



Uzávěr PFO u kryptogenní CMP PROTI

Martin Šrámek^{1,2}

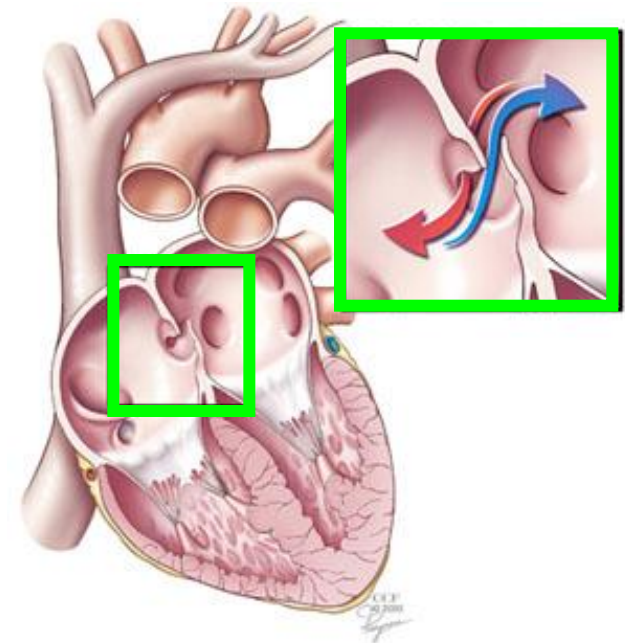
¹ Komplexní cerebrovaskulární centrum, Ústav klinických neurooborů 1. LF UK a ÚVN

² Neurologická klinika UK 2. LF UK a FN Motol

XXVI. Výroční sjezd ČKS, Brno, 6. – 8.5.2018

Perzistující foramen ovale

- Prevalence:
 - 25% (15-30%)
 - klesá s věkem (spont. uzávěr x vymírání PLZ + populace?)
 - do 30 let – 34%, 30-80 let – 25%, nad 80 let – 20%
- Intrakardiální (90%)
 - Perzistující foramen ovale (PFO)
 - Atriální septální defekt (ASD)
- Extrakardiální P-L zkrat (10%)
 - pulmonální AV spojky



PFO – přímé zobrazení

- TEE

- zlatý standart



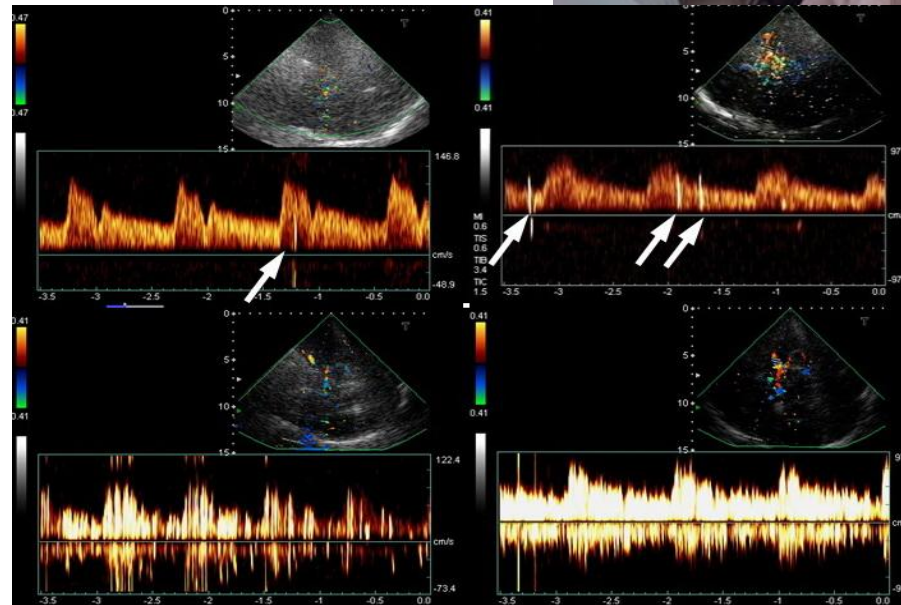
- CT srdce



- MR srdce

PLZ – vyšetření pomocí TCD

- nepřímé vyšetření
- minimálně invazivní
- vysoká specifita i senzitivita (oproti TEE)
- zjišťujeme
 - lokalizaci
 - grade



