PFO-Verschluss beim kryptogenen Hirnschlag – wirklich wirksam?

Beat J. Meyer, Robert Küchler
HerzGefässZentrum Länggasse Bern, Spitalzentrum Biel und Lindenhofspital Bern

Die Frage, ob der interventionelle PFO-Verschluss (Patent Foramen Ovale = PFO) das kryptogene Hirnschlag-Rezidiv wirksam beeinflussen kann, blieb nach Bekanntwerden der CLOSURE-I-Studie offen [1, 2]. Nochmals betont sei eines ihrer wichtigsten Ergebnisse, nämlich, dass die meisten Rezidive (87% in beiden Gruppen) nicht PFO-assoziiert waren, sondern andere Ursachen wie Thrombus im linken Vorhof, Vorhofflimmern, subkortikaler lakunarer Infarkt, Atherom des Aortenbogens, komplexe Migräne, Vaskulitis oder psychiatrische Gründe (Konversionsstörung) für das Rezidiv verantwortlich waren. Die paradoxe Embolie war in diesem Kollektiv eine mögliche, aber verschwindend kleine, anekdotenhafte Ursache. Diese Ergebnisse belegen klar, dass die seltenen Rezidive nicht «kryptein», also verborgen, sondern multifaktoriell waren. Sie bilden damit keine pathogenetische Entität, wie fälschlicherweise oft angenommen wird. Folglich gibt es für die Rezidivprophylaxe des kryptogenen Hirnschlags oder der TIA nicht ein einziges «Heilmittel».

Beat J. Meyer

Robert Küchler

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

Neuere Studienergebnisse – Wirksamkeit von PFO-Verschluss nicht belegt

Am 26. Oktober 2012 wurden die lange erwarteten Resultate der RESPECT- und PC-Studien am TCT-Kongress in Miami präsentiert. Beide Studien haben einen signifikanten Unterschied des primären Endpunkts (Tod, Hirnschlag, TIA und periphere Embolie) nach einer durchschnittlich vierjährigen Beobachtungszeit verfehlt. Natürlich bleibt die Publikation der Ergebnisse beider Studien abzuwarten, vor allem was die Ursache der Hirnschlag-Rezidive betrifft; trotz leichtem Trend zugunsten der PFO-Verschlussmethode spricht die kumulative Evidenz weiterhin gegen eine generelle Anwendung der Technik (Tab. 1).

Gründe für die negativen Studienergebnisse

1. Die tiefe Rezidivrate von kryptogenen Hirnschlägen und zu geringe Fallzahlen in allen Studien schwächen die statistische Aussagekraft.
2. Die monokausale Sichtweise des kryptogenen Hirnschlags steht im Widerspruch zu den Studienergebnissen, wonach Rezidive beim kryptogenen Hirnschlag pathogenetisch multifaktoriell sind.
3. Umgekehrt ist der Nachweis einer paradoxen Embolie eine anekdotische Seltenheit. Dabei wird verkannt, dass die in der Literatur häufig vorkommende Aussage «PFO-Verschluss bei paradoxer Embolie» irreführend ist. Bei den Studienpopulationen handelte es sich um «PFO-Verschlüsse bei Patienten mit kryptogenem Hirnschlag».
4. Die Wirksamkeit des FPO-Verschlusses beim kryptogenen Hirnschlag oder TIA konnte bisher nicht nachgewiesen werden, weil die monokausale, pathophysiologische Plausibilität nur vordergründig ist.

Auch wenn die letzte noch laufende Studie REDUCE mit einem weiteren Verschlusssystem (GORE® Septal Occluder) nicht beendet wurde, ist die Schlussfolgerung zulässig, dass die Wirksamkeit des PFO-Verschlusses bei Patienten mit kryptogenem Hirnschlag oder radiologisch nachgewiesener TIA bisher nicht belegt ist.

Weshalb verwenden Ärzte Therapien ohne belegte Wirksamkeit?

Der Frage, warum Ärzte Therapien ohne belegte Wirksamkeit einsetzen, hat sich das BMJ in mehreren Artikeln gewidmet. An den Anfang wurde ein Zitat des Britischen Epidemiologen A. Cochrane gestellt, der an die Wirksamkeit und an die Sicherheit einer medizinischen Intervention immer drei Fragen stellte: «Can it work? Can it work in practice? Is it worth it?» [3]. Nicht selten können die Fragen nicht eindeutig beantwortet werden, weil keine klare Evidenz vorliegt. Noch schwieriger ist es, die Unwirksamkeit einer bereits angewandten Methode zu beweisen oder zu akzeptieren und eine Gewohnheit abzulegen (Tab. 2).

