




14. Kardiologie-Symposium, 21. Oktober 2021  
Herzzentrum Hirslanden Zentralschweiz

### Herz und Hirn – Rolle des Vorhof- und PFO-Verschlusses zur Schlaganfallprävention

**Priv.-Doz. Dr. med. Tim C. Rehders**  
I. Medizinische Klinik  
Zentrum für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Rostock

UNIVERSITÄT ROSTOCK | MEDIZINISCHE FAKULTÄT

1

### Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

#### Problematik

- Intrakardiale Thrombusbildung erfolgt offenbar primär im linken Vorhof (LAA) und die orale Antikoagulation (OAK) ist der aktuelle Goldstandard um dies bzw. embolische Ereignisse zu verhindern
- Neben Kontraindikationen sind hämorrhagische Komplikationen der OAK ein bedeutendes klinisches Problem, besonders bei älteren Patienten
- Insbesondere die hohe Mortalität von intrakraniellen Blutungen (ICB) mit ~50% (vs. 10% bei ischämischem Insult) wirkt sich stark auf die Lebenserwartung von Vorhofflimmer-Patienten unter OAK aus
- Die Entscheidung, die OAK nach einer ICB wieder aufzunehmen, ist kompliziert, hängt von Blutungslokalisation sowie weiteren Risikofaktoren ab und unterstreicht die Notwendigkeit von effektiven Therapiealternativen zur Insult-Prophylaxe

Universitätsmedizin Rostock

2

### Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF-Patienten

#### Fünf Optionen

- Nichts?
- TAH?
- Vitamin K Antagonist?
- NOAC = „state of the art“ !!
- LAA-Occluder

Universitätsmedizin Rostock

3

### Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF-Patienten

#### VKAs zur Neueinstellung?

#### Primärer Endpunkt: Schlaganfall und systemische Embolien

	NOAC (events)	Warfarin (events)		RR (95% CI)	p
RE-LY*	134/6076	199/6022		0.66 (0.53-0.82)	0.0001
ROCKET AF†	269/7081	306/7090		0.88 (0.75-1.03)	0.12
ARISTOTLE‡	212/9120	265/9081		0.80 (0.67-0.95)	0.012
ENGAGE AF-TIMI 48§	296/7035	337/7036		0.88 (0.75-1.02)	0.10
Combined (random)	911/29312	1107/29229		0.81 (0.73-0.91)	<0.0001

Figure 1: Stroke or systemic embolic events  
Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: I<sup>2</sup>=47%; p=0.13. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

www.thelancet.com Vol 383 March 15, 2014 Ruff CT et al. Lancet 2014;383:955-62

Universitätsmedizin Rostock

4

### Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF-Patienten

#### VKA's zur Neueinstellung?

**Sekundärer Endpunkt: Wirksamkeit und Sicherheit**

	Pooled NOAC (events)	Pooled warfarin (events)		RR (95% CI)	p
<b>Efficacy</b>					
Ischaemic stroke	665/29292	724/29221		0.92 (0.83-1.02)	0.10
Haemorrhagic stroke	130/29292	263/29221		0.49 (0.38-0.64)	<0.0001
Myocardial infarction	413/29292	432/29221		0.97 (0.78-1.20)	0.77
All-cause mortality	2022/29292	2245/29221		0.90 (0.85-0.95)	0.0003
<b>Safety</b>					
Intracranial haemorrhage	204/29287	425/29211		0.48 (0.39-0.59)	<0.0001
Gastrointestinal bleeding	751/29287	591/29211		1.25 (1.01-1.55)	0.043

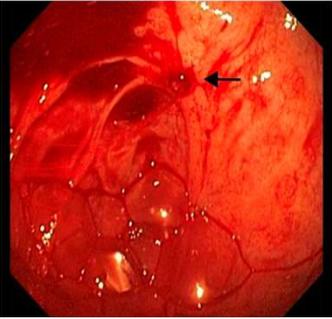
**Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes**  
Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; haemorrhagic stroke  $I^2=34\%$ ,  $p=0.21$ ; myocardial infarction  $I^2=48\%$ ,  $p=0.13$ ; all-cause mortality  $I^2=0\%$ ,  $p=0.81$ ; intracranial haemorrhage  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; gastrointestinal bleeding  $I^2=74\%$ ,  $p=0.009$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.

