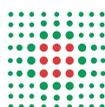




 Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Il percorso diagnostico-terapeutico del Forame Ovale Pervio Documento di indirizzo

a cura della Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale

aprile 2014

Aggiornamento documento maggio 2009

Gruppo di lavoro regionale "Forame Ovale Pervio" documento maggio 2009

Virginia Agnoletto	Azienda USL di Modena
Elena Berti	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Federica Casoni	Azienda USL di Modena
Roberto D'Alessandro	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Gianni De Berti	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Rossana De Palma	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Andrea Donti	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Donata Guidetti	Azienda USL di Piacenza
Vincenzo Guiducci	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Graziana Labanti	Azienda USL di Bologna
Giovanni Malferrari	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Antonio Manari	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Gualtiero Palareti	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Fernando Maria Picchio	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Daniela Prandstaller	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Gaetano Procaccianti	Azienda USL di Bologna
Rita Rinaldi	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Mauro Silingardi	Azienda USL di Reggio-Emilia
Marco Pastore Trossello	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Elisabetta Varani	Azienda USL di Ravenna

Gruppo di lavoro regionale "Forame Ovale Pervio" aggiornamento documento aprile 2014

Virginia Agnoletto	Azienda USL di Modena
Elena Berti	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Marco Bonvicini	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Federica Casoni	Azienda USL di Modena
Rossana De Palma	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Andrea Donti	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Maria Guarino	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Donata Guidetti	Azienda USL di Piacenza
Vincenzo Guiducci	IRCCS Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Giovanni Malferrari	IRCCS Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Antonio Manari	IRCCS Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Gualtiero Palareti	Università degli Studi di Bologna
Gaetano Procaccianti	Azienda USL di Bologna
Rita Rinaldi	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Tommaso Sacquegna	Università degli Studi di Bologna
Elisabetta Varani	Azienda USL di Ravenna
Luigi Vignali	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Indice

Introduzione	5
La diagnosi	6
Indicazioni cliniche raccomandate	6
Esami strumentali raccomandati	8
Il trattamento	10
Indicazioni cliniche raccomandate	11
Requisiti organizzativi raccomandati	13
Il post trattamento	13
Terapia farmacologica raccomandata	13
Esami strumentali raccomandati	14
Flow-chart diagnosticoo-terapeutica	15
Appendice 1	17
Appendice 2	25
Appendice 3	27
Appendice 4	28
Appendice 5	29
Bibliografia	30

Introduzione

Il *foramen ovale* rappresenta l'apertura del setto interatriale presente nel cuore fetale che mette in comunicazione l'atrio destro con l'atrio sinistro consentendo al sangue ossigenato placentare di passare nel circolo sistemico, bypassando il circuito polmonare. Alla nascita l'insufflazione dei polmoni porta generalmente alla chiusura fisiologica del *foramen*, e formazione della fossa ovale. Nel 25% circa della popolazione tuttavia, il *foramen ovale* rimane parzialmente o completamente pervio per tutta la vita. Generalmente il *foramen ovale* pervio (FOP) non causa sintomi, ma aumenta il rischio che piccoli trombi (ad esempio provenienti da una trombosi venosa profonda) vengano immessi direttamente nel circolo sistemico (embolia paradossa) andando a determinare possibili accidenti cerebrovascolari quali attacchi ischemici transitori (TIA) o stroke. L'associazione tra FOP, TIA e/o *stroke* e/o emicrania cronica evidenziata da numerosi studi osservazionali (1,2) hanno indotto a ritenere la chiusura chirurgica del FOP un'alternativa alla terapia medica antiaggregante/anticoagulante. La chiusura percutanea del FOP rappresenta una procedura minimamente invasiva che viene eseguita generalmente da cardiologi interventisti in laboratorio di emodinamica. Attualmente sono disponibili diversi dispositivi che consentono la chiusura del FOP, tutti in possesso della marcatura CE e nessuno dell'approvazione FDA. Nonostante la recente pubblicazione dei risultati di tre studi clinici randomizzati, ancora controverso risulta quale sia il trattamento più efficace e sicuro nella prevenzione secondaria delle recidive ischemiche cerebrovascolari nei pazienti con FOP (3,4) e l'invito delle maggiori società scientifiche e agenzia di technology assessment internazionali di continuare a condurre studi randomizzati controllati e di costo efficacia (5,6).

In Emilia-Romagna vengono effettuati con la tecnica percutanea circa 350 interventi l'anno (anno 2012, 374 procedure; anno 2012, 333 procedure) di cui circa la metà su pazienti non residenti.

Questo documento è il prodotto del lavoro di un gruppo interdisciplinare di professionisti (cardiologi, neurologi, neuroradiologi, angiologi) che hanno collaborato con l'Agenzia Sanitaria e Sociale e Regionale, per definire il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale dei pazienti con forame ovale pervio, alla luce delle evidenze scientifiche più recenti (appendice 1).

Sulla base della revisione della letteratura scientifica e della propria esperienza clinica, il gruppo di lavoro ha identificato per consenso le diverse fasi del percorso assistenziale dei pazienti con forame ovale pervio ed ha formulato una serie di indicazioni relative alle modalità di comportamento in determinati contesti clinici. In particolare, viene raccomandato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato all'individuazione di un eventuale FOP solamente in pazienti di età inferiore a 55 anni che abbiano in anamnesi uno o più episodi di ischemia cerebrale e/o sistemica dopo avere escluso ogni altra possibile causa al di fuori del FOP (TIA/stroke criptogenetico). Il trattamento di chiusura percutanea viene proposto in alternativa alla terapia medica antiaggregante, al primo evento ischemico solamente in presenza di fattori di rischio clinico-anatomici. Nei pazienti con recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico, nuovo work up diagnostico negativo e shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler transcranico, il trattamento percutaneo viene proposto nei pazienti in trattamento antiaggregante e raccomandato nei pazienti in trattamento anticoagulante ben condotto (INR 2-3).

La diagnosi

Il gruppo di lavoro ha identificato alcune categorie di pazienti/persone che possono o meno beneficiare dall'avvio dell'iter finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio: pazienti con evento ischemico cerebrale/sistemico criptogenetico, emicranici, asintomatici nei quali incidentalmente è stato scoperto un FOP oppure persone che praticano attività subacquea.

La letteratura sia primaria che secondaria a riguardo è piuttosto scarsa.

Allo stato attuale è presente una sola linea-guida internazionale che non raccomanda lo screening per anomalie cardiache come il FOP in assenza di condizioni neurologiche o cause cardiache specifiche (7).

Sono rintracciabili solamente due rapporti di *technology assessment* pubblicati negli anni 2005 e 2006, relativi al trattamento di chiusura del FOP in pazienti emicranici e concordi nel ritenere assenti le evidenze di efficacia e sicurezza del trattamento (8-10). Allo stesso modo è presente un solo rapporto di *technology assessment* relativo al trattamento nella prevenzione della malattia da decompressione, nel quale non se ne raccomanda l'uso per l'assenza di evidenze di efficacia (11).

Recentemente il NICE ha pubblicato due linee-guida su questi argomenti che in sintesi dichiarano che:

- l'evidenza sulla sicurezza del trattamento di chiusura percutanea del FOP nella prevenzione dell'emicrania ricorrente è inadeguata in qualità e quantità e vi è evidenza della possibilità infrequente di complicanze serie (embolizzazione e prolasso del device). La procedura pertanto deve essere eseguita solamente in casi altamente selezionati e monitorati o con finalità di ricerca, in strutture con backup cardiocirurgico e previa raccolta dati (12).

- l'evidenza sulla sicurezza ed efficacia del trattamento di chiusura percutanea del FOP nella prevenzione secondaria dell'embolia paradossa ricorrente nei subacquei è inadeguata in qualità e quantità e vi è il rischio di complicanze serie. La procedura pertanto deve essere eseguita solamente in casi altamente selezionati e monitorati o con finalità di ricerca, in strutture con backup cardiocirurgico, previa raccolta dati (13).

