

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL PAZIENTE CON EVENTO ISCHEMICO MAGGIORE CRIPTOGENICO E FORAME OVALE PERVIO

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Data di pubblicazione:..... Giugno 2014

Gruppo di lavoro:..... **Dr. Pierfrancesco Pugliese** – *U.O. di Neurologia*
Dr. Giuseppe De Vuono – *U.O. di Neuroradiologia*
Dr. Francesco Greco – *U.O. di Cardiologia Interventistica*
Dr. Oscar Serafini – *U.O. di Cardiologia*

Coordinatore del progetto :.....**Dr. Francesco Greco** – *U.O. di Cardiologia Interventistica*

Responsabile scientifico:.....**Dr. Oscar Serafini** – *U.O. di Cardiologia*

Controllori:..... **Dr. William Auteri** – *U.O. di Neuroradiologia*
Dr. Francesco De Rosa – *U.O. di Cardiologia*
Dr. Fernando Fascetti – *U.O. di Cardiologia Interventistica*
Dr. Alfredo Petrone – *U.O. di Neurologia*

VALUTAZIONE :..... **Nucleo di valutazione PDTA**

Epidemiologia

L'ictus criptogenico, definito come un ictus da cause sconosciute, indeterminate o incerte, rappresenta il 30-40% di tutti gli ictus. La possibile correlazione tra un'ischemia cerebrale "criptogenica" ed un forame ovale pervio (PFO) è stata ipotizzata più di 130 anni or sono. Il PFO interessa all'incirca il 25-30% della popolazione adulta. Il PFO può essere associato a numerosi quadri clinici (embolia periferica, sindrome platipnea-ortodeossia, embolie associate a interventi chirurgici, malattia da decompressione, ecc.), tuttavia la principale associazione è con lo stroke/TIA ischemico. Inoltre, anche in presenza di PFO, l'ictus rimane una sindrome complessa e multifattoriale nella quale numerosi fattori patogenetici (come la fibrillazione atriale misconosciuta/parossistica, la trombofilia o l'aterosclerosi) giocano un ruolo ed interagiscono tra di loro.

Stato attuale

I pazienti che giungono all'osservazione ospedaliera con quadro clinico/strumentale di stroke ischemico vengono ricoverati, a seconda dell'entità della compromissione clinica, in reparto di neurologia, medicina interna, OBI. Il successivo iter diagnostico / valutativo è in parte influenzato dal reparto ove il paziente trova ricovero. Nei soggetti etichettati come affetti da stroke criptogenico frequentemente viene già eseguita la valutazione clinico/strumentale tesa all'individuazione del PFO. Tuttavia la successiva gestione del paziente con Stroke/TIA e PFO non è univoca. In ogni caso, posta dai clinici l'indicazione alla possibile chiusura del PFO, il paziente si trova nell'impossibilità di proseguire l'iter terapeutico e, in maniera non codificata, gli viene consigliato di eseguire tale chiusura in centri deversi, in molti casi fuori dalla nostra regione.

Premessa e rationale del protocollo

Questo documento è il prodotto del lavoro di un gruppo interdisciplinare di professionisti che hanno collaborato per definire il percorso diagnostico terapeutico assistenziale dei pazienti con Stroke/TIA maggiore e forame vale pervio, alla luce delle raccomandazioni formulate dalle principali società scientifiche. Sulla base della revisione della letteratura scientifica e della propria esperienza clinica, il gruppo di lavoro ha identificato le diverse fasi del percorso assistenziale dei pazienti con Stroke/TIA maggiore e forame ovale pervio ed ha formulato una serie di suggerimenti relativi alle modalità di comportamento in alcuni contesti clinici.

In particolare, viene proposta una **flow-chart diagnostico/terapeutica per i pazienti con Stroke/TIA maggiore e pervietà del forame ovale e storia di eventi ischemici cerebrali e/o sistemici (vedi figura 1)**.

In relazione alla definizione corretta della patologia in questione, ed in particolare della patologia cerebrovascolare, pur non essendo scopo di queste raccomandazioni condivise definire e concordare le indagini e la condotta diagnostica di fronte ad un evento ischemico cerebrale, riteniamo che si debba specificare quanto segue:

1) L'unica classificazione eziologica validata dell'ictus ischemico con criteri definiti è il **TOAST** sebbene presenti alcune criticità. A tale classificazione si farà quindi riferimento.

2) L'avvio dell'iter diagnostico-terapeutico è giustificato solo in pazienti che abbiano in anamnesi uno o più episodi di ischemia cerebrale e/o sistemica e solo dopo avere escluso ogni altra possibile causa al di fuori del forame ovale pervio (ictus criptogenetico). Qualora si attribuisca alla pervietà del forame ovale il determinarsi dell'evento ischemico cerebrale, esso ricadrà nella categoria "ictus cardioembolico". Al fine di porre correttamente tale inquadramento, occorre verificare se sono presenti anche i criteri neuroradiologici (vedi appendice 1).

3) Per quanto riguarda la definizione di evento ischemico transitorio (TIA) si fa riferimento alla definizione WHO (evento neurologico focale di presunta origine vascolare di durata inferiore a 24 ore).

RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE

PAZIENTE CON ICTUS CRIPTOGENETICO

- La diagnosi di evento ischemico cerebrale maggiore (TIA/STROKE) deve essere formulata da un neurologo. 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. Raramente uno shunt dx/sn può essere conseguenza di una o più fistole arterovenose polmonari e tale patologia dovrà essere adeguatamente ricercata (vedi appendice 4)

- 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 sulla base del profilo di rischio per evento ischemico cerebrale non secondario a embolia paradossa attraverso il forame ovale.

