

# INDIKASJONER FOR LUKNING AV PERSISTERENDE FORAMEN OVALE

Anders Hervold, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Ved Rikshospitalet har det blitt utført lukninger av persisterende foramen ovale (PFO) på pasienter med kryptogent hjerneinfarkt siden 1998. Antallet PFO-lukninger har gradvis økt, og ca. 30-40 pasienter behandles nå årlig.

## Forekomst av PFO

Autopsimateriale av normale hjerter til pasienter uten historie på hjerneinfarkt har vist at prevalensen av PFO er på 27 % (1). Det var ingen forskjell med hensyn til kjønn. Prevalensen av PFO er lavere hos eldre (30 % ved alder 1-29 år, 25 % ved alder 30-79 år, 20 % ved alder 80 år og eldre).

## PFO og hjerneinfarkt

Atrieflimmer og arteriosklerotisk sykdom er hovedårsaken til hjerneinfarkt hos pasienter over 50 år (2-7). Hos yngre pasienter er protrombotiske tilstander og non-arteriosklerotiske arteriopatii (reversibel vasokonstriksjon, disseksjon og fibromuskulær dysplasi) mer vanlig som underliggende årsak (8-9).

Etiologien til hjerneinfarkt forblir ukjent hos 40 % av pasientene i alle aldersgrupper og benevnes kryptogent hjerneinfarkt (10-14).

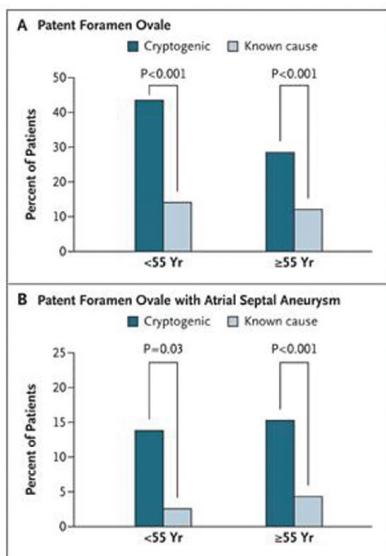
Assosiasjonen med PFO og kryptogent hjerneinfarkt ble først observert av Lechat et al. (15) og Webster et al. (16) og har senere blitt bekreftet i en meta-analyse (17) og i PICSS-studien (Patent foramen ovale In Cryptogenic Stroke Study) (18).

Assosiasjonen ble opprinnelig vist hos pasienter yngre enn 55 år. Imidlertid har det senere blitt publisert data som viser at denne assosiasjonen også gjelder for pasienter over 55 år (figur 1)(19). I denne artikkelen var forekomsten av PFO hos pasienter under 55 år med kryptogent hjerneinfarkt 43,9 % mot 14,3 % hos dem med kjent årsak til hjerneinfarkt. For pasienter over 55 år var forholdet 28,3 % mot 11,9 %. Denne artikkelen viste en enda sterkere assosiasjon mellom kryptogent hjerneinfarkt og kombinasjonen PFO med atriaseptum-aneurysme. For dem under 55 år var forholdet 13,4 % mot 2,0 %, og for dem over 55 år var forholdet 15,2 % mot 4,4 %.

## Medikamentell behandling

Det kliniske forløpet til pasienter med kryptogent hjerneinfarkt og PFO som ikke får behandling er ukjent. Den medikamentelle behandlingen er enten aspirin eller warfarin. I den franske PFO-atriaseptumaneurysme-studien inkluderte man 581 pasienter mellom 18 og 55 år med kryptogent hjerneinfarkt, 304 uten atriaseptumdefekt og 277 med atriaseptumdefekt. Pasienter med atriaseptumdefekt var yngre, og denne gruppen hadde lavere forekomst av hypertensjon, hyperkolesterolemi og røyking. Alle ble behandlet med aspirin 300 mg daglig. Etter 4 år var forekomsten av nytt hjerneinfarkt på 2,3 % i gruppen med PFO alene, sammenlignet med 4,2 % hos pasienter uten PFO eller atriaseptumaneurysme.

Denne studien inkluderte også 51 pasienter under 55 år med atriaseptumaneurysme og PFO. I denne gruppen var det 15,2 % nye



Figur 1. Prevalensen av PFO alene og PFO med atriaseptum-aneurysme hos pasienter med kryptogent hjerneinfarkt sammenlignet med pasienter som har en kjent årsak til hjerneinfarkt. Fra: Handke et al. *N Engl J Med* 2007;357.

hendelser etter 4 år med aspirinbehandling (20).

I PICSS-studien var det ingen forskjell mellom de som var behandlet med aspirin eller warfarin. Imidlertid var det primært en prognostisk studie og ikke designet med styrke på å demonstrere behandlingseffekt mellom aspirin og warfarin (18).

