Neue Evidenzbasis für den PFO- Verschluss?

Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie?

Für welche Patienten?

Neue Techniken ?

Prof. Dr. med. Axel Bauer

Leiter Campus Innenstadt

1. Medizinische Klinik und Poliklinik

Ludwig-Maximilians-Universität München

München, den 17.11.2018

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

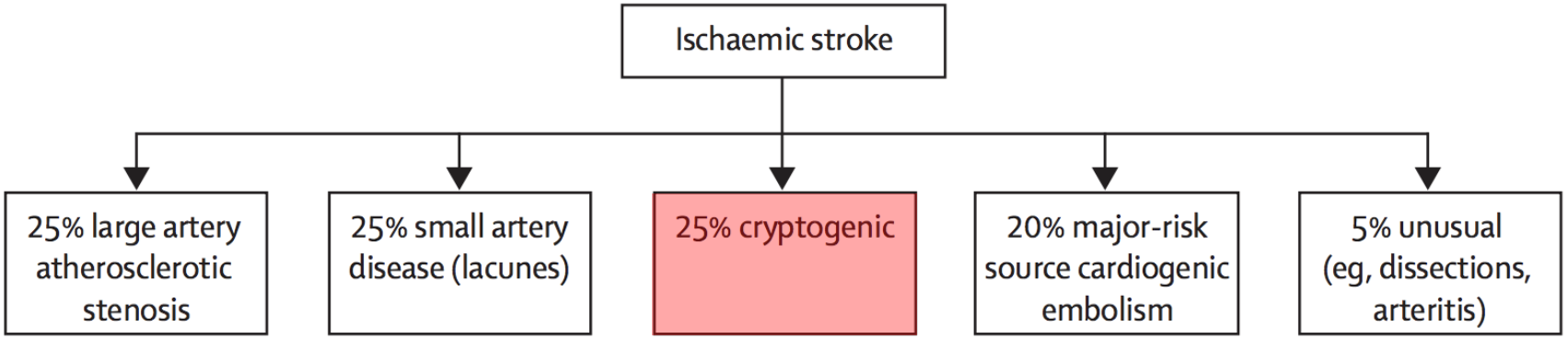
PFO-Verschluß

Keine Interessenskonflikte

PFO-Verschluß

Hintergrund (1)

- Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle sind kryptogen

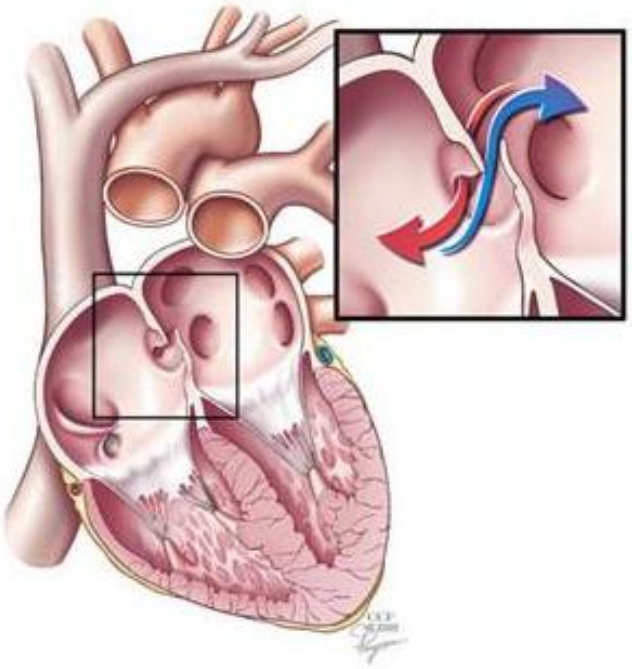


Hart et al., Lancet Neurology 2014

PFO-Verschluß

Hintergrund (2)

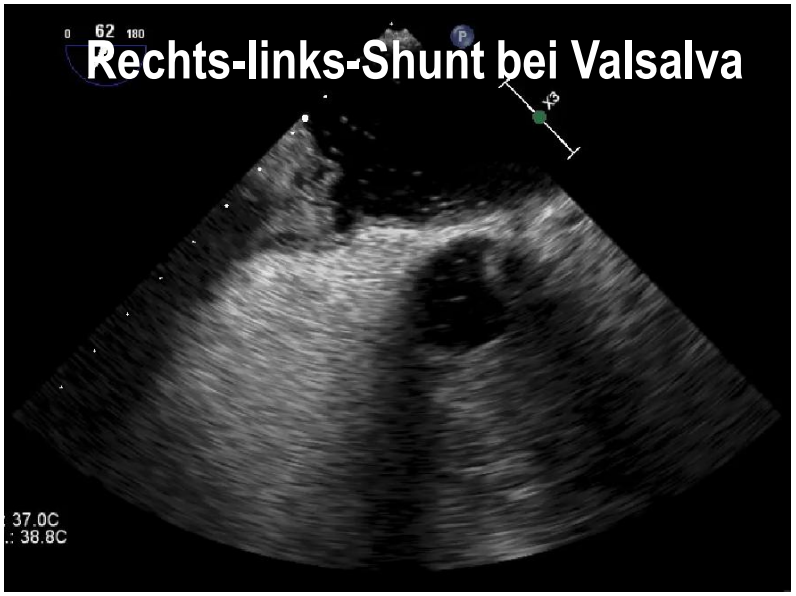
- Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle sind kryptogen
- Etwa ein Viertel der Menschheit hat ein persistierendes Foramen ovale

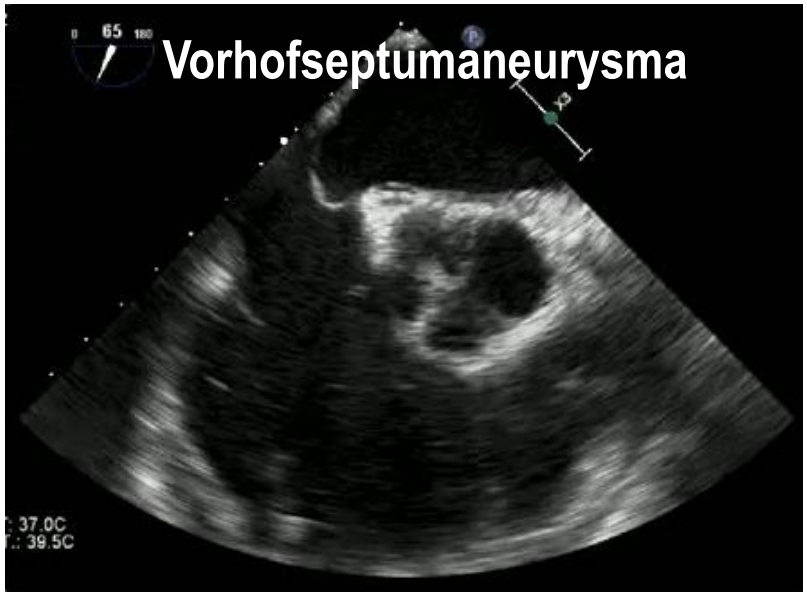


PFO-Verschluß

Hintergrund (2)

- Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle sind kryptogen
- Etwa ein Viertel der Menschheit hat ein persistierendes Foramen ovale





PFO-Verschluß

Hintergrund (3)

- Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle sind kryptogen
- Etwa ein Viertel der Menschheit hat ein persistierendes Foramen ovale
- Bei Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen liegt die Prävalenz eines persistierenden PFOs bei etwa 40%

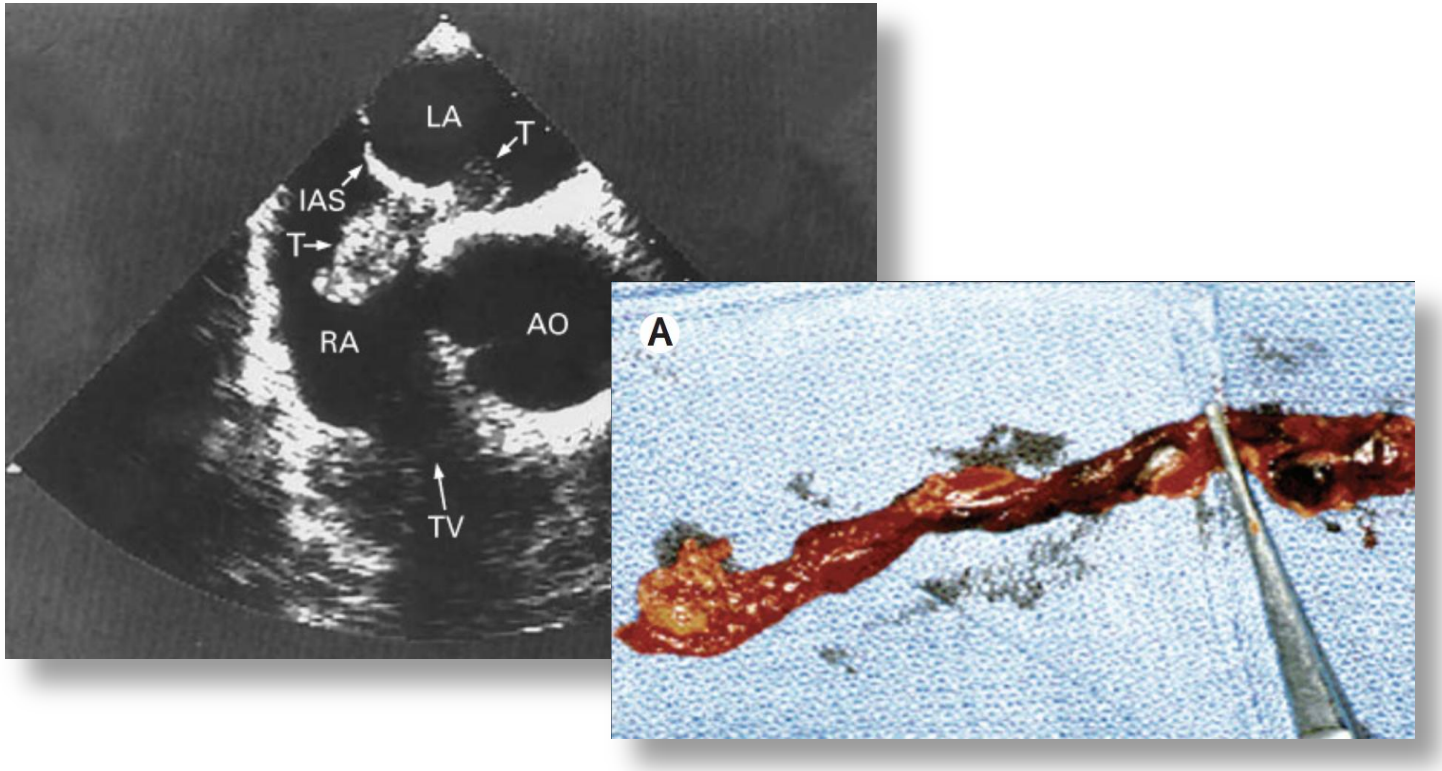
PFO als kausale Ursache?

Hart et al., Lancet Neurology 2014

PFO-Verschluß

Hintergrund (4)

- “Proof of principle“: Thrombus steckt im PFO fest



Srivastava et al.