Ruff CT et al. Lancet 2014;383:955-62

Universitätsmedizin Rostock

5

### Aber was tun, wenn...



66a, Frau, Vorhofflimmern, C-V-S 4, komp. NI (Krea 2.0), NIDDM,  
**2. GI-Blutung** (1x mit VKA, 1x mit NOAK)

- Keine OAK mehr
- NOAK weiter
- Wieder VKA mit strengerer INR-Kontrolle
- Vorstellung beim interv. Kardiologen

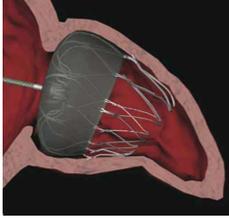
Universitätsmedizin Rostock

6

### Schlaganfallprophylaxe bei nvVF Patienten

#### 5. Option

- ~~Nichts?~~
- ~~TAH?~~
- ~~Vitamin K Antagonist?~~
- ~~NOAC?~~
- LAA-Occluder




Watchman  
Amplatzer Cardiac Plug

Rev Esp Cardiol. 2013;66:919-22

Universitätsmedizin Rostock

7

### Endokardial perkutan implantierbare LAA-Verschlußsysteme

mit CE-Zertifizierung oder FDA-Zulassung

A 

B 

C 

D 

E 

F 

G 

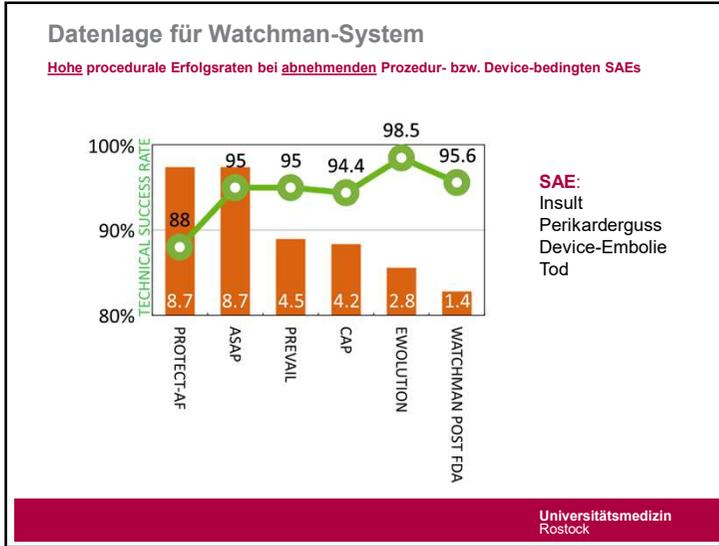
H 

I 

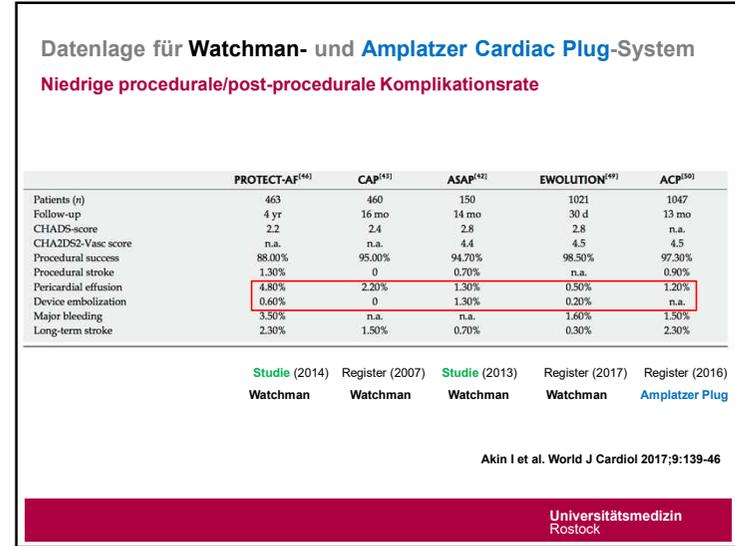
**Fig. 2. Clinically used devices for transcatheter left atrial appendage closure.** Panels A to H show the currently available endocardial LAA closure devices, which have a CE certification or FDA approval. In addition, the Lutonix device (Stentor/Heart, California, USA) with the endocardial balloon and the epicardial loop (CE, 2015) is shown in panel I. (A) PLAATO device (Appriva Medical, California, USA, Minnesota, USA), first prototypical endocardial device, first implanted 2001, no more available. (B) Newer version of the Watchman device, Watchman FLX (Boston Scientific, Massachusetts, USA; CE 2006, FDA 2015). (C) Amplatzer Amulet, which replaced the initial version the Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Abbott, Minnesota, USA; CE 2008). (D) LAA transcatheter Plug (Custom Medical Devices, Athens, Greece; CE 2008). (E) Wavecrest (Colibri, DAIN, USA; CE 2013). (F) Wavecrest (Colibri, DAIN, USA; CE 2013). (G) Ultrasep (cardia, Minnesota, USA; CE 2015). (H) Amire (Jülich, Sachsen, China; CE 2015). (I) Occluder LAA occluder (Occlutech, Sweden; CE 2015).

