

## Persistierendes Foramen ovale (PFO)

**Addendum zur S2k-Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie“, AWMF-Register-Nr. 030/133**

**(Stand: 14.11.2024)**

**24.01.2025: Begründung der DEGAM bezügl. Nichtzustimmung zur Empfehlung 2.1 auf S. 6 ergänzt**

### Präambel

Der Umgang mit einem persistierendem Foramen ovale (PFO) ist ein wichtiges Thema, das viele – vor allem juvenile – Schlaganfallpatienten betrifft. Die Häufigkeit eines PFO (ca. 25% der Bevölkerung) impliziert eine differenzierte Diagnostik, Risikoevaluation und Therapie. Folgerichtig wurde die Leitlinie gemeinsam mit namhaften Vertretern der Deutschen Gesellschaft Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. erarbeitet. Für die konstruktive Zusammenarbeit möchten sich die Vertreter der Deutschen Gesellschaft Neurologie und Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft herzlich bedanken.

### Anmerkungen zu Definitionen und Nomenklatur

In die hier referierten Studien wurden Patienten mit kryptogenem Schlaganfall eingeschlossen, bei denen ein persistierendes Foramen ovale (PFO) nachgewiesen wurde.

### Notwendigkeit der Empfehlung

Die bisherigen Leitlinien der DGN zum PFO stammen aus dem Jahr 2018 und waren eine Hilfe bei der Entscheidung für einen interventionellen Verschluss (PFO-Verschluss; PFOV) oder eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit PFO und kryptogenem ischämischem Schlaganfall. Mit dieser Aktualisierung der Leitlinie erfolgt eine Eingliederung in die allgemeine S2k-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls. Die Überarbeitung nimmt eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung vor und bezieht dabei auch neuere Untersuchungen z.B. zur Bedeutung der anatomisch-morphologischen Details des PFO, Risiko-Scores und verschiedener PFO Verschluss Systeme mit ein.

Alle PICO-Fragen und Empfehlungen der bisherigen Leitlinie wurden durch die Autoren überprüft und ggf. aktualisiert. In der aktuellen Leitlinie bezieht sich der Status „geprüft“ und „modifiziert“ auf die alten Empfehlungen:

- „Geprüft“: Empfehlung unverändert übernommen
- „Modifiziert“: Empfehlung aufgrund neuer Daten aktualisiert
- „Neu“: Neue Empfehlung, die in der alten Leitlinie nicht vorhanden war

### **Ziel der Empfehlung**

Empfehlungen zur Prävention eines ischämischen Rezidiv-Schlaganfalls bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO

### **Zielgruppe**

Neurologen, Kardiologen und zur Information für Hausärzte und Internisten

### **Versorgungsbereiche**

Die Leitlinie findet Anwendung im ambulanten und stationären Bereich.

### **Konsensusfindung**

Die ursprüngliche Leitlinie wurde durch eine Arbeitsgruppe bestehend aus Neurologen und Kardiologen überarbeitet, aktualisiert und modifiziert.

Nach Fertigstellung des Textes durch diese Arbeitsgruppe wurde das gesamte Addendum an alle Mandatsträger der ursprünglich beteiligten Fachgesellschaften (siehe Leitlinienreport unter 3.2.: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen) mit Bitte um Zustimmung verschickt.

Mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens erfolgte die Abstimmung zu den Empfehlungen des Addendums durch die Mandatsträger der Fachgesellschaften. Da bis auf Empfehlung 2.1 (Konsens, 94%) zu allen Empfehlungen ein starker Konsens (100%) erreicht wurde, wurde auf eine erneute formalisierte Beschlussfassung unter Moderation der AWMF verzichtet.

### **Darlegung von und Umgang mit Interessen**

Die Interessen der Autoren des Addendums wurden über das AWMF-Portal „Interessenerklärungen online“ erhoben und vollständig eingereicht. Bei „moderaten“ Interessen (AdBoard-Mitgliedschaft, Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit) erfolgte eine Stimmenthaltung bei den entsprechenden Fragestellungen. „Geringe“ Interessen führten zu einer Limitierung der Leitungsfunktion. „Hohe“ Interessen lagen nicht vor. Die Interessen der Autoren sind in der tabellarischen Zusammenfassung ab Seite 25 aufgeführt.

### **Verantwortliche Autoren**

#### **Schlüsselfrage 1-2:**

Martin Köhrmann, Universitätsklinikum Essen (Neurologie)

Christoph Diener, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen (Neurologie)

Klaus Grörschel, Universitätsmedizin Mainz (Neurologie)

Gerhard Hamann, Bezirkskrankenhaus Günzburg (Neurologie)

Joachim Röther, Asklepios Klinik Hamburg Altona (Neurologie)

Dirk Sander, Benedictus Krankenhaus Tutzing & Feldafing (Neurologie)

Christian Weimar, BDH Klinik Elzach (Neurologie)

Beratendes Mitglied: Helmuth, Steinmetz, Sprecher Steuergruppe Leitlinien der DGN

#### **Schlüsselfrage 3:**

Stephan Baldus, Universitätsklinik Köln AöR, (Kardiologie)

Christoph Liebetrau, MVZ CCB am Agaplesion Bethanien Krankenhaus Frankfurt (Kardiologie)

Steffen Massberg, Klinikum der Universität München (Kardiologie)

#### **Schlüsselfrage 4:**

Holger Nef, Segeberger Kliniken Bad Segeberg (Kardiologie)

Stephan Baldus, (s.o.)

Alexander Ghanem, Asklepios Klinik Nord Hamburg (Kardiologie)

Helge Möllmann, St. Johannis Hospital Dortmund (Kardiologie)

Jochen Wöhrle, Medical Campus Lake Constance Friedrichshafen (Kardiologie)

## Epidemiologie

Autopsiestudien und echokardiographische Untersuchungen zeigen, dass ca. 25% der gesunden Bevölkerung ein persistierendes Foramen ovale (PFO) aufweisen. Belastbare populationsbasierte Daten, ob das Vorliegen eines PFO mit einem erhöhten Lebenszeitrisko für einen ischämischen Schlaganfall einhergeht, existieren nicht. Allerdings liegt die Prävalenz eines PFO bei jüngeren Schlaganfallpatienten mit bis zu 50% deutlich höher (1). Insgesamt ist davon auszugehen, dass ca. 10% der ischämischen Schlaganfälle bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahre mit einem PFO assoziiert sind. Umgekehrt sind jedoch die meisten PFO bei Schlaganfall nicht dessen Ursache. Daher haben diese Patienten in großen Metaanalysen verglichen mit Patienten ohne PFO ein nahezu identisches Risiko für das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls oder einer transienten ischämischen Attacke (TIA) (2). Diese unsichere Kausalität macht eine umfangreiche diagnostische Aufarbeitung und eine sorgfältige Patientenauswahl zwingend notwendig, da ein interventioneller Verschluss vor allem bei Patienten wirksam ist, deren Schlaganfall mit hoher Sicherheit auch kausal mit dem PFO zusammenhängt.

Für die Einschätzung, wie wahrscheinlich ein kausaler Zusammenhang ist, hat sich der Einsatz von klinischen Scores, besonders des an mehreren großen Datenbanken validierten ROPE-Scores („**R**isk **o**f **P**aradoxycal **E**mbolism“), als nützlich erwiesen (3, 4). Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der bei einem Patienten mit kryptogenem Schlaganfall ein PFO vorliegt (höherer Punktwert, höhere Prävalenz eines PFO). Dies korreliert mathematisch wiederum mit der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs des PFO mit dem Schlaganfall. So liegt bei einem ROPE-Score von 7-10 zu über 70% ein kausaler Zusammenhang vor (3). Aufgrund der fehlenden konkurrierenden Risikofaktoren haben diese Patienten das geringste absolute Rezidiv-Risiko (siehe auch Empfehlung 2.1.2), auch wenn bei den übrigen 30% Patienten mit nicht kausalen PFO auch andere (nicht erkannte) Schlaganfallursachen vorliegen (5).

