Neue Studienergebnisse zum PFO-Verschluss bei Patienten mit paradoxer Embolie

Stephan Windecker[a], Peter Jüni[b]

[a] Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern
[b] Institut für Sozial- und Präventivmedizin und Clinical Trials Unit, Universität Bern

PFO und Hirnschlag: Assoziation oder Kausalität?

Kasuistiken haben das Phänomen der paradoxen Embolie mittels direkten Nachweises von Thromben im offenen Foramen ovale (PFO) bestätigt [1]. In der Regel ist dies jedoch bei Hirnschlägen von PFO-Trägern nicht der Fall, was die Frage impliziert, ob es sich um eine zufällige Assoziation oder einen kausalen Zusammenhang handelt.
Ein mutmassliches Ursache-Wirkungs-Prinzip ist häufig in der Medizin (z.B. Vorhofflimmern und Hirnschlag) und kann anhand spezifischer Kriterien erhärtet werden. Für einen kausalen Zusammenhang – in der vorliegenden Diskussion zwischen dem Vorhandensein eines PFO und dem Risiko eines Hirnschlags – sprechen die statistische Robustheit der beobachteten Assoziation, ihre biologische Plausibilität, ein biologisches Dosis-Wirkungs-Prinzip sowie ein logischer zeitlicher Zusammenhang [2]. Die Synthese mehrerer Fallkontrollstudien hat eine solide Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines PFO und dem Risiko eines Hirnschlags bestätigt (Odds ratio [OR] 5,0; 95% KI 2,4–10,4), die besonders ausgeprägt bei Patienten mit PFO und vergesellschaftetem Vorhofseptumaneurysma (ASA) ausfällt (OR 23,3; 95% KI 5,2–103,2) [3]. Die biologische Plausibilität wird zusätzlich zu den erwähnten Fallberichten durch das erhöhte Hirnschlag- und Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Lungenembolie [4] sowie das erhöhte systemische Embolierisiko bei Patienten mit Herzschrittmacher-Sonden [5] in Anwesenheit eines PFO untermauert. Der zeitliche Zusammenhang wird unterstützt durch Fallberichte des «Economy-Class Syndroms», bei dem nach Langstreckenflügen von Personen mit PFO Hirnschläge beobachtet wurden [6]. Des Weiteren korreliert das Risiko eines Hirnschlags direkt mit der anatomischen Grösse des PFO [7] bzw. eines damit vergesellschafteten ASA [8], was auf eine biologische Dosis-Wirkungs-Beziehung hinweist. Zusammenfassend etablieren diese Daten einen klaren kausalen Zusammenhang zwischen PFO und Hirnschlag, weswegen das PFO auch als unabhängiger Risikofaktor für Hirnschläge bei jungen Patienten etabliert ist [9].

Stephan Windecker

Prof. Stephan Windecker und Prof. Peter Jüni sind beide am von St. Jude Medical unterstützten PC-Trial beteiligt.

Rezidivrisiko in Beobachtungsstudien

Neurologische Verlaufsstudien haben das Rezidivrisiko für Hirnschlag oder Tod bei PFO-Patienten mit kryptogenem Hirnschlag (Hirnschlag ohne klassische Ursache) auf jährlich 1,5–7,7% beziffert [10]. Eine Zusammenstellung von mehreren Beobachtungsstudien mit über 900 PFO-Patienten, die medikamentös behandelt wurden, hat die jährliche Rezidivrate für Hirnschlag oder TIA auf 4,2% geschätzt [11]. Eine französische Kohortenstudie mit Patienten mit kryptogenem Hirnschlag, die mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden, zeigte im Langzeitverlauf über vier Jahre ein Hirnschlagrisiko bei Patienten ohne PFO von 6,2%, bei Patienten mit PFO von 5,9% und bei Patienten mit PFO und ASA von 19,7% [8]. Vor dem Vorliegen randomisierter Studien zeigte eine systematische Übersicht von Beobachtungsstudien mit Einschluss von Patienten mit kryptogenem Hirnschlag, die entweder mit PFO-Verschluss oder medikamentös behandelt wurden, eine neurologische Rezidiv-Inzidenz von 0,8% nach PFO-Verschluss im Vergleich zu 4,4% pro 100 Patientenjahre unter medikamentöser Therapie [12].