PFO-Verschluss

Konzept des interventionellen PFO-Verschlusses

St Jude

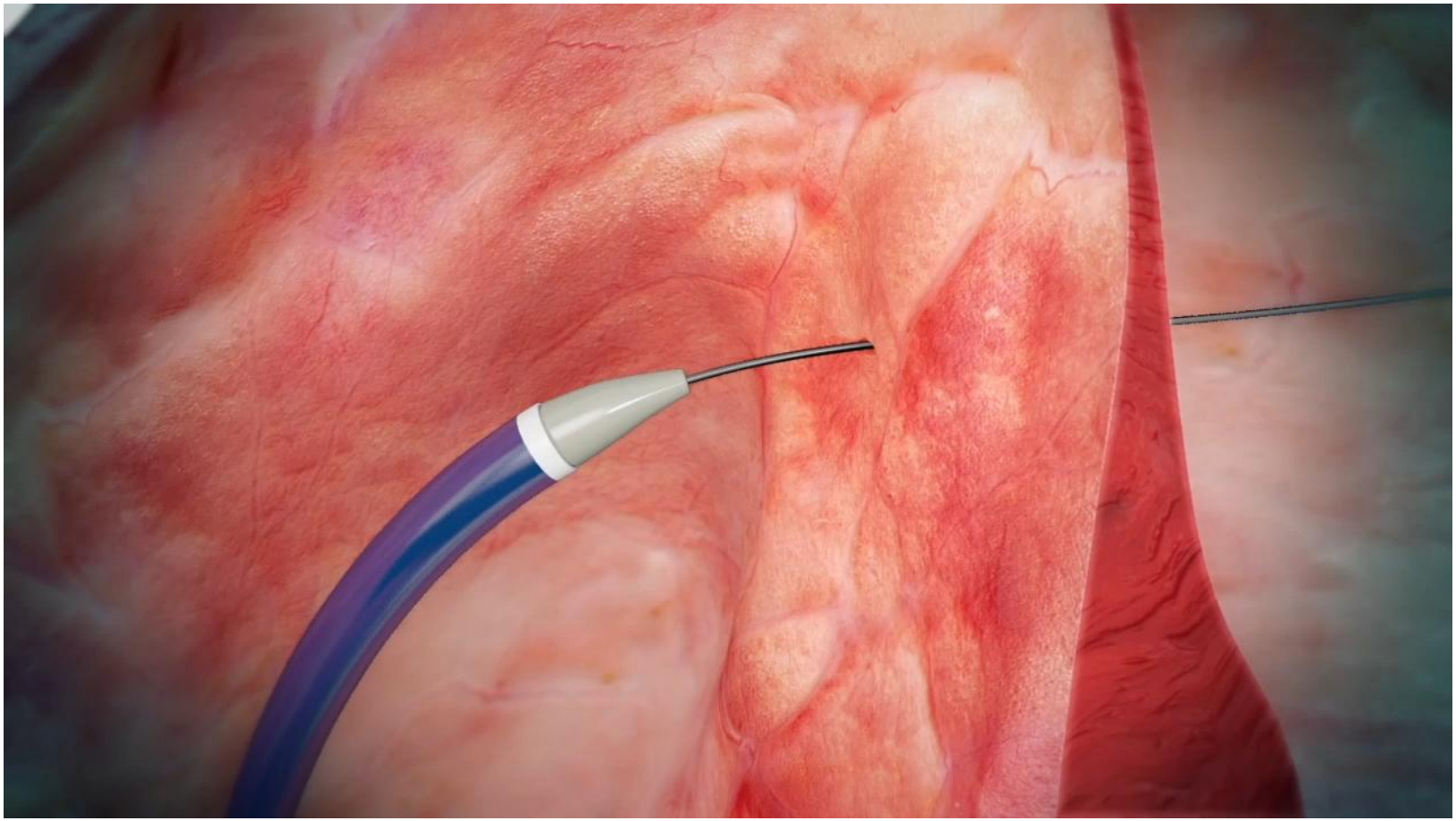
Starflex

Konzept des interventionellen PFO-Verschlusses

Gore Helix

PFO-Verschluß

Konzept des interventionellen PFO-Verschlusses



Quelle: https://sjm.com

PFO-Verschluß

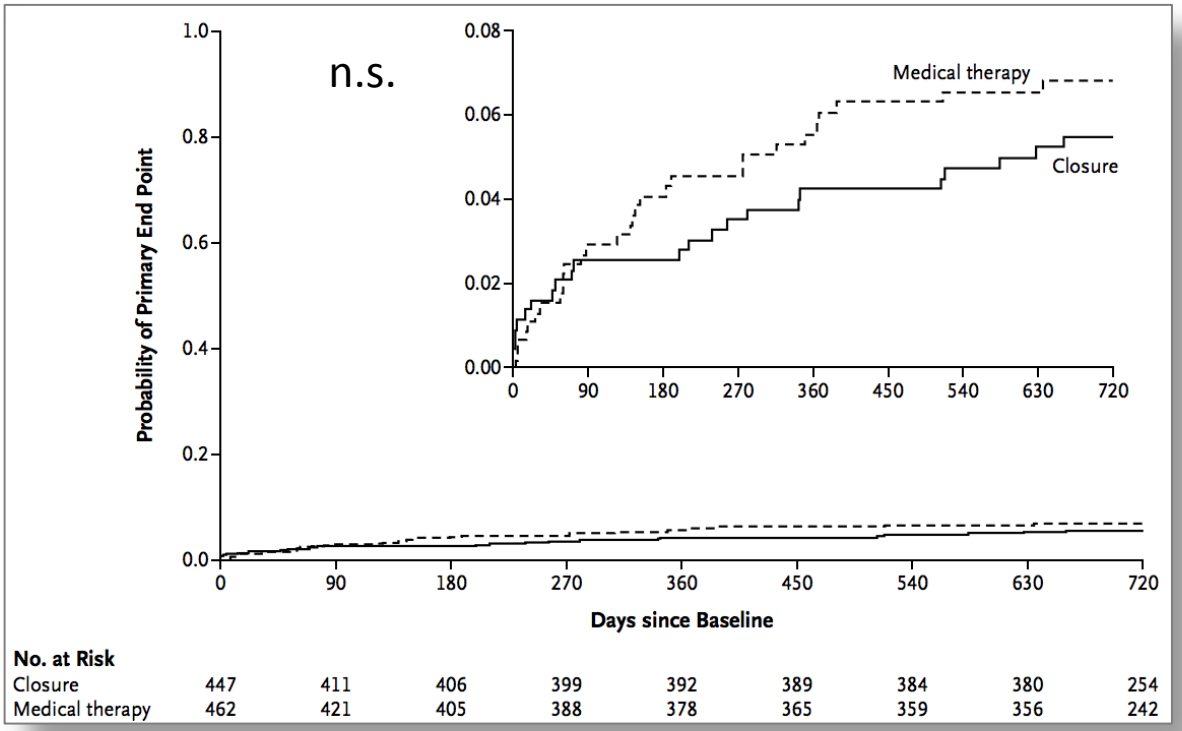
Agenda

1. Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie?
2. Für welche Patienten?
3. Neue Techniken ?

PFO-Verschluß

CLOSURE-I Studie

- 909 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall
- 2 Jahre Nachbeobachtung, 2003-2008, 87 Zentren
- Starflex-Device



Furlan et al., NEJM 2012

PFO-Verschluß

14.09.2017

Menschenskinder: Der Kampf um einen Platz im Hort › Die Seite Drei

Süddeutsche Zeitung

MÜNCHNER NEUESTE NACHRICHTEN AUS POLITIK, KULTUR, WIRTSCHAFT UND SPORT

Das Streiflicht

DARUM GRÜN.

TION MUSS
MSETZEN.
AUSSITZEN.

Briefwahl jetzt!

Die Zukunft braucht neue Ideen. Und einen, der sie durchsetzt.

