

**La ricerca del FOP alla  
base dell'ictus embolico  
Il rapporto "conflittuale"  
tra ecocardiografia  
transesofagea e  
dopplertranscranico**

**PIETRO MARTINUCCI**

USL Centro

Cardiologia Ospedale San Giovanni di Dio  
Firenze



**SOCIETÀ MEDICA  
DI SANTA MARIA NUOVA**

**X EDIZIONE**

**Giornate Mediche di  
Santa Maria Nuova 2018**

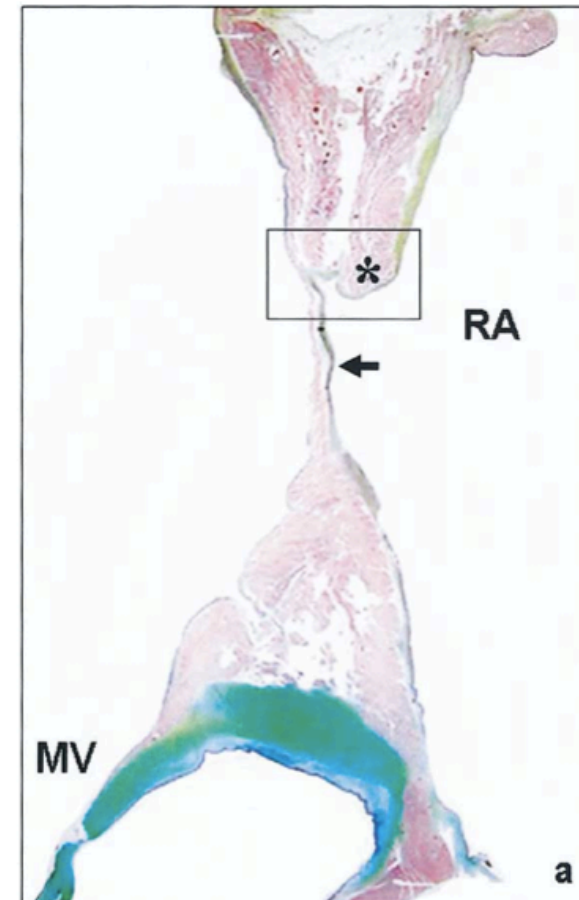
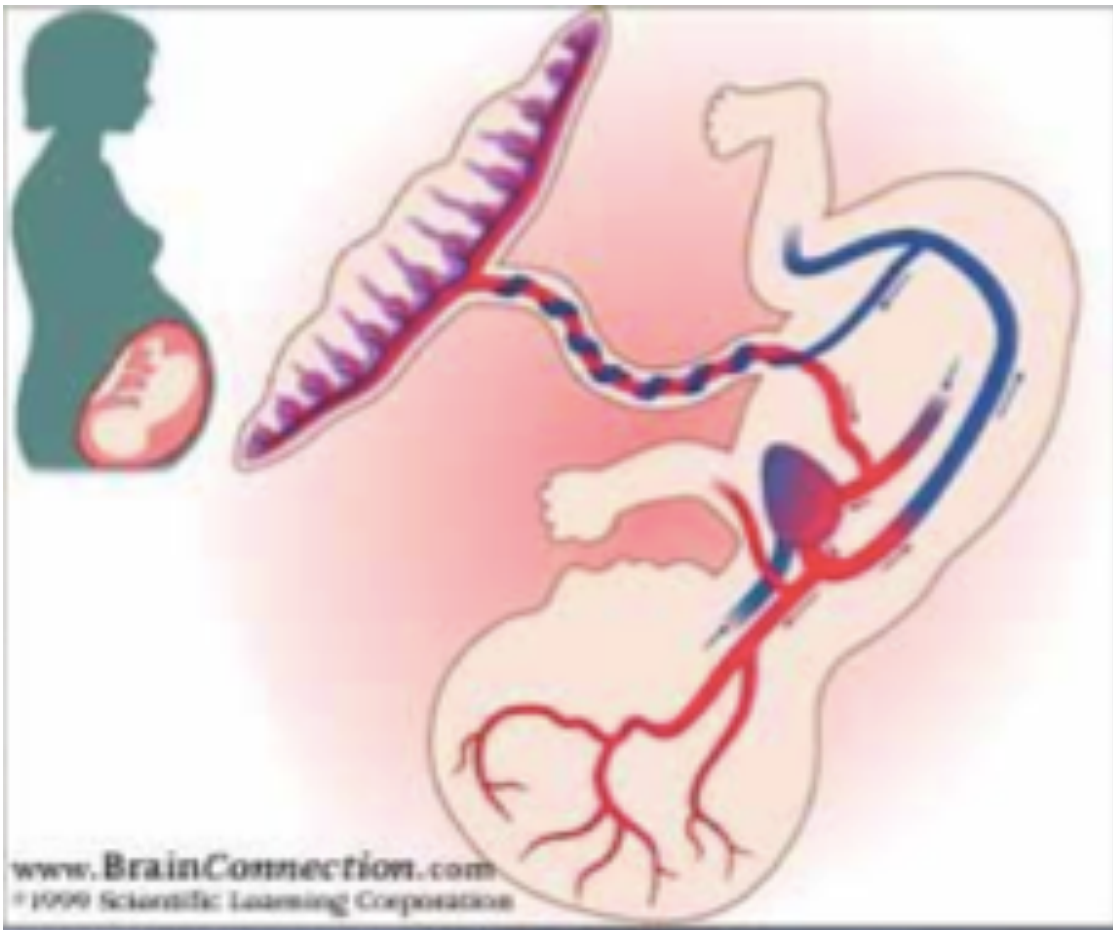


**IL DANNO TISSUTALE ISCHEMICO:**

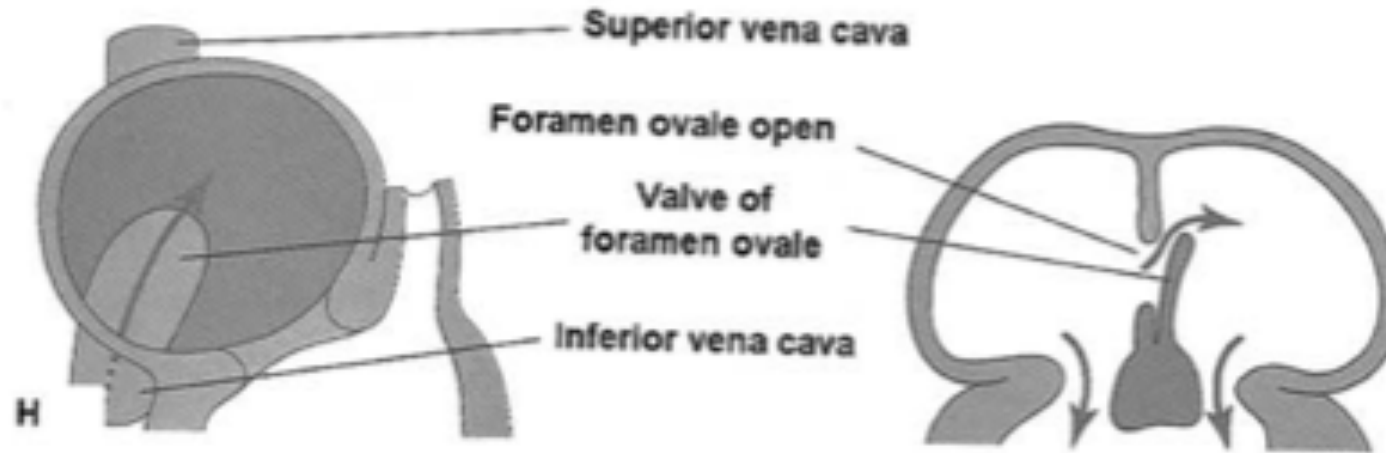
*sedi anatomiche,  
strategie terapeutiche e  
reti assistenziali*

