

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale



Entwicklungsstufe: S2e

Federführend:

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen (DGN)

Prof. Dr. Armin Grau, Ludwigshafen (DSG)

Prof. Dr. Stephan Baldus, Köln (DGK)

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Gemeinsame Empfehlungen der DGN, der DSG und der DGK



Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



DEUTSCHE
SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT
German Stroke Society



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Version

Stand: 13. Juni 2018

Gültig bis: 12. Juni 2021

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

Zitierhinweis

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. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

hans.diener@uk-essen.de

graua@klilu.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung 1

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

Empfehlung 2

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

Empfehlung 3

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

Empfehlung 4

Vorhofflimmern, Perikardtamponaden sowie Lungenembolien sind beschriebene Komplikationen im Rahmen und nach Implantation eines Okkluders. Die Ereignisse sind aber so selten, dass sie den Empfehlungsgrad für die Implantation nicht beeinflussen sollten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Empfehlung 5

Disc-Okkluder erwiesen sich als überlegen in Sicherheit und Effektivität gegenüber nicht zirkulär scheibenförmigen Okkludern.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

Anmerkungen zu Definitionen und Nomenklatur

In die hier referierten Studien wurden Patienten mit „kryptogenem Schlaganfall“ aufgenommen. Zu dem Zeitpunkt, als diese Studien begonnen wurden, lag noch keine operationale Definition embolischer Schlaganfälle ungeklärter Ätiologie vor. Wir empfehlen daher, für Patienten mit kryptogenem Schlaganfall die Kriterien des Embolic Stroke of undetermined Source (ESUS) anzuwenden (1). Diese umfassen:

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

Notwendigkeit der Empfehlung

Die bisherigen Leitlinien der DGN zur Sekundärprävention des Schlaganfalls stammen aus dem Jahr 2012 und berücksichtigen nicht die neuen Studien zum interventionellen Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter zwischen 16 und 60 Jahren (2).

Ziel der Empfehlung

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention eines ischämischen Rezidivinsults bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale durch Neurologen und Kardiologen.

Zielgruppe

Neurologen, Kardiologen, und zur Information für Hausärzte und Internisten.

Versorgungsbereiche

Die Leitlinie findet Anwendung im ambulanten und stationären Bereich.

Schlüsselwörter

Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, kryptogener Schlaganfall, Echokardiographie, offenes Foramen ovale (PFO), Verschluss des offenen Foramen ovale, antithrombotische Therapie, Antikoagulation, Thrombozytenfunktionshemmer.

Inhalt

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Epidemiologie | 7 |
| 1.1 | Randomisierte Studien..... | 8 |
| 2 | Empfehlungen | 21 |
| 2.1 | Schlüsselfrage 1..... | 21 |
| 2.2 | Schlüsselfrage 2..... | 21 |
| 2.3 | Schlüsselfrage 3..... | 22 |
| 2.4 | Schlüsselfrage 4..... | 22 |
| 2.5 | Schlüsselfrage 5..... | 22 |
| 3 | Redaktionskomitee (alphabetisch) | 23 |
| 4 | Finanzierung der Leitlinie..... | 24 |
| 5 | Methodik der Leitlinienerstellung | 24 |
| 6 | Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten..... | 27 |
| 7 | Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren | 28 |
| 8 | Literatur..... | 29 |
| 9 | Anhang | 31 |
| 9.1 | Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung..... | 31 |

1 Epidemiologie

Autopsie-Studien und echokardiographische Untersuchungen zeigen, dass zwischen 20% und 25% der gesunden Bevölkerung ein offenes Foramen ovale (Patent Foramen Ovale = PFO) aufweisen. Bei jüngeren Schlaganfallpatienten liegt die Prävalenz bei bis zu 45%. Insbesondere bei Patienten, die jünger als 55 Jahre sind, ist das Risiko für einen kryptogenen ischämischen Insult bei Vorliegen eines PFO erhöht (3). Eine Metaanalyse von 14 prospektiven Studien mit 4251 Patienten mit Schlaganfall, die konservativ behandelt wurden, ergab, dass Patienten mit und ohne PFO ein fast gleich hohes Risiko eines erneuten Schlaganfalls oder einer TIA haben ($RR = 1,18$, 95% CI 0.78-1.79) (4).

Schlüsselfrage 1

Verringert ein interventioneller Okkluder-Verschluss, verglichen mit einer medikamentösen antithrombotischen Therapie, bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale (PFO) mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma das Risiko für einen Re-Insult?

1.1 Randomisierte Studien

Es gibt drei ältere randomisierte Studien, die einen interventionellen Verschluss bei offenem Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall mit einer alleinigen medikamentösen Therapie verglichen (5–7) (Tabelle 1).

Tabelle 1

Design und Baseline-Daten der sechs randomisierten Studien zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall (10, 12, 21)

| Parameter | CLOSURE-I | PC-Trial | RESPECT* | REDUCE | CLOSE | DEFENSE-PFO |
|---------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------|---------------|--|
| Patienten (n) | 909 | 414 | 980 | 664 | 663 | 120 |
| Mittleres 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 | Amplatzer PFO | Amplatzer PFO | Cardioform Helex | 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 = mittlerer oder ausgeprägter Rechts-Links-Shunt, ASA = atriales Septumaneurysma, ATH = antithrombotische Therapie, ASA = Acetylsalicylsäure, TFH = Thrombozytenfunktionshemmer, OAK = orale Antikoagulation

**Daten beziehen sich die zweite Auswertung der Studie nach 5,9 Jahren (10)*

Die Studie „Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale“ (CLOSURE-I) randomisierte 909 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall oder transienten ischämischen Attacken (TIA) innerhalb der letzten 6 Monate und mit einem Alter zwischen 18 und 60 Jahren in eine Therapiegruppe mit interventionellem Verschluss des offenen Foramen ovale (mittels Implantation eines STARFlex® Okkluders (ehemals NMT Medical) oder einer alleinigen medikamentösen Therapie (5). Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit von

Schlaganfällen oder TIA in der zweijährigen Verlaufsbeobachtung, Tod jedweder Ursache in den ersten 30 Tagen oder Tod durch neurologische Ursachen zwischen dem Tag 31 und 2 Jahren. Der primäre Endpunkt wurde von 5,5% der Patienten in der Interventionsgruppe und von 6,8% in der konservativen Therapiegruppe erreicht. Dieser Unterschied mit einer relativen Risikoreduktion von 22% 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. Allerdings wurde die initial geplante Fallzahl bei dieser Studie mehrmals reduziert, um diese nicht zuletzt aus finanziellen Gründen zum Abschluss zu bringen.

Die Studie „Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism“ (PC-Trial) untersuchte 414 Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit kryptogenem ischämischem Schlaganfall, TIA (mit Gewebeläsion in Bildgebung = Schlaganfall gemäß neuer TIA-Definition) oder peripherer Embolie (6). Bei den Patienten erfolgte entweder ein interventioneller Verschluss des offenen Foramen ovale mit dem Amplatzer Okkluder (Abbott) oder eine alleinige medikamentöse Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern oder eine orale Antikoagulation. Der Beobachtungszeitraum betrug 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 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.