In der Pascal-Klassifikation („**PFO-Associated Stroke Causal Likelihood**“) wird zusätzlich zum ROPE-Score noch das Vorliegen einer Risiko-Morphologie (PFO mit großem Shuntvolumen (Übertritt von über 20 Bläschen) und/oder Vorhofseptumaneurysma (Auslenkung  $\geq 10$ mm über die Mittellinie)) bewertet. Bei hohem ROPE-Score (7-10) und gleichzeitiger Risikomorphologie ist ein kausaler Zusammenhang des PFO mit dem Schlaganfall wahrscheinlich, bei nur einem der beiden Merkmale möglich, und bei Fehlen

der beiden Merkmale unwahrscheinlich. Wichtig ist, dass die Pascal-Klassifikation nur für Patienten <60 Jahre anzuwenden ist (6).

Empfehlung 1.1	geprüft Stand (2024)
Patienten mit ischämischem Schlaganfall sollen unabhängig von der Detektion eines PFO eine umfangreiche Ursachenabklärung erhalten. Dies gilt insbesondere für jüngere Patienten <60 Jahre ohne erkennbare vaskuläre Risikofaktoren. Für einen interventionellen PFO-Verschluss kommen nur Patienten in Frage, bei denen keine andere spezifische Schlaganfallursache vorliegt und ein kausaler Zusammenhang des Schlaganfalls mit dem PFO wahrscheinlich ist (pathogenes PFO).	
Konsensstärke: 100%	

Empfehlung 1.2	geprüft Stand (2024)
Klinische Scores, wie v.a. der validierte ROPE-Score und die PASCAL Klassifikation sollten verwendet werden, um bei kryptogenem Schlaganfall und PFO diejenigen Patienten zu identifizieren, deren Schlaganfall mit höherer Wahrscheinlichkeit kausal mit dem PFO zusammenhängt.	
Konsensstärke: 100%	

## Therapie

### Schlüsselfrage 2.1

Führt bei erwachsenen Patienten <60 Jahren mit kryptogenem, embolischem ischämischem Schlaganfall und nachgewiesenem PFO ein interventioneller Verschluss des PFO verglichen mit einer alleinigen medikamentösen antithrombotischen Therapie zu einem verringerten Rezidivrisiko?

Empfehlung 2.1	geprüft Stand (2024)
Bei erwachsenen Patienten <60 Jahre mit einem (nach neurologischer und kardiologischer Abklärung) kryptogenen, embolischen Schlaganfall und PFO mit moderatem oder ausgeprägtem Rechts-Links-Shunt soll ein interventioneller PFO-Verschluss erfolgen.	
Konsensstärke: 94%	

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stimmt der Empfehlung 2.1 nicht zu.

Begründung:

## 1. Die Empfehlungsstärke ist nicht konsistent:

Die Empfehlung 2.1 ist als starke Empfehlung, die differenzierteren und auf der Basis aktueller Evidenz konsentierten ergänzenden Empfehlungen hingegen sind als schwache Empfehlungen formuliert.

## 2. Die enthaltenen Aussagen sind nicht konsistent:

Empfehlung 2.1 führt aus, dass bei Patienten mit einem „... Schlaganfall und PFO mit moderatem [!] oder ausgeprägtem Rechts-Links-Shunt ...“ ein PFOV erfolgen soll. Der Nutzen für Patienten mit einem moderaten Shunt ist aber nicht belegt. Ganz im Gegenteil: An mehreren Stellen legt das Addendum dar, dass bei einem nur moderaten Shunt ohne andere begleitende morphologische Risikofaktoren von einem PFOV grundsätzlich eher abzuraten sei (z. B. Empfehlung 2.1.3 und „Patienten, die weder einen großen Shunt noch ein ASA aufweisen, profitierten ... nicht signifikant von einem Verschluss und scheinen daher für einen PFOV weniger geeignet.“ (S. 14))

## Ergänzende Empfehlungen

Empfehlung 2.1.1	neu Stand (2024)
Ein PFOV sollte vornehmlich bei Patienten (<60 Jahre) mit kryptogenem, embolischem Schlaganfall und anatomischen Risikomerkmalen des PFO, großem Shuntvolumen und/oder Vorhofseptumaneurysma, insbesondere bei Vorliegen beider Merkmale, erfolgen.	
Konsensstärke: 100%	

Empfehlung 2.1.2	neu Stand (2024)
Ein PFOV sollte vornehmlich bei Patienten (<60 Jahre) mit kryptogenem, embolischem Schlaganfall und einem ROPE-Score von 7-10 erfolgen.	
Konsensstärke: 100%	

Empfehlung 2.1.3	neu Stand (2024)
Bei Patienten (<60 Jahre) mit einem kryptogenem, embolischem Schlaganfall, die weder eine anatomische Risikokonstellation des PFO (großes Shuntvolumen und/oder Vorhofseptumaneurysma siehe 2.1.1) noch einen ROPE-Score von 7-10 (siehe 2.1.2) aufweisen, kann auf einen PFOV verzichtet werden.	
Konsensstärke: 100%	

Empfehlung 2.1.4	neu Stand (2024)
Derzeit existieren keine gesicherten Hinweise aus randomisierten Studien, die einen Vorteil eines PFO-Verschlusses bei Patienten über 60 Jahren zeigen. Daher kann dieser	

nicht empfohlen werden. In begründeten Einzelfällen kann ein PFO-Verschluss nach interdisziplinärer Indikationsstellung im Rahmen eines spezialisierten Herz-Hirn-Boards erwogen werden.

Konsensstärke: 100%

Empfehlung 2.1.5	neu Stand (2024)
Da alle positiven randomisierten Studien nur Patienten mit klinisch diagnostiziertem oder in der Bildgebung nachgewiesenem manifesten Infarkt eingeschlossen haben, sollte ein PFO-Verschluss bei Patienten mit TIA nicht erfolgen.	
Konsensstärke: 100%	

### Zu 2.1: Randomisierte Studien und Metaanalysen

Sechs randomisierte Studien mit insgesamt 3750 Patienten verglichen den Effekt eines interventionellen Verschlusses mit einer alleinigen medikamentösen Therapie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO (4). Die Studien (und deren Ergebnisse) sind sehr heterogen, so dass Ergebnisse von Meta-Analysen mit Vorsicht interpretiert werden müssen. So wurde in die frühen, neutralen Studien auch Patienten mit TIA eingeschlossen (CLOSURE-I; PC-Trial,). Das Schlaganfallereignis lag teils Monate zurück (RESPECT) und die Verlaufsbeobachtungszeit war z.T. kurz (CLOSURE-I, REDUCE, DEFENSE-PRO). Die Ereignisraten waren niedrig, die Rekrutierungszeiträume lang und die Zahl an Patienten, die an den Studien vorbei ein PFO Device erhielten, hoch. Zudem war in vielen Studien, auch bedingt durch den langen Rekrutierungszeitraum, die Vergleichstherapie im medikamentösen Arm sehr heterogen.

#### Closure-1

Die Studie „Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale“ (**CLOSURE-I**) randomisierte 909 Patienten (Alter 18-60 Jahre) mit Schlaganfall oder transienten ischämischen Attacken (TIA) innerhalb der letzten 6 Monate in eine Therapiegruppe mit PFOV (mittels Implantation eines mittlerweile vom Markt genommen STARFlex® Okkluders) oder einer alleinigen medikamentösen Therapie (Warfarin mit einem Ziel INR 2-3 und/oder Aspirin 325mg/Tag) (7). Patienten im Interventionsarm erhielten für sechs Monate eine duale TAH-Behandlung (ASS 81 mg oder 325 mg plus Clopidogrel 75 mg täglich) und anschließend eine Monotherapie mit ASS). Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit von Schlaganfällen oder TIA in der (nur) 2-jährigen

Verlaufsbeobachtung, Tod jedweder Ursache in den ersten 30 Tagen oder Tod durch neurologische Ursachen jenseits von 30 Tagen.