**18-19 Ottobre 2018**

# Il forame ovale



# La pervietà del forame ovale (PFO)



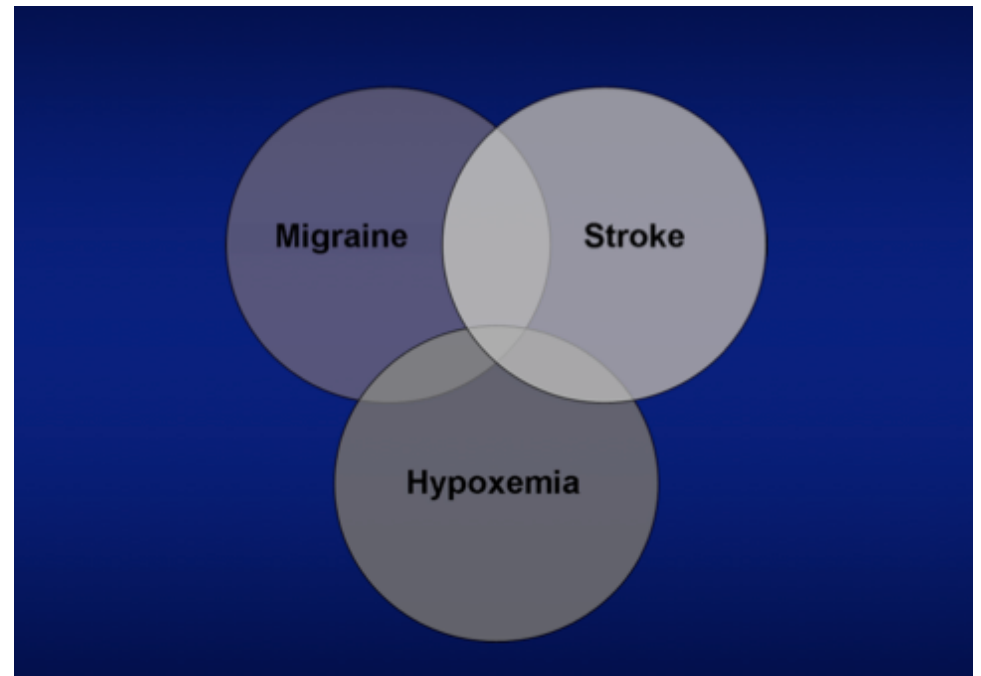
1-29 anni	30%
30-79 anni	25%
80 anni	20%

# FOP potenziale mediatore di:

**Embolia paradossa**

**Eemicrania con aura**

**S. platipnea-ortodeossia**





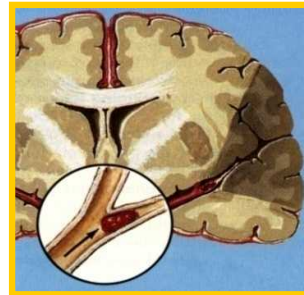
# Eterogeneità dell'ictus

## Ictus Ischemico (83%)

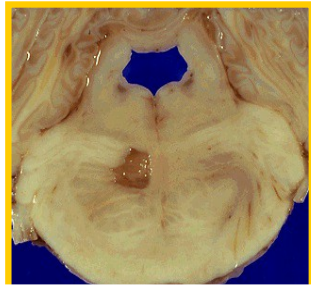
Malattia cerebrovascolare aterosclerotica (20%)



Cardioembolismo (20%)



Lacunare - malattia dei piccoli vasi (25%)

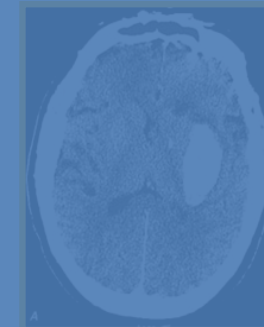


(vasculite, dissezione, iper-coagulabilità) (5%)

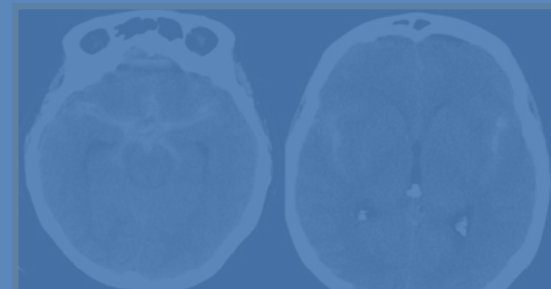
Criptogenetico (30%)

## Ictus Emorragico (17%)

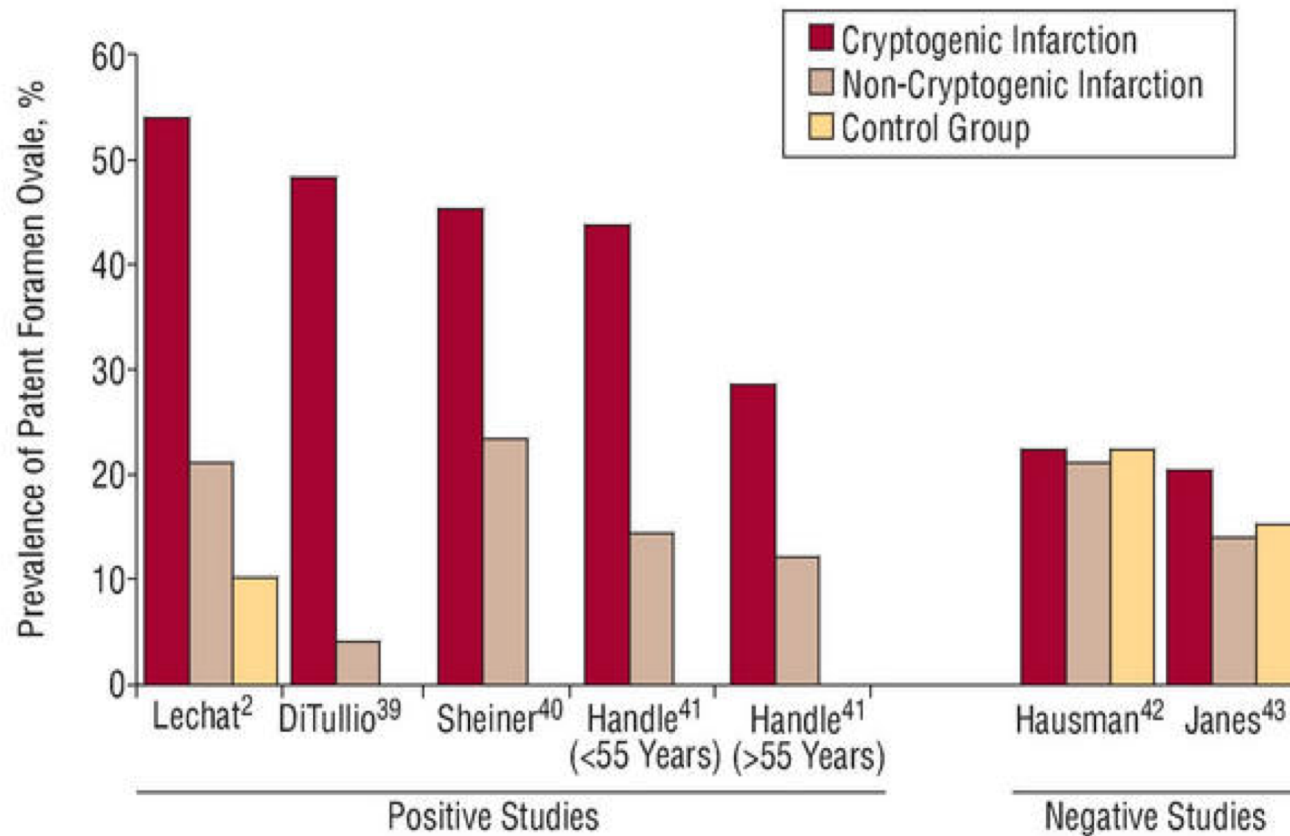
Emorragia cerebrale (70%)