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 kryptogenem ischämischem Schlaganfall in den vorausgegangenen 9 Monaten zu einem interventionellen Verschluss (Amplatzer Okkluder) des offenen Foramen ovale, verglichen mit einer medikamentösen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulantien (8). 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 Eingriff oder 45 Tagen nach Randomisierung, je nachdem, was später eintritt; konservative Gruppe: 45 Tage nach Randomisierung). In der Intention to treat (ITT)-Analyse traten 9 Ereignisse in der Gruppe der Patienten auf, die einen interventionellen PFO-Verschluss erhielten, verglichen mit 16 Ereignissen in der konservativen Behandlungsgruppe. Dieser Unterschied war bei einer HR von 0,49 und einem 95%-Konfidenzintervall von 0,22–1,11 und einem p-Wert von 0,08 nicht signifikant.

In der Per-Protokoll-Analyse war bei einer HR von 0,37 und einem p-Wert von 0,03 der Unterschied signifikant. In der Gruppe der für den interventionellen Verschluss randomisierten Teilnehmer traten drei zerebrale Ereignisse vor Implantation des Okkluders auf.

Zusammengefasst zeigen die älteren Studien in der ITT-Analyse über einen relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraum keine Überlegenheit der Okkluder-Implantation gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie bezüglich ihres primären Endpunkts. Allerdings war in jeder Interventionsgruppe die Ereignisrate numerisch niedriger als im medikamentösen Behandlungsarm. In der RESPECT-Studie zeigte sich in der Per-Protokoll-Analyse eine signifikante Ereignisreduktion in der Okkluder-Gruppe.

Drei neuere Studien aus dem Jahr 2017 und eine Studie aus dem Jahr 2018 bewiesen die Wirksamkeit eines PFO-Verschlusses bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall < 60 Jahre in Bezug auf die Reduktion rezidivierender Schlaganfälle.

Die dreiarmige CLOSE-Studie untersuchte, ob bei Patienten im Alter von 16 bis 60 Jahren mit einem offenen Foramen ovale und kryptogenem Schlaganfall der interventionelle PFO-Verschluss einer Antikoagulation oder einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) überlegen ist (8). Es handelte sich um eine multizentrische randomisierte offene Studie, in der Patienten im Verhältnis 1:1:1 zu einem PFO-Verschluss mit TFH, einer Behandlung mit TFH als Monotherapie oder einer oralen Antikoagulation randomisiert wurden. Der Schlaganfall ohne sonstige konkurrierende Ätiologie musste innerhalb der vergangenen sechs Monate aufgetreten sein. Einschlusskriterium war ein offenes Foramen ovale mit einem Vorhofseptumaneurysma oder einem großen interatrialen Shunt. Die Patienten waren im Mittel 43,3 Jahre alt und überwiegend Männer. Zwei Drittel der Patienten hatten ein großes Shuntvolumen ohne Vorhofseptumaneurysma. Patienten, die eine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation hatten, wurden zu einem PFO-Verschluss oder einer Behandlung mit TFH randomisiert. Patienten mit einer Kontraindikation für einen interventionellen PFO-Verschluss wurden entweder auf die Therapiegruppe mit Antikoagulation oder TFH randomisiert. Bei Patienten mit PFO-Verschluss erfolgte über drei Monate eine duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, gefolgt von einer Monotherapie danach. Primärer Endpunkt waren tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle. Sekundäre Endpunkte waren die Kombination von ischämischen Insulten (TIA) und systemischer Embolie. In die Studie wurden insgesamt 663 Patienten eingeschlossen. 238 erhielten einen PFO-Verschluss, in der Mehrzahl mit einem Amplatzer Okkluder, 335 wurden mit TFH behandelt, und 187 Patienten wurden antikoaguliert. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,3 Jahre. In dieser Beobachtungszeit trat in der Gruppe mit PFO-Verschluss bei 238 Patienten kein Schlaganfall auf, verglichen mit 14 Schlaganfällen bei 235 Patienten in der Gruppe, die mit TFH behandelt wurde. Dabei wurde ein Schlaganfall als Ereignis mit bleibender Behinderung eingestuft. Dies entspricht einer HR von 0,03 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0–0,26 und einem p-Wert kleiner 0,001. Bei 14 Patienten (5,9%) der PFO-Verschluss-Gruppe kam es zu Komplikationen, unter anderem zu neu aufgetretenem Vorhofflimmern. Beim Vergleich der Patienten ohne PFO-Verschluss traten 3 Schlaganfälle bei 187 Patienten in der Antikoagulationsgruppe auf und 7 Schlaganfälle bei 147 Patienten in der Gruppe mit TFH (HR Antikoagulation vs. TFH = 0,44 (95%-Konfidenzintervall 0,11–1,48), p = 0,18). Ein (transientes) Vorhofflimmern/-flattern trat in der Verschluss-Gruppe signifikant häufiger auf (4,6% vs. 0,9%, p = 0,02). Die Studie wurde vom französischen Gesundheitsministerium finanziert. Zusammenfassend zeigt die CLOSE-Studie einen Therapievorteil des PFO-Verschlusses gegenüber einer alleinigen medikamentösen Therapie bei einem offenen Foramen ovale mit großem Shuntvolumen oder Vorhofseptumaneurysma bei unter 60-jährigen Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und keinen Unterschied zwischen Antikoagulation und TFH.

Die REDUCE-Studie verglich den Verschluss eines offenen Foramen ovale mit nachfolgender TFH mit einer alleinigen Therapie mit TFH bei Patienten mit offenem Foramen ovale und

kryptogenem Schlaganfall (9). Der PFO-Verschluss erfolgte mit dem Gore HELEX oder Cardioform Septal Okkluder. Es handelte sich um eine multinationale Studie, in die Patienten im Alter zwischen 18 und 59 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall sowie mit einem echokardiographisch nachgewiesenen Rechts-Links-Shunt oder einem Vorhofseptumaneurysma eingeschlossen wurden. Die Patienten waren im Mittel 42,2 Jahre alt. Bei etwa 20% bestand ein kleines Shuntvolumen, bei 40% ein mittelgroßes und bei 40% ein großes Shuntvolumen. Bei 20% lag ein Vorhofseptumaneurysma vor. Co-primäre Endpunkte waren 1) das Fehlen klinischer Hinweise auf eine erneute zerebrale Ischämie und 2) die Inzidenz neuer Schlaganfälle (Auftreten einer klinisch apparenten oder stummen zerebralen Ischämie in der zerebralen Bildgebung). Die Bildgebung erfolgte beim Einschluss in die Studie und nach zwei Jahren mittels Kernspintomographie.

Es wurden 664 Patienten eingeschlossen. Während des medianen Follow-up von 3,2 Jahren traten erneute ischämische Schlaganfälle bei 6 von 441 (1,4%) Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe und bei 12 von 223 (5,4%) Patienten in der Gruppe mit TFH auf. Dieses entspricht einer HR von 0,23 (95%-Konfidenzintervall von 0,09–0,62), die mit einem p-Wert von 0,002 signifikant war. In Kombination mit der zerebralen Bildgebung zeigten 22 Patienten (5,7%) in der PFO-Verschluss-Gruppe und 20 Patienten (11,3%) in der Gruppe mit TFH eine neue zerebrale Ischämie (definiert als klinischer Schlaganfall oder stumme Läsion). Dies entspricht einem relativen Risiko von 0,51 (95%-Konfidenzintervall von 0,29–0,91) und einem p-Wert von 0,04. Klinisch stumme Infarkte alleine waren allerdings zwischen den beiden Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bei sechs (1,4%) Patienten kam es zu schwerwiegenden Komplikationen, bedingt durch das Verschluss-System, und bei 29 (3,6%) Patienten kam es zu einem zumindest vorübergehenden Vorhofflimmern in der PFO-Verschluss-Gruppe.

