

## Neues zum kryptogenen Schlaganfall bei persistierendem Foramen ovale

**Zusammenfassung:** Bei jüngeren Patienten ( 60 Jahre) mit kryptogenem Schlaganfall und persistierendem Foramen ovale (PFO) mit hohem Risiko (Risiko-PFO: großer Shunt und/oder bedeutsames Vorhofseptum-Aneurysma) sollte künftig das PFO zur Prophylaxe weiterer Schlaganfälle interventionell verschlossen werden. Nach diesem Eingriff treten weniger Rezidivinsulte auf als unter einer Prophylaxe mit einem Hemmer der Thrombozytenfunktion, wie sie derzeit noch empfohlen wird. Die kardiale Intervention hat in erfahrenen Händen eine akzeptable Komplikationsrate und scheint auch im Langzeitverlauf sicher zu sein. Bei PFO mit niedrigem Risiko – also ohne die genannten Charakteristika – oder bei Kontraindikationen gegen einen interventionellen PFO-Verschluss sollte weiterhin eine Rezidivprophylaxe mit einem Hemmer der Thrombozytenfunktion erfolgen. Bei diesen Patienten hat eine orale Antikoagulation wahrscheinlich eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation.

Ein kryptogener Schlaganfall ist ein symptomatischer ischämischer Hirninsult, bei dem nach sorgsamer Abklärung keine typische Ursache wie z.B. Makroangiopathie der Aorta oder der supraaortalen Arterien, Vorhofflimmern, Vaskulitis, Gerinnungsstörung o.ä. nachgewiesen werden kann (1). Es handelt sich also um eine Ausschlussdiagnose. Etwa 10-40% der ischämischen Insulte werden heute als „kryptogen“ klassifiziert, bei jüngeren Patienten wesentlich häufiger als bei älteren. Bei den meisten dieser Patienten wird eine (noch nicht erkannte) Emboliequelle vermutet, z.B. klinisch stummes und nicht aufgezeichnetes paroxysmales Vorhofflimmern oder ein persistierendes Foramen ovale (PFO), an dem sich lokale Thromben bilden oder durch das venöse Thromben ins arterielle Gefäßsystem kreuzen können. Bei bis zu 50% der Patienten mit kryptogenem Insult wird ein PFO gefunden, wohingegen die PFO-Prävalenz in der Normalbevölkerung nur bei ca. 25% liegt (1). Ein PFO als Ursache eines kryptogenen Schlaganfalls liegt also nahe, zumal es mehrere Fallberichte gibt, bei denen größere Thromben in einem PFO dokumentiert wurden (2).

Rezidive sind bei kryptogenen Insulten seltener als bei Insulten mit bekannten Ursachen. Unter einer Standard-Sekundärprophylaxe mit ASS treten im ersten Jahr bei 1,9% der Patienten Rezidivinsulte auf und danach etwa 0,8% pro Jahr (1). Mit der Zertifizierung und dem Vertrieb transvenöser Systeme zum interventionellen PFO-Verschluss (Devices) wurden bei Patienten mit kryptogenem Insult seit den 1990er Jahren an vielen Zentren PFO in einem eher aktionistischen als evidenzbasierten Ansatz verschlossen. Bis jetzt gab es aber aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) keinen Nachweis, dass dieses Vorgehen im Vergleich zu einer antithrombotischen Therapie hinsichtlich der Verhinderung von Rezidiven überlegen ist. Da bei einem PFO-Verschluss durchaus bedrohliche Komplikationen auftreten können und die Langzeitverträglichkeit solcher intrakardialer Implantate

unklar war, haben wir 2013 von diesem teuren Eingriff abgeraten (3). Nun gibt es jedoch neue Daten, die diese Einschätzung verändern.

