data show that device implantation is safe, lowers left atrial filling pressure, and that this therapy may reduce symptoms and may potentially even improve overall prognosis. In this review, we discuss the available devices and their safety and efficacy based on the currently available clinical trial data. *J Kardiologie* 2021; 28 (3-4): 98-102.

Key words: heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, heart failure with mid-range ejection fraction, interatrial shunt device, IASD

■ Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, das basierend auf kardialen Funktionsstörungen und/oder kardialen Strukturdefekten zu einer verringerten kardialen Auswurfleistung oder zu erhöhten intrakardialen Drücken führt und durch typische Symptome wie beispielsweise eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit, Belastungsdyspnoe und Beinödeme charakterisiert ist [1]. Die Herzinsuffizienz erstreckt sich über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion (EF). Symptomatik und Prognose der klassischen HFrEF können durch eine stufenweise medikamentöse Therapie und Aggregattherapie günstig beeinflusst werden und stellen eine Erfolgsgeschichte der medizinischen Forschung dar.

Ein großer Teil der Herzinsuffizienzpatienten leidet allerdings an einer HFpEF oder HFmrEF, die gemäß der Leitliniendefinitionen somit eine EF $\geq 50\%$ bzw. $\geq 40\%$ aufweisen [1]. Während die Prognose dieses Kollektivs kaum besser als bei der HFrEF ist, gibt es bislang keine Therapie, die neben Diuretika die Symptomatik und insbesondere die Prognose relevant verbessert. Da steigendes Alter *per se*, aber auch zahlreiche (alters-assoziierte) Komorbiditäten wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus oder chronische Niereninsuffizienz eine wesentliche Rolle in der Entwicklung und Progression der Erkrankung spielen, wird der Anteil an HFpEF und HFmrEF am gesamten Herzinsuffizienz-Kollektiv

tiv, aber auch die absolute Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankungen in den kommenden Jahren deutlich zunehmen. Die Entwicklung therapeutischer Optionen für Patienten mit HFpEF und HFmrEF hat daher in den vergangenen Jahren enorm an Bedeutung gewonnen.

■ Aktuelle therapeutische Situation

Die medikamentösen Therapieempfehlungen der Leitlinien für Patienten mit HFpEF oder HFmrEF beschränken sich aktuell auf eine differenzierte Diuretikatherapie, die bei Herzinsuffizienzpatienten über das gesamte Spektrum der EF die Symptomatik bessert. Medikamente, die bei HFrEF zu einer Mortalitätssenkung geführt haben, scheinen bei einer EF $\geq 40\%$ diesen prognostisch günstigen Effekt nicht zu zeigen. Im TOPCAT-Trial war bei Patienten mit einer EF $\geq 45\%$ der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, verhindertem kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz nicht reduziert, obwohl sich eine Reduktion im Einzelendpunkt der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz zeigte [2]. Die Interpretation der Ergebnisse wurde allerdings aufgrund möglicher Unterschiede in der Therapieadhärenz zwischen unterschiedlichen Teilnehmerstaaten erschwert [3, 4].

Ebenfalls konnte eine Therapie mit Valsartan/Sacubitril im PARAGON-HF-Trial den kombinierten Endpunkt aus Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Tod bei Patienten mit einer EF $\geq 45\%$ gegenüber einer Monotherapie mit Valsartan nicht signifikant senken. Allerdings ergab eine Untersuchung von vordefinierten Subgruppen, dass Frauen oder Patienten mit einer EF $\leq 57\%$ eine signifikante Senkung dieses Endpunktes aufwiesen, sodass eine Behandlung von ausgewählten Patienten sinnvoll sein könnte [5].

Eingelangt am 10.11.2020, angenommen am 11.11.2020

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Heiko Bugger, FESC, Klinische Abteilung für Kardiologie, LKH Universitätsklinikum Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: heiko.bugger@medunigraz.at

Studien mit ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten, und Betablockern blieben insgesamt weitgehend inkonklusiv. Einen Stellenwert in der HFpEF-Therapie haben allerdings Lebensstil-Interventionen erreicht, für die zumindest eine Reduktion der Symptomatik gezeigt werden konnte, sowie die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten, die an der Pathogenese der HFpEF und HFmrEF beteiligt sein dürften [6].

