

Ictus criptogenetico e forame ovale pervio

In merito al trattamento dell'ictus ischemico criptogenetico associato al riscontro di PFO, le nostre linee guida raccomandano, in assenza di altre indicazioni alla terapia anticoagulante, la terapia con ASA 100-325 mg/die (*raccomandazione 11.2.a, forte a favore*).

Tale raccomandazione deriva dall'analisi dei risultati di tre trial, pubblicati nel 2012 (**CLOSURE I**) e nel 2013 (**RESPECT, PC**), che hanno arruolato un totale di 2303 soggetti adulti fino a 60 anni, colpiti da ictus ischemico o TIA criptogenetici, con riscontro di PFO all'ecocardiogramma transesofageo e in cui erano state escluse altre individuabili e potenziali cause di ictus. In nessuno dei tre studi è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra la chiusura percutanea del PFO con device e la terapia medica antitrombotica (antiaggregante singola o doppia oppure anticoagulante, scelta a discrezione dello sperimentatore) in merito all'outcome primario costituito da recidiva di ictus ischemico o TIA. La durata del follow-up è stata inferiore a 5 anni (2 anni nel trial CLOSURE I; 4,1 anni nel PC; 2,6 anni nel RESPECT). La chiusura del PFO è stata effettuata con il device STARFlex nel trial CLOSURE I, mentre negli altri due è stato utilizzato il device Amplatzer PFO Occluder.

Nel 2015 il **gruppo Cochrane** ha pubblicato una revisione sistemica dei risultati dei tre trial sopracitati. L'analisi intention-to-treat non ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint composito costituito da recidiva di ictus ischemico o TIA nel gruppo sottoposto a chiusura del PFO rispetto al gruppo trattato con la sola terapia medica (RR 0.73, 95% CI 0.45-1.17). Neppure considerando il solo outcome prevenzione della recidiva di ictus, la chiusura del PFO ha mostrato un beneficio significativo (RR 0.61, 95% CI 0.29-1.27). In un'analisi di sensibilità che ha incluso solo i due trial che hanno utilizzato il device Amplatzer PFO Occluder, la chiusura del PFO sembra avere un effetto protettivo nei confronti della recidiva di ictus rispetto alla sola terapia medica; tale risultato non raggiunge tuttavia la significatività statistica (HR 0.38, 95% CI 0.14-1.02). Dall'analisi di sicurezza è emerso che il rischio complessivo di mortalità per tutte le cause e di eventi avversi è simile nei due gruppi di trattamento. Tuttavia, la chiusura percutanea del PFO aumenta in modo significativo il rischio di fibrillazione atriale di nuova insorgenza (RR 3.50, 95% CI 1.47-8.35). Un'analisi di sottogruppo per l'endpoint composito recidiva di ictus/TIA mostra che i soggetti di sesso maschile e con PFO di grandi dimensioni beneficiano maggiormente del trattamento con device.

In controtendenza rispetto ai risultati della revisione sistematica della Cochrane, è stata pubblicata a marzo 2017 da Kent et al. una metanalisi sui dati di singolo paziente, tratti dai tre studi sopracitati. La frequenza degli outcome di interesse è risultata generalmente più bassa nel gruppo trattato con chiusura percutanea del PFO associata a terapia medica rispetto alla sola terapia medica. In particolare, la differenza tra i due gruppi di trattamento è risultata significativa per l'outcome secondario (recidiva di ictus ischemico) e, limitatamente all'analisi aggiustata, anche per l'outcome primario (outcome composito: recidiva di ictus/TIA e morte da qualunque causa). Dai risultati di questa metanalisi, gli Autori concludono che, per pazienti simili a quelli dei trial, il tasso annuo di recidiva di ictus ischemico con la terapia medica è dell'1%, mentre è di circa la metà con la chiusura del PFO. Sebbene ci sia qualche incertezza nelle stime, l'NNT in 2 anni e mezzo per evitare un evento classificato come outcome primario è di 50 e per evitare un ictus ischemico è di 67. In merito agli outcome di sicurezza, il rischio di fibrillazione atriale nel gruppo trattato con device risulta di tre volte superiore rispetto al gruppo trattato con terapia medica (HR 3.22; 95% CI 1,76-5,90; $p < 0.0002$). Nell'analisi limitata ai dati dei 2 trial in cui è stato utilizzato il device Amplatzer, il rischio di fibrillazione atriale è risultato inferiore rispetto a quanto avvenuto con lo STARFlex e non significativamente diverso da quello del gruppo di controllo (IHR 1,85; 95% CI 0,86-3,98; $p = 0,117$).