PAZIENTE ASINTOMATICO

- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di forame ovale pervio e/o aneurisma del setto interatriale, **non giustifica l'avvio dell'iter diagnostico** finalizzato a quantizzare l'entità dello shunt dx/sn e l'anatomia del PFO (Doppler Trans Cranico/Ecocardiografia Trans Esofagea). Similmente non è indicata l'esecuzione di RM/TC cerebrale per ricerca di lesioni asintomatiche.

- Nei pazienti asintomatici, il riscontro occasionale di lesioni della sostanza bianca alla RM cerebrale non giustifica l'avvio dell'iter diagnostico finalizzato a ricercare il forame ovale pervio.

PAZIENTE EMICRANICO

- 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 con **ictus emicranico è giustificato l'avvio dell'iter diagnostico** finalizzato alla ricerca del forame ovale pervio. 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.

- 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)
- indagini neuroradiologiche che mostrano una lesione ischemica in un'area congrua non attribuita ad altra condizione o patologia.

VALUTAZIONE STRUMENTALE DI I LIVELLO

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico è indicata l'esecuzione di Ecocardiogramma color Doppler Transtoracico con ecocontrastografia per la ricerca e la quantizzazione di shunt dx/sn. Ad integrazione dell'ETT e per la quantizzazione dello shunt dx/sn si raccomanda di utilizzare il Doppler Trans Cranico (vedi appendice 2). L'utilizzo dell'Ecocardiogramma Transesofageo è lasciato alla decisione del clinico nell'ambito del processo diagnostico dell'evento ischemico cerebrale

- Nei pazienti di età inferiore/uguale a 55 anni e diagnosi di evento ischemico cerebrale e/o sistemico criptogenetico è indicata l'esecuzione dello screening sierologico per trombofilia congenita o acquisita (vedi appendice 3).

VALUTAZIONE STRUMENTALE DI II LIVELLO

- Nei pazienti con shunt dx/sn > 10 bolle al Doppler Trans Cranico, è indicata l'esecuzione dell'Ecocardiografia Trans Esofagea non solo per escludere altre possibili fonti emboliche (vedi valutazione strumentale di I livello) ma anche per definire la sede dello shunt dx/sn e precisare le caratteristiche anatomiche del forame ovale (vedi appendice 4) nell'ottica di una possibile indicazione a chiusura percutanea del forame ovale.

RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

CHIUSURA PERCUTANEA DEL PFO

La chiusura percutanea del PFO è una tecnica transcateretere che usa dispositivi di occlusione per il setto interatriale. A tutt'oggi sono stati pubblicati tre studi randomizzati per un totale di 2303 pazienti arruolati. Il primo studio randomizzato e controllato che sia stato pubblicato – il **CLOSURE I** – ha mostrato, dopo 2 anni di follow-up, una prognosi sovrapponibile nel braccio trattato con terapia percutanea e in quello con terapia medica, con un profilo di sicurezza simile usando lo STARFlex Septal Occluder. Lo studio **RESPECT** ha randomizzato 980 pazienti a terapia medica o chiusura percutanea con Amplatzer PFO Occluder valutando come obiettivo primario la recidiva di ictus ischemico franco (fatale e non fatale) nel follow-up o la morte precoce dopo la randomizzazione ed ha dimostrato – nell'analisi con intenzione a

trattare – una riduzione statisticamente non significativa degli eventi nel braccio trattato con chiusura percutanea (hazard ratio con la chiusura 0.49; IC 95% 0.22-1.11; p=0.08). Tuttavia, in ragione della diversa esposizione alla terapia tra i due gruppi (follow-up più lungo nel gruppo con chiusura percutanea), è stata invece evidenziata una riduzione statisticamente significativa degli eventi nel braccio con chiusura percutanea sia nell'analisi prespecificata di aderenza al protocollo (hazard ratio 0.37; IC 95% 0.14-0.96; p=0.03) sia in quella, sempre prespecificata, effettuata in base all'effettivo trattamento ricevuto con 0.39 eventi/100 pazienti-anno vs 1.45 eventi/100 pazienti-anno (hazard ratio 0.27; IC 95% 0.10-0.75; p=0.007). Lo studio **PC Trial** ha randomizzato 414 pazienti a chiusura percutanea con Amplatzer PFO Occluder o terapia medica valutando l'incidenza dell'endpoint primario composito (morte, TIA, ictus o embolia periferica) a 4.5 anni. L'endpoint primario ha avuto un'incidenza del 3.4% nel gruppo trattato con chiusura percutanea e del 5.2% nel gruppo trattato con terapia medica (hazard ratio 0.63; IC 95% 0.24-1.62; p=0.34). ***L'interpretazione dei dati forniti da questi trial è complessa e, nonostante il disegno randomizzato, non c'è ancora consenso su un messaggio definitivo riguardante la terapia interventistica rispetto alla terapia medica. Infatti, anche se ciascuno di questi studi indica una tendenza statisticamente non significativa ad una migliore prognosi con la terapia interventistica rispetto alla terapia medica, le valutazioni metanalitiche finora effettuate hanno dato però anch'esse risultati incerti e contraddittori.*** Questo è attribuibile in misura rilevante ai molti limiti che riducono significativamente la validità interna ed esterna di ciascuno studio: *in primis* il notevole sottodimensionamento del campione rispetto al rischio basale dei pazienti effettivamente arruolati. Inoltre il confronto tra i tre studi è molto difficile a causa delle differenze di presidi utilizzati, del diverso rischio basale dei pazienti e della differente definizione degli endpoint. Tuttavia, nonostante la multiformità dei dati pubblicati e delle loro interpretazioni, **la terapia interventistica emerge almeno come un'alternativa sicura ed efficace alla terapia medica nel medio termine (2-4 anni).** A livello delle evidenze osservazionali, un'analisi combinata di 21 studi ha invece mostrato una recidiva di ictus di 0.19 eventi/100 pazienti-anno dopo la chiusura di PFO (IC 95% 0.05-0.49), in contrasto con 1.98 eventi/100 pazienti-anno dopo terapia medica (IC 95% 1.48-2.60). **Alcuni studi hanno identificato alcuni fattori clinici e anatomici che possono aumentare la probabilità che il PFO sia la causa effettiva del primo ictus o di quelli ricorrenti** (Figura 1).

