

Πότε κλείνουμε τὸ ἀνοικτὸ ὠοειδὲς τρήμα;

↔ **Λίνα Κ. Παλαιοδήμου**

Νευρολόγος, Ὑποψήφια Διδάκτορας Ἱατρικῆς Σχολῆς ΕΚΠΑ

Αἰκατερίνη Χ. Θεοδώρου

Εἰδικευόμενη Νευρολόγος, Β' Πανεπιστημιακὴ Νευρολογικὴ Κλινικὴ, Π.Γ.Ν. «Ἀττικόν»

Αἰκατερίνη Φ. Φόσκα

Εἰδικευόμενη Νευρολόγος, Β' Πανεπιστημιακὴ Νευρολογικὴ Κλινικὴ, Π.Γ.Ν. «Ἀττικόν»

Βασιλικὴ Χ. Κότσαλη – Πετεινέλλη

Εἰδικευόμενη Νευρολόγος, Β' Πανεπιστημιακὴ Νευρολογικὴ Κλινικὴ, Π.Γ.Ν. «Ἀττικόν»

Χρυσούλα Β. Λιαντινιώτη

Νευρολόγος, Ὑποψήφια Διδάκτορας Ἱατρικῆς Σχολῆς ΕΚΠΑ

Ἀνδρομάχη Δ. Ρουσοπούλου

Νευρολόγος, Ὑποψήφια Διδάκτορας Ἱατρικῆς Σχολῆς ΕΚΠΑ

Κωνσταντῖνος Ι. Βουμβουράκης

Καθηγητὴς Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας, Διευθυντὴς Β' Πανεπιστημιακῆς Νευρολογικῆς Κλινικῆς, Π.Γ.Ν. «Ἀττικόν»

Γεώργιος Κ. Τσιβγούλης

Καθηγητὴς Νευρολογίας, Β' Πανεπιστημιακὴ Νευρολογικὴ Κλινικὴ, Π.Γ.Ν. «Ἀττικόν»

Εἰσαγωγή

Τὸ Ἀγγειακὸ Ἐγκεφαλικὸ Ἐπεισόδιο (ΑΕΕ) ἀποτελεῖ μείζονα αἰτία θανάτου καὶ ἀναπηρίας, σὲ παγκόσμια κλίμακα, καὶ τὸ 80% τῶν ΑΕΕ ἀφοροῦν σὲ Ἰσχαιμικὰ Ἀγγειακὰ Ἐγκεφαλικὰ Ἐπεισόδια (ΙΑΕΕ)¹. Ἡ διάγνωση ἑνὸς ἀσθενῆ με ἸΑΕΕ, μετὰ τὴν ἀντιμετώπιση του κατὰ τὴν ὀξεία φάση, ἀπαιτεῖ ἐπιπλέον καὶ τὴν κατάλληλη ἀντιμετώπιση στὰ πλαίσια δευτερογενοῦς πρόληψης, μὲ σκοπὸ τὴν ἐλάττωση τοῦ κινδύνου ὑποτροπῆς. Ἡ κατάλληλη ἀντιμετώπιση ὑποδεικνύεται ἀπὸ τὴν αἰτιολογία τοῦ ἸΑΕΕ στὸν ἑκάστοτε ἀσθενῆ. Ὡστόσο, ἡ αἰτιολογία τοῦ ἸΑΕΕ παραμένει ἀδιευκρίνιστη σὲ περισσότερους ἀπὸ τὸ 1/3 τῶν ἀσθενῶν με ἸΑΕΕ κατὰ τὴν ἔξοδό τους². Σύμφωνα με τὴν αἰτιολογικὴ κατάταξη

τῶν ἸΑΕΕ κατὰ TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), ἓνα ἸΑΕΕ ταξινομεῖται ὡς κρυπτογενές, ὅταν, παρὰ τὴν κατάλληλη διαγνωστικὴ διερεύνηση, ἡ ἀνεύρεση συγκεκριμένης αἰτίας δὲν ἔχει γίνῃ ἐφικτὴ³.

Ἡ ἐπίπτωση τοῦ Ἀνοικτοῦ Ὁοειδοῦς Τρήματος (patent foramen ovale -PFO) ὑπολογίζεται ὅτι εἶναι 25 – 30% στὸ γενικὸ πληθυσμὸ⁴. Συγκεκριμένες πληθυσμιακὲς μελέτες, σχετικὰ με τὴν ἐπίπτωση τοῦ PFO, σὲ ἀσθενεῖς ποὺ ἔχουν ὑποστῆ ἸΑΕΕ, δὲν ὑπάρχουν. Ὡστόσο, σύμφωνα με δεδομένα ποὺ προκύπτουν ἀπὸ μελέτες παρατήρησης, ὑποδεικνύεται σημαντικὴ συσχέτιση μετὰ τοῦ PFO [μὲ ἢ χωρὶς τὴ συνύπαρξη ἀνευρύσματος μεσοκοιλιακοῦ διαφράγματος (atrial septal aneurysm – ASA)] καὶ

