



Persisterande foramen ovale

vid kryptogen stroke

– *Ny rekommendation i nationella riktlinjer*

Persisterande foramen ovale (PFO) är en vanlig anomali som finns hos 25 procent av befolkningen och som kan vara en orsak till kryptogen stroke, framför allt hos unga individer. Nya forskningsstudier visar att slutning av PFO tillsammans med behandling med antiaggregantia minskar risken för ny stroke jämfört med enbart medicinsk behandling. Resultaten gör att slutning nu rekommenderas inom 6 månader hos unga patienter med kryptogen stroke. Läs mer i denna artikel av **Maria Lantz**, neurolog och med dr, Tema Neuro, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Varje år drabbas omkring 25.000 individer i Sverige av stroke. I ungefär 20 procent av fallen hittar man ingen underliggande orsak, så kallad kryptogen stroke. Persisterande foramen ovale (PFO,) är en vanlig hjärtanomaly som finns hos en fjärdedel av befolkningen och innebär en ökad risk för paradoxal embolisering. Indikationen för slutning av PFO efter stroke har tidigare varit omdebatterad, men under det senaste året har det publicerats studier som visat på en signifikant riskreduktion för ny stroke vid slutning av PFO i kombination med antiaggregantia, jämfört med enbart antiaggregantia. Resultaten har lett till att slutning av PFO vid kryptogen stroke får hög prioritet i Socialstyrelsens nya riktlinjer för vård vid stroke.

VAD ÄR PFO?

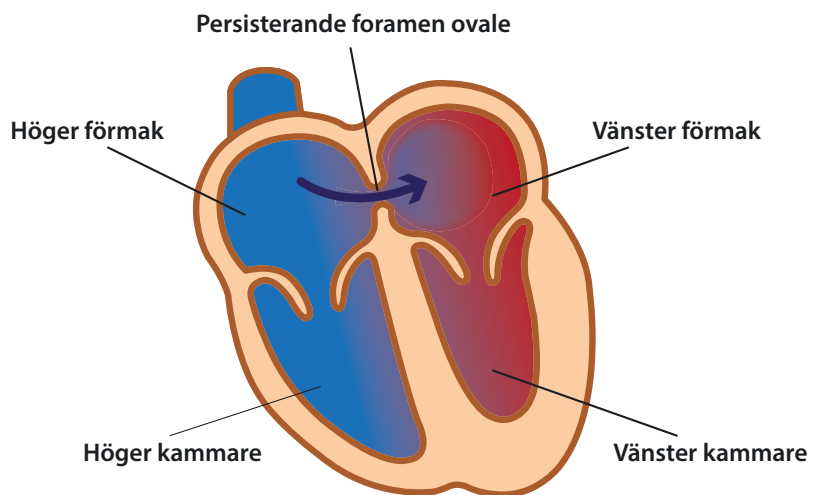
PFO är en vanlig anomaly i hjärtat som förekommer hos ungefär 25 procent av befolkningen. Foramen ovale är en del av fostercirkulationen och fungerar då som en förbindelse mellan höger och vänster förmak. Detta möjliggör för syrerikt blod att ta sig direkt från vensidan till vänster förmak och ut i stora kretsloppet utan att först passera lungorna. Efter födseln sluts vanligtvis foramen ovale, men hos en relativt stor del av befolkningen sker inte detta utan öppningen kvarstår upp i vuxen ålder. PFO förekommer ibland tillsammans med ett förmaksseptumaneurysm, som innebär att den ena septumväggen är överrörlig och böljar som ett draperi i foramen ovale.

PFO har ingen hemodynamisk betydelse men ger förutsättning för paradoxal embolisering, vilket innebär att proppar från vensystemet går direkt till systemcirkulationen istället för att gå till lungorna. Utöver att det kan ge en ökad risk för stroke, är det också kopplat till tillstånd som migrän, dy-

karsjuka och obstruktivt sömnapné-syndrom.

KRYPTOGEN STROKE OCH PFO

Kryptogen stroke innebär att man inte hittar någon orsak till patientens stroke, det vill säga att man kunnat utesluta storkärlssjuka, lakunär in-



”Efter födseln sluts vanligtvis foramen ovale, men hos en relativt stor del av befolkningen sker inte detta utan öppningen kvarstår upp i vuxen ålder.”