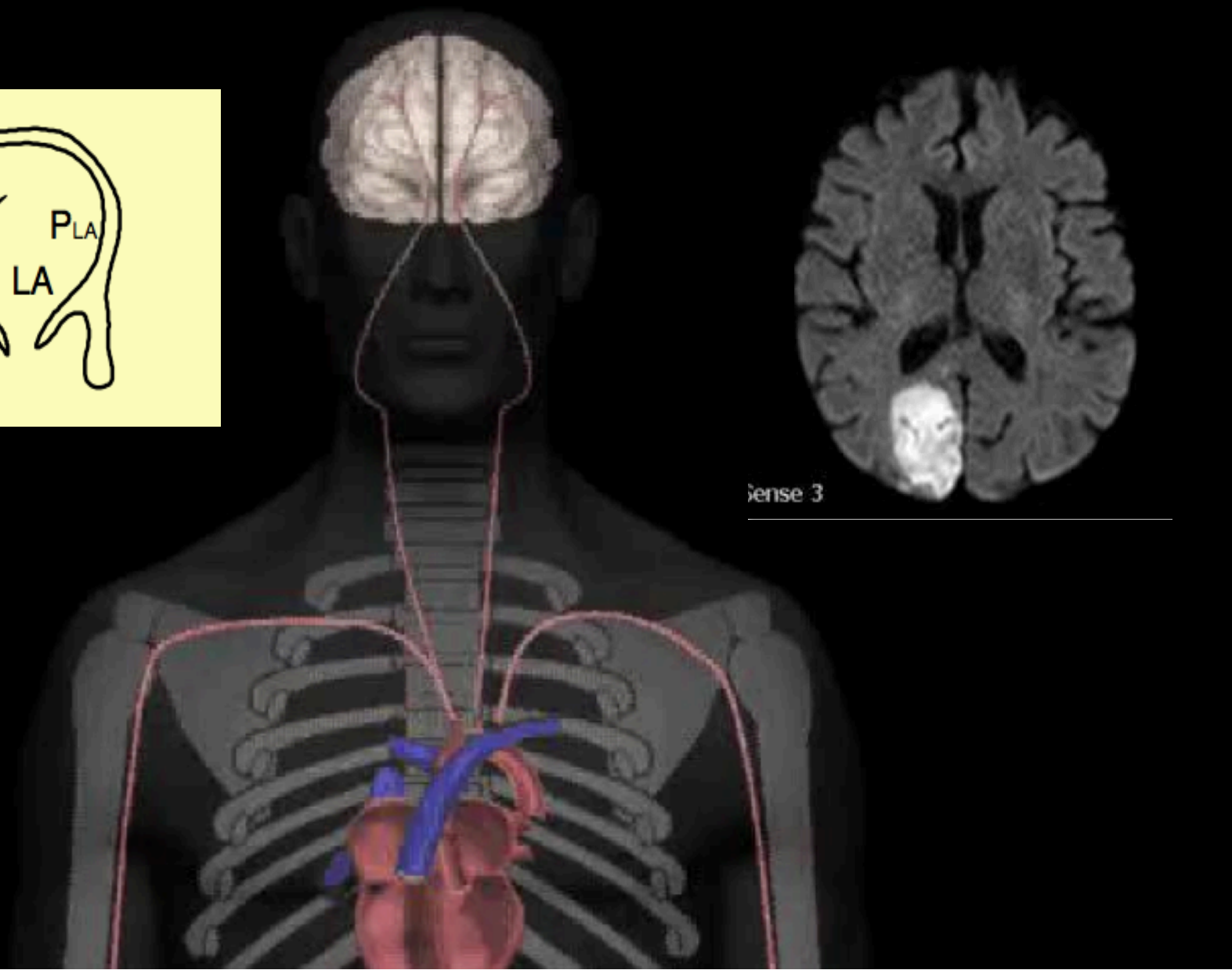
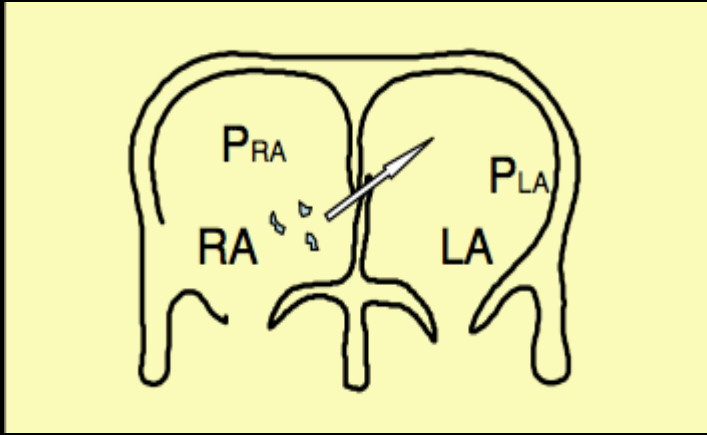
Emorragia Subaracnoidea (30%)



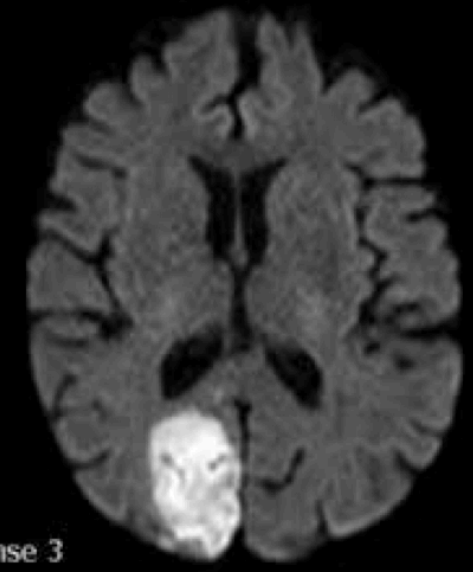
# Forame Ovale Pervio e stroke criptogenetico