του κρυπτογενούς ΙΑΕΕ σε νέους ασθενείς⁵. Επιπλέον, μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησης έδειξε συσχέτιση μεταξύ δεξιο-αριστερής διαφυγής και κρυπτογενούς ΙΑΕΕ, ακόμα και σε ασθενείς άνω των 60 ετών⁶. Ωστόσο, όσον αφορά στις ύποτροπες ΙΑΕΕ σε ασθενείς με PFO, τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης, αλλά και μετα-αναλύσεις αυτών, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η ακριβής αιτιολογική συσχέτιση PFO και κρυπτογενούς ΙΑΕΕ, ο ρόλος της μορφολογίας του PFO (π.χ. το μέγεθος αυτού) και ο υποκείμενος μηχανισμός πρόκλησης του ΙΑΕΕ είναι ακόμα άσαφη. Το γεγονός, ότι ασθενείς με ΙΑΕΕ και PFO σπάνια παρουσιάζουν σημεία έν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, υποδεικνύει ότι, τοπικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πιθανότατα έχουν σημαντικότερο ρόλο, συγκριτικά με τη θεωρία της παράδοξης έμβολης.

Από τα παραπάνω δεδομένα γίνεται κατανοητό, ότι υπάρχει ασάφεια στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που το PFO μπορεί να προκαλέσει ΙΑΕΕ, και το σημαντικότερο είναι ότι δεν υπάρχει όμοφωνία ούτε σχετικά με τον κίνδυνο ύποτροπής του ΙΑΕΕ σε ασθενείς με PFO. Επιπλέον του προβληματισμού για το πότε και αν πρέπει να κλείνουμε το PFO, τα δεδομένα είναι έλλιπη ακόμα και για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση ως στρατηγική πρόληψης ύποτροπών ΙΑΕΕ σε ασθενείς με PFO. Λόγω των έλλιπων δεδομένων και της ασυμφωνίας μεταξύ των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών, κρίνεται αναγκαία ή ανασκόπηση των πρόσφατων κλινικών μελετών, που εστιάζουν στη σύγκλιση του PFO και το κρυπτογενές ΙΑΕΕ, με στόχο την καλά ενημερωμένη διαμόρφωση μίας κλινικής προσέγγισης στην καθημερινή πρακτική (Πίνακας 1).

Κλινικές Μελέτες

CLOSURE I (2012)

The STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale.

Στην παραπάνω κλινική μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες συνολικά 909 ασθενείς, 18 έως 60 ετών, με ΙΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό έγκεφαλικό επεισόδιο (ΠΙΕ), έντος των τελευταίων 6 μηνών, με

πιθανό αιτιολογικό μηχανισμό την παράδοξη έμβολη μέσω PFO⁷. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα έλέγχου) δόθηκε φαρμακευτική αγωγή, την οποία αποφάσισε ο θεράπων ίατρος και άφορούσε είτε άσπιρίνη (325 mg ήμερησίως) είτε βαρφαρίνη με στόχο INR 2-3. Στη δεύτερη ομάδα (ομάδα παρέμβασης) έγινε σύγκλιση του PFO με τη συσκευή STARFlex-system (NMT Medical, Boston, MA, USA), σε συνδυασμό με διπλή αντίαιμοπεταλιακή αγωγή (άσπιρίνη 81 ή 325 mg και κλοπιδογρέλη 75 mg) για 6 μήνες και άκολούθως μονοθεραπεία με άσπιρίνη. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 2 έτη.

Οί πιθανότητες ύποτροπών ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες (2,9% στην ομάδα παρέμβασης και 3,1% στην ομάδα έλέγχου). Η σύγκλιση ήταν έπιτυχής στο 86% των ασθενών, ώστόσο υπήρχαν έπιπλοκές σχετιζόμενες με την επέμβαση στο 3,2%. Μάλιστα, σε 4 ασθενείς βρέθηκε θρόμβος στη συσκευή κατά τον καρδιο-υπερηχογραφικό έλεγχο στους 6 μήνες. Επιπλέον, σε 5,7% των ασθενών βρέθηκε, για πρώτη φορά, κολπική μαρμαρυγή, ένω το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα έλέγχου ήταν 0,7%. Σχετικά με τις μείζονες αιμορραγίες, ένω άριθμητικά αυτές ήταν περισσότερες στην ομάδα παρέμβασης, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (2,6% vs 1,1%, p=0,11). Η παρουσία ASA και το άρχικό μέγεθος του PFO δεν φάνηκε να συσχετίζονται με ύψηλότερο κίνδυνο ύποτροπής σε αυτή τη μελέτη.

Μετά τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης, ή συσκευή άποσύρθηκε και ή έταιρία κήρυξε πτώχευση.

PC-trial (2013)

The Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale (PFO) Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism.