A settembre 2017 sono stati pubblicati sul NEJM i risultati di due nuovi trial ed inoltre i risultati del follow-up dello studio RESPECT (durata media del follow-up 5,9 anni vs 2,6 anni della precedente pubblicazione del 2013) i quali si discostano da quelli dei trial precedenti, fornendo, unitamente ai dati della metanalisi di Kent, possibili nuove evidenze e potenziali nuovi orientamenti nel trattamento dell'ictus criptogenetico associato a PFO.

Nel **trial RESPECT** sono stati arruolati soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni, affetti da ictus ischemico con riscontro di PFO, randomizzati a chiusura percutanea del PFO con il device Amplatzer più terapia antitrombotica (ASA + clopidogrel per 1 mese, poi ASA per 5 mesi, poi terapia antitrombotica a discrezione degli investigatori) oppure a terapia medica (ASA o clopidogrel o ASA/dipiridamolo o warfarin). I risultati, al termine del follow-up di 5,9 anni, indicano che la recidiva di ictus è significativamente più bassa nel gruppo sottoposto a chiusura rispetto al gruppo trattato con la sola terapia medica (HR 0,55, 95% CI 0,31-0,99, $p=0,046$; NNT 42). La frequenza degli eventi avversi gravi è risultata pari al 40% nel gruppo trattato con chiusura del PFO e pari al 36% nell'altro gruppo di trattamento, non significativamente diversa ($p=0,17$). Un totale di 25 eventi avversi gravi verificatisi nel gruppo sottoposto a chiusura del PFO sono stati giudicati correlati alla procedura o al device. Sette episodi di fibrillazione atriale, verificatisi nel gruppo trattato con device nel periodo periprocedurale, si sono risolti prima della dimissione. La frequenza degli eventi di fibrillazione atriale, sia gravi sia non gravi, insorti dopo il periodo periprocedurale, non è risultata invece significativamente diversa nei due gruppi di trattamento (HR 1,47; 95% CI, 0,64-3,37, $p=0,36$).

Nel **trial CLOSE** sono stati arruolati soggetti di età compresa tra 16 e 60 anni, affetti da ictus ischemico attribuito al PFO, con associato aneurisma del setto interatriale (definito da un'escursione >10 mm all'ecocardio transesofageo) oppure con uno shunt di grandi dimensioni (definito dalla documentazione di >30 microbolle nell'atrio sinistro durante 3 cicli cardiaci subito dopo l'opacizzazione dell'atrio destro). I soggetti arruolati sono stati randomizzati a chiusura percutanea del PFO più terapia antiaggregante a lungo termine, effettuata cioè per l'intera durata del follow-up (ASA + clopidogrel per 3 mesi, poi singola antiaggregazione), oppure a terapia antiaggregante (ASA o clopidogrel o ASA/dipiridamolo), oppure a terapia anticoagulante (warfarin o NAO). La durata media del follow-up è stata di 5,3 +/- 2 anni. La recidiva di ictus è significativamente più bassa nel gruppo sottoposto a chiusura del PFO rispetto al gruppo trattato con la sola terapia antiaggregante: il rischio di ictus a 5 anni è inferiore del 4,9% (NNT 20). La frequenza di fibrillazione atriale o flutter di nuova insorgenza è significativamente più alta nel gruppo trattato con device rispetto al gruppo assegnato alla terapia antiaggregante (4,6% vs 0,9%, $P=0,02$, NNH 25), con la maggior parte dei casi (10 su 11) verificatisi entro il primo mese dalla procedura. Inoltre, nel gruppo sottoposto a chiusura del PFO, superata la complicità periprocedurale, non si è verificata ricorrenza di fibrillazione atriale o flutter in un periodo di follow-up della durata media di 4,4 anni. Degli 11 pazienti con FA o flutter di nuova insorgenza, 10 sono stati trattati con terapia anticoagulante orale, sospesa in 7 pazienti dopo una media di 6 mesi. In nessun caso le complicanze periprocedurali hanno portato a morte o a disabilità permanente. Eventi avversi gravi si sono verificati con frequenza non dissimile nei due gruppi di trattamento.