Was sie wollen

Juncker will den Euro für die gesamte EU

Der Kommissionspräsident möchte, dass alle Länder die Gemeinschaftswährung einführen und dem Schengen-Raum beitreten. Damit stellt er sich gegen die Regierungen in Berlin und Paris

Beste Adresse

Investor sieht Rettung von Air Berlin in Gefahr

Unternehmer Wöhrl, der für die Fluggesellschaft bietet, kritisiert den wilden Pilotenstreik. Auch Bundesregierung ist empört

REISE

LERNEN

Armutsrisiko Miete

Hohe Kosten fürs Wohnen bringen viele Haushalte in Bedrängnis

Deutschland schiebt wieder Afghanen ab

OB darf nicht zu Protest gegen Rechte aufrufen

Zwei Tote durch Sturmtief „Sebastian"

HEUTE

DAS WETTER

PFO-Verschluß

14.09.2017

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

Jean-Louis Mas, M.D., Geneviève Derumeaux, M.D., Benoît Guillon, M.D., Evelyne Massardier, M.D., et al., for the CLOSE Investigators*

ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke

Jeffrey L. Saver, M.D., John D. Carroll, M.D., David E. Thaler, M.D., Ph.D., Richard W. Smalling, M.D., Ph.D., Lee A. MacDonald, M.D., David S. Marks, M.D., and David L. Tirschwell, M.D., for the RESPECT Investigators*
N Engl J Med 2017; 377:1022-1032 | September 14, 2017 | DOI: 10.1056/NEJMoa1610057

ORIGINAL ARTICLE

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

Lars Søndergaard, M.D., Scott E. Kasner, M.D., John F. Rhodes, M.D., Grethe Andersen, M.D., D.M.Sc., Helle K. Iversen, M.D., D.M.Sc., Jens E. Nielsen-Kudsk, M.D., D.M.Sc., Magnus Settergren, M.D., Ph.D., Christina Sjöstrand, M.D., Ph.D., Risto O. Roine, M.D., David Hildick-Smith, M.D., J. David Spence, M.D., and Lars Thomassen, M.D., for the Gore REDUCE Clinical Study Investigators*
N Engl J Med 2017; 377:1033-1042 | September 14, 2017 | DOI: 10.1056/NEJMoa1707404

PFO-Verschluß

Randomisierte Studien zum PFO-Verschluß

- **CLOSURE I** (2003 – 2008), Furlan et al. NEJM 2012 (N = 909)
- **PC Trial** (2000 – 2009), Meier et al. NEJM 2013 (N = 414)
- **RESPECT** (2003 – 2011), Carroll et al. NEJM 2013 (N = 980)

- **RESPECT EXTENDED**, Saver et al. NEJM 2017
- **CLOSE** (2008 – 2016), Mas et al. NEJM 2017 (N = 663)
- **REDUCE** (2008 – 2015), Søndergaard et al. NEJM 2017 (N = 664)
- **DEFENSE-PFO** (2011 – 2017), Lee et al. JACC 2018 (N = 120)

PFO-Verschluß

Studien - Charakteristika

Parameter	CLOSURE-I	PC-Trial	RESPECT*	REDUCE	CLOSE	DEFENSE-PFO
Patienten (n)	909	414	980	664	663	120
Mittleres Alter	46	44,5	46	42,2	43,3	51,8
RLS (%)	53	65,6	48,8	81,3	100	53
ASA (%)	36,6	23,7	35,7	20,6	32,8	10
ATH	ASA, OAK	TFH, OAK	TFH, OAK	TFH	TFH, OAK	TFH
OAK (%)	34	31	25	0	28	0
Device	STARFlex	Amplatzer PFO	Amplatzer PFO	Cardioform Helex	keine Vorgabe	Amplatzer
Endpunkt	Schlaganfall, TIA, Tod	Tod, Schlaganfall, TIA, Embolie	Schlaganfall, früher Tod	Schlaganfall	Schlaganfall	Schlaganfall, vaskulärer Tod, TIMI Blutung
Follow-up (Monate)	44	49	70,8	38,4	63,6	24

PFO-Verschluß

Studien - Ergebnisse

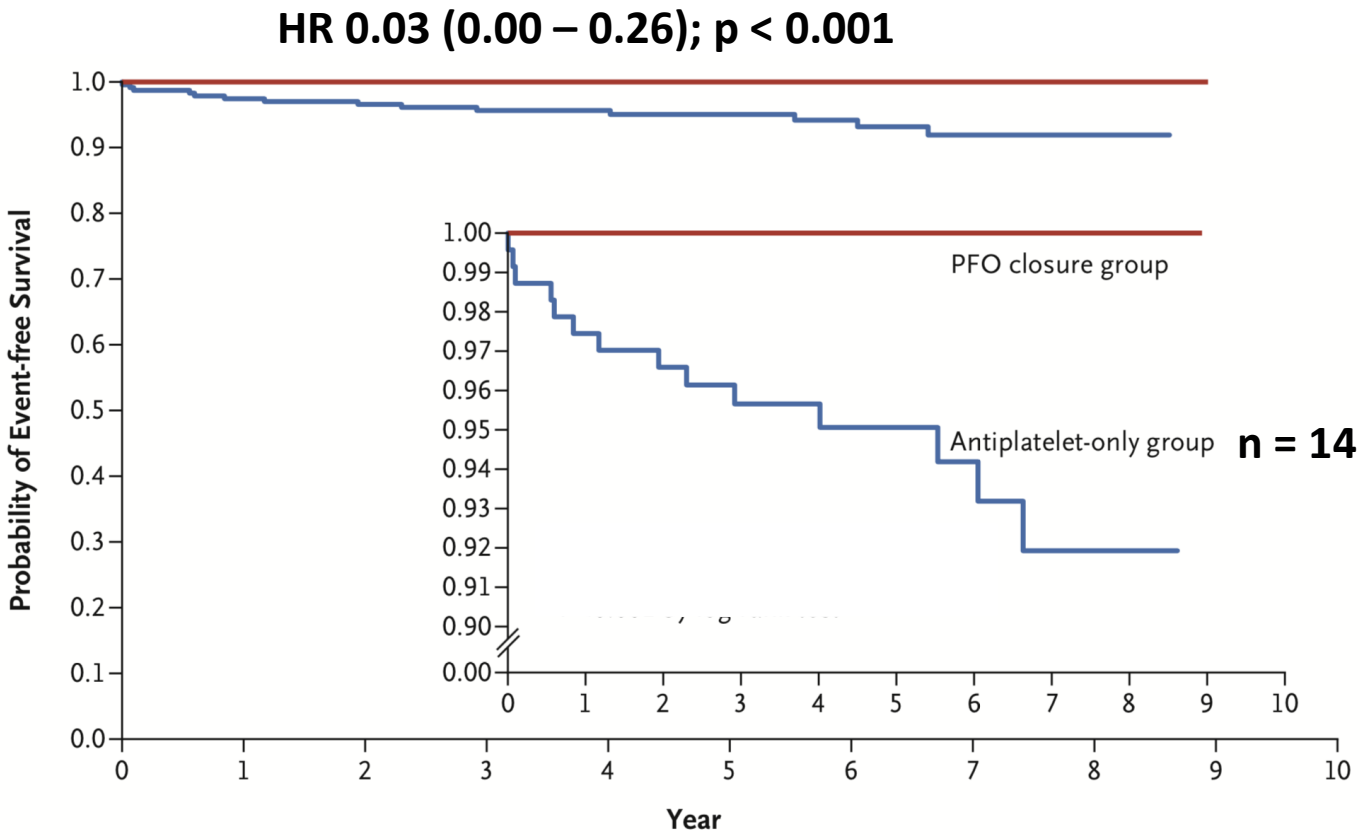
Ergebnisse der sechs randomisierten Studien zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall (Daten aus 10, 12, 21)

