

Öppetstående foramen ovale kan ge kryptogen stroke

Kateterburen slutning som alternativ till läkemedel måste utvärderas mer



PER LADVALL, med dr, specialistläkare, kardiologsektionen per.ladvall@gu.se



MIKAEL DELLBORG, professor, överläkare, GUCH-centrum; båda Östra sjukhuset/Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Ischemisk stroke är ofta en dramatisk, livsförändrade händelse. Särskilt tydligt blir detta när yngre individer drabbas och blir beroende av andra. När specifika orsaker till ischemisk stroke (kardiell emboli, stor-/småkärlssjukdom m m) utesluts, benämns tillståndet »kryptogen stroke«.

Hos många unga med kryptogen stroke återstår till slut endast öppetstående foramen ovale som möjlig orsak, eller bidragande faktor, till patientens stroke.

Även om inga kontrollerade studier finns, har det i det enskilda fallet uppfattats som svårt att neka en 30-åring en behandling som kanske minskar risken att återinsjukna i stroke. Det är just det resonemanget som gjort att det tagit så lång tid att slutföra de studier som behövs så utomordentligt väl och som nu, delvis, har genomförts.

Kan ge paradoxal embolism

Foramen ovale är den förbindelse som före födelsen shuntar syresatt blod från höger förmak över till vänstersidan av hjärtat och systemcirkulationen. De ändrade tryckförhållandena vid partus gör att foramen ovale sluter sig. Det är inget hål utan snarare en ventil/slitsmed överlappande kanter i förmaksseptum. Hos tre fjärdedelar av alla personer löder slitsen ihop, och passage är inte möjlig; en fjärdedel har dock under resten av livet en möjlig passage, ett persisterande foramen ovale.

Generellt sett påverkar förekomsten av öppetstående foramen ovale inte individen negativt, men är vid vissa sjukdomar associerat med sämre prognos, exempelvis vid akut lungemboli [1].

Det föreligger också en association

mellan öppetstående foramen ovale och stroke utan annan påvisbar orsak, sk kryptogen stroke, särskilt hos yngre patienter. Den patofysiologiska bakgrunden tros vara att ett öppetstående foramen ovale ger möjlighet till paradoxal embolism; små venösa tromber som kontinuerligt bildas lyseras vanligen av lungans höga fibrinolytiska aktivitet men går i stället genom foramen ovale-kanalen över till systemsidan och ockluderar ett till dimensionen litet, men till funktionen vitalt intracerebralt kärl.

HTA-analys visade riskreduktion

Kateterburen slutning av öppetstående foramen ovale har utförts sedan slutet av 1990-talet, och erfarenheten är på vissa centra mycket stor. Den svenska inställningen har varit relativt konservativ; oaktat att flera universitetssjukhus genomfört åtgärden, har volymen varit begränsad och kriterierna mycket strikta.

Starkt förenklat kan man säga att kateterburen slutning har ansetts indicerad vid passande hjärtanatomi hos en patient med alldeles klar avsaknad av övriga riskfaktorer för stroke samt en mycket stark övertygelse hos den behandlande läkaren att paradoxal embolism är den allt överskuggande etiologin hos den enskilda patienten.

Behandlingen har nyligen beskrivits i Läkartidningen [2]. Vi gjorde 2010 en sk HTA-analys (health technology assessment, dvs en systematisk utvärdering av det vetenskapliga underlaget vad gäller effektivitet, risker och kostnader) med genomgång av publicerade registerstudier. Vi fann då att kateterburen slutning av öppetstående foramen ovale medförde en stor relativ riskreduktion; studierna var dock av låg vetenskaplig kvalitet [3].