■ Konzept atrialer Links-Rechts-Shunt

Patienten mit HFpEF weisen im Vergleich zu Herzgesunden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung erhöhte linksatriale (LAP) und linksventrikuläre Füllungsdrücke (LVEDP) auf, was unabhängig von der Ätiologie des HFpEF-Syndroms einen gemeinsamen pathophysiologischen Faktor bei allen HFpEF-Patienten darzustellen scheint. Unter Belastung steigt der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) in der Rechtsherzkatheteruntersuchung schneller und massiver an als bei Herzgesunden, und zwar sowohl bei Volumenbelastung als auch bei körperlicher Anstrengung [7, 8]. Der erhöhte PCWP in Ruhe und insbesondere unter Belastung führt zu Dyspnoe und bedeutet eine Einschränkung der Prognose [9, 10]. Zudem korrelieren der PCWP und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) unter Belastung invers miteinander, ein erhöhter PCWP geht also mit einer schlechteren Belastungskapazität einher [11, 12]. Daten aus Subgruppenanalysen des ESCAPE-Trial deuten zudem darauf hin, dass mit steigendem pulmonal-arteriellem Druck das Risiko für Dekompensationen steigt [13].

Die therapeutische Senkung des LAP verspricht daher unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ein erfolgsversprechendes, obwohl kein komplett neues Konzept zu sein. Die Idee eines therapeutischen Shunts auf Vorhofebene gründet sich nämlich auf Beobachtungen an Patienten mit Mitralklappenstenose und begleitendem atrialem Septumdefekt (ASD), dem sog. Lutembacher-Syndrom. Bereits Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurde beschrieben, dass diese Patienten seltener an Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie und pulmonaler Kongestion leiden als Patienten mit Mitralklappenstenose ohne ASD. Schon damals wurde die Funktion des ASD als Überlaufventil für den LA diskutiert [14].

Die Annahme, dass eine therapeutische Senkung des LAP die Symptomatik und ggf. auch Prognose von HFpEF-Patienten verbessern könnte, wird durch Daten aus dem CHAMPION-Trial bestärkt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Steuerung der diuretischen Therapie, basierend auf kontinuierlich gemessenem pulmonalarteriellem Druck mittels eines implantierten PA-Drucksensors, zu einer signifikanten Reduktion von Symptomatik und Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz führte [15, 16]. Zwischenzeitlich sind verschiedene Devices entwickelt worden, deren Implantation einen dauerhaften interatrialen Links-Rechts-Shunt vermitteln, insbesondere unter körperlicher Belastung und deren therapeutisches Potenzial aktuell bei HFpEF- und HFmrEF-Patienten, teilweise sogar bei HFrEF-Patienten, in klinischen Phase-3-Studien untersucht wird.

■ InterAtrial Shunt Device (IASD®)

Das erste Device mit einer publizierten Machbarkeitsstudie war 2014 das IASD® Device der Firma Corvia Medical [17]. Zur Be-

stimmung der optimalen Shuntgröße sowie zur Berechnung der zu erwartenden hämodynamischen Effekte erfolgten computer-gestützte Simulationen, basierend auf Daten aus 2 Studien mit Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei HFpEF-Patienten [18]. Die besten Ergebnisse zeigten sich bei einer Shuntgröße zwischen 8 und 9 mm, da sich hierbei eine ausreichende Abnahme des LAP zeigte, ohne dass sich ein zu großer Shuntfluss negativ auf das Herzzeitvolumen auswirkte. Bei 8 mm Shunt-Größe wurde in Ruhe ein Shuntfluss von ca. 1,4 L/min errechnet, was einem Verhältnis von pulmonalem zu systemischen Fluss (Q_p/Q_s) von 1,3:1 entspricht. Da unter Belastung der Druck im linken Atrium stärker steigt als der Druck im rechten Atrium, erhöht sich dann auch der Fluss durch den Shunt auf rechnerisch 2,8 L/min. In den Simulationen zeigte dies den gewünschten Effekt. Der PCWP nahm in Ruhe von 10 mmHg auf 7 mmHg und unter Belastung sogar von 28 mmHg auf 17 mmHg ab.

Das IASD® besteht aus einem selbstexpandierbaren Nitinolgerüst, das sich nach Entfaltung und Implantation als zwei dem Septum anliegende Drahtgeflecht-Scheiben mit einem zentralen Kanal darstellt (Abb. 1). Die Scheiben dienen der Verankerung des IASD® an den links- und rechts-atrialen Seiten des Septums und der zentrale Kanal (8 mm Durchmesser) ermöglicht letztlich passiv den Links-Rechts-Shunt. Das Device wird kathetergestützt in gefalteter Form über einen femoral-venösen Zugang zum interatrialen Septum vorgebracht. Nach transseptaler Punktion wird zunächst der linksatriale Anteil des IASD® entfaltet, danach erfolgt die Entfaltung des rechtsatrialen Anteils, was der finalen Freisetzung und Implantation des Devices gleichkommt.