Parameter		CLOSURE-I	PC-Trial	RESPECT	REDUCE	CLOSE	DEFENSE-PFO
Stroke (%)	M	3,1	2,4	5,8	5,4	6,0	10,5
Stroke (%)	C	2,9	0,5	3,6	1,4	0,0	0
TIA (%)	M	4,1	3,3	4,8	–	–	2,0
TIA (%)	C	3,1	2,5	3,4	–	–	0
Tod (%)	M	0	0	2,2	0	0	0
Tod (%)	C	0	1,0	1,4	0,5	0	0

https://www.dgn.org/leitlinien

PFO-Verschluß

CLOSE-Studie



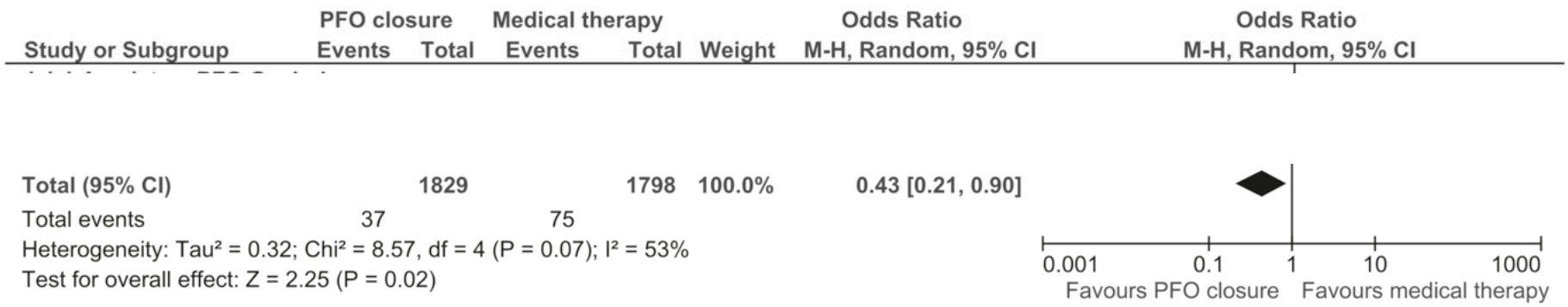
No. at Risk

PFO closure group	238	238	232	200	179	141	99	64	20	0	0
Antiplatelet-only group	235	229	223	198	160	130	96	55	19	0	0

Mas J-L et al., NEJM 2017

PFO-Verschluß

Metaanalyse: Ischämischer Schlaganfall



Relative Risikoreduktion 60%

Number needed to treat ca. 30 über 3-6 Jahre

Größter Benefit: Großer R/L-Shunt, ASA

Ntaios et al., Stroke 2018

PFO-Verschluß

CAVEATS

- Offene Endpunkt-Adjukation in allen Studien
- Niedrige Eventraten (CLOSURE I 52, PC Trial 18, RESPECT 46, REDUCE 18, CLOSE 14)
- Kurze Nachverfolgung in CLOSURE I (2 J) und der ersten Analyse von RESPECT (2.6 Jahre)
- Langsame Rekrutierung (ggf. Hochrisiko-Patienten gerade bei den ersten Studien nicht eingeschlossen)

PFO-Verschluss

Neue DGN/DSG/DGK-Leitlinien

AWMF-Registernummer: 030/142

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale

Entwicklungsstufe: S2e

Federführend:
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen (DGN)
Prof. Dr. Armin Grau, Ludwigshafen (DSG)
Prof. Dr. Stephan Baldus, Köln (DGK)

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Gemeinsame Empfehlungen der DGN, der DSG und der DGK

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

DEUTSCHE SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT German Stroke Society

DGK. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. German Cardiac Society

https://www.dgn.org/leitlinien

PFO-Verschluß

Empfehlungen DGN / DSG / DGK

1. Bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit einem kryptogenen *embolischen* Hirninfarkt und PFO mit moderatem oder ausgeprägten Rechts-Links Shunt soll ein interventioneller PFO-Verschluss erwogen werden.
2. Patienten, welche dies ablehnen, sollten mit ASS oder Clopidogrel behandelt werden.
3. Nach PFO-Verschluss:
   - ASS 100mg plus Clopidogrel 75 mg für 1-3 Monate
   - Dann Monotherapie (ASS / Clopidogrel) für 12-24 Monate

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DEUTSCHE SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT German Stroke Society
DGK.

PFO-Verschluß

Agenda

1. Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie?
2. Für welche Patienten?
3. Neue Techniken?