Nyligen publicerades en metaanalys där man visar att återkommande cerebrovaskulära händelser var vanligare hos patienter med medicinsk behandling (5,0 händelser/100 patientår; 95 procents konfidensintervall [KI] 3,6–6,9) än hos dem där kateterburen slut-

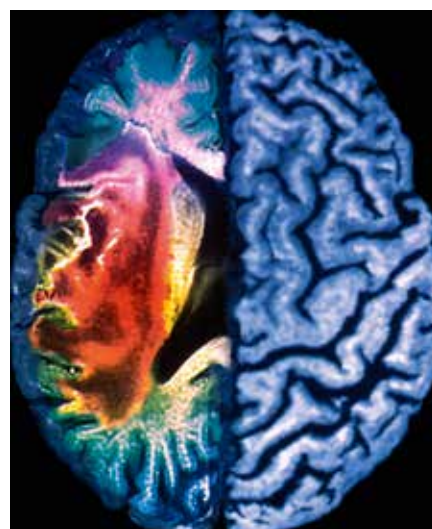


Foto: Zephyr/Science Photo Library/IBL

Ischemisk stroke hos unga människor kan vara en följd av öppetstående foramen ovale. Huruvida kateterburen slutning kan vara ett alternativ till läkemedelsbehandling återstår att se.

ning utförts (0,8 händelser/100 patientår; 95 procents KI 0,5–1,1) [4].

Första randomiserade studien

Under 2012 publicerades resultaten av den första randomiserade studien, CLOSURE I, där man jämförde medicinsk behandling med katetermedierad slutning + medicinsk behandling av patienter med kryptogen stroke och öppetstående foramen ovale [5].

Denna studie var måttligt stor, drygt 900 patienter, och det fanns en rad svårigheter vad gällde designen och genomförandet. Det tog 5 år för 87 centra att randomisera ca 900 patienter, samtidigt som en stor volym patienter ge-

SAMMANFATTAT

Öppetstående foramen ovale är vanligt hos unga med kryptogen stroke.

Registerstudier har påvisat en positiv effekt av kateterburen slutning av öppetstående foramen ovale.

Tre randomiserade studier har inte visat någon signifikant korttidseffekt av kateterburen slutning utöver medicinsk behandling.

Kateterburen slutning av öppetstående foramen ovale bör ske huvudsakligen inom studier med adekvat storlek och uppföljningstid.

nom gick kateterburen slutning vid samma centra utanför studien.

Den primära utfallshändelsen var en kombinerad utfallsvariabel: stroke eller TIA inom 2 års uppföljningstid eller död oavsett orsak inom 30 dagar eller död av neurologisk orsak efter 31 dagar men inom 2 års uppföljningstid. Studien visade dock inte någon signifikant skillnad vad gällde primär utfallshändelse.

I CLOSURE I hade en stor andel av patienterna restläckage, och den typ av plugg som användes för slutning förekommer inte längre på marknaden. Resultaten uppfattades bli därför som mindre relevanta.

Ytterligare två studier

Nyligen har ytterligare två randomiserade studier publicerats. Den första studien (RESPECT) [6] randomiserade 980 patienter 1:1 till antingen stängning med plugg samt trombocythämmande läkemedel eller enbart medicinsk behandling (antikoagulantia eller trombocythämmare enligt provarens preferens).

Primär utfallshändelse var icke-letal ischemisk stroke, letal ischemisk stroke eller död tidigt efter randomisering (inom 45 dagar). Vid en genomsnittlig uppföljningstid av 2,6 år förelåg en nästan 50-procentig riskreduktion, 9 mot 16 händelser, dock med ganska rejält överlappande konfidensintervall (95 procents KI 0,22–1,11). Med ett negativt primärresultat är det naturligtvis svårt att göra ytterligare analyser. I en per protokoll-analys var dock antalet primära utfallshändelser 6 mot 14, en 63-procentig relativ riskreduktion med $P < 0,05$.

En styrka med denna studie var att 99 procent av patienterna som randomiserades till slutning faktiskt fick en plugg på plats och att andelen med effektiv slutning låg på 93 procent [6].