Πρόκειται για μία πολυκεντρική κλινική μελέτη (29 κέντρα σε Εύρώπη, Καναδά, Βραζιλία και Αύστραλία), στην οποία τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 414 ασθενείς, κάτω των 60 ετών, με κρυπτογενές ΙΑΕΕ ή ΠΙΕ ή συστηματική έμβολη και PFO⁸. Η ομάδα παρέμβασης άφορούσε στη σύγκλιση του PFO με τη συσκευή Amplatzer PFO Occluder (St. Jude

Medical, St. Paul, MN, USA) και η ομάδα έλέγχου άφορούσε στην άμιγώς φαρμακευτική αντιμετώπιση με αντιαιμοπεταλικά και/ή αντιπηκτικά από το στόματος, σύμφωνα με τις οδηγίες του θεράποντος ίατρού. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανάτου, μη θανατηφόρου ΑΕΕ, ΠΙΕ και περιφερικής συστηματικής έμβολης. Ο σχεδιασμός τής μελέτης έγινε με «τυφλούς» άξιολογητές τών καταληκτικών σημείων, οί όποιοί δε γνώριζαν τήν κατανομή τών άσθενών στις ομάδες θεραπείας (PROBE design – prospective randomized open

blinded end-point). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης τών άσθενών ήταν 4,1 έτη.

Η μελέτη δεν άνέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά, όσον άφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ένω ούτε κατά τήν άξιολόγηση τών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων δεν προέκυψαν θετικά άποτελέσματα ύπέρ τής χειρουργικής σύγκλεισης τού PFO.

Συμπερασματικά, οί έρευνητές κατέληξαν ότι δεν ύπάρχει κέρδος τής σύγκλεισης τού PFO, σε σύγκριση με τήν άμιγώς φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Πίνακας 1. Κλινικές Μελέτες, πού έστιάζουν στή Σύγκλειση Άνοικτου Ώοειδους Τρήματος, σε άσθενείς με Κρυπτογενές Άγγειακό Έγκεφαλικό Έπεισόδιο.

	CLOSURE [7]	PC-trial [8]	RESPECT [9]	REDUCE [11]	CLOSE [12]	DEFENSE [13]
Άριθμός άσθενών	909 (σύγκλειση 447, φαρμακευτικά 462)	414 (σύγκλειση 204, φαρμακευτικά 210)	980 (σύγκλειση 499, φαρμακευτικά 481)	664 (σύγκλειση 441, φαρμακευτικά 223)	663 (σύγκλειση 238, αντιαιμοπεταλικά 238, αντιπηκτικά 187)	120 (σύγκλειση 60, φαρμακευτικά 60)
Ηλικία (έτη)	18-60	<60	18-60	18-60	16-60	18-80
Ίστορικό	ΙΑΕΕ/ΠΙΕ (έντός 6 μηνών)	ΙΑΕΕ/ΠΙΕ	ΙΑΕΕ/ΠΙΕ (έντός 7 μηνών)	ΙΑΕΕ (έντός 3 μηνών)	ΙΑΕΕ (έντός 6 μηνών)	ΙΑΕΕ (έντός 3 μηνών)
Άποκλεισμός άλλων αίτιών ΙΑΕΕ (πλήν τού PFO)	Νά άποκλείονται	Νά άποκλείονται κλινικά και άπεικονιστικά	Νά άποκλείονται	Νά άποκλείονται	Νά άποκλείονται από έξειδικευμένου έρευνητές	Νά άποκλείονται από έξειδικευμένου έρευνητές
PFO	-	-	-	-	PFO με ASA μεγέθους >10 mm	Ύψηλοϋ κινδύνου PFO μεγέθους ≥2 mm και/ή ASA μεγέθους ≥10 mm
Δεξιο-αριστερή διαφυγή	Διοισοφάγειο και έγχυση μικροφουσαλίδων στή Valsalva	Διοισοφάγειο ή έγχρωμο Doppler με μελέτη ροής	Διοισοφάγειο ή έγχρωμο Doppler με μελέτη ροής	Σέ ήρεμία ή κατά τή διάρκεια Valsalva (διοισοφάγειο, έγχυση μικροφουσαλίδων)	>30 μικροφουσαλίδες (διοισοφάγειο, διαθωρακικό)	Διοισοφάγειο

RESPECT-PFO-trial (2013)

The Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment.

Άφορα σε μία ακόμα πολυκεντρική μελέτη, που έλαβε χώρα σε 69 κέντρα στις Ήνωμένες Πολιτείες Αμερικής και τον Καναδά. Σε αυτήν τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 980 ασθενείς, μέσης ηλικίας 45,9 ετών, σε δύο ομάδες: σύγκλιση του PFO με τη συσκευή Amplatzer PFO Occluder, όπως και στη μελέτη PC-trial (ομάδα παρέμβασης) και στην άμιγως φαρμακευτική αγωγή (ομάδα έλεγχου). Σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή, η επιλογή αυτής ήταν στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, με τελικό αποτέλεσμα, το 75% των ασθενών της ομάδας έλεγχου να λάβει αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και το υπόλοιπο 25% από το στόματος αντιπηκτική αγωγή. Η ανάλυση της μελέτης σχεδιάστηκε με βάση τα γεγονότα που παρατηρήθηκαν και αφορούσαν 25 καταληκτικά σημεία. Ως υπεροχή της θεραπείας με σύγκλιση του PFO ορίστηκε εξαρχής η παρατήρηση τουλάχιστον 19 από τα συνολικά 25 καταληκτικά σημεία στην ομάδα έλεγχου.

Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη είχε υψηλά ποσοστά ασθενών που εγκατέλειψαν, κυρίως από την ομάδα έλεγχου, με αποτέλεσμα η τελική έκθεση ασθενών στη θεραπεία να είναι σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στις δύο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα φαρμακευτικής θεραπείας (ομάδα έλεγχου) 83/481 ασθενείς διέκοψαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη, ενώ από την ομάδα σύγκλισης του PFO (ομάδα παρέμβασης) εγκατέλειψαν 48/499 ασθενείς. Επιπλέον, σε 37 ασθενείς από την ομάδα παρέμβασης δεν τέθηκε τελικά η συσκευή Amplatzer PFO Occluder, με τελικό αποτέλεσμα να λάβουν θεραπεία σύγκλισης συνολικά 462 ασθενείς. Τελικά, σύμφωνα με την ανάλυση, με βάση την πρόθεση για θεραπεία (intention to treat analysis - ITT), παρατηρήθηκαν 16/25 καταληκτικά γεγονότα στην ομάδα έλεγχου, σε σύγκριση με την ομάδα παρέμβασης, στην οποία παρατηρήθηκαν 9/25. Όλα τα γεγονότα που απομονώθηκαν αφορούσαν σε μη θανατηφόρα ΑΕΕ. Παρόλα αυτά, η ανάλυση δεν θεωρήθηκε έγκυρη, λόγω της τελικής ανισορροπίας του πληθυσμού στις δύο ομάδες.

Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ούτε κατά τη σύγκριση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στις δύο ομάδες.

Λόγω του υψηλού ποσοστού ασθενών που «χάθηκαν» (lost-to-follow-up), στη συγκεκριμένη μελέτη έγιναν επιπλέον προκαθορισμένες αναλύσεις, με βάση το θεραπευτικό πρωτόκολλο (per protocol analysis) και αναλύσεις ασθενών, όπως τελικά έλαβαν θεραπεία (και όχι με βάση την πρόθεση για θεραπεία και την αρχική τυχαιοποίηση). Ωστόσο, οι εν λόγω αναλύσεις είναι επίσης προβληματικές, λόγω υψηλού ρίσκου για συστηματικά σφάλματα απόσυρσης.

RESPECT-long-term

Οι έρευνητές της μελέτης RESPECT-PFO-trial παρουσίασαν, το 2017, νεότερα δεδομένα από τη συνεχιζόμενη μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών, με τελικό μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 5,9 έτη¹⁰. Όπως προηγουμένως, ακόμα και στην επέκταση της μελέτης υπάρχει το σφάλμα της άνισοτιμης κατανομής ασθενών στις δύο ομάδες, λόγω του αυξημένου και διαφορετικού ποσοστού απόσυρσης. Γενικότερα, όμως, το ποσοστό υποτροπών στις δύο ομάδες ήταν μικρό. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκαν 0,58 γεγονότα ανά 100 άνθρωπο-έτη, ενώ στην ομάδα έλεγχου, αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν 1,07 γεγονότα ανά 100 άνθρωπο-έτη. Η αναλογία ρίσκου (hazard ratio - HR) ήταν 0,55 υπέρ της ομάδας σύγκλισης του PFO, ωστόσο τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήσαν ευρέα και η στατιστική σημαντικότητα ήταν όριακή ($p=0,046$). Σχετικά με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτή τη φορά απομονώθηκε σημαντική διαφορά, ως προς τα ποσοστά πνευμονικής έμβολης, η οποία ήταν συχνότερη στην ομάδα παρέμβασης. Με τον τρόπο αυτό, φαίνεται ότι η παρατηρούμενη διαφορά στο θεραπευτικό όφελος τελικά αντισταθμίζεται από τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων επιπλοκών.

GORE-REDUCE (2017)

Σε αυτή τη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 664 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 59 ετών, με ιστορικό κρυπτογενούς ΑΕΕ και PFO, σε δύο ομάδες με κα-

τανομή 2:1¹¹. Η πρώτη ομάδα (ομάδα παρέμβασης) έλαβε θεραπεία σύγκλεισης είτε με τη συσκευή HELEX Septal Occluder (WL Gore & Associates, Inc.) είτε με τη συσκευή Cardioform Septal Occluder (WL Gore & Associates, Inc.) και η δεύτερη ομάδα (ομάδα έλέγχου) έλαβε φαρμακευτική αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 3,2 έτη.