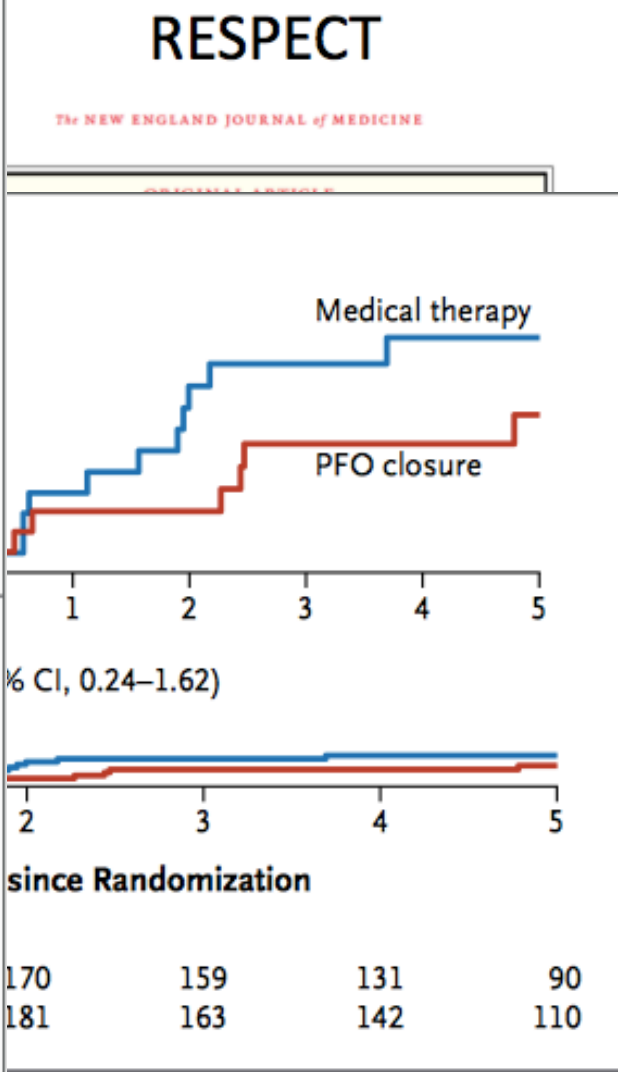
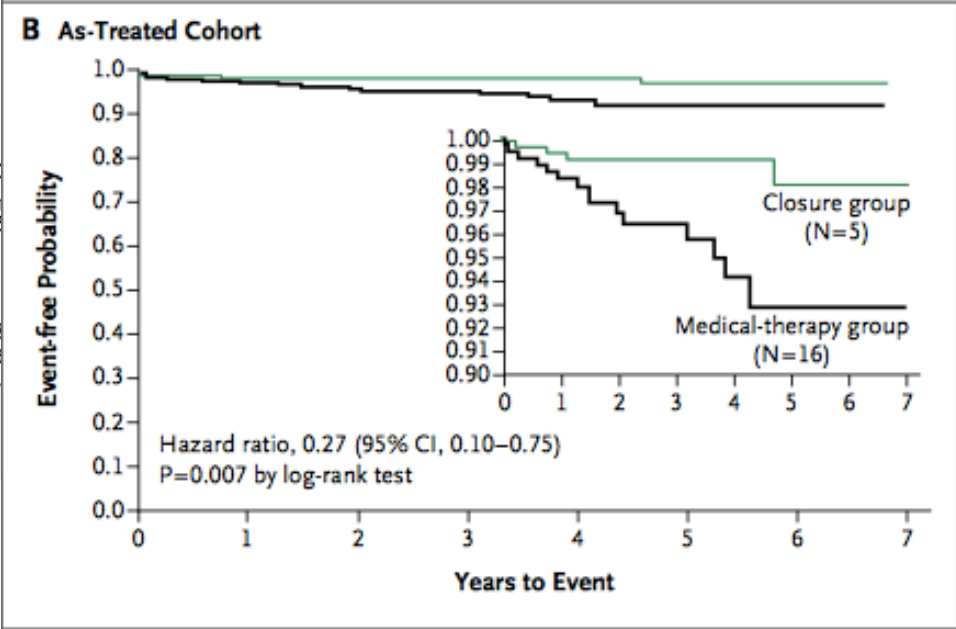
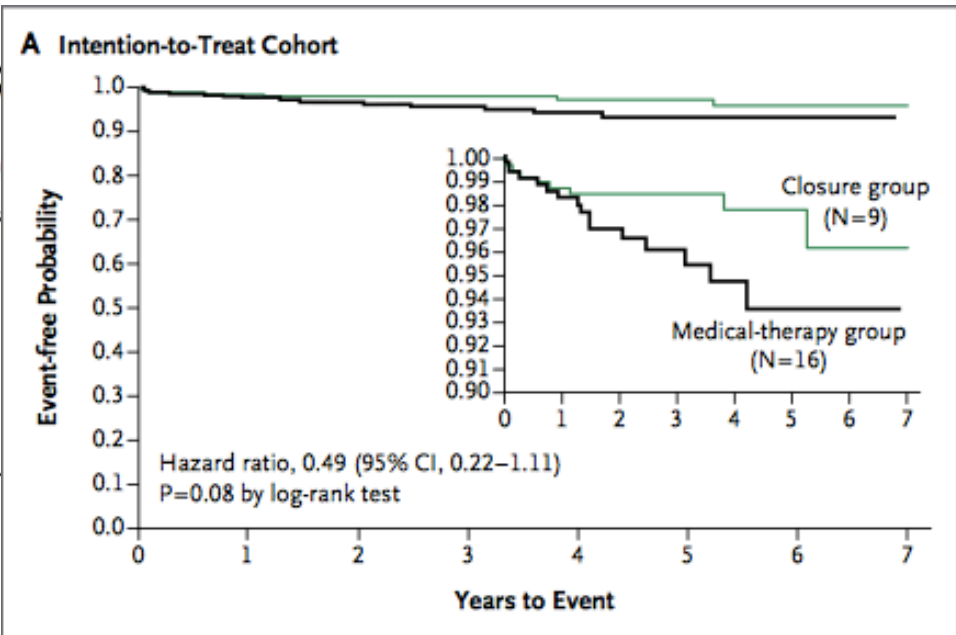
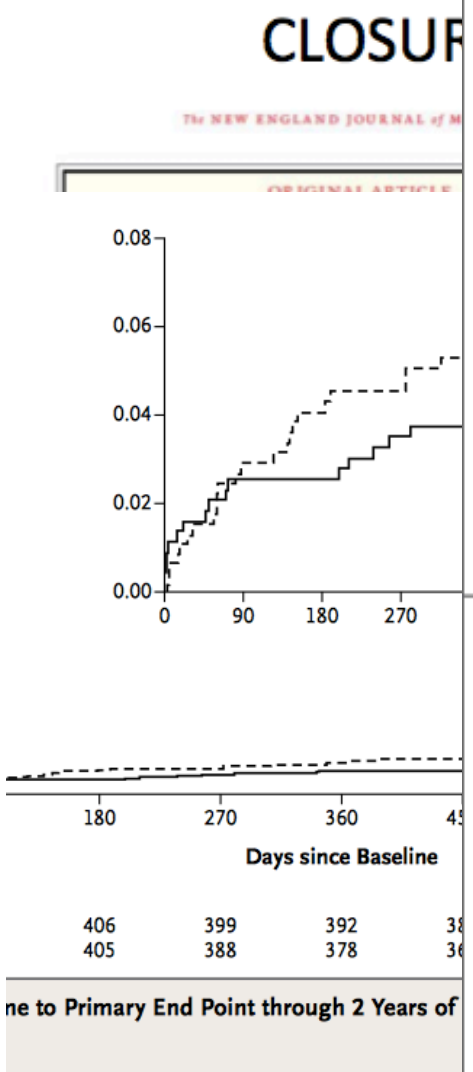
# Embolia paradossa



ense 3



# Primi trials clinici negativi



# Linee guida

## AHA/ASA Guideline

Section	2014 Recommendation	Description of Change From 2011
	Surgical endarterectomy of aortic arch plaque for the purposes of secondary stroke prevention is not recommended ( <i>Class III; Level of Evidence C</i> ).	New recommendation
PFO	For patients with an ischemic stroke or TIA and a PFO who are not undergoing anticoagulation therapy, antiplatelet therapy is recommended ( <i>Class I; Level of Evidence B</i> ).	Class changed from IIa to I
	For patients with an ischemic stroke or TIA and both a PFO and a venous source of embolism, anticoagulation is indicated, depending on stroke characteristics ( <i>Class I; Level of Evidence A</i> ). When anticoagulation is contraindicated, an inferior vena cava filter is reasonable ( <i>Class IIa; Level of Evidence C</i> ).	New recommendations
	For patients with a cryptogenic ischemic stroke or TIA and a PFO without evidence for DVT, available data do not support a benefit for PFO closure ( <i>Class III; Level of Evidence A</i> ).	Class changed from IIb to III
	In the setting of PFO and DVT, PFO closure by a transcatheter device might be considered, depending on the risk of recurrent DVT ( <i>Class IIb; Level of Evidence C</i> ).	New recommendation



forward 20  
1997/2017



**SPREAD**

Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

## VIII Edizione Ictus cerebrale:

linee guida italiane di prevenzione e trattamento

**Raccomandazioni e Sintesi**

Ictus cerebrale:

### **Raccomandazione 11.2.a**

**Forte a favore**

**Grado A**

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenetico associati a forame ovale pervio (FOP) che non abbiano altre indicazioni a terapia anticoagulante è raccomandato il trattamento con ASA 100- 325 mg/die.

