

Management of the Patent Foramen Ovale in cryptogenic ischemic stroke – Statement of the Slovak Society of Cardiology and Slovak Neurological Society

Manažment foramen ovale patens pri kryptogénnych ischemických mozgových príhodách – stanovisko Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Slovenskej neurologickej spoločnosti

Dúbrava J¹, Šimková I², Brozman M³, Gdovinová Z⁴, Kaldarárová M⁵, Krivošík M⁶, Studenčan M⁷, Turčáni P⁸

¹*Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Univerzitná nemocnica Bratislava, Slovenská republika*

Dubrava J, Simkova I, Brozman M, Gdovinova Z, Kaldararova M, Krivosik M, Studencan M, Turcani P. **Management of the Patent Foramen Ovale in cryptogenic ischemic stroke – Statement of the Slovak Society of Cardiology and Slovak Neurological Society.** Cardiology Lett. 2019;28(2–3):72–86

Summary. *Background:* Management of patients with patent foramen ovale (PFO) after cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) is inconsistent and significantly different in various institutions. Professional societies in Slovakia have not yet published a statement on this issue.

Aims: To create a statement that would allow interested physicians the same approach to the management of PFO in patients with cryptogenic ischemic stroke or TIA.

Methods: The opinion was drawn up by experts of the Slovak Society of Cardiology and the Slovak Neurological Society on the basis of published randomized clinical trials, registries and meta-analyses comparing the PFO closure and the pharmacologic prevention of the stroke/TIA.

Results: For carefully selected patients, the PFO closure plus subsequent antiplatelet therapy is superior to the antiplatelet therapy alone in secondary stroke prevention. The percutaneous PFO closure is indicated in strictly selected patients aged 18–65 years with confirmed cryptogenic ischemic stroke, TIA or systemic embolization with high probability of causal link to PFO according to clinical, anatomical and imaging factors. The exclusion of all identifiable causes of ischemic stroke/TIA is a prerequisite for the PFO closure. The consensus of the “heart-brain” team is required to indicate the PFO closure. In patients with PFO and cryptogenic ischemic stroke/TIA without indication of PFO occlusion, oral anticoagulant therapy or antiplatelet therapy should be selected individually according to the risk of bleeding and the risk of stroke recurrence. PFO closure increases the risk of atrial fibrillation, but does not increase the risk of major bleeding or all-cause mortality. For the PFO closure, the Amplatzer PFO Occluder may be preferred due to a lower risk of atrial fibrillation. There is insufficient evidence to compare percutaneous closure vs. anticoagulant therapy with

Z ¹Oddelenia neinvazívnej kardiológie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Univerzitná nemocnica Bratislava, ²Kliniky kardiológie a angiológie Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, ³Neurologickej kliniky Fakulty sociálnych vied a zdravotníctva Univerzity Konštantína Filozofa a Fakultnej nemocnice Nitra, ⁴Neurologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Univerzitnej nemocnice Louisa Pasteura Košice, ⁵Detského kardiocentra, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava,

⁶II. neurologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, ⁷Kardiocentra Fakultnej nemocnice s poliklinikou Jána Adama Reimana Prešov a ⁸I. neurologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Slovenská republika Do redakcie došlo dňa 16. júna 2019; prijaté dňa 18. júna 2019

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Juraj Dúbrava, PhD., FESC, Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: dubrava@pe.unb.sk

respect to the prevention of recurrent stroke or TIA in PFO patients. The patient has to be involved in decision making for the choice of therapy after thorough instruction on the risk-benefit of percutaneous PFO closure. *Conclusion:* The statement of the scientific societies provides the platform for a unified management of PFO in secondary prevention of ischemic stroke or TIA according to the current evidence-based medicine. Fig. 1, Tab. 4, Ref. 49, on-line full text (FREE, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: patent foramen ovale – ischemic stroke – transient ischemic attack – percutaneous closure – secondary prevention

Dúbrava J, Šimková I, Brozman M, Gdovinová Z, Kaldarárová M, Krivošík M, Studenčan M, Turčáni P. **Manažment foramen ovale patens pri kryptogénnych ischemických mozgových príhodách – stanovisko Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Slovenskej neurologickej spoločnosti.** *Cardiology Lett.* 2019;28(2–3):72–86.

Abstrakt. *Východisko:* Manažment pacientov s foramen ovale patens (PFO) po kryptogénnej ložiskovej ischémii mozgu (LIM) alebo tranzitórnom ischemickom ataku (TIA) je na rôznych pracoviskách nejednotný a značne odlišný. Odborné spoločnosti na Slovensku doposiaľ nepublikovali stanovisko k tejto problematike. *Ciele:* Vytvoriť stanovisko, ktoré by umožnilo lekárom zainteresovaných špecializácií zhodný postup v manažmente PFO u pacientov s kryptogénnou LIM/TIA.

Metódy: Stanovisko vypracovali odborníci Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Slovenskej neurologickej spoločnosti na základe publikovaných randomizovaných klinických štúdií, registrov a metaanalýz prác, porovnávajúcich katérovú uzáver PFO a farmakologickú profylaxiu LIM/TIA.

Výsledky: U starostlivo selektovaných pacientov je uzáver PFO s následnou protidoštičkovou liečbou superiorný oproti samotnej protidoštičkovej liečbe v sekundárnej prevencii LIM. Katérová oklúzia PFO je indikovaná u prísne selektovaných pacientov vo veku 18 – 65 rokov s potvrdenou kryptogénnou LIM, TIA alebo systémovou embolizáciou a vysokou pravdepodobnosťou kauzálnej súvislosti PFO podľa klinických, anatomických a zobrazovacích faktorov. Podmienkou pre katérovú uzáver je vylúčenie všetkých identifikovateľných príčin LIM/TIA. Na indikáciu uzáveru PFO je nevyhnutný konsenzus “heart-brain” tímu. U pacientov s PFO a kryptogénnou LIM/TIA bez indikácie uzáveru PFO treba voľiť orálnu antikoagulačnú liečbu alebo protidoštičkovú liečbu individuálne podľa rizika krvácania a rizika recidívy mozgovej príhody. Oklúzia PFO zvyšuje riziko fibrilácie predsiení, avšak nezvyšuje riziko veľkého krvácania ani celkovej mortality. Pri uzávere PFO možno zvážiť preferenciu Amplatzovho oklúzora pre nižšie riziko vzniku fibrilácie predsiení. Neexistuje dostatok dôkazov v sekundárnej prevencii LIM/TIA u pacientov s PFO pre porovnanie uzáveru a antikoagulačnej liečby. Pacient musí byť súčasťou rozhodovacieho procesu o voľbe terapie po dôkladnom poučení o benefite a riziku oklúzie.

Záver: Stanovisko odborných spoločností poskytuje východisko pre jednotný manažment PFO v sekundárnej prevencii LIM/TIA na základe aktuálnej medicíny dôkazov. Obr. 1, Tab. 4, Lit. 49, on-line full text (FREE, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: foramen ovale patens – ischemická cievna mozgová príhoda – ložisková ischémia mozgu – tranzitórny ischemický atak – katérovú uzáver – sekundárna prevencia

Náhle cievne mozgové príhody (NCMP) sú treťou najčastejšou príčinou smrti a vedúcou príčinou invalidizácie v industriálnych krajinách. Približne 85 – 90 % všetkých NCMP tvoria ischemické cievne mozgové príhody (ICMP), t. j. ložisková ischémia mozgu (LIM) a tranzitórne ischemické ataky (TIA). Zvyšných 10 – 15 % sú hemoragické príhody (parenchýmové a subarachnoidálne krvácanie).

Patogenéza LIM je multifaktoriálna. Podľa tzv. TOAST klasifikácie (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sa rozlišuje päť typov LIM: 1. aterosklerotický typ – spôsobený aterosklerózou a nasadajúcou trombózou (trombóza veľkej tepny alebo artério-artériová embolizácia), 2. kardioembolický typ, 3. lakunárny typ (oklúzia malej mozgovej tepny), 4. iný presne špecifikovaný typ (zriedkavé etiologie), 5. kryptogénny typ (nezistená etiológia po vylúčení všetkých vyššie uvedených príčin, alebo neúplná diagnostika) (1).

Nekardiogénna známa etiológia zodpovedá za 40 – 55 % prípadov LIM, kardiogénna embolizácia za 15 – 20 % a kryptogénna etiológia tvorí až 30 – 40 % prípadov (2). Je však pravdepodobné, že pri kompletnom využití súčasných diagnostických možností by podiel kardiogénnej embolizácie signifikantne stúpol na úkor významnej redukcie kryptogénnej etiológie.

Najčastejším potenciálnym (t. j. nie definitívnym) nálezom, ktorý môže súvisieť s kryptogénnou ICMP, je foramen ovale patens (PFO). PFO sa v neselektovanej populácii vyskytuje u 9 – 30 % osôb. V populácii s kryptogénnou LIM je prevalencia podstatne vyššia, 26 – 50 % (3 – 5). Asociáciu PFO a kryptogénnej LIM, najmä u mladších pacientov (< 55 rokov), jasne preukázali epidemiologické štúdie (4). Na rozdiel od toho definitívny príčinný vzťah medzi PFO a vznikom ICMP sa v praxi dokáže len výnimočne.

Mechanizmus súvislosti ICMP a PFO

Existujú štyri potenciálne mechanizmy súvislosti PFO s ischemiou mozgu: 1. preferuje sa koncepcia paradoxnej embolizácie trombov zo systémovej venózneho cirkulácie, 2. PFO môže byť nidus pre tvorbu trombov, 3. indukovaná dysfunkcia ľavej predsieni, 4. PFO (ako aj pomerne často asociovaná aneuryzma predsieňového septa) môže byť trigger pre potenciálne emboligénne arytmie, pretože významne zvyšuje arytmiickú vulnabilitu predsiení (4, 6). Jediným dôkazom kauzálnej súvislosti PFO a CMP je raritný nález tzv. tranzitného trombu, zaklíneneho priamo v PFO alebo v pravej predsieni. Vo všetkých ostatných situáciách je súvislosť PFO a CMP len pravdepodobnostná. Kauzálnu súvislosť PFO s ICMP možno supponovať len po vylúčení všetkých iných známych príčin: kardioembolizmu (definitívne zdroje embolizácie), aterosbotickej etiológie (veľké prívodné mozgové tepny), lakunárnej etiológie a inej presne definovanej etiológie. Ide teda o diagnózu per exclusionem.

V absolútnej väčšine prípadov, kedy rozhodnutie o kauzalite nie je definitívne, sa odporúča stanovisko “heart-brain” tímu (neuroológ, klinický kardiológ – expert na “cardiac imaging”, intervenčný kardiológ, prípadne aj hematológ a neurorádiológ) (7).