## Kirurgisk lukning

Det er varierende resultater når det gjelder effekten og sikkerheten med hensyn på kirurgisk lukning av PFO. Etter 19 måneders oppfølging var det ingen alvorlige komplikasjoner eller nye cerebrale hendelser hos 32 pasienter som fikk utført kirurgisk lukning grunnet kryptogent hjerneinfarkt (21). Lignende resultater ble rapportert i en annen studie på 30 pasienter (22). I en 2 års oppfølgingsstudie av 91 pasienter etter kirurgisk PFO-lukning var det 7 episoder med TIA. Ingen alvorlige komplikasjoner ble rapportert (23). En annen serie fant dårligere utfall med nye hendelser hos 19,5 % 13 måneder etter behandlingen (24).

## Perkutan lukning

Det er foreløpig ikke publisert randomiserte studier mellom medikamentell behandling og perkutan lukning av PFO. Det ble i 2003 publisert en metaanalyse; 10 studier med perkutan lukning av PFO (1355 pasienter) og 6 studier med medikamentell behandling (895 pasienter) (25). Forekomsten av ny nevrologiske hendelser etter 1 år var 0-4,9 % etter perkutan lukning og 3,8-12,0 % ved medikamentell behandling. Forekomsten av alvorlige komplikasjoner (død, transfusjonskrevende blødninger, tamponade, fatal lungeemboli) etter perkutan lukning av PFO var på 1,5 %.

## Retningslinjer

Det er publisert anbefalinger fra AHA (American Heart Association), ASA (American Stroke Association) og ACCF (American College of Cardiology Foundation) i 2009 (*Circulation*. 2009;119:2743-2747). Det anbefales platehemmende behandling for pasienter med kryptogent infarkt og PFO for å forhindre residiv (anbefaling IIa, bevisklasse B). Warfarin anbefales hos pasienter med underliggende hyperkoagulabilitet og ved påvist dyp vентrombose (anbefaling IIa, bevisklasse C). Det er manglende data for å anbefale PFO-lukning

etter første episode med hjerneinfarkt. PFO-lukning kan vurderes ved residiv av hjerneinfarkt på medikamentell behandling (anbefaling IIb, bevisklasse C).

## Retningslinjer ved Rikshospitalet

PFO lukning utføres hos pasienter under 55 år med kryptogent hjerneinfarkt. Pasienter som er henvist til lukning bruker enten aspirin eller warfarin. I forbindelse med lukningen forbehandles pasientene med aspirin og clopidogrel; warfarin seponeres. Den medikamentelle behandlingen etter prosedyren er dobbel platehemming i 3 måneder, og det anbefales livslang behandling med aspirin.

Rikshospitalet deltar nå i *Gore-REDUCE*-studien der man randomiserer pasienter til enten PFO-lukning med *Gore Helix Septal Occluder* kombinert med platehemmende behandling eller platehemmende behandling alene. Pasienter mellom 18 til 60 år med kryptogent hjerneinfarkt og PFO kan inkluderes. Er det over 180 dager siden hjerneinfarkt, kan ikke pasientene inkluderes og de tilbys lukning etter vanlige retningslinjer.

De siste årene har det vært rutine å utføre avsluttende kontroll etter 1 år med transøsofageal ekkokardiografi (TEE) for å se etter rest-lekkasje og forhøre seg om det har vært nye cerebrale hendelser. Foreløpig har man ikke fullstendig oversikt over nye cerebrale hendelser, rest-lekkasje eller komplikasjoner. Etter godkjenning fra etisk komité foretar man for tiden etterkontroll av alle pasienter som ikke fikk tilbud om TEE. Resultatene vil bli publisert når data foreligger.

## Prosedyren

PFO-lukning på Rikshospitalet foregår i nar-kose. Prosedyren er kateterbasert med tilgang via vena femoralis. Kateter føres gjennom PFO-kanalen med røntgengjennomlysning og samtidig TEE. Det er mange lukke-anordninger på markedet, og ved Rikshospitalet har man gjennom årene utprøvd flere. Man velger lukke-anordninger som erfaringsmessig passer best for den enkeltes anatomi. For tiden er tre lukke-anordninger i bruk. Pasienter som inkluderes i *Gore REDUCE*-studien behandles med *Gore Helix Septal Occluder*. *Amplatzer PFO* (AGA Medical) brukes ved kort PFO-kanal (under 10 mm) og om det foreligger atriesep-

