

Katheterinterventionelle Therapie von Vorhofseptum- defekten mittels bioresorbier- barer Verschlusssysteme

ZUSAMMENFASSUNG

Während der katheterinterventionelle ASD- und PFO-Verschluss gegenüber der offenen Verschlussoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verschiedene Vorteile bietet, erfordert er die Implantation eines dauerhaften Fremdkörpers in das Herz der zumeist jungen Patienten. Dabei ist das Implantat selbst nach dem Einheilen und Überwachsen mit patienteneigenem Gewebe entbehrlich, da Letzteres dann die mechanische Verschlussfunktion erfüllt. Eine neue Generation bioresorbierbarer Verschlusssysteme vermeidet einen chronischen Fremdkörperreiz und die damit verbundenen potenziellen Risiken und erhält die Möglichkeit eines transseptalen Zugangs zum linken Herzen, falls dieser später zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken erforderlich sein sollte. Der Biostar-Septalokkluder ist das erste Implantat, das eine resorbierbare Verschlussmatrix besitzt und die perkutane Behandlung eines strukturellen Herzfehlers unter Einbeziehung der patienteneigenen Heilungsmechanismen ermöglicht.

SCHLÜSSELWÖRTER

ASD, PFO, katheterinterventionelle Therapie, bioresorbierbare Implantate

SUMMARY

While the transcatheter therapy of ASD and PFO offers various advantages compared to the open defect closure using cardio-pulmonary bypass, it involves the implantation of a permanent foreign body into the hearts of a relatively young patient population. The healing response to the occluder implant in the atrial septal wall results in overgrowth of the device by autologous patient tissue. Over a period of time the latter takes over the mechanical occluding function thus rendering the device itself dispensable. A new generation of bioresorbable occluder devices avoids the chronic stimulus from foreign material and the potentially associated long-term complication risks. In addition, the transseptal access to the left atrium is preserved for later diagnostic

or therapeutic procedures. The Biostar device is the first cardiovascular implant that uses a resorbable material within the heart and involves the patient-own healing mechanisms for the treatment of a structural heart disease.

KEY WORDS

ASD, PFO, transcatheter therapy, bioresorbable implants

PATHOPHYSIOLOGIE DES SHUNTS AUF VORHOFEBENE

Die katheterinterventionelle Therapie von Defekten der Vorhofscheidewand erfährt gegenwärtig wieder eine zunehmende Bedeutung. Historisch stand bei den klinisch relevanten Shuntverbindungen über das Vorhofseptum zunächst der Vorhofseptumdefekt (ASD) im Vordergrund. Da ein hinreichend großer Links-rechts-Shunt unbehandelt über eine chronische Volumenbelastung des rechten Herzens und eine Mehrdurchblutung der Lungenstrombahn im Erwachsenenalter zu einer verminderten körperlichen Belastbarkeit, Herzrhythmusstörungen, einer verminderten Lebenserwartung und einer pulmonalhypertensiven Lungengefäßerkrankung führen kann, erfolgt der Verschluss des ASD – sofern rechtzeitig erkannt – in der Regel im Vorschulalter. Zahlenmäßig hat demgegenüber in den letzten Jahren der Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO) stärker an Bedeutung zugenommen. Während es sich beim ASD um einen echten Substanzdefekt in der Vorhof-

scheidewand handelt (Abb. 1), liegt dem PFO ein Ausbleiben der Verschmelzung der beiden Blätter, des Septum primum und des Septum secundum, die die Vorhofscheidewand bilden, zugrunde. Es gibt Hinweise darauf, dass es nicht vom Zufall abhängt, ob ein Foramen ovale offen bleibt, sondern vielmehr genetische Komponenten dafür entscheidend sind [1, 2]. Verschiedene Studien haben eine Häufigkeit des Vorliegens eines PFOs bei etwa 25 % der Bevölkerung gezeigt. Unter bestimmten Umständen kann ein PFO gravierende Krankheitszustände ermöglichen, verursachen oder verschlimmern. Dafür spielt ein Rechts-links-Shunt auf Vorhofebene eine entscheidende Rolle. Dieser kann physiologisch bereits vorübergehend in der frühen Ventrikelsystole auftreten sowie im Rahmen eines so genannten Valsalva-Manövers (Druckerhöhung im rechten Vorhof z. B. beim Niesen, Pressen, Husten) [3]. Dabei können Blutbestandteile im Sinne einer paradoxen Embolie unter Umgehung des „Lungenfilters“ von der rechten auf die linke Herzseite übertreten und nachfolgend über die Aorta in die hirnversorgenden Arterien gelangen. Auf der Grundlage dieser Pathologie erfolgt der PFO-Verschluss zur Sekundärprophylaxe rezidivierender paradoxer Embolien bei Tauchern (Dekompressionskrankheit durch Gasembolie) oder Patienten mit kryptogenem Schlaganfall (Übertritt von Gerinnseln, die sich im venösen Gefäßsystem oder dem PFO-Kanal selbst gebildet haben). Gegenwärtig untersuchen mehrere Studien, ob gewisse Migränepatienten mit PFO, vornehmlich solche mit vorangehender Aura (möglicher Übertritt von Mikrothromben oder vasoaktiven Substanzen), von einem PFO-Verschluss profitieren.