Ak jestvuje úvaha o príčinnom vzťahu kryptogénnej LIM a PFO, potom by sa mala podľa európskeho position paper prihoda klasifikovať ako LIM asociovaná s PFO (6).

Diagnostika PFO

Pri podozrení na PFO možno použiť dve relatívne jednoduché skríningové metódy: transtorakálnu echokardiografiu (TTE) s použitím i. v. echokrastu alebo transkraniálne ultrazvukové vyšetrenie (TCD) s i. v. podaním echokrastnej látky (“bubble test”). Katsanos et al. vykonali metaanalýzu 35 štúdií, ktoré porovnávali diagnostický prínos oboch metodík spolu u 3 067 pacientov s kryptogénnou ischemiou mozgu (8). Zistili, že senzitivita, respektíve špecificita TCD je 96,1 %, respektíve 92,4 %. Pri TTE bola senzitivita a špecificita 45,1 %, respektíve 99,6 %. TTE je viac špecifická a menej senzitivná metodika ako TCD. Nízka senzitivita TTE je podľa nášho názoru daná o. i. použitím rôznych echokrastných látok. Podľa vlastných skúseností je pri TTE aj pri transezofágovej echokardiografii (TEE) podstatne lepšia intenzita echokrastu pri použití 10 %-nej agitovanej glukózy ako pri agitovanom fyziologickom roztoku, ktorý sa obvykle uvádza v literatúre. Výhodou TCD oproti TEE je bezproblémová tolerancia. TCD však nie je schopné odlišiť intrakardiálny a intrapulmonálny skrat a neprináša informáciu o morfológických abnormalitách, asociovaných s PFO. Senzitivita TEE je podľa metaanalýzy Mojadidiho et al. 89 %, čo je dané najmä neschopnosťou

niektorých osôb adekvátne vykonať Valsalvov manéver. Špecificita je 91 % (9).

Pre prax treba zdôrazniť, že TTE alebo dokonca aj TEE so štandardnou aplikáciou i. v. echokrastu do vén horných končatín môže byť falošne negatívna, napríklad pri výraznej Eustachovej chlopni. Ak napriek negatívne nález trvá klinicky významné podozrenie na PFO s pravo-ľavým skratom, možno zvážiť aplikáciu i. v. kontrastu do v. femoralis. Tryska kontrastu z v. cava inferior je totiž priamejšie navigovaná voči PFO ako tryska z v. cava superior.

Podľa stanoviska európskych odborných spoločností žiadaná z techník (TCD, TTE, TEE) nepredstavuje zlatý štandard pre diagnostiku PFO. Vo väčšine prípadov je potrebná kombinácia metodík. Ako diagnostika prvej voľby sa odporúča TCD, pretože je najsenzitívnejšia a minimalizuje falošnú negativitu. Odporúčania však ako prvú voľbu pripúšťajú aj TTE s i. v. echokrastom. TEE s i. v. echokrastom má nasledovať po pozitívnom náleze TCD alebo TTE (6).

Pred katérovou oklúziou PFO treba zhodnotiť pomocou TEE tieto parametre: 1. morfológia PFO (šírka a dĺžka kanála), 2. priestorové vzťahy: vzdialenosť PFO a koreňa aorty, vv. cavae, chlopni a voľných stien predsiení, 3. dôkladná analýza predsieňového septa (aneuryzma, hypermobilné septum, pohyb, defekty), 4. prítomnosť Eustachovej chlopne alebo Chiariho sieťky, 5. hrúbka septum primum a secundum, 6. zhodnotenie skratu via PFO v pokoji a po Valsalvovom manévri.

Rizikové faktory asociované s PFO

Observačné štúdie identifikovali viacero anatomických a klinických rizikových faktorov, ktoré môžu zvyšovať pravdepodobnosť, že PFO je v kauzálnom vzťahu k prvej alebo recidivujúcej ICMP. Táto pravdepodobnostná asociácia sa však všeobecne neakceptuje.

Anatomické rizikové faktory sú: 1. šírka kanálu medzi septum primum a septum secundum > 4 mm (= „veľké PFO“), 2. dĺžka kanálu > 10 mm, 3. pravo-ľavý skrat už za bazálnych podmienok (t. j. bez Valsalvovho manévra), 4. súčasná prítomnosť aneuryzmy predsieňového septa, 5. prominujúca Eustachova chlopňa (> 10 mm) alebo Chiariho sieťka (4, 7, 10). Podľa niektorých autorov sú tieto faktory nezávislými prediktormi recidívy LIM (10).

Nejestvuje jednoznačný konsenzus o vzťahu závažnosti skratu via PFO a rizika LIM/TIA. Podľa niektorých štúdií veľký skrat zvyšuje riziko, kým iné štúdie to nepotvrdili (11). Aktuálny európsky konsenzus však považuje stredne ťažký alebo ťažký skrat, aneuryzmu alebo hypermobilitu septa za faktory, ktoré s vysokou pravdepodobnosťou svedčia pre kauzálnu súvis s PFO (6).

Klinické rizikové faktory sú: 1. viacpočetné ischemické lézie na CT/MR mozgu, 2. rekurentné ICMP, 3. anamnéza hlbkej žilovej trombózy, pľúcnej embólie alebo trombofilie,

4. vznik príhody počas/po Valsalvovom manévri, 5. asociácia príhody s imobilizáciou alebo dlhým cestovaním, 6. simultánna systémová alebo pľúcna embólia (7).

Dôležité informácie o význame rizikových faktorov prinieslo päť doterajších randomizovaných klinických štúdií (randomized clinical trials, RCT). Z ich metaanalýz vyplynulo, že katérový uzáver PFO má na rozdiel od samotnej farmakoterapie významne lepší efekt v cerebrovaskulárnej protekcii pri veľkých P-E skratoch, u mužov a v nižšom veku. Pri malých skratoch nemala oklúzia lepší efekt ako farmakoterapia. Aneurizma predsieňového septa nebola prediktorom lepšieho efektu oklúzie v porovnaní s farmakoterapiou (12 – 15).

Pravdepodobnostný vzťah PFO a kryptogénnej LIM (RoPE skóre)

Príčinnú súvislosť PFO s LIM možno identifikovať len výnimočne. V absolútnej väčšine prípadov je súvislosť len pravdepodobnostná. Užitočnou pomôckou, ktorá kvantifikuje pravdepodobnosť súvislosti je RoPE skóre (Risk of Paradoxical Embolism) (16). Skóre sa kalkuluje podľa jednoduchých anamnestických údajov a lokalizácie LIM na CT, respektíve MR (tabuľka 1). Skóre určuje percentuálnu „priraditeľnú pravdepodobnosť“, že PFO príčinne súvisí s kryptogénnou LIM (t. j. je „stroke-related“) (tabuľka 2). Pravdepodobnosť, že PFO príčinne nesúvisí s ICMP (t. j. je len náhodným nálezhom), sa kalkuluje ako 100 – „priraditeľná pravdepodobnosť“ (%). Vysoké skóre zvyšuje pravdepodobnosť príčinnej súvis-

Tabuľka 1 Kalkulácia RoPE skóre (16)

Charakteristika	Body	RoPE skóre
Bez anamnézy arteriovej hypertenzie	1	
Bez anamnézy diabetu mellitu	1	
Bez anamnézy CMP alebo TIA	1	
Nefajčiar	1	
Kortikálny infarkt (CT, MR)	1	
Vek (roky)		
18 – 29	5	
30 – 39	4	
40 – 49	3	
50 – 59	2	
60 – 69	1	
≥ 70	0	
Celkové skóre (súčet bodov)		
Maximálne skóre (vek < 30 rokov, bez hypertenzie, diabetu, anamnézy CMP/TIA, nefajčiar s kortikálnym infarktom)		10
Minimálne skóre (vek ≥ 70 rokov, hypertoniak, diabetik, po CMP/TIA, fajčiar s nekortikálnym infarktom)		0

CMP – cievná mozgová príhoda, CT – počítačová tomografia, RoPE – Risk of Paradoxical Embolism, TIA – tranzitórny ischemický atak, MR – magnetická rezonancia

Tabuľka 2 Priraditeľná pravdepodobnosť kauzálnej súvislosti PFO s kryptogénnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou (ICMP) (16)

RoPE skóre	Prevalencia PFO u pacientov s kryptogénnou ICMP % (95 % CI)	Priraditeľná pravdepodobnosť % (95 % CI)
0 – 3	23 (19 – 26)	0 (0 – 4)
4	35 (31 – 39)	38 (25 – 48)
5	34 (30 – 38)	34 (21 – 45)
6	47 (42 – 51)	62 (54 – 68)
7	54 (49 – 59)	72 (66 – 76)
8	67 (62 – 73)	84 (79 – 87)
9 – 10	73 (66 – 79)	88 (83 – 91)

CI – konfidenčný interval, PFO – foramen ovale patens, RoPE – Risk of Paradoxical Embolism

losti PFO s LIM, nízke skóre ju znižuje. Treba zdôrazniť, že skóre nie je zaradené do odporúčaní odborných spoločností v zmysle indikácie uzáveru, respektíve medikamentózneho terapie u pacientov s kryptogénnou LIM a PFO. Nemožno ho tiež použiť na voľbu medzi týmito modalitami sekundárnej prevencie. RoPE skóre treba chápať ako pomôcku pre „heart-brain“ tím pri úvahe o príčinnej súvislosti PFO a kryptogénnej ICMP. RoPE skóre môže byť užitočné na posúdenie kauzálneho vzťahu PFO a LIM/TIA, avšak vždy len v súbehu s posúdením všetkých rizikových faktorov.

Limitáciou skóre je skutočnosť, že nezahŕňa viaceré faktory, ktoré môžu predikovať súvislosť PFO s ICMP, uvedené v predchádzajúcej kapitole. RoPE skóre nebolo externe validované vo veľkých štúdiách (6).

Problémy optimálneho manažmentu PFO pri kryptogénnej ICMP

Stanovisko k oklúzii PFO pri kryptogénnej ICMP bolo až do jesene roku 2017 zdržanlivé, pretože neexistovala presvedčivá medicína dôkazov pre uzáver. Dovtedy boli publikované tri RCT (CLOSURE I, PC Trial, RESPECT), porovnávajúce oklúziu PFO s farmakoterapiou. Ani jedna nepreukázala superioritu oklúzie (3, 17, 18).

Situácia sa zásadne zmenila na jeseň roku 2017, kedy boli simultánne publikované výsledky dvoch RCT REDUCE a CLOSE (19, 20) a výsledky prolongovaného sledovania štúdie RESPECT (21). Závěry týchto štúdií sa výrazne odlišovali od predchádzajúcich RCT, pretože v sekundárnej prevencii LIM dokázali u dôsledne selektovaných pacientov významný benefit oklúzie PFO s následnou protidoštičkovou liečbou oproti samotnej protidoštičkovej liečbe.