Der primäre Endpunkt wurde bei 5,5% der Patienten in der Interventionsgruppe und von 6,8% in der konservativen Therapiegruppe beobachtet. Dies Unterschied war bei einer Hazard Ratio (HR) von 0,78 (95%-Konfidenzintervall 0,45–1,35) und einem  $p$ -Wert von 0,37 statistisch nicht signifikant. Auch in den sekundären Effektivitätsempunkten oder den vordefinierten Subgruppen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Demgegenüber standen schwerwiegende Prozedur-assoziierte Komplikationen bei 3,2% der intervenierten Patienten. Bei vier Patienten im Interventionsarm (1,1%) konnte in der Nachuntersuchung nach sechs Monaten ein intrakardialer Thrombus nachgewiesen werden, zwei dieser Patienten erlitten einen erneuten Schlaganfall. Zudem kam es bei 5,7% der interventionell behandelten Patienten zu Vorhofflimmern, dies war nur bei 0,7% der konservativ behandelten Patienten der Fall ( $p < 0,001$ ). Bei ungefähr einem Viertel (6/23) der Patienten mit periinterventionellem VHF war dies letztlich auch dauerhaft persistierend.

### **PC-Trial**

Die Studie „Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism“ (**PC-Trial**) untersuchte 414 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit ischämischem Schlaganfall, TIA mit Gewebeläsion in der Bildgebung (Schlaganfall gemäß aktueller Definition) oder peripherer, extrakranieller Embolie. Bei den Patienten erfolgte 1:1 randomisiert entweder ein PFOV mit dem Amplatzer Okkluder (Abbott) oder eine alleinige medikamentöse Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern oder einer oralen Antikoagulation (8). Der Beobachtungszeitraum betrug ca. 4 Jahre.

Primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie. Der primäre Endpunkt trat bei 3,4% der Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe und bei 5,2% in der konservativ behandelten Patientengruppe auf. Der Unterschied war bei einer HR von 0,63, (95%-Konfidenzintervall (0,24–1,62,  $p = 0,34$ ) statistisch nicht signifikant. Periprozedurale Komplikationen traten bei 1,5% der intervenierten Patienten auf. Die Rate schwerwiegende Ereignisse unterschieden sich insgesamt in beiden Gruppen nicht. Neu detektiertes Vorhofflimmern trat bei 2,9% im



Interventionsarm und bei 1% im konservativen Arm auf (HR 3,15; 95% CI 0,64-16,5;  $p=0,16$ ).

### **RESPECT-Studie**

Die Studie „Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke“ (**RESPECT**) randomisierte 980 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit ischämischem Schlaganfall in den vorausgegangenen 9 Monaten zu einem PFOV (Amplatz-Okkluder) oder einer medikamentösen Therapie (Thrombozytenfunktionshemmern oder Warfarin) (9). Patienten im Interventionsarm erhielten nach erfolgreichem PFO-Verschluss eine duale TFH mit ASS und Clopidogrel für einen Monat, gefolgt von einer Monotherapie mit ASS für weitere fünf Monate; anschließend war die Weiterführung der TFH dem Behandler überlassen.

Der primäre Endpunkt war die Kombination von Schlaganfall in der Nachbeobachtungszeit (geplant: 2 Jahre) oder früher Tod jedweder Ursache (Interventionsgruppe: innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff oder 45 Tagen nach der Randomisierung, je nachdem, was später eintritt; konservative Gruppe: 45 Tage nach der Randomisierung).

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse traten in der Nachbeobachtung 9 Ereignisse in der PFOV-Gruppe auf, verglichen mit 16 Ereignissen in der konservativen Behandlungsgruppe. Allerdings zeigte es sich, dass die Drop-out Quote im konservativen Arm der Studie fast doppelt so hoch war, wie im Interventionsarm (17,2% vs. 9,2%). Dies führte zu einer signifikant unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeit beider Gruppen (1184 Jahre in der konservativen vs. 1375 Jahre in der interventionellen Gruppe), so dass die ursprünglich geplante Auswertung als Vergleich der auftretenden Rezidive verworfen werden musste und ein Vergleich mittels Kaplan-Meier-Kurven erfolgte. Diese zeigte bei einer HR von 0,49 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,22–1,11 ( $p=0,08$ ) keinen signifikanten Unterschied. Vorhofflimmern trat bei 3,0% der Patienten im Interventionsarm und 1,5% der Patienten im konservativen Arm auf (statistisch nicht signifikanter Unterschied). Periprozedurale Komplikationen traten bei 4,7% der intervenierten Patienten auf.

Die **Langzeitergebnisse der RESPECT-Studie** wurden im Jahr 2017 publiziert (10). Es ist jedoch anzumerken, dass zuvor bereits zwei ähnliche, nur im Supplement berichtete

„Zwischenanalysen“ stattgefunden hatten, die jeweils völlig neutrale Ergebnisse erbracht hatten. Zudem waren nur Daten von 716 der initial 980 Patienten für die Langzeitbeobachtung verfügbar. Zudem zeigt sich, dass die ausgeschiedenen Patienten wiederum vermehrt dem konservativen Arm entstammen und auch weitere signifikante Unterschiede zu noch in der Studie verfügbaren Patienten aufwiesen (Alter, Rauchverhalten, vorangegangener Schlaganfall, COPD), was die Validität der Ergebnisse einschränkt. Die mediane Beobachtungszeit betrug in der nun als final deklarierten Analyse ca. 6 Jahre. Erneute ischämische Schlaganfälle traten bei 3,6% Patienten in der PFO-Verschluss- Gruppe und bei 5,8% der Patienten in der medikamentösen Therapiegruppe auf. Dies führte zu einer HR von 0,55 (95%-Konfidenzintervall von 0,31–0,999), die mit einem  $p$ - Wert von 0,046 gerade signifikant war. Die Gesamtzahl der Rezidive unterschied sich wiederum nicht (19 vs. 28 Ereignisse;  $p=0.13$ ) zwischen den Gruppen. Dem gegenüber stand eine signifikant erhöhte Rate von Lungenembolien in der Verschlussgruppe (13 vs. 3 Events;  $p=0.034$ ). Auch tiefe Beinvenenthrombosen und Myokardinfarkte traten numerisch häufiger in der Interventionsgruppe auf, so dass der präventive Effekt des PFO-Verschlusses für vaskuläre Ereignisse numerisch insgesamt wieder aufgehoben wurde.

## CLOSE

Die dreiarmlige **CLOSE**-Studie randomisierte Patienten (16 bis 60 Jahre) mit einem PFO mit Vorhofseptumaneurysma und/oder einem großen Shunt-Volumen und kryptogenem Schlaganfall in den letzten 6 Monaten zu einem PFO-Verschluss mit TFH, einer Behandlung mit TFH als Monotherapie oder einer oralen Antikoagulation (11). Patienten, die eine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation hatten, wurden zu einem PFO-Verschluss vs. Behandlung mit TFH randomisiert, Patienten mit einer Kontraindikation für einen PFOV wurden zu Antikoagulation vs. TFH randomisiert. Patienten, die primär eine Kontraindikation für einen PFOV wurden für die primäre Analyse nicht berücksichtigt. In der Interventionsgruppe erhielten Patienten über 3 Monate eine duale TFH mit ASS und Clopidogrel, gefolgt von einer TFH in Monotherapie. Primärer Endpunkt waren tödliche und nicht-tödliche Schlaganfälle. Sekundäre Endpunkte waren die kombinierte Rate von ischämischen Schlaganfällen, TIA und systemischer Embolie.

