

Patent Foramen Ovale (PFO)

Minimal invasiver Eingriff zur Hirnschlagprävention

In entwickelten Ländern stellt der Hirnschlag nicht nur die dritthäufigste Todesursache dar, sondern auch die häufigste Ursache einer bleibenden schweren Behinderung.¹ Bei bis zu 40% der Patienten mit ischämischem Hirnschlag lässt sich trotz einer extensiven Diagnostik keine Ursache eruieren² (permeables (offenes) Foramen ovale (PFO) wird hier nicht berücksichtigt). In diesen Fällen spricht man von sogenannten kryptogenen Insulten. Diese Bezeichnung unterschlägt die Rolle des PFO sträflich.

Dans les pays développés l'accident vasculaire cérébral (AVC) constitue non seulement la troisième cause de mortalité, mais aussi la cause la plus fréquente d'invalidité grave et permanente¹. Chez jusqu'à 40% des patients, aucune cause communément acceptée (le foramen ovale perméable (FOP) n'y compte pas) ne peut être trouvée en dépit d'investigations larges². Dans ces cas, on parle d'un AVC cryptogène. Ce terme scotomise le rôle du FOP de manière inacceptable.

Beim Foramen ovale handelt es sich um eine ventilartige Öffnung im Vorhofseptum, welche den in utero physiologischen rechts-links Shunt gewährleistet. Nach der Geburt kommt es aufgrund der Abnahme des rechtsatrialen Druckes zu einem funktionellen Verschluss des Foramen ovale, das in den ersten Lebensmonaten meistens auch anatomisch zuwächst. Autopsiestudien zeigten jedoch, dass das Foramen ovale bei etwa 25% der Normalbevölkerung offen bleibt,³ und somit einen intrakardialen rechts-links-Shunt ermöglicht, wenn der rechtsatriale den linksatrialen Druck übersteigt. Bei den meisten Individuen wird das PFO lebenslang asymptomatisch bleiben.

Seit der ersten Implikation des PFO bei einem fatalen Hirnschlag einer jungen Frau durch Cohnheim im Jahre 1877 wurden das PFO und das Vorhofseptumaneurysma (atriales Septum-Aneurysma oder ASA) zunehmend als hauptsächliche Ursache der sogenannten paradoxen Embolie erkannt. Die paradoxe (von rechts nach links) Embolisierung durch das PFO stellt eine mehrfach dokumentierte Hirnschlagursache dar. Die Sekundärprävention besteht in einer Reduktion der Thrombenbildung oder einer Verhinderung der paradoxen Embolisierungsmöglichkeit. Beim ASA handelt es sich um ein hypermobiles interatriales Septum primum. Die Prävalenz des ASA in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Autopsiestudien ca. 1%⁴ und in einer Population basierenden transösophagealen Echokardiographie Studie 2,2%.⁵ Das ASA ist in 50% bis 85% mit einem PFO vergesellschaftet, da ein hypermobiles Septum primum den Spontanverschluss des Foramen ovale nach der Geburt erschwert.

Zufallsbefund oder kausaler Zusammenhang?

Bei einer paradoxen Embolie handelt es sich typischerweise um eine Vermutungsdignose. Das ist aber auch bei etablierten Hirn-



PD Dr. med.
Andreas Wahl
Bern



Prof. Dr. med.
Bernhard Meier
Bern

schlagursachen wie dem Vorhofflimmern und Plaques der hirnzu-führenden Gefässe der Fall.

Die Assoziation des PFO mit dem kryptogenen Hirnschlag wurde 1988 von Lechat⁶ und Webster⁷ unabhängig voneinander im Detail beschrieben, und seither mehrfach bestätigt, so zum Beispiel sowohl in der prospektiven Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICCS)⁸ wie auch in systematischen Analysen von Fall-Kontroll Studien.⁹

Weitere Evidenz kommt von einer Beobachtungsstudie an 139 Patienten mit relevanter Lungenembolie, deren Prognose je nach Vorhandensein eines PFO stratifiziert wurde.¹⁰ Patienten mit PFO hatten eine höhere Mortalität (44% gegen 13%, $P=0,02$) und mehr Hirnschläge (13% gegen 2%, $P=0,02$) oder periphere Embolien (15% gegen 0%, $P=0,01$). Mittels Magnet-Resonanz Venographie konnte bei Hirnschlagpatienten mit PFO 2 Tage nach Beginn der neurologischen Symptomatik auch eine höhere Frequenz von Beckenvenenthrombosen als bei Patienten mit einem Hirnschlag anderer Ursache dokumentiert werden (20% gegen 4%)¹¹. Dies deutet auf paradoxe Embolien durch das PFO hin. Weitere Evidenz findet sich in einer Studie von 202 Patienten mit venösen Schrittmacherelektroden, bei denen intrakardiale Shunts mit einem $>2x$ erhöhten Risiko von systemischen Embolien im Langzeitverlauf vergesellschaftet waren.¹² In einer grossen dänischen Feldstudie war das relative Risiko im ersten Jahr nach einem thromboembolischen Ereignis einen Hirnschlag oder Herzinfarkt zu erleiden bei Patienten mit durchgemachter tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie 2–3x erhöht, wohl wegen PFO Trägern.¹³