Význam PFO pro neurologii

- kryptogenní CMP – u mladších až 46% prevalence PFO
- migrény – s auroou 41-62% prevalence PFO

PFO a kryptogenní CMP

- kryptogenní CMP – není zjištěna etiologie
 - vyloučena stenóza karotid
 - pokročilá ateroskleróza karotid, aorty
 - fibrilace síní
 - small vessel disease,...
- prevalence PFO u pacientů s kryptogenní CMP až 46%
(dle věkového složení kohorty)

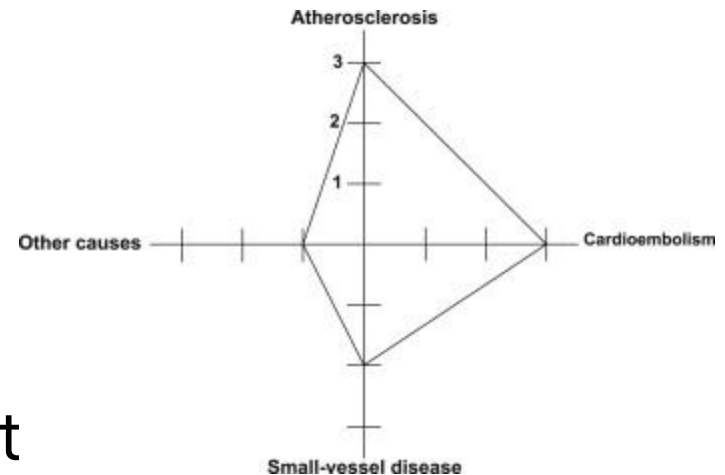
κρυπτός - skrytý

PFO a kryptogenní CMP

- zvýšená koinkidence s aneurysmatem septa síní
- mechanismus
 - paradoxní embolizace (zdroj ve venozním řečišti)
 - tvorba trombu v kanále PFO
 - arytmie

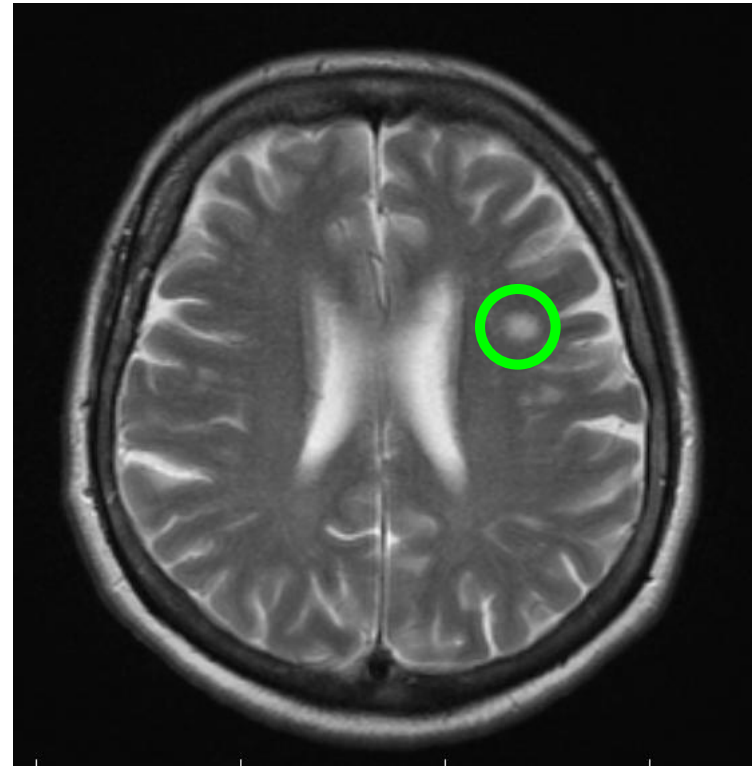
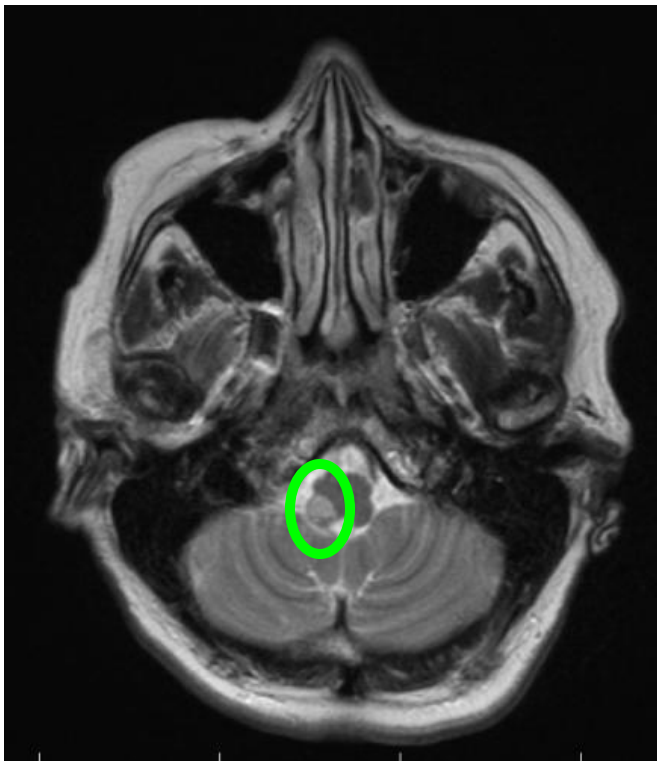
PFO a CMP dle ASCO