■ Klinische Studien zum IASD®

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen Daten aus 3 klinischen Studien zum IASD® vor (Tab. 1). In allen 3 Studien wurde ein symptomatisches HFpEF/HFmrEF-Kollektiv mit im Rechtsherzkatheter nachgewiesenen erhöhten Füllungsdrücken untersucht [19–21]. Die initial durchgeführte Machbarkeitsstudie konnte an 11 untersuchten Patienten nach einem Monat eine Reduktion des PCWP von 5 mmHg zeigen, was nach 12 Monaten mit einer Reduktion der NYHA-Klasse und einer besseren Leistung im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) einher ging. In der folgenden Phase-I-Studie REDUCE LAP-HF wurde in einer multizentrischen Open-label-Single-arm-Studie 64 Patienten mit HFpEF/HFmrEF das Device implantiert. Hier wurde nach 6 Monaten eine Reduktion des PCWP unter Belastung von 3 mmHg beobachtet. Allerdings waren die Patienten nun bereits körperlich belastbarer als zuvor, sodass sich nach Normalisierung auf die Belastbarkeit eine weitaus deutlichere Senkung des PCWP zeigte. Dementsprechend zeigte sich sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten eine anhaltende Reduktion der NYHA-Klasse im Median von III auf II, eine bessere Leistung im 6MWT, sowie eine höhere Lebensqualität basierend auf dem MLwHF-Fragebogen [22]. In einer Analyse der Mortalitätsrate der untersuchten Patienten zeigte sich nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 739 Tagen eine höhere Überlebensrate, als sie durch den MAGGIC-Score vorhergesagt wurde [23]. Der MAGGIC-Score ist ein validiertes Prognosemodell der Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), welches aus Daten von über 40.000 Patienten aus klinischen Studien und Observationsstudien erstellt wurde [24].

Es folgte mit der REDUCE LAP-HF-I-Studie eine randomisierte, Sham-kontrollierte, doppelblinde Studie. Wesentliche Einschlusskriterien waren eine EF von > 40 %, NYHA-Stadium III oder IV, sowie ein invasiv gemessener PCWP von > 25 mmHg unter ergometrischer Belastung. 44 Patienten wurden 1:1 randomisiert. Hierbei zeigte sich nach einem Monat eine signifikant größere Reduktion des PCWP unter Belastung in der Behandlungsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe ($-3,5 \pm 6,4$ mmHg vs. $-0,5 \pm 5,0$ mmHg), womit die Studie ihren primären Effizienzepunkt erfüllte. Nach einem Jahr zeigten sich Trends zu einer symptomatischen Verbesserung mit verbesserter NYHA-Klasse und weniger Hospitalisierungen, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen [25]. Dennoch sind die Ergebnisse konsistent mit der initialen Open-label-Studie. Aktuell läuft mit REDUCE LAP-HF II eine multizentrische, randomisierte, Sham-kontrollierte und verblindete Phase-3-Studie zur Eva-

luation von Sicherheit und Effizienz des IASD® bei HFpEF- und HFmrEF-Patienten. Die Studie hat kürzlich die Rekrutierungsphase abgeschlossen, in der über 600 Patienten eingeschlossen wurden. Untersucht wird ein hierarchisch gegliederter primärer Endpunkt aus 1.) Tod/Schlaganfall, 2.) Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, und 3.) Lebensqualität. Erste Ergebnisse dieser Studie werden in Kürze und mit Hochspannung erwartet.

■ Sicherheit des IASD®

In den bisherigen 3 Studien erscheint das Verfahren insgesamt sicher. In REDUCE LAP-HF trat innerhalb von 6 Monaten keiner der definierten Sicherheitsendpunkte aus Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt, systemische Embolie oder Notwendigkeit einer chirurgischen Implantat-Bergung auf [26]. Nach einem Jahr waren 3 Patienten verstorben, darunter ein Patient an einem Schlaganfall. In der REDUCE LAP-HF-I-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Implantationsgruppe und der Kontrollgruppe in Bezug auf die untersuchten Sicherheitsendpunkte aus Tod, embolischem Schlaganfall, Device-bezogenen Komplikationen oder Nierenfunktionsstörung. Insbesondere kam es zu keinem Schlaganfall, Device-Embolisation oder Device-Verschluss in der Implantationsgruppe.

