

Percutane sluiting van het patent foramen ovale na doorgemaakt herseninfarct: is het patent op discussie verlopen?

Bronnen: Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-32.
Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033-42.

Auteur: dr. M.C. de Rijk, neuroloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2017;118(4):160-3)

INLEIDING

Sinds lange tijd staat de rol van een patent foramen ovale (PFO) in relatie tot een cryptogeen herseninfarct in de belangstelling, maar ook ter discussie.¹ Het foramen ovale is een flapvormige opening in het atriale septum. Deze verbinding tussen het rechter en linker atrium is tijdens de foetale levensfase functioneel om het zuurstofrijke maternale bloed de longen van de foetus te laten mijden, zodat dit bloed via deze rechts-linkshunt de systemische circulatie kan bereiken. Na de geboorte worden de longen bij de circulatie betrokken, waarbij de druk in het linker atrium toeneemt en het foramen ovale meestal in de eerste levensjaren spontaan sluit. Bij een aanzienlijk deel van de bevolking heeft deze sluiting echter niet plaatsgevonden, en dan wordt gesproken van een PFO. Bij jongvolwassenen is de prevalentie van een PFO ongeveer 25%.¹ Soms kan door een tijdelijke hogere druk in het rechter atrium (door bijvoorbeeld een vasalva-manoeuvre) via de PFO een rechts-linkshunt ontstaan, wat geassocieerd is met paradoxale embolieën; embolieën uit de veneuze circulatie die dan toch de linker systemische atriale circulatie (en dus ook de cerebrale circulatie) bereiken. Juist bij jongvolwassenen die een herseninfarct hebben doorgemaakt spelen in de etiologie voor het krijgen van een herseninfarct andere factoren een rol dan de gebruikelijke cardiovasculaire risicofactoren. In case-control studies is een associatie aangetoond tussen het hebben van een PFO en een cryptogeen herseninfarct. Deze associatie is vooral aanwezig indien naast het PFO ook een atrium-septumaneurys-

ma aanwezig is.¹ Dit leidde tot de hypothese dat het percutaan sluiten van een PFO bij vooral jonge patiënten met een doorgemaakt herseninfarct of TIA het risico op een recidief herseninfarct zou kunnen verlagen. Eerdere onderzoeken hiernaar waren echter niet conclusief.² Er werd met betrekking tot de primaire uitkomst een trend gezien waarbij het sluiten van een PFO gunstig zou zijn ten opzichte van alleen behandeling met plaatjesaggregatiemmers, maar deze verlaagde hazard ratio's (HR) waren statistisch niet significant.

SAMENVATTING

In september jl. zijn in één uitgave van *The New England Journal of Medicine* de resultaten van 3 onderzoeken gepubliceerd waarin het effect van het percutaan sluiten van een PFO op recidief herseninfarct werd onderzocht.³⁻⁵ Het betreffen de resultaten van 1) het RESPECT-onderzoek,³ een Amerikaans-Canadees onderzoek onder 980 patiënten met een PFO en doorgemaakt cryptogeen herseninfarct dat een vervolgonderzoek is van een eerder gepubliceerde trial,⁶ van 2) het CLOSE-onderzoek (663 deelnemers), een overwegend Frans onderzoek,⁴ en van 3) het Gore-REDUCE-onderzoek dat werd uitgevoerd in Noord-Amerika en noord-west-Europa onder 664 deelnemers.⁵

De onderzoeksopzet van deze trials was deels vergelijkbaar: alleen personen met een cryptogeen herseninfarct werden ingesloten waarbij de leeftijdsgrens ongeveer hetzelfde was, namelijk 16 of 18 jaar als ondergrens en 60 jaar als bovengrens. Het waren gerandomiseerde, open-label trials. De

primaire uitkomstmaat was een doorgemaakt recidiefherseneninfarct (bij de RESPECT-trial verwerkt in een samengestelde schaal). De follow-up was ruim 5 jaar in twee trials, en ruim 3 jaar in de Gore-REDUCE-trial.³⁻⁵

Er waren ook verschillen. In de RESPECT-studie werd gerandomiseerd met een 1:1-ratio, in de Gore-REDUCE met een 2:1-ratio (sluiten PFO versus niet sluiten). Het Franse CLOSE-onderzoek had een extra behandelarm (orale coagulantia), met een 1:1:1 randomisatieverhouding.⁴ In dit laatste onderzoek waren de inclusiecriteria strenger: naast het PFO moest er ook nog een atrium-septumaneurysma of grote intratriale shunt aanwezig zijn.