Die REDUCE-Studie zeigt einen signifikanten Nutzen des PFO-Verschlusses bei Patienten unter 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall und großem Rechts-Links-Shunt oder Vorhofseptumaneurysma. Neue stumme Infarkte traten in der zerebralen MRT-Bildgebung in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

Die Langzeitergebnisse der RESPECT-Studie (siehe oben) wurden ebenfalls im Jahr 2017 publiziert (10). Die multizentrische randomisierte offene Studie schloss Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit einem kryptogenen Schlaganfall und einem offenen Foramen ovale ein. Die Patienten erhielten entweder einen PFO-Verschluss mit dem Amplatzer Okkluder, gefolgt von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel für einen Monat und einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure für 5 Monate. In der konservativen Therapiegruppe konnten die Patienten mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Acetylsalicylsäure plus retardiertem Dipyridamol oder Warfarin behandelt werden. Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus erneutem tödlichem oder nicht tödlichem ischämischen Insult oder frühem Todesfall innerhalb von 30 Tagen nach Implantation des Verschluss-Systems oder 45 Tage nach Randomisierung.

Es wurden 980 Patienten mit einem mittleren Alter von 46 Jahren eingeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit betrug 6 Jahre. Erneute ischämische Insulte traten bei 18 von 499 (3,6%)

Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe und bei 28 von 481 (5,8%) 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 signifikant war. Erneute ischämische Schlaganfälle ungeklärter Ätiologie traten bei 10 Patienten in der PFO-Verschluss-Gruppe und bei 23 Patienten in der medikamentösen Therapiegruppe auf. Dies entspricht einer HR von 0,38 (95%-Konfidenzintervall von 0,18–0,79) und einem p-Wert von 0,007. Subgruppenanalysen zeigten, dass der Therapieunterschied unabhängig von Alter und Geschlecht ist. Patienten mit großem Shuntvolumen und einem Vorhofseptumaneurysma zeigten eine größere therapeutische Wirksamkeit des PFO-Verschlusses. Dies galt auch für Patienten, die mit TFH anstelle von Antikoagulation behandelt wurden.

Die Langzeitergebnisse der RESPECT-Studie zeigen, wie die beiden anderen neueren randomisierten Studien, dass der interventionelle Verschluss eines offenen Foramen ovale einer antithrombotischen Therapie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall im Alter unter 60 Jahren und großem Rechts-Links-Shunt oder Vorhofseptumaneurysma überlegen ist.

Die koreanische DEFENSE-PFO-Studie randomisierte je 60 Patienten mit PFO und kryptogenem Schlaganfall zu einem PFO-Verschluss oder einer isoliert medikamentösen Therapie (11). Einschlusskriterien waren ein PFO mit Vorhofseptumaneurysma oder eine Größe des PFO > 2 mm. Der primäre Endpunkt war die Kombination von Schlaganfall, vaskulärem Tod und schwerwiegender Blutung nach den TIMI-Kriterien. Der primäre Endpunkt trat in der 2-jährigen Beobachtungszeit bei 6/60 Patienten in der Gruppe der rein medikamentös behandelten Patienten auf. Dies entspricht einer 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 (2 x), Perikarderguss (1 x) und ein Pseudoaneurysma an der Punktionsstelle (1 x).

Nimmt man die Ergebnisse der sechs randomisierten Studien zusammen (Tabelle 2), ergibt sich eine relative 75%ige Reduktion für den Endpunkt Schlaganfall zugunsten des PFO-Verschlusses. Dies gilt allerdings nur für Patienten im Alter < 60 Jahren und mit einem mittelgroßen bis großen Rechts-Links-Shunt. Ob Patienten älter als 60 Jahre oder mit einem kleineren Shunt von der Okkluder-Implantation profitieren, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Die „number needed to treat“ (NNT), um ein Ereignis in 3,7 Jahren zu verhindern, liegt bei 47 (12).

Tabelle 2**Ergebnisse der sechs randomisierten Studien zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall
(Daten aus 10, 12, 21)**

| Parameter | | CLOSURE-I | PC-Trial | RESPECT | REDUCE | CLOSE | DEFENSE-PFO |
|------------|---|-----------|----------|---------|--------|-------|-------------|
| Stroke (%) | M | 3,1 | 2,4 | 5,8 | 5,4 | 6,0 | 10,5 |
| Stroke (%) | 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 = medical treatment; C = PFO Closure

Bis Ende April 2018 lagen die Ergebnisse von 6 Metaanalysen zum Verschluss des offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall vor (12–16). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3**Ergebnisse von Meta-Analysen zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall**

| Autor | Studien | N | Endpunkt | | 95%-KI | P |
|-----------------------|---------|------|----------------------|-----------|-----------------|-------|
| Abo Salem et al. (13) | 5 | 3627 | Schlaganfall | RR 0,48 | 0,3–0,7 | 0,001 |
| De Rosa et al. (14) | 4 | 3216 | Schlaganfall und TIA | RD -0,029 | -0,050 – -0,007 | 0,008 |
| Ntaios et al. (12) | 5 | 3627 | Schlaganfall | OR 0,43 | 0,21–0,90 | NA |
| Shah et al. (15) | 4 | 2892 | Schlaganfall | RD -0,032 | -0,050 – -0,014 | 0,011 |
| Saver et al. (22) | 6 | 3560 | Schlaganfall | HR 0,30 | 0,13–0,68 | 0,004 |
| Ahmad et al. (16) | 5 | 3440 | Schlaganfall | HR 0,32 | 0,13–0,82 | 0,018 |

RR = relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall, RD = Risk Difference OR Odds Ratio, NA = nicht angegeben

Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Zahl behindernder Schlaganfälle in den Studien sehr niedrig war oder nicht publiziert wurde. Weiterhin haben auch Patienten, die die Kriterien für einen kryptogenen Schlaganfall oder ESUS erfüllen, nicht selten zusätzliche vaskuläre Risikofaktoren, die potenziell über andere Pathomechanismen als ein PFO zu Schlaganfällen beitragen können. Der ROPE-Score (17) ist ein hilfreiches Instrument, um bei Patienten mit unklarer Schlaganfallätiologie und PFO die wahrscheinliche Rolle des PFO erkennen zu lassen. Ein hoher ROPE-Score (0–10 Punkte) spricht für eine ursächliche Bedeutung des PFO. Der ROPE-Score (< 7 vs. ≥ 7) wurde in der CLOSE-Studie in einer prädefinierten Subgruppenanalyse untersucht. Die Patienten wiesen einen mittleren ROPE-Score von 7 auf, was für eine gute Selektion der Patienten spricht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse liegen allerdings noch nicht vor.

Außerdem muss bedacht werden, dass die Risiken des PFO-Verschlusses unter Alltagsbedingungen höher sein können als unter Studienbedingungen und die Langzeitrisiken des PFO-Verschlusses nicht bekannt sind.

Schlüsselfrage 2

Verringert die Gabe eines Thromboyzenfunktionshemmers, verglichen mit einer oralen Antikoagulation, bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma das Risiko für einen Re-Insult?