Im September wurden im N. Engl. J. Med. drei neue Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Die nach unserer Einschätzung wichtigste Studie trägt das Akronym CLOSE (4). Es handelt sich um ein Industrie-unabhängiges RCT, das vom französischen Gesundheitsministerium finanziert wurde. Insgesamt wurden über acht Jahre 664 Patienten im Alter von 16-60 Jahren an 32 Zentren in Frankreich und Deutschland eingeschlossen. Die Patienten hatten alle einen symptomatischen zerebralen oder retinalen Insult erlitten und eine entsprechende ischämische Läsion, nachgewiesen mit einer bildgebenden Untersuchung. Bis auf ein PFO wurde bei ihnen keine andere Ursache des Insults gefunden. Das PFO musste zudem in der transösophagealen Echokardiografie *Risikomerkmale* haben, entweder einen großen Shunt (nach i.v. Kontrastmittelgabe rascher Übertritt von > 30 Microbubbles vom rechten in den linken Vorhof) oder ein erhebliches Aneurysma des Vorhofseptums (Auslenkung des Septum primum > 1 cm). Bei 6% bestand ein großes Aneurysma mit moderatem Shunt, bei allen anderen Patienten ein großer Shunt (66% mit und 26% ohne Aneurysma). Die Beschränkung auf Patienten mit einem *Risiko-PFO* ergab sich aus vorausgegangenen Studien. In diesen wiesen Subgruppenanalysen darauf hin, dass möglicherweise nur Patienten mit den genannten Risikomerkmale einen Nutzen von einem interventionellen Verschluss haben.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 43 Jahre, 58% waren Männer. Sie wurden in einem offenen Studiendesign drei Behandlungen zugelost: Gruppe 1: interventioneller PFO-Verschluss *plus* dauerhafte Thrombozytenfunktionshemmung (TFH); Gruppe 2: alleinige TFH; und Gruppe 3: orale Antikoagulation (OAK). Formal erfolgte keine konsequente Randomisierung, weil Patienten mit Kontraindikation für eine der Therapieoptionen oder weil sie diese ablehnten jeweils einer der beiden verbliebenen Therapieoptionen zugelost wurden. So konnten oder wollten beispielsweise 129 Patienten kein orales Antikoagulans einnehmen, und bei 10 Patienten bestanden Bedenken hinsichtlich des PFO-Verschlusses (z.B. wegen einer Nickelallergie). Auf Grund dieser mehrstufigen Verteilung – die jedoch wirklichkeitsnah und nachvollziehbar ist – waren die drei Gruppen letztlich unterschiedlich groß (238/235/187 Patienten).

Der PFO-Verschluss durfte nur von interventionserfahrenen Ärzt(inn)en vorgenommen werden. Die verwendeten Devices waren freigestellt, mussten aber von der Studienleitung zugelassen sein (insgesamt 11 verschiedene Produkte). Von den 238 Patienten erhielten 235 tatsächlich einen PFO-Verschluss. Die Erfolgsrate (Definition: keine Komplikation und kein oder nur minimaler Rest-Shunt) lag bei 88,6%, was im Vergleich zu anderen Studien hoch ist. Alle Patienten erhielten nach der Device-Implantation über 3 Monate eine doppelte, danach eine einfache TFH, zumeist ASS. Die Patienten in Gruppe 2 erhielten über die gesamte Studiendauer eine einfache TFH (zumeist ASS) und die in Gruppe 3 überwiegend einen Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR: 2-3), nur selten ein neues orales Antikoagulans (7%).

Wegen der schleppenden Rekrutierung wurde die Studie auf Druck des Sponsors vorzeitig geschlossen (geplant waren 900 Patienten). Die Nachbeobachtung dauerte im Mittel 5,3 Jahre und wurde von Neurologen durchgeführt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines Rezidivinsults

(Effektivität) sowie fatale oder Major-Blutungen (Sicherheit).

Keiner der 238 Patienten in Gruppe 1 (PFO-Verschluss plus TFH) erlitt während der 5 Jahre erneut einen Schlaganfall. Bei 8 Patienten wurde eine TIA diagnostiziert. Dagegen wurden in Gruppe 2 (TFH) – wie auch statistisch zu erwarten war – bei 14 von 235 Patienten (5,9%) ein Rezidivinsult diagnostiziert, 8 Patienten erlitten eine TIA und 13 eine systemische Embolie. Die Hazard Ratio (HR) dieser Ereignisse, PFO-Verschluss plus TFH versus TFH allein, wurde mit 0,03 berechnet (95%-Konfidenzintervall =CI: 0-0,26; p 0,001) und die „Number Needed to Treat“ (NNT), um durch den Verschluss eines *Risiko-PFO* einen kryptogenen Schlaganfall zu verhindern mit 20.

Von den 187 Patienten aus Gruppe 3 (OAK) erlitten nach Intention-to-treat-Analyse 3 (1,6%) einen Rezidivinsult, 5 eine TIA und 3 eine systemische Embolie. 39 Patienten setzten die OAK im Studienverlauf allerdings ab oder nahmen die Medikation sogar nie ein. Die HR beim Vergleich OAK vs. TFH wurde mit 0,44 berechnet, war aber nicht signifikant (CI: 0,11-1,48). Ein statistischer Vergleich zwischen OAK und PFO-Verschluss wurde nicht vorgenommen, da die Ereignisraten hierfür zu gering waren.