Spätes Thromboserisiko ungeklärt

Nach PFO-Verschluss erhalten die Patienten eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel 75 mg/d während sechs Monaten und Aspirin 100 mg/d für zwei Jahre. In der CLOSURE-I-Studie ereigneten sich unter dieser prophylaktischen Therapie zwei durch transösophageale Echokardiographie bestätigte Fälle von Device-Thrombosen [1]. Beide Fälle wurden mit dem Auftreten eines Vorhofflimmerns in Verbindung gebracht. Auch noch vier Jahre nach Implantation der am häufigsten verwendeten Amplatzer-Implantate wurde eine solche Spätkomplikation beschrieben [5]. Die Thromboseraten der RESPECT- und PC-Studien sind noch nicht bekannt. Mögliche Ursachen eines anhaltenden Thromboserisikos sind unvollständige Apposition des Implantats mit fehlender oder verzögerter

Tabelle 1
Ergebnisse verschiedener PFO-Studien.

PFO-Studie	Anzahl Patienten	Ereignisrate %		P-Wert
		PFO-Verschluss	Medizinische Therapie	
CLOSURE I	909	5,5	6,8	0,37
RESPECT	980	1,6	3,0	0,16
PC-Trial	414	3,4	5,2	0,34

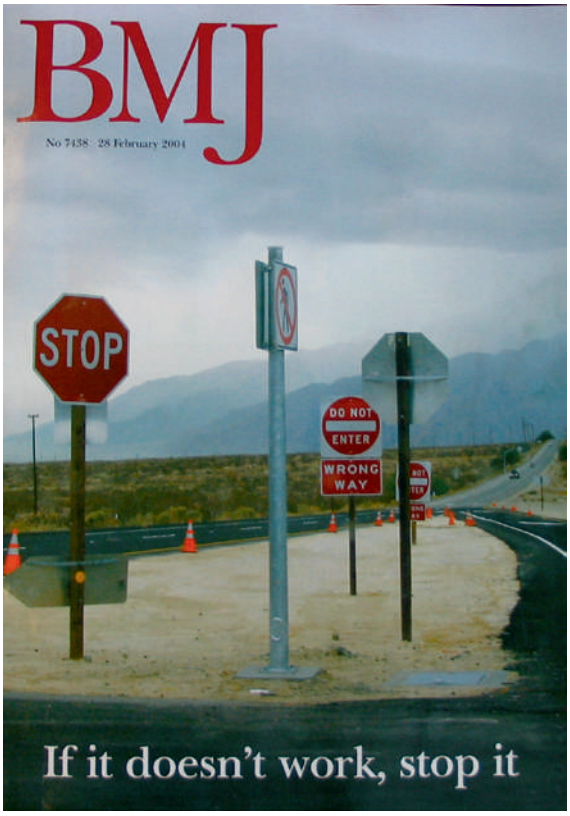

Abbildung 1

Tabelle 2
Gründe für die Verwendung von Therapien ohne belegte Wirksamkeit, adaptiert nach [4].

Klinische Erfahrung, Negieren von Nebenwirkungen
Festhalten an einem Surrogat-Endpunkt
Natürlicher Verlauf einer Krankheit
Verliebtheit in ein pathophysiologisches Modell, das falsch ist
Rituale und Mystik
Notwendigkeit, etwas tun zu müssen
Niemand stellt die Therapie in Frage
Reale (oder angenommene) Erwartungen des Patienten
Nicht-objektive Position von Firmen und Studienmitarbeitenden gegenüber ihren Produkten (vor allem dort, wo ein doppelblinder Studienansatz methodisch nicht möglich ist
Fragwürdige Zulassungspraxis von Implantaten ohne Evidenz ihrer Wirksamkeit

Endothelialisierung und/oder Vorhofseptumversteifung in Kombination mit Vorhofflimmern.

Hohe Anzahl PFO-Verschlüsse ausserhalb von Studien – weshalb?

Die jährlichen Implantationszahlen der Schweizer interventionellen Kardiologie wurden von der Arbeitsgruppe «Swiss Working Group on Interventional Cardiology and Acute Coronary Syndrome» in ihren Jahresstatistiken publiziert [6–9]. Die Summe der perkutanen PFO-Verschlüsse ist mit fast 5000 Fällen im Vergleich zu den Einschlüssen in randomisierte Studien ausserordentlich hoch (Tab. 3). In den Jahresstatistiken finden sich lediglich die Interventionszahlen, jedoch keine Angaben über die Indikation zum PFO-Verschluss, über die Wirksamkeit in Bezug auf die Rezidivprophylaxe oder über die kurz- und langfristigen Komplikationen.
In einem nationalen Register könnten die erfolgten Schweizer Implantationen ausserhalb der kontrollierten Studien noch jetzt dazu dienen, langfristige Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von PFO-Verschlüssen nachzuliefern. Damit könnten auch die berechtigte Forderung nach sehr langen Beobachtungsintervallen von 10, 20 oder 30 Jahren erfüllt und die offenen Fragen bezüglich eines lebenslangen Schutzes vor kreuzenden Embolien gegenüber einem langfristigen Thromboserisiko mit einem Implantat beantwortet werden.