Quando indicata, si raccomanda che la chiusura del PFO sia rimandata ad almeno 1 mese dopo un ictus maggiore, perché la somministrazione di eparina durante la procedura potrebbe essere pericolosa in pazienti con lesioni cerebrali di grandi dimensioni. In pazienti con un ictus minore o con TIA, non è necessario alcun intervallo di tempo particolare prima di procedere con l'intervento.

Raccomandazioni

- 1. Nell'attesa del completamento della valutazione diagnostica per la pervietà del forame ovale, si raccomanda che i pazienti con ictus criptogenico siano trattati con la terapia medica appropriata (anticoagulanti o antiaggreganti).***
- 2. Nei pazienti con un primo evento, senza fattori di rischio clinici o anatomici (specificati nella Figura 2), si raccomanda la terapia medica appropriata.***
- 3. Nei pazienti con un evento che abbiano uno o più fattori di rischio clinico o anatomico si raccomanda che sia offerta al paziente la terapia interventistica come un'alternativa ad una terapia medica a vita. I pazienti devono comunque essere informati chiaramente che i dati attuali non consentono di affermare la superiorità di una terapia sull'altra a breve e medio termine (2-4 anni).***
- 4. Nei pazienti con un primo evento od un evento ricorrente occorso durante terapia antiaggregante si raccomanda la chiusura percutanea del PFO. Se la terapia interventistica è controindicata o se il paziente rifiuta l'intervento, la terapia medica di scelta dovrebbe essere l'anticoagulante orale.***
- 5. La chiusura transcateretere del PFO è indicata nei pazienti con un primo evento o un evento ricorrente insorto durante terapia anticoagulante orale.***

6. *Ai pazienti con un ictus o un TIA criptogenico che debbano successivamente assumere cronicamente una terapia anticoagulante orale per ragioni concomitanti (ad es. embolia polmonare ricorrente, trombofilia o sindrome da anticorpi antifosfolipidi) non deve essere offerta la terapia percutanea a meno che l'evento neurologico indice sia occorso durante terapia anticoagulante. La terapia percutanea è invece indicata in caso di necessità di interrompere la terapia anticoagulante.*
7. *I pazienti già sottoposti a chiusura percutanea del PFO che presentino a 6 mesi dalla procedura uno shunt residuo significativo, immutato rispetto a prima della procedura, possono essere considerati dal team cuore-cervello per una procedura di chiusura aggiuntiva immediata, secondo il rischio clinico di base. I pazienti che mostrino una sensibile riduzione dello shunt a 6 mesi dopo la procedura sono invece candidati ad una nuova procedura di occlusione settale solo in caso di ictus o TIA criptogenico recidivo.*