Napriek tomu význam PFO v patogeneze ICMP a jeho optimálny manažment nie sú definitívne známe, pretože existujú nezodpovedané zásadné otázky:

Tabuľka 3 Charakteristiky randomizovaných klinických štúdií u pacientov s kryptogénnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou a PFO: katérový uzáver vs farmakoterapia

Štúdiá	CLOSURE ¹⁸	PC TRIAL ³	RESPECT ²¹	REDUCE ²⁰	CLOSE ¹⁹
Sponzor	NMT Medical	St. Jude Medical	St. Jude Medical	WL Gore & Associates	Ministerstvo zdravotníctva Francúzska
Realizácia	2003 – 2010	2000 – 2009	2003 – 2011; 2016	2008 – 2015	2007 – 2016
n (katérový uzáver/ farmakoterapia)	909 (447/462)	414 (204/210)	980 (499/481)	664 (441/223)	663 (238/ 425) (238 protidoštičková th., 187 antikoag. th.)
Typ oklúzora	STARFlex	Amplatzer PFO Occluder	Amplatzer PFO Occluder	Helex Septal Occluder, Cardioform Septal Occluder	11 rôznych typov
Farmakoterapia	oklúzorové rameno: po oklúzii klopido-grel 75 mg 6 mesiacov + aspirín 81 – 325 mg do 2 rokov medikamentózne rameno: warfarín (INR 2,0 – 3,0) alebo aspirín 325 mg alebo oboje	oklúzorové rameno: po oklúzii aspirín 100 – 325 mg ($\geq 5 - 6$ mes.) + tiklopidín 250 – 500 mg alebo klopido-grel 75 – 150 mg (1 – 6 mesiacov) medikamentózne rameno: protidoštičková alebo antikoagulačná liečba (≥ 1 antitrombotický liek; dávky nešpecifikované)	oklúzorové rameno: po oklúzii aspirín 81 – 325 mg + klopido-grel (dávka neuvedená) 1 mesiac, následne monoterapia aspirín 5 mesiacov (dávky nešpecifikované) medikamentózne rameno: aspirín, klopido-grel, aspirín + dipyridamol alebo warfarín (dávky nešpecifikované)	oklúzorové rameno: klopido-grel 300 mg pred/po oklúzii, následne 3 dni 75 mg, potom th. ako v medikamentóznom ramene (p. nižšie) rameno protidoštičkovej liečby: aspirín (75 – 325 mg) alebo klopido-grel 75 mg alebo aspirín (50 – 100 mg) + dipyridamol (225 – 400 mg)	oklúzorové rameno: po oklúzii klopido-grel 75 mg + aspirín 75 mg 3 mesiace; single protidoštičková liečba do konca štúdie rameno protidoštičkovej liečby: aspirín alebo klopido-grel alebo aspirín + SR dipyridamol antikoagulačné rameno: VKA s INR 2,0 – 3,0 (93 %) alebo NOAK (7 %)
Inklúzne kritériá	kryptogénna LIM alebo TIA + PFO (sec. TEE)	kryptogénna LIM, TIA alebo periférny tromboembolizmus + PFO (sec. TEE)	kryptogénna LIM + PFO (sec. TEE)	kryptogénna LIM posledných 180 dní + PFO (sec. TEE)	kryptogénna LIM posledných 6 mesiacov + PFO + aneuryzma PS alebo veľký skrat via PFO* (sec. TTE/TEE)
Doba sledovania (roky)	2,0	katérový uzáver 4,1; farmakoth. 4,0 (priemer)	5,9 (medián)	3,2 (medián)	5,3 (priemer)
Vek (roky, priemer)	45,9	44,5	45,9	45,2	43,3
Muži (%)	51,8	49,8	54,7	60,1	58,9
Stredne veľký/veľký P-L skrat (%)	52,9	65,6	75,2	81,3	100
Aneuryzma PS (%)	36,6	23,7	35,6	20,4	32,8
Predchádzajúca CMP/ TIA (%)	?	37,4	18,6	12,2	3,6
Efektívny uzáver PFO (%)	86,1	95,9	93,5	75,6	93,0

CMP – cievna mozgová príhoda, LIM – ložisková ischemia mozgu, mes. – mesiace, PFO – foramen ovale patens, P-L – pravo-lavý, PS – predsieňové septum, SR – slow release, TEE – transezofágová echokardiografia, TIA – tranzitórny ischemický atak, TTE – transtorakálna echokardiografia, * - definícia aneuryzmy septa: báza ≥ 15 mm + exkurzia > 10 mm; definícia veľkého skratu: > 30 mikrobublín v ľavej predsieni do 3 cyklov od opacifikácie pravej predsieni, VKA – antagonista vitamínu K, NOAK – non vitamín K dependentné antikoagulačné látky

- PFO nie je v neselektovanej populácii rizikovým faktorom ICMP. Nie je známe, ako identifikovať pacienta s rizikovým PFO, teda ktorý nositeľ PFO má zvýšenú pravdepodobnosť prvej alebo recidivujúcej cievnej príhody?
 - Neexistuje dostatok dôkazov pre porovnanie účinnosti uzáveru PFO a antikoagulačnej liečby.
 - Neexistujú porovnávacie štúdie jednotlivých typov oklúzorov.
- Odpovede absentujú najmä pre nasledujúce dôvody (4):
- vysoká prevalencia PFO v populácii kontrastuje s relatívne nízkou frekvenciou embolickej ICMP u osôb s PFO,
 - epidemiologická asociácia medzi PFO a kryptogénnou ICMP je presvedčivá, ale príčinná súvislosť je len pravdepodobnostná (nekauzálna),
 - nedostatočné poznatky o faktoroch, ktoré by definovali vyššie riziko embolizácie u osôb s PFO,
 - dizajnovanie a realizácia RCT sú náročné, pretože výskyt príhod je nízky, nábor pacientov pomalý a štúdie môžu

byť významne zaťažené systémovými chybami na strane pacientov aj investigátorov.

Súčasný manažment PFO pri kryptogénnej ICMF

V súčasnej praxi neexistuje všeobecne akceptovaný postoj k manažmentu PFO pri kryptogénnej LIM/TIA. Pritom vzhľadom na vysokú prevalenciu PFO u týchto pacientov ide o častý a klinicky významný problém sekundárnej prevencie. Manažment môže byť alebo farmakologický (protidoštičková alebo antikoagulačná liečba), alebo inštrumentálny – katérový uzáver. Prístup na rôznych pracoviskách vo svete sa významne odlišuje od výlučnej farmakoterapie až po dominantnú in-

dikáciu uzáveru. Pritom výskyt komplikácií nie je zanedbateľný. Taliansky “position paper” uvádza, že najčastejšie ide o predsieňové arytmie (0,5 – 7,6 %), menej časté sú trombóza oklúzora (2 %), perikardiálny výpotok až tamponáda (0,5 – 1,0 %), embolizácia oklúzora (síce zriedkavá, ale závažná), endokarditída a atrioaortálna fistula (oboje len veľmi zriedkavo) (7). Arytmické a hemoragické komplikácie, ktoré sa vyskytli v RCT, sú uvedené v **tabuľke 4**. Inkompletný uzáver PFO sa uvádza do 13 % (4), avšak je zrejmé, že tento podiel významne závisí od doby kontrolného vyšetrenia a typu implantovaného oklúzora. Nejasné je aj optimálne načasovanie uzáveru po ICMF. Pristipino a spol. odporúčajú uzáver aspoň mesiac po LIM veľkého rozsahu. Naproti tomu po malej LIM alebo TIA nie je potrebný žiadny odklad (7).

Tabuľka 4 Výsledky randomizovaných klinických štúdií u pacientov s kryptogénnou ischemickou cievnu mozgovou príhodou a PFO: katérový uzáver vs farmakoterapia

Štúdia	CLOSURE I ¹⁸	PC TRIAL ³	RESPECT ²¹	REDUCE ²⁰	CLOSE ¹⁹
Primárny endpoint	CMP/TIA do 2 rokov alebo úmrtie do 30 dní alebo úmrtie z neurologickej príčiny medzi 31 dňami a 2 rokmi	úmrtie alebo nefatálna CMP alebo TIA alebo periférny tromboembolizmus	nefatálna/fatálna LIM alebo včasné úmrtie do 30 dní od implantácie oklúzora (alebo do 45 dní od randomizácie), resp. do 45 dní od randomizácie v medikament. ramene	endpoint 1: absencia klinickej LIM, endpoint 2: incidencia novej LIM (= klinicky manifestná LIM alebo silentná LIM podľa zobrazovacích metód)	fatálna alebo nefatálna CMP
Kumulatívna incidencia primárneho endpointu (ITT analýza) (uzáver vs farmakoterapia)	5,5 % vs 6,8 % (RR 0,78; 95 % CI 0,45 – 1,35; NS)	3,4 % vs 5,2 % (RR 0,63; 95 % CI 0,24 – 1,62; NS)	0,58 príhod/100 pacientorokov vs 1,07 príhod/100 pacientorokov (RR 0,55; 95 % CI 0,31 – 0,999; p = 0,046), resp. 3,6 % vs 5,8 % (zo zložiek primárneho endpointu sa vyskytli len nefatálne LIM)	endpoint 1: 1,4 % vs 5,4 %** (RR 0,23; 95 % CI 0,09 – 0,62; p = 0,002) endpoint 2: 5,7 % vs 11,3 % (RR 0,51; 95 % CI 0,29 – 0,91; p = 0,04)	0 % oklúzorové rameno vs 6,0 % rameno protidoštičková th. (RR 0,03; 95 % CI 0,0 – 0,26; p < 0,001)
Incidencia sekundárnych endpointov (uzáver vs farmakoterapia)	- nefatálna CMP 2,9 % vs 3,1 % (NS) - TIA 3,1 % vs 4,1 % (NS) - mortalita do 30 dní 0 % vs 0 % - neurologická mortalita 31 dní až 2 roky 0 % vs 0 %	- nefatálna CMP 0,5 % vs 2,4 % (NS) - TIA 2,5 % vs 3,3 % (NS)	- rekurentná kryptogénna LIM 0,2 % vs 2,3 % (RR 0,08; 95 % CI 0,01 – 0,58; p = 0,01) - TIA 3,4 % vs 4,8 % (RR 0,64; 95 % CI 0,34 – 1,20; NS)	závažné nežiaduce účinky 23,1 % vs 27,8 % (NS)	CMP + TIA + SE: 3,4 % oklúzorové rameno vs 8,9 % rameno s protidoštičkovou th. (RR 0,39; 95 % CI 0,16 – 0,82; p < 0,01)
Novozistená fibrilácia predsiení (uzáver vs farmakoterapia)	5,7 % vs 0,7 % (p < 0,001)	2,9 % vs 1,0 % (NS)	4,8 % vs 3,4 % (NS)	6,6 % vs 0,4 % (p < 0,001)	4,6 % vs 0,9 % (samotná protidoštičková th.) (p = 0,02)
Hemorágie (uzáver vs farmakoterapia)	veľké krvácanie: 2,6 % vs 1,1 % (NS)	závažné krvácanie: 1,0 % vs 1,0 % (NS)	neuvedené	závažné krvácanie: 1,8 % vs 2,7 % (NS)	veľké alebo fatálne krvácanie: 0,8 % vs 2,1 % (samotná protidoštičková th.) (NS)
Záver	uzáver nepriniesol väčší benefit ako farmakoterapia	uzáver nepriniesol väčší benefit ako farmakoterapia	uzáver bol asociovaný s nižším rizikom rekurentnej LIM	uzáver + protidoštičková liečba signifikantne redukovali riziko recidívy CMP oproti samotnej protidoštičkovej liečbe	uzáver + protidoštičková liečba signifikantne redukovali riziko recidívy CMP oproti samotnej protidoštičkovej liečbe