Nel **trial REDUCE** sono stati arruolati soggetti di età compresa tra 18 e 59 anni, affetti da ictus ischemico con riscontro di PFO, randomizzati con un rapporto di 2:1 a chiusura percutanea del PFO (con il device HELEX o con il device GSO) più terapia antiplastrinica somministrata per l'intera durata del follow-up, oppure a sola terapia antiplastrinica (ASA o clopidogrel o ASA/dipiridamolo). La durata media del follow-up è stata di 3,2 anni. Il rischio di recidiva di ictus (comprendendo sia gli eventi clinici sia gli eventi clinici più gli infarti cerebrali silenti) è significativamente più basso nel gruppo di trattamento sottoposto a chiusura: il numero di pazienti che devono essere trattati in 2 anni per prevenire un ictus è approssimativamente di 48. Tale risultato è analogo sia nell'analisi intention-to-treat sia in quella per protocol. Il rischio di fibrillazione atriale o di flutter è significativamente più alto nel gruppo sottoposto a chiusura del PFO rispetto all'altro gruppo di trattamento (6,6% vs 0,4%, $p<0,001$, NNH 16). L'83% dei casi di fibrillazione atriale o flutter sono stati documentati 45 giorni dopo la procedura e il 59% dei casi si è risolto entro 2 settimane dall'esordio. Un solo paziente con fibrillazione atriale nel gruppo chiusura è andato incontro a recidiva di ictus. Non è specificato se i pazienti andati incontro a fibrillazione atriale sono stati trattati con terapia anticoagulante orale. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 23,1% dei pazienti trattati con device e nel 27,8% dei pazienti trattati con sola terapia medica ($p=0,02$). Nel gruppo trattato con chiusura del PFO si sono verificati eventi avversi gravi correlati alla procedura nel 2,5% dei casi e correlati al device nell'1,4% dei casi.

Prima di modificare i nostri orientamenti circa il trattamento dell'ictus criptogenetico associato al PFO, dovremmo soffermarci ad analizzare i fattori che possono aver orientato il risultato dei primi studi in un senso e quello degli ultimi studi in senso inverso.

Da un punto di vista strettamente metodologico, bisogna considerare che l'arruolamento nei trial, soprattutto quelli condotti per primi, è stato lento e non consecutivo, sia a causa degli investigatori (che in alcuni casi hanno indirizzato i pazienti alla chiusura del PFO), sia a causa dei pazienti che, preferendo l'una o l'altra opzione terapeutica, si sono rifiutati di parteciparvi. Questo ha generato un notevole bias di selezione. Inoltre, anche se nei trial CLOSURE I, RESPECT e PC, è stato riportato il numero di partecipanti ritirati dallo studio e persi al follow-up ed è stata condotta un'analisi intention-to-treat, l'alto tasso di drop-out rispetto al tasso di eventi e la differenza nel tasso di drop-out tra i due gruppi di trattamento (maggiore nel gruppo trattato con la sola terapia medica) ha determinato un notevole attrition bias, portando potenzialmente ad una sottostima degli outcome di interesse. Ad esempio, la differenza nella percentuale dei soggetti che concluso il follow-up tra i due gruppi di trattamento ha determinato una differente durata di esposizione ai fattori di rischio per recidiva di ictus. Inoltre, poichè i pazienti che hanno abbandonato i trial avevano caratteristiche di partenza associate ad un aumentato rischio di ictus (storia di stroke, tabagismo), la diversa durata del follow-up potrebbe aver influenzato i risultati sottostimando l'effetto del trattamento conservativo.