CASI PARTICOLARI

TROMBOSI VENOSA PROFONDA E/O EMBOLIA POLMONARE IDIOPATICA

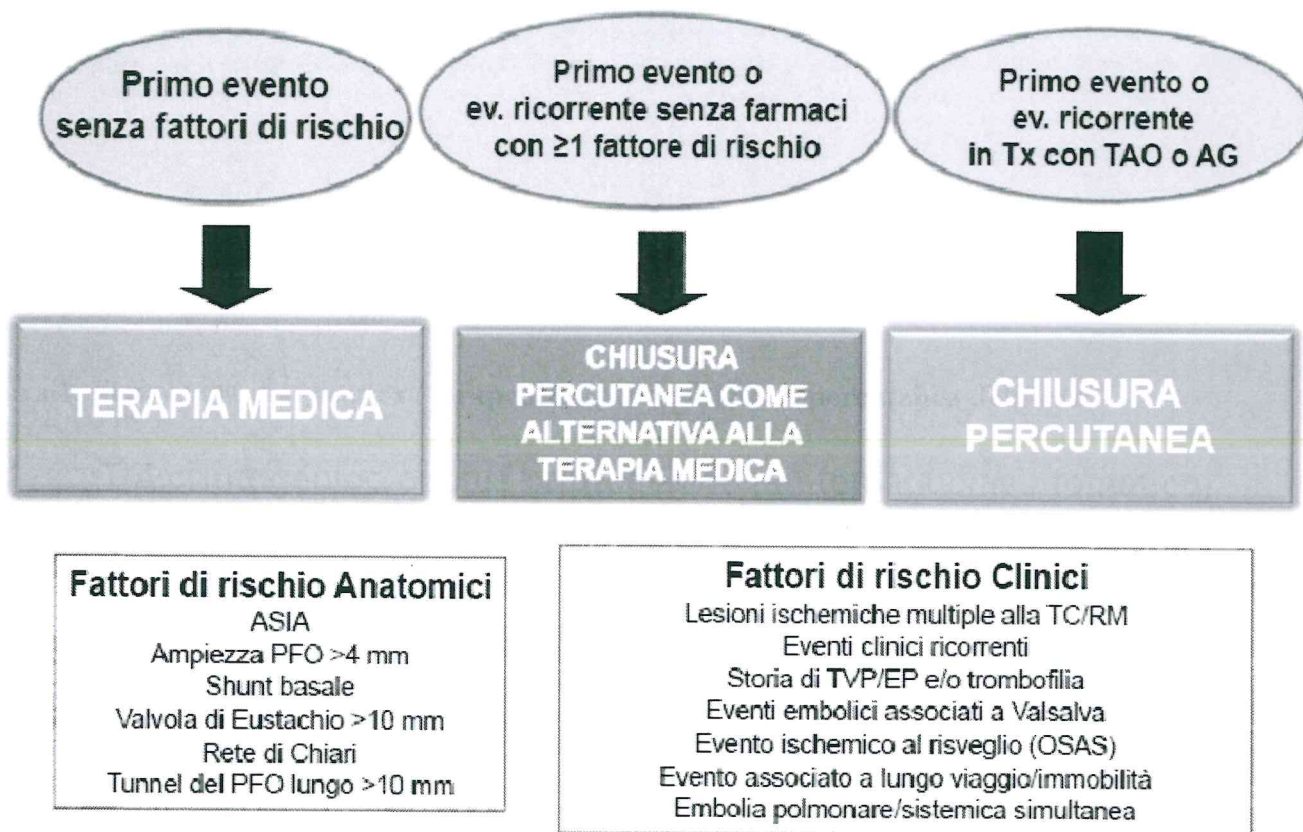
- Nei pazienti con storia di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare idiopatica, in presenza o meno di trombofilia, qualora il clinico ritenga indicata una terapia anticoagulante cronica, non vi è indicazione a chiusura transcateretere del forame ovale.

LAC POSITIVI 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 transcateretere del forame ovale.

Figura 1. Flow-chart diagnostica / terapeutica per la chiusura percutanea del PFO

TIA criptogenico o Ictus criptogenico (sintomatico/asintomatico) associato a PFO con shunt destro-sinistro



Complicanze della terapia percutanea e loro prevenzione

Le complicanze possono essere **procedurali** (durante o immediatamente dopo la procedura), subacute (<6 mesi dopo la procedura) o **tardive** (>6 mesi dopo la procedura) e possono essere maggiori o minori. Le **complicanze maggiori** nel loro complesso comprendono emorragie maggiori, tamponamento cardiaco, erosione delle strutture cardiache dovute al presidio impiantato, intervento chirurgico d’urgenza, embolia polmonare e morte, e sono state osservate dai dati in letteratura fino all’**1.5%** dei pazienti; le **complicanze minori** che includono aritmie, fratture o embolizzazione del dispositivo, embolia gassosa, ematoma femorale e fistole sono state osservate nel loro insieme fino al **7.9%** dei pazienti. In assenza di complicanze precoci il paziente può essere dimesso dall’ospedale 24h dopo la procedura.

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DI COMPLICANZE MEDIANTE LA SELEZIONE DEL DISPOSITIVO DA IMPIANTARE

Nonostante l’aumento del numero di procedure percutanee, la morfologia del PFO è spesso trascurata. Una migliore comprensione della morfologia è indispensabile peraltro per lo sviluppo di dispositivi più individualizzati. Il PFO ha due tipi di morfologia: le cosiddette “valve competent” e “valve incompetent”. Nella forma “**valve competent**”, la sottile valvola del forame ovale si sovrappone in modo adeguato al bordo più compatto del forame, lasciando una fessura stretta tra il septum primum e il septum secundum. Nella forma “**valve incompetent**” la valvola assume una forma aneurismatica a pallone, creando di fatto una comunicazione interatriale in una valvola a lembo precedentemente efficace. Distinguere tra le due

forme può aiutare nella selezione del dispositivo più appropriato per l'impianto e conseguire un maggiore successo con minori complicanze. Altri fattori anatomici che possono influenzare la scelta del dispositivo sono la presenza di un setto interatriale multifenestrato, l'ampiezza dell'aneurisma settale, la distanza tra il PFO e l'aorta e tra il PFO ed il tetto atriale, lo spessore del setto atriale, la presenza di una valvola di Eustachio ridondante e la presenza di una rete di Chiari. Poiché alcuni dispositivi di chiusura di PFO possono adattarsi meglio a specifiche condizioni anatomiche, in assenza di dati randomizzati, è ragionevole indicare una selezione dei presidi di occlusione su base individuale, seguendo le caratteristiche anatomiche. La scelta di dimensioni e tipo di dispositivo possono inoltre anche essere influenzate da altri fattori come patologie coagulative e la vulnerabilità alla fibrillazione atriale.

