



Rapid Review

Kann ein Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Personen, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten haben, zur Verhinderung von weiteren Schlaganfällen führen?

erstellt von Dr. Anna Glechner, Dr. Angela Kaminski-Hartenthaler

<http://www.ebminfo.at/foramen-ovale>

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Kaminski-Hartenthaler A., Kann ein Verschluss des Foramen ovale bei Personen, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten haben, zur Verhinderung von weiteren Schlaganfällen führen. EbM Ärztinformationszentrum; Februar 2018. Available from: <http://www.ebminfo.at/foramen-ovale>

EbM Ärztinformationszentrum

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Donau-Universität Krems



**Cochrane
Österreich**

Anfrage / PIKO-Frage

Kann ein Verschluss des Foramen ovale bei Personen, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten haben, zur Verhinderung von weiteren Schlaganfällen führen?

Ergebnisse

Studien

Wir haben 16 Meta-Analysen gefunden, die untersuchten, ob ein Verschluss eines offenen Foramen ovale (PFO= persistierendes Foramen ovale) effektiver ist als eine medikamentöse Therapie, um weitere Schlaganfälle oder TIAs (Transitorische ischämische Attacken) zu verhindern. Die am besten durchgeführte Meta-Analyse untersuchte drei aktuelle randomisierte kontrollierte Studien mit 2.303 PatientInnen nach kryptogenem Insult oder TIA.[1] Es zeigte sich, dass ein PFO-Verschluss zu einer geringeren Rate an erneuten Schlaganfällen oder TIAs führt als eine alleinige medikamentöse Therapie. Wenn ein PFO-Verschluss durchgeführt wird, kann bei jeder 69. Person pro 2,6 Jahre ein Schlaganfall oder eine TIA vermieden werden. Der Unterschied erreichte aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch knapp nicht statistische Signifikanz (Abbildung 1). Während 2,6 Jahren Studiendauer war das Risiko für Vorhofflimmern oder Vorhofflattern bei PatientInnen nach PFO-Verschluss allerdings 3,7-mal höher als in der Kontrollgruppe. Bei jeder 36. Person, die man mit einem PFO-Verschluss statt medikamentöser Therapie behandelt, wird Vorhofflimmern oder – flattern zusätzlich auftreten. Bei anderen unerwünschten Ereignissen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PFO-Verschluss und alleiniger medikamentöser Therapie festgestellt (Blutungen, Migräne, andere Kopfschmerzen, koronarischämische Ereignisse, siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)

Tabelle 1: Number-Needed-to-Treat bei Populationen mit kryptogenem Schlaganfall und TIA

Anteil der erkrankten PatientInnen, wenn kein PFO-Verschluss erfolgt (nur medikamentöse Therapie)	Anzahl der PatientInnen, die man mit PFO-Verschluss versorgen müsste, um Schlaganfall/TIA zu vermeiden	95% Konfidenzintervall
Schlaganfall oder TIA“		
5,2%	69	40 [Nutzen] bis 275 [Schaden]*
Schlaganfall		
2,9%	97	50 [Nutzen] bis 175 [Schaden]**

Abkürzungen: NNT: number needed to treat, TIA: transitorische ischämische Attacke

*berechnet: Im besten Falle kann bei jeder 40. Person, die man mit einem PFO-Verschluss statt medikamentöser Therapie behandelt, während 2,6 Jahren ein zusätzlicher Schlaganfall oder eine TIA verhindert werden. Ein Schaden ist jedoch nicht ausgeschlossen: Von 275 PatientInnen, die mit einem PFO-Verschluss behandelt werden, könnte ein zusätzlicher Schlaganfall oder eine TIA auftreten, der bzw. die unter einer alleinigen medikamentösen Therapie nicht aufgetreten wäre.

*berechnet: Im besten Falle kann bei jeder 50. Person, die man mit einem PFO-Verschluss statt medikamentöser Therapie behandelt, während 2,6 Jahren ein zusätzlicher Schlaganfall verhindert werden. Von 175 PatientInnen, die mit einem PFO-Verschluss behandelt werden, könnte jedoch ein zusätzlicher Schlaganfall auftreten, der unter einer alleinigen medikamentösen Therapie nicht aufgetreten wäre.