In die Studie wurden insgesamt 663 Patienten eingeschlossen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,3 Jahre. In dieser Beobachtungszeit trat in der Gruppe mit PFOV kein Schlaganfall auf, verglichen mit 14 Schlaganfällen bei 235 Patienten in der TFH-Gruppe (HR 0,03, 95%-Konfidenzintervall 0–0,26;  $p$ -Wert <0,001). Anzumerken ist, dass 13 der 14 Schlaganfälle im TFH-Arm nicht zu bleibenden Behinderungen führten. Diesem Vorteil im Interventionsarm standen allerdings Interventions-bedingten Komplikationen bei 14 Patienten (5,9%) in der PFO-Verschluss-Gruppe gegenüber. Ein Vorhofflimmern/-flattern, welches mindestens eine einmonatige Therapie erforderte, trat in der Verschluss-Gruppe signifikant häufiger auf (4,6% vs. 0,9 %,  $p=0,02$ ). Dabei wurden 10 von 11 Patienten, die in der Interventionsgruppe ein VHF entwickelten in der Folge dauerhaft antikoaguliert.

## REDUCE

In der Gore REDUCE Studie wurden insgesamt 664 Patienten im Alter zwischen 18 und 59 Jahren, bei denen ein PFO mit Rechts-Links-Shunt nachgewiesen wurde, innerhalb von 6 Monaten nach kryptogenem Schlaganfall mit einem Verhältnis von 2:1 entweder auf einen interventionellen Verschluss mit einem GORE Device (Helex-Septal-Occluder oder Cardioform-Septal-Occluder) mit dauerhafter TFH (PFOV-Gruppe) oder eine alleinige konservative Behandlung mittels dauerhafter TFH-Gabe (TFH-Gruppe) randomisiert (12). Patienten in der Interventions-Gruppe erhielten 300 mg Clopidogrel am Interventionstag und anschließend 75 mg Clopidogrel täglich für weitere 3 Tage, gefolgt von einer TFH-Monotherapie nach Wahl des Behandlers. Patienten in der TFH-Gruppe erhielten wahlweise ASS, Clopidogrel oder die Kombination aus ASS und Dipyridamol. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren kam es bei 6 der 441 Patienten im Interventionsarm (1,4%) und bei 12 von 223 Patienten in der TFH-Gruppe (5,4%) zu einem klinischen Schlaganfallrezidiv (HR 0,23,  $p=0,002$ ). Die Rate klinisch stummer Schlaganfälle (MRT-basiert festgestellt) war zwischen den Gruppen vergleichbar (17 Patienten bzw. 4,4% in der PFOV-Gruppe und 8 Patienten bzw. 4,5% in der TAH-Gruppe,  $p=0,97$ ); ebenfalls vergleichbar war die Rate der Blutungskomplikationen (1,8% vs. 2,7%,  $p=0,57$ ). Die Rate an neu entwickeltem Vorhofflimmern lag mit hohen 6,6% in der Interventionsgruppe-Gruppe (29 Patienten) signifikant über der Kontrollgruppe mit 0,4% (ein Patient,  $p<0,001$ ). Dabei wurde das VHF bei 2,3% (10 Patienten) im

Interventionsarm als „schwerwiegend“ eingeschätzt. Ein vollständiger PFO-Verschluss gelang bei nur 75,6% der Patienten in der Interventions-Gruppe. Schwerwiegende periprozedurale Komplikationen ereigneten sich bei immerhin 17 Patienten (3,9%), hiervon zwei Device-assoziierte Thrombosen und eine Aortendissektion.

### **DEFENSE-PFO**

Die koreanische **DEFENSE-PFO**-Studie randomisierte innerhalb von 6 Jahren je 60 Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall zu einem PFO-Verschluss oder einer medikamentösen Therapie (13). Einschlusskriterien waren ein PFO mit Vorhofseptumaneurysma oder eine Größe des PFO von mind. 2mm. Der primäre Endpunkt war die Kombination von Schlaganfall, vaskulärem Tod und schwerwiegender Blutung nach den TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Kriterien. Die Studie wurde bei schleppendem Patienteneinschluss und nach Bekanntwerden der CLOSE-Ergebnisse vorzeitig gestoppt.

Der primäre Endpunkt trat in der Beobachtungszeit bei 6 von 60 Patienten in der Gruppe der rein medikamentös behandelten Patienten auf. Dies entspricht einer sehr hohen und mit keiner der anderen Studien vergleichbaren 2-Jahres-Eventrate von 12,9%. In der PFO-Verschluss- Gruppe trat der primäre Endpunkt nicht auf ( $p= 0,013$ ). Komplikationen des PFO-Verschlusses umfassten Vorhofflimmern ( $n=2$ ), Perikarderguss ( $n=1$ ) und ein Pseudoaneurysma an der Punktionsstelle ( $n=1$ ).

Der sehr frühzeitige Abbruch der Studie, wie auch die in keiner anderen bisherigen Untersuchung beobachtete hohe Eventrate im Kontroll-Arm stellen die Übertragbarkeit und Validität dieser letztlich sehr kleinen Studie erheblich in Frage.

### **Metaanalysen**

Die Anzahl an publizierten Metaanalysen zu den sechs randomisierten Studien übersteigt bei weitem die Anzahl der beobachteten Endpunkte in allen Studien zusammen (4, 14-17). Trotz der meist gemeinsamen Bezugsdaten unterscheiden sich einzelne Analysen mitunter erheblich in Methodik und auch in den Ergebnissen. Einige dieser Untersuchungen berechnen zudem den „Net-clinical-Benefit“, indem sie Risikoreduktion für Rezidiv-Schlaganfälle dem Risiko für periprozedurale Komplikationen inkl. des Auftretens von postinterventionellem Vorhofflimmern gegenüberstellen. Aufgrund der

auch statistisch nachzuweisenden Heterogenität der Studien, der unterschiedlichen Populationen, Therapieregimen und deren Ergebnisse sind Schlussfolgerungen basierend auf den Metaanalysen mit Vorsicht zu verwenden. So stellt z.B. die DEFENSE-PFO Studie nur ca. 3% der insgesamt untersuchten Patienten, ist aber für fast 10% aller ischämischen Endpunkte in den Kontroll-Armen verantwortlich (13).

Insgesamt einheitlich zeigt sich bei (wie oben dargestellt) niedrigen absoluten Eventraten eine Reduktion der ischämischen Rezidiv-Schlaganfälle um ca. 50%. Demgegenüber steht eine deutliche (ca. 5-fache) Erhöhung der Rate an neu aufgetretenem Vorhofflimmern und eine, auch im Vergleich zur Anzahl verhinderter Schlaganfälle, nicht zu vernachlässigenden Rate an periprozeduralen Komplikationen.

### **Bewertung und Begründung der Empfehlung**

Alle Studien zusammengefasst, ergibt sich ein Vorteil zugunsten des interventionellen PFO-Verschlusses für die Verhinderung von Rezidiv-Schlaganfällen. Die Studien sind in Design und Ergebnissen jedoch heterogen, und es stehen drei älteren neutralen Studien drei neuere Studien gegenüber, die jeweils einen Vorteil der Intervention zeigen. Dabei ergeben sich in einzelnen Studien wie z.B. in der kleinen, frühzeitig abgebrochenen koreanischen DEFENSE Studie mit im konservativen Arm bisher unerreicht hoher Schlaganfallrate, auch methodisch inhaltliche Fragen. Wie bereits erwähnt, macht dies eine ausschließliche Betrachtung über Metaanalysen weniger valide.

Für die Leitlinien-Empfehlung ist zudem eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig, zumal das Risiko für Rezidive in der betreffenden Kohorte von eher jungen Patienten ohne wesentliche vaskuläre Risikofaktoren unabhängig der gewählten Therapie insgesamt niedrig ist. Dies ist auch für das Patientenaufklärungsgespräch von wesentlicher Bedeutung.

Anders als in der bisherigen Leitlinienversion fließt daher die Bewertung v.a. der Komplikationen nicht in eine separate, sondern in die Hauptempfehlung zur Therapieentscheidung mit ein, diese wird durch die ergänzenden Empfehlungen (2.1.1-2.1.5) konkretisiert. Zwar sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt selten und unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant, dennoch ist die Anzahl der natürlich nur in den Interventionsarmen auftretenden periprozeduralen Komplikationen durchaus in der Größenordnung der insgesamt über die

Gesamtbeobachtungszeit verhinderten, und so weit berichtet meist milden Schlaganfall-Rezidive. Die Bedeutung des deutlich häufiger nach PFOV auftretenden Vorhofflimmerns, auch mit z.T. Notwendigkeit zur dauerhaften (dann sehr langen) Antikoagulation in einer Kohorte ansonsten gesunder junger Patienten ist bisher vor allem für den Langzeitverlauf unklar.