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE ECO-GUIDATA DELLE COMPLICANZE

Durante la chiusura percutanea di PFO è necessario l'uso di un monitoraggio. L'ETE intraprocedurale, eseguita necessariamente con il paziente in sedazione profonda, consente: a) un'accurata valutazione e misurazione del setto e della fossa ovale in diverse proiezioni, b) il monitoraggio del rilascio del dispositivo, c) una diagnosi precoce delle complicanze. **L'ecografia intracardiaca (ICE)** è un'alternativa efficace ed affidabile che consente una procedura senza sedazione, risparmiando quindi sulla durata della procedura, dell'occupazione della sala di emodinamica e riducendo i rischi e i disagi connessi con l'anestesia generale. Tuttavia l'ICE è più costosa e richiede un secondo accesso vascolare. **Nella nostra emodinamica è già presente la specifica attrezzatura per eseguire ecografia intravascolare coronarica (IVUS) rappresentata da console "iLAB – Ultrasound Imaging System" della Boston Scientific alla quale andranno connesse le specifiche sonde intra-cardiache prodotte dalla stessa Boston Scientific**

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE MEDIANTE LA TERAPIA MEDICA

1) Prima della procedura : È indicata una **profilassi antibiotica** prima della procedura con antibiotici ad ampio spettro (ad es. amoxicillina 2 g o oppure clindamicina 600 mg 60 min prima della procedura *per os* o endovena). Nonostante l'assenza di dati al riguardo, è ragionevole cominciare una **doppia antiaggregazione** almeno 12h prima della procedura. Nei pazienti in terapia anticoagulante, tale terapia deve essere sospesa nei giorni precedenti e non appena l'INR sia <2 si deve iniziare l'eparina non frazionata endovena. L'eparina poi deve essere sospesa alcune ore prima della procedura, per consentire un preciso e corretto controllo della dose eparinica durante la procedura partendo da un tempo di tromboplastina parziale normale. Durante la procedura si modulerà la somministrazione eparinica per ottenere un tempo di coagulazione attivata >200 s.

2) Dopo la procedura: Dopo la procedura si suggerisce di trattare i pazienti con **aspirina e clopidogrel per 3-6 mesi e aspirina da sola per altri 6 mesi aggiuntivi**. Deve anche essere indicata una profilassi antibiotica contro l'endocardite in caso di procedure invasive o interventi chirurgici nei primi 6 mesi dopo la procedura. I pazienti che richiedano anticoagulazione orale per altre indicazioni devono assumere la terapia come indicato per la condizione di base e – oltre i primi 6 mesi – non devono assumere antiaggreganti in aggiunta, a meno di altre indicazioni specifiche (ad es. pazienti che abbiano anche impiantato uno stent a rilascio farmacologico nei 12 mesi precedenti possono necessitare di tripla terapia antitrombotica con aspirina, anticoagulanti e clopidogrel o prasugrel o ticagrelor). La decisione di continuare la terapia antiaggregante con aspirina oltre i 6 mesi è a discrezione del team cuore-cervello e deve essere basata sulla valutazione dello shunt residuo e sulla valutazione della probabilità che altri fattori, oltre al PFO (ad es. aterosclerosi aortica) possano aver avuto un ruolo nella genesi dell'evento ischemico cerebrale indice. Nei pazienti più anziani con malattia aterosclerotica è indicata l'antiaggregazione con aspirina a tempo indefinito.

REQUISITI DI OPERATORI E CENTRI PER LA CHIUSURA PERCUTANEA DEL FORAME OVALE PERVIO

Le procedure di chiusura percutanea del PFO saranno svolte nel laboratorio di emodinamica dal personale dell'Unità Operativa di Cardiologia Interventistica della nostra Azienda Ospedaliera dopo adeguato e certificato training di formazione in centri ad alto volume ed esperienza. I primi casi

saranno eseguiti in sede con la presenza di Tutor di elevata competenza ed esperienza senza alcun costo aggiuntivo.

La previsione delle procedure sarà per il primo anno di 5-10 interventi. Per gli anni successivi di 10-20 procedure di chiusura percutanea di PFO/anno

1. requisiti di struttura: a) terapia intensiva cardiologica, b) possibilità di invio rapido a una cardiocirurgia (anche non *on-site*) con protocolli d'emergenza condivisi a priori (contatto istituzionale con S. Anna Hospital di Catanzaro), c) protocolli d'emergenza condivisi a priori con i servizi di chirurgia non cardiaca (vascolare, toracica, d'urgenza), radiologia e rianimazione presenti nel nostro ospedale.

2. dotazione del laboratorio: a) disponibilità di più di un dispositivo di chiusura per rispondere a diverse necessità cliniche ed anatomiche, b) disponibilità di ETT ed ETE in sala di emodinamica, c) kit per pericardiocentesi, d) kit per recupero dispositivi embolizzati (introduttori, *snare*, ecc.), e) respiratore automatico, f) tutto ciò che già previsto in un laboratorio di emodinamica H24 per procedure coronariche e strutturale.

FOLLOW-UP DOPO CHIUSURA DEL FORAME OVALE PERVIO

Per le loro caratteristiche di sensibilità e specificità, a 6 mesi sono indicati il DTC con contrasto o l'ETT con test alle bolle per visualizzare e misurare un eventuale shunt residuo. Un'ETT al follow-up, con o senza un test alle bolle, può essere utile per visualizzare la posizione del dispositivo, le strutture cardiache contigue e lo shunt residuo, se presente. L'esecuzione di un'ETE è tassativa quando è presente uno shunt al DTC con contrasto o all'ETT con test alle bolle o alla presenza di sospetto di complicanze trombotiche o meccaniche. Quando insorgono palpitazioni è indicata l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni e di un Holter delle 24h.