Universitätsmedizin Rostock

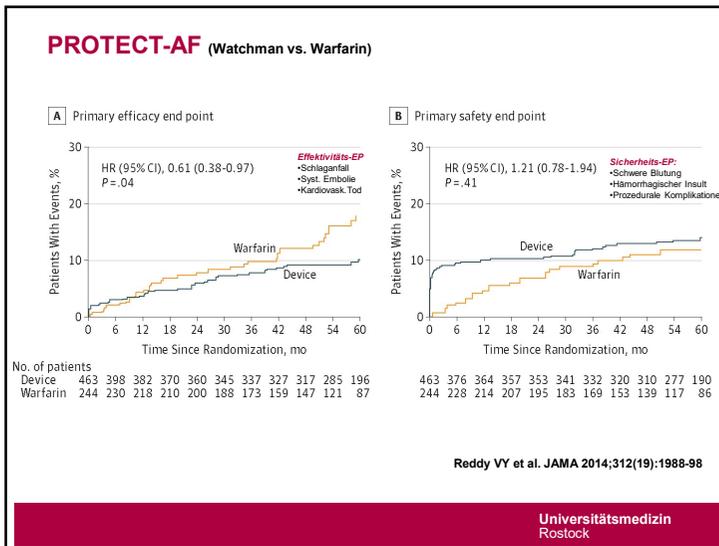
8



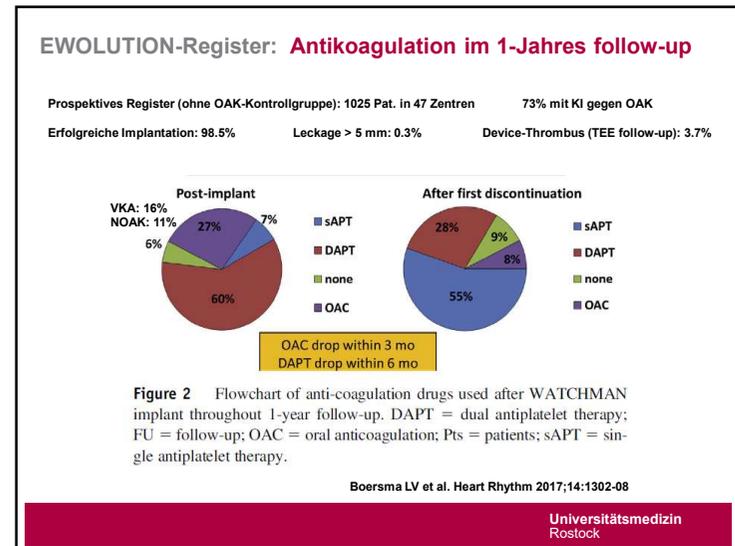
9



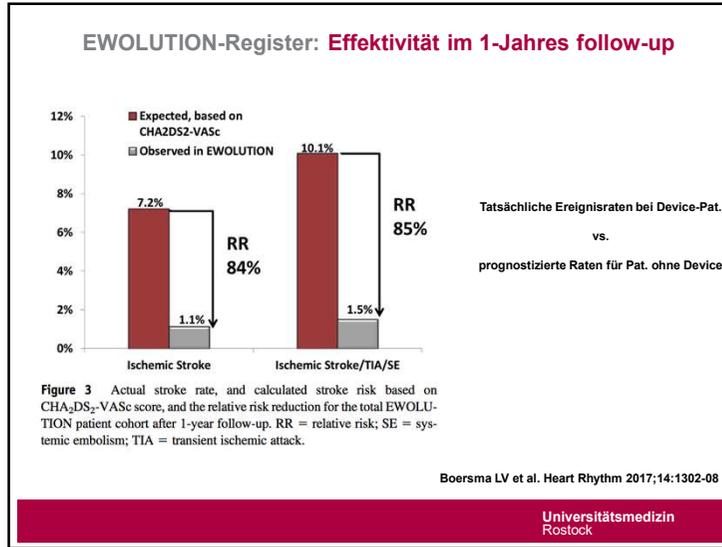
10



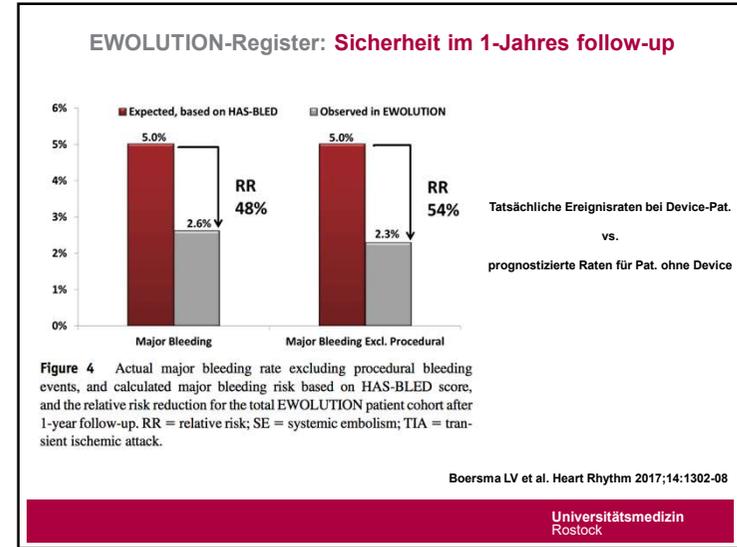
11



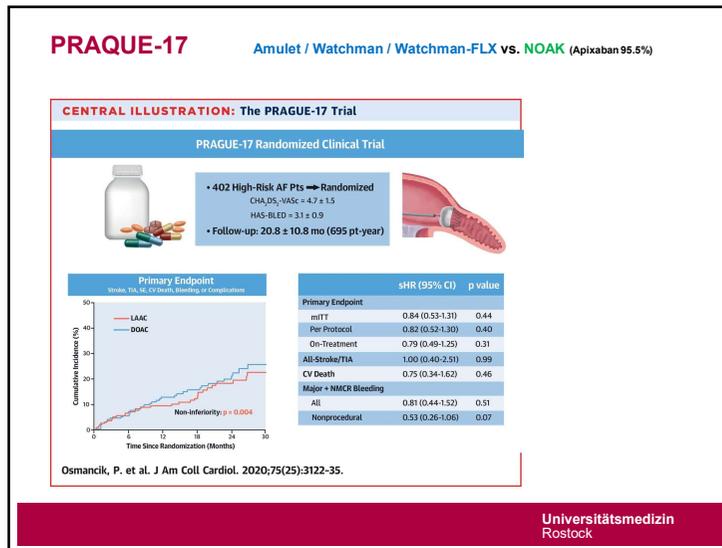
12



13



14



15

### Kommentar zu den Leitlinien (2020) der ESC zur Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern

Der LAA-Verschluß:

„Bereits die Leitlinien 2012 hatten eine zurückhaltende **lib-Empfehlung** ausgesprochen, ...und jetzt in 2020 das Gleiche, ...