Neben diesen untersuchten Endpunkten wurden mögliche negative Langzeitfolgen eines interatrialen Shunts diskutiert. So könnte es langfristig durch die Volumenbelastung des rechten Herzens und der Lungenstrombahn zu einem Lungenhochdruck und Rechtsherzversagen kommen, wie es bei großen kongenitalen ASDs beobachtet wird. Die bisherigen Daten geben dahingehend aber Entwarnung. Zwar war der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex (RVEDI) nach 6 Monaten in REDUCE LAP-HF I nach IASD®-Implantation leicht erhöht, allerdings zeigte sich keine weitere Progredienz nach 12 Monaten [25]. Die RV-Funktion war zu keinem untersuchten Zeitpunkt eingeschränkt. Der pulmonalarterielle Druck sank im Beobachtungszeitraum sogar eher ab. Auch das Flussverhältnis Qp:Qs von ca. 1,3:1, welches beim IASD® beobachtet wurde, spricht gegen eine relevante Belastung des rechten Ventrikels. Bei Patienten mit kongenitalem ASD wird der

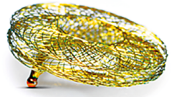
Device	Name/Firma	Shunt-durchmesser
	IASD® Corvia Medical, Inc.	Ø 8 mm
	Ventura® Interatrialer Shunt V-Wave, Ltd.	Ø 5 mm
	Atrial flow regulator Occlutech	Ø 8-10 mm

Abbildung 1: Interatriale Shunt-Devices in klinischer Testung. Abdruck mit Genehmigung.

Tabelle 1: Durchgeführte Studien und klinische Ergebnisse unterschiedlicher Shunt-Devices

Name/Hersteller	Bisherige Studien	Kollektiv	Beobachtungszeiträume	Klinische Endpunkte
IASD® Corvia Medical, Inc	– Machbarkeitsstudie <i>Monozentrisch, einarmig</i> – REDUCE LAP-HF <i>Multizentrisch, offen, einarmig</i> – REDUCE LAP-HF I <i>Multizentrisch, randomisiert, verblindet, sham-kontrolliert</i>	Insgesamt 119 Patienten Kollektiv: HFpEF/HFmrEF	1–36 Monate	NYHA ↓ [17, 22, 25] Hospitalisierungen ↓ [25] Lebensqualität ↑ [17, 22] Belastbarkeit ↑ [17, 20, 21, 22] Prognostiziertes Überleben ↑ [23]
V-Wave Device V-Wave, Ltd.	– Pilotstudien 1. Generation <i>Monozentrisch, einarmig</i> – Pilotstudie 2. Generation <i>Monozentrisch, einarmig</i>	1. Generation 48 Patienten (HFREF/ HFpEF) 2. Generation 6 Patienten (HFREF/ HFmrEF)	3–12 Monate	NYHA ↓ [27, 28, 29] Lebensqualität ↑ [17, 28, 29] Belastbarkeit ↑ [27, 28, 29]
Atrial flow regulator® Occlutech	– AFR PRELIVE <i>Monozentrisch, einarmig</i>	36 Patienten Kollektiv: HFREF/HFmrEF/ HFpEF	3 Monate	NYHA ↓ [30] Lebensqualität ↑ [30] Belastbarkeit ↑ [30]

Verschluss leitliniengemäß erst ab einem Qp:Qs-Verhältnis von $> 1,5:1$ mit Zeichen der Rechtsherzbelastung empfohlen.

Die Sorge, dass durch den Shuntfluss das Herzzeitvolumen zu stark reduziert werden könnte, wurde durch die bisherigen Daten ebenfalls entkräftet. Es zeigte sich im Gegenteil sogar eine Erhöhung des Herzzeitvolumens sowohl in Ruhe als auch unter Belastung im Vergleich zu den Werten vor Implantation des IASD® [26].