KLINISKA DATA:	POÄNG
Frånvaro av högt blodtryck	1
Frånvaro av diabetes	1
Icke-rökare	1
Ytlig infarkt på röntgen	1
Ingen tidigare stroke eller TIA	1
Ålder:	
18–29 år	5
30–39 år	4
40–49 år	3
50–59 år	2
60–69 år	1
>70 år	0
SUMMA	0-10

Tabell 1. Risk för paradoxal embolisering kan skattas med RoPE-score; ju högre poäng desto större sannolikhet att en kryptogen stroke är PFO-relaterad.

farkt, kardiell embolikälla såsom förmaksflimmer och annan specifik orsak till stroke. Kryptogen stroke är vanligare vid stroke hos unga individer, framför allt under 60 års ålder. Observationsstudier har påvisat att förekomst av PFO är vanligare hos patienter med kryptogen stroke, 40–56 procent av patienter med kryptogen stroke har ett PFO jämfört med 4–18 procent hos

det är associerat med ett förmaksseptumaneurysm.² Trots att paradoxal embolisering antyder att proppen kommer från den venösa sidan är det sällsynt att man hittar en djup ventrombos vid utredning av kryptogena strokepatienter med PFO. Tidigare studier har däremot visat att vissa mutationer som ökar risken för djup ventrombos, till exempel protrombin och Factor V Leiden,

”I studien framgick att det framför allt var låg ålder och frånvaro av kardiovaskulära riskfaktorer som ökade sannolikheten att en kryptogen stroke var PFO-relaterad.”

strokepatienter med en annan känd orsak till sin stroke.¹ Risken för stroke kopplat till PFO är framför allt synligt hos patienter under 55 års ålder. Det finns också en ytterligare ökad risk för stroke vid PFO med en stor shunt, samt när det är associerat med ett förmaksseptumaneurysm. Utöver paradoxal embolisering, finns hypoteser att förekomsten av PFO kan inducera arytmier eller att tromber kan bildas inuti ett PFO när

är vanligare hos patienter med kryptogen stroke och PFO.

RoPE-score

Då PFO är en vanlig anomali och det finns andra möjliga orsaker till kryptogen stroke, uppstår frågan om ett PFO är ett bifynd eller relaterat till en aktuell stroke. I en studie av Kent och medarbetare arbetade man fram ett index för att kunna stratifiera sannolikheten att en

kryptogen stroke är kopplat till ett PFO, så kallat RoPE-score (Risk of Paradoxial Embolism), där ju högre poäng desto större sannolikhet att en kryptogen stroke är PFO-relaterad [se Tabell 1]. Man utgick från ett material om drygt 3.600 patienter med kryptogen stroke som utretts avseende förekomst av PFO. I studien framgick att det framför allt var låg ålder och frånvaro av kardiovaskulära riskfaktorer som ökade sannolikheten att en kryptogen stroke var PFO-relaterad. Studien visade också att patienter med högst RoPE-score hade lägst risk att få en ny infarkt, ca 2 procents risk över 2 år vid RoPE-score 9–10 poäng, jämfört med 20 procents risk vid RoPE-score 0–3 poäng.³

BEHANDLING AV PFO

Medicinsk behandling

Det finns ingen indikation för att behandla PFO primärprofylaktiskt. Alla patienter med kryptogen stroke och PFO ska ha sedvanlig antitrombotisk behandling och fortsatt behandling med antiaggregantia rekommenderas även efter slutning av PFO. När det gäller medicinsk behandling har flera studier jämfört behandling med antiaggregantia och antikoagulantia vid kryptogen stroke och PFO. Hittills har studier inte kunnat påvisa att behandling med antikoagulantia innebär en signifikant minskad risk för ny stroke jämfört med antiaggregantia.⁴

Endovaskulär slutning

Slutning av PFO efter kryptogen stroke har varit omdebatterat under många år. Ingreppet görs vanligen genom endovaskulär slutning där man går upp med en kateter via v. femoralis till höger förmak. Via katetern implanteras en plugg som sluter PFO. Komplikationsgraden är låg och omfattar framför allt lokala komplikationer i lumsken, men det är också förenligt med en ökad risk för förmaksflimmer. I de nyligen publicerade randomiserade studierna var det 4,6 procent respektive 6,6 procent av patienterna som genomgick slutning som fick övergående förmaksflimmer, jämfört med 0,9 procent och 1,4 procent hos patienter som fick enbart medicinsk behandling.