IDEE UND VORTEIL BIORESORBIERBARER IMPLANTATE

Die überwiegende Mehrzahl der klinisch relevanten Defekte in der Vorhofscheidewand werden heute mittels katheterinterventioneller Technik verschlossen. Der operative Verschluss unter Einsatz der Herz-



Abb. 1: Schematische Darstellung eines ASD

Lungen-Maschine erfolgt in der Regel nur noch bei ASDs mit defizitärem Randsaum bzw. bei einem Missverhältnis von Defekt- zu Vorhofseptumgröße, bei denen eine sichere Verankerung eines Verschluss-schirmsystems nicht möglich ist. Im letzten Jahrzehnt sind nach Angaben der Herstellerfirmen über 200.000 Patienten weltweit erfolgreich interventionell behandelt worden. Wenngleich der Schirmchenverschluss von Defekten des Vorhofseptums als minimal-invasives Verfahren mehrere Vorteile gegenüber der herzthorax-chirurgischen Operation aufweist, erfordert er gegenwärtig das Einbringen eines permanenten Implantates in das Herz der zumeist jungen Patienten.

Hier setzt die konzeptionelle Idee bioresorbierbarer Implantate ein [4]. Tierexperimentelle Studien sowie die systematische Aufarbeitung von humanen Verschluss-systemen, die aus verschiedenen Gründen operativ entfernt werden mussten, charakterisieren den Einheilungsprozess der Verschluss-schirme [5–8]. Danach kommt es nach der initialen Ablagerung von Blutzellen und kondensierten Plasmaproteinen auf der Verschluss-systemoberfläche nach 3 bis 6 Monaten zur Neoendothelialisierung des Implantates. Parallel dazu wächst vom Defektrand her eine zunehmend dickere und mechanisch stabilere Schicht von granulo-fibrösem Gewebe ein. Nach etwa 6 bis 12 Monaten ist dann das Implantat selbst entbehrlich, da das eingewachsene Einheilungsgewebe die mechanische Verschlussfunktion erfüllt. Das Implantat verweilt jedoch als chronischer Fremdkörper und birgt fortgesetzt das potenzielle Risiko von Komplikationen im Langzeitverlauf. Im kurz- und mittelfristigen Verlauf sind als solche Reibungsläsionen und Perforationen [9, 10], Rhythmusstörungen [11], Thrombusformationen [12, 13] und allergische Reaktionen beschrieben [14–16]. Naturgemäß kann das Potenzial von Langzeitkomplikationen mehrere Jahrzehnte nach den Implantationen derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Die gegenwärtig verfügbaren histologischen Daten humaner Okkludersysteme mit Verweilzeiten zwischen 5 Tagen und 7 Jahren im Körper belegen jedoch eine geringgradige chronische Entzündungsreaktion in der unmittelbaren Umgebung des Implantates [5]. Es ist davon auszugehen, dass diese Fremdkörperreaktion lebenslang persistiert [17].

Die bioresorbierbaren Systeme vermeiden den chronischen Fremdkörperreiz und potenzielle Langzeitkomplikationen, die auf das Fremdmaterial zurückzuführen