Un ulteriore bias di selezione potrebbe derivare dal fatto che in alcuni casi sono stati arruolati pazienti con ictus o TIA ad una certa distanza di tempo dall'evento indice (ad es. entro 270 giorni dall'evento indice nello studio RESPECT). Ciò potrebbe aver portato ad includere solo i pazienti che nel primo periodo dopo l'evento non sono andati incontro a recidiva ischemica e a non arruolare quelli a più alto rischio di recidiva precoce. Per limitare questa potenziale fonte di bias, nel REDUCE l'intervallo di tempo utile tra evento indice e randomizzazione è stato ridotto a 180 giorni.

Altro elemento che potrebbe aver influito sui risultati dei trial è la durata del periodo di osservazione. Nello studio RESPECT l'allungamento del follow-up ha determinato un'inversione dei risultati, a parità di criteri di inclusione/esclusione e di trattamenti effettuati. Ciò potrebbe significare che, nei pazienti con caratteristiche analoghe o simili a quelli dei trial, il vantaggio della terapia medica in termini di prevenzione secondaria si perde nel lungo periodo, avvalorando l'ipotesi che in costoro l'embolia paradossa è il meccanismo principale delle recidive ischemiche.

Nel trial CLOSURE I i criteri di inclusione hanno consentito l'arruolamento anche degli ictus lacunari, che verosimilmente non beneficiano della chiusura del PFO. La mancata selezione sulla base al meccanismo patogenetico dell'ictus, potrebbe essere una delle ragioni della negatività dei risultati dello studio. Un ulteriore fattore che potrebbe aver giocato in tal senso è l'utilizzo del device STARFlex, che si è dimostrato efficace nel mantenere la chiusura del PFO a 6 mesi dalla procedura nell'86,1% dei casi, mentre altri device (es. l'Amplatzer) presentano percentuali maggiori di chiusura a 6 mesi (fino al 95,9%).

Di rilievo, oltre alla selezione degli ictus basata sul meccanismo etiopatogenetico, sembra essere la selezione di pazienti con PFO sulla base delle caratteristiche anatomiche del PFO stesso. Nel trial CLOSE, criteri di inclusione più selettivi hanno consentito di arruolare solo PFO con shunt di grandi dimensioni oppure PFO con associato aneurisma del setto interatriale. E' verosimile che la positività dei risultati sia in parte legata a questa selezione, avendo incluso i soggetti che beneficiano maggiormente della chiusura del PFO.

Risultati a favore del trattamento con device sono stati prodotti anche dal trial REDUCE, nonostante i criteri di selezione fossero meno restrittivi del CLOSE, includendo PFO con shunt di entità moderato-severa e non necessariamente associato all'aneurisma del setto interatriale.

Altro elemento che potrebbe aver spostato i risultati a favore della trattamento con device è il tipo di terapia medica somministrata in associazione alla chiusura del PFO e la durata della stessa. Nel CLOSE, all'intervento è stata associata terapia antiaggregante a lungo termine, cioè condotta per l'intera durata del follow-up, con i primi tre mesi caratterizzati dalla doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel) e quindi dalla singola antiaggregazione. L'aver assunto la doppia antiaggregazione con ASA/clopidogrel nel periodo precoce, che è quello a maggior rischio di recidiva, potrebbe aver fornito una protezione maggiore al gruppo sottoposto a trattamento con device rispetto all'altro che ha assunto la singola antiaggregazione oppure ASA/dipiridamolo. Inoltre, negli studi più recenti (CLOSE e REDUCE) nel gruppo trattato con device la terapia antiaggregante è stata somministrata per tutta la durata del follow-up, mentre in alcuni degli studi precedenti la terapia medica è stata interrotta prima del termine del periodo di osservazione (vedi RESPECT e PC), garantendo verosimilmente una minor protezione nei confronti delle recidive ischemiche soprattutto quelle non dovute al meccanismo dell'embolia paradossa.