**In Anbetracht der Heterogenität der Studien(ergebnisse) sowie der Nutzen-Risiko-Überlegung, im Kontext eines in beiden Armen insgesamt niedrigen Risikos, kommt einer sorgfältigen Patientenauswahl in der klinischen Praxis eine entscheidende Bedeutung zu. Daher sollte sich die Indikation zum PFOV nach Meinung der Leitlinien-Autoren auf die durch die ergänzenden Empfehlungen (2.1.1-2.1.5) eingegrenzte Patientenpopulation konzentrieren.**

#### **Zu 2.1.1 Relevante Daten und Bewertung**

Die Rolle der Morphologie des PFO vor allem bezüglich des Shuntvolumens und des Vorliegens eines hypermobilen Vorhofseptums bzw. eine Vorhofseptumaneurysmas (ASA) wurde in vielen früheren randomisierten- und Beobachtungsstudien z.T. mit unterschiedlichen Schlussfolgerungen untersucht (18, 19). In die zuletzt durchgeführten, randomisierten Studien mit für den Verschluss positiven Ergebnissen wurden nun per Design eher Patienten mit zumindest moderatem bis größerem Shunt und/oder Vorhofseptumaneurysma eingeschlossen. In einer gepoolten Analyse aller sechs randomisierten Studien (SCOPE-Datensatz) zu diesem Thema (20) zeigt sich, dass besonders Patienten mit großem Shunt und gleichzeitigem Vorliegen eines ASA von einem Verschluss profitieren (aHR 0.15; 95% KI 0.06-0.35). Etwas schwächer, jedoch noch signifikant und vergleichbar war der Nutzen für Patienten mit großem Shunt ohne ASA (aHR 0.27; 95% KI 0.14-.035), und für Patienten mit kleinerem Shunt jedoch mit ASA (aHR 0.36; 95% KI 0.17-0.78). Patienten, die weder einen großen Shunt noch ein ASA aufweisen, profitierten in den randomisierten Studien nicht signifikant von einem Verschluss (aHR 0.68; 95% KI 0.41-1.13) und scheinen daher für einen PFOV weniger geeignet (20). Diese Daten führen zur Empfehlung, dass insbesondere Patienten mit Vorliegen zumindest eines der morphologischen Merkmale mit höherem Nutzen (größerer Shunt, ASA) besser noch der Kombination von beidem für einen Verschluss ausgewählt werden sollten.

### Zu 2.1.2 Relevante Daten und Bewertung

Wie bereits für die Empfehlung 1.2 ausgeführt hat sich der ROPE-Score als hilfreich erwiesen, diejenigen Patienten zu identifizieren, deren kryptogener Schlaganfall mit höherer Wahrscheinlichkeit auch kausal mit dem PFO zusammenhängt (ROPE-Score 7-10). Daher ist es naheliegend, dass besonders diese Patientensubgruppe von einem interventionellen PFO-Verschluss profitiert. Dies wurde nun in mehreren gepoolten Analysen der randomisierten Studien untersucht. In einer gemeinsamen Analyse der CLOSURE.1, RESPECT und PC-Studie zeigte sich, dass erwartungsgemäß Patienten mit einem ROPE-Score von 7-10 eine insgesamt niedrigere Rezidivrate in beiden Therapiearmen haben. Dennoch profitieren diese Patienten von einem PFOV, während in der Gruppe mit einem ROPE-Score <7 (und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem PFO) kein Benefit der Intervention nachzuweisen war (21). Eine weitere Analyse untersuchte dies anhand der Daten aller sechs randomisierten Studien (SCOPE-Datensatz; siehe auch Analyse zu 2.1.1). Auch hier zeigte sich mit einer signifikanten Interaktion, dass Patienten mit einem hohen Rope-Score (7-10) deutlich besser von einem PFOV profitieren (HR 0.21; 95% KI 0.11-0.42), als Patienten mit einem ROPE-Score <7 (HR 0.61; 95% KI 0.37-1.00) (6).

### Zu 2.1.3 Relevante Daten und Bewertung

Die PASCAL-Klassifikation verbindet die in Empfehlung 2.1.1 diskutierten morphologischen Merkmale des PFO mit dem ROPE-Score (Empfehlung 2.1.2), um noch besser abzuschätzen, ob ein kausaler Zusammenhang des Schlaganfalls mit dem PFO anzunehmen ist. Wichtig ist, dass diese Klassifikation ausschließlich für Patienten <60 Jahre anzuwenden ist. Ein Zusammenhang wird als wahrscheinlich angesehen, wenn sowohl eine Risiko-Morphologie (großer Shunt und/oder ASA) als auch ein ROPE-Score von 7-10 vorliegt. Bei Patienten mit ROPE-Score 7-10 ohne Risiko-Morphologie, sowie ROPE-Score <7 mit Risiko-Morphologie wird ein möglicher Zusammenhang vermutet. Bei Patienten mit einem ROPE-Score <7 und fehlenden Risiko-Merkmalen des PFO ist ein Zusammenhang nach PASCAL-Klassifikation unwahrscheinlich. Letztere Subgruppe profitierte in den randomisierten Studien nicht von einem PFO-Verschluss, sondern wies im Gegenteil auch vermehrt periinterventionelle Komplikationen sowie nachfolgendes Vorhofflimmern auf (6).

#### Zu 2.1.4 Relevante Daten und Bewertung

Bis auf die kleine DEFENSE-PFO Studie, und auch hier waren nur wenige ältere Patienten einbezogen, konnten in alle relevanten PFO-Studien keine Patienten ab 60 Jahre eingeschlossen werden. Daher existieren auch keine belastbaren Daten für die Wirksamkeit eines PFOV in dieser Alterskohorte. Selbstverständlich spricht die biologische Kontinuität der Erkrankung gegen eine strikte Altersgrenze. Dennoch werden alternative Schlaganfallursachen neben einem detektierten PFO in dieser Altersgruppe natürlich relevanter. Dies ergibt sich auch aus den bereits ausgeführten Beobachtungen, die dem ROPE-Score zugrunde liegen. Ein Patient >60 Jahre ohne jegliche Risikofaktoren kann demnach lediglich einen maximalen Wert von 6 erreichen und fällt somit per se schon nicht mehr in die optimale Zielgruppe. Aufgrund dieser Überlegungen und den bisher fehlenden Daten, sollte ein PFO-Verschluss in Patienten >60 Jahren derzeit nicht erfolgen.

#### Zu 2.1.5 Relevante Daten und Bewertung

Außer in Closure-I wurde in keine der randomisierten Studien Patienten mit einer TIA, definiert als neurologische Symptomatik <24 und fehlenden Infarktnachweis, eingeschlossen. Daher gilt ähnlich wie für das Alter >60 Jahre, dass keine belastbaren Daten für eine Wirksamkeit bei TIA vorliegen. Da in der klinischen Praxis erfahrungsgemäß die Diagnose einer TIA, speziell bei nicht-fachneurologischer Beurteilung, einer heterogenen Patientengruppe entspricht, sollte ein PFO-Verschluss derzeit in dieser Indikation nicht erfolgen.

### Schlüsselfrage 2.2

Führt bei erwachsenen Patienten <60 Jahren mit kryptogenem, embolischem ischämischem Schlaganfall und nachgewiesenem PFO eine orale Antikoagulation verglichen mit einer Thrombozytenfunktionshemmung zu einem verringerten Rezidivrisiko?