### **Raccomandazione 11.2.b**

**Forte a favore**

**Grado A**

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA criptogenetico associati a FOP che abbiano altre indicazioni alla TAO, quali evidenza di TVP o embolia polmonare, è raccomandato il trattamento con terapia anticoagulante.

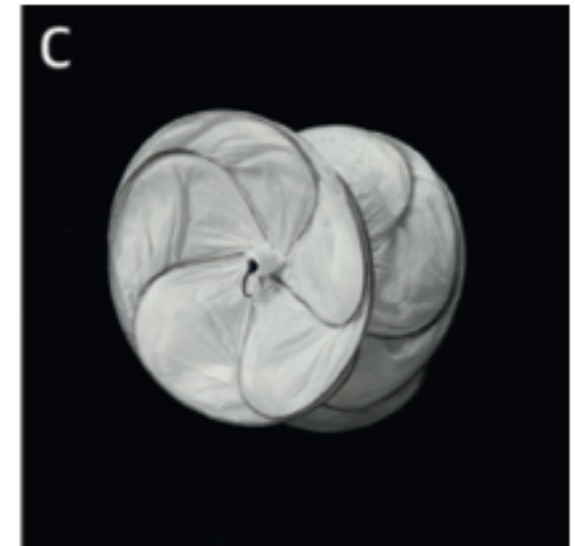
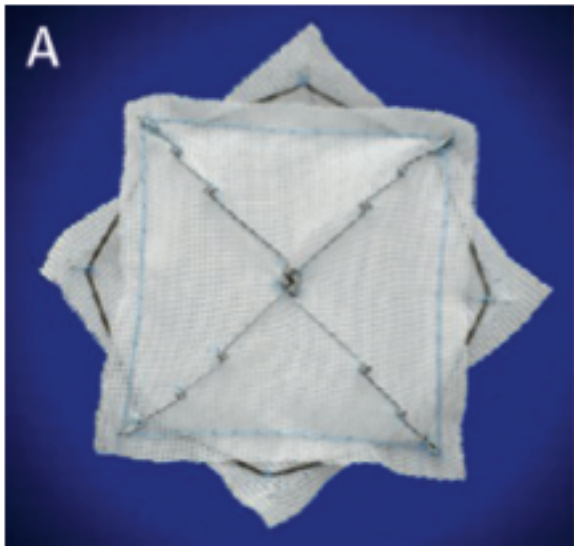
### **Raccomandazione 11.2.c**

**Debole a favore**

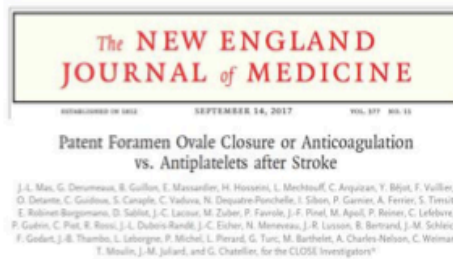
**Grado D**

Nei pazienti con recidiva di ictus ischemico o TIA associati a FOP pur in trattamento con antiaggreganti o con TAO, dopo una rivalutazione multidisciplinare del caso ed in accordo con il paziente, è indicata la chiusura del FOP.

# Nuovi trial randomizzati



## CLOSE



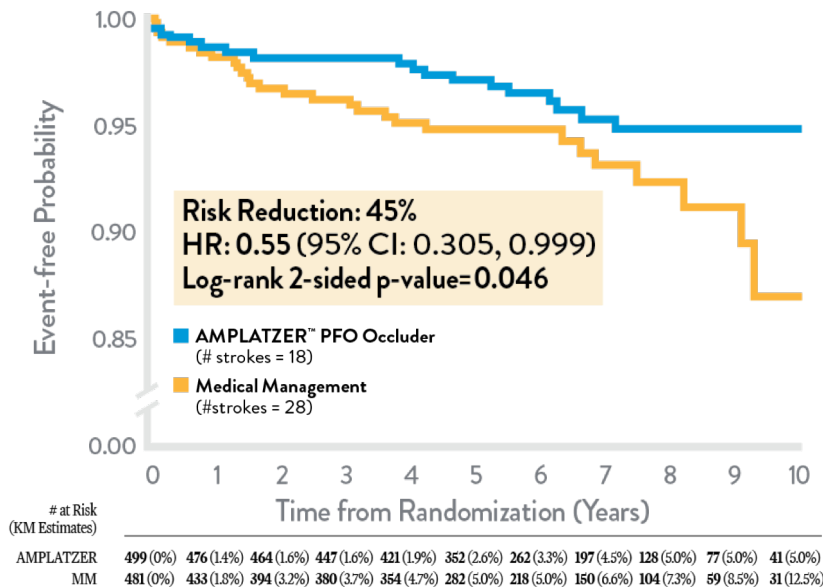
## REDUCE





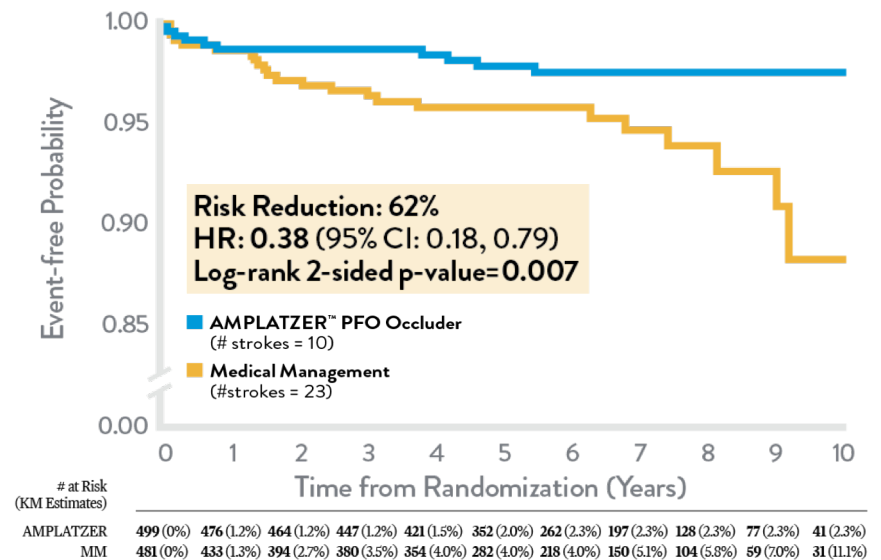
# risultati RESPECT (prol-FUP)