Indicazioni cliniche raccomandate

Pazienti con evento ischemico cerebrale/ sistemico criptogenetico

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni, con diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca di un forame ovale pervio con shunt dx/sn
- Nei pazienti di età superiore a 55 anni e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio dovrà essere valutato caso per caso, preferibilmente escludendo pazienti ad alto rischio cardiovascolare
- La diagnosi di evento ischemico cerebrale (TIA/STROKE) criptogenetico, deve essere formulata da un neurologo, preferibilmente con competenze vascolari, se disponibile (vedi appendice 2)

Esistono due classificazioni validate dell'ictus ischemico: la classificazione TOAST (14,15) e le più recenti classificazione ASCO e CSS (16-20). Nel presente documento, si farà riferimento alla classificazione TOAST che è ancora la classificazione più utilizzata nella pratica clinica.

Secondo i criteri TOAST l'ictus deve risultare criptogenetico, cioè non attribuibile ad alcuna causa, con iter diagnostico completo secondo le linee guida vigenti, e non per l'esistenza di una doppia eziologia e devono essere preferibilmente soddisfatti anche i criteri neuro radiologici, compatibili con l'attribuzione dell'evento ischemico ad una genesi cardioembolica (vedi appendice 2).

Per quanto riguarda la definizione di evento ischemico transitorio (TIA) si fa riferimento alla definizione WHO "improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo, attribuibile ad insufficiente apporto di sangue, di durata inferiore alle 24 ore".

Gli eventi ischemici cerebrali che giustificano l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca di un forame ovale pervio sono:

- deficit neurologico focale acuto con durata dei sintomi < 24 ore o > 24 ore e TC o RM cerebrale positiva per lesione ischemica congrua con i sintomi: preferibilmente le lesioni ischemiche dovrebbero avere le caratteristiche radiologiche TOAST per cardioembolia (vedi appendice 2).

- deficit neurologico focale acuto con durata dei sintomi < 24 ore e TC o RM cerebrale negativa (definizione TIA del WHO): in questa situazione più ancora che nelle precedenti è indispensabile che la diagnosi di TIA sia formulata da un neurologo con competenze vascolari, per le difficoltà diagnostiche che comporta.

Raramente uno shunt dx/sn può essere conseguenza di una o più fistole arterovenose polmonari (tale patologia dovrà essere adeguatamente ricercata, in caso di ecodoppler transcranico con contrasto positivo per shunt dx/sn ed ecocardiogramma negativo per FOP – Appendice 3).

E' in corso di validazione un sistema a punteggio (ROPE score) che nei pazienti con evento indice cerebrale criptogenetico e FOP, stratifica la probabilità che l'evento embolia paradossa sia correlato al FOP (21).

Pazienti asintomatici

- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di aneurisma del setto interatriale o piccolo shunt a livello della fossa ovale, non giustifica nè l'avvio dell'iter diagnostico (Doppler transcranico/Ecocardiografia transesofagea) finalizzato a quantizzare l'entità dello shunt dx/sn e l'anatomia del FOP né l'esecuzione di RM/TC cerebrale per ricerca di lesioni asintomatiche
- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di lesioni aspecifiche della sostanza bianca alla RM cerebrale non giustifica l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato a ricercare il forame ovale pervio
- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di forame ovale pervio e/o aneurisma del setto interatriale, sulla base delle attuali conoscenze, non costituisce fattore di rischio per eventi ischemici cerebrali e/o sistemici durante la gravidanza e non deve influenzare di per sé la scelta delle modalità del parto (parto cesareo solo in presenza di indicazione ostetrica)

Pazienti emicranici

- Nei pazienti emicranici con o senza aura, in assenza di sintomatologia neurologica focale di verosimile genesi vascolare, non è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato a ricercare il forame ovale pervio, anche in presenza di piccole lesioni multiple della sostanza bianca alla RM cerebrale.
- Nei pazienti emicranici è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio solo in presenza di evento ischemico cerebrale criptogenetico o ictus emicranico.

Per ictus emicranico si intende un quadro clinico caratterizzato da uno o più sintomi neurologici dell'aura associati ad una lesione ischemica in area congrua, evidenziata da indagini neuroradiologiche. I criteri diagnostici ICHD-II sono l'attacco emicranico in soggetto che soffre di emicrania con aura con caratteristiche tipiche, ad eccezione della durata di uno o più sintomi dell'aura (superiore a 60 minuti) e le indagini neuroradiologiche che mostrano una lesione ischemica in un'area congrua non attribuita ad altra condizione o patologia.

Subacquei

- Lo svolgimento di attività subacquea di per sé non giustifica l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio
- In caso di episodi ripetuti di incidente/infortunio da decompressione 'immeritato', è giustificata la ricerca di shunt dx-sin e del substrato anatomico che lo sottende

Si intende per "immeritato" l'incidente occorso nonostante la procedura di decompressione sia stata entro i limiti attualmente accettati (risalita, tappe) e qualora coesistano meno di tre fattori di rischio tra i seguenti:

- immersioni ripetitive sia entro le 24 ore che per più giorni consecutivi;
- profondità massima superiore a trenta metri; intervallo di superficie tra due immersioni successive inferiore alle due ore;
- sforzo fisico eseguito durante o dopo l'immersione; sensazione di disagio per il freddo durante l'immersione; assunzione di alcool e/o droghe prima e/o dopo l'immersione; disidratazione (ematocrito > 47%).

Esami strumentali raccomandati

Indagini diagnostiche di I livello

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni (o > 55 anni sulla base del giudizio del clinico) e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico è indicata l'esecuzione di Doppler Transcranico per la ricerca e la quantizzazione di shunt dx/sn (vedi appendice 3).

L'Ecocardiografia Transtoracica II armonica con contrasto o l'Ecocardiografia Transesofagea possono essere accettati come indagini per la diagnosi di shunt dx/sn qualora non sia disponibile il Doppler Transcranico.

Per la quantizzazione dello shunt dx/sn si raccomanda di utilizzare il Doppler Transcranico. L'utilizzo dell'Ecocardiogramma Transesofageo è lasciato alla decisione del clinico nell'ambito del processo diagnostico dell'evento ischemico cerebrale (il gruppo di lavoro ritiene di consigliare l'esecuzione di tale indagine come parte integrante del processo diagnostico di un evento ischemico cerebrale a causa altrimenti non identificabile).

- **Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni (o > 55 anni sulla base del giudizio del clinico) e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico l'esecuzione di screening per trombofilia congenita o acquisita non è indicato di routine.**

La valutazione diagnostica di routine del paziente con storia di evento ischemico criptogenetico, dovrebbe comprendere solamente la ricerca di situazioni che possano influenzare il tipo di trattamento: LAC, Anticorpi antifosfolipidi, Omocisteina.

In caso di storia personale o familiare di TVP/EP o TVS recidivanti (con esclusione delle varicoflebiti) è invece indicata l'esecuzione dello screening per trombofilia (vedi appendice 4).

- **Se l'evento ischemico cerebrale si verifica in corso di TVP (o in paziente con storia personale di TVP) l'esecuzione di una scintigrafia polmonare potrebbe essere d'aiuto per l'attribuzione eziologica dell'ischemia.**

In pazienti con diagnosi di evento ischemico cerebrale criptogenetico è stata descritta infatti in letteratura, su una casistica estremamente limitata, una incidenza elevata di embolie polmonari silenti riscontrate mediante scintigrafia polmonare (22). L'eventuale riscontro di embolia polmonare silente, soprattutto se temporalmente correlabile all'evento ischemico, potrebbe essere d'aiuto nello stabilire l'eziopatogenesi dell'evento ischemico (maggior probabilità di embolia paradossa a partire da TVP) e influenzare le modalità di trattamento del paziente (terapia anticoagulante ± chiusura FOP) come suggerito anche da recenti linee guida internazionali (23). Per tale motivo, si ritiene che questo dato sia meritevole di approfondimento e verifica nell'ambito di uno studio clinico dedicato.

- **La ricerca di aritmie sopraventricolari ed in particolare di fibrillazione atriale anche silente deve far parte del percorso diagnostico relativo all'evento ischemico**

Dovrebbe prevedere, come minimo, il monitoraggio ECG in continuo in caso di ricovero in Stroke Unit e la registrazione ECG di 24 ore (Holter) da eseguire almeno una volta dopo l'evento ischemico.

- **Nei subacquei, l'esame di primo livello è rappresentato dal doppler transcranico con contrasto eventualmente associato ad emogasanalisi durante espirazione di ossigeno puro.**

Indagini diagnostiche di II livello

- **Nei pazienti con shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler Transcranico, è indicata l'esecuzione dell'Ecocardiografia Transesofagea**

L'esame consente di escludere altre possibili fonti emboliche, definire la sede dello shunt dx/sn e precisare le caratteristiche anatomiche del forame ovale (vedi appendice 3).

- **Nei subacquei con attività di tipo lavorativo o anche di tipo ricreativo non passibili di misure restrittive (istruttori, subacquei che non intendano sospendere o limitare l'attività) e shunt dx-sin di entità almeno moderata (Doppler Transcranico oltre 10 bolle in condizioni basali/stimolazione o emogasanalisi con pressione parziale dell'ossigeno in arteria inferiore al valore normale per l'età) è indicata l'esecuzione dell'Ecocardiografia Transesofagea**

L'Ecocardiografia Transesofagea potrà confermare la sede ed entità dello shunt dello shunt, in previsione di una possibile chiusura transcateretere del FOP.

Il trattamento

Le principali linee-guida internazionali raccomandano la terapia anti-aggregante a fronte di un primo evento cerebrale/sistemico criptogenetico (24-27). Allo stato attuale, è ancora controverso quale sia il trattamento più efficace e sicuro (terapia medica vs chiusura percutanea) nella prevenzione secondaria delle recidive ischemiche cerebrovascolari in pazienti con FOP (25-27). Alcune linee-guida raccomandano l'intervento di chiusura percutanea nella prevenzione delle recidive ischemiche, in pazienti selezionati (24,28,29) e in centri con supporto cardiocirurgico in caso di complicanza, previa raccolta dati in un database nazionale.

Ad oggi sono stati pubblicati i risultati di tre trial clinici randomizzati e numerosi studi osservazionali. Sulla base dei risultati dei tre RCT, CLOSURE ONE (30), PC Trial (31), RESPECT Trial (32), nell'anno 2013 sono state pubblicate numerose metanalisi (33-42). Alcune metanalisi non hanno mostrato un vantaggio mentre altre hanno mostrato un trend a favore della chiusura transcateretere ma non una chiara superiorità rispetto alla terapia medica, in termini di stroke, TIA, morte combinati o singolarmente del trattamento di chiusura rispetto alla terapia medica tradizionali. In alcune metanalisi sono stati evidenziati un rischio di complicanze superiori.

Le metanalisi di studi osservazionali a singolo braccio e controllati non randomizzati hanno mostrato una minor incidenza di recidive ischemiche in pazienti trattati con chiusura transcateretere FOP rispetto alla sola terapia medica (43-45).

I tre studi randomizzati hanno, come importante limite comune, il basso potere statistico (numero di pazienti relativamente basso, l'esiguo numero di eventi nel follow-up, una durata del follow-up relativamente breve) che indebolisce sostanzialmente ogni tipo di conclusione.

- CLOSURE ONE: non ha mostrato un vantaggio della chiusura transcateretere FOP associata a terapia con aspirina per due anni, rispetto alla sola terapia medica con aspirina, warfarin o aspirina + warfarin mentre ha evidenziato un maggior numero di eventi avversi nel gruppo trattato con chiusura transcateretere. Lo studio in questione ha peraltro numerosi limiti relativi principalmente al tipo di pazienti arruolati (a basso rischio di embolia paradossa), all'esiguo numero di pazienti arruolati per centro (media 2 pazienti/anno per centro), al tipo di dispositivo utilizzato per la chiusura del FOP (Cardioseal Starflex, attualmente non più utilizzato per il

maggior rischio di eventi avversi verificato nei pazienti trattati con questo dispositivo) e alla durata breve del follow-up (2 anni).

- PC Trial: ha mostrato una lieve riduzione del rischio di recidiva, statisticamente non significativa, in pazienti trattati con chiusura trans catetere mediante AMPLATZER PFO OCCLUDER rispetto a pazienti in terapia medica (follow-up di 5 anni). Lo studio è risultato sottodimensionato come numero di pazienti arruolati in quanto la stima iniziale di riduzione degli eventi nel gruppo chiusura transcatetere è risultata troppo ottimistica.

- RESPECT Trial: è attualmente lo studio più accreditato soprattutto per le modalità di arruolamento dei pazienti (esclusi pazienti con TIA), il tipo di dispositivo utilizzato nel braccio chiusura transcatetere (AMPLATZER PFO OCCLUDER) e la durata del follow-up (6 anni con programma di estensione ulteriore). L'analisi intention to treat ha mostrato un trend statisticamente non significativo a favore della chiusura trans catetere (event rate a 5 anni: 2.2% vs 6.4%; NNT 23) ma è risultata non valutabile per una sostanziale differenza nel numero di dropout nei due gruppi. L'analisi per-treatment e as-treated ha mostrato una riduzione statisticamente significativa delle recidive ischemiche nel gruppo chiusura trans catetere. Il vantaggio della chiusura transcatetere sembra essere consistente soprattutto nei due sottogruppi di pazienti con shunt dx/sn importante o aneurisma del setto interatriale, tuttavia la rilevanza effettiva del dato ha ancora valore esplorativo e richiede ulteriori conferme. Il trial, infine, non ha mostrato una diversa incidenza di eventi avversi nei due gruppi, evidenziando quindi la sicurezza del trattamento percutaneo quando eseguito in centri esperti con i dispositivi attualmente disponibili.

Indicazioni cliniche raccomandate

Pazienti con primo evento ischemico cerebrale/ sistemico criptogenetico

- Nei pazienti di qualsiasi età che vanno incontro ad un primo evento ischemico cerebrale/sistemico criptogenetico è indicata, come prima terapia, quella antiaggregante
- Nei pazienti di età inferiore o uguale a 55 anni che presentano uno o più fattori di rischio anatomo/clinici e vanno incontro ad un primo evento ischemico cerebrale/sistemico criptogenetico è proponibile il trattamento di chiusura transcatetere del forame ovale pervio come alternativa alla terapia medica.

I fattori di rischio anatomici e clinici che sulla base dei dati disponibili in letteratura (46-49), potrebbero essere considerati fattori predisponenti al rischio di recidiva ischemica cerebrale/sistemica o situazioni a maggior probabilità di embolia paradossa sono:

- fattori di rischio anatomici: aneurisma del setto interatriale; shunt dx/sn ampio soprattutto basale; diametro del FOP • 4 mm; lunghezza del FOP > 10 mm; valvola di Eustachio ridondante o rete di Chiari; lesione ischemica cerebrale alla TC/RM compatibile con cardioembolia (criteri TOAST);
- fattori di rischio clinici: lesioni multiple alla TC o RM con caratteristiche cardioemboliche; eventi clinici ricorrenti; evento associato a manovra di Valsalva; viaggio prolungato recente o immobilizzazione; evento ischemico al risveglio (specie se associato a sindrome delle apnee ostruttive); storia di TVP o embolia polmonare; TVP/Embolia polmonare e embolia sistemica simultanee.