Rezidivrisiko

Das Rezidivrisiko von kryptogenen zerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit PFO bestimmt den therapeutischen Nutzen der verschiedenen therapeutischen Optionen (medikamentöse Behandlung oder Schirmverschluss des PFO). Die ersten Beobachtungsstudien unter medikamentöser Behandlung, entweder unter Thrombozytenaggregationshemmern (meist Azetylsalizylsäure (ASS)) oder unter oraler Antikoagulation (OAK), zeigten Rezidiv-

risiken für Hirnschlag oder transiente ischämische Attacke (TIA) von 3% bis 12% während dem ersten Jahr.

In der prospektiven PICCS Studie,⁸ wurde bei 630 Patienten ein transösophageles Echokardiogramm durchgeführt. Während einer Verlaufbeobachtung von 2 Jahren hatte das PFO keinen Einfluss auf rezidivierende Hirninsulte oder Tod. Allerdings wurden wohl viele PFO verpasst und hatten nur 42% der Patienten vorgängig einen kryptogenen Hirnschlag erlitten. Zudem unterschieden sich die PICCS Patienten von den typischen kryptogenen Hirnschlagpatienten anderer Studien durch ein deutlich höheres Alter, sowie eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus. Bei Patienten mit kryptogenem Hirnschlag und PFO betrug das Risiko für rezidivierende Hirnschläge oder Tod nach 2 Jahren 10% unter OAK und 18% unter ASS (p=0,3). Dies entspricht einer 48%igen Risikoreduktion zugunsten der OAK. Die Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment (RESPECT) Studie¹⁴ bestätigte den signifikant schlechteren Schutz von ASS im Vergleich zu OAK.

Sekundärpräventionsmassnahmen

Das Nutzen/Risiko-Verhältnis der medikamentösen Behandlung und des Schirmverschlusses muss individuell abgewogen werden. Bei der medikamentösen Behandlung entfällt das peri-interventionelle Risiko. Sie hat aber das antikoagulationsbedingte Blutungsrisiko, das mit dem Alter zunimmt. Das Risiko einer schweren Blutung beträgt 1,5 bis 2,2 pro 100 Patientenjahre, ohne signifikante Unterschiede zwischen ASS und OAK.⁸

Seit der Erstbeschreibung 1992¹⁵ dokumentierten mehrere Studien die Machbarkeit und Sicherheit des PFO-Schirmverschlusses, wobei mehrere Schirmmodelle zum Einsatz kamen. Die Erfolgsrate betrug 90% bis 100%, und die Komplikationsrate bis zu 10%. Ein vollständiger PFO-Verschluss konnte in 51% bis 100% der Fälle erreicht werden, und das Risiko von rezidierenden Hirnschlägen und TIA war maximal 3,4% pro Jahr. In einer Zusammenfassung von 11 Studien mit insgesamt 1'970 Patienten traten peri-interventionelle TIA in 0,2%, eine Tamponade in 0,3%, eine Embolisation des Schirmes in 1,1%, und Komplikationen an der Punktionsstelle in 1,5% der Fälle auf.¹⁶ Keine Todesfälle, Hirnschläge, Myokardinfarkte oder anderen Komplikationen mit Langzeitfolgen wurden verzeichnet.

Vergleich medikamentöse Behandlung mit perkutanem Schirmverschluss des PFO

Die vorhandene Evidenz setzt sich zusammen aus mehreren zweiarmligen Observationsstudien, Registern,^{17, 18} Metaanalysen von Fallserien,^{19, 20} einer fallangepassten Vergleichsstudie²¹ und 3 prospektiven, randomisierten klinischen Studien. Diese sind Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale (CLOSURE I)²² Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism (PC),²³ und (RESPECT)¹⁴. In einer Langzeitbeobachtung (Median 9 Jahre) einer zufallsgesteuerten und fallangepassten Kohorte erlitten 11% der Schirmverschlusspatienten und 21% der medikamentös behandelten Patienten (P=0,033) einen rezidivierenden Hirnschlag, TIA, oder periphere Embolie. Die Mortalität war durch den PFO Verschluss signifikant reduziert wenn man die Jahre mit und ohne PFO-Schirm verglich.²¹ Die erste randomisierte Studie, (CLOSURE I),²² zeigte keinen signifikanten Nutzen des Schirmverschlusses obwohl

der Verlauf im PFO-Verschluss Arm zahlenmässig besser war als im Kontroll Arm. Die Verlaufsbeobachtung war auf 2 Jahre beschränkt, und das obsolete STARFlex Verschlussystem wurde verwendet.