CI – konfidenčný interval, CMP – cievna mozgová príhoda, ITT – intention-to-treat, KV – kardiovaskulárny, LIM – ložisková ischemia mozgu, NS – nesignifikantný rozdiel, RR – relatívne riziko, * – podľa toho, čo nastalo neskôr, SE – systémová embolizácia, ** – % pacientov s recidívou LIM

V minulosti bolo publikovaných niekoľko odporúčaní odborných spoločností, ktoré sa cielene týkali manažmentu PFO pri LIM/TIA (napríklad odporúčania American Heart Association a American Stroke Association z roku 2014 a odporúčania American Academy of Neurology z roku 2016). Nie sú však už aktuálne, pretože pochádzajú z obdobia pred publikovaním výsledkov štúdií REDUCE, CLOSE a prolongovaného sledovania v štúdií RESPECT, ktoré zásadne zmenili pohľad na problematiku.

Manažment PFO u pacientov s ICMP so zohľadnením výsledkov týchto RCT po prvý raz definovali kanadské odporúčania o sekundárnej prevencii CMP z roku 2017 (22).

Prvým interdisciplinárnym stanoviskom pre manažment pacientov s PFO je „position paper“ ôsmich európskych odborných spoločností, publikovaný v auguste 2018 (6). Aby sa zabezpečila objektivita procesu tvorby európskeho „position paper“, použila sa tzv. GRADE metodológia (Grading of recommendations assessment, development, and evaluation), založená na zodpovedaní tzv. PICO otázok (population-intervention-comparator-outcome) a v prípade, že ich zodpovedanie nebolo podľa literatúry možné, aj tzv. non-PICO otázok. Počet klinicky významných PICO a non-PICO otázok je rozsiahly ($n = 22$), a preto ich neuvádzame in extenso. Dostupné odpovede na najdôležitejšie otázky uvádzame v texte.

Podľa obidvoch materiálov je u starostlivo selektovaných pacientov uzáver PFO s následnou protidoštičkovou liečbou superiorný oproti samotnej antitrombotickej liečbe v prevencii recidívy LIM (22). Praktický postup je uvedený v kapitole „Stanovisko odborných spoločností k manažmentu PFO v sekundárnej prevencii“.

Do roku 2006 sa v USA používali oklúzory PFO pri kryptogénnej ICMP len na základe špeciálneho typu marketingového súhlasu FDA (Food and Drug Administration), tzv. HDE (Humanitarian Device Exemptions). HDE je forma súhlasu pre lieky, respektíve zdravotnícke pomôcky, indikované v manažmente zriedkavých ochorení. Zriedkavosť je definovaná počtom menej ako 4 000 liečených pacientov v USA za rok. FDA roku 2006 odňala tento súhlas, pretože podľa vtedajších zistení bol počet pacientov vyšší ako 4 000. Výrobcovia oklúzorov Starflex a Amplatzer ich následne roku 2006 dobrovoľne stiahli. Počas nasledovných 10 rokov FDA neschválila žiadny typ oklúzora, špecificky indikovaného na uzáver PFO, až do roku 2016.

Na základe výsledkov štúdie RESPECT došlo v októbri 2016 k významnej zmene stanoviska americkej FDA (Food and Drug Administration) k uzáveru PFO pri kryptogénnej LIM. FDA schválila Amplatzer™ PFO Occluder ako jediný oklúzor v sekundárnej prevencii u pacientov s LIM a PFO, u ktorých neurológ a kardiológ vylúčili iné príčiny (23). Pre zaujímavosť, pomer hlasov na otázku, či benefit prevyšuje riziko, bol 11 : 5 v prospech benefitu z uzáveru PFO Amplatzerovým oklúzorom. V apríli 2018 schválila

FDA v uvedenej indikácii aj Gore® CARDIOFORM Septal Occluder (11).

Špeciálny zdravotnícky materiál nevyžaduje v Európskej únii schválenie European Medicines Agency (EMA). Výrobca požiada o schválenie v niektorom členskom štáte Európskej únie, kde získa tzv. DoC (Declaration of Conformity). Následne ho akceptujú na použitie všetky štáty Európskej únie prostredníctvom decentralizovanej procedúry. V databáze zdravotníckych pomôcok ŠÚKL (Štátny ústav pre kontrolu liečiv) a v Registri zdravotníckych prostriedkov Českej republiky sú nasledovné oklúzory PFO: Amplatzer™ PFO Occluder, Cera™ PFO Occluder, Figulla® PFO, Figulla® Flex PFO, Figulla® Flex II PFO, Nit-Occlud® PFO, Ultrasept™ PFO Occluder.

Odborné spoločnosti na Slovensku doposiaľ nepublikovali stanovisko k manažmentu PFO pri kryptogénnej ICMP. Predložený materiál je prvým súhrnným stanoviskom Slovenskej kardiologickej spoločnosti a Slovenskej neurologickej spoločnosti.

Medicína dôkazov pre terapiu u pacientov s PFO a kryptogénnou LIM/TIA

I. Primárna prevencia

Epidemiologické štúdie jednotne dokázali významne vyššiu prevalenciu PFO u pacientov s kryptogénnou LIM/TIA oproti kontrolnej populácii. V prospektívnych štúdiách však PFO nebol identifikovaný vo všeobecnej populácii ako nezávislý rizikový faktor ischémie mozgu. Preto sa u nositeľov PFO neodporúča žiadna primárna prevencia a PFO sa považuje za fyziologický anatomický variant (4, 22).

II. Sekundárna prevencia

Medicínu dôkazov týkajúcu sa manažmentu PFO v sekundárnej prevencii LIM/TIA poskytujú RCT, registre, metaanalýzy a observačné a kohortové štúdie. Observačné štúdie s vysokým rizikom systémových chýb (tzv. „high bias“) prezentovali významný benefit z uzáveru PFO v porovnaní s farmakoterapiou, kým štúdie s nízkym rizikom systémových chýb (tzv. „low bias“) prezentovali neutrálny efekt uzáveru PFO. Metaanalýza Capodanna et al. zahrnula 2 231 pacientov z 11 observačných štúdií. Uzáver PFO významne redukoval riziko recidívy LIM (relatívne riziko [RR] 0,23; 95 % konfidenčný interval [CI] 0,11 – 0,49; $p < 0,01$), bez efektu na protekciu oproti TIA. Autori metaanalýzy zdôrazňujú vysoký potenciál systémových chýb v týchto prácach (24).

II.a Randomizované klinické štúdie: katérový uzáver vs farmakoterapia v sekundárnej prevencii

RCT predstavujú najsilnejšiu medicínu dôkazov v sekundárnej prevencii LIM/TIA. Doposiaľ boli publikované výsledky piatich prospektívnych multicentrických RCT, porovnávajúcich katérový uzáver oproti farmakoterapii – CLOSURE I (18),

PC Trial (3), RESPECT (21), REDUCE (20) a CLOSE (19). Charakteristika štúdií a výsledky sú v **tabuľkách 3 a 4**.

Štyri z piatich RCT boli sponzorované výrobcami špeciálneho zdravotníckeho materiálu. Štúdie sa realizovali s použitím rôznych typov oklúzorov. Čiastočne sa odlišovali inklúznymi kritériami, definíciou primárneho cieľa, farmakoterapiou v komparačnom ramene, podielom pacientov s už prekonanou LIM/TIA (4 – 37 %), podielom stredne veľkého/veľkého skratu via PFO (53 – 100 %), podielom efektívneho uzáveru PFO v katérovom ramene (76 – 96 %), rôznym časom sledovania (2,0 – 5,9 roka).

Najdôležitejšie výsledky RCT sa týkajú protektívneho efektu uzáveru. Je zaujímavé, že sa odlišujú závery prvých dvoch štúdií, publikovaných v rokoch 2012 a 2013 (CLOSURE I, PC Trial) a troch štúdií, publikovaných simultánne v septembri 2017 (REDUCE, CLOSE a prolongované sledovanie štúdie RESPECT).

V štúdiách CLOSURE I a PC Trial sa pozoroval len nevýznamný trend v prospech uzáveru oproti farmakoterapii (3, 18).

Na rozdiel od toho v štúdiách REDUCE, CLOSE a RESPECT bol uzáver asociovaný s významne nižším rizikom rekurentnej LIM. Uzáver s následnou protidoštičkovou liečbou signifikantne redukovali riziko recidívy LIM oproti samotnej protidoštičkovej liečbe (19 – 21). Pre tieto štúdie bola spoločná lepšia selekcia pacientov. Zaradili sa výhradne pacienti s kryptogénnou LIM. Na rozdiel od prvých dvoch RCT sa nezaraďovali pacienti s TIA alebo periférnym tromboembolizmom. Vylúčili sa pacienti s nekontrolovanými rizikovými faktormi aterosklerózy, identifikovateľnou etiológiou ischemie mozgu, respektíve s lakunárnymi infarktmi a vo veku nad 60 rokov.

Do štúdie CLOSE boli zaradení pacienti po recentnej LIM s PFO + aneuryzmou predsieňového septa (PS) alebo s veľkým pravo-ľavým skratom via PFO. Porovnávali sa tri ramená: 1. uzáver + protidoštičková liečba, 2. samotná protidoštičková liečba, 3. samotná antikoagulačná liečba. Hlavné zistenie bolo, že uzáver + protidoštičková liečba signifikantne znižovali riziko recidívy CMP oproti samotnej protidoštičkovej liečbe (19). Na zabránenie jednej CMP počas piatich rokov sledovania bola potrebná oklúzia PFO u 20 pacientov. Interpretácia profitu z oklúzie je sťažená tým, že sa použilo 11 rôznych typov oklúzorov. Štúdia nebola výpovedná ("underpowered") na porovnanie profylaktického efektu samotnej protidoštičkovej liečby a antikoagulačnej liečby. Štúdia bola predčasne ukončená pre pomalý nábor pacientov pred dosiahnutím ich plánovaného počtu.