In merito alla sicurezza della chiusura percutanea del PFO con device, dai primi tre trial pubblicati si stima che la frequenza degli eventi avversi è variabile dall'1,5% al 6,7%. Tale variabilità dipende verosimilmente da numerosi fattori quali le differenti caratteristiche dei pazienti, la definizione di "evento avverso", l'esperienza degli interventisti, il tipo di device utilizzato. Ad esempio, il device STERFlex è risultato gravato, rispetto all'Amplatzer PFO Occluder, oltre che da una minore percentuale di chiusura del PFO a distanza, anche da maggiori complicanze, soprattutto in termini di insorgenza di fibrillazione atriale nel periodo periprocedurale. Nella metanalisi Cochrane, stratificando il rischio di fibrillazione atriale per tipo di dispositivo utilizzato, risulta che il device STARFlex è associato ad un rischio nettamente maggiore di FA (RR 7.92, IC 95%: 2,40-26,21) rispetto al device Amplatzer (RR 2,27, IC 95%: 1,05-4,94).

Vi sono tuttavia in letteratura pochi dati sugli eventi avversi che potrebbero verificarsi in un setting diverso da quello degli studi clinici, cioè nel mondo reale. A novembre 2017 è stato pubblicato su *Stroke* uno studio che ha valutato retrospettivamente in una coorte eterogenea - clinicamente e geograficamente - di pazienti, affetti da ictus o TIA, gli eventi avversi che si sono verificati durante l'ospedalizzazione per la chiusura percutanea del PFO. La frequenza è risultata pari a circa il 7% e gli eventi avversi sono risultati più comuni nei pazienti più anziani e in quelli affetti da ictus piuttosto che da TIA. Considerando in aggiunta altri eventi come avversi, secondo la definizione riportata nei trial CLOSURE I, RESPECT e PC, la frequenza di questi aumentava all'8,9%. Poiché lo studio ha incluso pazienti di età superiore a 60 anni e con diverse comorbidità, caratteristiche non presenti nei pazienti dei trial, i risultati vanno tenuti in debita considerazione quando si ipotizza per un paziente "del mondo reale" la chiusura del PFO.

Tra i limiti dei trial finora condotti, va segnalato che nell'ambito degli accertamenti finalizzati a selezionare i pazienti prima dell'arruolamento non è stato effettuato un monitoraggio prolungato dell'attività elettrica cardiaca al fine di escludere la fibrillazione atriale occulta. Tuttavia, la fibrillazione atriale occulta è una causa non comune di ictus ischemico altrimenti criptogenetico nei soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni e la frequenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza riscontrata durante un prolungato periodo di monitoraggio cardiaco è tendenzialmente bassa.

Un altro limite nella conduzione dei trial è che, in caso di recidiva di ictus ischemico, il work-up diagnostico per la ricerca delle cause non è sempre stato così esaustivo come nel caso del primo evento, tralasciando potenzialmente l'individuazione della eventuale causa - diversa dal PFO - che ha portato alla recidiva ischemica.

Pur tenendo conto dei limiti degli studi clinici finora condotti e dal fatto che la chiusura percutanea del PFO sembra gravata da un rischio aumentato di fibrillazione atriale periprocedurale (che, essendo nella maggior parte dei casi transitoria, apre la problematica dell'inizio o meno di una terapia anticoagulante), l'apparente pur esigua riduzione del rischio assoluto di recidiva ischemica ottenuta con la chiusura del PFO determina un beneficio clinico rilevante e non trascurabile, in quanto si tratta di soggetti più giovani rispetto alla popolazione generale dei pazienti con ictus.

Considerato il profilo di efficacia e di sicurezza, nel 2016 la FDA ha approvato l'uso del device Amplatzer PFO Occluder per la chiusura percutanea del PFO, al fine di ridurre il rischio di recidiva di ictus in pazienti che con ictus/TIA criptogenetico ritenuto causato, a parere degli esperti cardiologi e neurologi, da un meccanismo di embolia paradossa.