Η πλειοψηφία των ασθενών, που επιλέχθηκαν στη μελέτη, είχαν δεξιό-αριστερή διαφυγή μετρίου ή μεγάλου βαθμού. Ός μετρίου βαθμού όριστηκε η διαφυγή 6 έως 25 μικροφυσσαλίδων και ως μεγάλου βαθμού η διαφυγή πάνω από 25 μικροφυσσαλίδων. Το αρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η απουσία κλινικού συμβάματος ΑΕΕ εντός 24 ωρών. Στη συνέχεια της μελέτης προστέθηκε και δεύτερο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (ένω στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης αποτελούσε δευτερεύον καταληκτικό σημείο), το οποίο ήταν ο συνδυασμός κλινικού ΑΕΕ ή σιωπηλής ισχαιμίας, απεικονιζόμενη στη μαγνητική τομογραφία (MRI) του έγκεφάλου εντός 24 μηνών. Στην ανάλυση ITT το ποσοστό γεγονότων ήταν 0,36 ανά 100 άνθρωπο-έτη στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με το ποσοστό της τάξης 1,71 που παρατηρήθηκε στην ομάδα έλέγχου. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,002$). Όσον αφορά στο δεύτερο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ήταν και αυτό υπέρ της ομάδας στην οποία έγινε σύγκλειση του PFO. Σχετικά με τα θέματα ασφαλείας, σε 3,9% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιπλοκές, σχετικά με τη συσκευή (μετακίνηση της συσκευής, θρόμβωση στην περιοχή της συσκευής, διαχωρισμός αορτής) ή με την τεχνική τοποθέτησης της συσκευής. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, όσον αφορά στις μείζονες αιμορραγίες. Όστόσο, στο 6,6% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης ανιχνεύθηκε κολπική μαρμαρυγή και πτερυγισμός, σχετιζόμενη με την επέμβαση, σε σύγκριση με την ομάδα έλέγχου στην οποία το ποσοστό ήταν 0,4%. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).

CLOSE-trial (2017)

The Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke

Recurrence.

Στην παραπάνω μελέτη τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς, ηλικίας 16 έως 60 ετών, σε τρεις ομάδες: στην πρώτη ομάδα έγινε σύγκλειση του PFO, σε συνδυασμό με λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, η δεύτερη ομάδα έλαβε αποκλειστικά αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και η τρίτη ομάδα έλαβε από το στόματος αντιπηκτική αγωγή¹². Στα κριτήρια εισόδου στη μελέτη συμπεριλαμβάνονταν η ύπαρξη μεγάλου μεγέθους PFO ή η συνύπαρξη ASA. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ύποτροπή ΑΕΕ.

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 663 ασθενείς και η μέση διάρκεια παρακολούθησής τους ήταν 5,3 έτη. Στην ομάδα σύγκλεισης του PFO δεν συνέβη κανένα ΑΕΕ, ενώ στην ομάδα αντιαιμοπεταλιακής αγωγής απομονώθηκαν 14 ΑΕΕ, εκ των οποίων μόνο ένα κρίθηκε ότι προκάλεσε σημαντική αναπηρία. Η τελική αναλογία κινδύνου (HR), μεταξύ των δύο παραπάνω ομάδων ασθενών, ήταν 0,03, υπέρ της ομάδας σύγκλεισης. Τα ΑΕΕ στην ομάδα αντιπηκτικής αγωγής ήταν 3. Όστόσο, στη μελέτη αυτή δεν έγινε επίσημη στατιστική ανάλυση, με σκοπό τη σύγκριση των ομάδων αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή σύγκλεισης PFO έναντι αντιπηκτικής αγωγής.

Όσον αφορά σε θέματα ασφαλείας, οι μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με την επέμβαση, υπολογίστηκαν σε 14. Επιπλέον, υπήρξαν περισσότερες περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής και πτερυγισμού στην ομάδα σύγκλεισης, σε σύγκριση με την ομάδα αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (4,6% έναντι 0,9%, αντίστοιχα, $p=0,02$).

DEFENSE PFO trial (2018)

Device Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke Patients With High-Risk Patent Foramen Ovale.

Πρόκειται για μία πολυκεντρική μελέτη, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς, με ιστορικό κρυπτογενούς ΙΑΕΕ και PFO ύψηλου κινδύνου, να λάβουν είτε θεραπεία σύγκλεισης του PFO είτε αποκλειστικά φαρμακευτική αγωγή¹³. Ός ύψηλου κινδύνου PFO όριστηκε το PFO με συνύπαρξη ASA ή με συνοδό υπερκινητικότητα του μεσοκολπικού διαφράγματος ή με μέγεθος >2 mm, όπως αυτά σημειώνονται σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς. Η σύγκλει-