- **jistá** potenciální příčina indexové CMP
 - PFO a prokázána in-situ trombóza
 - PFO a současná PE/DVT
- **nejistá** kauzalita
 - PFO + ASA
 - PFO a anamnéza PE/DVT
 - PFO high-risk + protrombofilní st
- **nepravděpodobná** příčina
 - PFO bez ASA, ASA bez PFO



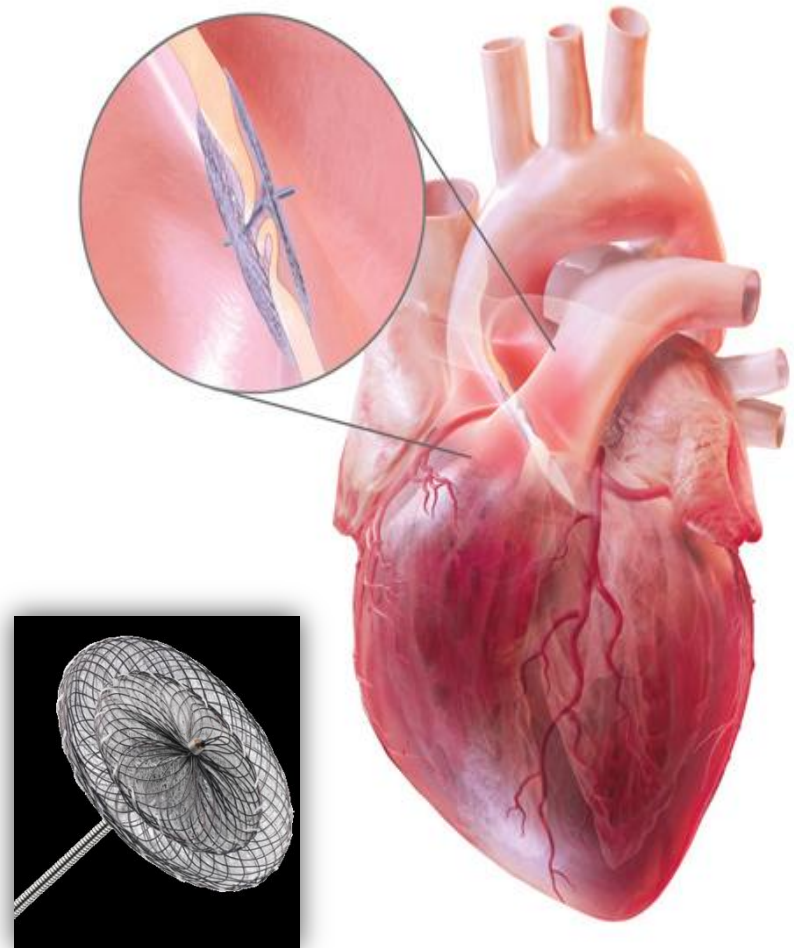
MR obraz CE CMP

- MR - obraz embolizace do více povodí (kromě ipsilaterální ACA + ACM)
- Příklad:
 - MR T₂, DWI (ischemie oblongata dx, F sin)
 - 75 let, fibrilofutter síní