Offene Fragen zur Zulassungspraxis von Implantaten

Die Zulassung von kardiovaskulären Implantaten erfolgt immer noch mehrheitlich ohne Daten aus vergleichenden Wirksamkeitsstudien [10]. Gemäss einer kürzlichen Studie musste sich die FDA eine zu lockere Zulassungspraxis vorhalten lassen [11]. Damit nichtwirksame Therapien rechtzeitig vor einer Zulassung entdeckt werden, sollten Implantate ausserhalb von Studien oder Registern nicht mehr zugelassen werden. Eine geeignete Institution, die die notwendigen Studien und Register in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften überwacht, könnte die Interessen der Patienten und der Öffentlichkeit künftig besser wahren.

Fazit

Beim Rezidiv eines kryptogenen Hirnschlags empfehlen viele nationale Neurologen-Gesellschaften eine orale Antikoagulation oder Langzeitbehandlung mit Aspirin und betrachten den perkutanen PFO-Verschluss ausserhalb einer randomisierten Studie als therapeutische Ausnahme (Grad-2C-Empfehlung, [2]). Die multifaktorielle Genese des kryptogenen Hirnschlags erfordert beim Rezidiv immer eine erneute, ausführliche und multidisziplinäre Schlaganfallabklärung, um aus einer Reihe von möglichen Gründen die wahre Ursache identifizieren und eine kausale Therapie durchführen zu können. Im Fall des später nicht seltenen paroxysmalen Vorhof-

Tabelle 3
PFO-Verschlüsse in der Schweiz (total 4986 Verschlüsse).

Jahre	1994–2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Anzahl	166	117	154	380	438	510	515	626	619	728	733

flimmerns wäre dies in erster Linie die orale Antikoagulation; in zweiter Linie und sicher bei jungen Patienten käme die kurative Pulmonalvenenisolation durch den Rhythmologen in Betracht. Diese wirksame Option wird durch PFO-Implantate für immer buchstäblich verbaut. Bei der Wahl der Therapie ist eine individuelle und differenzierte Abwägung von Nutzen und Risiko notwendig, wobei der Grundversorger zusammen mit dem informierten Patienten die Indikation für den PFO-Verschluss aufgrund der spärlichen Evidenz nur noch im Einzelfall stellen sollte: «If it doesn't work, stop it» (Abb. 1) [3, 4].

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

Literatur

1 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.
2 Küchler R, Meyer BJ. PFO-Verschluss – vom Schlaglicht zum Irrlicht? Schweiz Med Forum. 2012;12(27–28):569–71.
3 Alderson P. What doesn't work and how to show it. BMJ. 2004; 328:473.
4 Doust J, Del Mar C. Why do doctors use treatments that do not work? BMJ. 2004;328:474.
5 Egred M, Morrison L. A late complication of a patent foramen ovale amplatzer occluder device. Eur Heart J. 2006;27(13):1604.
6 Maeder MT, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2010. Cardiovascular Medicine. 2012;15(2):48–52.
7 Maeder MT, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2007. Kardiovaskuläre Medizin. 2010;13(1):18–24.
8 Maeder MT, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2006. Kardiovaskuläre Medizin. 2008;11(6):187–95.
9 Schlüter L, et al. Interventions cardiaques percutanées en Suisse en 2001. Kardiovaskuläre Medizin. 2004;7:61–70.
10 Wilmshurst P. The regulation of medical devices. Unsatisfactory, unscientific, and in need of a major overhaul. BMJ. 2011;342:d2822. doi: 10.1136/bmj.d2822.
11 Chen C, Dhruva S, Redberg R. Inclusion of comparative effectiveness data in high-risk cardiovascular device studies at the time of premarket approval. JAMA. 2012;308:1440–2.

Anmerkung

Während der Drucklegung dieses Artikels sind noch folgende Artikel zum besprochenen Thema erschienen:
- Meier B, et al. for the PC Trial investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med. 2013; 368:1083–91.
- Carroll JD, et al. for the RESPECT investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med. 2013;368:1092–100.