PFO-Schirmverschluss: eine effektive und sichere Intervention

Der perkutane Schirmverschluss des PFO ist eine ausgereifte Methode, die gestützt auf die Resultate der randomisierten Studien RESPECT und PC mit sehr geringem Risiko durchgeführt werden kann [13, 14]. Ein vollständiger Verschluss des PFO sechs Monate nach Implantation eines Amplatzer PFO Occluder wurde in beiden Studien in 94 bzw. 96% der Fälle erreicht, ohne Hinweise für eine Thrombenbildung während der Nachkontrolle mittels transösophagealer Echokardiographie. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war in beiden randomisierten Studien zwischen der medikamentös behandelten und Schirmverschluss-Gruppe vergleichbar. Vorhofflimmern nach Schirmverschluss war selten (3,0 bzw. 2,9%) und nur unwesentlich häufiger als bei Patienten unter medikamentöser Therapie (1,5 bzw. 1,0%).

Ergebnisse aus randomisierten Studien

Die randomisierten Studien RESPECT (980 Patienten) und PC (414 Patienten) haben den PFO-Verschluss mit dem Amplatzer PFO Occluder mit einer antithrombotischen Therapie gemäss Empfehlung des behandelnden Neurologen verglichen. Die Ergebnisse wurden am diesjährigen TCT-Kongress in Miami vorgestellt.
In der RESPECT-Studie erfolgte bei 464 von 499 in die Verschlussgruppe randomisierten Patienten eine PFO-Intervention, und 481 in die medikamentöse Gruppe randomisierte Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure (47%), Vitamin-K-Antagonisten (25%), Clopidogrel (14%), Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel (6%) sowie Acetyl-

salicylsäure plus Dipyridamol (8%) behandelt [13]. Das mittlere Alter der Patienten bei Einschluss betrug 46 Jahre, 36% hatten neben dem PFO ein ASA, und etwa die Hälfte der Patienten hatte einen grossen Hirnschlag (Hirnläsion >1,5 cm). In der Gruppe mit PFO-Verschluss war die mittlere Beobachtungsdauer länger als in der Medikamenten-Gruppe (2,8 ± 2,0 vs. 2,5 ± 1,9 Jahre), und es gingen in der PFO-Gruppe weniger Patienten im Langzeitverlauf verloren als in der Medikamenten-Gruppe (48 vs. 90). Der primäre Endpunkt eines erneuten Hirnschlags wurde bei 9 Patienten der Schirmverschluss- und bei 16 Patienten der Medikamenten-Gruppe beobachtet, was einer nicht-signifikanten 50%-igen relativen Risikoreduktion entspricht (Hazard Ratio [HR] 0,49, 95% KI 0,22–1,11, Log-rank p = 0,08). Eine Per-Protokoll-Analyse zeigte eine Risikoreduktion zugunsten des Schirmverschlusses (HR 0,37, 95% KI 0,14–0,96, Log-rank p = 0,03), ebenso wie eine Analyse, die sich auf die tatsächlich durchgeführte Therapie bezog (Schirmverschluss tatsächlich durchgeführt bzw. ausschliesslich medikamentöse Therapie) (HR 0,27, 95% KI 0,10–0,75, Log-rank p = 0,007). Patienten mit grossem Shunt und vergesellschaftetem ASA zeigten jeweils einen signifikanten Nutzen zugunsten des PFO-Verschlusses mit Trends für eine relevante statistische Interaktion. Des Weiteren zeigte eine exploratorische Analyse, dass der Anteil grosser Rezidiv-Hirnschläge in der Medikamenten-Gruppe höher ausfiel als in der Schirmverschluss-Gruppe (69 vs. 14%).