ση του PFO έγινε από εξειδικευμένους επεμβατικούς καρδιολόγους, με τη χρήση της συσκευής Amplatzer PFO Occluder. Η φαρμακευτική αγωγή αφορούσε είτε στην αντισταθμιστική αγωγή (μονή ή διπλή) είτε στην αντιπηκτική αγωγή, ανάλογα με την κρίση του θεράποντος Ιατρού. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε ως ο συνδυασμός ΑΕΕ, αγγειακού θανάτου και μείζονος αίμορραγίας κατά τη διάρκεια θρομβόλυσης για όξυ έμφραγμα μυοκαρδίου. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 2 έτη. Στην ομάδα της σύγκλισης του PFO δεν παρατηρήθηκε κανένα γεγονός που να αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, σε αντίθεση με την ομάδα φαρμακευτικής αγωγής, στην οποία απομονώθηκαν γεγονότα σε 6 ασθενείς. Η υπεροχή ως προς το θεραπευτικό όφελος της σύγκλισης του PFO, έναντι της φαρμακευτικής αγωγής, ήταν σαφής. Μη θανατηφόρες επιπλοκές της επέμβασης ήταν οι: κολπική μαρμαρυγή, ψευδοανεύρυσμα, διάτρηση περικαρδίου. Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκε πνευμονική ή συστηματική έμβολη.

Συζήτηση

Τις αρχικά αρνητικές κλινικές μελέτες (CLOSURE, PC-trial, RESPECT) ακολούθησαν πρόσφατα (2017, 2018) τρεις ακόμα κλινικές μελέτες (GORE-REDUCE, CLOSE-trial, DEFENCE PFO-trial), οι οποίες παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα υπέρ της σύγκλισης του PFO σε ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ. Και αυτές με τη σειρά τους διαδέχτηκαν σειρές περιστατικών και μετα-αναλύσεις δικτύου, που ως στόχο είχαν την αξιολόγηση της ιδανικής στρατηγικής δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με PFO και κρυπτογενές ΑΕΕ. Σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι η σύγκλιση του PFO σε νέους ασθενείς (κάτω των 60 ετών), με κρυπτογενές ΑΕΕ υπερτερεί έναντι της αντισταθμιστικής αγωγής, όσον αφορά στις υποτροπές ΑΕΕ. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να παραβλέπει κανείς τις αυξημένες πιθανότητες για ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής στις περιπτώσεις της σύγκλισης του PFO, καθώς και άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με την επέμβαση, όπως αναφέρθηκαν αναλυτικά παραπάνω. Επιπλέον, υπάρχει μία τάση να υπερτερεί ή από το στόματος αντιπηκτική αγωγή υπέρ

της αντισταθμιστικής στη μείωση του ρίσκου υποτροπών, ωστόσο τα στοιχεία δεν επαρκούν για ασφαλή συμπεράσματα. Αν λάβει κανείς υπόψιν τον αυξημένο αίμορραγικό κίνδυνο έτησίως των ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή, σε σύγκριση με τον σχετικά χαμηλό κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ σε ασθενείς με PFO (περίπου 1% έτησίως), ή απάντηση, αν ή από το στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι καλή θεραπευτική επιλογή δευτερογενούς πρόληψης, γίνεται ακόμα πιο άβεβαιη.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες από το British Medical Journal Recommendations panel, σχετικά με τη σύγκλιση του PFO σε ασθενείς κάτω των 60 ετών, με κρυπτογενές ΙΑΕΕ και απαραίτητη προϋπόθεση τη διενέργεια επαρκούς διαγνωστικού έλέγχου προς αποκλεισμό άλλης αιτιολογίας του ΙΑΕΕ¹⁴. Σύμφωνα με αυτές, προτείνονται τα εξής: (1) σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν καμία αντένδειξη, προτιμάται η σύγκλιση του PFO, σε συνδυασμό με αντισταθμιστική αγωγή έναντι της αντιπηκτικής αγωγής, (2) σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντένδειξη στην αντιπηκτική αγωγή, προτιμάται η σύγκλιση του PFO, σε συνδυασμό με αντισταθμιστική αγωγή έναντι της αντισταθμιστικής αγωγής και (3) σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντένδειξη στη σύγκλιση του PFO ή δεν επιθυμούν, προτιμάται η αντιπηκτική αγωγή έναντι της αντισταθμιστικής αγωγής.

Το ζήτημα της ορθολογικής διαχείρισης των ασθενών με PFO προσεγγίστηκε πρόσφατα από μία πολυεπιστημονική ομάδα, η εργασία της οποίας βασίστηκε σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα¹⁵. Βάσει αυτών, συστήνεται η διαδερμική σύγκλιση του PFO σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, ηλικίας 18 έως 65 ετών, με επιβεβαιωμένο κρυπτογενές ΙΑΕΕ, ΠΙΕ ή συστηματική έμβολη. Προηγουμένως, ωστόσο, θα πρέπει να έχει διευκρινιστεί, ότι όντως το PFO έχει σαφή αιτιολογική συσχέτιση με τα προαναφερθέντα γεγονότα και η συσχέτιση αυτή να υποδεικνύεται από κλινικά, ανατομικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Επίσης, θα πρέπει κανείς να επιλέγει, για την επέμβαση, μεταξύ των διαθέσιμων συσκευών, που έχουν ελεγχθεί στις κλινικές μελέτες: Amplatzer PFO Occluder και GORE Cardioform Septal Occluder.