Riassumendo si raccomanda di eseguire:

- 1. un'ETT alla dimissione e a 1, 3, 6 mesi (solo se non è stata programmata un'ETE in questo intervallo) e a 12 mesi dopo la procedura. In seguito, una valutazione annuale;**
 - 2. un DTC con contrasto o un ETT con test alle bolle a 6 mesi dopo la procedura;**
 - 3. un ECG e un Holter quando clinicamente indicato;**
 - 4. un'ETE quando il DTC o l'ETT mostrino uno shunt significativo o quando suggerito dalla clinica.**
-

PERCORSO DEL PAZIENTE CON STROKE/TIA

MAGGIORE E FORAME OVALE PERVIO

Similmente per quanto già riportato nei PDTA dell'ictus e del TIA i pazienti entrano in contatto con il nostro presidio ospedaliero principalmente per accesso diretto in PS. A tale livello verrà quindi eseguito in primo step diagnostico / valutativo da parte del medico di P.S. che successivamente richiederà la consulenza neurologica ed esame TC encefalo teso ad escludere la genesi emorragica / tumorale dell'evento neurologico. A seguire il paziente verrà ricoverato, sulla base delle sue condizioni cliniche, presso la Stroke Unit della Neurologia ovvero presso reparti di Medicina Interna o in OBI. Una volta che i medici deputati alla cura del paziente avranno indagato le possibili cause dello stroke ischemico secondo quanto già riportato negli specifici PDTA e identificato l'evento ischemico come "criptogenico", dovrà essere attivato il team cardio-neurologico per la successiva diagnosi e stratificazione. A tal fine si dovrà contattare in prima istanza il **neurologo Dr. Pugliese** (o suo sostituto identificato) che provvederà a rivalutare il quadro clinico e a confrontarsi con il **neuroradiologo Dr. De Vuono** (o suo sostituto identificato) al fine di rivedere criticamente le immagini TAC-Encefalo ovvero eseguire esame di RM per porre fondato sospetto di lesioni ischemiche a verosimile genesi cardio-embolica attraverso l'utilizzo dei criteri TOAST (vedi allegato 1). Una volta posta in maniera incontrovertibile la diagnosi di evento ischemico maggiore (Stroke/TIA) di natura verosimilmente cardio-embolica nel sospetto di PFO si contatterà il **Dr. Serafini** (o suo sostituto identificato) al fine di eseguire esame ecocardiografico ed ecocontrastografico per conferma di PFO. In presenza di PFO e fattori di rischio aggiuntivi anatomici e clinici (vedi schema allegato in figura 1), si provvederà a contattare il **Dr. Greco**, emodinamista incaricato dello specifico trattamento di chiusura, che in accordo con il resto del team cardio-neurologico, avvierà le procedure per la chiusura percutanea del PFO. Prima di eseguire la chiusura il paziente verrà sottoposto ad ecocardiogramma transesofageo dal Dr. Serafini (o suo sostituto identificato) al fine di eseguire le misurazioni necessarie ad identificare tipo e diametro del dispositivo di occlusione da impiantare. Dopo chiusura del PFO si provvederà ad indirizzare il paziente a specifico follow up che sarà gestito dal Dr. Serafini (o suo sostituto identificato).

APPENDICE 1

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) in caso di TIA o stroke non suscettibile d'intervento fibrinolitico. TC basale + AngioTC + TC perfusion, in caso di paziente da sottoporre a trattamento fibrinolitico (PDTA stroke acuto)
- b) In alternativa o in aggiunta alla TC in casi dubbi o controindicazioni alla Tc con mdc si può ricorrere all'RM in acuto, con esecuzione di sequenza di diffusione (DWI) in emergenza in caso di ictus da sottoporre a fibrinolisi, entro i primi 7 giorni negli altri casi, 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 PFO, deve rispondere ai **criteri TOAST per cardioembolia**:

- *lesione singola a distribuzione cortico-sottocorticale*
- *lesioni a distribuzione multifocale in più territori vascolari (es. circolo anteriore e circolo posteriore dei due lati)*
- *lesione singola corticale*
- *lesione singola sottocorticale (>15mm)*
- *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 a giriforme; la distribuzione delle lesioni deve essere compatibile con l'ipotesi di stroke cardioembolico secondo i criteri TOAST per essere collegabile al PFO.

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 PFO; sarà inoltre da ricercare il dato anamnestico di evento neurologico acuto congruo con la sede del danno.

n.b. - 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 PFO. In realtà, non sono disponibili dati di letteratura che possano dare indicazioni sicure per l'interpretazione 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 né tanto meno è possibile individuare con certezza la origine di eventuali lesioni ischemiche (embolica, vasculitica o trombotica). Pertanto, l'associazione con il PFO, risulta solo "possibile" ma difficilmente dimostrabile. Nel percorso decisionale verso l'eventuale chiusura del forame ovale, il dato avrà un peso basso e si consiglia di fondare la decisione su altri elementi.

APPENDICE 2

Il **Doppler Transcranico (DTC)** o l'**Eco Color 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 o Emagel 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:

- a) 0-10 HITS = negativo
- b) >10 HITS = positivo
- c) effetto doccia/tendina = severo

APPENDICE 3

Per lo **screening della trombofilia congenita o acquisita** vanno eseguiti la seguente lista di esami sierologici a distanza di un mese dall'evento acuto. Il dosaggio dei LAC e degli anticorpi antifosfolipidi, se positivo, va confermato con un secondo prelievo a distanza di 90 giorni.