Uzávěr PFO

- katetrizační uzávěr
- Amplatzerův okludér
- efektivita > 95%



Proč neuzavřít všechny PFO?

- **zdravotní komplikace**
 - **major** 0,8-1,5% ročně (tamponáda, eroze či embolizace okludéru...)
 - **minor** cca 7,9% ročně (flutter, fibrilace, AV blok, femorální A-V píštěl,...)
 - **pokles v čase** – lepší instrumentárium, větší zkušenosti, lepší výběr pacientů
- **ekonomická náročnost**
 - 8000 pacientů ročně v USA
 - Cca 200 000,- Kč v ČR



PFO a kryptogenní CMP

- randomizované studie 1. generace – CLOSURE, PC TRIAL, RESPECT (2012, 2013)
- uzávěr PFO **nevedl** ke statisticky významnému snížení recidiv CMP oproti medikamentózní terapii

Uzavírá PFO u kryptogenní CMP?

- randomizované studie 2. generace - CLOSE, REDUCE, RESPECT (2017)
- uzavěr PFO **vedl** ke statisticky významnému snížení recidiv CMP oproti antiagregační terapii
- FDA schválila Amplatzer PFO occluder (2016) a GORE[®] CARDIOFORM (2018) k okluzi PFO v prevenci recidivy iCMP
- ale....

Uzávěr PFO po CMP? CLOSE

- pacienti po kryptogenní CMP
- 663 pacientů 16 – 60 let, průměr 42,9 – 44,7
- velké PFO nebo PFO + ASA
- randomizace 1:1:1
- 3 skupiny
 - PFO-closure PFO Amplatzer, Starflex, CardioSeal,... (ASA + CLOP, poté monoterapie)
 - antiagregace (ASA, CLOP, ASA+DIP)
 - antikoagulace (93% warfarin, 7% NOAC)
- 12/2008 – 12/2016
- follow-up 5,3 ± 2.0 roku
- endpoint – fatální či nefatální CMP
- vyšetření:
 - MRA, CTAG, DSAG
 - TTE + TEE
 - EKG monitoring a/nebo 24h EKG Holter
- vylučující kritéria:
 - stenóza $\geq 30\%$ zásobující tepny
 - disekce
 - small vessel disease – do 1,5 cm
 - jiný susp. zdroj kardiální embolizace