Για την απόδειξη της αιτιολογικής σχέσης του

PFO και του κρυπτογενούς ΑΕΕ σε έναν ασθενή, σε όρισμένες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη ή εξαντλητική αναζήτηση και αποκλεισμός της ύπαρξης άλλης αίτιας, όπως της κολπικής μαρμαρυγής. Η σημασία αυτού είναι ιδιαίτερα μεγάλη, αν αναλογιστεί κανείς το μικρό κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ σε έναν ασθενή με PFO, σε σύγκριση με τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής σε έναν ασθενή με κολπική μαρμαρυγή. Έπομένως, γίνεται κατανοητό, ότι σε έναν ασθενή με αρκετούς παράγοντες κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή (ύψηλο HAVOC σκόρ, Πίνακας 2) και μικρές πιθανότητες το κρυπτογενές ΑΕΕ να οφείλεται στο PFO (χαμηλό ROPE σκόρ, Πίνακας 3), θα πρέπει να γίνεται αναζήτηση της κολπικής μαρμαρυγής ακόμα και με μακροχρόνιες καταγραφές καρδιακού ρυθμού^{16,17}. Έως τη συμπλήρωση του έλέγχου, ή επιλογή είτε αντιαιμοπεταλιακής είτε αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξετασθεί, λαμβάνοντας υπ' όψιν την υπεροχή της αντιπηκτικής αγωγής σε θέματα αποτελεσματικότητας, αλλά και τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο που την συνοδεύει.

Επιπλέον, θα πρέπει να γίνει σαφές ότι, κατά τη διάρκεια του διαγνωστικού ελέγχου ενός ασθενή με PFO και κρυπτογενές ΑΕΕ, δεν αρκεί το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς για τη διαπίστωση της δεξιο-αριστερής διαφυγής. Ο έλεγχος τόσο με διακρανικό υπέρηχο (Εικόνα 1) όσο και με διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα έχει ανώτερη διαγνωστική αξία, συγκριτικά με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς¹⁸. Με αυτές τις διαγνωστικές μεθόδους, μπορεί κανείς με ασφάλεια να διαπιστώσει τη δεξιο-αριστερή διαφυγή τόσο στην ήρεμία όσο και κατά τη δοκιμασία Valsalva, αλλά και σε διάφορες θέσεις του σώματος του ασθενή. Επίσης, με το διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα (Εικόνα 2) απεικονίζεται πλήρως το PFO (π.χ. το μέγεθός του), αλλά και η υπόλοιπη ανατομία που το συνοδεύει (ύπαρξη ή μη ASA).

Παρά τα νεότερα δεδομένα, για την αποτελεσματικότητα της σύγκλεισης του PFO, δημιουργούνται πλέον νέα ερωτήματα και διλήμματα, που αφορούν στην καθημερινή κλινική πρακτική. Είναι χαρακτηριστικό, ότι στις κλινικές μελέτες, στις ομάδες παρέμβασης, τη σύγκλειση του PFO συνοδεύει και

Πίνακας 2. HAVOC σκόρ για την Πρόβλεψη Κολπικής Μαρμαρυγής σε Ασθενείς με Κρυπτογενές Αγγειακό Έγκεφαλικό Έπεισόδιο ή Παροδικό Ίσχαιμικό Αγγειακό Έγκεφαλικό Έπεισόδιο¹⁶. Σκόρ 0-4: χαμηλού κινδύνου, Σκόρ 5-9: μεσαίου κινδύνου, Σκόρ 10-14: υψηλού κινδύνου.

Παράγοντας	Σκόρ
Άρτηριακή Υπέρταση	2
Ήλικία ≥ 75 ετών	2
Βαλβιδική Νόσος	2
Περιφερική Αγγειακή Νόσος	1
Παχυσαρκία	1
Συμφορητική Καρδιακή Άνεπάρκεια	4
Στεφανιαία Νόσος	2

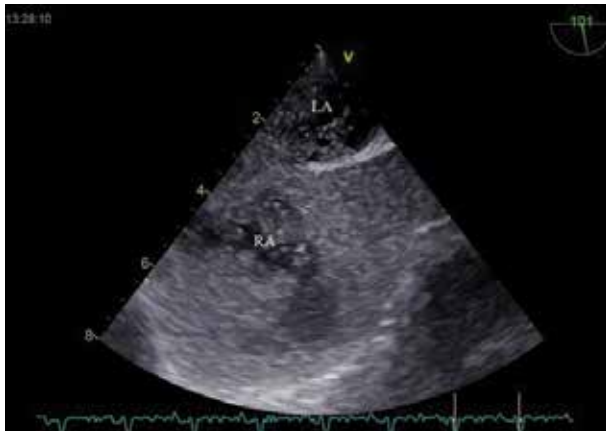
Πίνακας 3. ROPE σκόρ για την Πρόβλεψη Αιτιολογικής Συσχέτισης Άνοικτου Ώσειδους Τρήματος σε Ασθενή με Κρυπτογενές Αγγειακό Έγκεφαλικό Έπεισόδιο¹⁷. Όσο υψηλότερο είναι το ROPE σκόρ τόσο πιθανότερο είναι το κρυπτογενές αγγειακό έγκεφαλικό έπεισόδιο να οφείλεται στο άνοικτο ώσειδες τρήμα.