...diese Einordnung für das Verfahren ist angemessen, weil es in den letzten 10 Jahren, abgesehen von Registern und retrospektiven Beobachtungen, keine wirklich robusten Daten gegeben hat, die eine wesentliche Aufwertung der Intervention rechtfertigen.

Es gibt zwar eine ganze Reihe kleinerer, teilweise auch randomisierter Studien, welche aber für den entscheidenden Endpunkt (Häufigkeit ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle) zu klein und nicht ausreichend „gepowert“ sind.

Die vorliegenden größeren Studien (PROTECT AF und PREVAIL) sind nun mittlerweile schon fast 20 Jahre alt und haben in der Vergleichsgruppe eine **orale Antikoagulation mit Warfarin**. Diese Behandlung ist zweifellos nicht mehr zeitgemäß.

Ob der LAA-Verschluß zu einer Alternative zur oralen Antikoagulation **mit NOAK** werden kann, muss unverändert in großen prospektiven randomisierten Studien (z.B. CLOSURE AF, ASAP-TOO) untersucht werden.

**Bis dahin bleibt die Implantation von LAA-Okkludern in den Leitlinien ausschließlich für Patienten abgebildet, die aufgrund strenger Kontraindikationen keiner oralen Antikoagulation zugeführt werden können.**“

Universitätsmedizin Rostock

16

## Sekundärprävention bei „kryptogenem“ Schlaganfall

### Einleitung

- Etwa 25% der ischämischen Schlaganfälle treten ohne Nachweis einer wahrscheinlichen Ursache (Vorhofflimmern, Karotisstenose etc.) auf - bleiben also „kryptogen“
- Bei 40-50% der Patienten mit „kryptogenem“ Schlaganfall wird ein persistierendes Foramen ovale (PFO) diagnostiziert
- Somit ist insbesondere bei jüngeren Patienten das Risiko für einen „kryptogenen“ ischämischen Schlaganfall bei Vorliegen eines PFO erhöht
- Bisherige ältere Studien haben keinen Unterschied zwischen Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) und OAK (Warfarin) gezeigt
- Trotz medikamentöser Sekundärprävention → Rezidivrate für zerebrale Insulte: 1-10%

Universitätsmedizin  
Rostock

17

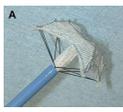
## PFO-Verschluss bei „kryptogenem“ Schlaganfall

### Diagnostische Checkliste und Studienlage vor 2017

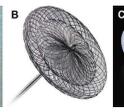


1	Nachweis der zerebralen Ischämie mittel CT oder MRT und den Ausschluss lakunärer Infarkte
2	Ausschluss einer Makroangiopathie der hirnversorgenden Arterien (>50% Lumeneinengung) inklusive der intrakraniellen Arterien
3	Ausschluss von relevanten kardialen Emboliequellen (z.B. Vorhofflimmern)
4	Ausschluss anderer Schlaganfallmechanismen (z.B. Thrombophilie, Vaskulitis, Kollagenose, Dissektion, Drogenmissbrauch)

CT Computertomographie, MRT Magnetresonanztomographie



STARFlex  
NMT Medical



Amplatzer PFO Occluder  
Abbott  
FDA-Zulassung seit 10/2016



Gore septal occluder  
W.L. Gore

3 ältere randomisierte Studien  
(2012: CLOSURE-I 2013: PC, RESPECT)  
zeigten über einen **kurzen** Zeitraum  
**keine** Überlegenheit des PFO-Verschlusses  
vs. alleinige medikamentöse Therapie