Die bekannte Assoziation eines persistierenden Foramen ovale mit einem kryptogenen Schlaganfall begründet die Befürchtung, dass ein interatrialer Shunt das Risiko für paradoxe Embolien erhöhen könnte. Zwar wurden relevante Rechts-Links-Shunts weder in den Simulationen noch in den bisherigen echokardiographischen Nachbeobachtungen beobachtet, allerdings kann dadurch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es zumindest über kurze Phasen einzelner Herzzyklen doch zu einem solchen Flussphänomen kommt. Bislang wurde keine paradoxe Embolie nach IASD®-Implantation in den publizierten Studien berichtet.

■ V-Wave

Das V-Wave-Device besteht ebenfalls aus einem selbstexpandierbaren Nitinolgerüst, welches uhrglasförmig aufgebaut ist und analog dem IASD® kathetergestützt implantiert wird (Abb. 1). Der Shuntdurchmesser ist mit 5 mm kleiner als beim IASD®. Im Unterschied zum IASD® hatte das Device in der ersten Generation eine eingebaute Klappe mit 3 Taschen aus Schweineperikard, welche die oben beschriebene Gefahr paradoxer Embolien ausschließen sollte. Eine 2016 veröffentlichte Studie an 10 Patienten zeigte nach 3 Monaten einen um 6 mmHg reduzierten PCWP, eine Verbesserung der NYHA-Klasse, eine längere Gehstrecke im 6MWT sowie eine bessere Lebensqualität laut KCCQ-Fragebogen [27]. In einer weiteren Studie an 38 Patienten (30 Patienten mit HFrEF, 8 mit HFpEF) mit einem Follow-up von 12 Monaten offenbarte sich jedoch das wesentliche Problem des Designs, da es nach 12 Monaten bei 36 % der Patienten zu einer Stenose und bei 14 % der Patienten zu einem kompletten Verschluss der eingebauten Klappe gekommen war [28]. Dieser ungeplante Verlauf ermöglichte einen Vergleich zwischen Patienten mit erhaltenem Shunt und solchen mit verschlossenem Shunt. Während die Patienten mit verschlossenem Shunt keine Änderung des PCWP aufwiesen, reduzierte sich der PCWP bei den Patienten mit offenem Shunt um ca. 5 mmHg. Zudem zeigte sich bei offenem Shunt eine niedrigere Ereignisrate von Hospitalisierungen, Todesfällen, LVAD-Implantationen sowie Herztransplantationen [28]. Dieser direkte Vergleich ist ein weiterer guter Indikator für die grundsätzliche Wirksamkeit des Therapieprinzips.

In der zweiten Generation des V-Wave-Device wurde daher auf die eingebaute Klappe verzichtet. Die Ergebnisse der ersten 6 Patienten wurden kürzlich veröffentlicht. Mit dem neuen Device kam es nicht zu Verschlüssen, aber zu Verbesserungen des NYHA-Stadiums, der Gehstrecke im 6MWT und der Lebensqualität laut KCCQ-Fragebogen [29]. Im Vergleich zum IASD® ist das Qp:Qs-Verhältnis beim V-Wave mit ca. 1,1–1,2:1 etwas niedriger. Aktuell werden Sicherheit und Wirksamkeit des V-Wave in einer multizentrischen, randomisierten, verblin-

deten Studie (RELIEVE-HF-Trial) untersucht. Es sollen insgesamt 500 Patienten mit Herzinsuffizienz (mind. NYHA III) eingeschlossen werden, die entweder an HFpEF oder HFmrEF leiden, aber auch an HFrEF erkrankt sein können. Auch hier wird ein hierarchisch gegliederter primärer Endpunkt aus 1.) Tod, 2.) Herztransplantation/LVAD, 3.) Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und 4.) Veränderung im 6MWT untersucht. Die Studie befindet sich aktuell noch in der Rekrutierungsphase.

■ Atrial Flow Regulator

Der Atrial Flow Regulator der Firma Occlutech® besteht aus einem zentral fenestrierten Nitinol-Drahtgeflecht, wobei der Durchmesser des zentralen Kanals je nach Version des Device zwischen 8 mm und 10 mm variiert (Abb. 1). Initial wurde das Device bei über 100 Patienten mit therapierefraktärem pulmonaler arteriellem Hypertonus verwendet, um einen Rechts-Links-Shunt zu schaffen [30]. Nun wurde der Atrial Flow Regulator in einer prospektiven, nicht-randomisierten Open-label-Studie (AFR-PRELIVE-Studie) an 36 Patienten mit Herzinsuffizienz (16 Patienten mit HFrEF, 20 Patienten mit HFpEF) auf Sicherheit untersucht. Das Device konnte in allen Patienten erfolgreich implantiert werden und ein Links-Rechts-Shunt war auch nach 3 Monaten in allen Patienten nachweisbar. Der PCWP konnte bei den HFpEF-Patienten um ca. 5 mmHg reduziert werden [30]. Insgesamt konnte bei einigen individuellen Patienten eine Verbesserung von Symptomatik (NYHA-Klasse, KCCQ-Fragebogen, 6MWT) oder von Surrogatparametern (NT-proBNP, PCWP) erreicht werden.