In der kleineren PC-Studie erfolgte bei 191 von 204 in die Verschlussgruppe randomisierten Patienten eine PFO-Intervention; 210 in die medikamentöse Gruppe randomisierte Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure (57%), Vitamin-K-Antagonisten (31%) oder Thienopyridinen (17%) behandelt [14]. Das mittlere Alter der Patienten betrug 44 Jahre, und 24% hatten neben dem PFO ein ASA. Die mittlere Beobachtungsdauer belief sich auf vier Jahre. Der primäre Endpunkt (Tod, Hirnschlag, TIA oder periphere Embolie) wurde bei 7 Patienten der Schirmverschluss-Gruppe und bei 11 Patienten der Medikamenten-Gruppe beobachtet (HR 0,63, 95% KI 0,24–1,62, p = 0,34). Mittels Bildgebung objektivierte Hirnschlagrezidive wurden bei 1 Patient in der Schirmverschluss-Gruppe und bei 5 Patienten der Medikamenten-Gruppe verzeichnet (0,5 vs. 2,4%, HR = 0,20, 95% KI 0,02–1,72, p = 0,14).

In der Interpretation der Studienresultate sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Die Rekrutierungsdauer war mit bis zu zehn Jahren sehr lang; dies resultierte in einer selektionierten Patientenpopulation, die hinsichtlich Alter und Risikofaktoren ein niedriges Rezidivrisiko hatte. Entsprechend war der Nachweis von Behandlungsunterschieden erschwert. Zusätzlich erhielten bis zu 15% der Patienten in der Medikamentengruppe im Verlauf einen Schirmverschluss und waren nicht länger dem Spontanrisiko des PFO ausgesetzt.

Synthese

Alle bisher durchgeführten randomisierten Studien zeigen konsistent einen Trend zugunsten einer Hirnschlagreduktion nach Schirmverschluss. Berechnet man die Anzahl von Patienten, die einem Schirmverschluss unterzogen werden müssen, um einen Hirnschlag zu verhindern (NNT), beläuft sich diese auf 70 Patienten im Verlauf von zwei Jahren (RESPECT-Studie) resp. auf 40 Patienten über fünf Jahre (PC-Studie). Vor dem Hintergrund des Schweregrads des Endpunkts Hirnschlag, der Konsistenz der Resultate in allen Studien, des hohen Nutzens vor allem bei Hochrisikogruppen (PFO und ASA, PFO und grosser Shunt) sowie der Einfachheit und des geringen Risikos des Eingriffs hat sich die Datenlage zugunsten des Schirmverschlusses verschoben. Es liegt nahe, die zur Verfügung stehenden Daten der randomisierten Studien in Metaanalysen zusammenzufassen, um weitere Erkenntnisse zu erhalten.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Stephan Windecker
Chefarzt
Universitätsklinik für Kardiologie
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
Stephan.Windecker[at]insel.ch

Literatur

1 Pilgrim P, Meier B, Khattab A. Death by patent foramen ovale in a soccer player. J Invasive Cardiol. in press.
2 Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. Lancet. 2002;359:248–52.
3 Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology. 2000;55:1172–9.
4 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;97:1946–51.
5 Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier LA, Fernandes SM, Cote JM, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. Circulation. 2006;113:2391–7.
6 Isayev Y, Chan RK, Pullicino PM. «Economy class» stroke syndrome? Neurology. 2002;58:960–1.
7 Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. Am J Med. 2000;109:456–62.
8 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med. 2001;345:1740–6.
9 Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. Ann Intern Med. 1992;117:461–5.
10 Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004;62:1042–50.
11 Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. Circulation. 2005;112:1063–72.
12 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;5:777–89.
13 Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, et al., for the RESPECT Investigators. The final results with primary endpoint analyses. Presented at TCT 2012.
14 Meier B, Kalesan B, Mattle H, Khattab A, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. Presented at TCT 2012.