

PFO-Verschluss – vom Schlaglicht zum Irrlicht?

Robert Küchler, Beat J. Meyer

HerzGefässZentrum Länggasse Bern, Spitalzentrum Biel und Lindenhofspital Bern

Rückblick

In einer Publikation dieser Zeitschrift [1] in der Rubrik «Schlaglichter 2008» wurde der Verschluss des offenen Foramen ovale (PFO) noch als «Juwel der interventionellen Kardiologie» und als «Fallschirm» zur Rezidivprophylaxe bezeichnet. Seit dieser Äusserung sind fast vier Jahre vergangen, und insgesamt hat die interventionelle Kardiologie mindestens zehn Jahre verstreichen lassen, ohne den Nachweis eines Nutzens von PFO-Verschlüssen beim kryptogenen Hirnschlag zu erbringen. Ergebnisse der ersten randomisierten Studie liegen nun vor.

Evidenz der CLOSURE-I-Studie

In einer multizentrischen Studie wurden 909 Patienten mit kryptogenem Hirnschlag oder transientser ischämischer Attacke (TIA) zu einem PFO-Verschluss (STAR-Flex Device) oder zu einer medizinischen Therapie randomisiert, die Aspirin, eine orale Antikoagulation oder eine Kombination davon beinhaltete. Der grösste Teil der PFO-Verschluss-Gruppe wurde auch antithrombotisch behandelt (Tab. 1 [2]). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 16 bis 60 Jahren (Mittelwert 46 Jahre) mit kürzlichem zerebralen Ereignis, für das keine andere Ursache als ein durch transösophageale Echokardiographie bestätigtes PFO nachgewiesen werden konnte. Der vollständige, d.h. anatomisch dichte PFO-Verschluss wurde bei 86,7% der Patienten erreicht (nicht zu verwechseln mit der technisch erfolgreichen Implantationsrate).

Nach zwei Jahren betrug die Rezidivrate von Hirnschlag oder TIA in der Gruppe mit PFO-Verschluss 5,5% und in der Kontrollgruppe 6,8%, was einer nicht signifikanten, absoluten Differenz von 1,3% entspricht. Die Hirnschlag-

rate (TIA ausgenommen) betrug 2,9% in der Gruppe mit PFO-Verschluss und 3,1% der Kontrollgruppe – ebenfalls nicht signifikant. Beachtlich ist, dass die Ursachen der meisten Rezidive (87% in beiden Gruppen) nicht PFO-assoziiert waren, sondern auf anderen Faktoren wie Thrombus im linken Vorhof, Vorhofflimmern, subkortikalem lakunarem Infarkt, Atherom des Aortenbogens, komplexer Migräne, Vaskulitis oder psychiatrischen Gründen (Konversionsstörung) beruhten. Beide Strategien waren gleich sicher, wobei die Inzidenz von schweren Blutungen in der Gruppe mit PFO-Verschluss höher war als in der Kontrollgruppe (2,1 versus 1,1%). Auch Vorhofflimmern (5,7 versus 0,7%) und vaskuläre Komplikationen (3,2 versus 0%) waren häufiger.

Schlussfolgerung aus der CLOSURE-I-Studie

Die Ergebnisse der ersten randomisierten Studie über den interventionellen PFO-Verschluss bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale sind eindeutig: Die Intervention hat im Vergleich zur alleinigen medizinischen Behandlung keinen Nutzen. Aufgrund der bisher fehlenden Evidenz haben Fachgesellschaften von Kardiologen und Neurologen schon früher vom Gebrauch von PFO-Verschluss-Devices abgeraten. Die Ergebnisse der CLOSURE-I-Studie bestätigen diese Empfehlungen.

Lange Unklarheit, unbegründete Praxis und unnötige Kosten

Aus der Überlegung heraus, der PFO-Verschluss sei ein technisch einfacher Eingriff, suggerierten «PFO-Docs» oder «Scuba-Docs» Patienten und Gesunden, dass ein PFO-Verschluss das Hirnschlagrisiko verringern könne. Als Folge einer immer breiteren Indikationsstellung kam es ausserhalb von klinischen Studien schnell zu einer 100fach grösseren Zahl von PFO-Verschlüssen. Dies führte zu enormer Verzögerung der Patienten-Rekrutierung in randomisierten Studien und zu endlosem Warten auf Studienergebnisse. Die Ungewissheit von praktizierenden Ärzten und Patienten dauerte viel zu lange. Berücksichtigt man die steigende Anzahl und die Kosten der trotz fehlender Evidenz implantierten Devices (> CHF 10 000), ergeben sich unnötige Gesundheitskosten von beachtlichem Umfang. Wenn dem PFO-Verschluss trotzdem ein kleiner Nutzen eingeräumt wird, würde sich bei einer absoluten Risikoreduktion von 1,3% eine Number-Needed-to-Treat (NNT) von 77 Interventionen

Tabelle 1
Antithrombotische Therapien bei den Patienten der CLOSURE-I-Studie.