Empfehlung 2.2	geprüft Stand (2024)
Bei Patienten mit einem kryptogenen ischämischen Schlaganfall und PFO, gibt es keine Hinweise auf eine Überlegenheit einer oralen Antikoagulation gegenüber einer	



Behandlung mit TFH. Daher soll auf Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung die Sekundärprävention mit einem Thrombozytenfunktionshemmer erfolgen.

Konsensstärke: 100%

### Zu 2.2 Relevante Daten und Bewertung

In der CLOSURE-I Studie (7) wurden die 451 Patienten in der medikamentösen Therapiegruppe mit Warfarin (INR 2,0-3,0) (N = 111), Acetylsalicylsäure 325 mg (N = 252) oder beidem (N = 40) behandelt. 38 Patienten erhielten keine antithrombotische Therapie. Für den primären Endpunkt (Häufigkeit von Schlaganfällen oder transienten ischämischen Attacken in der zweijährigen Verlaufsbeobachtung, Tod jedweder Ursache in den ersten 30 Tagen oder Tod durch neurologische Ursachen zwischen dem Tag 31 und 2 Jahren) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Therapiegruppen (7,9%, 6,7%, 5,4%, 5,9%).

In der PC-Studie (8) wurde die antithrombotische Therapie in der medikamentösen Therapiegruppe den behandelnden Ärzten überlassen. Empfohlen wurde entweder eine orale Antikoagulation oder eine Therapie mit TFH. Nach sechs Monaten wurden 10,5% Patienten mit einer oralen Antikoagulation behandelt, 58% mit Aspirin, 10,5% mit Clopidogrel und 5% blieben unbehandelt. Die Ereignisrate unter Antikoagulation und TFH war nicht unterschiedlich (HR = 0,2; 95 % Konfidenzintervall 0,03-1,61).

In der RESPECT-Studie (9) konnten die Patienten mit Aspirin, Clopidogrel, Warfarin oder Aspirin plus Extended-release Dipyridamol behandelt werden. Die Häufigkeit eines erneuten Schlaganfalls bei den 481 Patienten der konservativen Therapiegruppe unterschied sich nicht zwischen den 360 Patienten, die mit TFH erhielten (6,4%) und den 121 Patienten, die antikoaguliert wurden (4,1%).

In der REDUCE Studie (12) konnten in der konservativen Therapiegruppe Aspirin (75 oder 325 mg), Aspirin plus Dipyridamol oder Clopidogrel (75) mg eingesetzt werden. Da eine orale Antikoagulation nicht erlaubt war, kann kein Vergleich zwischen Antikoagulation und TFH angestellt werden.

In der CLOSE Studie (11) wurden die Patienten in eine Gruppe mit oraler Antikoagulation (Vitamin K-Antagonist oder NOAC) oder TFH (Aspirin, Aspirin plus Dipyridamol, Clopidogrel) randomisiert. Für den Endpunkt „erneuter Schlaganfall“ ergab sich kein Unterschied zwischen der Gruppe mit Antikoagulation (3/187) oder mit TFH (7/174). Die

Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen war unter Antikoagulation nicht signifikant höher (10/187) als unter TFH (4/174).

In einer „propensity score matching“ Analyse zum Vergleich der Sekundärprävention mit oraler Antikoagulation und TFH wurden 2385 Patienten aus mehreren Beobachtungsstudien und CLOSURE, RESPECT und PC-Trial untersucht, 804 mit Antikoagulation und 1581 mit TFH. Beide Therapien waren in dieser Analyse gleich wirksam (22).

Zwei randomisierte, kontrollierte Studien (NAVIGATE-ESUS und RESPECT-ESUS) verglichen die Wirksamkeit von DOAK mit TFH bei Patienten mit ESUS und analysierten in Subgruppenanalysen separat die Wirksamkeit bei Patienten mit PFO (23). NAVIGATE-ESUS verglich ASS 100 mg mit 15 mg Rivaroxaban einmal täglich (Standarddosierung bei Patienten mit VHF sind 20 mg). Ein PFO wurde mittels TEE oder TEE bei 535 von 7209 Patienten (7,4%) detektiert. Für den Endpunkt Rezidiv-Schlaganfall ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Rivaroxaban und ASS (HR 0,54, 95% KI 0,22-1,36). Auch für schwere Blutungen ergab sich keine signifikante Differenz (HR 2,05; 95% KI 0,51-8,18).

RESPECT-ESUS randomisierte Patienten zu ASS 100 mg oder Dabigatran 110 oder 150 mg 2x tgl. 680 von 5390 Patienten (12,6%) wiesen ein PFO auf (24). Auch in dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten eines Rezidivschlaganfalls zwischen Dabigatran und ASS (HR 0,88, 95% 0,45-1,71). Schwere Blutungen traten vergleichbar häufig auf (Dabigatran: 0,5%, ASS 0,8%, 95% HR 0,65, 95% KI 0,15-2,74).

Zusammenfassend ergibt sich kein eindeutiger Hinweis, dass eine orale Antikoagulation effektiver in der Verhinderung ischämischer Rezidiv-Schlaganfälle ist. Die numerisch leicht erhöhte Blutungsrate unter einer Antikoagulation sowie eine antizipierte lange Dauer der Sekundärprophylaxe sprechen gegen eine dauerhafte Antikoagulation. Zumal die zu erwartete kumulative Komplikationsrate einer Langzeit-OAK insbesondere im Hinblick auf die allgemein geringe Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfallrezidivs im betroffenen Patientenkollektiv nicht gerechtfertigt erscheint.

### Schlüsselfrage 3

Welche antithrombotische Therapie sollte über welchen Zeitraum nach einem interventionellen PFO-Verschluss verwendet werden?

Empfehlung 3	modifiziert Stand (2024)
In den ersten drei Monaten nach interventionellem PFO-Verschluss sollte eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS (100mg/Tag) und Clopidogrel (75mg/Tag) erfolgen. Anschließend sollte eine Monotherapie (ASS oder Clopidogrel) dauerhaft beibehalten werden. Bei Patienten ohne Arteriosklerose oder Gefäßrisikofaktoren kann nach komplikationslosem Verlauf und einer antithrombotischen Mindesttherapiedauer von 12 Monaten auf eine Dauertherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern verzichtet werden.	
Konsensstärke: 100%	

### Zu 3 Relevante Daten und Bewertung

In der CLOSURE-I-Studie erhielten Patienten nach dem PFO-Verschluss 75 mg Clopidogrel für 6 Monate und Aspirin 81 oder 325 mg für 2 Jahre (7). Schwerwiegende Blutungen waren unter dieser Therapie ( $10/378 = 2,6\%$ ) nicht signifikant häufiger als in der rein medikamentösen Therapiegruppe ( $4/374 = 1,1\%$ ) ( $p = 0,11$ ). In der PC-Studie erhielten die Patienten nach PFO-Verschluss 100 oder 326 mg Aspirin für 5–6 Monate plus Ticlopidin (250 oder 500 mg) oder Clopidogrel (75 oder 150 mg) für 1–6 Monate (8). Schwerwiegende Blutungen waren zwischen der PFO-Verschluss-Gruppe ( $2/204 = 1,0\%$ ) und der konservativen Therapiegruppe ( $2/210 = 1,0\%$ ) nicht unterschiedlich. In der RESPECT-Studie wurden die Patienten nach PFO-Verschluss über einen Monat mit 75 mg Clopidogrel behandelt und 6 Monate mit Aspirin (81 oder 325 mg) (9). Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen unterschied sich nicht zwischen der PFO-Verschluss-Gruppe ( $3/499 = 0,6\%$ ) und der konservativen Therapiegruppe ( $1/481 = 0,2\%$ ) ( $p = 0,624$ ). In der REDUCE-Studie erhielten die Patienten Aspirin (75 oder 325 mg), Aspirin plus Dipyridamol oder Clopidogrel (75 mg) (12). Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe erhielten zusätzlich 300 mg Clopidogrel am Tag der Intervention und dann 75 mg für 3 Tage. Schwerwiegende Blutungen traten in der Interventionsgruppe bei  $8/441 (1,8\%)$  und bei  $6/223 (2,7\%)$  in der konservativen Therapiegruppe auf ( $p = 0,57$ ). In der CLOSE-Studie erhielten die Patienten nach PFO-Verschluss eine duale Plättchenhemmung mit 75 mg Clopidogrel und 75 mg Aspirin für 3 Monate, gefolgt von einer Monotherapie für die

restliche Laufzeit der Studie (11). Schwerwiegende oder tödliche Blutungen traten bei 2/238 (0,8%) Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe auf und bei 5/235 (2,1%) Patienten, die mit TFH behandelt wurden ( $p = 0,28$ ). In einer weiteren randomisierten Studie von Liu et al. erhielten die Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe 6 Monate lang 4 x 100 mg Aspirin täglich und zusätzlich in den ersten 3 Monaten nach Verschluss 4 x 75 mg Clopidogrel täglich (25). Schwerwiegende Blutungen traten häufiger in der konservativen Therapiegruppe (9/282 = 3.2%) als in der PFO-Verschluss-Gruppe (0/277) auf.