Tabelle 2: Number-Needed-to-Harm bei Populationen mit kryptogenem Schlaganfall und TIA


Anteil der PatientInnen mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern wenn kein PFO-Verschluss erfolgt	Anzahl der PatientInnen mit PFO- Verschluss, um ein Vorhofflimmern/Vorhofflattern auszulösen	95% Konfidenzintervall
1%	36	25 bis 66*

Abkürzungen: NNH: number needed to harm

*berechnet

Tabelle 3: Stärke der Evidenz

Population	PFO-Verschluss	Kontroll-Gruppe	Studien-Typ	Outcome	Ergebnis	Stärke der Evidenz	
Kryptogener Schlaganfall, TIA in den letzten 6-9 Monaten vor Randomisierung [18, 19] kryptogener Schlaganfall, TIA oder peripheres embolisches Event[17] 18 - 60 Jahre N=2.303	<u>RCT Furlan et al, 2012</u> [18] Clopidogrel 75mg/d (6 Monate) + ASS 81 oder 325 mg/d (2 Jahre) STARFlex-Okkluder	<u>RCT Furlan et al., 2012</u> [18] <ul style="list-style-type: none"> Aspirin 325 mg/d Warfarin (INR:2-3) Aspirin und Warfarin 	Meta-Analyse[1] von 3 RCTs[17-19] 2,6 Jahre*	Schlaganfall oder TIA	Geringere Rate an Schlaganfällen oder TIA nach PFO-Verschluss: PFO-Verschluss: 3,7% (43 von 1150) Kontrolle: 5,2% (60 von 1153), RR: 0,73, 95%-KI: 0,50-1,07		
	+ STARFlex-Okkluder				Schlaganfall	Geringere Rate an Schlaganfällen nach PFO-Verschluss: PFO-Verschluss: 1,9% (22 von 1150) Kontrolle: 2,9% (34 von 1153) RR: 0,66; 95%-KI: 0,37-1,19	
	<u>RCT Meier et al, 2013</u> [17] Ticlopidin 250-500 mg/d oder Clopidogrel 75-150 mg/d (1-6 Monate) ASS 100-325 mg/d (5-6 Monate) Amplatzer-Okkluder	<u>RCT Meier et al., 2013</u> [17] Antiplättchentherapie und/oder Antikoagulation			Vorhofflimmern/ Vorhofflattern	Vorhofflimmern/flattern häufiger in der PFO-Verschluss-Gruppe PFO-Verschluss: 3,8% (44 von 1150) Kontrolle: 1% (12 von 1153) RR: 3,67; 95%-KI: 1,95-6,89	

	<p>RCT Carroll et al., 2013 [19]</p> <p>1 Monat: Clopidogrel + ASS 81-325 mg/d danach : 5 Monate ASS</p> <p>Amplatzer-Okkluder</p>	<p>RCT Carroll et al., 2013 [19]</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspirin, Warfarin, Clopidogrel Aspirin + extended Dipyridamol bis 2006 Aspirin + Clopidogrel <p>Antikoagulation: 27%</p> <p>Antiplättchen: 73%</p>	Text	Andere unerwünschte Ereignisse	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PFO-Verschluss und Kontrollgruppe:</p> <p>Blutungen (2,5% vs. 2,2%; RR 1,1; 95% KI 0,53-2,26),</p> <p>Migräne (1,1% vs. 1,0%; RR: 1,11; 95% KI: 0,5-2,49),</p> <p>andere Kopfschmerzen (0,5% vs. 0,3%; RR 1,61; 95% KI 0,34-7,75),</p> <p>koronarischämische Ereignisse (0,35% vs. 0,17%; RR 1,99; 95% KI: 0,37-10,84)</p>	
--	--	--	------	--------------------------------	--	---

Abkürzungen: ASS= Acetylsalicylsäure; 95% KI= 95%-Konfidenzintervall; mg/d= mg/Tag; *Mittelwert; N= Anzahl der PatientInnen; PFO= Persistierendes Foramen Ovale; RR=Relatives Risiko; TIA= Transitorische Ischämische Attacke;



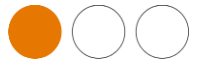
Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Rapid Review: Kann ein Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Personen, die einen kryptogenen Schlaganfall erlitten haben, zur Verhinderung von weiteren Schlaganfällen führen?