Antithrombotische Therapie	PFO-Verschluss* (n = 400) (%)	Kontrolle* (n = 451) (%)
Keine	3,3	8,5
Aspirin	71,4	55,9
Orale Antikoagulation	6,3	24,6
Kombination	18,0	9,0

* Intention-to-treat-Population zu Beginn der Studie; es existieren keine Angaben über die Häufigkeit der antithrombotischen Therapie beider Gruppen am Ende der Studie.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

ergeben, um im Zeitraum von zwei Jahren einen Hirn-schlag oder eine TIA zu verhindern. Die Kosten zur Ver-hinderung eines einzigen Ereignisses würden sich somit auf fast eine Million CHF belaufen, ohne Mehrkosten von Komplikationen zu berücksichtigen. Solche «Juwelen» kann sich auch das Schweizer Gesundheitswesen nicht leisten. Wie im Editorial zur CLOSURE-I-Studie klar hin-gewiesen wird [3], sollten die Kosten für einen PFO-Verschluss ausserhalb einer klinischen Studie nicht mehr den Krankenkassen übertragen werden dürfen. Durch Wegfall der finanziellen Anreize würde den PFO-Verschluss schnell das gleiche Schicksal ereilen wie andere ineffiziente Behandlungen.

Zurück zur Risikostratifizierung bei kryptogenem Hirn-schlag

Bei mindestens 20% der Patienten mit einem Hirn-schlag findet sich primär keine Ursache. Diese Patienten haben eine doppelt so hohe PFO-Prävalenz wie die Normalbevöl-kerung (20–25%). Mit Ausnahme von Kasuistiken bleiben paradoxe Embolien als Ursache des kryptogenen Hirn-schlags aber hypothetisch:

1. Ein Rezidiv eines kryptogenen Hirn-schlags ist selten, und wie die Ergebnisse dieser Studie belegen, ist das PFO bei 87% der Rezidive nicht die Emboliequelle.
2. Es gibt bisher keine klinische Faktoren oder Untersu-chungsmethoden, um Patienten mit hohem Risiko für eine paradoxe Embolie zuverlässig zu identifizieren.
3. Auch das Vorhofseptum-Aneurysma bestätigt sich in dieser Studie nicht als Risikofaktor.
4. Der PFO-Verschluss könnte allenfalls noch für Fälle in Frage kommen, bei denen der Nachweis einer ge-kreuzten Embolie oder einer Venenthrombose zum Zeitpunkt des zerebral-ischämischen Ereignisses er-bracht wurde.
5. Schliesslich kann ein PFO-Verschluss-System in Ein-zelfällen unvollständig endothelialisieren und noch nach zehn Jahren in sich ein thrombogenes Risiko bergen.
6. Eine antithrombotische Therapie hat sich nach der möglichen Ursache des kryptogenen Hirn-schlags zu richten. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Hirn-schlag, die für eine orale Antikoagulation nicht in Frage kommen, bewirkt ein neuer oraler Anti-Xa-Hemmer (Apixaban) eine wirksamere und sicherere Rezidivprophylaxe als Aspirin [4].

Die vorliegenden Studienergebnisse weisen darauf hin, dass es sich beim Rezidiv eines kryptogenen Hirn-schlags um ein seltenes Ereignis handelt, dass Rezidive meistens nicht PFO-assoziiert sind und dass der PFO-Verschluss im Vergleich zu Aspirin oder zur oralen Antikoagulation keinen Nutzen bringt

Konklusion

Die vorliegenden Studienergebnisse weisen klar darauf hin, dass es sich beim Rezidiv eines kryptogenen Hirn-schlags um ein seltenes Ereignis von 2 bis 3%/Jahr han-

Lehre aus einem anderen Irrlicht der Medizingeschichte

Als Einstieg zu seinem exzellenten Artikel über ethi-sche und wissenschaftliche Dispute des modernen Italiens wählte Giuseppe Remuzzi ein lesenswertes Beispiel für eine fortgesetzte Therapie ohne Evi-denz [5]. Er beschreibt, wie der bislang gesunde 51-jährige Conte Cavour – erster Ministerpräsident des vereinten Italiens – am 29. Mai 1861 müde und besorgt von einer langen und turbulenten Session des Parlaments zurückkam. In der Nacht wachte er mit Fieber, Erbrechen und Abdominalschmerzen unbekannter Ursache auf. Ärzte wurden gerufen, die ohne Kenntnis der Diagnose sofort Aderlässe verordneten. Nach mehr als sieben Aderlässen und warmen Bädern gegen den iatrogenen Blutungs-schock starb der Conte am 6. Juni 1861 entkräftet. In den renommierten medizinischen Zeitschriften wie *The Lancet*, *British Medical Journal* und *New England Journal of Medicine* kam es umgehend zu vehementen Protesten gegen das Festhalten an veralteten Behandlungsmethoden.