Bij het Gore-REDUCE-onderzoek moest vóór de inclusie middels transoesofagale echodoppleronderzoek een rechtslinksshunt zijn aangetoond. Bij dit laatste onderzoek was nog een tweede primaire uitkomstmaat opgenomen, namelijk het optreden van een nieuw stil herseneninfarct op MRI-beelden (tijdens baseline werd standaard een MRI van de hersenen verricht en later herhaald).⁵

In het RESPECT-onderzoek trad in de groep die PFO-sluiting had ondergaan per 100 persoonsjaren 0,58 keer een recidief herseneninfarct op, tegenover 1,07 per 100 persoonsjaren in de medicamenteus behandelde groep, een HR van 0,55 die statistisch niet significant bleek en ook na aanvullende gecorrigeerde analyses overeind bleef.³ Er traden wel significant vaker longembolieën en/of diep-veneuze trombose op in de met PFO-sluiting behandelde groep (0,87 versus 0,21 per 100 persoonsjaren in de medicamenteus behandelde groep). Atriumfibrilleren en -flutter (AF) kwamen ook iets vaker voor in de met PFO-sluiting behandelde groep, maar dit verschil was niet statistisch significant. De PFO-sluitingsprocedure zelf leidde in 4,2% van de gevallen tot (deels tijdelijke) complicaties.

Het CLOSE-onderzoek gaf met betrekking tot de primaire uitkomstmaat veel opvallendere resultaten. In de met PFO-sluiting behandelde groep trad geen enkel recidiefherseneninfarct op versus 14 herseneninfarcten in de met trombocytenaggregatieremmers behandelde groep (hiervan slechts 1 herseneninfarct met score 3 of hoger op modified Rankin Scale).⁴ De berekende HR was 0,03 ten gunste van de PFO-sluiting. Dat er in één behandelarm geen enkel recidiefherseneninfarct optrad is wel heel opmerkelijk, gelet op het gemiddelde recidiefrisico op een herseneninfarct in een soortgelijke populatie. De incidentie van TIA's was in de beide groepen overigens gelijk. In deze trial trad AF in de met PFO-sluiting behandelde groep wel vaker op in vergelijking met de medicamenteus behandelde groep, 4,6% versus 0,9%.

Het derde onderzoek, de Gore-REDUCE-trial, vond 1,4% recidiefherseneninfarcten in de groep waarbij het PFO gesloten was versus 5,6% in de medicamenteus behandelde groep (een significante HR van 0,23). Vertaald naar het aantal herseneninfarcten per 100 persoonsjaren waren de cijfers 0,39 versus 1,71. Het aantal stille herseneninfarcten was in beide groepen overigens gelijk (4,4% versus 4,5%). Procedure- of devicegerelateerde complicaties traden op bij 3,9%. Ook in deze trial trad AF in de met PFO-sluiting behandelde groep vaker op dan in de medicamenteus behandelde groep, 6,6% tegenover 0,4%, waarbij in 59% van de gevallen binnen 2 weken het AF niet meer aanwezig was.