Bei 5,9% der Device-Implantationen trat eine klinisch bedeutsame Komplikation auf, meist eine Vorhoffarrhythmie (5,5%). Dabei handelte es sich um nicht anhaltendes Vorhofflimmern oder -flattern (n = 11) oder um eine supraventrikuläre Tachykardie (n = 2). Zudem wurden eine Luftembolie und eine Hyperthermie beschrieben. Die meisten der Patienten mit Vorhoffarrhythmien erhielten vorübergehend eine OAK. Da nahezu alle Rhythmuskomplikationen zeitnah zur Implantation auftraten und in den anderen Gruppen während der Nachbeobachtung Arrhythmien nur bei insgesamt 2 Patienten registriert wurden, müssen diese dem Device zugerechnet werden. Major-Blutungen ereigneten sich in den 5 Jahren am häufigsten in der OAK- und am seltensten in der Device-Gruppe: bei 0,8% der Patienten mit Device und TFH, bei 2,2% mit TFH allein und bei 5,3% mit OAK.

Trotz einiger Kritikpunkte an der Gruppenzuteilung zeigt die CLOSE-Studie, dass ein interventioneller Verschluss mit dauerhafter TFH bei jungen Patienten mit kryptogenem Insult *und* Risiko-PFO hinsichtlich einer Schlaganfallprophylaxe effektiver ist als eine TFH allein. In erfahrenen Händen scheint die Implantation eines das PFO verschließenden Devices sicher zu sein. Die Vorhoffarrhythmien als spezifische Komplikation der Implantation sind in der Regel nur vorübergehend und gut zu behandeln. Die Bedeutung der OAK bleibt nach der CLOSE-Studie jedoch unklar. Da der Vorteil der OAK im Vergleich zur alleinigen TFH nicht signifikant war und die OAK zu deutlich mehr Blutungen führte, kann sie nach unserer Einschätzung nicht als Therapie der zweiten Wahl empfohlen werden. Zudem ist die OAK mit vielen bekannten Einschränkungen behaftet (Kontraindikationen, Adhärenzprobleme etc.) und müsste bei den überwiegend jüngeren Patienten (Durchschnittsalter in der Studie 43 Jahre) über Jahrzehnte erfolgen.

Die zweite Studie trägt das Akronym REDUCE und bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse (5). REDUCE, eine vom Hersteller gesponserte Studie, wurde an 63 Zentren in Nordamerika und Nordeuropa durchgeführt und schloss insgesamt 664 Patienten (mittleres Alter 45 Jahre, 60% Männer) nach kryptogenem Schlaganfall ein. Der Anteil der Patienten mit Risiko-PFO lag jedoch nur bei knapp 60% (40,7% mit großem Rechts-Links-Shunt und 20,4% mit Vorhofseptumaneurysma). Nach einem

2:1-Randomisierungsschema erhielten 441 Patienten in der Interventionsgruppe einen PFO-Verschluss mit zwei verschiedenen Devices des Studiensponsors plus eine TFH nach dem jeweiligen lokalen Standard. Die 223 Patienten der Kontrollgruppe erhielten nur eine TFH. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,2 Jahre. In der Interventionsgruppe wurde bei 75,6% ein kompletter Verschluss des PFO erreicht. In dieser Gruppe traten 6 Rezidivinsulte auf (1,4%), in der Kontrollgruppe 12 (5,4%). Die errechnete HR betrug 0,23 (CI: 0,09-0,62;  $p = 0,002$ ) und die NNT 28. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit moderatem bis großem Shunt, nicht jedoch Patienten mit kleinem Shunt einen Nutzen vom PFO-Verschluss hatten.

Auch in dieser Studie traten in der Interventionsgruppe atriale Arrhythmien häufiger auf (6,6% vs. 0,4%). Es gab auch zwei Todesfälle, die aber nicht im Zusammenhang mit der Prozedur gesehen wurden (ein Myokardinfarkt > 1000 Tage später und ein Suizid > 130 Tage nach der Implantation). Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungen (1,8% vs. 2,7%), Venenthrombosen bzw. Lungenembolien (0,7% vs. 0,9%) unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsarmen.