Universitätsmedizin  
Rostock

18

## September 14<sup>th</sup>, 2017: Drei positive Studien

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke

**REDUCE**

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke

**CLOSE**

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

**RESPECT extended f/u**

Universitätsmedizin  
Rostock

19

## PFO-Verschluss bei „kryptogenem“ Schlaganfall

### Studienlage im Jahr 2018

Parameter	CLOSURE-I [8]	PC Trial [9]	RESPECT [10, 11]	REDUCE [13]	CLOSE [12]	DEFENSE-PFO [14]
Patienten (n)	909	414	980	664	663	120
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 (NMT Medical, Boston, MA, USA)	Amplatzer PFO (Abbott, Santa Clara, CA, USA)	Amplatzer PFO	Cardioform Helix (W.L. Gore & Associates, Inc., Newark, DE, USA)	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

RLS mittel oder ausgeprägter Rechts-Links-Shunt, ASA atriales Septumaneurysma, ATH Antithrombotische Therapie, ASA Antikoagulation, TFH Thrombozytenfunktionshemmer, TIMI „thrombolysis in myocardial infarction“, OAK orale Antikoagulation, TIA transitorische ischämische Attacke

Ghanem A et al. Kardiologie 2018;12:415-23

Universitätsmedizin  
Rostock

20

### PFO-Verschuß bei „kryptogenem“ Schlaganfall

Studienlage **im Jahr 2018**

**Tab. 3** Ergebnisse der randomisierten Studien zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall

Parameter		CLOSURE-I [8]	PC Trial [9]	RESPECT [10, 11]	REDUCE [13]	CLOSE [12]	DEFENSE-PFO [14]
Schlaganfall (%)	M	3,1	2,4	5,8	5,4	6,0	10,5
Schlaganfall (%)	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

M medikamentöse Behandlung, C PFO-Verschluss, TIA transitorische ischämische Attacke

Ghanem A et al. *Kardiologie* 2018;12:415-23

Universitätsmedizin Rostock

21

### PFO-Verschuß bei „kryptogenem“ Schlaganfall

Studienlage **im Jahr 2018**

**Tab. 5** Unerwünschte Ereignisse in den randomisierten Studien zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall

Parameter	Gruppe	CLOSURE-I [8]	PC-Trial [9]	RESPECT [10, 11]	REDUCE [13]	CLOSE [12]	DEFENSE-PFO [14]
Device		STARFlex	Amplatzer PFO	Amplatzer PFO	HELEX/ CARDIOFORM	Verschiedene Devices	Amplatzer PFO
<i>1. Allgemeine unerwünschte Ereignisse</i>							
SAE gesamt (%)	M	16,9	17,6	40,3	27,8	33,2	–
	C	16,6	21,1	36,0	23,1	35,7	–
	<i>p</i>	0,90	0,37	0,17	0,22	0,56	–
Vorhofflimmern oder -flattern (%)	M	0,7*	1,0	1,5	0,4*	0,9*	0
	C	5,7*	2,9	3,0	6,6*	4,6*	3,3
	<i>p</i>	<0,001	0,17	0,13	<0,0001	0,02	–
Schwere Blutungen insgesamt (%)	M	1,1	1,4	0,2	2,7	2,1	4,9
	C	2,6	0,5	0,6	1,8	0,8	0
	<i>p</i>	0,11	0,62	0,6	0,57	0,28	0,15
Lungenembolie (%)	M	0	0	0,6*	0,4	0	0
	C	0	0	2,4*	0,5	0,4	0
	<i>p</i>	–	–	0,034	1,0	–	–

Ghanem A et al. *Kardiologie* 2018;12:415-23

Universitätsmedizin Rostock

22

### REDUCE Trial

- Aim to establish superiority of PFO closure (WL Gore Septal Occluder) in conjunction with APT over APT alone in reducing the risk of recurrent clinical ischemic stroke or new brain infarct
- Randomized, controlled, open-label trial
  - 664 subjects randomized in a 2:1 ratio to PFO closure & APT vs. APT
- 63 sites in 7 countries
  - Canada, Denmark, Finland, Norway, Sweden, UK, US