PFO-Verschluss

Patientenselektion (basierend auf RTx)

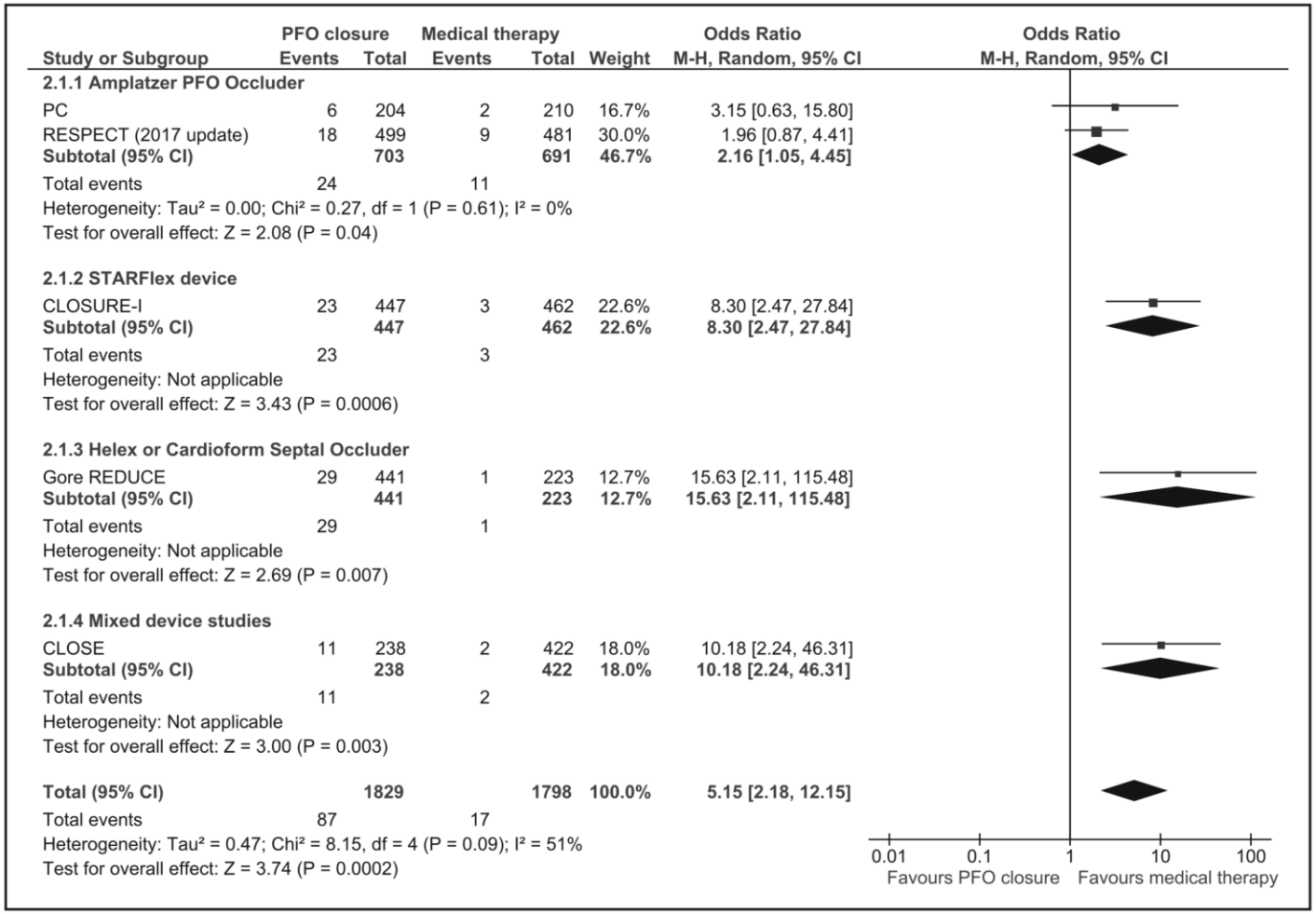
1. **Alter 16-60 Jahre (Einschlußkriterien in Studien)**
2. **Eindeutiger Nachweis einer zerebralen Ischämie (cMRT)**
3. **Fehlender Nachweis anderer Ursachen eines Schlaganfalls**
   - Vorhofflimmern: Langzeit-EKG (implantierbarer kardialer Monitor?)
   - Plaques: Carotis-Doppler
   - Kardiale Thromben: TEE
   - Mitralklappenprolaps, Endokarditis (TEE)
   - …
4. **Risiko-PFO**
   - Rechts-Links-Shunt (muss)

PFO-Verschluss

Komplikationen ?

PFO-Verschluß

Metaanalyse: Vorhofflimmern



Study or Subgroup	PFO closure Events	Total	Medical therapy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
2.1.1 Amplatzer PFO Occluder						
PC	6	204	2	210	16.7%	3.15 [0.63, 15.80]
RESPECT (2017 update)	18	499	9	481	30.0%	1.96 [0.87, 4.41]
Subtotal (95% CI)		**703**		**691**	**46.7%**	**2.16 [1.05, 4.45]**
Total events	24		11			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.27, df = 1 (P = 0.61); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.08 (P = 0.04)						
2.1.2 STARFlex device						
CLOSURE-I	23	447	3	462	22.6%	8.30 [2.47, 27.84]
Subtotal (95% CI)		**447**		**462**	**22.6%**	**8.30 [2.47, 27.84]**
Total events	23		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.43 (P = 0.0006)						
2.1.3 Helex or Cardioform Septal Occluder						
Gore REDUCE	29	441	1	223	12.7%	15.63 [2.11, 115.48]
Subtotal (95% CI)		**441**		**223**	**12.7%**	**15.63 [2.11, 115.48]**
Total events	29		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.69 (P = 0.007)						
2.1.4 Mixed device studies						
CLOSE	11	238	2	422	18.0%	10.18 [2.24, 46.31]
Subtotal (95% CI)		**238**		**422**	**18.0%**	**10.18 [2.24, 46.31]**
Total events	11		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)						
Total (95% CI)		**1829**		**1798**	**100.0%**	**5.15 [2.18, 12.15]**
Total events	87		17			
Heterogeneity: Tau² = 0.47; Chi² = 8.15, df = 4 (P = 0.09); I² = 51%						
Test for overall effect: Z = 3.74 (P = 0.0002)						

Ntaios et al., Stroke 2018

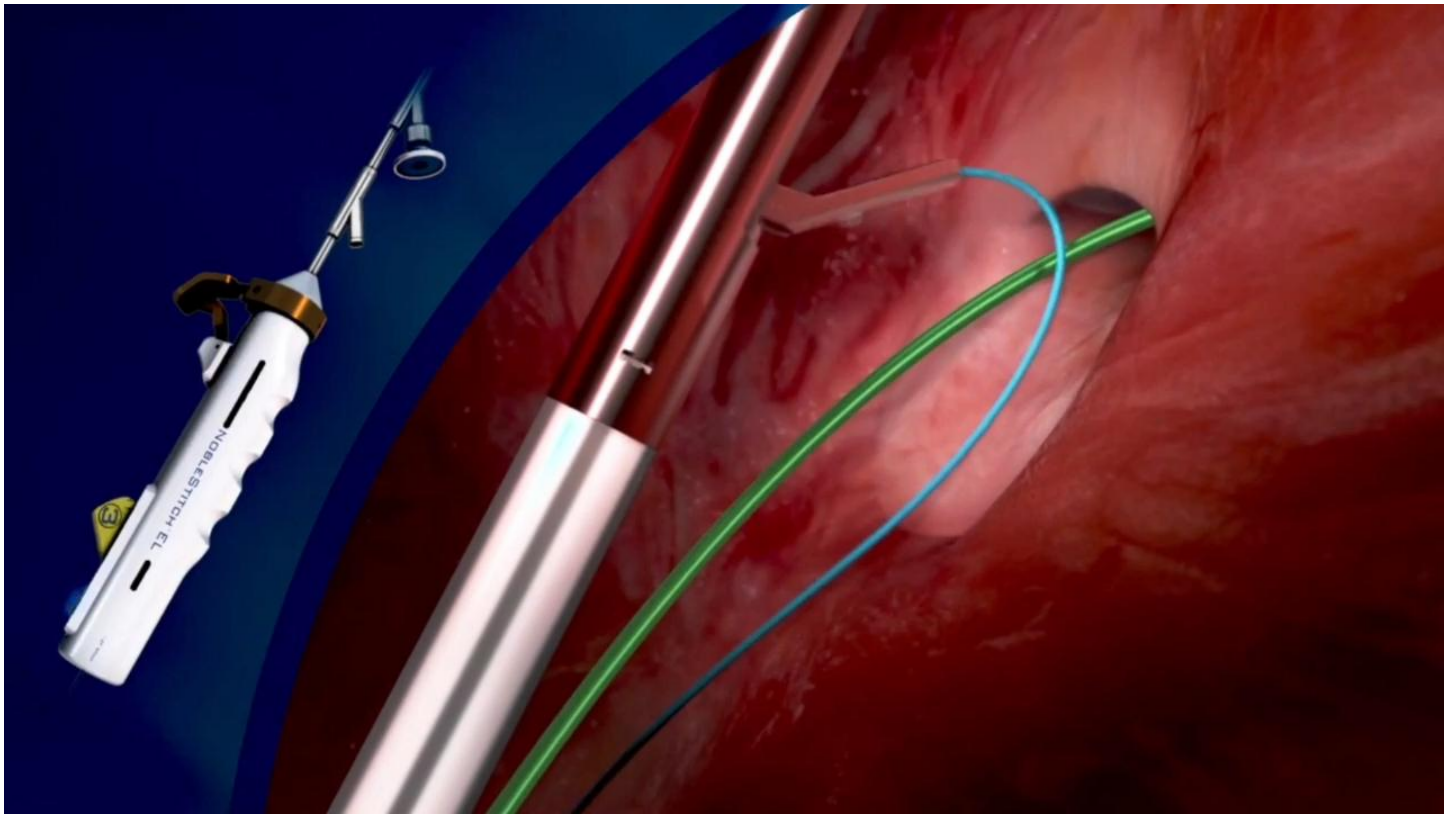
PFO-Verschluß

1. Überlegenheit gegenüber medikamentöser Therapie?
2. Für welche Patienten?
3. Neue Techniken ?

PFO-Verschluß

Neue Techniken

NobleStitch EL (HeartStitch, Fountain Valley, CA)



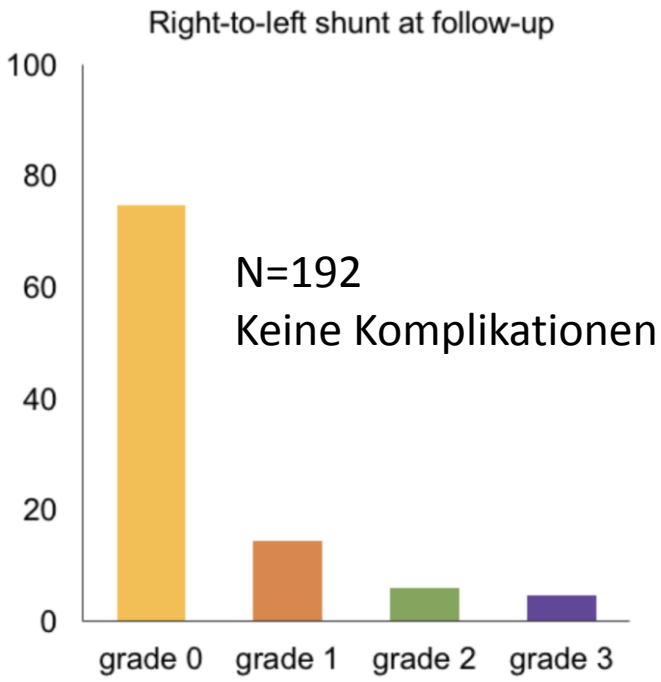
PFO-Verschluß

Neue Techniken

Novel percutaneous suture-mediated patent foramen ovale closure technique. Early results of the NobleStitch EL Italian Registry

Published on 4 April 2018

Achille Gaspardone[1]; Federico De Marco[2]; Gregory A. Sgueglia[3]; Antonella De Santis[4]; Maria Iamele[5]; Emanuela D'Ascoli[6]; Maurizio Tusa[7]; Anca Corciu[8]; Michael Mullen[9]; Anthony Nobles[10]; Mario Carminati[11]; Francesco Bedogni[12];



EuroPCR 2018 (in press)

PFO-Verschluß

Zusammenfassung

1. Der interventionelle PFO-Verschluss ist der medikamentösen Therapie zur Verhinderung eines Rezidivs bei kryptogenem Schlaganfall überlegen.
2. Voraussetzung ist eine sorgfältige Patientenselektion:
   - Alter ≤60 Jahre
   - Ausschluss anderer Ursachen (VHF, Carotis-Plaque etc)
   - PFO mit eindeutigem Nachweis Re-Li-Shunts
3. Vielversprechende neue Techniken könnten den interventionellen PFO-Verschluss verbessern.

PFO-Verschluss

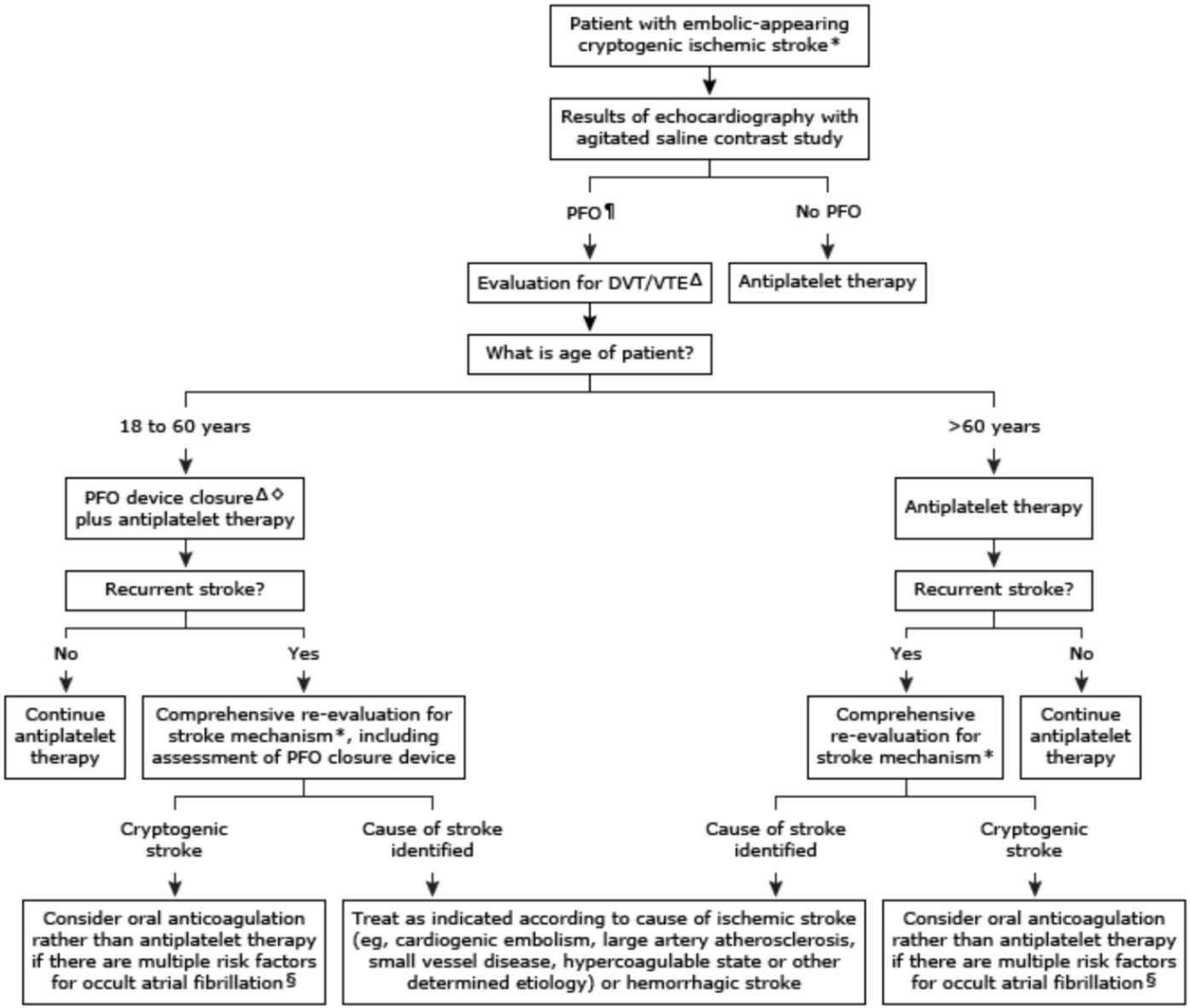
RoPE Score

Characteristic	Points	RoPE score
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Nonsmoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age, years		
18 to 29	5	
30 to 39	4	
40 to 49	3	
50 to 59	2	
60 to 69	1	
≥70	0	
Total score (sum of individual points)		
Maximum score (a patient <30 years with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, nonsmoker, and cortical infarct)		10
Minimum score (a patient ≥70 years with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)		0

PFO-Verschluss

RoPE Score

RoPE score	Cryptogenic stroke (n = 3023)			CS patients with PFO (n = 1324)	
	Number of patients	Prevalence of patients with a PFO, percent (95% CI)*	PFO-attributable fraction, percent (95% CI)*	Number of CS patients with PFO*	Estimated two-year stroke/TIA recurrence rate (Kaplan-Meier), percent (95% CI)
0 to 3	613	23 (19 to 26)	0 (0 to 4)	108	20 (12 to 28)
4	511	35 (31 to 39)	38 (25 to 48)	148	12 (6 to 18)
5	516	34 (30 to 38)	34 (21 to 45)	186	7 (3 to 11)
6	482	47 (42 to 51)	62 (54 to 68)	236	8 (4 to 12)
7	434	54 (49 to 59)	72 (66 to 76)	263	6 (2 to 10)
8	287	67 (62 to 73)	84 (79 to 87)	233	6 (2 to 10)
9 to 10	180	73 (66 to 79)	88 (83 to 91)	150	2 (0 to 4)


Patient with embolic-appearing cryptogenic ischemic stroke*
Results of echocardiography with agitated saline contrast study
PFO¶
No PFO
Evaluation for DVT/VTEΔ
Antiplatelet therapy
What is age of patient?
18 to 60 years
>60 years
PFO device closureΔ◇ plus antiplatelet therapy
Antiplatelet therapy
Recurrent stroke?
Recurrent stroke?
No
Yes
Yes
No
Continue antiplatelet therapy
Comprehensive re-evaluation for stroke mechanism*, including assessment of PFO closure device
Comprehensive re-evaluation for stroke mechanism*
Continue antiplatelet therapy
Cryptogenic stroke
Cause of stroke identified
Cause of stroke identified
Cryptogenic stroke
Consider oral anticoagulation rather than antiplatelet therapy if there are multiple risk factors for occult atrial fibrillation§
Treat as indicated according to cause of ischemic stroke (eg, cardiogenic embolism, large artery atherosclerosis, small vessel disease, hypercoagulable state or other determined etiology) or hemorrhagic stroke
Consider oral anticoagulation rather than antiplatelet therapy if there are multiple risk factors for occult atrial fibrillation§