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Library, Ovid Medline, PubMed, UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH (Medical Subject Headings) System der US National Library of Medicine ableiteten. Die Suche erfasste alle Studien bis 09.07.2015. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den obengenannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

Resultate

Studien

Wir haben 16 Meta-Analysen gefunden, die untersuchten, ob ein Verschluss eines offenen Foramen ovale (PFO=persistierendes Foramen ovale) bei PatientInnen mit einem kryptogenen Insult effektiver ist als eine alleinige medikamentöse Therapie, um einen weiteren Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) zu verhindern.[1-16] Alle 16 Meta-Analysen fassten die Ergebnisse von drei aktuellen RCTs zusammen.[17-19] In den drei RCTs erhielten 1.150 PatientInnen einen perkutanen Verschluss des PFO mit Hilfe eines Katheters und 1.153 PatientInnen eine alleinige gerinnungshemmende Therapie. In der Gruppe, die eine alleinige gerinnungshemmende Therapie erhielten, bekamen die PatientInnen eine orale Antikoagulation und/oder eine Antiplättchentherapie (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die PatientInnen waren 18 bis 60 Jahre alt, hatten in der Vergangenheit einen kryptogenen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) und ein echokardiographisch nachgewiesenes, offenes Foramen ovale. In zwei RCTs[18, 19] hatte der Schlaganfall oder die TIA in den letzten 6-9 Monaten vor Randomisierung stattgefunden, im dritten RCT[17] gab es keine Angaben dazu. Der Anteil an PatientInnen mit septalem Aneurysma (35-50%) und das Ausmaß des Rechts-Links-Shunts war in beiden Gruppen vergleichbar.

Die am besten durchgeführte systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zeigte, dass das Risiko einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden, nach einer mittleren Studiendauer von 2,6 Jahren, in der PFO-Verschlussgruppe um 1,5 Prozentpunkte geringer war als nach alleiniger gerinnungshemmender Therapie: 3,7% (43 von 1150) versus 5,2% (60 von 1153).[1] Das relative Risiko einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden, war bei PatientInnen nach PFO-Verschluss um 23% niedriger, als bei PatientInnen mit alleiniger medikamentöser Therapie. Dieser Unterschied erreichte aufgrund der eingeschränkten Fallzahlen jedoch knapp nicht statistische Signifikanz (0,73, 95% KI=Konfidenzintervall: 0,50-1,07, Abbildung 1).

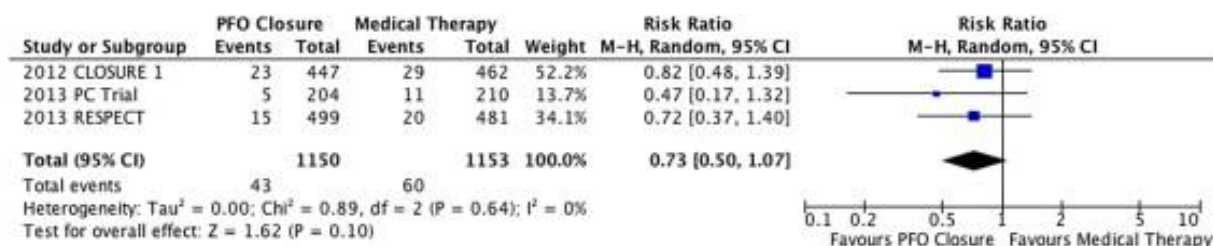


Abbildung 1: Schlaganfall und TIA-Risiko: PFO-Verschluss versus alleinige medikamentöse Therapie[1]

Nach unseren Berechnungen wäre ein weiterer RCT mit 626 PatientInnen nötig, (36 zusätzliche Schlaganfall-/TIA-Ereignisse), damit statistische Signifikanz erreicht werden würde. Die Number-Needed-to-Treat (NNT), um bei einer Person einen Schlaganfall oder eine TIA zu vermeiden, ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Darstellung bezieht sich auf das Basisrisiko in der Kontrollgruppe. Wenn bei 5,2% in einer Population mit kryptogenem Schlaganfall oder TIA und alleiniger medikamentöser Therapie erneut ein Schlaganfall oder eine TIA auftreten würde, könnte bei jeder 69. Person (NNT=69) ein solches Ereignis vermieden werden, wenn ein PFO-Verschluss durchgeführt wird. Aufgrund der geringen Fallzahlen waren die NNTs knapp nicht statistisch signifikant.