Štúdia REDUCE porovnávala efekt oklúzie a následnej protidoštičkovej liečby oproti samotnej protidoštičkovej liečbe. Záver bol rovnaký ako v štúdii CLOSE – oklúzia + protidoštičková liečba signifikantne redukovali riziko recidívy LIM oproti samotnej protidoštičkovej liečbe. Na zabránenie jednej CMP počas 24 mesiacov sledovania bolo potrebné okludovať PFO u 28 pacientov (20).

V štúdii RESPECT sa porovnával efekt oklúzie a farmakoterapie (protidoštičková liečba alebo warfarín). Uverejnené boli dve publikácie výsledkov štúdie (17, 21). Výsledky iniciálnej štúdie s priemerným časom sledovania 2,6 roka neboli presvedčivé. Uzáver bol superiórny oproti farmakoterapii len podľa per-protokol analýzy, ale nie podľa intention-to-treat analýzy (17). Na rozdiel od toho pri „dosledovaní“ celého súboru (medián 5,9 roka) bol uzáver asociovaný s nižším rizikom rekurentnej LIM (21). Na zabránenie jednej LIM počas piatich rokov sledovania bola potrebná oklúzia PFO u 42 pacientov. Benefit z oklúzie bol vyšší u pacientov s aneuryzmou PS alebo s veľkým skratom 3. stupňa (21).

Vo všeobecnosti bola v RCT relatívna redukcia rizika LIM po oklúzii PFO vysoká (o 22 – 97 %), kým absolútna redukcia rizika bola nízka (o 1,3 – 6,0 %) (3, 18 – 21).

Sumárna úspešnosť implantácie oklúzora bola veľmi vysoká: 94,2 – 98,8 %. Efektívny uzáver PFO sa dosiahol u 77 – 96 % (3, 18 – 21). Podiel pacientov s kompletným uzáverom PFO po roku je vysoký, 93 – 96 % (6).

Z bezpečnostného hľadiska je hlavným rizikom uzáveru PFO novzniknutá fibrilácia predsieni (FP). Prevalencia FP v jednotlivých RCT je v **tabuľke 4**. V troch z piatich RCT sa po oklúzii pozoroval signifikantne častejší vznik FP (18 – 20). Podľa metaanalýzy Alushiho et al. je „number needed to harm“ pre vznik jednej „nadbytočnej“ FP 49 (25). Väčšina epizód FP bola včasná (intraprocedurálna, periprocedurálna, respektíve do 30 – 45 dní od oklúzie) a len tranzitória (6, 26). Je pravdepodobné, že vznik novej FP súvisí s typom oklúzora (6). Najnižší výskyt FP sa pozoroval pri použití Amplatzer PFO Occludera, pričom bol porovnateľný s výskytom v ramenách so samotnou antitrombotickou liečbou. V štúdiách PC Trial a RESPECT, kde sa používal výhradne Amplatzer PFO Occluder, nebol v katérovom ramene významný nárast FP (3, 21). Naproti tomu v štúdiách, kde sa aplikoval STARFlex oklúzor (18), respektíve Helex Septal Occluder alebo Cardioform Septal Occluder (20), bol významne vyšší podiel novej FP.

Sekundárna publikácia výsledkov štúdie RESPECT (t. j. prolongované sledovanie) poukázala na potenciálne riziko pľúcnej embólie po oklúzii PFO. U pacientov po oklúzii sa vyskytla významne častejšie ako pri samotnej antitrombotickej liečbe – 0,41/100 pacientorokov vs 0,11/100 pacientorokov (RR 3,48; 95 % CI 0,98 – 12,34; $p = 0,04$). Rozdiel vo výskyte hlbokéj žilovej trombózy bez pľúcnej embólie nebol významný (21). Podľa Schulzeho metaanalýzy všetkých piatich RCT však možno konštatovať, že katérový uzáver PFO vo všeobecnosti významne nezvyšoval riziko venózneho tromboembolizmu (27).

V žiadnej RCT sa nezistil významný rozdiel vo výskyte veľkých a závažných hemoragických komplikácií medzi intervenčným a neintervenčným ramenom.

Procedurálne komplikácie sa vyskytli u 2,6 % pacientov v doterajších RCT. Najčastejšia je trombóza oklúzora (1 – 2 %), nasledujú embolizácia oklúzora (0,9 – 1,3 %; zväčša

vo včasnóm období), tamponáda srdca (0,5 – 1,0 %). Veľmi zriedkavo sa vyskytli infekčná endokarditída a atrieaortálna fistula (6).

Štúdia DEFENSE-PFO hodnotila benefit z oklúzie PFO u pacientov s vysokým morfológickým rizikom podľa TEE. Šlo o RCT u 120 pacientov s kryptogénnou LIM. Vysoké riziko zahŕňalo aneurizmu predsieňového septa alebo hypermobilitu septa (exkurzia do ľubovoľnej predsieňe ≥ 10 mm) alebo šírku kanála PFO ≥ 2 mm. Primárny endpoint bol definovaný ako kompozit CMP, vaskulárnej smrti alebo veľkého krvácania počas dvojročného sledovania. Porovnávali sa podskupiny s katéetrovou oklúziou vs samotná farmakoterapia. Prevalencia uvedených morfológických charakteristík bola v oboch podskupinách porovnateľná. Primárny endpoint aj LIM sa vyskytli výhradne len u medikamentózne liečených pacientov (12,9 % vs 0 %, $p = 0,01$; respektíve 10,5 % vs 0 %, $p = 0,02$). Výsledky podporujú signifikantný benefit katéetrovej oklúzie u pacientov s PFO s vysokým morfológickým rizikom (28).

II.b Registre pacientov po katéetrovom uzáveru v sekundárnej prevencii

Do staršieho talianskeho registra FORI (publikácia z roku 2011) boli zaradení pacienti s PFO po kryptogénnej minor LIM alebo TIA. Uzáver sa vykonal u 121 pacientov. Medikamentóznou profylaxiou malo 117 pacientov. Pacienti boli sledovaní dva roky. Recidíva LIM alebo TIA bola 2,9 % ročne v katéetrovom ramene a 4,2 % v medikamentóznom ramene. Oklúzia neposkytla významnú ochranu v prevencii LIM alebo TIA a zistila sa len hranične významná ochrana proti samotnej LIM ($p = 0,053$) (29).

Analogické výsledky prezentoval novší taliansky register IPSYS s 521 mladými pacientmi (18 – 45 rokov) po prvej kryptogénnej LIM s nálezom PFO. Medián času sledovania bol 40 mesiacov. Primárny endpoint (LIM, TIA alebo periférny tromboembolizmus) sa vyskytol u 7,3 % pacientov po oklúzii PFO a u 10,5 % medikamentózne liečených pacientov. Išlo o nesignifikantný trend v prospech uzáveru. Nevýznamný bol aj rozdiel vo výskyte samotnej LIM (6,3 % vs 10,2 %). Z uzáveru však významne profitovali veľmi mladí pacienti (18- až 36-roční) a pacienti s veľkým skratom (30).

Do Mayo Clinic registra bolo zahrnutých 352 pacientov s kryptogénnou LIM alebo TIA, ktorí absolvovali uzáver PFO. Po ročnom, respektíve štvorročnom sledovaní bola recidíva LIM alebo TIA 0,9 %, respektíve 2,8 %. Reziduálny skrat ani aneurizmu predsieňového septa neboli prediktormi recidívy ICMP. Rizikovými faktormi rekurencie boli zvýšený tlak v a. pulmonalis alebo v pravej komore, mutácia f. V Leiden a deficit proteínu S (31).

Priaznivo nižšie ročné riziko ako v Mayo Clinic registri uvádzajú Davies et al. V súbore 112 pacientov po uzáveru PFO pre kryptogénnu LIM alebo TIA sa vyskytla recidíva týchto príhod u 0,2 % pacientov (32).

II.c Metaanalýzy štúdií v sekundárnej prevencii

Do jesene 2017 bolo publikovaných najmenej 10 metaanalýz RCT, zameraných na porovnanie efektu katéetrového uzáveru a farmakoterapie v sekundárnej prevencii u pacientov s kryptogénnou LIM/TIA a PFO. Prakticky všetky zahrnuli identický súbor 2 303 pacientov zo štúdií CLOSURE I, PC TRIAL a RESPECT. Medián času sledovania bol 2,6 roka. Žiadna metaanalýza nedokázala superioritu uzáveru PFO v sekundárnej prevencii LIM. Vo všetkých sa dokázal len nesignifikantný trend v prospech uzáveru, s hodnotami RR 0,61 – 0,65. Metaanalýzy preukázali, že profit z uzáveru závisí od typu oklúzora, s preferenciou Amplatzerovho oklúzora. Rovnako nesignifikantný trend v prospech uzáveru sa zistil aj pre ďalšie endpointy: LIM + TIA (relatívne riziko [RR] 0,70 – 0,73), úmrtie + LIM + TIA (RR 0,64 – 0,66), respektíve celková mortalita (RR 0,65 – 0,92).

K diametrálne odlišným výsledkom dospeli metaanalýzy, ktoré zahrnuli aj „nové“ RCT, publikované na jeseň 2017. Od konca roka 2017 vzniklo doslova „tsunami“ týchto metaanalýz – doposiaľ ich bolo publikovaných aspoň 22. Všetky zahrnuli päť RCT: CLOSURE I, PC Trial, REDUCE, CLOSE a prolongované sledovanie štúdie RESPECT. Súbor bol vo všetkých prácach 3 440 – 3 630 pacientov. Priemerný čas sledovania bola 3,7 – 4,1 roka. Hlavný výsledok bol vo všetkých metaanalýzach rovnaký – významná redukcia rizika LIM po oklúzii v porovnaní s farmakoterapiou, s RR 0,29 – 0,48 (12 – 15, 25, 27, 33 – 40). „Number needed to treat“ na zabránenie vzniku jednej LIM bol v katéetrovom ramene 10,5 – 46,5 (33, 40 – 42). U pacientov po oklúzii PFO sa pozoroval len nesignifikantný trend k redukcii TIA a celkovej mortality (14, 15, 25, 33, 36, 38, 40, 43, 44).

Nové metaanalýzy sa zaoberali aj bezpečnostným rizikom. Riziko veľkého krvácania bolo v oklúzorovom ramene nevýznamne nižšie ako pri samotnej antitrombotickej liečbe, s RR 0,80 – 0,97 (25, 33, 42, 43). Všetky metaanalýzy sa zhodujú, že oklúzia významne zvyšovala pravdepodobnosť vzniku novej FP, s RR 3,75 – 5,90 (13 – 15, 25, 27, 33 – 39, 42, 43).