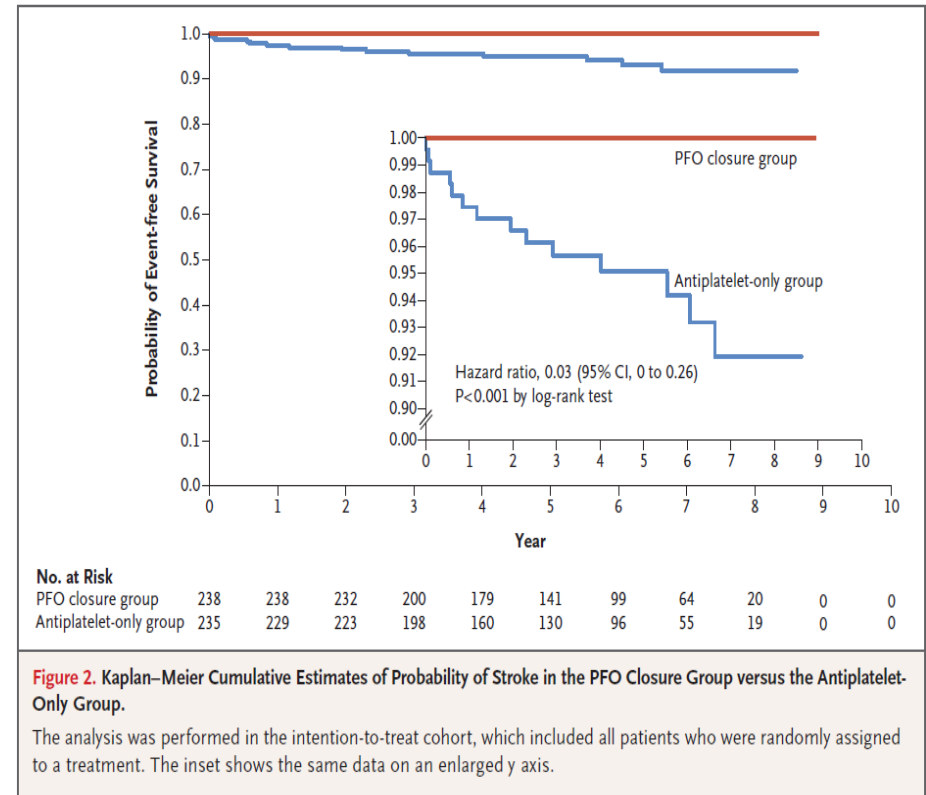
Uzávěr PFO po CMP? CLOSE

■ Výsledky

- signifikantní redukce výskytu CMP u PFO-closure (0/238) vs antiagregace (14/235), HR 0.03 (95% CI 0 - 0.26; $P < 0.001$)
- antikoagulace vs antiagregace – nehodnotitelná pro malý počet pacientů

■ Limity

- nedostatečná detekce FiS
- není srovnání antikoagulace vs PFO-closure
- NOAC



Primary efficacy outcome	PFO Closure Group (N=238)	Antiplatelet-Only Group (N=235)	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value	Anticoagulant Group (N=187)	Antiplatelet-Only Group (N=174)
Stroke in the intention-to-treat population — no. of patients	0	14‡	0.03 (0.00–0.26)	<0.001	3¶	7‡

Uzávěr PFO po CMP? REDUCE

- pacienti po kryptogenní CMP
- 664 pacientů 18 – 59 let, průměr 45,2 r.
- PFO dle TEE
- randomizace 2:1 (441/223)
- 2 skupiny
 - PFO-closure Helex, Cardioform (CLOP, poté monoterapie)
 - antiagregace (ASA, CLOP, ASA+DIP)
- 12/2008 – 2/2015,
- Medián follow-up 3,2 roku
- Endpoint
 - iCMP
 - nová léze na MR po 2 letech
- vylučující kritéria:
 - stenoza $\geq 50\%$ zásobující tepny
 - small vessel disease – do 1,5 cm
 - disekce
 - hyperkoagulační stav
 - jiný susp. zdroj kardiální embolizace

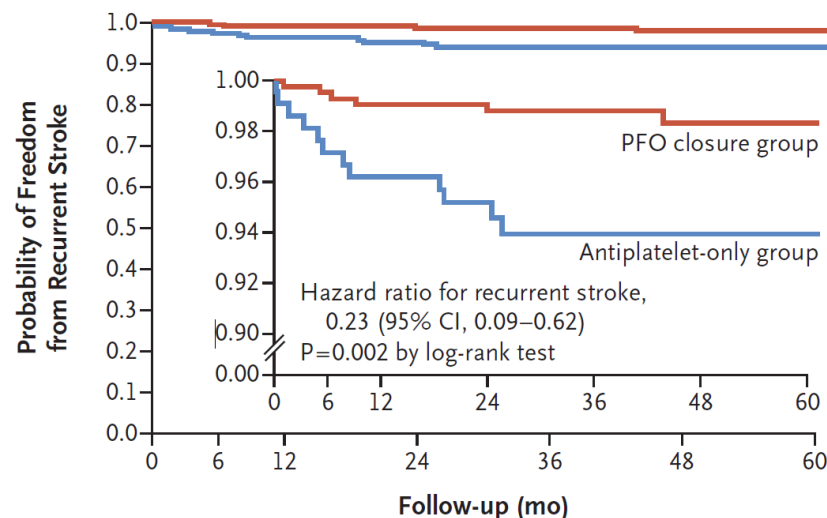
Uzávěr PFO po CMP? REDUCE

■ Výsledky

- redukce výskyt recidivy CMP: 1.4% (6/441) v PFO-closure vs 5.4% (12/223) v antiagregace, HR 0.23 (95% CI 0.09 - 0.62; P = 0.002)
- NS redukce nových ischemických lézí
- efekt stejný i v podskupině 46-59 let