Sondergaard et al. *NEJM* 2017; 377:1033-42

Universitätsmedizin Rostock

23

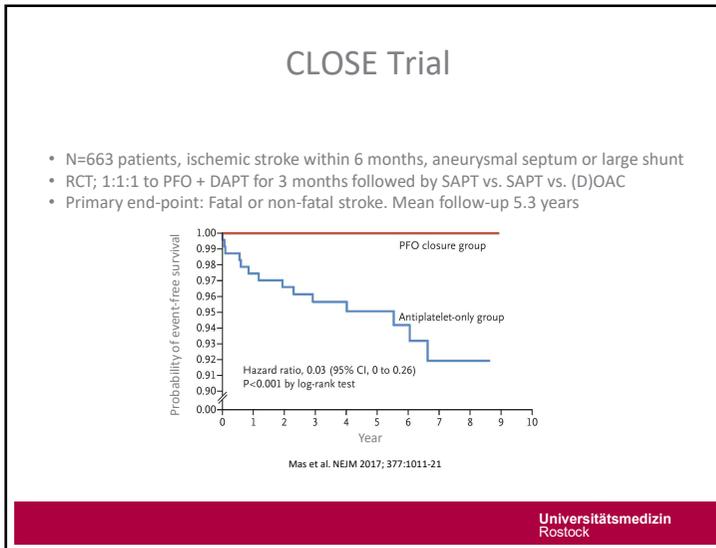
### REDUCE Trial

#### Erneuter Schlaganfall

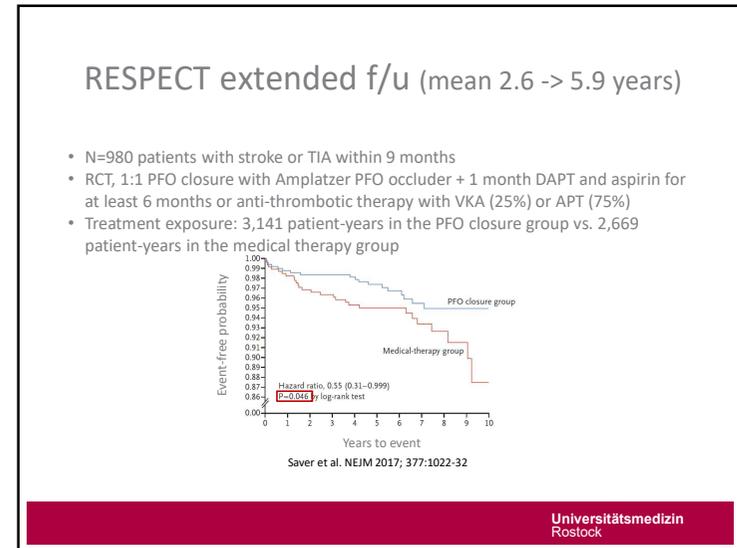
Sondergaard et al. *NEJM* 2017; 377:1033-42

Universitätsmedizin Rostock

24



25



26

Kardiologie 2018 | 14:417-443  
DOI: 10.1055/s-0017-37114 (14.07.2017)  
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2018  
Herz und Kreislauf / Forschung / Publikation  
Copyright Clearance Center, Inc. www.copyright.com  
Copyright Clearance Center, Inc. www.copyright.com  
Copyright Clearance Center, Inc. www.copyright.com  
Copyright Clearance Center, Inc. www.copyright.com

**Interventioneller PFO-Verschluss**  
Konsensuspapier der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (ÄGI) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DSG) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG)

„Aus den randomisierten Studien und Metaanalysen in den Jahren 2017 und 2018 resultiert ein Paradigmenwechsel in der Sekundärprävention von Patienten <60 Jahren mit PFO mit moderatem oder ausgeprägtem Rechts-links-Shunt und kryptogenem, ischämischem Erstereignis (Schlaganfall/Systemembolie).“

**Der interventionelle PFO-Verschluss mit einem scheibenbasierten Device ist der alleinig medikamentösen Behandlung dieser Patienten überlegen.**  
Die Komplikationsrate dieser Intervention ist gering.