Die Rate an Schlaganfällen (ohne TIAs) war in der PFO-Verschlussgruppe ebenfalls geringer als in der Kontrollgruppe 1,9% (22 von 1150) vs. 2,9% (34 von 1153); RR: 0,66; 95%-KI: 0,37-1,19.

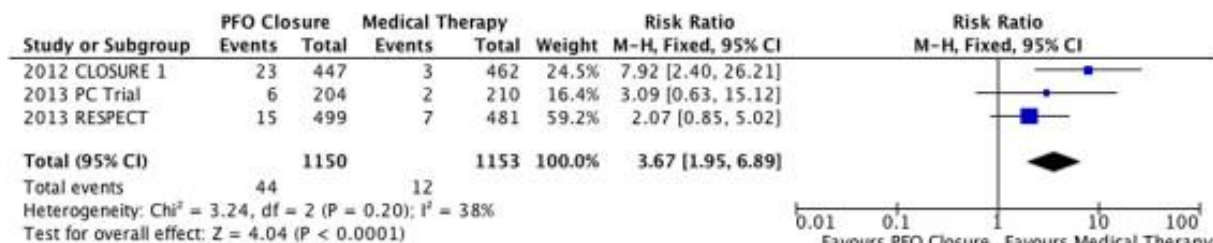


Abbildung 2: Vorhofflimmern/Vorhofflattern: PFO-Verschluss versus alleinige medikamentöse Therapie[1]

Nach 2,6 Jahren Studiendauer war das Risiko für Vorhofflimmern und Vorhofflattern bei PatientInnen nach PFO-Verschluss 3,7 mal größer als in der Gruppe mit der alleinigen medikamentösen Therapie: 3,8% (44 von 1150) versus 1% (12 von 1153); RR: 3,67; 95%-KI: 1,95-6,89. Bei jeder 36. Person, die mit einem PFO-Verschluss behandelt wird, könnte ein zusätzliches Vorhofflimmer- oder Vorhofflatter-Ereignis ausgelöst werden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Bezüglich anderer unerwünschter Ereignisse, wie Blutungen, Migräne, andere Kopfschmerzen und koronarischämische Ereignisse (0,35% vs. 0,17%; zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen PFO-Verschlussgruppe und einer alleinigen medikamentösen Therapie (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**)).

Suchstrategien

Suche bis 09.07.2015

Ovid Medline

- #1 (closure adj5 (patent foramen ovale or atrial septal defect)).mp. (2296)
- #2 Foramen Ovale, Patent/su [Surgery] (435)
- #3 Heart Septal Defects, Atrial/su [Surgery] (4081)
- #4 heart septal defects, atrial/ or foramen ovale, patent/ (12219)
- #5 exp Cardiac Catheterization/ (65680)
- #6 closure.ti,ab. (78267)
- #7 4 and (5 or 6) (4395)
- #8 1 or 2 or 3 or 7 (7344)
- #9 ((cryptogenic or isch?emic) adj2 stroke?).ti,ab. (32434)
- #10 cryptogenic embolism?.ti,ab. (14)
- #11 transient isch?emic attack?.ti,ab. (10102)
- #12 TIA.ti,ab. (5864)
- #13 Ischemic Attack, Transient/ (18432)
- #14 Embolism, Paradoxical/ or paradoxical embolism.ti,ab. (1355)
- #15 Stroke/ or stroke.ti,ab. (172675)
- #16 14 and 15 (553)
- #17 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 16 (54639)
- #18 8 and 17 (584)
- #19 exp animals/ not exp humans/ (4079760)

- #20 18 not 19 (584)
- #21 randomized controlled trial.pt. (405362)
- #22 (randomi?ed and controlled and trial).ti,ab. (107086)
- #23 21 or 22 (441374)
- #24 20 and 23 (27)
- #25 limit 20 to systematic reviews (55)