Die PC Studie²³ verglich den Schirmverschluss mittels Amplatzer PFO Occluder mit der medikamentösen Behandlung bei 414 Patienten unter 60 Jahren mit PFO und ischämischem Hirnschlag, TIA, oder peripherer Embolie. Nach einer Verlaufbeobachtung von 4 Jahren wurde der kombinierte Endpunkt von Tod, Hirnschlag, TIA und peripherer Embolie bei 3,4% der Schirmverschlussgruppe und bei 5,2% der Kontrollgruppe erreicht (p=0,34). Hirnschläge wurden bei 1 Patienten (0,5%) in der Schirmverschlussgruppe und bei 5 (2,4%) in der Kontrollgruppe verzeichnet (80% relative Reduktion, P=0,14), und TIA bei 2,5% und 3,3% (P=0,56). In RESPECT¹⁴ erhielten 980 Patienten mit kryptogenem Hirnschlag und PFO entweder einen Schirmverschluss mittels Amplatzer PFO Occluder oder eine medikamentöse Behandlung. Die Studie wurde planmässig abgebrochen, nachdem sich 25 Hirnschläge ereignet hatten (mittlere Verlaufbeobachtung 2,6 Jahre). In der Analyse nach Behandlungsplan kam es bei 1,8% in der Schirmverschlussgruppe und bei 3,3% in der Kontrollgruppe zu einem rezidivierenden Hirnschlag (p=0,08). In der Real-Analyse war die Risikoreduktion nach Schirmverschluss signifikant (p=0,007), mit 5 gegen 16 Hirnschlägen. Der PFO-Verschluss zeigte einen signifikant höheren Nutzen bei Patienten mit schwerem links-rechts-Shunt (p=0,01), bei Patienten mit ASA (p=0,02) sowie im Vergleich zu ASS (p=0,03).

Meta-Analysen dieser 3 randomisierten Studien, u. a. von Rengifo und Mitarbeitern,²⁴ zeigen eine bezüglich Hirnschlag und TIA signifikante Risikoreduktion durch PFO Verschluss (p=0,04).

PD Dr. med. Andreas Wahl

Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Klinikdirektor und Chefarzt
 Universitätsklinik für Kardiologie, Departement Herz und Gefässe
 Universitätsspital Bern, 3010 Bern
 bernhard.meier@insel.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Der Schirmverschluss des PFO ist ein minimal invasiver Eingriff der in einer knappen halben Stunde mit minimalem Risiko und ohne post-interventionelle Einschränkungen durchgeführt werden kann
- ◆ Gemäss der heute verfügbaren Evidenz ist er der medikamentösen Behandlung zumindest ebenbürtig und das Langzeitrisko einer OAK entfällt
- ◆ Der perkutane Schirmverschluss des PFO sollte daher als bevorzugte Behandlungsform empfohlen werden, im Sinne einer mechanischen Impfung anstelle einer lebenslangen OAK

Message à retenir

- ◆ La fermeture percutanée du FOP est une procédure minimalement invasive pouvant durer moins d'une demi-heure avec un risque minimal et sans restrictions post-interventionnelles
- ◆ Au vu des données disponibles à ce jour, son efficacité est au moins égale à celle du traitement médicamenteux, tout en évitant les risques liés à une anticoagulation à long terme
- ◆ La fermeture percutanée du FOP devrait être recommandée comme traitement de premier choix, dans le sens d'une vaccination mécanique au lieu d'une anticoagulation à vie

Literatur:

1. Lloyd-Jones D. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;121:1768-1777
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-390
3. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:17-20
4. Silver MD, Dorsey JS. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med*. 1978;102:62-65
5. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation*. 1999;99:1942-1944
6. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1148-1152
7. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, Glasgow GL. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2:11-12
8. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation*. 2002;105:2625-2631
9. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172-1179.
10. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-1951
11. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, Hinchey JA, Benesch C, Furie KL, Lutsep HL, Kelly E, Longstreth WT, Jr. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004;35:46-50
12. Khairy P, Landzberg M, Gatzoulis M, Mercier L, Fernandes S, Côté J, Lavoie J, Fournier A, Guerra P, Frogoudaki A, Walsh E, Dore A. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation*. 2006;113:2391-2397
13. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370:1773-1779
14. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:1092-1100
15. Bridges N, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger J, Lock J. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation*. 1992;86:1902-1908
16. Wöhrle J. Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet*. 2006;368:350-352
17. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle H, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004;18:750-758
18. Schuchlenz H, Weihs W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Int J Cardiol*. 2005;101:77-82
19. Khairy P, O'Donnell C, Landzberg M. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;139:753-760
20. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:777-789
21. Wahl A, Jüni P, Mono ML, Kalesan B, Praz F, Geister L, Räber L, Nedeltchev K, Mattle HP, Windecker S, Meier B. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation*. 2012;125:803-812
22. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991-999
23. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab A, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368:1083-1091
24. Rengifo P, Junpapart P, Witzke C, Morris DL, Romero A. Benefit of patent foramen ovale transcatheter closure versus medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J*. 2013;34:10