sind. Ein weiterer Vorteil im Zusammenhang damit besteht in der verbesserten Möglichkeit eines transeptalen Zugangs zum linken Herzen, wenn dieser im späteren Leben erforderlich werden sollte. Eine Vielzahl von diagnostischen oder therapeutischen Interventionen am Herzen machen einen Zugang zum linken Vorhof von der rechten Vorhofseite aus notwendig. Nach Perforation des Vorhofseptums durch eine Nadel (Brockenbrough-Technik) oder mittels Hochfrequenzstromperforation können Rhythmusstörungen diagnostiziert oder durch Katheterablation behandelt werden (z. B. Lungenvenenisolation bei Vorhofflimmern, Verödung linksatrialer Leitungsbahnen). Der katheterinterventionelle Verschluss des linken Vorhofohres, das als häufige Emboliequelle bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern gilt (insb. wenn eine Kontraindikation für die Einnahme von Antikoagulanzen besteht), erfolgt ebenfalls transeptal. Darüber hinaus befinden sich gegenwärtig mehrere kathederteknische Verfahren zur Behandlung von linksseitigen Herzklappenfehlern sowie Techniken des perkutanen Herzklappenersatzes in der präklinischen oder klinischen Erprobung, die ebenfalls einen transeptalen Zugang erfordern. Dieser kann durch ein metall- oder kunststoffreiches Implantat im Vorhofseptum erschwert oder gänzlich unmöglich gemacht werden. Es steht zu erwarten, dass die Möglichkeiten der transeptalen perkutanen Therapieansätze in Zukunft weiter zunehmen [18] und somit eine steigende Anzahl von heute relativ jungen Patienten im späteren Leben von diesen Therapieoptionen profitieren könnten.

PRÄKLINISCHE ERPROBUNG

Der Biostar®-Septalokkluder (NMT Medical Inc., Boston, USA) wurde entwickelt, um die genannten Limitationen permanenter Implantate zu vermeiden (Abb. 2). Seine resorbierbare Bespannung besteht aus einer hochgereinigten, azellulären, biotechnologisch hergestellten Typ-I-Kollagenmatrix. Vermittels eines patentierten enzym- und detergentienfreien Aufreinigungsverfahrens wird dabei die strukturelle Integrität des aus der intestinalen Schweine-Submucosa gewonnenen Kollagens bewahrt. Durch thermisches Verschweißen mehrerer Kollagenschichten lässt sich eine äußerst reißfeste, doch zugleich flexible Membran herstellen. Zur Erhöhung der Thromboresistenz des Verschluss-schirms ist die Oberfläche der Bespannungsmatrix mit einer Heparinimprägnation verse-



Abb. 2: Mit dem neuartigen Schirmsystem können diese Löcher verschlossen werden, wobei sich die transparente Folie der Verschluss-schirmchen nach dem Einheilungsprozess wieder auflöst.

hen [19]. Die eigentliche Besonderheit des biologischen Materials liegt jedoch in seiner Resorbierbarkeit. Voruntersuchungen haben gezeigt, dass sich diese Kollagenmatrix nach Implantation im Empfängerorganismus in biologisch aktives Gewebe umbauen kann [20, 21]. Dabei lässt sich die Resorptionskinetik entsprechend der Anforderung durch Beeinflussung des Ausmaßes des Kollagen-Crosslinkings während der Herstellung gezielt einstellen [22, 23].

In ausgedehnten tierexperimentellen Studien wurde das In-vivo-Verhalten des neuartigen Implantates über einen Zeitraum zwischen 4 Tagen und 2 Jahren nach Implantation untersucht [19]. Verglichen mit einer herkömmlichen Verschluss-schirmbespannung aus Polyester konnte dabei 7 Tage nach Implantation bei Lämmern mit künstlich geschaffenem ASD eine verringerte Ablagerung von Blutzellen und kondensiertem Plasmaprotein auf der Verschluss-systemoberfläche nachgewiesen werden. 4 Wochen nach Implantation waren die resorbierbaren Verschluss-systeme bereits mit Neoendokard und einer dünnen Schicht aus jungem, vom Defektrand her einwachsendem fibrösem Granulationsgewebe überzogen.

Das Einheilen des Biostar-Systems wird dabei insbesondere durch die weichen, flexiblen Materialeigenschaften der hydrierten Kollagenmatrix begünstigt, da diese sich enger als das Polyester-gewebe der umgebenden Vorhofoberfläche anschmiegt und so einen flachen, kontinuierlichen Übergang vom Vorhofseptumrand zur Verschluss-schirmoberfläche bewirkt (Abb. 3). Histologisch zeigte sich nach 3 Monaten ein beginnender Umbauprozess („Remodeling“) der Kollagenmatrix. Parallel zum



Abb. 3: Das Modell eines ASD (links) illustriert den Defektverschluss durch das Biostar-Doppelverschluss-system.

fortschreitenden Einheilungsvorgang mit einer zunehmend dickeren und mechanisch stabileren Schicht körpereigenen Gewebes auf der Verschlusschirmoberfläche kam es zur Resorption der kollagenen Verschlussmatrix durch Enzyme und zellulären Abbau (Phagozytose). Nach 2 Jahren fand sich gut 90 % der zuvor eingebrachten Verschlussmatrix abgebaut und durch körpereigenes Gewebe ersetzt. In der mittels Ultraschallkatheter durchgeführten intrakardialen Farbdoppler-Echokardiographie zeigte sich ein früher vollständiger Defektverschluss. Bei keinem der Versuchstiere kam es über den Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren im Rahmen der Resorption der Verschlussmatrix zu einem erneuten Auftreten eines Shunts auf Vorhofebene.