In der CLOSURE-I-Studie wurden die 441 Patienten in der medikamentösen Therapiegruppe mit Warfarin (INR 2,0–3,0) ($n = 111$), Acetylsalicylsäure 325 mg ($n = 252$) oder beidem ($n = 40$) behandelt (5). 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 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) (18).

In der RESPECT-Studie konnten die Patienten mit Aspirin, Clopidogrel, Warfarin oder Aspirin plus Extended-release Dipyridamol behandelt werden (10). Die Häufigkeit eines erneuten Schlaganfalls bei den 481 Patienten der konservativen Therapiegruppe unterschied sich nicht

zwischen den 360 Patienten, die TFH erhielten (6,4%), und den 121 Patienten, die antikoaguliert wurden (4,1%).

In der REDUCE-Studie konnten in der konservativen Therapiegruppe Aspirin (75 oder 325 mg), Aspirin plus Dipyridamol oder Clopidogrel (75 mg) eingesetzt werden (9). Da eine orale Antikoagulation nicht erlaubt war, kann kein Vergleich zwischen Antikoagulation und TFH angestellt werden.

In der CLOSE-Studie wurden die Patienten in eine Gruppe mit oraler Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonist oder NOAC) oder TFH (Aspirin, Aspirin plus Dipyridamol, Clopidogrel) randomisiert (8). Für den Endpunkt „erneuter Schlaganfall“ ergab sich kein Unterschied zwischen der Gruppe mit Antikoagulation (3/187) und der 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 (18). Beide Therapien waren in dieser Analyse gleich wirksam.

Die numerisch leicht erhöhte Blutungsrate unter einer Antikoagulation, eine antizipierte lange Dauer der Sekundärprophylaxe und eine insgesamt geringe Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfallrezidivs sprechen für TFH als bevorzugte Therapiewahl. Für Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOACs) kann keine Aussage gemacht werden, da entsprechende Daten fehlen.

Schlüssefrage 3

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

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 (5). 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 (6). 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) (10). 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) (9). 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. 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 ($p = 0,28$) (8).

Zusammengefasst haben die meisten Studien eine duale Plättchenhemmung über einen Zeitraum von 1–6 Monaten nach dem PFO-Verschluss durchgeführt, gefolgt von einer Monotherapie für 6 Monate bis zu 2 Jahren. Ein statistischer Vergleich der verschiedenen Therapieschemata ist nicht möglich. Wir empfehlen bei Patienten, bei denen das PFO die einzige potenzielle Emboliequelle ist, eine Thrombozytenfunktionshemmung von 12–24 Monaten. Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO und weiteren konkurrierenden Schlaganfallmechanismen (z.B. Arteriosklerose) empfehlen wir eine Langzeitprophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Schlüssefrage 4

Ist der interventionelle Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall gegenüber einer antithrombotischen Therapie mit Nebenwirkungen (außer Blutungskomplikationen) verbunden?

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in keiner der randomisierten Studien nach interventionellem PFO-Verschluss signifikant erhöht (Tabelle 4) (5, 6, 8–10).

Tabelle 4**Unerwünschte Ereignisse in den sechs randomisierten Studien zum PFO-Verschluss beim kryptogenen Schlaganfall**

| Parameter | Gruppe | CLOSURE-I | PC-Trial | RESPECT | REDUCE | CLOSE | DEFENSE-PFO |
|---|--------|-----------|---------------|---------------|-------------------|----------------------|---------------|
| Device | | STARFlex | Amplatzer PFO | Amplatzer PFO | HELEX/ Cardioform | verschiedene Devices | Amplatzer PFO |
| 1. Allgemeine unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| SAE gesamt (%) | M | 16,9 | 17,6 | 40,3 | 27,8 | 33,2 | – |
| | C | 16,6 | 21,1 | 36,0 | 23,1 | 35,7 | – |
| | p | 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 |
| | p | < 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 |
| | p | 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 |
| | p | – | – | 0,034 | 1,0 | – | – |
| 2. Prozedur- und Okkluder-assoziierte Komplikationen | | | | | | | |
| Vorhofflimmern oder -flattern (%) | C | 3,5 | 0,5 | 1,4 | 5,4 | 4,2 | 3,0 |
| Blutung (%) | C | 2,5 | 1 | 0,6 | 0,9 | 0 | 0 |
| Perikard-tamponade (%) | C | 0 | 0 | 0,4 | 0,2 | 0 | 0 |
| kardialer Thrombus (%) | C | 1,1 | 0 | 0,2 | 0,5 | 0,4 | 0 |
| kardiale Perforation (%) | C | 0,25 | 0 | 0,2 | 0 | 0 | 0 |

| Parameter | Gruppe | CLOSURE-I | PC-Trial | RESPECT | REDUCE | CLOSE | DEFENSE-PFO |
|--|--------|------------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Okkluder-Embolisation (%) | C | 0 | 0 | 0 | 0,7 | 0 | 0 |
| seltene, als Prozedur- oder Okkluder-assoziiert gewertete Komplikationen (%) | C | 0,5 ¹ | 0 | 2,8 ² | 2,3 ³ | 1,7 ⁴ | 3,3 ⁵ |

SAE = serious adverse events; M = medical treatment; C = PFO Closure

*Unterschied signifikant für $p < 0,05$

1: 1 x periphere Nervenläsion und 1 x Gefäßverletzung mit erforderlichem chirurgischem Eingriff

2: 1 x Perikarderguss ohne Tamponade, 1 x allergische Medikamentenreaktion, 1 x vasovagale Reaktion, 2 x ischämischer Schlaganfall, 1 x Brustengegefühl, 1 x infektiöse Endokarditis, 2 x Lungenembolie, 1 x tiefe Beinvenenthrombose, 2 x residueller Shunt, der einen erneuten Verschluss erforderte, 1 x Sepsis, 1 x nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie

3: 1 x Aortendissektion, 1 x AV-Fistel, 2 x Hypotension, 1 x Ängstlichkeit, 1 x Brustengegefühl, 1 x nicht kardialer Brustschmerz, 1 x Müdigkeit, 1 x Hemiparese, 1 x Atemstillstand

4: 2 x supraventrikuläre Tachykardie, 1 x Luftembolie, 1 x Hyperthermie

5: 1 x Perikarderguss ohne Tamponade, 1 x ischämischer Schlaganfall

Nennenswerte Nebenwirkungen waren neu aufgetretenes Vorhofflimmern, prozedurale Blutungsereignisse nahe der Katheterinsertionsstelle in der Leiste, die Dislokation des Okkluders, Thrombenbildung, kardiale Perforation und Perikarderguss/-tamponade, ohne dass dies Einfluss auf die Gesamt mortalität im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe in einer der Studien gehabt hätte.

Das Risiko für neu aufgetretenes Vorhofflimmern hängt vom Typ des Okkluders ab, das relative Risiko wird mit 1,33–7,67 beziffert, bei einem Follow-up der Studien zwischen 2,1 und 5,9 Jahren (19). Insgesamt ist das Auftreten dieser Rhythmusstörung aber gering. Die Gesamtinzidenz nach PFO-Verschluss lag in den fünf großen randomisierten Studien bei 4,2% (13). Werden nur Disc-Okkluder-Systeme betrachtet, so ist das Risiko im Vergleich zur medikamentösen Therapie statistisch nicht signifikant erhöht (18). Vorhofflimmern trat hauptsächlich periprozedural auf, und zwar in 61% (5) bzw. 91% (8) innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention. Die Episodendauer ist relativ kurz, in 72% der Fälle endete das Vorhofflimmern binnen 45 Tagen spontan (12). Patienten mit prä-prozeduralem Nachweis von Vorhofflimmern durften zwar in die Studien nicht eingeschlossen werden, die Stringenz der Evaluation diesbezüglich war jedoch in keiner Studie vorgegeben. Weiterhin bleibt

anzumerken, dass in keiner der Studien der Herzrhythmus prä- als auch postprozedural systematisch überwacht wurde (z.B. durch regelmäßige Langzeit-EKG-Untersuchungen).

In der Langzeitbeobachtung der RESPECT-Studie wurde eine signifikant höhere Rate an Lungenembolien nach PFO-Verschluss festgestellt ((12/499 (2,4%) vs. 3/481 (0,6%), p = 0,034)). Die Ursache lag mutmaßlich darin, dass die antithrombotische Therapie in der Interventionsgruppe weniger intensiv war (orale Antikoagulation bei 2% nach Intervention vs. 19% in der Kontrollgruppe) (10). In der REDUCE-Studie traten Lungenembolien in beiden Gruppen gleich häufig auf (0,5% vs. 0,4%, p = 1,0), und in keiner der anderen großen Studien wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Lungenembolien berichtet (5, 6, 8, 9).

Hinsichtlich der Gesamtrate schwerer Blutungen konnte in keiner der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (5, 6, 8–10).

In der RESPECT-Studie war das Auftreten von nicht prozedurassoziierten Blutungsereignissen im Nahverfolgungszeitraum (medianes Intervall: 5,9 Jahre) nicht unterschiedlich zwischen Patienten im PFO-Arm und unter allein medikamentöser Therapie (p = 0,168). In der REDUCE-Studie war das Risiko für schwere Blutungen mit 2,7% im TFH-Arm numerisch höher als in der Gruppe der mit einem Verschluss behandelten Patienten (0,9%, p = 0,09) (9). In der CLOSURE-Studie wiesen Patienten mit OAK und TFH mit jeweils 2,1% und 5,3% nicht statistisch signifikant höhere Blutungsraten auf als im PFO-Arm (0,8%) (8).

Die Rate an periprozeduralen Blutungskomplikationen lag zwischen 0,6% und 2,5% (dabei wurden je nach Studie auch leichte Blutungen, wie Hämatome an der Punktionsstelle, mitberücksichtigt) (5, 6, 8–10).

In den randomisierten Studien wurden kardiale Thromben in 0% –1,1% der Studienteilnehmer nach PFO-Verschluss beobachtet (5, 6, 8–10). In der CLOSURE- und RESPECT-Studie kam es jeweils zu einer kardialen Perforation (0,25% bzw. 0,2%) (5, 10), während insgesamt über vier Fälle von Perikardtamponaden (zwei in der RESPECT- und je einer in der REDUCE- und der DEFENSE-PFO-Studie) berichtet wurde (9, 10, 11). In der REDUCE-Studie traten drei Okkluder-Dislokationen auf (0,7%) (9). In der RESPECT-Studie kam es zu einer periprozeduralen Aortendissektion und einer Okkluder-assoziierten Endokarditis (jeweils 0,2%) (10).

Schlüsselfrage 5

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

In den sechs großen randomisierten Studien wurden hauptsächlich der STARFlex Okkluder, der Amplatzer PFO Okkluder und der HELEX Okkluder mit der rein medikamentösen Therapie verglichen (lediglich in der CLOSE-Studie wurden teilweise andere Okkluder eingesetzt) (5, 6, 8–10). Diese drei Verschluss-Systeme sind die einzigen, die in einer randomisierten Studie direkt gegeneinander getestet wurden (20). Hornung und Kollegen randomisierten 660 Patienten auf die drei genannten Verschluss-Systeme und verglichen diese hinsichtlich Effizienz und Sicherheit. Dabei konnte die Implantation in allen Fällen erfolgreich abgeschlossen werden. Fünf Jahre nach Implantation lag die Verschlussrate zwischen 96,8% und 100%. Sie war beim HELEX Okkluder niedriger als bei den anderen beiden Systemen ($p = 0,004$), bei welchen zudem häufiger die Implantation eines zweiten Okkluders zum Verschluss eines relevanten Rest-Shunts erforderlich war (6,8% vs. 3,2% beim STARFlex und 0,9% beim Amplatzer Okkluder, $p = 0,0038$). Ferner konnten beim HELEX Okkluder mehr Embolisationen des Systems beobachtet werden (1,4% vs. 0% bei den anderen Systemen, $p = 0,049$). Vorhofflimmern trat beim STARFlex Okkluder signifikant häufiger im Vergleich zu den anderen Verschluss-Systemen auf (12,3% vs. 3,6% beim Amplatzer und 2,3% beim HELEX Okkluder, $p < 0,001$). Außerdem kam es beim STARFlex Okkluder öfter zu Okkluder-assoziierten Thromben (5% vs. 0% beim Amplatzer und 0,5% beim HELEX-System, $p < 0,001$). Der Amplatzer Okkluder war den beiden anderen Devices bezüglich der Vermeidung des kombinierten primären Endpunkts (wiederkehrende zerebrale Ischämie, Tod aus neurologischer Ursache oder andere paradoxe Embolie) überlegen (1,4% vs. 5,9% beim STARFlex und 4,1% beim HELEX Device, $p = 0,042$).

Stortecky und Kollegen verglichen die drei genannten Okkluder in einer Netzwerk-Meta-Analyse, welche auf den Ergebnissen der drei älteren randomisierten Studien (CLOSURE, PC-Trial und RESPECT) sowie der Arbeit von Hornung et al. basierte (19). Eine erfolgreiche Implantation gelang in 89,4% bis 100% der Prozeduren (Amplatzer: 95,9–100%, STARFlex: 89,4–100%, HELEX: 100%). Nach 6 Monaten lag die Verschlussrate zwischen 85,9% und 95,9% (Amplatzer: 93,5–95,9%, STARFlex: 86,1–94,5%, HELEX: 85,9%). Das Vorhofflimmer-Risiko war für das STARFlex-System signifikant größer als für die beiden anderen Devices. Verglichen mit medikamentöser Therapie, war die Rate ischämischer Schlaganfälle nach PFO-Verschluss nur bei Verwendung des Amplatzer Okkluders signifikant niedriger. Das Amplatzer-System war im Vergleich zu den beiden anderen Verschluss-Systemen und auch verglichen mit der rein medikamentösen Therapie am effektivsten in der Prävention ischämischer Schlaganfälle. Eine längere Nachbeobachtung führt auch zu einer Zunahme der dokumentierten Verschlussraten.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass der Amplatzer Okkluder dem STARFlex und dem HELEX Device sowohl hinsichtlich Effektivität als auch hinsichtlich Sicherheit überlegen ist. Letztlich muss jedoch festgehalten werden, dass die Datenlage bezüglich des Vergleichs der verschiedenen Okkluder insgesamt stark limitiert ist und für andere auf dem Markt erhältliche Verschluss-Systeme noch keine randomisierten Daten existieren (20).

2 Empfehlungen

2.1 Schlüsselfrage 1

Verringert ein interventioneller Okkluder-Verschluss, verglichen mit einer medikamentösen Therapie, bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und offenem Foramen ovale (PFO) mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma das Risiko für einen Re-Insult?

Empfehlung 1

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

2.2 Schlüsselfrage 2

Verringert die Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers, verglichen mit einer oralen Antikoagulation, bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO mit oder ohne Vorhofseptumaneurysma das Risiko für einen Re-Insult?

Empfehlung 2

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

2.3 Schlüsselfrage 3

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

Empfehlung 3

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

2.4 Schlüsselfrage 4

Ist der interventionelle Verschluss eines offenen Foramen ovale bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall gegenüber einer antithrombotischen Therapie mit Nebenwirkungen (außer Blutungskomplikationen) verbunden?

Empfehlung 4

Vorhofflimmern, Perikardtamponaden sowie Lungenembolien sind beschriebene Komplikationen im Rahmen und nach Implantation eines Okkluders, die Ereignisse sind aber so selten, dass sie den Empfehlungsgrad für die Implantation nicht beeinflussen sollten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

2.5 Schlüsselfrage 5

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

Empfehlung 5

Disc-Okkluder erwiesen sich als überlegen in Sicherheit und Effektivität gegenüber nicht zirkulär scheibenförmigen Okkludern.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

3 Redaktionskomitee (alphabetisch)

Stephan Baldus, Direktor, Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Herzzentrum der Uniklinik zu Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Hans-Christoph Diener, Seniorprofessur für Klinische Neurowissenschaften, Klinik für Neurologie und Schlaganfallzentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, hans.diener@uk-essen.de, Vertreter der Fachgesellschaft DGN

Alexander Ghanem, Leitender Oberarzt, Abteilung für Kardiologie, Asklepios Klinik St. Georg, Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Armin J. Grau, Direktor der Neurologischen Klinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen a. Rh., Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen a. Rh., graua@klilu.de, Vertreter der Fachgesellschaft DSG

Klaus Gröschel, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Klaus.Groeschel@unimedizin-mainz.de, Vertreter der Fachgesellschaft DSG

Christoph Liebetrau, Geschäftsführender Oberarzt der Abteilung Kardiologie, Leitender Oberarzt, Herzkateterlabor Kerckhoff-Klinik GmbH Abteilung Kardiologie, Benekestraße 2–8, 61231 Bad Nauheim, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Steffen Massberg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, steffen.massberg@med.uni-muenchen.de, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Helge Möllmann, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, St. Johannes Hospital, Johannesstraße 9–13, 44137 Dortmund, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Holger Nef, Medizinische Klinik I, Innere Medizin/Kardiologie, Klinikstraße 33, 35392 Gießen, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Dirk Sander, Chefarzt der Abteilung Neurologie, Benedictus Krankenhaus Tutzing GmbH & Co. KG, Akademisches Lehrkrankenhaus der TU München, Bahnhofstraße 5, 82327 Tutzing, Dirk.Sander@artemed.de, Vertreter der Fachgesellschaft DSG

Christian Weimar, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Christian.weimar@uk-essen.de, Vertreter der Fachgesellschaft DGN

Jochen Wöhrle, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89073 Ulm, jochen.woehrle@uniklinik-ulm.de, Vertreter der Fachgesellschaft DGK

Für die schweizerische Fachgesellschaft:

Heinrich Mattle, Senior Consultant, Univ. Dept. of Neurology, Inselspital, CH-3010 Bern, Meisenweg 18, CH-3014 Bern, heinrich.mattle@bluewin.ch, Vertreter der Fachgesellschaft Schweizerische Neurologische Gesellschaft

Federführend für die DGN: Hans-Christoph Diener, Essen

Federführend für die DSG: Armin J. Grau, Ludwigshafen

Federführend für die DGK: Stephan Baldus, Köln

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2e

4 Finanzierung der Leitlinie

Es erfolgte keine finanzielle Unterstützung. Alle Mitglieder der Autorengruppe waren ehrenamtlich tätig.

5 Methodik der Leitlinienerstellung

Die Vorstände der drei beteiligten Fachgesellschaften nominierten Autoren für die Erstellung der Empfehlungen. Jede der fünf Schlüsselfragen wurde einem Autorenteam aus Neurologen und Kardiologen zur Erstellung des Textes zugeordnet. Die Autoren führten zunächst eine systematische Literaturrecherche in Medline durch mit den Begriffen "stroke", "cryptogenic stroke", "patent foramen ovale", "closure" und "randomised trial". Die Recherche ergab 32 Treffer in denen 6 randomisierte Studien identifiziert wurden (Tabelle 1 und 2). Diese Suche wurde mit den publizierten Meta-Analysen und Leitlinien abgeglichen (Tabelle 3). Der risk of bias wurde in 3 Meta-Analysen untersucht (1, 2, 3) und nur für die Tatsache, dass die Studien nicht verblindet waren (was technisch gar nicht möglich war) als minimal oder nicht vorhanden eingestuft. Die Adjudizierung der Endpunkte erfolgte in allen Studien verblindet. Die Meta-Analyse von Mir et al. enthält die Evaluation der Studien nach den GRADE Kriterien. Die referierten Meta-Analysen wurden mit einer Ausnahme in Zeitschriften mit Peer Review System publiziert, bei denen im Reviewverfahren kompetente Methodiker einbezogen sind. Dies konnte bei der Meta-Analyse von Wang et al nicht nachvollzogen werden (4). Daher wurde diese Meta-Analyse nicht berücksichtigt. Die Autoren folgten dieser Einschätzung. Die Autorengruppen erstellten dann die Textabschnitte und formulierten die Empfehlungen. Der Textentwurf wurde daraufhin von drei federführenden Autoren gegengelesen und korrigiert. Anschließend wurden die Empfehlungen in drei Iterationen von allen Mitgliedern der Autorengruppe gelesen und korrigiert. Zum Abschluss wurde der Gesamttext im schriftlichen Delphiverfahren verabschiedet.

1. Shah R, Nayyar M, Jovin IS, Rashid A, Bondy BR, Fan TM, et al. Device Closure Versus Medical Therapy Alone for Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2018;168(5):335-42.

2. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):343-50.
3. Mir H, Siemieniuk RAC, Ge LC, Foroutan F, Fralick M, Syed T, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ open.* 2018;8(7):e023761.)
4. Wang TKM, Wang MTM, Ruygrok P. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke: Meta-Analysis of Randomised Trials. *Heart Lung and Circulation.* 2018.

Über die Empfehlungen wurde wie folgt abgestimmt:

| Empfehlung | Zustimmung | Ablehnung | Enthaltung |
|---|------------|-----------|------------|
| Empfehlung 1, Version 1: 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* | 10 | 3 | 0 |
| Empfehlung 1, Version 2: 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 erwogen* werden. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene II* | 3 | 10 | 0 |
| Empfehlung 2 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 | 12 | 0 | 1 |
| Empfehlung 3 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 | 13 | 0 | 0 |
| Empfehlung 4 Vorhofflimmern, Perikardtamponaden sowie Lungenembolien sind beschriebene Komplikationen im Rahmen und nach Implantation eines Okkluders. Die Ereignisse sind aber so selten, dass sie den Empfehlungsgrad für die Implantation nicht beeinflussen sollten. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia | 13 | 0 | 0 |
| Empfehlung 5 Disc-Okkluder erwiesen sich als überlegen in Sicherheit und Effektivität gegenüber nicht zirkulär scheibenförmigen Okkludern. Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia | 13 | 0 | 0 |

***Bei der Empfehlung 1 gab es eine Kontroverse über die Formulierung. Es wurde daher eine Abstimmung durchgeführt, deren Ergebnis in der Tabelle dargestellt ist.**

Diese Empfehlungen sind von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), dem Vorstand der DGN, dem Vorstand der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) sowie der Klinischen Kommission und dem Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) verabschiedet worden.

Es handelt sich um gemeinsame Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

6 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurden Nachbesserungen eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht werden. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN hinsichtlich potenzieller thematisch relevanter Interessen begutachtet.

Bewertung der dargelegten Interessen

Als moderater Interessenkonflikt wurden Eigentümerinteressen, betreffend Bayer, Merck und MSD, OmniaMed (DOAKs) gesehen; Bei Forschungsvorhaben hinsichtlich Boehringer (Prodast Registerstudie). In der Abstimmung zu oralen Antikoagulantien (Empfehlung 2) gab es daher eine Enthaltung (C. Weimar).

Autoren mit mehr als geringfügigen Einnahmen von Firmen wurden instruiert, an den Abstimmungen zu solchen Empfehlungen, bei denen Präparate dieser Firmen vorkamen, nicht teilzunehmen.

Die 50-%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung durch Interessenkonfliktbeauftragte der DGN sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (Anhang) aufgeführt.

50-%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN

hat sich zur Einführung der 50%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Bewertungskriterien

Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen **vorliegenden thematischen Bezug**, die **absolute Höhe der Bezüge** sowie die **Art und die Intensität der Beziehung** geprüft:

- [] Gutachter-/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- [] Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- [] Vorträge
- [] Autoren- oder Ko-Autorenschaft
- [] Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien
- [] Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- [] Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher und klinischer Tätigkeiten)

Interessenkonflikte können nach AWMF-Regularien als *keine, gering, moderat, hoch* eingeschätzt werden.

7 Gültigkeit und Aktualisierungsverfahren

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status: 13. Juni 2018

Gültig bis: 12. Juni 2021

8 Literatur

- [1] 1. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429-38.
- [2] 2. Diener H, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, et al. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2012. 1190 p.
- [3] 3. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318(18):1148-52.
- [4] 4. 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.
- [5] 5. 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. *N Engl J Med.* 2012;366(11):991-9.
- [6] 6. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083-91.
- [7] 7. 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. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1092-100.
- [8] 8. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-21.
- [9] 9. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033-42.
- [10] 10. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-32.
- [11] 11. 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.
- [12] 12. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D, Makaritsis K, Vemmos K, Steiner T, et al. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(2):412-8.
- [13] 13. Abo-Salem E, Chaitman B, Helmy T, Boakye EA, Alkhawam H, Lim M. Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2018;265(3):578-85.

- [] 14. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):343-50.
- [] 15. Shah R, Nayyar M, Jovin IS, Rashid A, Bondy BR, Fan TM, et al. Device Closure Versus Medical Therapy Alone for Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):335-42.
- [] 16. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, Shin MS, Cook C, Petraco R, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2018;39(18):1638-49.
- [] 17. 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.
- [] 18. 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.
- [] 19. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(2):120-8.
- [] 20. Hornung M, Bertog SC, Franke J, Id D, Taaffe M, Wunderlich N, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J.* 2013;34(43):3362-9.
- [] 21. Snijder RJR, Suttorp MJ, Ten Berg JM, Post MC. Percutaneous closure of a patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Neth Heart J.* 2018;26(12):5-12.
- [] 22. Saver J, Mattle H, Thaler DE. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review. *Stroke.* 2018;49(6):1541-1548

9 Anhang

9.1 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator/Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen werden alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, in dieser Tabelle dargelegt. Liegt ein Bezug zur Leitlinie vor, wird dies erwähnt. Das abschließende Ergebnis der Bewertungen durch einen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN und der Leitliniengruppe ist angegeben.