**All recurrent ischemic stroke and early death**



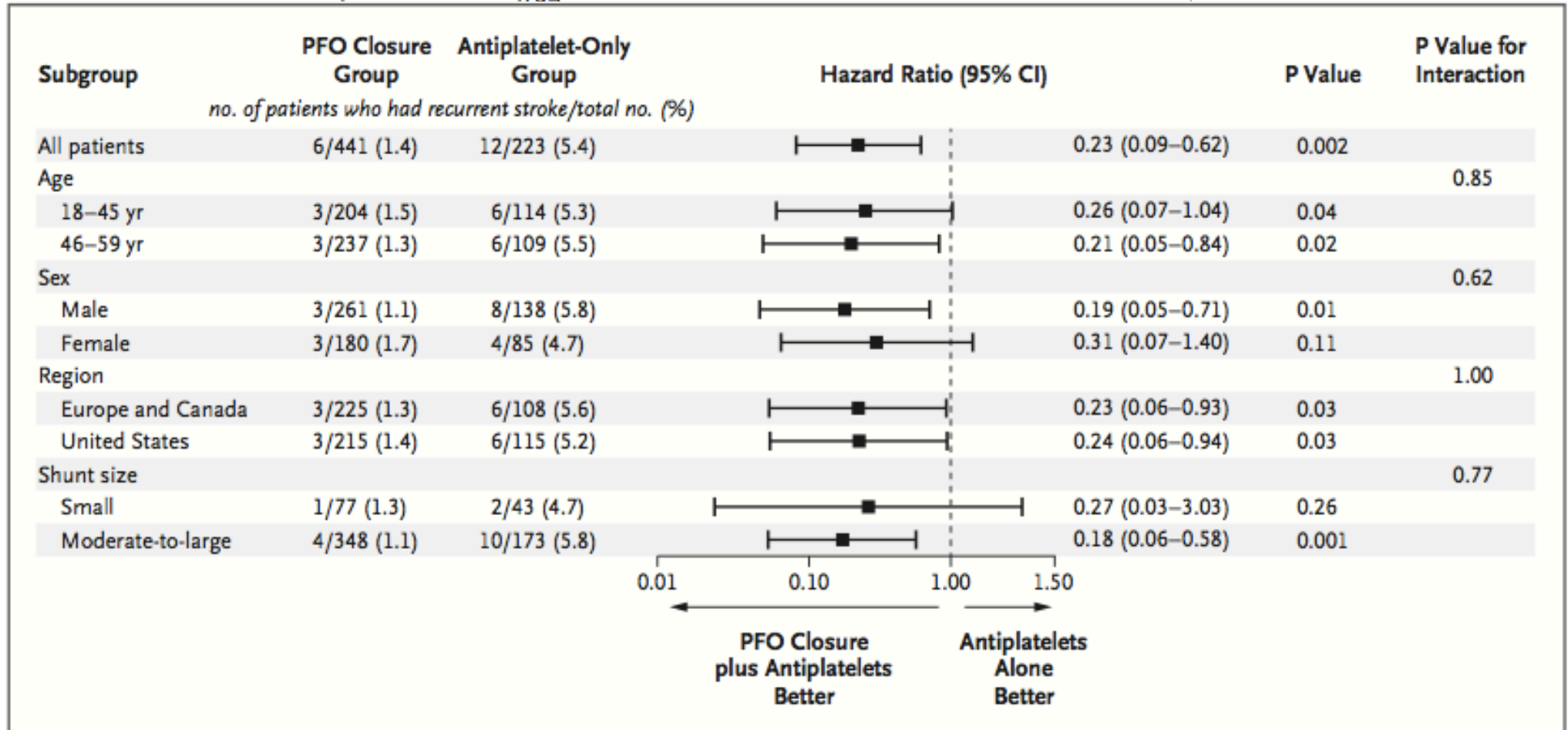
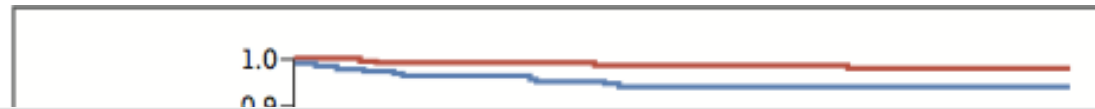
**45%** relative risk reduction for *any* recurrent ischemic stroke or early death **over 5.9 years of follow-up**