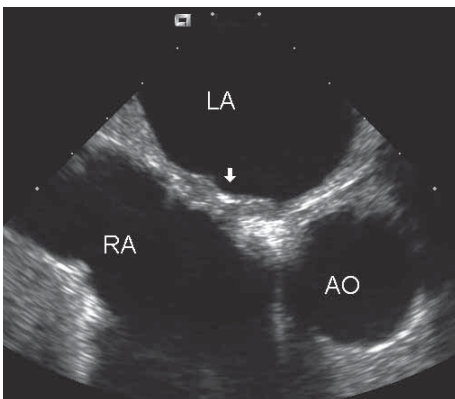


Abb. 4: In der transösophagealen Echokardiographie zeigt das Biostar-Verschlusschirm-system (Pfeil) nach Implantation ein flaches Profil. RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, AO = Aortenwurzel (Nachdruck mit Genehmigung aus [24]).

ERSTE KLINISCHE STUDIENERGEBNISSE

Basierend auf den Daten dieser präklinischen Studien erfolgten 2005 die ersten humanen Shuntverschlüsse im Vorhofseptum mittels des neuartigen Septalokkluders. Die Biostar-Evaluations-Studie (BEST trial) wurde als prospektive multizentrische Studie konzipiert, um die Machbarkeit, Si-



cherheit und Effektivität eines bioresorbierbaren Septumdefektverschlusses zu untersuchen. Bei insgesamt 58 erwachsenen Patienten mit ASD oder PFO wurde ein Shuntverschluss angestrebt, der bei 57 Patienten erfolgreich und komplikationslos durchgeführt werden konnte (Prozedurerfolg 98 %). Bei einem Patienten mit relativ großem ASD konnte mit dem größten im Rahmen der Studie zur Verfügung stehenden Septalokkluder (diagonaler Durchmesser 33 mm) kein vollständiger Shuntverschluss erzielt werden. Das System wurde daraufhin durch den Einführungskatheter geborgen und durch ein entsprechend größeres permanentes Verschlussystem ersetzt. Alle Patienten wurden strukturiert klinisch, laborchemisch und mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie nachuntersucht. Zum Nachweis eines etwaigen Restshunts erfolgte nach 1 und 6 Monaten ein Kontrastecho unter dreimaligem Valsalva-Manöver. Die im Herbst 2006 publizierten Nachbeobachtungsergebnisse [24] zeigten, dass bei 92 % der Patienten bereits 30 Tage nach der Implantation des resorbierbaren Verschlussystems ein klinisch effektiver Shuntverschluss erreicht werden konnte (Anstieg auf 96 % nach 6 Monaten). Damit konnten die Patienten, neben den oben erwähnten Vorteilen eines bioresorbierbaren Verschlussystems, von der frühzeitigen hohen Verschlussrate profitieren, wie sie bei bisherigen, permanenten Implantaten oft erst nach 6 Monaten oder später erreicht wird. Von allen Patienten der BEST-Studie wurde der etwa 30 Minuten dauernde Kathetereingriff und das bioresorbierbare Verschlussystem nach der Implantation gut vertragen. Selten aufgetretene Komplikationen, wie atriale Rhythmusstörungen, traten nicht häufiger auf als bei permanenten Implantaten und waren sämtlich vorübergehender Natur. Alle Studienpatienten sind mittlerweile über eineinhalb bis zwei Jahre lang nachbeobachtet worden.

AUSBLICK

Das Biostar-Verschlussystem hat kürzlich das CE-Zertifikat und die Zulassung zur klinischen Anwendung in Europa und Kanada erhalten. In den USA hat die Food and Drug Administration (FDA) als Zulassungsbehörde aufgrund der Ergebnisse der BEST-Studie einer Anwendung des Biostar-Septalokkluders im Rahmen einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie zum PFO-Verschluss bei Patienten mit Migräne mit Aura (MIST-II-Studie) zugestimmt.