■ Limity

- nedostatečná detekce FiS – nebyl nutný ani Holter
- 49% neulcerovaná stenóza ještě inclusion



Subgroup	PFO Closure Group no. of patients who had recurrent stroke/total no. (%)	Antiplatelet-Only Group no. of patients who had recurrent stroke/total no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	P Value for Interaction
All patients	6/441 (1.4)	12/223 (5.4)	0.23 (0.09–0.62)	0.002	0.85
Age					
18–45 yr	3/204 (1.5)	6/114 (5.3)	0.26 (0.07–1.04)	0.04	
46–59 yr	3/237 (1.3)	6/109 (5.5)	0.21 (0.05–0.84)	0.02	0.62
Sex					
Male	3/261 (1.1)	8/138 (5.8)	0.19 (0.05–0.71)	0.01	
Female	3/180 (1.7)	4/85 (4.7)	0.31 (0.07–1.40)	0.11	1.00
Region					
Europe and Canada	3/225 (1.3)	6/108 (5.6)	0.23 (0.06–0.93)	0.03	
United States	3/215 (1.4)	6/115 (5.2)	0.24 (0.06–0.94)	0.03	0.77
Shunt size					
Small	1/77 (1.3)	2/43 (4.7)	0.27 (0.03–3.03)	0.26	
Moderate-to-large	4/348 (1.1)	10/173 (5.8)	0.18 (0.06–0.58)	0.001	

0.01 0.10 1.00 1.50

PFO Closure plus Antiplatelets Better

Antiplatelets Alone Better

RESPECT – po 10 letech

- pacienti po kryptogenní CMP
- 980 pacientů, 18 – 60 let, průměr 45,9 r.
- kryptogenní CMP a PFO
- Randomizace 1:1 (499/481)
- 2 skupiny
 - Amplatzer + DAP 30 dní po okluzi
 - Antiatrombotická terapie (ASA, CLOP, ASA+CLOP, Warfarin – 19%)
- 2003 – 2013
- Medián follow-up 5,9 roku
- Endpoint
 - iCMP
- vylučující kritéria:
 - 50% stenóza symptomatické tepny
 - small vessel disease – do 1,5 cm
 - LV EF do 35 %

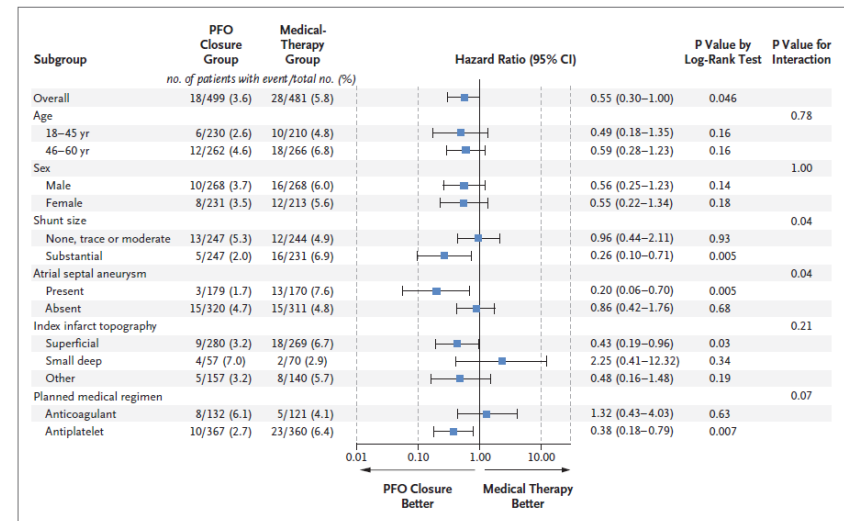
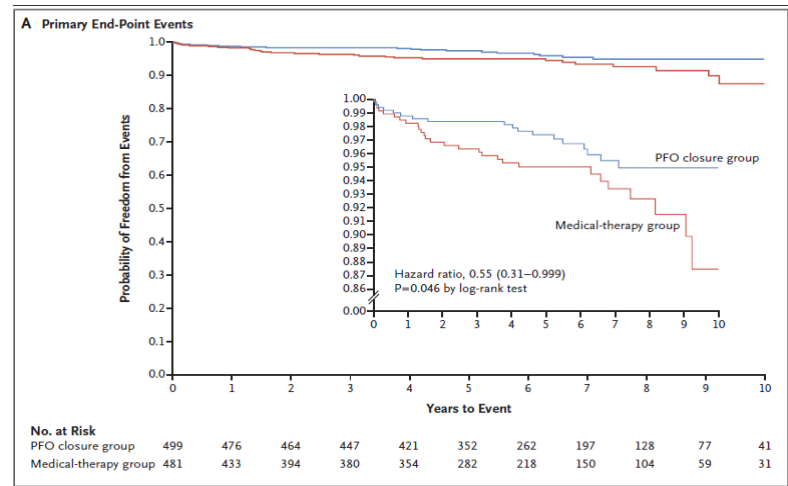
RESPECT – po 10 letech