- Antitrombina III
- Prot.C
- Prot.S
- Resistenza alla proteina C attivata
- Ricerca mutazione Fatt. II e Fatt. V
- Protrombina mutata
- LAC
- Anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina e anti-2glicoproteina1)
- 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

APPENDICE 4

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

- **Sede shunt dx/sn** : PFO, DIA o fistole AV polmonari (verificare eventuale ritorno del contrasto dalle vene polmonari bilateralmente).
- **Entità dello shunt dx/sn** : valutazione semiquantitativa utilizzando lo stesso tipo di contrasto utilizzato per TCCD 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). Shunt significativo se passaggio > 20 bolle

- **Aneurisma del SIA** : viene considerato aneurisma un bulging del setto >10 mm o in atrio destro o in atrio sinistro con base di ampiezza ≥ 15 mm.
- **Ampiezza e lunghezza del PFO** : misurazione della separazione fra septum primum e septum secundum. Si considera ampio un PFO con separazione dei due setti > 4 mm. Si considere lungo il tunnel del PFO se > 10 mm
- Misura del *rim* antero-superiore (mm)
- Presenza di **Valvola di Eustachio** della vena cava inferiore ridondante (lunghezza > 10 mm)
- Presenza in atrio destro di **Rete di Chiari**

APPENDICE 5

Si considerano items, che sulla base dei dati disponibili, potrebbero essere considerati **fattori predisponenti il rischio di recidiva ischemica cerebrale/sistemica**:

Fattori di rischio Clinici

- Lesioni ischemiche multiple alla TC/RM
- Eventi clinici ricorrenti
- Storia di TVP/EP e/o trombofilia
- Eventi embolici associati a Valsalva
- Evento ischemico al risveglio (OSAS)
- Evento associato a lungo viaggio/immobilità
- Embolia polmonare/sistemica simultanea

Fattori di rischio Anatomici

- ASIA
- Ampiezza PFO >4 mm
- Shunt basale
- Valvola di Eustachio >10 mm
- Rete di Chiari
- Tunnel del PFO lungo >10 mm

INDICATORI DI ESITO HARD

<u>INDICATORI</u>	<u>STANDARD</u>
Mortalità cardiovascolare a 30 gg + Ictus / TIA ischemico a 30 gg	<1%
Mortalità cardiovascolare a 6 mesi + Ictus / TIA ischemico a 6 mesi	<2%
Mortalità cardiovascolare a 12 mesi + Ictus / TIA ischemico a 12 mesi	<5%

INDICATORI DI ESITO SECONDARI

<u>INDICATORI</u>	<u>STANDARD</u>
<i>Definiti come percentuale di complicanze intra, peri e post-procedurali precoci:</i>	
1) Tamponamento cardiaco	<1%
2) Dislocazione precoce del device	<1%
3) Fibrillazione atriale	< 5%
4) Trombosi precoce	< 1%
5) Shunt residuo con necessità di chiusura	< 1%
6) Endocardite batterica	< 1%
7) Stroke ischemico	< 1,5%
8) Sepsi	< 1%
9) TVns	< 1%
10) Sanguinamenti maggiori	< 5%
11) TVP / EP	< 1%

INDICATORI DI PROCESSO

<u>INDICATORI</u>	<u>STANDARD</u>
1) Successo procedurale (assenza di eventi avversi intra-ospedalieri)	≥ 90%
2) Presenza di shunt residuo a 6 mesi (shunt > 10 bolle al DTC)	≤ 90%
3) Aderenza al Follow up a:	
1 mese	≥ 90%
3 mesi	≥ 90%
6 mesi	≥ 90%
12 mesi	≥ 90%

AL DIRETTORE GENERALE

AZIENDA OSPEDALIERA COSENZA

e p.c. AL NUCLEO DI VALUTAZIONE PDTA

AZIENDA OSPEDALIERA DI COSENZA

Oggetto: percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) del paziente con evento ischemico maggiore criptogenico e forame ovale pervio

Bibliografia Essenziale

- 1- Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
- 2- An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):688-97.
3. Classification of Stroke Subtypes. P. Amareno, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan, G.A. Donnan, M.G. Hennerici *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493–501
- 4- SPREAD 2007 Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento.
5. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. *Ann Neurol* 2003;54:227-234
6. Detection of paroxysmal atrial fibrillation and patent foramen ovale in cryptogenic stroke. C. Stöllberger and J. Finsterer *European Journal of Neurology* 2009; Volume 16 Issue 2, Pages 160 – 161
7. Cardiological diagnostic work-up in stroke patients – a comprehensive study of test results and therapeutic implications B. Schaer, C. Sticherling, P. Lyrer, S. Osswald *European J Neurology* 2009; Volume 16, Issue 2, Pages: 268–273
8. Recurrent Stroke and Massive Right-to-Left Shunt: Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study. Serena, J, Marti-Fabregas J; Santamarina, E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso, M, Masjuan, J, Segura T, Gallego J, Davalos A. *Stroke*, Dec 2008; 39: 3131 - 3136
9. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. *Ann Neurol*. 2003;54:227-234
10. Detection of paroxysmal atrial fibrillation and patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Stollberger, C.; Finsterer, J. *European Journal of Neurology* 2009; Volume 16 Issue 2, Pages 160 – 161;
11. Cardiological diagnostic work-up in stroke patients - a comprehensive study of test results and therapeutic implications. Schaer, B.; Sticherling, C.; Lyrer, P.; Osswald, S. *European J Neurology* 2009; Volume 16, Issue 2, Pages: 268–273;
12. CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent Stroke and Massive Right-to-Left Shunt: Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study 22 Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A; *Stroke*, Dec 2008; 39: 3131 - 3136
- 13- AHA/ASA/AAN Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Goldstein et al. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583-633.
- 14- NICE National Institute for Clinical Excellence 2005 Percutaneous closure of patent foramen ovale for the prevention of cerebral embolic stroke
- 15- HAS Haute Autorite de Sante/French National Authority for Health 2006 Transcatheter closure of a patent foramen ovale
- 16- 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
- 17- NHSC Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006 Patent foramen ovale closure for migraine: horizon scanning review
- 18- Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Messè SR et al. *Neurology*. 2004 Apr 13;62(7):1042-50. Review.
- 19- Clinical Guidelines for Acute Stroke Management. National Stroke Foundation 2007 Australian Government- National Health and Medical Research Council