**Recurrent ischemic stroke of undetermined cause**



**62%** relative risk reduction *for recurrent ischemic stroke of undetermined cause*

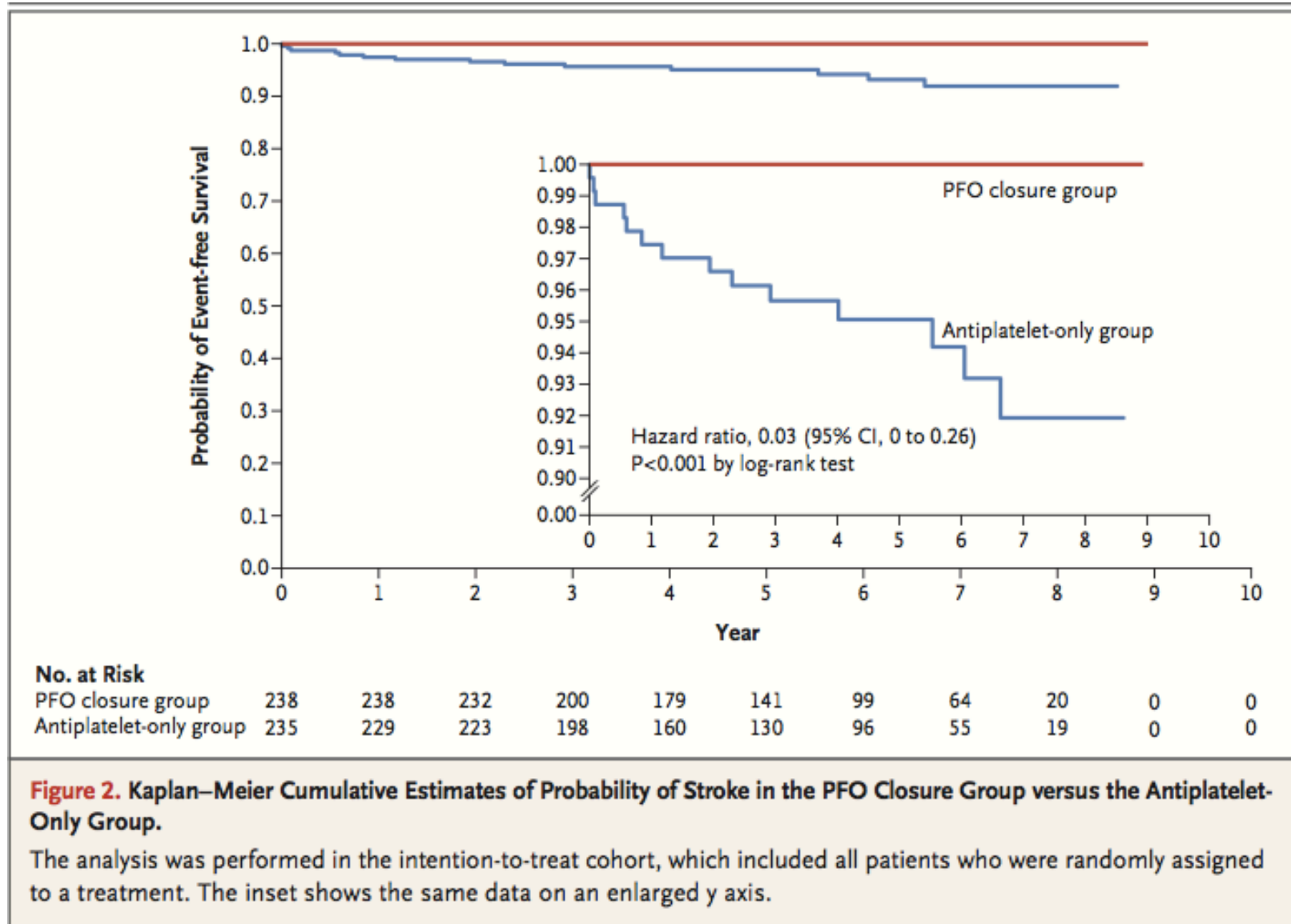
# risultati REDUCE



NNT =28

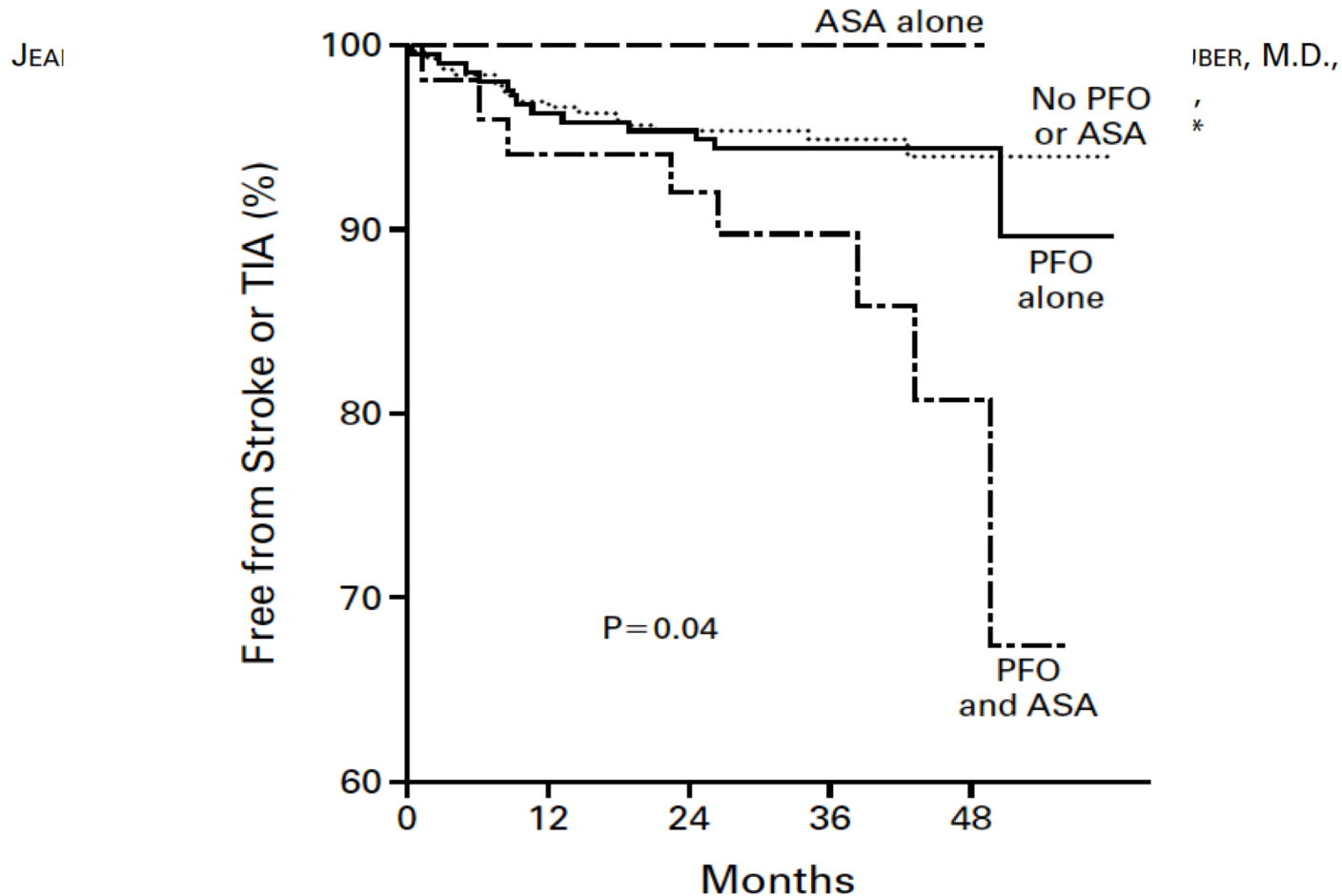
N Engl J Med 2017;377:1033-42.

# risultati CLOSE



# FOP e aneurisma del setto interatriale

## RECURRENT CEREBROVASCULAR EVENTS ASSOCIATED WITH PATENT FORAMEN OVALE, ATRIAL SEPTAL ANEURYSM, OR BOTH

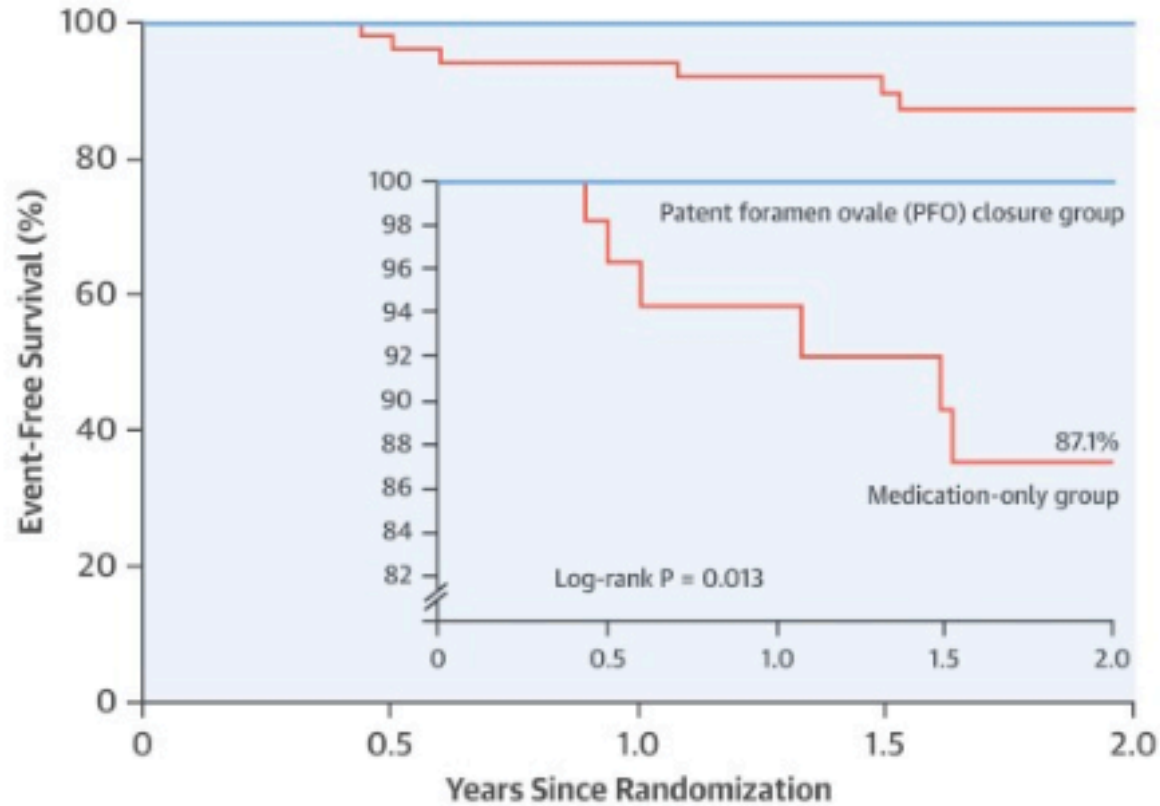


No. AT RISK

No PFO or ASA	304	291	267	158	48
PFO alone	216	207	198	122	43
ASA alone	10	10	9	4	1
PFO and ASA	51	46	44	25	10

# DEFENCE-PFO

## CENTRAL ILLUSTRATION: Device Closure for High-Risk PFO: Kaplan-Meier Cumulative Estimates



No. at Risk

PFO closure	60	52	46	42	40
Medication-only	60	52	45	38	37

Lee, P.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2335-42.

# FOP “colpevole”





forward 20  
1997/2017



**SPREAD**

Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion

## VIII Edizione Ictus cerebrale:

linee guida italiane di prevenzione e trattamento  
**Raccomandazioni e Sintesi**

Ictus cerebrale:

*Alla luce delle nuove evidenze, è ipotizzabile una modifica della raccomandazione 11.2.a delle linee guida ISO-SPREAD, integrandola con la “raccomandazione rapida” e la sintesi seguenti:*

### ***Raccomandazione rapida 1.11***

E' raccomandato il trattamento di chiusura percutanea con device del PFO, limitatamente a pazienti con ictus ischemico/TIA criptogenetico altamente selezionati (ictus realmente criptogenetico definito tale dopo accurato screening diagnostico, meglio se in assenza di fattori di rischio vascolare non controllati, età uguale o inferiore a 60 anni, particolari caratteristiche anatomiche del PFO quali grandi dimensioni o associazione con aneurisma del setto interatriale), tenendo anche conto delle preferenze del paziente.