Tidigare resultat från fall-kontrollstudier av patienter med kryptogen stro-

ke och PFO hade påvisat en minskad risk för ny infarkt efter slutning av PFO jämfört med enbart medicinsk behandling. Dessa följdes av tre randomiserade studier, PC-trial, RESPECT och CLOSURE, där sammanlagt ca 2.300 patienter randomiserades till slutning i kombination med medicinsk behandling, alternativt enbart medicinsk behandling. I studierna använde man sig av två olika papplymetoder, Starflex (CLOSURE) och Amplatzer (RESPECT och PC-trial).

Genomgående i studierna var att ett litet antal av patienterna fick en ny stroke oavsett behandlingsarm och ingen av de tre enskilda studierna kunde påvisa en signifikant minskad risk för ny stroke med slutning av PFO jämfört med endast medicinsk behandling, även om sekundära analyser påvisade en trend mot att slutning var bättre. En första meta-analys inkluderande de tre studierna visade inte heller på en signifikant riskminskning för slutning, och i tidigare internationella riktlinjer rekommenderades slutning av PFO först när en patient fick en ny kryptogen stroke trots medicinsk behandling alternativt inom ramen för forskningsstudier (American Academy Neurology 2016).

Nya riktlinjer

Under 2017 publicerades två nya studier som båda påvisade en signifikant riskreduktion för ny stroke efter slutning av PFO i kombination med medicinsk behandling jämfört med endast medicinsk behandling. I Socialstyrelsens nya riktlinjer grundar man sitt beslut på publiceringen av dessa studier (REDUCE och CLOSE)^{5,6} samt på ytterligare en meta-analys av tidigare studier där man analyserade individuella data och kontrollerade för ålder och kardiovaskulära riskfaktorer⁷. Man har också tagit hänsyn till långtidsuppföljningen av RESPECT.⁸

I den inkluderade meta-analysen fann man en liten signifikant riskminskning för ny stroke (HR 0,58, 95% CI 0,34–0,98, $p=0,0046$), vilket förstärktes när man tittade på de som slutits med så kallat Amplatzer-device. Likaså i långtidsuppföljningen av RESPECT, där patienter följts under en median av knappt sex år, noterade man en signifikant riskreduktion på 45 procent för ny stroke hos patienter som genomgått PFO-slut-



PATIENTFALL:

45-årig man. Tidigare migrän med aura, för övrigt frisk. Ingen känd hereditet för hjärtkärlsjukdom. Februari 2014, vaknat på natten av yrsel. Gått på toaletten och där fått kraftig yrsel, blivit illamående, kallsvettig, samt fumlig i höger arm och ben. Morgonen efter kvarstående fumlighet höger sida samt nedsatt balans och söker akut.

Vitalparametrar ua, BT 110/70. Datortomografi av hjärnan visar liten infarkt cerebellum höger sida, äldre resttillstånd thalamus vänster sida. CT-angiografi utan anmärkning. 72-h-EKG-övervakning utan tecken på förmaksflimmer. Transesofageal ekokardiografi påvisar ett öppetstående foramen ovale med tydlig kontrastövergång vid valsalva. Inget förmaksseptumaneurysm.

Lipidstatus och B-glukos ua. Ingen koagulopati. Insättes på sekundärprofylax i form av Trombyl 75 mg 1x1 och Simvastatin.

Bedömts på PFO-rond mars 2014. Bedömts som lämplig för inklusion i REDUCE och randomiseras till slutning av PFO vilket genomförs juni 2014.