Cochrane Library

- #1 closure near/5 ("patent foramen ovale" or "atrial septal defect") (100)
- #2 [mh "Foramen Ovale, Patent"/SU] (15)
- #3 [mh ^"Heart Septal Defects, Atrial"/SU] (65)
- #4 [mh ^"heart septal defects, atrial"] or [mh ^"foramen ovale, patent"] (167)
- #5 [mh "Cardiac Catheterization"] or closure:ti,ab (7397)
- #6 #4 and #5 (109)
- #7 [or #1-#3, #6] (171)
- #8 (cryptogenic or isch*mic) near/2 stroke* (4900)
- #9 cryptogenic embolism* (11)
- #10 transient isch*mic attack* (1639)
- #11 tia:ti,ab (614)
- #12 [mh ^"Ischemic Attack, Transient"] (556)
- #13 [mh "Embolism, Paradoxical"] or "paradoxical embolism":ti,ab (28)
- #14 [mh Stroke] or stroke:ti,ab (24473)
- #15 #13 and #14 (13)

#16 [20-#12, #15] (6331)

#17 #7 and #16 (51)

Pubmed (not Medline)

#5 Search closure[tiab] AND (patent foramen ovale[tiab] OR PFO[tiab] OR atrial septal defect[tiab]) (3435)

#6 Search cryptogenic stroke[tiab] OR ischemic stroke[tiab] OR ischaemic stroke[tiab] OR transient ischemic attack[tiab] OR cryptogenic embolism[tiab] OR TIA[tiab] (36597)

#7 Search (#5 AND #6) (423)

#8 Search pubmednotmedline [sb] OR (publisher [sb] AND (pubstatusnihms OR pubstatuspmcsd)) (1563959)

#9 Search (#7 AND #8) (29)

#10 Search systematic[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] (248330)

#11 Search (#9 AND #10) (4)

#12 Search random*[tiab] OR control*[tiab] (3251594)

#13 Search (#9 AND #12) (11)

Referenzen

1. Udell, J.A., et al., Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014. **30**(10): p. 1216-24.
2. Capodanno, D., et al., Updating the evidence on patent foramen ovale closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and comprehensive meta-analysis of 2,303 patients from three randomised trials and 2,231 patients from 11 observational studies. *Eurointervention*, 2014. **9**(11): p. 1342-9.
3. Chen, L., et al. A systematic review of closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke or transient ischemic attack (Provisional abstract). *Journal of the Neurological Sciences*, 2014. **337**, 3-7.
4. Hakeem, A., et al., Safety and efficacy of device closure for patent foramen ovale for secondary prevention of neurological events: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2013. **14**(6): p. 349-55.
5. Kwong, J.S., Y.Y. Lam, and C.M. Yu, Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*, 2013. **168**(4): p. 4132-8.
6. Nagaraja, V., et al., Is transcatheter closure better than medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale? A meta-analysis of randomised trials. *Heart, Lung & Circulation*, 2013. **22**(11): p. 903-9.
7. Ntaios, G., et al., PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 2013. **169**(2): p. 101-5.
8. Pickett, C.A., et al., Percutaneous closure versus medical therapy alone for cryptogenic stroke patients with a patent foramen ovale: meta-analysis of randomized controlled trials. *Texas Heart Institute Journal*, 2014. **41**(4): p. 357-67.
9. Pineda, A.M., et al., A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*, 2013. **82**(6): p. 968-75.
10. Riaz, I.B., et al., Transcatheter patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2013. **13**: p. 116.
11. Spencer, F.A., et al., Systematic review of percutaneous closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMJ Open*, 2014. **4**(3): p. e004282.
12. Wolfrum, M., et al., Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2014. **100**(5): p. 389-95.
13. Khan, A.R., et al., Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Jacc: Cardiovascular Interventions*, 2013. **6**(12): p. 1316-23.
14. Rengifo-Moreno, P., et al., Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*, 2013. **34**(43): p. 3342-52.
15. Pandit, A., et al., Amplatzer PFO occluder device may prevent recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomised trials. *Heart, Lung & Circulation*, 2014. **23**(4): p. 303-8.
16. Patti, G., et al., Meta-analysis of net long-term benefit of different therapeutic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *American Journal of Cardiology*, 2015. **115**(6): p. 837-43.
17. Meier, B., et al., Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *New England Journal of Medicine*, 2013. **368**(12): p. 1083-91.
18. Furlan, A.J., et al., Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *New England Journal of Medicine*, 2012. **366**(11): p. 991-9.
19. Carroll, J.D., et al., Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2013. **368**(12): p. 1092-100.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am [Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie](#) der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.