- 20- Valvular and Structural Heart Disease. Salem D. N., O'Gara P. T., Madias and C. Pauker S. G. Chest 2008;133;593S-629S
- 21- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf
- 22- Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke Prevention A Call for Completion of Randomized Clinical Trials. A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation Patrick T. O'Gara, Steven R. Messe, E. Murat Tuzcu, ; Gloria Catha, BA; John C. Ring, Circulation. 2009;119:2743-2747
- 23- Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Overell JR, Bone I, Lees KR. Neurology. 2000 Oct 24;55(8):1172-9.
- 24- Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Ann Intern Med. 2003 Nov 4;139(9):753-60.
- 25- Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Cephalalgia. 2008 May;28(5):531-40
- 26- Do common prothrombotic mutations influence the risk of cerebral ischaemia in patients with patent foramen ovale? Systematic review and meta-analysis. Pezzini A, Grassi M, Zotto ED, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Grau A, Magoni M, Padovani A, Lichy C. Thromb Haemost. 2009 May;101(5):813-7
- 27- Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Neurology 2009 May 13
- 28- Documento di posizione multidisciplinare sulla gestione del forame ovale pervio in presenza di ischemia cerebrale criptogenica – versione 2013 - *Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE)*, *Associazione Italiana Ictus (ISA-AIS)*, *Scienze Neurologiche Ospedaliere - Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (SNO)*, *Gruppo di Studio sulle Cardiopatie Congenite della Società Italiana di Cardiologia (SIC)*, *Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)*, *Società Italiana di Cardiologia Pediatrica (SICP)*, *Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC)*, *Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET)*. G Ital Cardiol 2013;14(10):699-712
- 29- Standard Linee Guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva. Salvi A, Bolognese L, Cavallini C et al. – G Ital Card Invasiva 2008 ; 3 (suppl. 2 al N.2): 1-12

Gruppo di lavoro:..... **Dr. Pierfrancesco Pugliese** – *U.O. di Neurologia*
Dr. Giuseppe De Vuono – *U.O. di Neuroradiologia*
Dr. Francesco Greco – *U.O. di Cardiologia Interventistica*
Dr. Oscar Serafini – *U.O. di Cardiologia*

Coordinatore del progetto :.....**Dr. Francesco Greco** – *U.O. di Cardiologia Interventistica*

Responsabile scientifico:.....**Dr. Oscar Serafini** – *U.O. di Cardiologia*

Controllori:..... **Dr. William Auteri** – *U.O. di Neuroradiologia*
Dr. Francesco De Rosa – *U.O. di Cardiologia*
Dr. Fernando Fascetti – *U.O. di Cardiologia Interventistica*
Dr. Alfredo Petrone – *U.O. di Neurologia*

Francisco

William Auteri

Giuseppe De Vuono

Francesco Greco

Dr. De Rosa (5640)

Alfredo Petrone

4406

Amphero



AZIENDA OSPEDALIERA di COSENZA



Organismo Tecnico Scientifico valutazione LEU e PDTA Deliberazione n°241 del 8.3.12



Scheda di Autovalutazione PDTA PFO

E' stato individuato il Coordinatore scientifico del PDTA?

SI NO

Sono state definite le motivazioni che sostengono la scelta della patologia e della problematica clinica su cui costruire il PDTA?

SI NO

Sono state definite le professionalità, la disciplina e i ruoli dei partecipanti al gruppo di lavoro identificato per la costruzione del PDTA?

SI NO

Il PDTA è stato definito graficamente rappresentando attività, snodi decisionali e responsabilità? (Algoritmo)

SI NO

Sono stati definiti gli indicatori e gli standard, le risorse e gli Audit previsti ?

SI NO

Sono state definite le modalità di informazione e comunicazione del PDTA all'interno e all'esterno dell'Azienda?

SI NO

E' stata inoltrata la documentazione relativa alla valutazione del PDTA all'Organismo preposto?

SI NO

L'Organismo Tecnico Scientifico per la valutazione dei PDTA e LEU ha espresso parere in merito al percorso?

SI NO

Ad oggi il percorso è in fase di:

VALUTAZIONE

APPLICAZIONE SPERIMENTALE

A REGIME

Se la risposta è a regime quanti pazienti sono stati presi in carico nel PDTA ?

N°

Il Coordinatore Scientifico PDTA