Två veckor efter slutning debut av förmaksflimmer. Konverterar spontant till sinusrytm efter drygt 1 dygn. Översatt på Eliquis 5 mg x2. Under uppföljning därefter inga ytterligare episoder med förmaksflimmer. Uppföljande transesofageal ekokardiografi utan tecken på kvarstående shunt. Efter 1 år återinsatt på Trombyl. Vid uppföljning juni 2018 välmående utan nytillkomna neurologiska bortfall.

”I Socialstyrelsens nya riktlinjer rekommenderas att slutning av PFO ska erbjudas patienter med kryptogen stroke under 60 års ålder inom sex månader efter strokeinsjuknande.”

ning (HR 0,55, 95% CI 0,18–0,97, $p=0,0046$). Då man bara analyserade risken för ny kryptogen stroke var det drygt 60 procents riskreduktion (HR 0,38, 95% CI 0,18–0,79, $p=0,007$).

I REDUCE, där både Karolinska Universitetssjukhuset, Skånes universitetssjukhus i Lund och Sahlgrenska Universitetssjukhuset deltog, randomiserades totalt 664 patienter med kryptogen stroke mellan 18 och 59 år till slutning plus medicinsk behandling alternativt enbart medicinsk behandling i en 2:1 ratio. Patienterna följdes under fem år efter inklusion och primärt utfallsmått var frånvaro av ny stroke samt förekomst av nya infarkter inkluderande klinisk stroke och tysta infarkter synliga på magnetkamera. Studien presenterades vid European Stroke Conference 2017 då samtliga patienter hade genomgått 2 årsuppföljningen vilken inkluderade radiologisk uppföljning med magnetkameraundersökning av hjärnan. Under uppföljningstiden (median 3,2 år) fick sex patienter i slutningsarmen (1,4 procent) och 12 patienter i den medicinska armen (5,4 procent) en ny stroke med kliniska symtom, resulterande i en 77 procents relativ riskreduktion (HR 0,23, 95% CI 0,09–0,62, $p=0,002$). Avseende det andra primära utfallsmåttet såg man att totalt 22 patienter fick en ny ischemisk infarkt i slutningsgruppen och 20 i den medicinska armen, resulterande i en relativ riskreduktion på ca 50 procent (RR 0,51, 95% CI 0,29–0,91, $p=0,04$).

CLOSE inkluderande patienter mellan 16–60 år med en sannolik PFO-relaterad infarkt, där PFO var associerat med en stor shunt eller samtidig förmaksseptumaneurysm. Totalt 663 patienter randomiserades i en 1:1:1 ratio till antingen PFO-slutning med samtidig antiaggregantia, alternativt enbart antiaggregantia eller enbart antikoagu-

lantia och analyserade slutning av PFO plus antiaggregantia jämfört med antiaggregantia enbart, samt antiaggregantia jämfört med antikoagulantia. Primärt utfallsmått var insjuknande i stroke och patienterna följdes upp till 5 år. Under studiens gång fick ingen patient i slutningsarmen, men 14 patienter i gruppen med antiaggregantia en ny stroke, vilket resulterade i en signifikant minskad risk för ny stroke vid slutning jämfört med enbart medicinsk behandling (HR 0,03, 95% CI 0–0,26, $p<0,001$).

I Socialstyrelsens nya riktlinjer rekommenderas att slutning av PFO ska erbjudas patienter med kryptogen stroke under 60 års ålder inom sex månader efter strokeinsjuknande. På Karolinska Universitetssjukhuset, liksom på flera andra centra i Sverige, remitteras aktuella patienter med kryptogen stroke till multidisciplinära ronder där neurologer och kardiologer gemensamt beslutar om slutning av persisterande foramen ovale är aktuellt. Inför en eventuell remittering är det viktigt att man gjort en komplett strokeutredning för att utesluta annan orsak till patientens stroke.



MARIA LANTZ
Med dr, specialist i neurologi, Tema Neuro,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
maria.e.lantz@sll.se

REFERENSER

1. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117(6):461-465.
2. Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J* 2016;80(8):1665-1673.

3. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81(7):619-625.

4. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36(35):2381-2389


5. 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):1033-1042.

6. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017; 377(11):1011-1021.

7. 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):907-917.

8. 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):1022-1032.





Dags för
FORTBILDNING?

På Neurologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.neurologiisverige.se