

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler
Mitarbeiterinnen
Josefa Lehmke, Gisela Schott

Jahrgang 51
Nr. 10
Berlin
Oktober 2017



www.der-arzneimittelbrief.de

Neues zum kryptogenen Schlaganfall bei persistierendem Foramen ovale [CME]

Zusammenfassung: Bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) mit kryptogenem Schlaganfall und persistierendem Foramen ovale (PFO) mit hohem Risiko (Risiko-PFO: großer Shunt und/oder bedeutsames Vorhofseptum-Aneurysma) sollte künftig das PFO zur Prophylaxe weiterer Schlaganfälle interventionell verschlossen werden. Nach diesem Eingriff treten weniger Rezidivinsulte auf als unter einer Prophylaxe mit einem Hemmer der Thrombozytenfunktion, wie sie derzeit noch empfohlen wird. Die kardiale Intervention hat in erfahrenen Händen eine akzeptable Komplikationsrate und scheint auch im Langzeitverlauf sicher zu sein. Bei PFO mit niedrigem Risiko – also ohne die genannten Charakteristika – oder bei Kontraindikationen gegen einen interventionellen PFO-Verschluss sollte weiterhin eine Rezidivprophylaxe mit einem Hemmer der Thrombozytenfunktion erfolgen. Bei diesen Patienten hat eine orale Antikoagulation wahrscheinlich eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation.

Ein kryptogener Schlaganfall ist ein symptomatischer ischämischer Hirninsult, bei dem nach sorgsamer Abklärung keine typische Ursache wie z.B. Makroangiopathie der Aorta oder der supraaortalen Arterien, Vorhofflimmern, Vaskulitis, Gerinnungsstörung o.ä. nachgewiesen werden kann (1). Es handelt sich also um eine Ausschlussdiagnose. Etwa 10-40% der ischämischen Insulte werden heute als „kryptogen“ klassifiziert, bei jüngeren Patienten wesentlich häufiger als bei älteren. Bei den meisten dieser Patienten wird eine (noch nicht erkannte) Emboliequelle vermutet, z.B. klinisch stummes und nicht aufgezeichnetes paroxysmales Vorhofflimmern oder ein persistierendes Foramen ovale (PFO), an dem sich lokale Thromben bilden oder durch das venöse Thromben ins arterielle Gefäßsystem kreuzen können. Bei bis zu 50% der Patienten mit kryptogenem Insult wird ein PFO gefunden, wohingegen die PFO-Prävalenz in der Normalbevölkerung nur bei ca. 25% liegt (1). Ein PFO als Ursache eines kryptogenen Schlaganfalls liegt also nahe, zumal es mehrere Fallberichte gibt, bei denen größere Thromben in einem PFO dokumentiert wurden (2).

Rezidive sind bei kryptogenen Insulten seltener als bei Insulten mit bekannten Ursachen. Unter einer Standard-Sekundärprophylaxe mit ASS treten im ersten Jahr bei 1,9% der Patienten Rezidivinsulte auf und danach etwa 0,8% pro Jahr (1). Mit der Zertifizierung und dem Vertrieb transvenöser Systeme zum interventionellen PFO-Verschluss (Devices) wurden bei Patienten mit kryptogenem Insult seit den 1990er Jahren an vielen Zentren PFO in einem eher aktionistischen als evidenzbasierten Ansatz verschlossen. Bis jetzt gab es aber aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) keinen Nachweis, dass dieses Vorgehen im

Inhalt

Neues zum kryptogenen Schlaganfall bei persistierendem Foramen ovale	73
Effekte von Liraglutid und SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetikern	75
Pertuzumab: Therapeutischer Stellenwert in der adjuvanten Behandlung des frühen HER2-positiven Brustkrebses noch unklar	76
Canakinumab: Antiinflammatorische Therapie bei Koronarer Herzkrankheit mittels monoklonalem Antikörper?	78
Übermedikalisierung ist unethisch und oft gefährlich	79

Dosisangaben ohne Gewähr.

Vergleich zu einer antithrombotischen Therapie hinsichtlich der Verhinderung von Rezidiven überlegen ist. Da bei einem PFO-Verschluss durchaus bedrohliche Komplikationen auftreten können und die Langzeitverträglichkeit solcher intrakardialer Implantate unklar war, haben wir 2013 von diesem teuren Eingriff abgeraten (3). Nun gibt es jedoch neue Daten, die diese Einschätzung verändern.

Im September wurden im N. Engl. J. Med. drei neue Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Die nach unserer Einschätzung wichtigste Studie trägt das Akronym CLOSE (4). Es handelt sich um ein Industrie-unabhängiges RCT, das vom französischen Gesundheitsministerium finanziert wurde. Insgesamt wurden über acht Jahre 664 Patienten im Alter von 16-60 Jahren an 32 Zentren in Frankreich und Deutschland eingeschlossen. Die Patienten hatten alle einen symptomatischen zerebralen oder retinalen Insult erlitten und eine entsprechende ischämische Läsion, nachgewiesen mit einer bildgebenden Untersuchung. Bis auf ein PFO wurde bei ihnen keine andere Ursache des Insults gefunden. Das PFO musste zudem in der transösophagealen Echokardiografie Risikomerkmal haben, entweder einen großen Shunt (nach i.v. Kontrastmittelgabe rascher Übertritt von > 30 Microbubbles vom rechten in den linken Vorhof) oder ein erhebliches Aneurysma des Vorhofseptums (Auslenkung des Septum primum > 1 cm). Bei 6% bestand ein großes Aneurysma mit moderatem Shunt, bei allen anderen Patienten ein großer Shunt (66% mit und 26% ohne Aneurysma). Die Beschränkung auf Patienten mit einem Risiko-PFO ergab sich aus vorausgegangenen Studien. In diesen wiesen Subgruppenanalysen darauf hin, dass möglicherweise nur Patienten mit den genannten Risikomerkmalen einen Nutzen von einem interventionellen Verschluss haben.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 43 Jahre, 58% waren Männer. Sie wurden in einem offenen Studiendesign drei