Die dritte Publikation (6) präsentiert Langzeitdaten aus der nordamerikanischen RESPECT-Studie, deren Zwei-Jahres-Ergebnisse 2013 publiziert und von uns früher besprochen worden waren (3). Es handelt sich ebenfalls um eine Hersteller-gesponserte Studie, bei der nur ein Device verwendet wurde. Ursprünglich wurden 980 Patienten eingeschlossen, die entweder einen PFO-Verschluss und für 6 Monate eine TFH (erst dual, dann einfach) erhielten oder zur Sekundärprophylaxe verschiedene antithrombotische Regime erhielten, je nach lokalem Standard (60% mit einfacher TFH, 14% mit dualer TFH und 25% mit OAK). Nur etwa die Hälfte dieser Patienten hatte nach den o.g. Kriterien ein Risiko-PFO. Nach 2,1 Jahren wurde in der Devicegruppe bei 1,6% und in der Kontrollgruppe bei 3,0% ein Rezidivinsult diagnostiziert. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die nun vorliegenden Langzeitdaten (mediane Nachbeobachtung 5,9 Jahre) beinhalten den klinischen Verlauf von 716 Patienten (Dropout-Rate 20,8% in der Device-Gruppe und 33,3% in Kontrollgruppe). Zum Zeitpunkt der Auswertung nahmen in der Kontrollgruppe noch 98% ein Antithrombotikum ein: 77% einen TFH, 19% ein orales Antikoagulans, 2% ein „anderes“. In der Interventionsgruppe nahmen immerhin 94% ein Antithrombotikum: 92% ein TFH und 2% ein orales Antikoagulans. Nach Intention-to-treat-Analyse erlitten im Langzeitverlauf 18 Patienten in der Interventions- und 28 in der Kontrollgruppe einen Rezidivinsult (3,6% vs. 5,8%). Dieser Unterschied war statistisch knapp signifikant (HR: 0,55; CI: 0,31-0,99;  $p = 0,046$ ). Die von den Autoren berechnete NNT beträgt 45. Die Subgruppenanalyse zeigt, dass der Nutzen des PFO-Verschlusses nur bei Patienten mit einem Risiko-PFO nachweisbar ist, nicht aber bei kleineren Shunts und PFO ohne Aneurysma.

Interessant sind diese Daten vor allem deshalb, weil mehrere der RESPECT-Patienten das Device schon > 10 Jahre tragen. Hinsichtlich der Langzeit-Verträglichkeit zeigen sich zwischen den beiden Gruppen nur Unterschiede zu Ungunsten der Devicegruppe bei der Inzidenz von venösen Thrombosen: Lungenembolien 0,41 vs. 0,11 pro 100 Patientenjahre (HR: 3,48; CI: 0,98-12,34;  $p = 0,04$ ) und tiefe Beinvenenthrombosen 0,16 vs. 0,04 (HR: 4,44; CI: 0,52-38,05;  $p = 0,14$ ). Dies könnte in der vermehrten Einnahme von oralen Antikoagulanzen in der Kontrollgruppe begründet sein. Eine weitere sehr umfangreiche Analyse von möglichen Langzeit-Nebenwirkungen (10 Seiten im Supplement) ergibt darüber hinaus keine Hinweise auf spezifische Langzeitschäden durch das Device,

auch nicht hinsichtlich von Arrhythmien oder infektiösen Herzerkrankungen.

In seinem Editorial (7) rekapituliert der Neurologe und Internist Allen Ropper vom Brigham and Women's Hospital die wichtigsten RCT zum PFO-Verschluss aus den vergangenen Jahren, um die so unterschiedlichen Einschätzungen vor und nach den jetzt publizierten Daten zu erklären. Es seien vor allem die gewählten Einschlusskriterien verantwortlich. Zu vage Kriterien für die Diagnose Schlaganfall und der Einschluss von zu vielen Patienten mit „harmlosen“ PFO hätten zu einer Verwässerung der Ergebnisse in den ersten Studien geführt. Nun habe man klare Kriterien zur Auswahl der Patienten und Therapie erhalten. Zudem schlägt Ropper vor, ein PFO mit beträchtlichem intraatrialem Shunt bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall als Embolieursache zu akzeptieren und somit diese Insulte nicht mehr als „kryptogen“ zu klassifizieren.

## Literatur

1. Saver, J.L.: N. Engl. J. Med. 2016, **374**, 2065. [Link zur Quelle](#)
2. Ozdogru, I., et al.: Int. J. Cardiol. 2009, **133**, e55. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2013, **47**, 41. [Link zur Quelle](#)
4. Mas, J.L., et al. (CLOSE = Patent foramen ovale closure or anticoagulants versus antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 1011. [Link zur Quelle](#)
5. Søndergaard, L., et al. (Gore REDUCE clinical study): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 1033. [Link zur Quelle](#)
6. Saver, J.L., et al. (RESPECT PFO = **R**andomized **E**valuation of recurrent **S**troke comparing **P**Fo closure to **E**stablished current standard of **C**are **T**reatment): N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 1022. [Link zur Quelle](#)
7. Ropper, A.H.: N. Engl. J. Med. 2017, **377**, 1093. [Link zur Quelle](#)