Záver všetkých metaanalýz, publikovaných od konca roka 2017, je takmer identický: oklúzia PFO s následnou protidoštičkovou liečbou je superiorna v sekundárnej prevencii LIM oproti samotnej antitrombotickej liečbe. Oklúzia je bezpečná, pričom jediným významným problémom je signifikantne zvýšené riziko vzniku FP (12 – 15, 25, 27, 33 – 44).

De Rosa et al. porovnali v metaanalýze všetkých piatich RCT benefit a riziko oklúzie PFO. Zistili, že ak sa uzavrie PFO u 1 000 pacientov s kryptogénnou LIM, potom počas obdobia 3,7 roka sa zabráni vzniku 31 CMP na úkor vzniku 33 nových FP, bez vzostupu rizika krvácania, mortality alebo závažných nežiaducich účinkov. Autori konštatovali, že benefit z uzáveru je vyšší ako riziko (26).

Metaanalýzy predstavujú nižšiu úroveň medicíny dôkazov ako RCT. Americká FDA principiálne nezohľadňuje metaanalýzy pri tzv. „regulatory” rozhodnutiach.

II.d Farmakoterapia v sekundárnej prevencii

Zlatý štandard optimálnej farmakologickej sekundárnej profylaxie LIM/TIA u pacientov s PFO po prekonaní kryptogénnej ICMP nie je známy. Z etických dôvodov absentujú štúdie, ktoré porovnávajú protidoštičkovú alebo antikoagulačnú liečbu s placebom. RCT neboli prioritne dizajnované kvôli farmakoterapii, ale na porovnanie efektu oklúzie a následnej protidoštičkovej liečby oproti samotnej antitrombotickej liečbe.

Podľa American Academy of Neurology nejestvuje sufficientný dôkaz pre definitívne porovnanie antikoagulačnej a protidoštičkovej liečby v sekundárnej prevencii kryptogénnej LIM/TIA u pacientov s PFO (45). Touto otázkou sa zaoberala RCT CLOSE, ďalej niekoľko malých observačných štúdií, subanalýz alebo metaanalýz.

PICSS (PFO in Cryptogenic Stroke Study) bola podštúdia RCT, ktorá porovnávala warfarín a aspirín u pacientov s LIM/TIA bez anamnézy FP a stenóz extrakraniálnych mozgových tepien. Zo 630 randomizovaných pacientov malo PFO 265 pacientov (42,0 %). U nositeľov PFO sa nezistil významný rozdiel vo výskyte smrti alebo rekurentnej CMP počas dvoch rokov sledovania (warfarín 9,5 % vs aspirín 17,9 %) (46).

Shariat et al. randomizovali 24 pacientov na aspirín 240 mg denne a 23 pacientov na warfarín (s cieľom INR 2,0 – 3,0). Nezistil sa rozdiel vo výskyte LIM ani TIA (47). Vzhľadom na vysoký rozptyl konfidenčných intervalov obom štúdiám chýbala štatistická presnosť (45).

Kent et al. vykonali metanalýzu observačných štúdií u pacientov s PFO a kryptogénnou LIM, ktoré porovnávali orálnu antikoagulačnú a protidoštičkovú liečbu. Zahrnuli 2 385 pacientov. Primárny endpoint bola recidíva LIM/TIA alebo úmrtie. Zistili nesignifikančný trend v prospech antikoagulačnej liečby (RR 0,76; 95 % CI 0,52 – 1,12). Nesignifikančný bol aj trend pre samotnú LIM (RR 0,75; 95 % CI 0,44 – 1,27) (48).

Protichodný bol záver metaanalýzy Pattiho et al. Analyzovali 3 311 pacientov s kryptogénnou LIM a PFO, zahrnutých do CLOSURE I, PC Trial, iniciálneho sledovania v štúdii RESPECT alebo do observačných štúdií. Spolu išlo o 21 štúdií s časom sledovania ≥ 12 mesiacov. Recidíva LIM alebo TIA bola významne nižšia pri antikoagulačnej ako protidoštičkovej liečbe (7,7 % vs 9,8 %, $p = 0,03$). Redukcia sa však dosiahla za cenu významne častejšieho veľkého krvácania (7,1 % vs 1,3 %; RR 6,5; 95 % CI 3,3 – 13,0; $p < 0,0001$) (49).

Aktuálne nie je známe porovnanie efektu oklúzie PFO a antikoagulačnej liečby (11, 22).

Podľa aktuálnych kanadských odporúčaní sa u všetkých pacientov s PFO po kryptogénnej LIM, ktorí neabsolvovali

uzáver, odporúča protidoštičková liečba, ak nie je vzhľadom na inú diagnózu indikovaná antikoagulačná liečba (22).

Stanovisko odborných spoločností k manažmentu PFO v sekundárnej prevencii

Až do publikovania výsledkov štúdií REDUCE, CLOSE a prolongovaného sledovania v štúdii RESPECT na jeseň roku 2017 bolo stanovisko odborných spoločností k oklúzii PFO pri kryptogénnej LIM/TIA značne zdržanlivé, pretože efekt oklúzie bol v sekundárnej prevencii neistý.

Stanovisko sa však zásadne zmenilo v dôsledku pozitívnych výsledkov troch uvedených štúdií. Prvou reakciou boli kanadské odporúčania o sekundárnej prevencii CMP z roku 2017, ktoré vychádzali z najaktuálnejšej medicíny dôkazov (22). Podľa nich sa v sekundárnej prevencii u pacientov s recentnou LIM alebo TIA, ktoré sa kauzálne pripisujú PFO, odporúča preferovať uzáver PFO s následnou dlhodobou protidoštičkovou liečbou oproti samotnej antitrombotickej liečbe, ak sú splnené všetky nasledujúce kritériá (úroveň dôkazov A):

1. Vek 18 – 60 rokov,
2. Diagnóza aktuálnej ICMP sa potvrdila zobrazovacími metodikami ako non-lakunárna embolická LIM, alebo ako TIA s kortikálnymi symptómami.
3. Neurológ alebo klinik s expertízou v oblasti CMP považuje PFO po dôkladnom etiologickom zhodnotení a vylúčení alternatívnej etiológie za najpravdepodobnejšiu príčinu aktuálnej LIM/TIA.

Farmakoterapia sa podľa kanadských odporúčaní riadi nasledovnými princípmi:

- Ak je potrebná dlhodobá antikoagulačná liečba z akéhokoľvek iného dôvodu (venózný tromboembolizmus, trombofilia, FP, ...), rozhodnutie o uzávere PFO je nejasné a má sa vykonať podľa individuálneho zhodnotenia rizika a benefitu (úroveň dôkazov C).
- U tých pacientov s recentnou LIM alebo TIA, pripisovaných PFO, ktorí neabsolvujú uzáver PFO a sú mladší ako 60 rokov, odporúča sa v sekundárnej prevencii buď protidoštičková, alebo antikoagulačná liečba (ak nie je indikácia chronickej antikoagulačnej liečby pre inú diagnózu) (úroveň dôkazov B).
- Uzáver PFO nie je indikovaný vo veku nad 60 rokov a u pacientov, kde PFO je pravdepodobne len incidentálnym a nie kauzálnym nálezom. U týchto pacientov sa odporúča protidoštičková liečba, ak nie je iná jednoznačná indikácia antikoagulačnej liečby (22).

Za najvýznamnejší dokument pre manažment pacientov s PFO považujeme prvý interdisciplinárny “position paper” ôsmich európskych odborných spoločností, publikovaný v auguste 2018 (6). Katéťrová oklúzia PFO je indikovaná u prísne selektovaných pacientov vo veku 18 – 65 rokov s potvrdenou

kryptogénnou LIM, TIA alebo systémovou embolizáciou a vysokou pravdepodobnosťou kauzálnej súvislosti PFO podľa klinických, anatomických a zobrazovacích faktorov.

Pri manažmente PFO treba vždy zodpovedať dve otázky: 1. pravdepodobnosť príčinnej súvislosti PFO s LIM/TIA, 2. pravdepodobnosť rekurencie LIM/TIA (6).

Pravdepodobnosť kauzálneho vzťahu PFO s ischemickou príhodou nemožno vyjadriť žiadnou izolovanou klinickou, anatomickou alebo zobrazovacou charakteristikou. Faktory, ktoré s vysokou pravdepodobnosťou poukazujú na kauzálnu súvislosť PFO s kryptogénnou LIM/TIA, sú: aneuryzma predsieňového septa, hypermobilita septa, stredne ťažký alebo ťažký skrat, simultánna pľúcna embólia a/alebo hlboká žilová trombóza. Treba zvážiť aj iné rizikové faktory, pri ktorých je však asociácia kauzálneho súvisu PFO s LIM/TIA nižšia: lokalizácia infarktu (kortikálna vs hlboká), šírka a dĺžka kanála PFO, Chiariho sieťka, prominujúca Eustachova chlopňa, klinické faktory (imobilizácia, dlhé cestovanie autom alebo lietadlom, syndróm spánkového apnoe), RoPE skóre. Na rozdiel od predchádzajúcich stanovísk európsky konsenzus uvádza, že ani lokalizácia ani typ mozgového infarktu v šedej alebo bielej hmote nie je špecifický pre embolizáciu via PFO. Kortikálne infarkty sú často embolické, avšak aj non-kortikálne infarkty bielej hmoty môžu byť embolické. Význam trombofílnych stavov nemožno zovšeobecňovať. RoPE skóre možno použiť len ako súčasť dôkladného individuálneho posúdenia príčinného vzťahu (6).

Pravdepodobnosť rizika recidívy LIM/TIA u pacientov s PFO nemožno kvantifikovať žiadnou izolovanou charakteristikou (analogicky ako pri hodnotení kauzálnej súvislosti PFO). Existuje vyššie riziko recidívy LIM/TIA, ak je súčasne prítomná aneuryzma predsieňového septa alebo koagulopatie. Za rizikové faktory recidívy (avšak s nižšou mierou rizika) treba považovať aj vyšší vek, šírku kanála PFO, protidoštičkovú liečbu aspirínom (oproti orálnej antikoagulácii), LIM ako indexová ischemická príhoda vs TIA (6).

Sumárny algoritmus sekundárnej prevencie kryptogénneho tromboembolizmu (do mozgovej alebo systémovej cirkulácie) je na **obrázku 1**.

V individuálnych prípadoch možno zvážiť katéetrovú oklúziu aj u pacientov vo veku > 65 rokov alebo < 18 rokov.

Odporúča sa použiť oklúzory s najsilnejšou medicínou dôkazov, t. j. AMPLATZER™ PFO Occluder alebo GORE® CARDIOFORM Septal Occluder. Pri druhom type treba však zobrať do úvahy nižšiu mieru kompletnej oklúzie PFO a vyššie riziko FP (6).