■ Výsledky

- ITT analýza – redukce výskytu iCMP 18 (3,6 %) vs 28 (5,8 %)
- HR 0,55
- 54% RRR recidivy CMP po okluzi PFO
- NNT 42/5 let
- lepší pro významný zkrat, případně s aneurysma septa síní

■ Limity

- nedostatečná detekce FiS – bez prolongované monitorace
- 49% stenóza ještě inclusion



Sporná definice kryptogenní CMP

- nedostatečná detekce FiS dlouhodobým monitoringem
- zařazení pacienti s onemocněním velkých tepen (např. 40% stenóza s nestabilním plátem,...)
- pozdní vyšetření – vymizí disekce, intrakardiální trombus, ale zůstane PFO...
- hyperkoagulační stavy byly KI pro zařazení
- nevyšetřován zdroj embolizace (žíly DK, pánve)
- nedagnostikovaná vaskulitida

Další limity studií

- relativně vyšší věk (CLOSE 42,9-44,7, REDUCE – 45,2, RESPECT – 46,9)
- vysoký výskyt FiS u intervenovaných (CLOSURE 6% vs 0,4 %, REDUCE 4,6% vs 0,9 %)
- srovnání s antiagregací, na AK málo pacientů, NOAC prakticky vůbec
- vysoký follow-up lost dosahující až počtu end-pointů
- nezaslepené hodnocení end-pointů

Souhrn studií

- do studií byly zařazováni starší a nedostatečně vyšetření pacienti oproti těm, u kterých zvažujeme uzávěr PFO v klinické praxi
- shodný pozitivní trend u všech 3 studií – v kohortě jsou pacienti, pro které je uzávěr PFO benefit

Kdy uzavírat PFO u kryptogenních CMP?

- u přísně selektovaných pacientů
 - jasný a významný PLZ
 - TEE: High grade + ASA
 - TCD: High grade
 - absence jiných rizik MIMO TROMBOFÍLIE (FiS, AS,...)
 - věk (a biologický věk) do 50? let
 - detekovaný zdroj – DVT,...
 - vícečetné starší postižení na MR (embolizační tvar)
 - situace vzniku (Valsalva)
 - selhání konzervativní léčby (včetně MR silent lézí)

Uzávěr PFO?



- **PFO** – často hlavní „padouch“ podezřelý ze vzniku kryptogenní CMP



Uzávěr PFO?



- **PFO** – ...málokdy však jediný pachatel
- při podrobném vyšetření odhalíme další spolupachatele (FiS, AS,...)
- Multidisciplinární přístup
 - neurolog – je pacient indikován k uzávěru?
 - kardiolog – je uzávěr PFO technicky možný?
- pracoviště výkony provádějí běžně

