- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

Documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE): Gestione del forame ovale pervio in presenza di tromboembolia cerebrale o sistemica criptogenetica – versione 2020

Giuseppe Tarantini[1], Gianpiero D'Amico[1], Claudio Baracchini[2], Andrea Berni[3], Sergio Berti[4], Giovanni Battista Calabri[5], Massimo Chessa[6], Giovanni Esposito[7], Achille Gaspardone[8], Alberto Menozzi[9], Francesco Meucci[10], Giuseppe Musumeci[11], Eustaquio Onorato[12], Stefano Rigattieri[3], Francesco Saia[13], Pino Santoro[14], Paolo Scacciatella[15], Daniela Trabattoni[12], Chiara Fraccaro[1], Cristian Pristipino[16]

[1]*Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova*
[2]*Stroke Unit e Laboratorio di Neurosonologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Padova*
[3]*U.O.C. Cardiologia, A.O. Sant'Andrea, Roma*
[4]*Ospedale del Cuore, Fondazione CNR Toscana G. Monasterio, Pisa*
[5]*Cardiologia Pediatrica, AOU "A. Meyer", Firenze*
[6]*U.O. Cardiologia Pediatrica e del Congenito Adulto, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)*
[7]*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli*
[8]*U.O.C. Cardiologia, Ospedale S. Eugenio, ASL Roma 2, Roma*
[9]*S.C. Cardiologia, Ospedale Sant'Andrea, La Spezia*
[10]*Interventistica Cardiologica Strutturale, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, AOU Careggi, Firenze*
[11]*S.C. Cardiologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino*
[12]*Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano*
[13]*U.O. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*
[14]*Cardiologia Pediatrica e del Congenito Adulto, Fondazione Regione Toscana-CNR, Massa*
[15]*S.C. Cardiologia, Ospedale Regionale "U. Parini", Aosta*
[16]*U.O.C. Emodinamica, P.O. San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma*

Patent foramen ovale (PFO) is implicated in the pathogenesis of different clinical syndromes in which it plays variable roles. In 2017 and 2018, four randomized clinical trials were published, allowing for the clarification of certain issues pertaining to cryptogenic stroke. Recently, eight European scientific societies collaborated to the writing of an interdisciplinary international position paper on PFO and cryptogenic stroke, based upon best available evidence, with the aim of defining the principles needed to guide decision making. Nonetheless, a tailored approach is not suitably addressed by standard position documents, considering that decisions about optimal management of PFO patients with left circulation thromboembolism are often challenging, mostly due to comorbidities and complex clinical scenarios.

A panel of Italian cardiology experts gathered under the auspices of the Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE) for comprehensive discussion and consensus development, with the aim of providing practical recommendations, for both clinical and interventional cardiologists, regarding optimal management of PFO in patients with cerebral or systemic thromboembolism. In this position paper, various clinical scenarios in patients with and without high-risk PFO features are presented and discussed, including PFO patients with associated conditions (e.g. hypercoagulable states, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, short runs of atrial fibrillation), and special subsets (e.g. patients with risk factors for atrial fibrillation, patients aged ≥65 years, patients who refused percutaneous PFO closure), with the Panel's recommendations being provided for each scenario.

Key words. Cryptogenic stroke; Patent foramen ovale; Thromboembolism.

G Ital Cardiol 2020;21(4 Suppl 2):50S-59S

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Giuseppe Tarantini Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail: giuseppe.tarantini.1@gmail.com

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

INTRODUZIONE

Il forame ovale pervio (PFO) può giocare un ruolo patogenetico in diverse sindromi cliniche. L'elevata prevalenza di PFO nella popolazione (20-30%) tuttavia aveva fin dal principio generato dati controversi e studi poco chiarificatori in merito. In assenza di specifiche linee guida, nel 2013 la Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE), in collaborazione con alcune Società Scientifiche italiane, aveva redatto un documento di posizione multidisciplinare per orientare in maniera razionale il trattamento dell'ictus di origine indeterminata associato a PFO[1]. Basandosi sia sui registri indipendenti sia sui pochi studi randomizzati, in assenza di risposte definitive da parte della letteratura scientifica al tempo disponibile, il documento aveva lo scopo di fornire una guida razionale e pratica focalizzata sul giudizio clinico multidisciplinare di casi individuali.

Più recentemente sono stati pubblicati quasi in contemporanea tre studi clinici randomizzati (CLOSE, REDUCE e DEFENSE-PFO) e il follow-up a lungo termine dello studio RESPECT. Questi studi hanno aggiunto ulteriori evidenze nell'ambito del trattamento delle sindromi tromboemboliche associate a PFO. Sulla base di queste recenti evidenze, la European Association of Percutaneous Coronary Interventions (EAPCI) in associazione con altre 8 società scientifiche europee ha redatto un documento ufficiale di posizione sulla gestione dei pazienti con tromboembolia del circolo di sinistra associata a PFO[2]. Il documento europeo di posizione è il primo a livello internazionale e si prefigge di mettere ordine in una materia molto complessa, offrendo strategie razionali aggiornate e largamente condivise.

Per contribuire ad armonizzare le divergenze che inevitabilmente emergono nell'ambito di un argomento controverso, è parte della missione delle Società Scientifiche di esprimere posizioni ufficiali condivise che possano essere tradotte localmente in strategie razionali con un impianto comune. Tradizionalmente lo strumento principale per conseguire questo obiettivo è la formalizzazione di linee guida, tuttavia quando il livello delle evidenze scientifiche non è sufficiente o la natura della materia sfugge a una prescrizione stringente e generalizzata, lo scopo può essere raggiunto mediante documenti di posizione, nello specifico basati sull'analisi di scenari clinici. Seguendo lo schema dell'EAPCI, questo documento di posizione si articolerà in due parti: la prima parte verterà su scenari clinici di tromboembolia criptogenetica cerebrale o sistemica, la seconda inerente le sindromi non tromboemboliche, quali la malattia da decompressione, l'emicrania con aura, le sindrome da deossigenazione arteriosa (come la sindrome da platipnea-ortodeossia).

METODI E SCOPO DEL PROGETTO

Il presente documento di posizione è stato redatto per guidare il clinico nella gestione ottimale del paziente affetto da PFO in diversi scenari clinici. La volontà del Panel è di dare al cardiologo clinico e al cardiologo interventista indicazioni pratiche sulla gestione del paziente con PFO, integrando le evidenze disponibili e affrontando le problematiche legate alla complessità clinica, aspetti che spesso non sono stati affrontati negli studi randomizzati. Non trattandosi di una linea guida non saranno espresse classi di raccomandazioni o livelli di evidenza. Per la stesura del documento i membri del Panel si sono basati comunque su una revisione della letteratura disponibile sull'argomento e sul recente documento di posizione europeo, cercando di motivare il razionale che ha portato ad indicare una determinata scelta terapeutica.