Sofern sich das Konzept des interventionellen Shuntverschlusses mittels resorbierbarer Okkludersysteme auch in Zukunft an größeren Patientenkollektiven mit längeren Nachbeobachtungszeiten bewährt, könnte dies ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der Patienten bedeuten, weg von einem rein mechanischen Septumdefektverschluss und hin zu einer biologischen Septumreparatur unter Ausnutzung der körpereigenen Heilungsmechanismen.

LITERATUR

- [1] Wilmschurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL: Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90: 1315–1320
- [2] Arqizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL: Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke* 2001; 32: 1563–1566
- [3] Strunk BL, Cheitlin MD, Stulbarg MS, Schiller NB: Right-to-left interatrial shunting through a patent foramen ovale despite normal intracardiac pressures. *Am J Cardiol* 1987; 60: 413–415
- [4] Jux C, Wohlsein P, Bruegmann M, Zutz M, Franzbach B, Bertram H: A new biological matrix for septal occlusion. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 149–152
- [5] Sigler M, Jux C: Biocompatibility of septal defect closure devices. *Heart* 2007; 93: 444–449
- [6] Kreuzer J, Ryan CA, Gauvreau K, Van Praagh R, Anderson JM, Jenkins KJ: Healing response to the Clamshell device for closure of intracardiac defects in humans. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 101–111
- [7] Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, Sakinis AK, Pozza CH, Coleman CC, Cervera-Ceballos JJ, Aideyan OA, Amplatz K: Experimental evaluation of a new self-expanding patent ductus arteriosus occluder in a canine model. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7: 877–887
- [8] Kuhn MA, Latson LA, Cheatham JP, McManus B, Anderson JM, Kilzer KL, Furst J: Biological response to Bard Clamshell Septal Occluders in the canine heart. *Circulation* 1996; 93: 1459–1463
- [9] Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, Cheatham JP, Hellenbrand WE, Kleinman CS: Erosion of Amplatz septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: Review of registry of complications and recommendations to minimize future risk. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 496–502

- [10] Divekar A, Gaamangwe T, Shaikh N, Raabe M, Ducas J: Cardiac perforation after device closure of atrial septal defects with the Amplatzer septal occluder. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1213–1218
- [11] Hill SL, Berul CI, Patel HT, Rhodes J, Suvran SE, Cao QL, Hijazi ZM: Early ECG abnormalities associated with transcatheter closure of atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 469–474
- [12] Krumdorst U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, Sievert H: Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–309
- [13] Sherman JM, Hagler DJ, Cetta F: Thrombosis after septal closure device placement: a review of the current literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 486–489
- [14] Lai DW, Saver JL, Araujo JA, Reidl M, Tobis J: Pericarditis associated with nickel hypersensitivity to the Amplatzer occluder device: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 424–426
- [15] Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J: Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1226–1227
- [16] Fukahara K, Minami K, Reiss N, Fassbender D, Koerfer R: Systemic allergic reaction to the percutaneous patent foramen ovale occluder. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 213–214
- [17] Anderson JM: Inflammatory response to implants. *ASAIO Trans* 1988; 34: 101–107
- [18] Solomon SB: The future of interventional cardiology lies in the left atrium. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004; 6: 101–106
- [19] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Brueggemann M, Paul T: Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix: development and preclinical evaluation of the BioSTAR device. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 161–169
- [20] Abraham GA, Murray J, Billiar K, Sullivan SJ: Evaluation of the porcine intestinal collagen layer as a biomaterial. *J Biomed Mater Res* 2000; 51: 442–452
- [21] Huynh T, Abraham G, Murray J, Brockbank K, Hagen PO, Sullivan S: Remodeling of an acellular collagen graft into a physiologically responsive neovessel. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 1083–1086
- [22] Billiar K, Murray J, Laude D, Abraham G, Bachrach N: Effects of carbodiimide crosslinking conditions on the physical properties of laminated intestinal submucosa. *J Biomed Mater Res* 2001; 56: 101–108
- [23] Hardin Young J, Carr RM, Downing GJ, Condon KD, Termin PL: Modification of native collagen reduces antigenicity but preserves cell compatibility. *Biotechnol Bioengin* 1996; 49: 675–682
- [24] Mullen MJ, Hildick-Smith D, De Giovanni JV, Duke C, Hillis WS, Morrison WL, Jux C: BioSTAR Evaluation Study (BEST): a prospective, multicenter, phase-I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts. *Circulation* 2006; 114: 1962–1967

Priv.-Doz. Dr. Christian Jux
Abteilung Pädiatrische Kardiologie und
Intensivmedizin
Zentrum Kinderheilkunde
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37099 Göttingen