Für jüngere Patienten (<60 Jahre) mit kryptogenem Schlaganfall und PFO mit relevantem Shuntnachweis ist der **interventionelle PFO-Verschluss nun die Therapie der ersten Wahl.**  
Entscheidend ist jedoch die eingehende, interdisziplinäre Abklärung der Schlaganfallätiologie, um nicht andere Ursachen zu übersehen und die Diagnose „kryptogener Schlaganfall“ nicht zu häufig zu stellen.“

Universitätsmedizin  
Rostock

27

„Es ist nicht genug, zu wissen, man muß es auch anwenden“

Es ist nicht genug, zu wollen, man muß es auch tun“

Johann W. von Goethe (1749 – 1832)

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**

Universitätsmedizin  
Rostock

28

Diener H.-C., Grau A., Baldus S. et al., Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

- Nach einem interventionellen PFO-Verschluss wird eine duale Plättchenhemmung mit 100 mg Aspirin plus 75 mg Clopidogrel für 1–3 Monate empfohlen, gefolgt von einer 12–24-monatigen Monotherapie mit Aspirin 100 mg oder Clopidogrel 75 mg. Bei Patienten mit zusätzlicher Manifestation einer Arteriosklerose wird eine Dauertherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen. Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

Zentrum für Innere Medizin, Kardiologie Universitätsmedizin Rostock

29

Diener H.-C., Grau A., Baldus S. et al., Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale, S2e-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

- Bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit einem (nach neurologischer und kardiologischer Abklärung) kryptogenen ischämischen Schlaganfall und offenem Foramen ovale mit moderatem oder ausgeprägtem Rechts-Links-Shunt soll ein interventioneller PFO-Verschluss durchgeführt werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene I
- Bei Patienten mit einem kryptogenen ischämischen Insult und offenem Foramen ovale, die einen PFO-Verschluss ablehnen, gibt es keine Hinweise auf eine Überlegenheit einer oralen Antikoagulation gegenüber einer Behandlung mit einem Thrombozytenfunktionshemmer. Daher sollte die Sekundärprävention mit Aspirin oder Clopidogrel erfolgen. Empfehlungsgrad B, Evidenzebene II

Zentrum für Innere Medizin, Kardiologie Universitätsmedizin Rostock

30

### Interventioneller LAA-Verschluss: Pro / Con

Pro	Contra
Non-inferiority to oral anticoagulation	Evaluation of other atherothrombotic sources
Alternative in patients with contraindication for anticoagulation	Unknown hemodynamic impact
Cost-effective	Postprocedural medical treatment not well defined
Reduced cumulative bleeding events during follow-up	No comparison between different devices
Good results in real-world registries	Undefined impact of residual leaks

Universitätsmedizin Rostock

31

### Compliance? Mit LAA 100%

#### Oral anticoagulants Discontinuation rates in randomized trials

Trial	NOAC (%)	Warfarin (%)
RE-LY (Dabigatran, NEJM 2009;361:1139-51)	~21	~17
ARISTOTLE (Apixaban, NEJM 2011;365:981-92)	~25	~28
ROCKET-AF (Rivaroxaban, NEJM 2011;365:983-91)	~24	~22
ENGAGE-AF/TIMI 48 (Edoxaban, NEJM 2013;369:22)	~34	~34

Universitätsmedizin Rostock

32

### Endothelialisierung des LAA-Okkluders nach Implantation

Schwartz et al. JACC Intv 3:870, 2010

Universitätsmedizin Rostock

33

### Fünf Optionen zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF-Patienten

#### 1. Option

- Nichts?
- TAH
- Vitamin K Antagonist
- NOAC
- LAA-Okkluder

Universitätsmedizin Rostock

34

### Schlaganfallrisiko pro Jahr In Abhängigkeit vom Score

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score		
0	1	0 %
1	422	1,3 %
2	1 230	2,2 %
3	1 730	3,2 %
4	1 718	4,0 %
5	1 159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Deutsches Arzteblatt

Universitätsmedizin Rostock

35

### Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF-Patienten

#### 2. Option

- ~~Nichts?~~
- TAH?
- Vitamin K Antagonist
- NOAC
- LAA-Okkluder

Universitätsmedizin Rostock

36