Dalle osservazioni sopra riportate si rafforza la convinzione che prima di indirizzare un paziente con ictus criptogenetico e riscontro di PFO al trattamento di chiusura percutanea del PFO con device, è opportuno procedere ad una valutazione multidisciplinare che coinvolga sia il neurologo che il cardiologo e che preveda le seguenti tappe: ricerca di eventuali diagnosi alternative a quella di ictus ischemico; definizione dell'ictus come criptogenetico, possibile solo dopo aver escluso fonti alternative di embolismo (diverse dall'embolia paradossa) ed altre potenziali cause di ischemia con un accurato work-up diagnostico; valutazione delle caratteristiche anatomiche del PFO, al fine di selezionare i PFO a maggior rischio di embolia paradossa; valutazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti, in particolare dell'età (nei trial i soggetti arruolati non avevano più di 60 anni). Tenendo conto dei punti di forza e delle limitazioni degli studi clinici esistenti, oltre all'accurata selezione dei pazienti candidabili alla procedura, non va dimenticata l'importanza di coinvolgere attivamente i pazienti stessi nella decisione, sia informandoli sui potenziali rischi e benefici del trattamento, sia rispettando le preferenze e le aspettative individuali.

P.S. In nessuno studio si fa riferimento alla procedura diagnostica di shunt dx-sn con TCD, che invece è di uso abbastanza comune in Italia, sia come screening diagnostico, che come valutazione di follow up.

Alla luce delle nuove evidenze, è ipotizzabile una modifica della raccomandazione 11.2.a delle linee guida ISO-SPREAD, integrandola con la “raccomandazione rapida” e la sintesi seguenti:

Raccomandazione rapida 1.11

E' raccomandato il trattamento di chiusura percutanea con device del PFO, limitatamente a pazienti con ictus ischemico/TIA criptogenetico altamente selezionati (ictus realmente criptogenetico definito tale dopo accurato screening diagnostico, meglio se in assenza di fattori di rischio vascolare non controllati, età uguale o inferiore a 60 anni, particolari caratteristiche anatomiche del PFO quali grandi dimensioni o associazione con aneurisma del setto interatriale), tenendo anche conto delle preferenze del paziente.

Sintesi 1.11

Come effetto collaterale, l'evento fibrillazione/flutter atriale dopo chiusura del FOP, si è verificato nello 0.4% dei pazienti nel trial RESPECT, nel 4.6% di quelli del trial CLOSE e nel 6.6% di quelli del trial GORE-REDUCE.

Principali riferimenti bibliografici:

- Furlan AJ et al CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366(11):991–9.
- Meier B et al PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368(12):1083–91.
- Carroll JD et al RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(12):1092–100.
- Li J et al. Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack (Review). *The Cochrane Library* 2015, Issue 9.
- Kent DM et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):907-17.
- Mas JL et al CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1011-21.
- Sondergaard L et al REDUCE Investigator. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1033-42.
- Saver JL et al RESPECT Investigator. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1022-32.
- Merkler AE et al. Safety outcomes after percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale. *Stroke* 2017; 48:3073-77.

Alcuni limiti metodologici degli studi clinici sulla chiusura del PFO:

Limiti metodologici	Studi clinici
Nessuna valutazione di preesistenti infarti silenti	tutti
Ricerca di FA parossistica limitata ad Holter di 24 ore	tutti
Inclusione di casi di origine non embolica	CLOSURE I
Arruolamento lento e probabilmente non consecutivo	tutti
Tempi lunghi tra eventi e arruolamento (> 15 giorni)	tutti
Drop out elevati e/o non equilibrati (differenze tra i due gruppi)	CLOSURE I, RESPECT, PC, REDUCE
Durata del follow up <3 anni	CLOSURE I
Uso di device meno efficace e con maggiore incidenza di FA	CLOSURE I
doppia antiaggregazione e/o terapia condotta più a lungo	CLOSE, REDUCE
Selezione per le caratteristiche anatomiche del PFO	CLOSE, REDUCE
Valutazione entità shunt dx-sin con TCD	nessuno