COMMENTAAR

In het algemeen lijken het goed uitgevoerde trials waarbij onder andere intention-to-treatanalyses werden uitgevoerd. Voor al deze trials gelden ook enkele kritiekpunten. Zo verliep de inclusie bij alle drie de trials erg moeizaam, waardoor de trials een tijdspanne van 8 à 9 jaar hadden. Hierdoor werd de inclusie in de Franse trial in verband met financiële redenen zelfs lang voor het bereiken van het beoogde aantal deelnemers gestaakt.⁴

De uitkomstmaten werden vastgesteld door neurologen die niet geblindeerd waren voor de behandelarm waarin de patiënt met een recidiefinfarct zich bevond. Dit kan in theorie bias geven, iets waar geen van de artikelen in de discussieparagraaf melding van maken. In het RESPECT-vervolgonderzoek was er een significant scheve verhouding tussen het aantal follow-upjaren in de groep met percutane sluiting van het PFO (3.141 patiëntjaren) en de medicamenteus behandelde groep. Daarbij was de 'lost to follow-up' in de groep die alleen medicamenteus behandeld was veel hoger en de gemiddelde follow-up tijd dus lager (2.669 patiëntjaren). Het is goed voor te stellen dat in de medicamenteus behandelde groep juist de personen die een recidiefherseneninfarct hebben doorgemaakt niet 'lost to follow-up' waren. In het algemeen zal iemand met een recidiefinfarct namelijk weer in het deelnemende centrum gezien en opgenomen worden of op een andere wijze onder de aandacht van de deelnemende centra komen. Dat leidt voor de medicamenteus behandelde groep tot een selectieve oververtegenwoordiging van het aantal personen die voldeden aan de primaire uitkomstmaat, en zal de gevonden gunstige uitkomst met betrekking tot het sluiten van een PFO in het voordeel hiervan hebben kunnen beïnvloeden. Ook in de Gore-REDUCE-trial was het aantal deelnemers dat voortijdig deelname aan het onderzoek staakte groter in de medicamenteus behandelde groep dan in de met PFO-sluiting behandelde groep (respectievelijk 14,8% en 8,8%). In de publicatie van de REDUCE-trial wordt hier geen informatie over gegeven.

CONCLUSIE

Wat kunnen we leren uit deze trials? Het sluiten van een PFO lijkt inderdaad te leiden tot een significant lager risico op recidiefinfarcten. De CLOSE-trial, waarbij voor de inclusie naast een PFO ook een atrium-septumaneurysma of grote interatriale shunt aanwezig moest zijn, bleek het grootste positieve effect te geven van het sluiten van het PFO. Het absolute risico op een recidiefinfarct bij deze relatief jonge patiëntengroep is echter laag, waardoor de 'number needed to treat' hoog is. Bovendien is het sluiten van een PFO niet zonder risico. De procedure zelf kan complicaties geven, en er is een risico op het ontwikkelen van AF en veneuze trombose (longembolieën/diepe veneuze trombose). Het risico op een herseninfarct door AF is natuurlijk wel, indirect, door de onderzoeksopzet in de primaire uitkomstmaat verwerkt (namelijk het optreden van een recidiefherseninfarct), maar gevolgen of risico's van het gebruik van orale anticoagulantia op lange termijn worden niet meegenomen in de resultaten.

Concluderend kan er gesteld worden dat bij relatief jonge patiënten met een doorgemaakt cryptogeen herseninfarct die een PFO hebben in combinatie met een atrium-septu-

maneurysma of een grote interatriale shunt het percutaan sluiten van het PFO overwogen kan worden om de kans op een recidiefherseninfarct te verminderen. In de meeste andere gevallen, dus een PFO zonder een atrium-septumaneurysma of een grote interatriale shunt, lijkt een terughoudend beleid meer op zijn plaats, zeker als de voordelen tegen de nadelen worden uitgezet.

REFERENTIES

1. Pouwel ME, Vroomen PC, Luijckx GJ. Patent foramen ovale: indicatie tot percutane sluiting bij cryptogeen herseninfarct? *Tijdsch Neurol Neurochir* 2006;106:114-6.
2. Kappelle LJ. Sluiten van open foramen ovale na een TIA of klein herseninfarct. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157:A6818P.
3. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-32.
4. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
5. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033-42.
6. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100.