Den andra studien som presenterats är PC-Trial [7], som randomiserade 414 patienter till kateterburen stängning eller medicinsk behandling med flera olika behandlingsstrategier och en genomsnittlig uppföljningstid på 4 år. Primär utfallshändelse var total dödlighet, icke-dödlig stroke, TIA eller perifer emboli. Vid intention to treat-analys var skillnaden 7 mot 11 händelser med en

relativ riskreduktion på 37 procent och ett statistiskt icke-signifikant resultat. Tittade man på bara stroke i intention to treat-analys var resultatet 5 mot 1, vilket inte var statistiskt signifikant.

Båda studierna präglades av låg frekvens av utfallshändelser, vilket samtidigt talade om för oss att den grundläggande medicinska behandlingen fungerade utomordentligt bra och gjorde att antalet stroke- och kardiovaskulära händelser var mycket lågt.

Ingen fördel för kateterburen slutning

Sammantaget finns nu alltså tre randomiserade studier med totalt knappt 2500 patienter, där den primära utfallshändelsen inte i något fall har varit statistiskt signifikant till fördel för katetermedierad slutning. Det finns en rad invändningar mot samtliga studier, inklusive mycket lång rekryteringstid. En stor och periodvis ökande användning av kateterburen slutning av öppetstående foramen ovale utanför studierna, oaktat bristen på vetenskapligt stöd, har bidragit till skepsisen mot studierna. Den kanske viktigaste invändningen är att uppföljningstiden varit tämligen kort.

Det förtjänar att påpekas att alla studierna gjordes som tillägg till läkemedelsbehandling/blodförtunnande behandling. Många unga önskar slippa livslång läkemedelsbehandling, men alternativet är alltså inte testat.

Ny studie kan förhoppningsvis ge svar

I Sverige pågår samtidigt en randomiserad studie, REDUCE (ClinicalTrials.gov ID: NCT00738894), där Karolinska universitetssjukhuset, Skånes universitetssjukhus, Lund, och Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, medverkar. I dag står dessa svenska centra för nästan en tredjedel av den europeiska rekryteringen i studien.

Studien randomiserar patienter under 60 år med kryptogen stroke eller kryptogen TIA till behandling med trombocythämmande läkemedel eller trombocythämmande läkemedel + kateterburen slutning. Förhoppningsvis kommer denna studie att rekrytera patienter snabbt och kunna bidra väsentligt till att svara på frågan om huruvida kateterburen slutning av persisterande foramen ovale är en effektiv åtgärd för

att förhindra återkommande stroke hos yngre patienter med kryptogen stroke.

Frågeställningen är inte oväsentlig: 65 personer per miljon invånare och år under 65 år drabbas av kryptogen stroke och har samtidigt öppetstående foramen ovale. Eftersom detta är unga patienter med lång återstående livslängd, skulle även en mer modest riskreduktion/år än den observerade i de fallkontrollstudier som presenterats ovan kunna ge betydande hälsoekonomiska vinster, även om den initiala kostnaden är relativt hög.

Indikation om positiva effekter

Sammanfattningsvis saknas entydiga belägg för katetermetodens effektivitet utöver sedvanlig blodförtunnande behandling. Det finns dock en indikation på positiva effekter, och behovet av randomiserade kontrollerade studier är större än någonsin.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Mikael Dellborg deltar som provare i REDUCE-studien.*

REFERENSER

- Johansson MC, Eriksson P, Dellborg M. The significance of patent foramen ovale: a current review of associated conditions and treatment. *Int J Cardiol.* 2009;134:17-24.
- Eriksson P, Jacobsen P. Persisterande foramen ovale: ofarligt fosterminne kan bli hot i vuxna år. *Läkartidningen.* 2011;108:1123-5.
- Dellborg M, Eriksson P, Ladenvall P, et al. Kateterburen slutning av persisterande foramen ovale (PFO). Health Technology Assessment (HTA)-rapport. Göteborg: Sahlgrenska universitetssjukhuset; 2010.
- Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:777-89.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366:991-9.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:1092-100.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368:1083-91.