Παράγοντας	Σκόρ
Χωρίς Ίστορικό Άρτηριακής Υπέρτασης	1
Χωρίς Ίστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη	1
Χωρίς Ίστορικό Προηγούμενου ΑΕΕ/ΠΙΕ	1
Μη Καπνιστής	1
Φλοιώδες Έμφρακτο στην Άπικόνιση	1
Ήλικία (έτη)	
18-29	5
30-39	4
40-49	3
50-59	2
60-69	1
≥70	0

επιπλέον αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή. Έπομένως, δεν έχει διαπιστωθεί, αν και σε τίποσοστό σχετίζεται ή μείωση των υποτροπών ΑΕΕ με τη σύγκλειση του PFO αυτή καθαυτή. Επίσης, παραμένει άγνωστη ή βέλτιστη διάρκεια αντιαιμοπεταλιακής



Εικόνα 1. Ανεύρεση μικροφυσσαλίδων κατά τη διάρκεια φασματικής ανάλυσης των αγγείων του κύκλου του Willis, με διακρανικό doppler μετά την ενδοφλέβια έγχυση μικροφυσσαλίδων, εύρημα ένδεικτικό δεξιο-αριστερής διαφυγής.



Εικόνα 2. Διαφυγή μικροφυσσαλίδων από το δεξιό στον αριστερό κόλπο κατά τη διάρκεια διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος, εύρημα ένδεικτικό δεξιο-αριστερής διαφυγής και μεσοκολπικής επικοινωνίας.

ή αντιπηκτικής αγωγής μετά την επέμβαση, χωρίς να γνωρίζουμε πότε αυτή μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια, χωρίς την πιθανότητα θρόμβωσης της συσκευής. Τέλος, είναι δύσκολο να απαντηθεί με βεβαιότητα, αν η κολπική μαρμαρυγή, ως «επιπλοκή» της επέμβασης, είναι πραγματικά νέο-εμφανιζόμενη ή απλά νεο-διαγνωσθείσα, δηλαδή προϋπήρχε της επέμβασης και διέφυγε του διαγνωστικού ελέγχου.

Έπιλογος

Ο κίνδυνος ύποτροπής AEE σε ασθενείς με PFO και κρυπτογενές AEE είναι χαμηλός σε όλες τις κλινικές μελέτες. Οί νεότερες κλινικές μελέτες αποδεικνύουν περαιτέρω μείωση αυτού του κινδύνου, με τη διαδερμική σύγκλειση του PFO σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή, σε σύγκριση με την αποκλειστικά φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, η επιλογή μίας τέτοιας επέμβασης δεν είναι ελεύθερη επιπλοκών και αυτό υπερτονίζει την ανάγκη για σωστή διάγνωση και επιλογή κατάλληλων ασθενών. Αυτό επιβάλλει την επιλογή ενός ασθενή με υψηλό ROPE σκόρ και τον πολύ καλό διαγνωστικό αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών IAEE. Επίσης, η μέθοδος θα πρέπει να διενεργείται από εξειδικευμένους επεμβατικούς καρδιολόγους, σε έδαφος συνεργασίας με τον αγγειακό νευρολόγο, και με τις έγκεκριμένες συσκευές.

Δεδομένα προερχόμενα από τον πραγματικό κόσμο, από πολυκεντρικά μητρώα ασθενών με κρυπτογενές AEE, που υποβάλλονται σε σύγκλειση PFO, μπορούν να παρέχουν τη συνολική εμπειρία από την υιοθέτηση της μεθόδου αυτής και την πραγματική αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της και εκτός των καλά ελεγμένων συνθηκών μίας κλινικής μελέτης. ■

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global Burden of disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
2. Schulz UG and Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003; 34: 2050-2059.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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; 24: 35-41.
4. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20.
5. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992;117:461-465.
6. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. 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; 17:609-617.
7. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-999.
8. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-1091.
9. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-1100.
10. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-1032.
11. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377:1033-1042.
12. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-1021.
13. 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;71:2335-2342.
14. Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362:k2515.
15. 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* 2018 Oct 25 [Epub]. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
16. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, et al. A Clinical Score for Predicting Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Cardiology*. 2017; 138(3): 133-40.
17. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Aug; 81(7): 619-25.
18. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ann Neurol*. 2016 Apr; 79(4): 625-35.