Ogni raccomandazione finale ha raggiunto il consenso di almeno l'80% dei membri del Panel.

LE EVIDENZE

Le prove di efficacia della chiusura percutanea del PFO rispetto alla terapia farmacologica in prevenzione secondaria dopo ictus criptogenetico provengono da 6 trial clinici randomizzati (Tabella 1). I primi tre trial, (CLOSURE I, RESPECT e PC)[3-5], pubblicati tra il 2012 e il 2013, sono risultati formalmente negativi non avendo raggiunto l'endpoint primario nell'analisi *intention-to-treat*. Il dispositivo utilizzato in due dei tre studi (RESPECT e PC) è stato l'Amplatzer (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), mentre nello studio CLOSURE I è stato utilizzato lo Starflex (NMT Medical, Boston, MA, USA). Quest'ultimo dispositivo è stato in seguito abbandonato, alla luce dell'alto tasso di complicanze intraprocedurali e del riscontro di casi di trombosi nel follow-up. I primi trial presentano diverse limitazioni, quali la mancanza di adeguata potenza statistica, follow-up di breve durata, inclusione di pazienti eterogenei (non solo ictus ma anche attacco ischemico transitorio [TIA], diagnosi, quest'ultima, difficilmente oggettivabile) e, nel caso del RESPECT, elevato tasso di abbandono osservato prevalentemente nel braccio randomizzato a terapia medica. In considerazione di tali risultati, la chiusura percutanea del PFO non era raccomandata dalle linee guida dell'American Academy of Neurology del 2016 se non nell'ambito di sperimentazioni cliniche o in casi selezionati, come in caso di ricorrenza di ictus nonostante adeguata terapia farmacologica[6]. Tra il 2017 e il 2018, sono stati pubblicati 4 nuovi studi che hanno riportato risultati a favore della chiusura percutanea del PFO: RESPECT-LT[7], REDUCE[8], CLOSE[9] e DEFENSE-PFO[10]. Il RESPECT-LT non rappresenta in realtà un nuovo studio ma riporta semplicemente il follow-up esteso (media 5.9 anni), prespecificato nel protocollo; nel REDUCE 664 pazienti sono stati randomizzati a chiusura mediante due dispositivi (Helex e Cardioform Septal Occluder, Gore Medical, Flagstaff, AZ, USA) più terapia antiaggregante piastrinica o a sola terapia antiaggregante; nel CLOSE, 663 pazienti sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento (chiusura di PFO più terapia antiaggregante, terapia antiaggregante, terapia anticoagulante); in questo studio, non sponsorizzato, sono stati impiegati 11 dispositivi diversi, con impianto dell'Amplatzer in circa la metà dei casi; il DEFENSE-PFO è uno studio spontaneo di piccole dimensioni in cui 120 pazienti sono stati randomizzati a chiusura del PFO con dispositivo Amplatzer o a terapia medica (antiaggregante o anticoagulante). Complessivamente, questi studi hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di recidiva di ictus nel braccio interventistico, con *number needed to treat* (NNT) a 5 anni rispettivamente pari a 42 in 5 anni (RESPECT-LT), 28 in 2 anni (REDUCE), 20 in 5 anni (CLOSE) e 10 in 2 anni (DEFENSE-PFO). Le ragioni di ciò non vanno ricercate nei dispositivi utilizzati, rappresentati, nella maggior parte dei casi, dall'Amplatzer, ma in altre caratteristiche quali: 1) esclusione di pazienti con TIA come evento indice (CLOSE, REDUCE, DEFENSE-PFO); 2) inclusione di pazienti con caratteristiche anatomiche ad alto rischio (aneurismi del setto interatriale [ASA] o ampi shunt nel CLOSE; ASA, ipermobilità del setto o difetti ≥2 mm nel DEFENSE-PFO; alta prevalenza di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

Tabella 1. Caratteristiche principali dei trial clinici randomizzati sulla chiusura percutanea del forame ovale pervio.

	CLOSURE I[3]	RESPECT[4]	PC[5]	REDUCE[8]	CLOSE[9]	DEFENSE-PFO[10]
Mascheramento	Aperto	Aperto	Aperto	Aperto	Aperto	Aperto
Ipotesi	Superiorità	Superiorità	Superiorità	Superiorità	Superiorità	Superiorità
Randomizzazione	1:1	1:1	1:1	2:1	1:1:1	1:1
Centri coinvolti	87	69	29	63	34	2
Durata	Giugno 2003-ottobre 2008	Agosto 2003-dicembre 2011	Febbraio 2000-febbraio 2009	Dicembre 2008-febbraio 2015	Dicembre 2008-dicembre 2016	Giugno 2011-ottobre 2017
Valutazione degli endpoint	In cieco	In cieco	In cieco	In cieco	In cieco	Non specificato
Evento qualificante	TIA o ictus ischemico nei precedenti 180 giorni	Ictus ischemico nei precedenti 270 giorni	TIA con infarto cerebrale all'imaging o ictus ischemico o embolia extracranica	TIA con nuovo infarto cerebrale all'imaging e ictus ischemico nei precedenti 180 giorni	Ictus ischemico nei precedenti 180 giorni	Ictus ischemico nei precedenti 180 giorni
Pazienti totali (dispositivo/ terapia medica)	909 (447/462)	980 (499/481)	414 (204/210)	664 (441/223)	473 (238/235)	120 (60/60)
Tipo di dispositivo	STARFlex Septal Occluder (100%)	Amplatzer PFO Occluder (100%)	Amplatzer PFO Occluder (100%)	- HELEX Septal Occluder (38.7%) - Cardioform Septal Occluder (61.3%)	- Amplatzer PFO Occluder (51.5%) - Intrasept PFO Occluder (13.2%) - Premere (9.4%) - STARFlex Septal Occluder (8.9%) - Amplatzer Cribriform Occluder (6.4%) - Figulla Flex II PFO Occluder (6.4%) - Altro dispositivo (4.3%)	Amplatzer PFO Occluder (100%)
Endpoint primario	Ictus o TIA, morte per qualsiasi causa entro 30 giorni o morte neurologica tra 30 giorni e 2 anni	Ictus, TIA, morte precoce per qualsiasi causa o morte neurologica	Ictus, TIA, embolia periferica o morte	Ictus o comparsa di nuova lesione all'imaging >3 mm	Ictus	Ictus, morte vascolare, sanguinamento maggiore secondo classificazione TIMI
Follow-up (anni), mediana (IQR)	2.0 (1.5-2.0)	5.9 (4.2-8.0)	4.9 (3.5-5.0)	3.2 (2.2-4.8)	5.6 (3.8-7.1)	2.8 (0.9-4.1)

IQR, range interquartile; TIA, attacco ischemico transitorio.

shunt moderati o ampi nel REDUCE; alta prevalenza di ASA o shunt ampi nel RESPECT); 3) follow-up di maggiore durata (in media tra 3.5 e 5.9 anni), necessario per osservare differenze statisticamente significative tra i bracci di trattamento, in considerazione del fatto che il tasso di recidiva di ictus nei pazienti trattati con terapia farmacologica è limitato a circa 1% l'anno. Complessivamente, nella metanalisi aggiornata presentata in seno al documento di posizione europeo, il NNT a 3.9 anni era di 37 ma, considerando solo i pazienti con PFO a rischio elevato (presenza di ASA o ipermobilità settale o shunt moderato o severo), il NNT era di 21[11].

Per quanto riguarda la sicurezza, i trial randomizzati mostrano che la chiusura percutanea del PFO è una procedura efficace (98% circa dei casi) e sicura, in quanto il tasso di eventi avversi gravi periprocedurali, quali morte, ictus, tamponamento cardiaco, embolizzazione del dispositivo o trombosi, risulta essere basso o trascurabile (<1%). Più elevata rispetto alla terapia medica è risultata invece l'incidenza di fibrillazione atriale (FA) (circa 5%), benché gli episodi fossero in genere parossistici e limitati alle prime settimane post-impianto. Tale aritmia non sembra comunque impattare in maniera significativa sulla prognosi se si considera che gli ictus attribuibili a FA nei 1178 pazienti randomizzati alla chiusura percutanea nei trial RESPECT-LT, CLOSE e REDUCE sono stati solamente 2. Il *number needed to harm* per FA era nella metanalisi del documento europeo pari a 25 a 3.9 anni. Nel RESPECT-LT è stato osservato un incremento statisticamente significativo del rischio di tromboembolia polmonare (TEP) nei pazienti sottoposti a chiusura percutanea (hazard ratio 3.48; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.98-12.34; p=0.04). Tale riscontro, tuttavia, trova spiegazione nel fatto che la prevalenza di pazienti con storia di tromboembolismo venoso era lievemente superiore nel braccio interventistico rispetto al braccio terapia medica nel quale, peraltro, circa il 20% dei pazienti era trattato con warfarin (mentre i pazienti nel braccio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

interventistico da protocollo ricevevano 1 mese di aspirina e clopidogrel e successivamente 5 mesi di sola aspirina).

In conclusione, i dati di letteratura supportano la chiusura percutanea del PFO per la prevenzione secondaria in pazienti con ictus criptogenetico, di età <60 anni (limite massimo per l'inclusione in tutti i trial ad eccezione del DEFENSE-PFO in cui il limite di età era 65 anni) e, preferibilmente, con criteri anatomici di alto rischio (ASA o shunt ampio). Al momento non disponiamo di dati a supporto della chiusura del PFO in soggetti di età >60 anni; tuttavia sappiamo dal RESPECT-LT che, in questa popolazione, gli ictus recidivanti presentano una causa riconoscibile e non sono, pertanto, attribuibili ad embolia paradossa in circa 9 casi su 10. Peraltro l'aumento, con l'età, della prevalenza dei fattori di rischio tradizionali per ictus, rende progressivamente più improbabile il nesso causale con il PFO e, di conseguenza, riduce il beneficio atteso dalla chiusura percutanea. Un'ulteriore area di incertezza è rappresentata dalla terapia antitrombotica ottimale da utilizzare in alternativa alla chiusura percutanea del PFO; al momento non disponiamo di dati sufficienti di confronto tra antiaggreganti e anticoagulanti (dicumarolici o diretti), anche se la recente metanalisi pubblicata nel documento di consenso europeo suggerisce una verosimile maggiore efficacia dell'anticoagulante al costo tuttavia di maggiori eventi emorragici[11].

APPROCCIO METODOLOGICO AL PAZIENTE CON FORAME OVALE PERVIO IN PRESENZA DI ISCHEMIA CEREBRALE CRIPTOGENETICA

Premessa 1: Il consenso informato

Il consenso all'intervento di chiusura percutanea del PFO dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

1. Prevalenza del PFO nella popolazione generale (circa 20% con riferimenti bibliografici); attuali indicazioni alla procedura (es. solo in pazienti sintomatici o in particolari popolazioni professionali, es. subacquei professionisti, paracadutisti, ecc.) citando le attuali raccomandazioni ed i trial più recenti.
2. Descrizione delle principali opzioni terapeutiche, chiarendo che attualmente l'intervento "gold standard" è quello transcatetere nei pazienti tra 18 e 60 anni con ischemia cerebrale con alta probabilità di tromboembolia paradossa e con PFO ad alto rischio (ASA o ipermobilità settale, shunt moderato o severo). Inserire i limiti della terapia medica.
3. Descrizione della procedura percutanea di PFO, citando sinteticamente le varie fasi, il tipo di accesso vascolare, ed esplicitando le differenze tra i vari dispositivi utilizzati (Figura 1).
4. Rischi e benefici dell'intervento. Con particolare attenzione riportare il successo procedurale e le complicanze (percentuale e tipologia), sia di quanto riportato in letteratura che di quanto osservato nel centro che esegue l'intervento.
5. Descrizione della fase post-intervento, sia perioperatoria che della convalescenza.

Premessa 2: La valutazione del rischio

Data la complessità ed il numero delle variabili che influenzano la relazione tra PFO e tromboembolia criptogenetica, non è possibile quantizzare con precisione l'importanza della malformazione nel determinismo della sintomatologia clinica né prevedere con certezza quale sia il rischio di recidiva clinica dopo l'episodio iniziale. Il ruolo del PFO deve essere, pertanto, interpretato in maniera qualitativa e statistica, soppesando le

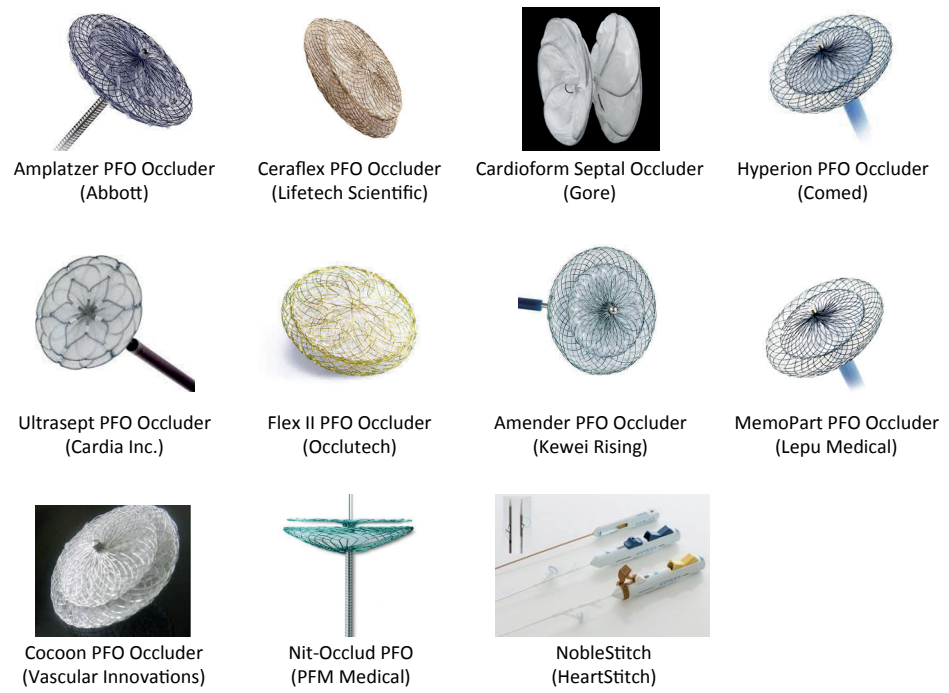

Figura 1. Dispositivi per la chiusura del forame ovale pervio commercialmente disponibili in Europa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

diverse caratteristiche clinico-anamnestiche ed anatomo-funzionali nel singolo paziente e considerando il PFO come un possibile attore in una complessa fisiopatologia più che come un determinante patogenetico (Figura 2).

I quesiti a cui rispondere sono sostanzialmente:

1. Qual è la probabilità che il PFO sia stato patogeneticamente rilevante nell'evento clinico del paziente?
2. Qual è il rischio di recidiva dell'evento clinico del paziente?

Non esiste una singola caratteristica clinica, anatomo-funzionale e di imaging cerebrale che da sola possa indicare una sicura relazione patogenetica tra PFO ed episodio clinico né predire la probabilità di recidiva della sintomatologia. Inoltre, la presenza di altri fattori di rischio non esclude la possibilità che il PFO sia patogeneticamente correlato all'episodio clinico e quindi costituisca un determinante di recidiva, sebbene tale probabilità sia intuitivamente maggiore in individui giovani ed in assenza di altri potenziali fattori causali.

Fattori anamnestico-clinici

Apnea ostruttiva notturna, un'anamnesi positiva per pregressi episodi di embolia polmonare o trombosi venosa profonda (TVP), immobilizzazione prolungata e/o TVP precedente l'episodio clinico, profilo trombofilico, chirurgia maggiore recente, età <55 anni ed assenza di altri fattori di rischio depongono per una relazione tra PFO ed evento tromboembolico criptogenetico ed in parte possono far intuire un elevato rischio di recidiva. Invece la simultaneità o stretta relazione temporale tra embolia sistemica ed embolia polmonare è fortemente suggestivo per un PFO con elevato ruolo causale. Tali fattori sono stati parzialmente raggruppati in un sistema a punteggio, il Recurrence of Paradoxical Embolization (RoPE) score, che fornisce un'indicazione sulla probabilità che un PFO sia correlato all'episodio clinico del singolo paziente[12-14]. Tuttavia essendo modesta la validità interna degli studi alla base dello score ed ancora mancante un'adeguata validazione esterna, oltre a non includere i criteri anatomici, il RoPE score dovrebbe al momento essere solo usato in associazione ad una valutazione estensiva sia clinica che anatomica.

Caratteristiche anatomo-funzionali

In un quadro di embolia cerebrale ad origine non chiarita, un'ipermobilità del setto interatriale, un ASA e/o uno shunt almeno moderato depongono fortemente per un ruolo patogenico del PFO. Altri fattori che possono essere suggestivi per una potenziale relazione tra PFO ed ictus criptogenetico ed un'elevata probabilità di recidiva clinica sono: la presenza di valvola di Eustachio e/o rete di Chiari ridondanti in atrio destro, lunghezza del tunnel del PFO >10 mm, separazione del septum primum e secundum >2 mm[10,15-20].

SCENARI CLINICI

Scenari clinici più frequenti

Evento in quadro a basso rischio

Il recente documento europeo di consenso sul trattamento del PFO pone indicazione al trattamento percutaneo in prevenzione secondaria nei pazienti con PFO "ad alto rischio"[2]. Questa definizione viene mutuata dai 4 principali studi randomizzati risultati positivi per la chiusura percutanea che hanno stratificato i pazienti in base alle caratteristiche anatomo-funzionali del forame ovale, valorizzando: presenza di ASA o ipermobilità del setto interatriale, presenza di shunt almeno moderato al test alle microbolle. La metanalisi condotta dimostra come in pazienti senza le suddette caratteristiche, portatori quindi di un PFO "a basso rischio", non ci sia evidenza che la chiusura percutanea sia vantaggiosa rispetto alla sola terapia medica[11]. È però vero che esiste una stratificazione dei pazienti con PFO e ictus criptogenetico sulla base di varie

Valutazione individuale di:

1. Probabilità di **nesso causale**

Ad **alto rischio** in presenza di:

- ✓ **Caratteristiche anatomo-funzionali:**
  - Aneurisma del setto interatriale
  - Shunt moderato-severo
  - Ipermobilità del setto
- ✓ **Fattori clinici:**
  - Concomitante embolia polmonare o trombosi venosa profonda

Considerare anche:

- Imaging cerebrale (corticale vs. profondo)
- Dimensioni del forame ovale pervio e del tunnel
- Rete di Chiari e/o valvola di Eustachio prominente
- Età <55 anni
- Fattori di rischio per ictus
- Elementi clinici (viaggi lunghi, immobilizzazione, sforzi isometrici, sindrome delle apnee ostruttive del sonno, recente chirurgia maggiore)
- Score RoPE

2. Rischio di **recidiva**

Ad **alto rischio** in presenza di:

- ✓ **Caratteristiche anatomo-funzionali:**
  - Aneurisma del setto interatriale
- ✓ **Fattori clinici:**
  - Alterazioni della coagulazione

Considerare anche:

- Età avanzata
- Ampiezza del forame ovale pervio
- Necessità di terapia anticoagulante orale vs. antiaggregante piastrinica
- Evento indice (ictus vs. attacco ischemico transitorio)
- Ictus insorto in corso di terapia anticoagulante orale o antiaggregante piastrinica

Figura 2. Valutazione del rischio in pazienti affetti da forame ovale pervio e tromboembolia criptogenetica. Modificata da Pristipino et al.[2].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

caratteristiche, non solo anatomiche, che rendono più alta la probabilità che il PFO sia stato patogenetico. Tali caratteristiche sono, oltre a quelle anatomiche già ricordate sopra, di tipo clinico: rilievo di TVP o embolia polmonare al momento dell'ictus, evento ischemico al risveglio in paziente con apnee notturne, ictus durante manovra di Valsalva o dopo prolungata immobilizzazione; probabilistiche: RoPe score >6 punti[12,21]; radiologiche: neuroimaging positivo a livello corticale; e infine altre caratteristiche anatomiche che non rientrano in quelle ad alto rischio quali: presenza di valvola di Eustachio, rete di Chiari, tunnel lungo. Pur in assenza di caratteristiche morfologiche di alto rischio, la presenza di uno o più degli elementi sopra elencati colloca i pazienti in una fascia di rischio non più "bassa" ma "intermedia"[19], nella quale i dati di letteratura non sono ancora sufficienti per dare indicazioni definitive.

È opinione del Panel che i pazienti definiti a basso rischio sia in termini di patogenicità del PFO che di rischio di recidiva, abbiano indicazione al trattamento antiaggregante o, se anche a basso rischio di sanguinamento e con la possibilità di ricorrere facilmente al controllo dell'*international normalized ratio* (INR), con antagonisti orali della vitamina K. La presenza di uno o più elementi a favore della patogenicità del PFO fra quelli sopra elencati configura una situazione non definibile con certezza di "basso rischio" ed in questi casi il trattamento transcatetere può essere proposto, in base al giudizio clinico interdisciplinare (almeno tra neurologo e cardiologo interventista) da esercitare caso per caso. In queste situazioni viene incoraggiata una discussione in dettaglio con il paziente sui rischi e potenziali vantaggi dell'intervento percutaneo rispetto ad una terapia medica a tempo indefinito (*patient empowerment*), specificando con chiarezza l'incertezza dei dati scientifici in merito e tenendo in dovuto conto i valori e le aspettative del paziente.

Evento in quadro ad alto rischio

Come spiegato nel paragrafo precedente, il nesso causale tra PFO e ictus criptogenetico è di natura probabilistica. Non esiste una metodologia quantitativa certa per l'attribuzione di questa probabilità ma esistono dei criteri che, integrati in una valutazione multidisciplinare e multiparametrica, possono aiutare a selezionare pazienti a maggiore probabilità di associazione patogenetica tra PFO e ictus e con maggiore rischio di recidiva. Essi, di conseguenza, rappresentano candidati ideali per la chiusura percutanea del PFO stesso.

Sulla base delle evidenze disponibili, i fattori che caratterizzano un alto rischio di associazione tra ictus e PFO, in assenza di FA, sono i seguenti[22]:

- Clinici: concomitante embolia polmonare o TVP;
- Anatomici: aneurisma o ipermobilità del setto interatriale, shunt moderato-severo.

Fattori aggiuntivi da considerare sono età <55 anni, ictus corticale (vs profondo), presenza di rete di Chiari o valvola di Eustachio prominente, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, recente chirurgia maggiore, score RoPE.

La probabilità di recidiva dipende principalmente da:

- presenza di ASA;
- coagulopatie associate.

Altri fattori da tenere in considerazione per il rischio di recidiva sono: età avanzata, ictus come evento indice, alti livelli di D-dimero all'ingresso, impiego di acido acetilsalicilico rispetto a terapia anticoagulante orale (TAO).

Nella metanalisi pubblicata nel recente documento di posizione europeo sulla chiusura del PFO, il vantaggio della chiusura era evidente solo in pazienti con caratteristiche anatomiche di alto rischio (ASA, shunt moderato-severo, PFO >2 mm, ipermobilità del setto interatriale) (odds ratio 0.54, IC 95% 0.35-0.85) e principalmente quando confrontati ai pazienti in terapia antiaggregante (vs. TAO)[11].

Sulla base delle evidenze disponibili, il Panel ritiene fortemente indicata la chiusura percutanea del PFO in pazienti con ictus ischemico associato al PFO e caratteristiche di elevato rischio clinico o anatomico definite da un team multidisciplinare.

Scenari clinici in presenza di malattie concomitanti

Evento ischemico in presenza di stato ipercoagulativo

Il trattamento ottimale di pazienti con ictus criptogenetico, PFO e stato ipercoagulativo non è ben definito. Le trombofilie ereditarie sono cause insolite di ictus nella popolazione adulta, mentre il fattore V di Leiden si associa a maggiore rischio di eventi ischemici cerebrali nella popolazione giovanile[23,24]. Alcuni stati ipercoagulativi (iperomocisteinemia, anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulant, fattore V di Leiden e mutazioni del gene della protrombina) sono correlati ad ictus criptogenetico in pazienti con PFO[25]. Una più elevata incidenza di ictus è stata osservata nei soggetti portatori della variante omozigote dell'enzima MTHFR C677T[26]. Lo screening trombofilico eseguito nei pazienti con PFO e/o ASA può evidenziare anomalie nel 20% dei casi[27] e favorire pertanto un approccio terapeutico antitrombotico o endovascolare personalizzato.

Le linee guida dell'American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) del 2014 indicano la terapia antiaggregante per la prevenzione secondaria di ictus in pazienti con PFO (classe IIb; livello di evidenza B) e la raccomandano nei pazienti con ictus/TIA in presenza di PFO che non fossero già in trattamento anticoagulante (classe I; livello di evidenza B)[28]. Le linee guida canadesi del 2017 suggeriscono, per i pazienti che necessitino di TAO a lungo termine, una valutazione personalizzata che analizzi le caratteristiche di quel paziente e il rischio/beneficio della correzione percutanea del PFO vs terapia anticoagulante[29].

Le evidenze a favore della terapia anticoagulante vs. correzione di PFO nei soggetti con stato ipercoagulativo sono limitate e non vi sono elementi convincenti in base ai quali una storia di trombofilia debba influenzare la decisione clinica a favore della correzione di PFO, così come non sono noti, ad oggi, chiari benefici a favore di un trattamento anticoagulante o antiaggregante piastrinico in questi soggetti.

Il Panel ritiene che, sebbene non vi sia una chiara indicazione a favore della correzione percutanea di PFO nei pazienti con evento ischemico criptogenetico e stato ipercoagulativo noto, alcuni soggetti possano beneficiarne. In accordo con i documenti scientifici già pubblicati sull'argomento, la ricerca di stati ipercoagulativi nei pazienti con ictus e PFO deve però essere riservata a casi selezionati (es. coloro con multiple recidive o eventi ischemici in terapia anticoagulante).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

Evento ischemico in presenza di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare

Nei pazienti portatori di TEP e PFO esiste un rischio aumentato di ictus ischemico[30,31]. Gli eventi embolici cerebrali, silenti o sintomatici, infatti, sono molto frequenti in questi pazienti.

La presenza di un difetto intracardiaco (difetto del setto interatriale/PFO specie se associato ad aneurisma del septum primum) o extracardiaco (malformazione fistolosa artero-venosa polmonare) con uno shunt destro-sinistro è quindi un prerequisito per la diagnosi di embolia paradossa (EP), particolarmente nei casi in cui il paziente associ l'insorgenza dei sintomi in corrispondenza di una manovra di Valsalva. La TVP, con le complicanze tromboemboliche polmonari o sistemiche che ne possono derivare, costituisce una malattia seria e potenzialmente fatale, che spesso complica il decorso clinico di pazienti affetti da altra patologia, già ospedalizzati oppure no, ma che colpisce anche soggetti in apparenti condizioni di buona salute.

In accordo con i dati della letteratura, la TVP rappresenta la causa di oltre 200 000 ricoveri per anno negli Stati Uniti. Considerando che l'incidenza del PFO nella popolazione generale si attesta intorno al 30%, 70 000 pazienti all'anno sono a rischio di sviluppare una EP[32-35]. L'incidenza di TVP nei soggetti portatori di PFO e ictus risulta essere del 57%[36]. Solo la metà dei pazienti con sospetto di EP ha una TVP diagnosticata mediante angiografia venosa. Nel 30% dei pazienti con TEP non vi è evidenza strumentale di trombosi venosa all'indagine flebografica degli arti inferiori. La TVP dunque rimane molto spesso non diagnosticata[37] e può decorrere silente (asintomatica) dal momento che i trombi possono andare incontro a lisi spontanea o ricanalizzazione nel circolo polmonare, particolarmente in caso di ritardo nell'accertamento diagnostico. La trombosi venosa inoltre può essere localizzata nelle vene della pelvi o in vene profonde (vena femorale e iliaca interna), difficilmente esplorabili. La presenza di una TVP va dunque accuratamente e specificamente ricercata, anche se la negatività degli accertamenti non la può escludere. Le tecniche ultrasonografiche (ecografia B-mode, duplex scanning, eco-color Doppler) sono le metodiche di prima scelta nella valutazione strumentale del sistema venoso profondo con un'accuratezza diagnostica >95% nel caso di TVP prossimale (per definizione, trombosi estesa dalla vena poplitea ai segmenti iliaco-femorali)[38]. Il dosaggio del D-dimero nell'iter diagnostico della TVP ha dimostrato la più alta resa diagnostica quando rivolto a soggetti sintomatici (quindi ad alta probabilità di TVP). In questo tipo di pazienti, l'elevato valore predittivo negativo del test fa sì che esso risulti utile nell'escludere una TVP (in caso di normalità), piuttosto che nel confermarla (in caso di risultato alterato).

La TEP, responsabile a sua volta di un incremento delle pressioni nelle cavità cardiache destre, è stata classicamente considerata una condizione che incrementa in modo significativo lo shunt destro-sinistro favorendo quindi la comparsa di una EP. Nei pazienti con EP la localizzazione embolica si verifica nell'albero arterioso polmonare nel 60% dei casi e tali embolie possono essere documentate mediante angiografia polmonare, angio-tomografia o scintigrafia polmonare. Tutti i segmenti dell'albero arterioso polmonare possono essere sede di tromboembolie. Nel caso di tromboembolie paradosse sistemiche, il circolo cerebrale è quello più frequentemente interessato (37-50% dei casi); altre localizzazioni sono il circolo arterioso periferico degli arti inferiori (30%), quello degli arti superiori (25%), il circolo arterioso viscerale (6-9%) e quello coronarico (7-9%). Tromboembolie sistemiche paradosse in multiple sedi sono possibili nel 32% dei pazienti. La recidiva di EP nei pazienti trattati con eparina e filtro cavale ha un'incidenza intorno al 30%: questa percentuale elevata sarebbe da attribuire all'impossibilità di filtrare emboli di diametro <3 mm[39,40].

Considerando le recenti evidenze sull'utilità della chiusura del PFO come prevenzione di recidive cerebrovascolari, è opinione del Panel che:

- La chiusura percutanea del PFO risulta essere un'alternativa complementare alla terapia antitrombotica orale nei pazienti con EP, TVP e TEP. I benefici potenziali della chiusura transcatetere sono da soppesare con i rischi procedurali e le comorbilità del singolo paziente.
- Nel caso di pazienti portatori di PFO a rischio e pregresso ictus di causa non determinata in concomitanza con TVP e TEP si ribadisce: 1) la necessità di terapia anticoagulante a lungo termine e proporre la chiusura percutanea in caso di recidive in terapia medica ottimale; 2) la necessità di terapia anticoagulante a breve termine e proporre la chiusura percutanea del PFO dopo un'attenta valutazione multidisciplinare clinico-strumentale in considerazione anche dei fattori di rischio specifici di ciascun paziente.

Evento ischemico in presenza di fibrillazione atriale di breve durata al loop recorder

La FA ha una prevalenza dell'1-2% nella popolazione generale e conferisce un rischio 5 volte maggiore di eventi ischemici cerebrali. Episodi parossistici di FA sono identificati alla registrazione dinamica ECG ambulatoriale delle 24 h in una percentuale di casi compresa tra 2% e 6% in soggetti che abbiano avuto un ictus ischemico o un TIA[41]. Il monitoraggio di lunga durata mediante dispositivi loop recorder ha mostrato maggiore sensibilità per l'individuazione di FA in soggetti con ictus criptogenetico[42] ed è indicato in pazienti ad alto rischio per FA (età >55 anni, storia di pregresso evento ischemico cerebrale, CHA_2DS_2-VASc score >1, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia polmonare, disfunzione tiroidea, obesità). D'altra parte, non esistono dati conclusivi sulla durata media di episodi aritmici che aumenta il rischio di eventi embolici. In generale, episodi di FA della durata di almeno 5 min in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, si associano a rischio elevato di eventi tromboembolici[43]. In aggiunta, la prevalenza di PFO in pazienti con FA è largamente variabile: in generale, la probabilità di PFO si riduce all'aumentare dell'età. Sebbene la definizione del peso relativo di ciascuna condizione (laddove PFO e FA coesistano) sul rischio tromboembolico risulti complessa, i pazienti con ictus criptogenetico e PFO e un CHA_2DS_2-VASc score >1 sono ad alto rischio di ricorrenza di FA[19].

Sulla base delle evidenze disponibili, è opinione del Panel che in pazienti con episodi di FA parossistica della durata >5 min durante monitoraggio continuo sia indicata la prescrizione della TAO secondo le linee guida sulla gestione della FA. Tuttavia, i risultati del monitoraggio con loop recorder dovrebbero sempre essere interpretati alla luce di altre specifiche caratteristiche cliniche e anatomiche per stimare il contributo relativo al rischio embolico della FA e del PFO.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

Scenari clinici in popolazioni specifiche

Evento in paziente con fattori di rischio per fibrillazione atriale

In un paziente con tromboembolia cerebrale o sistemica e PFO, la preesistenza di una vulnerabilità elettrica atriale o di una FA parossistica silente possono portare a scelte terapeutiche di prevenzione secondaria inefficaci (chiusura percutanea). In presenza di ictus ischemico o TIA, i mezzi diagnostici usati per diagnosticare una FA silente sono l'ECG basale, il monitoraggio telemetrico intraospedaliero e l'ECG dinamico ambulatoriale. Dal momento che la FA parossistica ha una distribuzione tipicamente irregolare, tali test portano inevitabilmente ad una sottodiagnosi[44]. I fattori di rischio per FA dimostrati sono la disfunzione/insufficienza ventricolare sinistra, l'ipertensione arteriosa, l'età avanzata (>65 anni), il diabete mellito, la presenza di "run" atriali al monitoraggio ECG dinamico, la dilatazione atriale sinistra (>29 ml/m^2), l'ipertrofia ventricolare sinistra, il distiroidismo, le broncopneumopatie. Le indicazioni dello studio CRYSTAL AF dimostrano che, nei pazienti con PFO ed uno o più fattori di rischio per FA, il monitoraggio continuo con dispositivo impiantabile (monitor cardiaco impiantabile o loop recorder) prolungato per almeno 6 mesi può consentire un miglioramento significativo degli algoritmi diagnostici[43]. Gli studi clinici osservazionali sul monitoraggio continuo dimostrano che episodi di FA più lunghi di 5 min predicono in modo significativo un aumentato rischio di ictus ischemico[45,46].

Sulla base delle evidenze disponibili, è opinione del Panel che:
- Per orientare i provvedimenti di prevenzione secondaria (chiusura percutanea vs terapia farmacologica), in pazienti con tromboembolia cerebrale o sistemica, PFO e fattori di rischio per FA è indicato un monitoraggio continuo con dispositivo impiantabile per un periodo di almeno 6 mesi.
- Durante il periodo di monitoraggio, dovrà essere utilizzata la terapia farmacologica più appropriata (antiaggreganti o anticoagulanti), sulla base del profilo di rischio trombotico ed emorragico del paziente.
- Un episodio di FA rilevata dal loop recorder è da considerare clinicamente significativo e indicare una terapia anticoagulante prolungata se dura almeno 5 min.

Evento in paziente di età >65 anni

Il management della tromboembolia cerebrale o sistemica criptogenetica nei pazienti di età >65 anni risulta essere complessa data la mancanza di evidenze scientifiche in questa categoria di pazienti. I maggiori trial clinici (CLOSURE I[3], RESPECT[4], REDUCE[8] e DEFENSE-PFO[10]) escludevano infatti dalla loro analisi i pazienti con età >66 anni. L'avanzare dell'età, però, se da un lato riduce la probabilità che un evento ischemico cerebrale possa essere criptogenetico (a causa dell'aumentata incidenza di patologie potenzialmente responsabili di ictus come FA o ateromasia carotidea e cerebrale), dall'altro incrementa la probabilità che un evento ischemico categorizzato come criptogenetico possa essere correlato alla pervietà del forame ovale (a causa dell'incremento di fattori che possono predisporre all'EP come immobilità, trombosi venosa ed ipercoagulabilità)[47]. Mazzucco et al.[48] hanno dimostrato un'aumentata incidenza al Doppler transcranico di un significativo shunt destro-sinistro nei pazienti >60 anni con eventi ischemici cerebrali non disabilitanti sottolineando il potenziale ruolo del PFO.

Per tale motivo il Panel è concorde nel ritenere che il primo step gestionale di una sospetta tromboembolia cerebrale criptogenetica nei pazienti di età >65 anni debba essere l'impianto di un loop recorder per almeno 6 mesi con l'obiettivo di escludere ragionevolmente eventuali altre cause di eventi ischemici cerebrali. La chiusura percutanea può essere considerata in caso di negatività del suddetto esame, in particolar modo in caso di concomitante presenza di elementi che aumentano la probabilità che l'evento ischemico sia connesso alla presenza di un PFO (come un ASA e/o con uno sbandieramento massimo ≥10 mm, uno shunt basale moderato-severo, episodi di EP e/o TVP in concomitanza dell'evento ischemico cerebrale) o in caso di elevato rischio di recidiva (come un ASA o una condizione di ipercoagulabilità).

Paziente che rifiuta la chiusura percutanea

Ad oggi la terapia farmacologica ottimale nel paziente con PFO ed elevato rischio di recidiva embolica deriva dagli studi sull'ictus criptogenetico e dall'analisi dei sottogruppi. Le terapie sono molto eterogenee e gli anticoagulanti orali utilizzati sono prevalentemente antagonisti della vitamina K, mentre mancano valutazioni sull'efficacia degli anticoagulanti orali diretti. Vi è soltanto uno studio randomizzato, il CLOSE[9], che confronta l'uso di TAO vs terapia antiaggregante. A 5 anni di follow-up si evidenzia un'incidenza numericamente maggiore di eventi ischemici nei pazienti trattati con antiaggreganti rispetto a quelli in terapia anticoagulante (4.0% vs 1.6%), senza che tuttavia la differenza sia statisticamente significativa (anche in relazione al basso numero degli eventi stessi).

Quattro precedenti metanalisi hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo della TAO rispetto alla terapia antiaggregante[49-52], mentre una quinta metanalisi su 2385 pazienti, più recente ma che non include lo studio CLOSE, dimostra con la TAO una riduzione di eventi del 25%, tuttavia non statisticamente significativa[11].

Nonostante una certa eterogeneità, questi studi suggeriscono la superiorità della TAO sulla terapia antiaggregante nella prevenzione degli eventi ischemici in pazienti potenziali candidati alla chiusura del PFO; tale beneficio potrebbe essere però almeno parzialmente vanificato dall'aumentato rischio di sanguinamento[11].

Sulla base delle evidenze disponibili, è opinione del Panel che nel paziente con basso rischio di sanguinamento che rifiuta la chiusura percutanea di un PFO, la TAO sia da preferire alla terapia antiaggregante. Non vi sono al momento dati che supportino l'impiego degli anticoagulanti orali diretti. Nei pazienti a più basso rischio di recidiva ischemica e con elevato rischio emorragico la terapia antiaggregante può rappresentare un'accettabile alternativa.
Si consiglia di rivalutare periodicamente il rapporto rischio/beneficio della terapia in funzione dell'età e delle caratteristiche del paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

RIASSUNTO

Il forame ovale pervio (PFO) è implicato nella patogenesi di alcune sindromi cliniche in cui gioca ruoli variabili. Nel 2017 e 2018 quattro studi clinici randomizzati sono stati pubblicati, permettendo il chiarimento di alcune questioni in merito all'ictus criptogenetico e al ruolo della chiusura percutanea del PFO. Recentemente, otto società scientifiche Europee hanno collaborato alla pubblicazione di un documento di posizione interdisciplinare e internazionale sulla gestione dei pazienti portatori di PFO e affetti da tromboembolismo cerebrale o sistemico, basandosi sulle migliori evidenze disponibili, con lo scopo di definire i principi necessari al processo decisionale. Ciononostante, un approccio personalizzato trova difficilmente spazio nei documenti di posizione, considerando che le decisioni riguardo la gestione ottimale del paziente con PFO e tromboembolismo cerebrale o sistemico sono spesso impegnative per la presenza di condizioni cliniche associate o scenari clinici complessi.

Un Panel di esperti cardiologi si è radunato sotto l'egida della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) per discutere l'argomento e sviluppare un documento di consenso, al fine di fornire raccomandazioni pratiche al cardiologo clinico ed interventista sulla gestione ottimale della terapia antitrombotica nei pazienti con PFO in presenza di tromboembolia cerebrale o sistemica criptogenetica. In questo documento di posizione vengono presentati e discussi vari scenari clinici di pazienti, inclusi pazienti con condizioni cliniche associate (es. stati ipercoagulativi, trombosi venosa profonda/tromboembolia polmonare, fibrillazione atriale di breve durata) e casi particolari (es. pazienti con fattori di rischio per fibrillazione atriale, pazienti di età ≥65 anni, pazienti che rifiutano la chiusura percutanea), fornendo le raccomandazioni del Panel per ogni singolo scenario.

Parole chiave. Forame ovale pervio; Ictus criptogenetico; Tromboembolismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, et al. Documento di posizione multidisciplinare sulla gestione del forame ovale pervio in presenza di ischemia cerebrale criptogenica – versione 2013. G Ital Cardiol 2013;14:699-712.

2. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. Eur Heart J 2019;40:3182-95.

3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al.; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012;366:991-9.

4. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 2013;368:1092-100.

5. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al.; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013;368:1083-91.

6. Messé SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;87:815-21.

7. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. N Engl J Med 2017;377:1022-32.

8. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al.; REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. N Engl J Med 2017;377:1033-42.

9. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al.; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. N Engl J Med 2017;377:1011-21.

10. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. J Am Coll Cardiol 2018;71:2335-42.

11. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. EuroIntervention 2019;14:1389-402.

12. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology 2013;13:619-25.

13. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE score and right-to-left severity by transcranial Doppler in the CODICIA study. Cerebrovasc Dis 2015;40:52-8.

14. Morais LA, de Sousa L, Fiarresga A, et al. RoPE score as a predictor of recurrent ischemic events after percutaneous patent foramen ovale closure. Int Heart J 2018;59:1327-32.

15. Schuchlenz HW, Weihs H, Horner S, Quehemberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. Am J Med 2000;109:456-62.

16. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. Stroke 2000;31:2407-13.

17. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al.; Patent Formen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. N Engl J Med 2001;345:1740-6.

18. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persistent Eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:231-3.

19. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) study. Stroke 2008;39:3131-6.

20. Stewart MJ. Contrast echocardiography. Heart 2003;89:342-8.

21. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. Neurology 2014;83:221-6.

22. Pristipino C. Cosa c'è di nuovo nelle indicazioni alla chiusura del forame ovale pervio? G Ital Cardiol 2019;20(3 Suppl 1):4S-8S.

23. Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemich stroke and its pathogenic subtypes. Stroke 2001;32:1793-9.

24. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. Stroke 2010;41:1599-603.

25. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:261-8.

26. Li P, Qin C. Methylkenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis. Gene 2014;535:359-64.

27. Lim ST, Murphy SJ, Smith DR, et al. Clinical outcomes and a high prevalence of abnormalities on comprehensive arterial and venous thrombophilia screening in TIA or ischaemic stroke patients with a patent foramen ovale, an inter-atrial septal aneurysm or both. J Neurol Sci 2017;377:227-33.

28. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:41:05

Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-236.
29. Wein T, Lindsay MP, Cote R, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke, Sixth Edition Practice Guidelines, update 2017. Int J Stroke 2018;13:420-43.
30. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. Lancet 1992;340:561-4.
31. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998;97:1946-51.
32. Meister SG, Grossman W, Dexter L, et al. Paradoxical embolism. Am J Med 1972;53:292-8.
33. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rate of venous thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. Arch Intern Med 1991;151:933-8.
34. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first ten decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984;59:17-20.
35. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. QJM 1930;23:135-50.
36. Stollberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. Ann Intern Med 1933;119:461-5.
37. Hirsch J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. Am J Cardiol 1990;65:45C-49C.
38. Sumner DS, Mattos MA. Diagnosis of deep vein thrombosis with real time colour and duplex scanning. In: Bernstein EF, ed. Vascular Diagnosis, 4th edition. Chicago, IL: Mosby Year Book;1993:785-800.
39. Katz S, Andros G, Kohl R, et al. Arterial emboli of venous origin. Surgery 1992;174:17-21.
40. Dalman R, Kohler TR. Cerebrovascular accident after Greenfield filter placement for paradoxical embolism. J Vasc Surg 1989;9:452-4.
41. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, et al. Heart rhythm monitoring strategies for cryptogenic stroke: 2015 diagnostics and monitoring stroke focus group report. J Am Heart Assoc 2015;5:e002944.
42. Choe WC, Passman RS, Brachmann J, et al. A comparison of atrial fibrillation monitoring strategies after cryptogenic stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). Am J Cardiol 2015;116:890-3.
43. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med 2014;370:2478-86.
44. Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. Eur J Neurol 2014;21:884-9.
45. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). Circulation 2003;107:1614-9.
46. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). Eur Heart J 2014;35:508-16.
47. Thaler D. Patent foramen ovale in older patients with cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. Lancet Neurol 2018;17:573-4.
48. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. Lancet Neurol 2018;17:609-17.
49. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:777-89.
50. Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. South Med J 2001;94:699-703.
51. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Dabrh AMA, et al. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence. Stroke 2012;43:422-31.
52. Patti G, Pelliccia F, Gaudio C, et al. Meta-analysis of net long-term benefit of different therapeutic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. Am J Cardiol 2015;115:837-43.