Zusammengefasst haben die meisten Studien eine duale Plättchenhemmung über einen Zeitraum von 1–6 Monaten nach dem PFO-Verschluss durchgeführt. Die Dauer der antithrombozytären Therapie ist in den randomisierten Studien heterogen. Die PC-Studie, RESPECT-Studie und auch die Studie von Liu et al. ermöglichten das Absetzen der antithrombozytären Therapie nach insgesamt 6 Monaten. Hierbei zeigte sich nur in der RESPECT Studie eine (1/499) nicht Prozedur-assoziierte Device Thrombose. Auch andere nicht randomisierte prospektive Studien mit einer Studiengröße von mehr als 700 eingeschlossenen Patienten demonstrieren die Sicherheit einer kurzen, nur 6-monatigen plättchenhemmenden Therapie (26-28). Die Ergebnisse dieser Studien rechtfertigen, die Dauer der plättchenhemmenden Therapie zu begrenzen. Ein statistischer Vergleich der verschiedenen Therapieschemata ist nicht möglich. Wir empfehlen bei Patienten, bei denen das PFO der einzige eruierbare Embolie-Mechanismus ist, eine Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin von mindestens 12 Monaten und zusätzlich eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel in den ersten 3 Monaten. Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall, PFO und weiteren Risikofaktoren für zerebrale Ischämie, insbesondere einer Arteriosklerose, ist eine Langzeittherapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer angezeigt.

## Schlüsselfrage 4

Gibt es Unterschiede in der Verschlussrate und den Komplikationsraten zwischen den verwendeten Verschluss-Systemen?

Empfehlung 4	modifiziert Stand (2024)
Hinsichtlich der Verschlussrate und Komplikationsrate gibt es mutmaßlich keine signifikanten Unterschiede, so dass bei den derzeit erhältlichen „double-disc“ Systemen keine Empfehlung hinsichtlich eines Okkluders gegeben werden kann.	
Konsensstärke: 100%	

### Zu 4 Relevante Daten und Bewertung

In den letzten Jahren wurde eine große Anzahl an Okkludern in den Markt eingeführt. Hauptsächlich wurden bislang sog. zwei-Scheiben-Systeme verwendet, die über eine kurze Taille verbunden sind (sog. Double-disc“). Der Amplatzer PFO-Okkluder (Abbott Vascular) und der GORE Septal Occluder (WL Gore and Associates) sind auch die aktuell am häufigsten verwendeten Systeme. Der Amplatzer PFO Okkluder (Abbott Vascular) ist ein mit Polyestergewebe verarbeitetes Nitinolnetz. Eine Weiterentwicklung ist der Amplatzer Talisman PFO Okkluder (Abbott Vascular), der seit kurzem in den Markt eingeführt wurde und eine kleinere linke Vorhofscheibe aufweist.

Grundsätzlich ist das asymmetrische „Double-disc“-Design so konzipiert, dass das linksatriale Material auf ein Minimum reduziert ist. Dem gleichen Prinzip folgen die weiteren auf dem Markt befindlichen „double disc“ Systeme, wie Nit-Occluder (pfm Medical), Cocoon PFO Occluder (SMT) und Occlutech PFO Occluder (Occlutech), die sich hinsichtlich Materialeigenschaften und technischer Details nur marginal unterscheiden.

Für alle aktuell verwendeten Okkludersysteme existieren derzeit keine randomisiert vergleichenden Studien. Es existieren lediglich sechs große randomisierte Studien, in denen hauptsächlich der STARFlex Okkluder, der Amplatzer PFO Okkluder und der HELEX bzw. Gore Cardioform Septal Okkluder mit der rein medikamentösen Therapie verglichen (lediglich in der CLOSE-Studie wurden 11 unterschiedliche Devices eingesetzt) wurden (7-13). Zu beachten ist, dass der STARFlex Okkluder nicht mehr erhältlich ist, weshalb im Weiteren dieses System keine Berücksichtigung findet. Hinsichtlich Sicherheit und Komplikationsrate konnten keine Unterschiede zwischen dem Amplatzer PFO Okkluder

und GORE Cardioform Septal Okkluder identifiziert werden. Die Verschlussrate war bei beiden Systemen über 95%. Weiterhin konnten keine relevanten Erosionen, Frakturen oder Thrombosen dokumentiert werden.

Für den Amplatzer PFO Okkluder zeigte sich in der RESPECT Studie nach fünf Jahren eine Ereignisrate bzgl. Vorhofflimmern von 4,4% (10). Das erneute Auftreten von ischämischen Ereignissen lag in dieser Studie in der Okkluder-Gruppe bei 3,6%.

Für den aktuell verwendeten GORE Cardioform Septal Okkluder lag in der Langzeitbeobachtung der REDUCE Clinical Study die Rate an Vorhofflimmern vergleichbar bei 6,8% bei gleichzeitig höherer Effektivität hinsichtlich erneuter ischämischer Ereignisse (1,8%) im Vergleich zur DAPT-Gruppe (5,4%) (12).

Für die neueren auf dem Markt befindlichen „double-disc“-Okkluder sind derzeit keine Langzeitdaten (>5 Jahre) verfügbar, so dass diese nicht im Detail diskutiert werden.

Aufgrund des vergleichbaren Verschlussprinzips ist allerdings davon auszugehen, dass hinsichtlich Effektivität und Sicherheit keine Unterschiede merkbar sind. Randomisierte Studien hierzu stehen allerdings aus.

## Literatur

1. Koutroulou I, Tsivgoulis G, Tsalikakis D, Karacostas D, Grigoriadis N, Karapanayiotides T. Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2020;11:281.
2. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(11):3352-9.
3. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619-25.
4. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Wang AY, Bannuru RR, et al. PCORI Final Research Reports. Evaluating Therapies to Prevent Future Stroke in Patients with Patent Foramen Ovale-Related Strokes — The SCOPE Study. Washington (DC): Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) Copyright © 2023. Tufts Medical Center. All Rights Reserved.; 2023.
5. Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, Perlepe K, Ntaios G, Vemmos K, Michel P. Embolic Stroke of Undetermined Source and Patent Foramen Ovale Risk of Paradoxical Embolism Score Validation and Atrial Fibrillation Prediction. *Stroke.* 2021;52(5):1643-52.
6. Kent DM, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, et al. Heterogeneity of Treatment Effects in an Analysis of Pooled Individual Patient Data From Randomized Trials of Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke. *Jama.* 2021;326(22):2277-86.
7. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(11):991-9.
8. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(12):1083-91.
9. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(12):1092-100.
10. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(11):1022-32.

11. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(11):1011-21.
12. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(11):1033-42.
13. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2335-42.
14. Nasir UB, Qureshi WT, Jogu H, Wolfe E, Dutta A, Majeed CN, Tan WA. Updated meta-analysis of closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(3):187-93.
15. Turc G, Calvet D, Guerin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL, Investigators C. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(12).
16. Shah R, Nayyar M, Jovin IS, et al. Device closure versus medical therapy alone for patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(5):335-42.
17. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018;49(6):1541-8.
18. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Recurrent Cerebrovascular Events Associated with Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, or Both. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1740-6.
19. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology*. 2014;83(3):221-6.
20. Mas JL, Saver JL, Kasner SE, Nelson J, Carroll JD, Chatellier G, et al. Association of Atrial Septal Aneurysm and Shunt Size With Stroke Recurrence and Benefit From Patent Foramen Ovale Closure. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1175-9.
21. Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. 2020;51(10):3119-23.



22. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):907-17.
23. Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, Sharma M, Muir K, Veltkamp R, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(12):1053-60.
24. Diener HC, Chutinet A, Easton JD, Granger CB, Kleine E, Marquardt L, et al. Dabigatran or Aspirin After Embolic Stroke of Undetermined Source in Patients With Patent Foramen Ovale: Results From RE-SPECT ESUS. *Stroke*. 2021;52(3):1065-8.
25. Liu Y, Wu Y, Xiong L. Surgical vs. drug therapy in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *Herz*. 2021;46(3):250-4.
26. Kefer J, Carbonez K, Pierard S, Mouthuy FP, Peeters A, Hermans C, et al. Antithrombotic Therapy Duration after Patent Foramen Ovale Closure for Stroke Prevention: Impact on Long-Term Outcome. *J Interv Cardiol*. 2022;2022:6559447.
27. Rigatelli G, Zuin M, Dell'Avvocata F, Roncon L, Vassilev D, Nghia N. Light anti-thrombotic regimen for prevention of device thrombosis and/or thrombotic complications after interatrial shunts device-based closure. *Eur J Intern Med*. 2020;74:42-8.
28. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, Cote JM, Guimaraes LFC, Cote M, Rodes-Cabau J. Impact of Discontinuation of Antithrombotic Therapy Following Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *The American journal of cardiology*. 2019;123(9):1538-45.

## Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

### Addendum: PFO

Koordination: Hamann Gerhard, Sander Dirk

Registernummer: 030/133

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Baldus, Stephan	Beratung AstraZeneca als ENDEAVOR Global Steering Committee Member	Nein	Vortrag beim Qualitätszirkel "Herz- /Kreislaufkrankungen, Euskirchen	Nein	Keine im Zusammenhang mit der Leitlinie	Nein	Mitglied: Vorstand Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Past Präsident; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; Deutsche Herztiftung; Europäische Gesellschaft für Kardiologie; Schwerpunkte: kardiovaskuläre Medizin, interventionelle Kardiologie	Gering  Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Diener, Hans-Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGN, DSG, ESOC, AHA, Wissenschaftliche Tätigkeit: ca. 120 Publikationen zum Thema Schlaganfall, Klinische Tätigkeit: nicht mehr klinisch tätig, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	Keine  Keine
Prof. Dr. Ghanem, Alexander	Nein	Nein	DGK / AGIK	DGK / SGIK	Nein	Nein	Mitglied: Gewählter Sprecher der AG Interventionelle Kardiologie der Dt. Ges. für Kardiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Koronare und strukturelle Herzerkrankung, Klinische Tätigkeit: Medikamentöse und katheterbasierte Behandlung von Patienten mit koronarer und	Gering  Limitierung von Leitungsfunktion

							struktureller Herzerkrankung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Interventionsakademie der Dt. Gesellschaft für Kardiologie, Mitglied der Programmkommission der DGK, Mitglied der ALKK	
Prof. Dr. Gröschel, Klaus	Nein	Alexion Pharma Germany GmbH	Abbott Medical GmbH, Bayer Vital GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb	Springer Medizin Verlag GmbH	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neuropsychologie und Funktionelle Bildgebung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurovaskuläre Krankheitsbilder, Detektion von Vorhofflimmern bei Schlaganfallpatienten, Klinische Tätigkeit: Vaskuläre Neurologie	Moderat  Stimmenthaltung
Prof. Dr. med. Hamann, Gerhard	Nein	Nein	Wissenschaftlicher Leiter Neuroupdate Medupdate GmbH Wiesbaden	Nein	Klinische Studien zur Schlaganfallakut- und sekundärprävention	Aktienmischfonds	Mitglied: Mitglied der DGN und DSG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schlaganfallmedizin Neurologische Intensivmedizin, Klinische Tätigkeit: Schlaganfallmedizin Neurologische Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftlicher Leiter Neuroupdate Medupdate GmbH Wiesbaden, Persönliche Beziehung: nein	Keine  Keine
Prof. Dr. med. Köhrmann, Martin	Aufsichtsrat der Compugroup Medical SE Co. KGaA	AstraZeneca, Merck, Novartis, Sanofi, Abbvie	Boehringer Ingelheim, NovoNordisk, Campus Academy, Daiichi Sankyo	Nein	Allm, mediteo GmbH	Compugroup Medical, Biontech, Curevac, Fresenius	Mitglied: DGN, Mitglied: DEGUM, Mitglied: ESO, Mitglied: DSG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Professor für Klinische Schlaganfall Forschung, Publikationen zum Thema, Klinische Tätigkeit: Vaskuläre Neurologie	Keine  Keine
Prof. Dr. Liebetrau, Christoph	keine	keine	Landesärztekammer Hessen Landesärztekammer Hamburg	Thieme	SFB	kein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft interventionelle Kardiologie (Nukleusmitglied) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Wissenschaftliche	Keine  Keine

			Fortbildungs- akademie DGK				Tätigkeit: Versorgungsforschung Biomarkerforschung Akutes Koronarsyndrom, Klinische Tätigkeit: Klinisch tätiger Kardiologe Interventionelle Kardiologie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Massberg, Steffen	Nein	Nein	Nein	Nein	Daiichi Sankyo, Boston Scientific	Nein	Mitglied: DGK, Wissenschaftliche Tätigkeit: ESC	Keine  Keine
Prof.Dr. Möllmann, Helge	Nein	Boston Scientific	Boston Scientific, Abbott, Edwards Lifesciences	Nein	Abbott, Boston Scientific, Medtronic	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Interventionelle Therapie struktureller Herzerkrankungen, Klinische Tätigkeit: Interventionelle Therapie struktureller Herzerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: AG Interventionelle Kardiologie	Moderat  Stimmenthaltung
Prof. Dr. Nef, Holger	Boston Scientific, Edwards	N/A	SMT Medical, Elixir, Boston, Abbott Vascular	N/A	Schwiete-Stiftung, SMT Medical	N/A	Mitglied: N/A, Wissenschaftliche Tätigkeit: n/A, Klinische Tätigkeit: Interventionelle Kardiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: N/A, Persönliche Beziehung: n/A	Kein Bezug PFO Keine  Keine
Prof. Dr. Röther, Joachim	Bristol Myers Squibb, Abbott, AstraZeneca, Boston Scientific, Daiichi- Dankyo, Pfizer, Occlutech, Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGN, DSG, DGKN, ANIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schlaganfallforschung, Klinische Tätigkeit: vaskuläre Neurologie	Gering  Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Sander, Dirk	Keine	Kein	Fa. Pfizer /Fa. Bristol-Myers- Squibb	Leitlinie Sekundärprä vention des Schlaganfall s	Keine	Keine	Mitglied: DGN, DSG, DGNR, ANIM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schlaganfall, Prävention, Epidemiologie, Klinische Tätigkeit: Schlaganfall, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	Keine  Keine

							Kein, Persönliche Beziehung: Kein	
Prof. Dr. Steinmetz, Helmuth (Beratendes Mitglied)	-	-	Nein	Verlage Springer, Thieme, Elsevier, Kohlhammer	-	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurologie, Klinische Tätigkeit: Schlaganfall, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Keine Keine
Prof. Dr. med. Weimar, Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Keine
Prof. Dr. Wöhrle, Jochen	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Keine

**Versionsnummer: 2.1**

**Erstveröffentlichung: 01/2015**

**Überarbeitung von: 05/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 05/2027**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**