■ Weitere Verfahren

Neben implantierbaren Shunt-Devices im Bereich des atrialen Septums gibt es methodisch noch andere Ansätze, wie kathetergestützt eine LAP-Senkung erreicht werden soll. Der „Levoatrial-to-coronary sinus Shunt“ der Firma Edwards (auch als perkutane Atriotomie bezeichnet) nutzt ein Nitinolgerüst, welches über den Koronarsinus implantiert wird und eine Verbindung zwischen dem linken Atrium und dem Koronarsinus herstellt. In einer ersten Machbarkeits- und Sicherheitsstudie konnte das Device in 8 von 11 Herzinsuffizienz-Patienten (HFpEF oder HFrEF) erfolgreich implantiert werden [31]. Erfolgreich implantierte Devices verursachten innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von 201 Tagen keinerlei Komplikationen. Eine Senkung des PCWP und eine Reduktion der NYHA-Klasse konnte bei der überwiegenden Zahl an Patienten erreicht werden. Weiterhin sind Systeme in der Entwicklung, bei denen entweder mittels Radiofrequenzablation (NoVA Global Adjustable Shunting System) oder mechanisch (Alleviant Medical, Inc.) eine interatriale Shunt-Verbindung hergestellt werden soll, die ohne Device-Stabilisierung durchgängig gehalten werden soll.

■ Schlussfolgerung

Die interventionelle Anlage eines atrialen Links-Rechts-Shunts scheint nicht nur sicher durchführbar zu sein, sondern auch die Symptomatik bei Patienten mit HFpEF und HFmrEF effektiv zu reduzieren. Große randomisierte Studien, deren Ergebnisse teilweise schon in Kürze zu erwarten sind, werden Einblicke in weitere Endpunkte wie Hospitalisierungen und Mortalität erlauben, und außerdem auch Daten zu Patienten mit HFrEF liefern.

Es darf abschließend spekuliert werden, dass die LAP-Senkung nicht nur in der Herzinsuffizienz, sondern auch im Bereich weiterer häufiger kardialer Erkrankungen, wie z. B. bei Herzklappenerkrankungen, durch Senkung des LAP günstige Effekte bewirken könnte.

■ Interessenkonflikt

HB ist als Berater für Corvia Medical, Inc. tätig.
JG: Kein Interessenkonflikt

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
2. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spirolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–92.
3. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131: 34–42.
4. de Deus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spirolactone metabolites in TOPCAT – New insights into regional variation. *N Engl J Med* 2017; 376: 1690–2.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Anand JS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609–20.
6. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 36–46.
7. Andersen MJ, Erbsøll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 444–51.
8. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 588–95.
9. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, et al. 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.
10. Metra M, Faggiano P, D'Alloia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 943–50.
11. Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2012; 18: 702–10.
12. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, et al. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39: 2810–21.
13. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, et al. Hemodynamic predictors of heart failure morbidity and mortality: fluid or flow? *J Card Fail* 2016; 22: 182–9.
14. Sambhi MP, Zimmerman HA. Pathologic physiology of Lutembacher syndrome. *Am J Cardiol* 1958; 2: 681–6.
15. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658–66.
16. 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: 453–61.
17. 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: 227–8.
18. 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: 212–21.
19. 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: 796–801.
20. 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: 594–600.
21. 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: 364–75.
22. Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P, 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: e003662.
23. 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: 62–9.
24. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 173–9.
25. 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: 968–77.
26. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhardt 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: 1298–304.
27. 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: 1290–7.
28. 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: 2300–10.
29. 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: 1426–8.
30. Paitzoglou C, Özdemir R, Pfister R, et al. The AFR-PRELIVE 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: 403–10.
31. Simard T, Labina M, Zahr F, et al. Percutaneous atriotomy for levoatrial-to-coronary sinus shunting in symptomatic heart failure: First-in-Human Experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1236–47.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung