Die MIST-Studie

Migraine Intervention with STARFlex Technology

Hintergrund und Problemstellung: Bei Patienten mit großem offenen Foramen ovale (PFO) wurden in ca. 50% der Fälle auch schwere Migräneanfälle dokumentiert. In mehreren Beobachtungsstudien (Registern) konnte gezeigt werden, dass der mechanische Verschluss (mittels Okkludersystem) eines funktionellen PFO (d.h. mit konsekutivem Rechts-links-Shunt) zu einer Verbesserung der Migränesymptomatik führt. Zugrunde gelegt wurde die (unbestätigte) Hypothese, dass es spezifische Substanzen gibt, die bei der Lungenpassage normalerweise „entgiftet“ werden, durch den Rechts-links-Shunt jedoch direkt in das ZNS gelangen, wo sie die Migräne-

anfälle ursächlich auslösen. Vorangegangene retrospektive Studien bei Patienten mit Schlaganfällen zeigten, dass 22–57% an Migräne litten und dass die Prävalenz der Migräneanfälle mit der Größe des Shunts korrelierte. Nichtkontrollierte Interventionsstudien zeigten eine 65- bis 90%ige Elimination oder Reduktion der Migräneanfälle durch einen perkutanen PFO-Verschluss. In der Studie sollte gezeigt werden, dass der perkutane, mechanische Verschluss eines PFO bei Patienten mit dokumentierter Migräne zu einer vollständigen Beschwerdefreiheit führt. Studienleiter war **Peter Wilmsbury, Shrewsbury, UK**.

Methodik

Studiendesign	Prospektive, randomisierte, doppelblinde Multi-centerstudie Nachweis eines PFO mittels transthorakaler Echokardiographie Vollnarkose bei allen Patienten und Inzision der Leiste (auch in der Placebogruppe) Die Nachbeobachtung betrug 6 Monate. 3-monatige postprozedurale Behandlung mit ASS und Clopidogrel Alle Patienten wurden nicht von den interventionellen Kardiologen, sondern von gegenüber dem interventionellen Verfahren geblinden Neurologen monatlich nachverfolgt	
Primärer Endpunkt	Vollständige Beschwerdefreiheit (bezüglich Anfallshäufigkeit und -dauer) der Migräne	
Patientenauswahl	Einschlusskriterien: 18–60 Jahre, > 1 Jahr Migräne. Anfallshäufigkeit ≥ 5 Tage/Monat, ≥ 2 Migränemedikamente erfolglos eingenommen Ausschlusskriterien: Z.n. TIA/Schlaganfall, kardiale Kontraindikationen	
Patientenzahl in den randomisierten Untergruppen	Scheinprozedur n = 73	PFO-Verschluss n = 74

Evidence-based-Medicine- (EBM-) Score (www.TCTMD.com)

Klinischer primärer Endpunkt	Ja = 3, nein = 0	3
Doppelblind (einschließlich Ärzten)	Ja = 1, nein = 0	1
Beobachtungsintervall für den primären Endpunkt ≥ 6 Monate	Ja = 1, nein = 0	1
Multicenter (mindestens 3 Zentren)	Ja = 1, nein = 0	1
Externes und vom Steering Committee unabhängiges Clinical Event Committee / DSMB (Datensicherheit Monitoring Board)	Ja = 1, nein = 0	(?)
Primärer Endpunkt erreicht	Ja = 1, nein = 0	0
Power von $\geq 80\%$ für den primären Endpunkt erreicht	Ja = 1, nein = 0	0
Anteil des Follow-up der Patienten für angiographischen primären Endpunkt $\geq 80\%$ und $\geq 95\%$ für klinischen primären Endpunkt	Ja = 1, nein = 0	1
Gesamt-EBM-Score („Silber-Score“ für randomisierte Studien)		7

Ergebnisse: (* p < 0,05)

Ausgangsdaten: Patienten- charakteristika	Scheinprozedur	PFO-Verschluss
	keine Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Anfallshäufigkeit und -dauer der Migräne, der PFO-Diameter war (von transthorakal gemessen) in beiden Gruppen doppelt so groß wie im Autopsiegut, d.h., der Shunt hätte somit das 4fache Flusspotential	
Follow-up (6 Monate)		
Primärer Endpunkt (s. o.)	3 Patienten	3 Patienten (somit nicht erreicht)
50%ige Reduktion der Migräneanfälle	23%	42%*
„Headache burden“ (Reduktion der Anfallsdauer mal Anfallshäufigkeit)	17%	37%*
Komplikationen	4 Patienten (1 Patient: lokale Blutung, 2 Patienten: Blutungen unter ASS + Clopidogrel, 1 Patient: Schlaganfall)	5 Patienten (2 Patienten: Tamponade oder Perikarderguss, 1 Patient: lokale Blutung, 1 Patient Vorhofflimmern, 1 Patient, atypischer Brustschmerz)

Schlussfolgerung und Kommentar: Der primäre Endpunkt einer kompletten Elimination von Migräneanfällen durch perkutanen PFO-Verschluss wurde nicht erreicht. Die Reduktion der Häufigkeit und Dauer der Migräneanfälle war signifikant. Da noch nicht alle Parameter der Datenbank ausgewertet wurden, ist noch keine abschließende Aussage zu treffen. Die Studie besitzt wesentliche Limitationen: 1. Der Nachweis eines PFO wird standardmäßig durch eine transösophageale (TEE) und nicht durch eine transthorakale (TTE) Echokardiographie erbracht. Die TEE ist die wesentlich genauere Methode, insbesondere wenn die Größe des PFO bestimmt wird. In der Kardiologie würde niemand – auf einem TTE-Befund basierend – ein Okkludersystem implantieren. Ein transkranieller Doppler wurde in keinem Fall durchgeführt. 2. Die Hypothese, dass es spezifische Substanzen gibt, die bei der Lungenpassage normalerweise „entgiftet“ werden, durch den Rechts-links-Shunt jedoch direkt in das ZNS gelangen, wo sie die Migräneanfälle ursächlich auslösen, ist spekulativ. 3. Die „Placeboprozedur“ mit Vollnarkose und Inzision der Leiste erscheint im Hinblick auf die gravierenden Komplikationen sehr bedenklich. Derzeit kann die Implantation eines Okkludersystems bei PFO und dokumentierter Migräne außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.

Herz 2006;31:167

DOI 10.1007/s00059-006-2809-7