Trial	PFO Closure Device Used	Comparison Groups	Primary Endpoints	Start Date	Sites	Estimated Enrollment	Current Status
CLOSURE <sup>a</sup>	StarFlex septal closure system (NMT Medical Inc, Boston, MA)	PFO closure + aspirin against best medical treatment	Incidence of stroke and hard TIA, all-cause mortality at 30 days/discharge, neurological mortality on follow-up	2003	United States	900	Enrollment completed in 2008, pending results
RESPECT <sup>b</sup>	Amplatzer PFO occluder (AGA Medical, Plymouth, MN)	PFO closure against best medical treatment	Recurrence of nonfatal stroke, postrandomization mortality, or fatal ischemic stroke	2003	United States	500	Ongoing, estimated completion date not available
CLOSE <sup>c</sup>	Any device	Aspirin, anticoagulation, and PFO closure	Fatal and nonfatal stroke	2007	France	900	Ongoing, estimated completion by 2012
Gore REDUCE <sup>d</sup>	Helex septal occluder (W. L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ)	PFO closure + antiplatelet therapy against antiplatelet therapy alone	Recurrent ischemic stroke, image-confirmed TIA, or death due to stroke	2008	United States	664	Ongoing, estimated completion by 2014
PC-Trial <sup>e</sup>	Amplatzer PFO occluder	Antithrombotic therapy against PFO closure	Death, nonfatal cerebrovascular event, peripheral embolism	2000	Europe and Australia	500	Ongoing, estimated completion by 2011

Abbreviations: TIA, transient ischemic attack.  
<sup>a</sup>Evaluation of the StarFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke or TIA Due to the Possible Passage of a Clot of Unknown Origin Through a PFO.  
<sup>b</sup>Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment.  
<sup>c</sup>Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence.  
<sup>d</sup>Gore Helex Septal Occluder for Patent Foramen Ovale Closure in Stroke Patients.  
<sup>e</sup>Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism.

Tabell 1. Pågående randomiserte studier (Fra. Ryan Ko; Cardiac Interventions Today, februar 2010).

tum-aneurysme. Premere (St. Jude Medical) brukes ved lengre PFO-kanal og om atrieseptum ikke er hypermobilt som kan gi økt fare for embolisering av lukke-innretningen.

Pasienter utskrives dagen etter prosedyren etter at det er foretatt røntgen thoraxkontroll og transtorakal ekkokardiografi for å forsikre seg om at lukke-anordningen ikke har embolisert.

## Konklusjon

Det er ulike meninger når det gjelder nytten av perkutan PFO-lukning etter kryptogent hjerneinfarkt, og det er nok stor variasjon i behandlingen mellom forskjellige land og sentre. Flere ikke-randomiserte studier støtter PFO-lukning, men det trengs mer robuste data før denne behandlingen skal bli mer akseptert. Rikshospitalet vil etter hvert få fullstendige data på alle pasienter som har fått utført PFO-lukning siden 1998. Flere randomiserte studier pågår (tabell 1), og de første resultatene er ventet i løpet av 2010.

## Referanser

- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
- Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study: Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:862-869.
- The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334:1216-1221.
- Amarencu P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331:1474-1479.
- Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke*. 1995;26:218-224.
- Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA*. 1987;258:2704-2707.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Sandok BA, O'Fallon WM. Prospective comparison of a cohort with asymptomatic

- carotid bruit and a population-based cohort without carotid bruit. *Stroke*. 1990;21:984-988.
8. Levy DE. Transient CNS deficits: a common, benign syndrome in young adults. *Neurology*. 1988;38:831-836.
  9. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol*. 1987;44:479-482.
  10. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke*. 1983;14:110-114.
  11. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24:1865-1873.
  12. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-390.
  13. Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 1988;318:1197-1198.
  14. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnand JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30:2513-2516.
  15. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-1152.
  16. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988;2:11-12.
  17. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
  18. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
  19. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
  20. Mas JL, Arquizan, C, Lamy, C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740.
  21. Ruchat P, Bogousslavsky J, Hurni M, Fischer AP, Jeanrenaud X, vonSegesser LK. Systematic surgical closure of patent foramen ovale in selected patients with cerebrovascular events due to paradoxical embolism: early results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:824-827.
  22. Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P, Jeanrenaud X, Despland PA, Regli F, Aebischer N, Karpuz HM, Castillo V, Guffi M, Sadeghi H. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous-transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology*. 1996;47:1162-1166.
  23. Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, Daly RC, McGregor CG, Mullany CJ, Puga FJ, Orszulak TA, Anderson BJ, Brown RD Jr, Schaff HV. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation*. 1999;100 (suppl):II-171-II-175.
  24. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Smith C, Mohr JP. Surgical closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke patients. *Stroke*. 1997;28:2376-2381.
  25. Khairy, P, O'Donnell, CP, Landzberg, MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139:753. ■
-