Pazienti con secondo evento ischemico cerebrale/ sistemico criptogenetico

I pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni che presentano recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico, sono candidati in prima istanza ad effettuare un nuovo work-up diagnostico da un neurologo preferibilmente con competenze vascolari, e solo al termine di tali indagini, (comprehensive di studio delle arterie intracraniche, esclusione di cause cardioemboliche di maggior peso fra cui FA parossistica, studio dell'arco aortico studio neuroimaging con TC o preferibilmente RM cerebrale) l'eventuale proposta di chiusura trans catetere potrà essere valutata.

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni (o > 55 anni a giudizio del clinico), recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico verificatosi in trattamento con terapia antiaggregante, nuovo work up diagnostico negativo e shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler TC, è proponibile il trattamento di chiusura trans catetere del forame ovale pervio come alternativa alla terapia anticoagulante orale cronica che, generalmente, viene consigliata in questi casi pur in assenza di evidenze certe di superiorità della terapia anticoagulante su quella antiaggregante (25-28).
- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni (o > 55 anni a giudizio del clinico), recidiva di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico verificatosi in trattamento con terapia anticoagulante ben condotta (INR 2-3), nuovo work up diagnostico negativo, e shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler TC, è indicato il trattamento di chiusura trans catetere del forame ovale pervio (27).

Pazienti con storia di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare

- Nei pazienti con storia di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare idiopatica, in presenza o meno di trombofilia, qualora il clinico ritenga indicata una terapia anticoagulante cronica, non vi è indicazione a chiusura transcatetere del forame ovale.

Pazienti con positività ai LAC o sindrome da anticorpi antifosfolipidi

- Nei pazienti con positività dei LAC o sindrome da anticorpi antifosfolipidi che abbiano presentato uno o più episodi di ischemia cerebrale/sistemica anche in assenza di storia di trombosi venosa profonda/embolia polmonare, qualora il clinico ritenga indicata una terapia anticoagulante cronica, non vi è indicazione a chiusura transcatetere del forame ovale.

Requisiti organizzativi raccomandati

- Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente deve essere concordato nell'ambito di un team multidisciplinare cuore cervello
- Le prime 15 procedure di impianto per operatore devono essere effettuate in presenza di un Tutor/Proctor con elevata esperienza
- Per assicurare l'esecuzione della procedure in condizioni di sicurezza, è raccomandato il monitoraggio ecografico della procedura e la presenza di un percorso strutturato per la gestione di eventuali emergenze

Sarebbe auspicabile che l'esecuzione della procedura venisse centralizzata in pochi centri, possibilmente dotati di unità operativa di cardiocirurgia e che le singole aziende monitorassero periodicamente l'appropriatezza delle procedure eseguite mediante attività di audit.

Il post-trattamento

Non esistono attualmente linee guida condivise sul tipo di trattamento medico da utilizzare dopo chiusura transcatetere del forame ovale e sulle modalità di follow-up del paziente sottoposto a tale procedura.

Terapia farmacologica raccomandata

Nei pazienti sottoposti a chiusura trans catetere, il gruppo di studio ritiene di proporre il seguente schema di trattamento:

Nei primi tre mesi:

- doppia terapia antiaggregante con Aspirina 100 mg/die e Clopidogrel 75 mg al giorno
- singola terapia antiaggregante con Aspirina 100 mg/die o Clopidogrel 75 mg al giorno in caso di elevato rischio emorragico o intolleranza ad uno dei due antiaggreganti

Dopo i primi tre mesi:

- terapia antiaggregante singola preferibilmente con Aspirina 100-300 mg/die (in caso di intolleranza all'Aspirina: Clopidogrel 75 mg/die) per almeno un anno dopo la procedura

La prosecuzione della terapia antiaggregante oltre l'anno è consigliata in caso di shunt residuo significativo. In caso di occlusione completa ad un anno, l'eventuale prosecuzione della terapia antiaggregante andrà valutata collegialmente, caso per caso.

Esami strumentali raccomandati

Nei pazienti sottoposti a chiusura trans catetere, il gruppo di studio ritiene di proporre il seguente schema di follow-up:

- **Doppler Transcranico per la ricerca e la quantizzazione di eventuale shunt dx/sn residuo a 3/6 mesi e 1 anno dopo la procedura**

In pazienti con shunt residuo significativo a 1 anno dalla procedura, si dovrebbe programmare una ripetizione del Doppler transcranico dopo altri 6-12 mesi.

- **Ecocardiografia Transtoracica alla dimissione, 1 mese e almeno 1 anno dopo la procedura per escludere possibili complicanze legate alla presenza del dispositivo intracardiaco (versamento pericardico, insufficienza aortica o insufficienza mitralica di nuova insorgenza)**

L'utilizzo dell'Ecocardiogramma Transesofageo non è consigliato come indagine di routine nel follow-up ma viene lasciato al giudizio del clinico in casi particolari (ad esempio: sospetta trombosi sul dispositivo intracardiaco; shunt residuo di grado severo a più di un anno dalla procedura).

Il follow-up oltre il primo anno dalla procedura, andrà programmato caso per caso e comunque dovrebbe prevedere almeno un controllo annuale dell'Ecocardiogramma transtoracico nei primi 2-3 anni.

Per tutti i pazienti sottoposti a chiusura transcatetere del forame ovale deve essere attivato un follow-up clinico in ambito neurovascolare.

FLOW CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA

- Età \leq 55 anni
- TIA/ICTUS criptogenetico, infarto emicranico, embolia sistemica criptogenetica

I LIVELLO DIAGNOSTICO

(Ecocardiografia TT/TE con contrasto positivo per shunt dx/sn)
Doppler Transcranico

• 10 BOLLE

> 10 BOLLE

II LIVELLO DIAGNOSTICO

Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE)

Se primo evento ischemico senza fattori di rischio anatomo/clinici

Se primo evento ischemico con uno o piu' fattori di rischio anatomo/clinici

Se recidiva è indicato un work-up completo eziologico da un neurologo preferibilmente con competenze vascolari, comprensivo di studio delle arterie intracraniche ed esclusione di cause cardioemboliche di maggior peso (es. FA parossistica)

Se in corso di terapia antiaggregante

Se in corso di terapia anticoagulante ben condotta (INR 2-3)

TRATTAMENTO

Terapia medica antiaggregante

Chiusura transcateretere FOP proponibile come alternativa a terapia medica

Chiusura transcateretere FOP indicata come alternativa a terapia medica

**APPENDICE 1
FORAME OVALE PERVIO**

Rassegna e sintesi della letteratura secondaria

Linee-guida

Ente	N	Anno	Patologia	Raccomandazioni	Grading di evidenza
SICI-GISE, ISA-AIS, SNO, ANMCO, SICP, SIEC, SISSET ²⁸	ITA	2013	Trattamento dei pazienti con forame ovale pervio e stroke criptogenico	<p>L'Ecocardiografia Transtoracica standard deve essere effettuata in tutti i pazienti con stroke criptogenetico. Un Doppler Transcranico è indicato come studio preliminare per individuare e quantificare lo shunt. L'Ecocardiografia trans esofagea deve essere effettuata routinariamente nell'eventualità di una procedura interveniva.</p> <p>In presenza di primo evento Stroke/TIA criptogenetico e assenza di fattori di rischio anatomici/clinici è raccomandata la terapia medica antiaggregante</p> <p>In presenza di primo evento Stroke/TIA criptogenetico e uno o più fattori di rischio, la chiusura del FOP deve essere offerta come alternativa alla terapia medica life long.</p> <p>In presenza di primo/ricorrente evento Stroke/TIA criptogenetico in paziente già in terapia antiaggregante/anticoagulante la chiusura del FOP è indicata.</p>	
NICE ²⁹	UK	2013	Chiusura percutanea di FOP nella prevenzione degli eventi embolici cerebrali ricorrenti	<p>L'evidenza sulla sicurezza del trattamento di chiusura percutanea del FOP nella prevenzione degli eventi embolici cerebrali ricorrenti mostra serie ma infrequenti complicanze. L'evidenza sulla sua efficacia è adeguata. Pertanto la procedura può essere utilizzata nelle modalità normali del governo clinico, consenso e audit.</p> <p>La procedura deve essere eseguita in unità predisposta per un supporto cardio-chirurgico urgente in caso di complicanze.</p>	

				I clinici devono raccogliere le informazioni relative ai pazienti sottoposti alla procedura nel “UK Central Cardiac Audit Database”	
SPREAD ²⁴	ITA	2012	Prevenzione e trattamento ictus cerebrale	<p>Nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenetico associato a FOP ed esenti da TVP e diatesi trombofilica, è indicato il trattamento con ASA 325 mg/die.</p> <p>Nei pazienti con ictus o TIA criptogenetico associato a FOP, che hanno altre indicazioni alla TAO, quali una diatesi trombofilica o evidenza di TVP, è indicato il trattamento con warfarin.</p> <p>Nei pazienti con ictus o TIA criptogenetico associato a FOP, con TVP o diatesi trombofilica e controindicazioni alla TAO è indicata la chiusura del FOP.</p> <p>Nei pazienti con recidiva di ictus o TIA associato a FOP, in presenza di trattamento con ASA o con TAO, dopo una rivalutazione multidisciplinare del caso e in accordo con il paziente è indicata la chiusura del FOP.</p>	<p>Raccomandazione 12.13 a Grado A</p> <p>Raccomandazione 12.13 b Grado A</p> <p>Raccomandazione 12.13 c Grado D</p> <p>Raccomandazione 12.13 d Grado D</p>
AHA/ASA ²⁵	USA	2011	Prevenzione secondaria ictus cerebrale	<p>Nei pazienti con ictus/TIA ischemico e POF, la terapia antiaggregante è ragionevole.</p> <p>Non ci sono dati sufficienti a definire il trattamento anticoagulante è equivalente o superiore all’aspirina nella prevenzione secondaria dello stroke in pazienti con FOP</p> <p>Non ci sono dati sufficienti per raccomandare la chiusura del FOP in pazienti con stroke e FOP</p>	<p>Classe IIa, Livello B</p> <p>Classe IIb, Livello B</p> <p>Classe IIb, Livello C</p>
National Stroke Foundation/ New Zealand Clinical Guidelines	AU/ NZ	2010	Prevenzione secondaria ictus cerebrale	<p>Tutti i pazienti con stroke ischemico o TIA e FOP dovrebbero ricevere la terapia anti-aggregante come prima scelta</p> <p>La terapia anti-coagulante può essere presa in considerazione tenendo conto degli altri fattori di rischio e dell’aumentato rischio</p>	<p>Grado C</p> <p>Grado C</p>

26,27				L'evidenza è insufficiente per raccomandare la chiusura del FOP	Consenso di esperti
NICE ¹²	UK	2010	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania ricorrente	<p>L'evidenza sulla sicurezza del trattamento di chiusura percutanea del FOP nella prevenzione dell'emicrania ricorrente è inadeguata in qualità e quantità e vi è evidenza della possibilità infrequente di complicanze serie (embolizzazione e prolasso del device). Pertanto la procedura deve essere eseguita nelle modalità speciali di governo clinico, consenso e audit o ricerca. I responsabili del governo clinico dei singoli ospedali devono essere informati dell'esecuzione della procedura ed allo stesso modo i pazienti relativamente all'incertezza sull'efficacia della procedura e delle possibili serie complicanze.</p> <p>La selezione dei pazienti deve essere effettuata da neurologi congiuntamente con un cardiologo interventista. L'uso della procedura deve essere limitato a pazienti severamente affetti da emicrania ricorrente e refrattaria.</p> <p>La procedura deve essere eseguita in unità predisposte per un supporto cardio-chirurgico in emergenza in caso di complicanze.</p> <p>I dati relativi ai pazienti sottoposti alla procedura devono essere inviati al "UK Central Cardiac Audit Database"</p> <p>NICE promuove ulteriore ricerca</p>	
NICE ¹³	UK	2010	Chiusura percutanea di FOP nella prevenzione secondaria dell'embolia paradossa ricorrente nei subacquei	<p>L'evidenza sulla sicurezza del trattamento di chiusura percutanea del FOP nella prevenzione secondaria dell'embolia paradossa ricorrente nei subacquei è inadeguata in qualità e quantità e vi è evidenza della possibilità di complicanze serie. Pertanto la procedura deve essere eseguita nelle modalità speciali di governo clinico, consenso e audit o ricerca. I responsabili del governo clinico dei singoli ospedali devono essere informati così come i pazienti relativamente all'incertezza sull'efficacia della procedura e le opzioni alternative.</p>	

				<p>La selezione dei pazienti deve essere effettuata da clinici con esperienza specifica nella malattia da decompressione, congiuntamente ad un cardiologo interventista</p> <p>La procedura deve essere eseguita in unità predisposte per un supporto cardio-chirurgico in emergenza in caso di complicanze.</p> <p>I dati relativi ai pazienti sottoposti alla procedura devono essere inviati al “UK Central Cardiac Audit Database”</p> <p>NICE promuove ulteriore ricerca</p>	
AHA/ASA ⁷	USA	2010	Prevenzione primaria ictus cerebrale	Non è raccomandato lo screening per anomalie cardiache come il FOP in assenza di condizioni neurologiche o cause cardiache specifiche	Classe III, Livello A

Meta-analisi

Autore ed anno di pub.	Disegni di studio	N° PZ	Risultati
Pineda AM 2013 ³³	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	<p>ITT: Endpoint combinato (TIA+CVA) FOP non superiore a TM (OR=0,7 ; IC 95% 0,47-1,05, p=0,08)</p> <p>ATT: Endpoint combinato (TIA+CVA) FOP superiore a TM (OR=0,62 ; IC 95% 0,41-0,94, p=0,02)</p> <p>L'incidenza di TIA, CVA, sanguinamento, FA, non era significativamente differente tra i due gruppi. FA (OR 3.29, IC 95% 0,86-12,60 P=0,08)</p>
Riaz IB 2013 ³⁴	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	<p>ITT: Endpoint combinato (TIA+CVA+morte) FOP non superiore a TM (HR=0,66 ; IC 95% 0,43-1,01, p=0,06); solo Amplatzter (HR=0,54 ; IC 95% 0,29-1,01, p=0,06)</p> <p>PPA: Endpoint combinato (TIA+CVA+morte) FOP superiore a TM (HR=0,64 ; IC 95% 0,41-</p>

			0,98, p=0,04); solo Amplatzter (HR=0,64 ; IC 95% 0,44-0,97, p=0,06) Sanguinamenti maggiori: FOP non superiore a TM (OR=0,66 ; IC 95% 0,43-1,01, p=0,97) FA: FOP superiore a TM (OR=3,43 ; IC 95% 1,17-10,00, p=0,02)
Chen 2013 ³⁵	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	Endpoint combinato (TIA+CVA) FOP non superiore a TM (RR=0,7 ; IC 95% 0,47-1,04, p=0,08) Morte FOP non superiore a TM (RR=0,92 ; IC 95% 0,34-2,45 p=0,86) Eventi avversi: FOP non superiore a TM (RR=1,08 ; IC 95% 0,93-1,26, p=0,32)
Capodanno 2013 ³⁶	3 RCT 11 SO	2303 2231	RCT: stroke (HR) 0.62 (95% CI: 0.34-1.11; p=0.10) (non significativa eterogeneità o bias sistematico). TIA: (HR 0.77, 95% CI: 0.46-1.32; p=0.34) SO: stroke (HR 0.23, 95% CI: 0.11-0.49; p<0.01), nessun effetto significativo su TIA.
Khan 2013 ³⁷	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	RICORRENZA DI EVENTI NEUROLOGICI: ITT: HR 0.67 (95% confidence interval [CI]: 0.44 to 1.00, I(2) = 0% PPA: HR 0.62 (95% CI: 0.40 to 0.95). I(2) = 0% ATT: HR 0.61 (95% CI: 0.40 to 0.95, I(2) = 38% I risultati sono molto piu' robusti con I soli trial RESPECT e PC Trial
Hakeem A 2013 ³⁸	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	Stroke + Morte ITT: RR 0.7 (95% CI 0.48-1.06, p=0.09) Eventi neurologici ricorrenti: ITT: RR 0.66 (95% CI 0.35-1.24 p=0.19)
Ntaios G 2013 ³⁹	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	Stroke: OR: 0.64, 95%CI: 0.37-1.10 TIA: OR: 0.87, 95%CI: 0.50-1.51 Morte: OR: 0.71, 95%CI: 0.28-1.82
Nagaraja V 2013 ⁴⁰	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	Stroke: OR: 0.654, 95% CI: 0.358-1.193 TIA: OR: 0.768, 95% CI: 0.413-1.429 Complicanze vascolari maggiori: OR: 10.905, 95% CI: 1.997-59.562 FA: OR 3.297, 95% CI: 0.874-12.432
Kwong JS 2013 ⁴¹	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	Stroke:OR) 0.65, 95% confidence interval (CI) 0.36-1.20, P = 0.17 TIA: 0.77, 95% CI 0.45-1.32, P = 0.35 Morte: OR 0.65, 95% CI 0.23-1.85, P=0.42 Sanguinamento: OR 1.43, 95% CI 0.47-4.42, P = 0.53 FA: OR 3.77, 95% CI 1.44-9.87, P = 0.007
Rengifo Moreno 2013 ⁴²	3 RCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM)	Stroke + TIA HR = 0.59, 95%CI (0.36-0.97), P = 0.04 Morte, complicanze vascolari HR = 0.67, 95%CI (0.44-1.00), P = 0.05

Kitsios GD 2012 ⁴³	7 CCT 49 CS (28 FOP e 18 TM)	7013 FOP 1903 TM	TIA+STROKE: IRR 0.17 (95% CI 0,10-0,28) STROKE: IRR 0,14 (95% CI 0.08-0,24) TIA: IRR 0,15 (95% CI 0,12-0,47)
Wolfrum 2013 ⁴⁴	3 RCT 11 CCT	2303 (1150 FOP vs 1153 TM) 2022	RCT: stroke RR 0.66, 95% CI 0.37 to 1.19, p=0.171 CCT: stroke RR 0.37, 95% CI 0.20 to 0.67, p<0.001
Agarwal S2012 ⁴⁵	10 CCT	1886	Eventi neurologici ricorrenti RR 0,25 95% CI 0,11-0,82 Riduzione del numero di eventi con FOP rispetto a TM

Rapporti di Technology Assessment

Ente	N	Mese e anno di pubblicazione	Oggetto	Conclusioni del rapporto	Note
HAS ⁸	FR	Lug 2005	Prevenzione secondaria degli episodi ischemici cerebrovascolari	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia- In fase di ricerca clinica	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili, retrospettivi
			Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia- In fase di ricerca clinica	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili, retrospettivi Emicrania diminuita ad un anno con o senza aura 50-80 %

HAS ⁸	FR	Lug 2005	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento platipnea-ortodeossia	Parere favorevole. Ci sono prove di efficacia	Elevazione della saturazione di ossigeno. Miglioramento dei sintomi e della qualità della vita.
			Chiusura percutanea di FOP nel trattamento della malattia da decompressione dei subacquei	Non ci sono ancora sufficienti prove di efficacia- In fase di ricerca clinica	Serie di casi Mancanze di dati comparativi Studi poco confrontabili, retrospettivi
ANZHSN ⁹	AU	Giu 2006	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania	La relazione causa effetto tra emicrania e chiusura di FOP è ancora da dimostrare, pertanto si raccomanda di non introdurre la tecnologia	Serie di casi RCT in corso
NHSC ¹⁰	UK	Gen 2006	Chiusura percutanea di FOP nel trattamento dell'emicrania	Fintanto che studi comparativi (uno solo ad oggi) non lo dimostreranno, la relazione causa effetto tra emicrania e chiusura di FOP non può essere assunta.	Serie di casi RCT in corso
HTA-Centrum ⁴	SWE	2010	Chiusura percutanea di FOP nella prevenzione secondaria degli episodi ischemici cerebrovascolari	Gli stroke criptogenici sono relativamente comuni e possono portare a morte e considerevole comorbidità. Studi recenti con o senza gruppo di controllo mostrano che la chiusura percutanea di FOP può essere condotta con relativo basso rischio, nel breve termine, e suggerisce che la metodica riduce la frequenza di nuovi stroke/TIA. Le prove scientifiche sono comunque insufficienti, anche relativamente alla valutazione di ridotta mortalità.	Metanalisi Serie di casi Studi controllati
AGENAS ⁵	ITA	Lug 2013	Prevenzione secondaria di	Data la scarsità di evidenze di alta qualità attestanti il beneficio dell'uso di dispositivi di chiusura del FOP	1 RCT 5 studi clinici controllati

			<p>episodi ischemici cerebrovascolari ed emicrania in adulti</p>	<p>nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari, raccomandiamo che vengano effettuati in Europa trial clinici randomizzati controllati con particolare attenzione al rischio/beneficio di beneficio. Gli studi dovranno avere un campione sufficientemente ‘potente’ e propriamente randomizzato prima dell’utilizzo di alcun dispositivo invasivo come questo. Un disegno dello studio attento con particolare attenzione alla selezione dei partecipanti, alla quantificazione degli out al f-up sono eticamente necessari prima che alcun paziente europeo venga sottoposto alla procedura. Il disegno dello studio dovrà anche includere elementi per consentire analisi di costo-efficacia</p>	<p>La chiusura del FOP ha ridotto l’incidenza di stroke in un solo studio, di TIA in due studi. Combinando i 5 CCT la chiusura del FOP è risultata migliore del trattamento medico nel ridurre stroke, TIA ed entrambi, ma era presente una significativa eterogeneità degli studi. Combinando tre studi, la chiusura del FOP risultava migliore del trattamento medico nel ridurre la mortalità.</p>
--	--	--	--	---	---

Appendice 2

Il paziente che giunge ad osservazione medica per deficit neurologico acuto suggestivo per stroke/TIA a giudizio del neurologo, deve eseguire un esame di neuroimaging:

- a) l'esame di prima scelta deve essere la TC encefalo senza mezzo di contrasto (mdc)
- b) nei centri che possano accedere alla diagnostica RM in acuto sarebbe consigliabile ricorrere a tale metodica, con esecuzione di sequenza di diffusione entro i primi 7 giorni, al fine di individuare eventuali lesioni acute congrue con i sintomi.

Reperti TC in fase acuta/subacuta suggestivi per danno ischemico:

- la sede e la distribuzione delle lesioni, per essere compatibile con l'ipotesi di embolia paradossa da FOP, deve rispondere ai criteri TOAST per cardioembolia:
 - i. lesione singola a distribuzione cortico-sottocorticale
 - ii. lesioni a distribuzione multifocale in più territori vascolari (es. circolo anteriore e circolo posteriore dei due lati)
 - iii. lesione singola corticale
 - iv. lesione singola sottocorticale (>15mm)
 - v. lesioni diffuse in un territorio vascolare (es. circolo anteriore di un lato o circolo posteriore)

Reperti RM in fase acuta/subacuta suggestivi per danno ischemico:

- in fase acuta/subacuta precoce (entro 7 giorni) il rilievo di una lesione a diffusione ristretta alla sequenza diffusione è da attribuirsi a danno ischemico se congrua con il quadro clinico/neurologico
- talvolta l'unico segno di danno ischemico può essere un deficit perfusivo localizzato
- lesioni sufficientemente estese possono essere individuate anche sulle altre sequenze come ipointensità T1, iperintensità T2 e FLAIR, soffiatura ematica iperintensa in T1, impregnazione contrastografica giriforme; la distribuzione delle lesioni deve essere compatibile con l'ipotesi di stroke cardioembolico secondo i criteri TOAST per essere collegabile al FOP.

Reperti RM in fase cronica suggestivi per danno ischemico:

- una lesione ischemica in esito (ipointensa in T1, iperintensa in T2 e FLAIR, associata ad aree malaciche e fenomeni di retrazione delle strutture viciniori) dovrà avere distribuzione compatibile con l'ipotesi di stroke cardioembolico secondo i criteri TOAST per essere collegabile al FOP; sarà inoltre da ricercare il dato anamnestico di evento neurologico acuto congruo con la sede del danno.

Esame RM condotto in assenza di evento neurologico acuto:

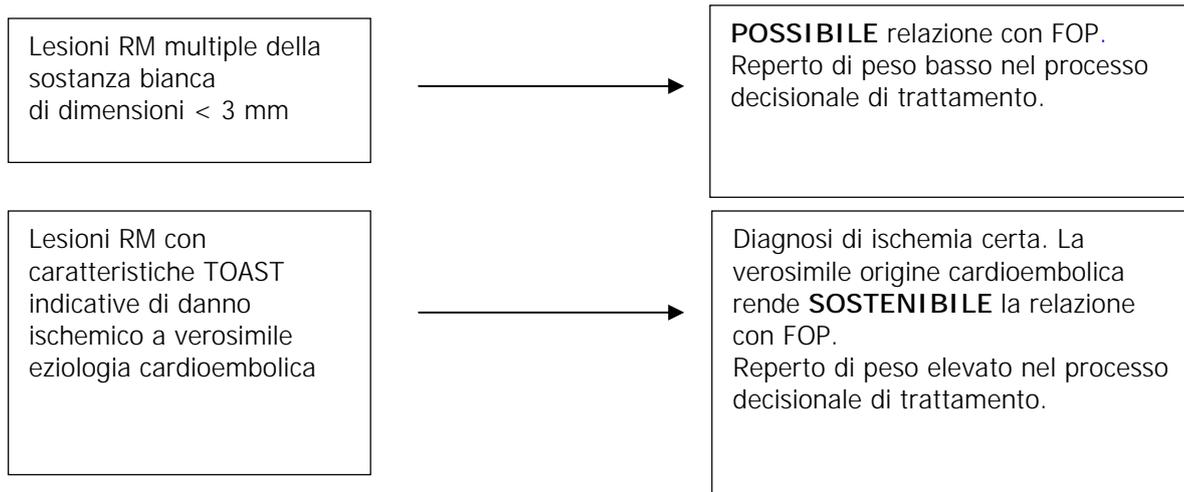
Esami RM encefalo vengono spesso condotti per accertamento in pazienti con sospetti segni/sintomi neurologici (cefalea o vertigine) e possono portare al riscontro di piccole lesioni "aspecifiche": per queste viene solitamente sospettata una origine ischemica facendo sorgere il dubbio di una possibile relazione con il FOP.

In realtà, non sono disponibili dati di letteratura che possano dare indicazioni sicure per l'interpretazioni di questi casi, nei quali usualmente il reperto RM è del tutto silente e scollegato

da eventi neurologici acuti attuali/anamnestici.

In presenza di lesioni multiple di piccole dimensioni (< 3 mm) iperintense in T2 e FLAIR situate nella sostanza bianca, non è possibile escludere altre eziologie (infiammatoria o idiopatica) rispetto a quella ischemica nè tanto meno è possibile individuare con certezza la origine di eventuali lesioni ischemiche (embolica, vasculitica o trombotica). Pertanto, l'associazione con il FOP, risulta solo "possibile" ma difficilmente dimostrabile. In questi casi è indispensabile un approfondimento diagnostico in ambiente neurologico esperto.

Nel percorso decisionale verso l'eventuale chiusura del forame ovale, il dato avrà comunque un peso basso e si consiglia di fondare la decisione su altri elementi.



Appendice 3

All'Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE) vanno escluse possibili fonti emboliche alternative al FOP con particolare attenzione a:

- Trombosi atriale sinistra e/o in auricola sinistra
- Trombosi ventricolare sinistra
- Mixoma atriale
- Fibroelastoma papillare (valvola aortica o mitrale)
- Vegetazioni endocardiche
- Placche complicate in aorta ascendente o arco aortico

All'Ecocardiografia Trans Esofagea (ETE) vanno descritte le seguenti caratteristiche del forame ovale:

- Sede shunt dx/sn: FOP, DIA o fistole AV polmonari (verificare eventuale ritorno del contrasto dalle vene polmonari bilateralmente).
- Aneurisma del SIA: viene considerato aneurisma un bulging del setto • 11 mm o in atrio destro o in atrio sinistro.
- Ampiezza FOP: misurazione della separazione fra septum primum e septum secundum. Si considera ampio un FOP con separazione dei due setti • 4 mm.
- Entità dello shunt dx/sn: valutazione semiquantitativa utilizzando lo stesso tipo di contrasto utilizzato per il Doppler transcranico con valutazione basale e dopo Valsalva (shunt ampio se passaggio in atrio sinistro di un cluster di microbolle con opacizzazione della maggior parte dell'atrio sinistro e dell'aorta).
- Presenza di Valvola della vena cava inferiore ridondante (lunghezza > 10 mm)
- Presenza in atrio destro di Rete di Chiari

Il **Doppler transcranico** va eseguito iniettando un bolo di soluzione salina (9 cc) miscelata con 1 cc di aria in modo da ottenere una sospensione di microbolle (Consensus Conference europea dell'ESNCH, Venezia 1999), in condizioni basali e dopo manovra di Valsalva. L'aggiunta di 0,5-1cc di sangue alla miscela, migliora la qualità dell'ecocontrasto.

L'esame non è effettuabile nei pazienti la cui collaborazione o capacità di comprensione non è tale da poter eseguire correttamente una manovra di Valsalva. In tali casi può essere effettuata solo una manovra basale.

Si segnala inoltre che devono essere soddisfatte le seguenti condizioni:

- Distanza temporale di almeno 72 ore da un eventuale episodio attribuibile a deficit cerebrale focale
- Distanza temporale di almeno 72 ore da un eventuale episodio attribuibile a embolia arteriosa retinica

L'entità dello shunt dx/sn viene stabilita come segue:

- 0-10 HITS = negativo
- >10 HITS = positivo
- effetto doccia/tendina = severo

Appendice 4

Per lo screening della trombofilia congenita o acquisita vanno eseguite in tutti i pazienti le seguenti indagini:

- LAC.
- Anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina e anti- β_2 glicoproteina1)
Il dosaggio dei LAC e degli anticorpi antifosfolipidi, se positivo, va confermato con un secondo prelievo a distanza di 90 giorni.
- Omocisteina
- Markers tumorali a giudizio del clinico:
uomini: CEA, Alfa 1 fetoproteina, CA 19-9, PSA, CYFRA, Beta- HCG, NSE
donne: CEA , Alfa 1 fetoproteina, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA, NSE

In caso di storia personale o familiare di TVP/EP o TVS recidivanti (con esclusione delle varicoflebiti) aggiungere alle indagini precedenti la seguente lista di test da eseguire a distanza di almeno un mese dall'evento acuto:

- Dosaggio dell'Antitrombina
- Dosaggio della Proteina C (non testare se terapia anticoagulante con cumarinici in corso)
- Dosaggio della Proteina S (non testare se terapia anticoagulante con cumarinici in corso)
- Ricerca mutazione G20210A della protrombina (Fattore II)
- Ricerca mutazione Fattore V Leiden

Appendice 5

Nell'ambito del sistema di monitoraggio delle attività svolte nei laboratori di Emodinamica della regione (Registro Regionale delle Angioplastiche Coronariche, REAL) verranno raccolte obbligatoriamente alcune informazioni (vedi tabella) che consentiranno di monitorare l'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti trattati con chiusura transcateretere del forame ovale.

Elenco delle informazioni

Nome della variabile	Modalità di codifica
Indicazione	§ TIA/STROKE criptogenetico primo evento § TIA/STROKE ricorrenti § Embolia sistemica § Malattia da decompressione dei subacquei § Sindrome platipnea-ortodeossia § Intervento in fossa cranica posteriore programmato § Trapianto programmato § Altro
Rope Score	§ Valore assoluto (0-10)
Entità dello shunt	§ 0-10 bolle § >10 § Effetto doccia/tendina
Aneurisma del setto interatriale	§ Si § No
Tomografia computerizzata/ Risonanza magnetica	§ Non eseguita § Lesione/i ischemica corticale o cortico-sottocorticale § Lesione/i ischemica sottocorticale § Lesione/i ischemica corticale o cortico-sottocorticale e Lesione/i ischemica sottocorticale
Eventi avversi	§ Embolizzazione § Embolia gassosa § Tamponamento cardiaco § Aritmie § Ematoma § Altro

Identificativo di iscrizione al repertorio dei dispositivi medici	Codice Banca Dati Ministeriale dei Dispositivi Medici (flusso DiMe)
---	---

Bibliografia

1. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):56-67.
2. Alawi A, Alsheikh-Ali, David E, Thaler, David M, Kent. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke: Incidental or Pathogenic? A Systematic Review and Bayesian Approach. *Stroke*. 2009; 40(7): 2349–2355
3. Henderson RA, Bath PM. Is closure of patent foramen ovale to prevent ischaemic stroke ever justified? *BMJ*. 2013 Oct 28;347:f6193.
4. Salem DN, Thaler DE. Patent foramen ovale science: keeping the horse in front of the cart. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 2;62(1):42-3.
5. Jefferson T, Migliore A, Abraha I, Montedori A. Implantable devices for the closure of patent foramen ovale (FOP) in adults: rapid HTA report. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Rome, July 2013
6. HTA-Centrum Sweden 2010. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20FOP%20inkl%20bilagor%202010-11-17%20till%20publicering%20o%20%20Grafix.pdf>
7. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research,; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke*. 2011;42:517-584
8. HAS Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health 2006 Transcatheter closure of a patent foramen ovale
9. ANZHSN Adelaide Health Technology Assessment on behalf of National Horizon Scanning Unit (HealthPACT and MSAC) 2006 Foramen ovale closure devices for migraine; horizon scanning prioritising summary - volume 13
10. NHSC Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006 Patent foramen ovale closure for migraine: horizon scanning review
11. HAS Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health 2005 Transcatheter closure of a patent foramen ovale.
12. NICE National Institute for Health and Clinical Excellence interventional procedure guidance IPG 370. Percutaneous closure of patent foramen ovale for recurrent migraine.
13. NICE National Institute for Health and Clinical Excellence interventional procedure guidance IPG 371. Percutaneous closure of patent foramen ovale for the secondary prevention of

recurrent paradoxical embolism in divers.

14- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.

15- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688-97.

16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L R, Donnan G A, Hennerici M G. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493–501

17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan L R, Donnan G A, Hennerici M G. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke.. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:502–508.

18. Marnane M, Duggan C A, Sheehan O C, Merwick A, Hannon N, Curtin D, Harris D, Williams E B, Horgan G, Kyne L, McCormack P M E, Duggan J, Moore A, Crispino-O'Connell G; Kelly P J, Stroke Subtype Classification to Mechanism-Specific and Undetermined Categories by TOAST, A-S-C-O, and Causative Classification System. Direct Comparison in the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2010; 41:1579-1586.

19. Zhou M, Wang Y, Wang H, Yang M, Guo J, Yang X, Zheng H, Zhou D, He L. *J Clin Neurosci*. Inter-rater reliability of the A-S-C-O classification system for ischemic stroke. *Chen N*, 2013 Mar;20(3):410-2

20. Ay H1, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-84.

21. Kent DM1, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Lutz JS, Elkind MS, Griffith J, Jaigobin C, Mattle HP, Michel P, Mono ML, Nedeltchev K, Papetti F, Thaler DE. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 13;81(7):619-25.

22. Tanislav C, Puille M, Pabst W, Reichenberger F, Grebe M, Nedelmann M, Kaps M, Allendörfer J. High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):822-4.

23. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S

24. SPREAD 2012 Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. <http://www.siapav.it/pdf/SPREAD%202012.pdf>

25. GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D, Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):227-76

26. Stroke Foundation of New Zealand and New Zealand Guidelines Group. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand; 2010
27. National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. Melbourne; 2010
28. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, Bartorelli A, Cecconi M, Chessa M, Donti A, Gaspardone A, Neri G, Onorato E, Palareti G, Rakar S, Rigatelli G, Santoro G, Toni D, Ussia GP, Violini R; Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper: executive summary. Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Stroke Association (ISA-AIS); Italian Association of Hospital Neurologists, Neuroradiologists, Neurosurgeons (SNO); Congenital Heart Disease Study Group of Italian Society Of Cardiology; Italian Association Of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society Of Pediatric Cardiology (SICP); Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC); Italian Society of Hemostasis and Thrombosis (SISET). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; 82(1):122-9
29. NICE National Institute for Health and Clinical Excellence interventional procedure guidance IPG 472. Percutaneous closure of patent foramen ovale to prevent recurrent cerebral embolic events.
30. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. . *N Engl J Med.* 2012;15;366(11):991-9.
31. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism.; PC Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083-91
32. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke.; RESPECT Investigators. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21;368(12):1092-100.
33. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Nov 15;82(6):968-75
34. Riaz IB, Dhoble A, Mizyed A, Hsu CH, Husnain M, Lee JZ, Lotun K, Lee KS. Transcatheter patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Dec 11;13:116.
35. Chen L, Luo S, Yan L, Zhao W. A systematic review of closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *J Neurol Sci.* 2013 Nov 26
36. Capodanno D, Milazzo G, Vitale L, Di Stefano D, Di Salvo M, Grasso C, Tamburino C. Updating the evidence on patent foramen ovale closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and comprehensive meta-analysis of 2,303 patients from three randomised trials and 2,231 patients from 11 observational studies. *EuroIntervention.* 2013 Jul 24
37. Khan AR, Bin Abdulhak AA, Sheikh MA, Khan S, Erwin PJ, Tleyjeh I, Khuder S, Eltahawy

EA. Device Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2013;6(12):1316-1323.

38. Hakeem A, Marmagkiolis K, Hacıoglu Y, Uretsky BF, Gundogdu B, Leesar M, Bailey SR, Cilingiroglu M. Safety and efficacy of device closure for patent foramen ovale for secondary prevention of neurological events: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013 Nov-Dec;14(6):349-55

39. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. FOP closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 30;169(2)

40. Nagaraja V, Raval J, Eslick GD, Burgess D, Denniss AR. Is transcatheter closure better than medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale? A meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2013 Nov;22(11):903-9

41. Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4132-8

42. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2013 Nov;34(43):3342-52.

43. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. *Stroke.* 2012 Feb;43(2):422-31.

44. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, Dinicolantonio JJ, Lansky AJ, Meier P. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2013 Jun 21.

45. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, Tuzcu EM, Kapadia SR. 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 Jul;5(7):777-89

46. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Ann Neurol.* 2003;54:227-234

47. Stollberger, C.; Finsterer, J. Detection of paroxysmal atrial fibrillation and patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *European Journal of Neurology* 2009; Volume 16 Issue 2, Pages 160 – 161;

48. Schaer, B.; Sticherling, C.; Lyrrer, P.; Osswald, S. Cardiological diagnostic work-up in stroke patients - a comprehensive study of test results and therapeutic implications. *European J Neurology* 2009; Volume 16, Issue 2, Pages: 268–273;

49. Serena, J, Marti-Fabregas J; Santamarina, E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso, M, Masjuan, J, Segura T, Gallego J, Davalos A. Recurrent Stroke and Massive Right-to-Left Shunt: Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study. *Stroke*, Dec 2008; 39: 3131 - 3136