delt, dass Rezidive meistens nicht PFO-assoziiert sind und dass der PFO-Verschluss im Vergleich zu Aspirin oder zur oralen Antikoagulation keinen Nutzen bringt. Von den verbleibenden Studien – so die kürzlich abgeschlos-sene RESPECT-Studie (Amplatzer Device, Publikation frühestens Ende Jahr erwartet) oder die noch laufende REDUCE-Studie (Hexel Device) – sind kaum andere Er-gebnisse von praktischer Relevanz zu erwarten. Die Re-zidivraten sind auch in diesen Studien geringer als er-wartet, die statistisch notwendigen Patientenzahlen werden nicht erreicht, und selbst eine Meta-Analyse aller randomisierten Studien wird bestenfalls eine Hochrisiko-gruppe identifizieren können, die von einem PFO-Verschluss profitieren könnte. *PFOs dürfen also offen bleiben.* Gleichwohl sind Fortschritte beim kryptogenen Hirn-schlag auf dem Gebiet der Diagnostik und der antithrom-botischen Therapie wünschenswert, um eine kausale Therapie zu ermöglichen. Eine verbesserte Identifikation von Vorhofflimmern ist ein erster Schritt. Immerhin ist die scheidende PFO-Verschluss-technik Wegbereiterin einer anderen Entwicklung – nämlich der perkutanen Klappenprothesenimplantation (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI). Die TAVI bei Betagten mit schwerer Aortenstenose hat sich in wenigen Jahren durch exzellente Studien als alternative Behandlung in Kooperation von Herzchirurgen und interventionellen Kardiologen entwickelt [6].

In Ausnahmefällen kann ein Verschlussystem noch im-plantiert werden. Mangels Evidenz muss das PFO-Verschlussverfahren allgemein jedoch aufgegeben werden. Dadurch gewonnene Einsparungen könnten das Loch in der Kasse des Gesundheitswesens schliessen helfen. Es versteht sich von selbst, dass aus ethischen und Kos-tengründen neue Therapien nur in randomisierten Stu-dien zur Anwendung kommen und erst bei validierter Wirksamkeit in die Routine gelangen dürfen. Die Ärzteschaft wird den entsprechenden Rückgang von PFO-Verschlüssen anhand der Schweizer Jahresstatistik 2012

kritisch prüfen und eine terminologische Verwechslung, die zu einem unerwarteten Anstieg von «Verschlüssen von kleinen Vorhofseptumdefekten» führen würde, zu interpretieren wissen.

Zusammenfassung

Alte und neue Methoden müssen sich der Kritik der reinen Vernunft unterziehen. Zwei aktuelle Beispiele – ein modernes und ein historisches – zeigen Folgen auf, wenn eine Diagnose nicht klar und eine Therapie nicht gesichert ist. Die erste Hürde, die statistische Signifikanz, hat der PFO-Verschluss verpasst. Die zweite Hürde, die klinische Signifikanz, führte ebenfalls zum Straucheln der besprochenen Technik. Die Ursache des kryptogenen Hirnschlags ist selten ein PFO. Das zeigte sich in der ersten randomisierten und hier diskutierten Studie: Sowohl in der Gruppe mit PFO-Verschluss als auch in der medikamentös behandelten Gruppe waren mehr als 80% der Rezidive nicht PFO-assoziiert. Was bleibt, sind offene Fragen der Risikostratifizierung – die individuelle Situation eines Patienten entscheidet, ob in einem Einzelfall ein PFO sporadisch noch verschlossen werden muss.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Beat J. Meyer
Herzgefässzentrum Länggasse
FMH Innere Medizin und Kardiologie
Fabrikstrasse 24
CH-3012 Bern
[praxis.hgz.ccv\[at\]hin.ch](mailto:praxis.hgz.ccv[at]hin.ch)

Literatur

- 1 Meier B. Juwelen der Interventionellen Kardiologie. Schweiz Med Forum. 2008;8:1005.
- 2 Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med. 2012; 366:991.
- 3 Johnston S.C. Patent Foramen Ovale Closure - Closing the Door Except for Trials. N Engl J Med. 2012;366:1048.
- 4 Diener H-C, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol. 2012;11:225.
- 5 Remuzzi G. Ethical disputes still beset Italian medicine 150 years after Count Cavour's death. Lancet. 2012;379:1068–73.
- 6 Meyer Beat J (editor). Journal Watch Cardiology, Nov. 9, 2011: Quality of Life Improves After Transcatheter Aortic Valve Implantation: One-year health-related quality-of-life findings from the PARTNER trial are encouraging. – Citation: Reynolds MR et al. for the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Investigators. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2011;124:1964.