Prof. Dr. med.
Curt Diehm
Karlsbad,
Angiologie

Prof. Dr. med.
Joachim Hoyer
Marburg,
Nephrologie

Prof. Dr. med.
Gerald Klose
Bremen,
Lipidologie

Priv.-Doz. Dr. med.
Florian Masuhr
Berlin,
Neurologie

Prof. Dr. med.
Georg Nickenig
Bonn,
Kardiologie

Gelesen und kommentiert

Kryptogener Schlaganfall und persistierendes Foramen ovale PFO-Verschluss in der Sekundärprophylaxe unwirksam

Der Nutzen eines interventionellen Verschlusses eines persistierenden Foramen ovale zur Schlaganfallprophylaxe ist seit Langem umstritten. In der ersten zu dieser Indikation durchgeführten randomisierten klinischen Studie hat sich der PFO-Verschluss jetzt als unwirksam in der Sekundärprophylaxe nach einem kryptogenen Schlaganfall erwiesen.

■ In die CLOSURE-I-Studie wurden 909 Patienten im Alter bis 60 Jahren mit ätiologisch unklarem (kryptogenem) Schlaganfall oder TIA und echokardiografisch nachgewiesenem persistierendem Foramen ovale (PFO) mit Rechts-Links-Shunt aufgenommen. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine rein medikamentöse Schlaganfallprophylaxe (ASS, orale Antikoagulation oder beides) oder zusätzlich einen interventionellen PFO-Verschluss mit dem STARFlex-System. Der PFO-Verschluss war bei 87% der Interventionen dauerhaft erfolgreich.

Über die folgenden zwei Jahre zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe hinsichtlich der Wirksamkeits-Endpunkte. Das Risiko eines Schlaganfalls betrug 2,9% für interventionell und 3,1% für rein medikamentös behandelte Patienten ($p = 0,37$). Auch das Risiko für eine TIA war in beiden Gruppen vergleichbar (3,1% und 4,1%; $p = 0,44$). Alle Rezidivereignisse ließen sich dabei anderen Ursachen als dem PFO zuordnen.

Das Risiko des kombinierten Endpunkts aus Schlaganfall, TIA oder Tod über zwei Jahre betrug 5,5% in der Interventionsgruppe und 6,8% in der Kontrollgruppe, entsprechend eines statistisch nicht signifikanten Hazard-Verhältnisses von 0,78 ($p = 0,37$).

Komplikationen waren jedoch signifikant häufiger in der Interventionsgruppe: Im Vergleich zur Kontrollgruppe traten häufiger schwerwiegende Gefäßverletzungen (3,2% vs. 0%) und Vorhofflimmern (5,5% vs. 0,7%) auf (beide $p < 0,001$).

■ **Kommentar:** Bei etwa einem Viertel aller Schlaganfälle kann die Ursache nicht definitiv geklärt werden. Viele Patienten mit einem kryptogenen Schlaganfall weisen ein PFO auf. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen PFO und Schlaganfall lässt sich jedoch in der Regel nicht beweisen, da sich ein PFO ohne Krankheitswert auch bei etwa einem Viertel der Allgemeinbevölkerung findet.

Obwohl bislang keine verlässlichen Daten aus randomisierten Studien vorlagen und die Ergebnisse von Beobachtungsstudien zunehmend gegen den Nutzen eines PFO-Verschlusses sprechen, wurden Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO in den letzten Jahren zur Schlaganfallprophylaxe vielfach mit einem interventionellen PFO-Verschluss behandelt. Die CLOSURE-I-Studie zeigt nun, dass dieses Vorgehen wohl keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer medikamentösen Therapie bringt, aber mit einem relevanten Komplikationsrisiko einhergeht.

Vor allem werden drei Dinge deutlich:

1. Die Studie zeigt erneut, dass das Rezidivrisiko bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO sehr gering ist, wenn sie optimal medikamentös behandelt werden. Es ist also fraglich, ob diese Patienten dem Komplikationsrisiko des interventionellen PFO-Verschlusses ausgesetzt werden sollten.

2. Es wird erneut deutlich, dass das PFO wohl oft nur ein ätiologisch wenig bedeutsamer Zufallsbefund ist, was die Indikationsstellung der Intervention erschwert. Alle Rezidivereignisse in CLOSURE I waren letztlich durch andere Schlaganfallmechanismen verursacht.

3. Außerdem zeigt die Studie, dass es schwierig ist, die Indikation zur Intervention anhand von echokardiografischen Kriterien zu stellen. In diese negative Studie wurden ausschließlich Patienten mit echokardiografisch nachgewiesenem Rechts-Links-Shunt aufgenommen, was allgemein als erhöhte Möglichkeit paradoxer Embolien angesehen wird.

Es bleibt abzuwarten, ob die derzeit noch laufenden randomisierten Studien (PC-Trial, RESPECT, CLOSE) die negativen Ergebnisse von CLOSURE I bestätigen.

Dr. med. Markus Busch,
Robert Koch-Institut Berlin ■

■ Furlan et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991–999