V súčasnosti neexistuje žiadna indikácia pre chirurgický uzáver PFO ako terapiu prvej línie (6).

Absolútnou požiadavkou pred indikáciou uzáveru PFO je vylúčiť alternatívnu (pravdepodobnejšiu) etiológiu LIM/TIA:

1. signifikantné stenózy extrakraniálnych mozgových tepien,

2. definitívne zdroje kardiálnej embolizácie – tromby (ľavá predsieň, ľavá komora, ascendentná aorta, aortálny oblúk, mechanické chlopňové náhrady), tumory, vegetácie,
3. veľké rizikové faktory potenciálnej kardiálnej embolizácie – FP, flutter predsiení, mitrálna stenóza, recentný infarkt myokardu, aneuryzma ľavej komory, dilatčná kardiomyopatia, nekompaktná ľavá komora, pseudoaneuryzma alebo divertikel ľavej komory, exulcerované plaky ascendentnej aorty alebo aortálneho oblúka, mechanické chlopňové protézy.

Spomedzi veľkých rizikových faktorov je nevyhnutné pri posudzovaní kauzálneho vzťahu PFO a mozgovej ischemie vylúčiť FP (“atrial fibrillation rule-out strategy”). Podľa európskeho konsenzu je u všetkých pacientov nevyhnutný EKG záznam a/alebo niektorá z foriem telemetrie, alebo 24-hodinové monitorovanie EKG (6). Dĺžka telemetrie, napríklad pri epizódnych záznamníkoch EKG s transtelefonickým prenosom údajov, nie je presne stanovená.

Ak je vyššie uvedený rutinný monitoring negatívny, potom u pacientov vo veku > 65 rokov je racionálne zvážiť pred rozhodnutím o katéetrovej oklúzii PFO implantáciu ICM (insertable cardiac monitor), pričom čas monitorovania by mal byť minimálne šesť mesiacov. Implantácia ICM pred oklúziou PFO je racionálna aj u pacientov vo veku 55 – 64 rokov, ak majú rizikové faktory pre FP. U pacientov mladších ako 55 rokov je implantácia ICM racionálna, ak sú prítomné aspoň dva faktory vysokého rizika FP. Faktormi vysokého rizika vzniku FP sú nekontrolovaná arteriálna hypertenzia, štrukturálne abnormality srdca (hypertrofia ľavej komory, dilatácia ľavej predsieni), nekontrolovaný diabetes mellitus a kongestívne srdcové zlyhávanie. Ďalšími rizikovými faktormi vzniku FP sú obezita, ochorenie pľúc alebo štítnej žľazy a behy predsieňových arytmií (atrial runs). Treba však zdôrazniť, že sila odporúčaní, uvedených v tomto odstavci, je len podmienená (“conditional”) s triedou dôkazov B, respektíve C (6).

Pre prax je zásadná informácia, že orálna antikoagulačná liečba je pri FP indikovaná vtedy, ak súvislo trvá počas ICM ≥ 5 min a pri iných formách monitoringu EKG > 30 s (6).

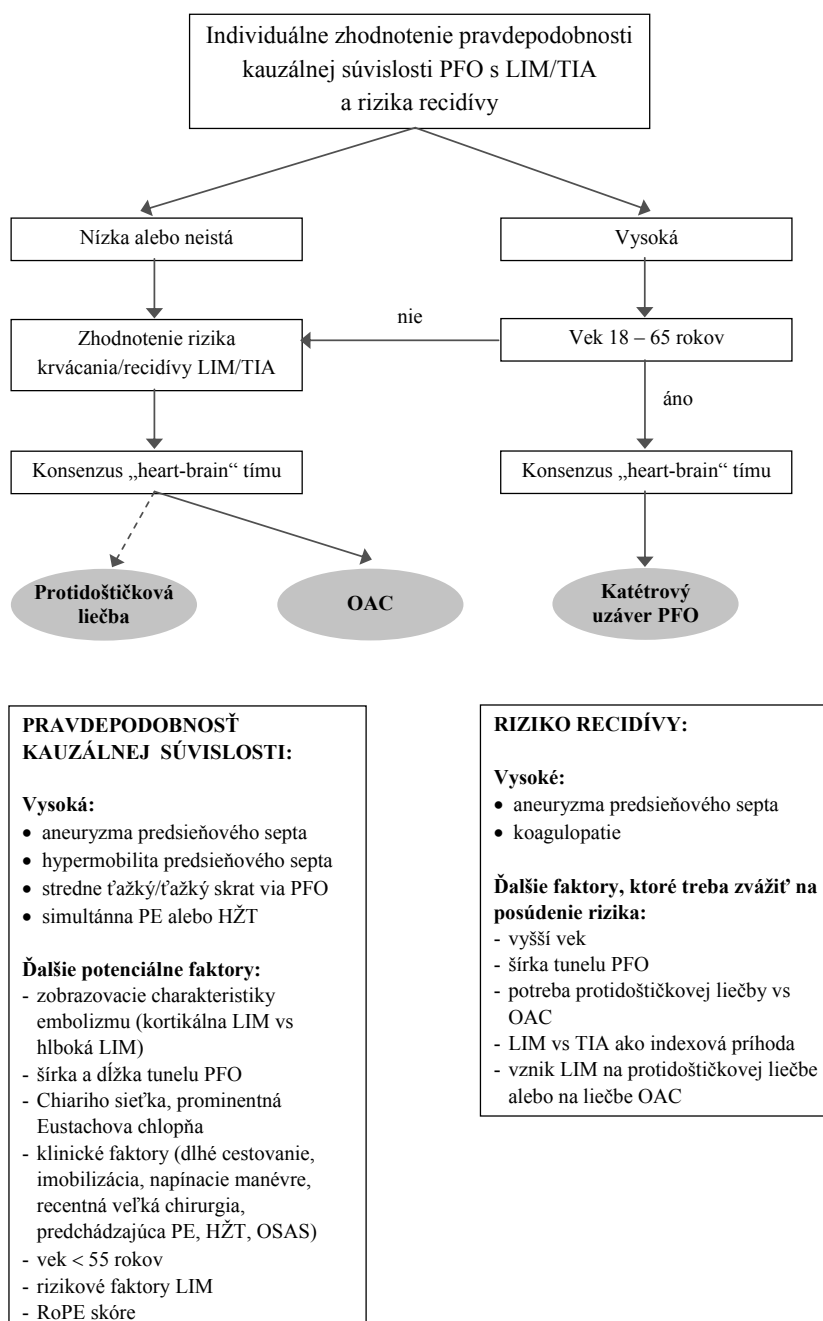
Tím “heart-brain” musí pred rozhodnutím o oklúzii PFO individuálne posúdiť aj „konkurenčný“ význam malých rizikových faktorov potenciálnej kardiálnej embolizácie, ako sú: spontánny echokонтast v ľavom srdci, dysfunkcia uška ľavej predsieni, kalcifikáty mitrálneho anulu, kalcifikovaná aortálna stenóza, rozsiahle Lamblove exkrescencie chlopni ľavého srdca, pľúcne artériovenózne malformácie.

Nevyhnutným diagnostickým minimom je: 1. “brain imaging” (preferenčne magnetická rezonancia, MR) na vylúčenie lakunárnych infarktov a “small vessel disease”, 2. TEE na vylúčenie definitívnych zdrojov embolizácie (vrátane ateromatózy aorty), 3. prolongovaný monitoring EKG na vylúčenie FP (minimálne dva týždne podľa kanadských odporúčaní),

4. zobrazovacia diagnostika intra- a extrakraniálnych mozgových tepien, 5. diagnostika hyperkoagulačných stavov. Pred indikáciou katérového uzáveru PFO je nevyhnutný konsenzus tímu „heart-brain“.

Lekári nemajú pacientom s kryptogénnou LIM/TIA rutinne ponúkať uzáver PFO, ak nie sú splnené vyššie

uvedené podmienky. Veľký dôraz sa kladie na komunikáciu s pacientom a poskytnutie objektívnych informácií. Do úvahy treba vziať aj preferenciu pacienta a jeho životný štýl (zamestnanie, šport). Pacient má byť individuálne primeranou formou informovaný o benefitoch a potenciálnom riziku uzáveru PFO:



Obrázok 1 Algoritmus sekundárnej prevencie kryptogénneho tromboembolizmu do mozgovej alebo systémovej cirkulácie u pacientov s PFO (6)
HŽT – hlboká žilová trombóza, LIM – ložisková ischemia mozgu, OSAS – syndróm obštrukčného spánkového apnoe, PE – pľúcna embólia, PFO – foramen ovale patens, RoPE – Risk of Paradoxical Embolism, TIA – tranzitórny ischemický atak

- Relatívna redukcia rizika rekurentnej LIM je veľká: 45 – 49 % (20, 21). Na rozdiel od toho absolútna redukcia rizika je malá: 5,6 % počas troch rokov (20), respektíve 0,49 príhod/100 pacientorokov (21).
- Počet liečených pacientov, potrebný na zabránenie recidívy jednej LIM je pomerne vysoký: podľa metaanalýz 10,5 – 46,5 počas 3,7 – 4,1 roka (25, 33, 40, 42).
- Uzáver PFO (okrem Amplatzovho oklúzora) významne zvyšuje riziko FP – relatívne riziko je podľa metaanalýz 3,8 – 5,9 počas doby sledovania 2,0 – 5,9 roka (13 – 15, 25, 27, 33 – 39, 42, 43).
- Periprocedurálne komplikácie uzáveru nie sú časté, ale potenciálne závažné.
- Duálna protidoštičková liečba je nevyhnutná 1 – 3 mesiace po výkone (19, 21).

Podľa “cost-effectiveness” štúdií sa uvádza, že katéetrová oklúzia PFO u pacientov s vysokým rizikom má v porovnaní s konzervatívnou farmakoterapiou ekonomický benefit po 15 rokoch od výkonu (6).

Medikamentózna liečba PFO v sekundárnej prevencii

Doposiaľ neboli publikované výsledky žiadnych adekvátne dizajnovaných a dostatočne rozsiahlych RCT, ktoré by hodnotili efektivitu jednotlivých liekov u pacientov s PFO v sekundárnej prevencii mozgovej ischemie. Metaanalýzy konzistentne dokazujú významnú redukciu rizika LIM pri liečbe orálnymi antikoagulanciami (OAK) v porovnaní s protidoštičkovou liečbou, avšak pri významne vyššom riziku veľkého krvácania. Neistota, týkajúca sa medicíny dôkazov pri komparácii OAK a protidoštičkovej liečby, je stále veľmi vysoká. V tejto otázke neexistujú ani “cost-effectiveness” štúdie (6).