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie |
|---|--|---|--|---|---|---|--|---|
| Hans-Christoph Diener (Koordinator, DGN) | Abbott, Allergan, Bayer Vital, BristolMeyers- Squibb, Boehringer Ingelheim, BrainsGate, Daiichi- Sankyo, Medtronic, MSD, Pfizer, Portola, Sanofi-Aventis, Servier, St. Jude | Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, BristolMeyers- Squibb, Boehringer Ingelheim, BrainsGate, DaiichiSankyo, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, Portola, SanofiAventis, Servier, St. Jude | Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, Bristol- MeyersSquibb, Boehringer Ingelheim, BrainsGate, Daiichi- Sankyo, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Pfizer, Portola, Sanofi- Aventis, Servier, St. Jude | Herausgeber (Aktuelle Neurologie, Info Neurologie und Psychiatrie, Lancet Neurology) | Keine Studien zum PFO Verschluss | nein | Mitgliedschaften in AAN, ANIM, Deutsche EEG- Gesellschaf, DGN, DGSS, DSG, DEGUM, EHF, ESC, Headache Research Group, uvm. Wissenschaftliche Tätigkeiten: Schlaganfall, Kopfschmerz: DGN Kongress Arbeitgeber: Universitätsklinik Essen | Beratertätigkeit: kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie AdBoards: Bei Abbott, Medtronic, St. Jude thematischer Bezug zu Leitlinie (PFO und LAA Verschlussysteme), jedoch ohne finanzielle Zuwendungen seitens Industrie |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessen- konflikten und ggf. damit verbundene Regulierungs- maßnahme |
|--|-------------------------------------|---|---------------------------------------|--|---|---|--|--|
| | | | | | | | | Vorträge: Bei Abott, Medtronic, St. Jude thematischer Bezug zu Leitlinie (PFO und LAA Verschlussysteme), jedoch bis auf Reisekostenüber- nahme (Abbott) ohne weitere finanzielle Zuwendungen seitens Industrie Keine Konsequenz |
| Armin Grau (Koordinator, DSG) | nein | nein | nein | Thieme Verlag (Lehrbuch zu Stoffwechseler- krankungen in der Neurologie) | nein | nein | Mitgliedschaften in DSG, DGN, AHA, AAN, DGKN Wissenschaftliche Tätigkeiten: Schlaganfall Klinische Tätigkeiten: Allg. Neurologie, v.a. Schlaganfall Arbeitgeber: Klinikum Ludwigshafen | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie |
|--|---|--|--|---------------------------------|---|---|--|--|
| Stephan Baldus (Koordinator, DGK) | Colemann Research Group, Deutschlandradio, Doctrina Med, Jena Valve, Objektive Focus, Aqua Institut (jeweils interventionelle Kardiologie) | Ø | Abbott, Asklepios Klinik, Agapleson Allgemeines KH Hagen, AstraZeneca GmbH, Bayer Vital, Berlin-Chemie, Bristol-Myers Squibb GmbH, Boston Scientific, C.T.I. Congresse, Cardicon, Cardiovascular & Metabolism, Cme4u GmbH, uvm. (jeweils interventionelle Kardiologie) | Ø | Abbott (IT MATTERHORN Studie), Biotronik (Studie Biovalve Herzklappen), Ico Vifor (EFFECT-HF Studie), Jena Valve (AR EU-Studie, TAVI Studie), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Register Studie), Optum Insight (Register Studie), Symetis (ACURATE neo Studie), Valtech | nein | Mitgliedschaft in DGK, ESC Wissenschaftliche Tätigkeiten: Interventionelle Klappentherapie Klinische Tätigkeiten: Innere Medizin/ Kardiologie, Intensivmedizin/ Interventionelle Kardiologie Federführende Beteiligung: ESC Education Committee Arbeitgeber: Universitätsklinikum Köln | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |
| Alexander Ghanem (Autor) | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Arbeitgeber: Asklepios Kliniken Hamburg/ St. Georg | Keine Interessen Keine Konsequenz |
| Klaus Gröschel (Autor) | Boehringer Ingelheim (Pradaxa) | Daiichi-Sankyo (Lixiana), Boehringer Ingelheim (Pradaxa), Medtronic (Reveal), Bristol-Meyers Squibb (Apixaban) | Boehringer Ingelheim (Idarucizumab), Bayer AG (Xarelto) | Ø | Ø | Ø | Arbeitgeber: Universitätsmedizin Mainz | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie, Wirkstoffe werden nicht in der Leitlinie diskutiert. |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie |
|---------------------------------------|--|---|--|--|---|---|--|---|
| | | | | | | | | Keine Konsequenz |
| Christoph Liebtrau (Autor) | Ø | Astra Zeneca (Ticagrelor), ThermoFisher (Biomarker) | Astra Zeneca (Ticagrelor), Bayer (Rivaroxaban, Boehringer Ingelheim (Dabigatran), Pfizer (Apixaban), Neovasc (Therapierefiktäre Angina pectoris), Elixir (Bioresorbierbarer Scaffold) | Thieme (DUALE Reihe – Lehrbuch Innere Medizin) | Ø | Ø | Mitgliedschaft in DGK (Arbeitsgemein- schaft Interventionelle Kardiologie) Wissenschaftliche Tätigkeiten: Interventionelle Kardiologie, Biomarker- Forschung Klinische Tätigkeiten: Interventionelle Kardiologie Federführende Beteiligung: Interventionsakade- mie der DGK Arbeitgeber: Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Universitätsklinikum Gießen/Marburg | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |
| Steffen Massberg (Autor) | DGK (Sprecher der klinischen Kommission) | nein | nein | nein | Roche (Multiplate Analyzer, ko- finanzierte einer | nein | DGK Wissenschaftliche Tätigkeiten: | Kein thematisch relevanter Bezug |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessen- konflikten und ggf. damit verbundene Regulierungs- maßnahme |
|--|---|--|---------------------------------------|---------------------------------|---|---|---|---|
| | | | | | randomisierten Studie) | | Thrombozyten, Atherosklerose, Myokardinfarkt Klinische Tätigkeiten: Interventionelle Kardiologie Federführende Beteiligung: Direktor, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München Arbeitgeber: Klinikum der Ludwig-Maximilian Universität München | der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |
| Heinrich Mattle (Autor, CH) | Swissmedic (HPV- Impfung und Multiple Sklerose) | Bayer, Healthcare, Biogen, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, Neuravi, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier (jeweils Advisor), Research Council of Norway, and several research foundation | Keine mit Entlohnung | Cf PubMed unter Mattle H | Neuravi, Medtronic, MR CLEAN LATE, Servier | nein | Mitgliedschaften in SHG, ESO, WSO, ASA, SNS, AAN Wissenschaftliche Tätigkeiten: Zerebrovaskuläre Erkrankungen Klinische Tätigkeiten: Allg. Neurologie, zerebrovaskuläre | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie |
|-----------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|---|---|---|---|
| | | in France and Spain (Gutachter) | | | | | Erkrankungen, Multiple Sklerose Federführende Beteiligung: Lehr- bücher, Leitlinien Arbeitgeber: Inselspital Bern | |
| Helge Möllmann (Autor) | Ø | Ø | SJM (Herzklappen), Abbott (Herzklappen, Stents) | Keine zum Thema PFO-Verschluss | Keine zum Thema PFO-Verschluss | nein | Mitgliedschaft in DGK Wissenschaftliche Tätigkeiten: Interventionelle Kardiologie Arbeitgeber: St. Johannes Hospital Dortmund | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |
| Holger Nef (Autor) | Abbott (ABSORB, OCT) | Boston Scientific (Promus Stent, Acurate Nei), STENTYS (Stentys Stent) | Medtronic (Corevalve, Evolute), Abbott (OCT, ABSORB) | Keine zum Thema PFO-Verschluss | ATLANTIC, APPOSITION III; GREAT; OPEN II; RESTORE II; DEUS; RE-ADAPT-HF; Global Leaders, DESolve PMCF, uvm. | Ø | Arbeitgeber: Universitätsklinikum Gießen/ Marburg, Herz-Kreislauf- Zentrum Rotenburg a. d. Fulda | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |
| Dirk Sander (Autor) | Bayerische Landesärztekammer (Sachverständigergu- tachten zum Thema MS) | nein | Pfizer (Sekundärpräven- tion Schlaganfall); Firma ohne relevante Präparate f. Leitlinie) | Keine zum Thema PFO-Verschluss | Keine zum Thema PFO-Verschluss | nein | Wissenschaftliche Tätigkeiten: Schlaganfall, Arteriosklerose Arbeitgeber: | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--|---------------------------------|--|---|---|---|
| | | | | | | | Benedictus Krankenhaus Tutting | Bewertung von Interessen- konflikten und ggf. damit verbundene Regulierungs- maßnahme |
| Christian Weimar (Autor) | nein | Bayer (Rivaroxaban), BMS (Apixaban) | Daiichi (Edoxaban), Penumbra (Thrombektomie- Katheter), Biogen (Demenz), Boehringer (PRODAST Register), AMGEN (Evolocumab), OmniaMed (DOAK) | nein | Boehringer (Dabigatran), Johnson & Johnson (Demenzforschung) | Bayer, Merck, MSD | Mitgliedschaft in DGN Wissenschaftliche Tätigkeiten: Schlaganfall, Kognition Klinische Tätigkeiten: Vaskuläre Neurologie Arbeitgeber: Uniklinikum Essen | Kein direkter, thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie, jedoch aufgrund von Interessen im zerebrovaskulären Bereich Enthalzung zu DOAKs (SF 2/Empfehlung 2) |
| Jochen Wöhrle (Autor) | nein | nein | nein | nein | Bayer Healthcare (Galileo Studie – TAVI), Boston Scientific (Lotus – TAVI) | nein | Mitgliedschaft in DGK Wissenschaftliche Tätigkeiten: TAVI Herzklappen, chronische Koronarverschlüsse Klinische Tätigkeiten: Therapie koronarer oder struktureller Herzerkrankungen Federführende Beteiligung: Fortbildungen der | Kein thematisch relevanter Bezug der Angaben zur Leitlinie Keine Konsequenz |

| | Berater- bzw. Gutachtertätigkeit | Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) | Vortrags- und Schulungstätigkeiten | Autoren/Co- Autorentätigkeit | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien | Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen | Indirekte Interessen | Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessen- konflikten und ggf. damit verbundene Regulierungs- maßnahme |
|--|-------------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------|---|---|--|---|
| | | | | | | | Universitätsklinik Ulm Arbeitgeber: Universitätsklinikum Ulm | |

Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50-%-Regel der DGN:
Die 50-%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.



Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen

Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538 München

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org