Európsky “position paper” uvádza, že u pacientov s PFO a kryptogénnou LIM/TIA, liečených výhradne konzervatívne (bez oklúzie PFO), treba voľiť konkrétny liek individuálne na základe porovnania rizika krvácania vs rizika recidívy mozgovej príhody, súvisiacej s PFO.

Dlhodobú antikoagulačnú liečbu antagonistami vitamínu K možno preferovať, ak sú splnené všetky podmienky: 1. nízke hemoragické riziko, 2. predpoklad dobrej compliance s liečbou, 3. záruka adekvátneho monitoringu antikoagulácie. V súčasnosti neexistuje žiadne stanovisko k liečbe non K-vitamín dependentnými antikoagulanciami (NOAK).

Protidoštičková liečba by sa mala voľiť vtedy, ak nie sú splnené uvedené podmienky alebo pri nízkom odhadovanom riziku recidívy mozgovej príhody.

V pravidelných intervaloch treba prehodnocovať voľbu OAK alebo protidoštičkovej liečby najmä podľa komorbidít a zvyšujúceho sa veku (6).

Manažment po katéetrovej oklúzii PFO

Podľa európskeho stanoviska je racionálna duálna protidoštičková liečba 1 až 6 mesiacov po oklúzii PFO. Následne má pokračovať mono protidoštičková liečba minimálne päť rokov. Závažnosť týchto tvrdení je však len kondicionálna, t. j. nie silná. Voľba protidoštičkových liekov je t. č. len empirická (6).

Počas prvých šiestich mesiacov po oklúzii sa odporúča antibiotická profylaxia pri každom invazívnom výkone. U pacientov s reziduálnym skratom má trvať profylaxia pravdepodobne dlhšie (čas však nie je stanovený).

V súvislosti s oklúziou PFO sa odporúča toto sledovanie: 1. TTE pred prepustením, 2. v období do šiestich mesiacov aspoň raz TCD s i. v. kontrastom na posúdenie efektívneho uzáveru PFO. V prípade reziduálneho skratu TCD ročne až do uzáveru. 3. i. v. kontrastné TTE alebo TEE pri ťažkom reziduálnom skrate pri TCD, respektíve pri rekurentných príhodách alebo symptómoch (6).

Neexistujú údaje dostatočnej kvality o optimálnom manažmente reziduálneho PFO so stredne ťažkým alebo ťažkým skratom po oklúzii (6).

Perspektívy výskumu v budúcnosti

Prioritami výskumu v budúcnosti budú najmä:

- RCT s adekvátnym dizajnom a rozsahom súborov, porovnávajúce OAK (antagonisty vitamínu K alebo NOAK) s katéetrovou oklúziou u pacientov s PFO s vyšším rizikom,
- RCT s adekvátnym dizajnom a rozsahom súborov, porovnávajúce “head-to-head” jednotlivé typy farmakoterapie (antagonisty vitamínu K, NOAK, aspirín, klopidoogrel) u pacientov bez katéetrovej oklúzie PFO,
- RCT, hodnotiace dlhodobý efekt jednotlivých typov liečby (> 5 rokov),
- prospektívne registre, hodnotiace manažment a výsledky liečby v reálnej praxi.

Zhrnutie pre prax

- PFO v primárnej prevencii nevyžaduje žiadnu terapiu.
- Epidemiologická asociácia medzi PFO a kryptogénnou LIM/TIA je presvedčivá, ale príčinná súvislosť je len pravdepodobnostná. Kauzálnu súvislosť bude možné potvrdiť len výnimočne.
- Užitočnou pomôckou na hodnotenie kauzálného súvisu PFO a LIM/TIA je RoPE skóre.
- Rutinný uzáver PFO u pacientov s kryptogénnou LIM/TIA nie je indikovaný.
- Podmienkou pre katéetrový uzáver je vylúčenie všetkých identifikovateľných príčin LIM/TIA.

- U starostlivo selektovaných pacientov s kryptogénnou LIM/TIA je uzáver PFO s následnou protidoštičkovou liečbou superiórny v sekundárnej prevencii LIM oproti samotnej antitrombotickej liečbe.
 - Katéetrová oklúzia PFO je indikovaná u prísne selektovaných pacientov vo veku 18 – 65 rokov s potvrdenou kryptogénnou LIM, TIA alebo systémovou embolizáciou a vysokou pravdepodobnosťou kauzálnej súvislosti PFO podľa klinických, anatomických a zobrazovacích faktorov.
 - U pacientov s PFO a kryptogénnou LIM/TIA bez indikácie uzáveru PFO treba voľiť orálnu antikoagulačnú liečbu alebo protidoštičkovú liečbu individuálne podľa rizika krvácania a rizika recidívy mozgovej príhody.
 - Katéetrový uzáver PFO zvyšuje riziko vzniku fibrilácie predsiení.
 - Katéetrový uzáver PFO nezvyšuje riziko veľkého krvácania ani celkovej mortality.
 - Neexistuje dostatok dôkazov pre porovnanie účinnosti uzáveru PFO a antikoagulačnej liečby v sekundárnej prevencii LIM/TIA u pacientov s PFO.
 - V prípade indikácie uzáveru možno zvážiť preferenciu Amplatzovho oklúzora pre nižšie riziko vzniku fibrilácie predsiení, porovnateľné s rizikom u pacientov, liečených výhradne antitrombotikami.
 - Pacientovi je nevyhnutné poskytnúť objektívne informácie o PFO, vrátane benefitu a rizika oklúzie. Pacient musí byť súčasťou rozhodovacieho procesu o voľbe terapie.
 - Pre indikáciu katéetrového uzáveru PFO je nevyhnutné konsenzuálne stanovisko "heart-brain" tímu.
7. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, et al. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper: executive summary. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(1):122-129.
 8. Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergeantanis 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;79(4):625-635.
 9. Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: A meta-analysis. *Echocardiography.* 2014;31(6):752-758.
 10. Lee JY, Song JK, Song JM, et al. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):129-134.
 11. Yuan K, Kasner SE. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: diagnosis and updates in secondary stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(2):84-91.
 12. Akobeng AK, Abdelgadir I, Boudjemline Y, et al. Patent foramen ovale (PFO) closure versus medical therapy for prevention of recurrent stroke in patients with prior cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(1):165-173.
 13. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2018;39(18):1638-1649.
 14. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Faillace RT, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale vs. medical treatment for patients with history of cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(7 Pt B):852-858.
 15. Hakeem A, Cilingiroglu M, Katramados A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale for secondary prevention of ischemic stroke: Quantitative synthesis of pooled randomized trial data. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(6):1153-1160.
 16. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81(7):619-625.
 17. 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(12):1092-1100.
 18. 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(11):991-999.
 19. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-1021.
 20. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1033-1042.
 21. 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(11):1022-1032.

Literatúra

1. Adams HP Jr, 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(1):35-41.
2. Marks SJ, Khera S. Cryptogenic Stroke: Making the management less cryptic. *Cardiol Rev.* 2016;24(4):153-157.
3. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083-1091.
4. Savino K, Maiello M, Pelliccia F, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: from studies to clinical practice: Position paper of the Italian Chapter, International Society Cardiovascular Ultrasound. *Int J Clin Pract.* 2016;70(8):641-648.
5. Dúbrava J. Differences of morphological and functional characteristics of patent foramen ovale between patients with and without cryptogenic brain ischemia. *Eur Heart J* 2013;34:Issue suppl_1: P393.
6. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649. [Epub ahead of print]

22. Wein T, Lindsay MP, Côté R, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke*. 2018;13(4):420-443.
23. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm527096.htm>
24. Capodanno D, Milazzo G, Vitale L, et al. Updating the evidence on patent foramen ovale closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and comprehensive meta-analysis of 2,303 patients from three randomised trials and 2,231 patients from 11 observational studies. *EuroIntervention* 2014;9(11):1342-1349.
25. Alushi B, Lauten A, Cassese S, et al. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for prevention of recurrent cryptogenic embolism: updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(9):788-798.
26. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, et al. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(5):343-350.
27. Schulze V, Lin Y, Karathanos A, et al. Patent foramen ovale closure or medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(9):745-755.
28. 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(20):2335-2342.
29. Paciaroni M, Agnelli G, Bertolini A, et al. Risk of recurrent cerebrovascular events in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack and patent foramen ovale: the FORI (Foramen Ovale Registro Italiano) study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(2):109-116.
30. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al. Propensity Score-Based Analysis of Percutaneous Closure Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: The IPSYS Registry (Italian Project on Stroke in Young Adults). *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9):pii: e003470.
31. Ford MA, Reeder GS, Lennon RJ, et al. Percutaneous device closure of patent foramen ovale in patients with presumed cryptogenic stroke or transient ischemic attack: the Mayo Clinic experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):404-411.
32. Davies A, Ekmejian A, Collins N, et al. Multidisciplinary Assessment in Optimising Results of Percutaneous Patent Foramen Ovale Closure. *Heart Lung Circ*. 2017;26(3):246-250.
33. Ando T, Holmes AA, Pahuja M, et al. Meta-Analysis Comparing Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy to Prevent Recurrent Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol*. 2018;121(5):649-655.
34. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, et al. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: To Close or Not to Close? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):193-203.
35. Sá MPBO, Oliveira Neto LAP, Nascimento GCSD, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke: Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials with 3440 Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(1):89-98.
36. Wang TKM, Wang MTM, Ruygrok P. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Stroke: Meta-Analysis of Randomised Trials. *Heart Lung Circ*. 2019;28(4):623-631.
37. Darmoch F, Al-Khadra Y, Soud M, et al. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(3-4):162-169.
38. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Patent foramen ovale closure versus medical therapy after cryptogenic stroke: An updated meta-analysis of all randomized clinical trials. *Cardiol J*. 2019;26(1):47-55.
39. Abo-Salem E, Chaitman B, Helmy T, et al. Patent foramen ovale closure versus medical therapy in cases with cryptogenic stroke, meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2018;265(3):578-585.
40. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D, et al. Closure of Patent Foramen Ovale Versus Medical Therapy in Patients With Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(2):412-418.
41. Fortuni F, Crimi G, Leonardi S, et al. Closure of patent foramen ovale or medical therapy alone for secondary prevention of cryptogenic cerebrovascular events. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(7):373-381.
42. Smer A, Salih M, Mahfood Haddad T, et al. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials on Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke. *Am J Cardiol*. 2018;121(11):1393-1399.
43. Riaz H, Khan MS, Schenone AL, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale following cryptogenic stroke: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2018;199:44-50.
44. Abdelaziz HK, Saad M, Abuomara HZ, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(1):176-186.
45. 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(8):815-821.
46. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-2631.
47. Shariat A, Yaghoubi E, Farazdaghi M, et al. Comparison of medical treatments in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2013;18(2):94-98.
48. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36(35):2381-2389.
49. 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(6):837-843.