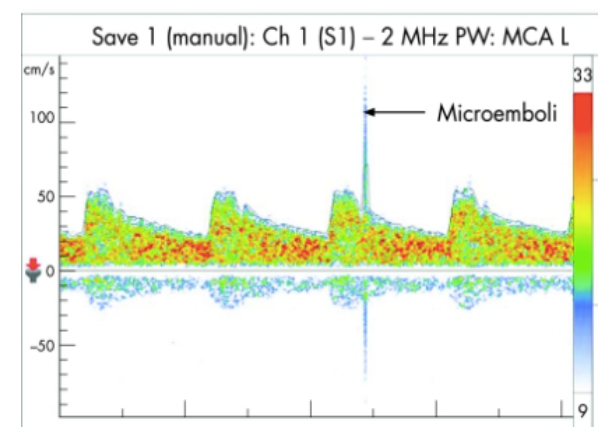
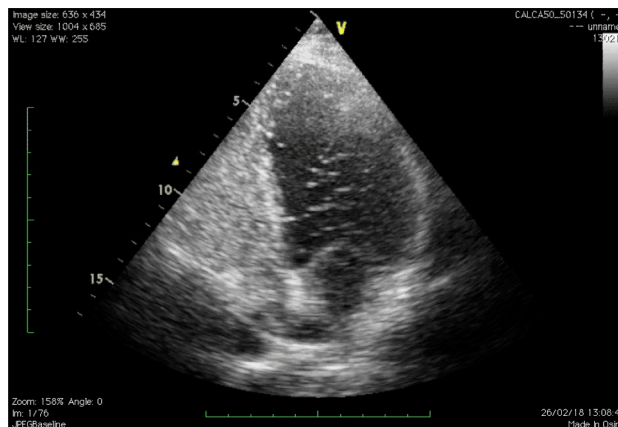
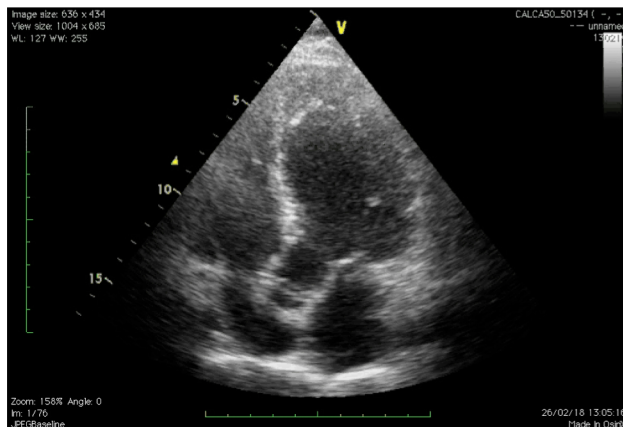
### ***Sintesi 1.11***

Come effetto collaterale, l'evento fibrillazione/flutter atriale dopo chiusura del FOP, si è verificato nello 0.4% dei pazienti nel trial RESPECT, nel 4.6% di quelli del trial CLOSE e nel 6.6% di quelli del trial GORE-REDUCE.

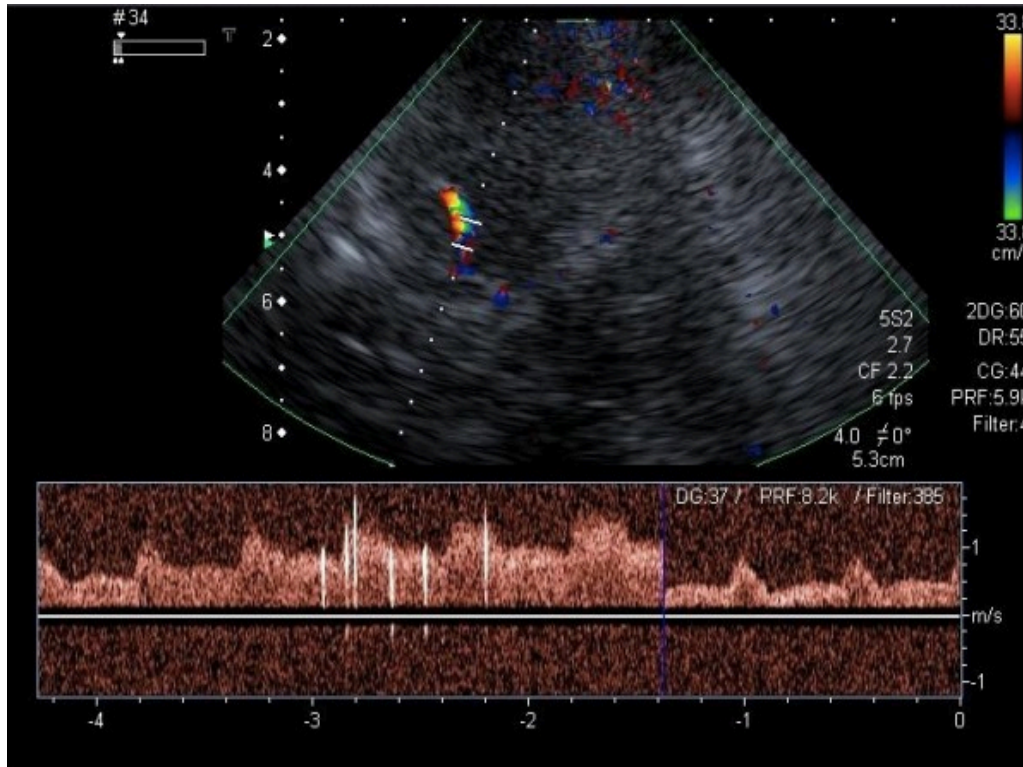


# Metodiche di studio del FOP

Tecnica	Sensibilità	Specificità	Vantaggi	Limiti
ETT <sup>43-48</sup>	68-100%	93-100%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ben tollerata</li> <li>• Bassi costi e riproducibile</li> <li>• Facile eseguire manovra di Valsalva</li> <li>• Visualizzazione e quantificazione dello shunt</li> <li>• Riproducibile nel follow-up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilità inferiore al DTC per gli shunt lievi</li> <li>• Necessità di sufficiente finestra ecografica</li> <li>• Valutazione semiquantitativa degli shunt</li> <li>• Necessità di formazione dell'operatore</li> </ul>
ETE	80-100%	80-99%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gold standard</i> per la visualizzazione delle strutture cardiache, aortiche e per le sorgenti emboliche (tumori, trombi, vegetazioni, placche aortiche complesse)</li> <li>• Valutazione dello shunt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può essere disagiata per il paziente</li> <li>• Spesso qualità subottimale della manovra di Valsalva</li> <li>• Necessità di formazione dell'operatore</li> </ul>
DTC	95-98%	90-99%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ben tollerato</li> <li>• Bassi costi e riproducibile</li> <li>• Alta sensibilità per shunt destro-sinistro</li> <li>• Valutazione semiquantitativa dello shunt</li> <li>• Il contrasto consente una maggiore sensibilità in caso di cattiva finestra acustica</li> <li>• L'entità dello shunt è un predittore di recidiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Finestra acustica insufficiente nel 20% dei casi</li> <li>• Impossibile determinare la sede dello shunt</li> <li>• Mancanza di standardizzazione</li> <li>• La tecnica di esecuzione influenza i risultati</li> </ul>



# DTC per lo studio del FOP



- Analisi quantitativa dello shunt dx-sx
- Maggiore sensibilità rispetto al ETE, rileva anche shunt di grado lieve
- Manovra di Valsalva aumenta la sensibilità del test, semplice da eseguire con DTC

## CLASSIFICAZIONE DI JAUSS

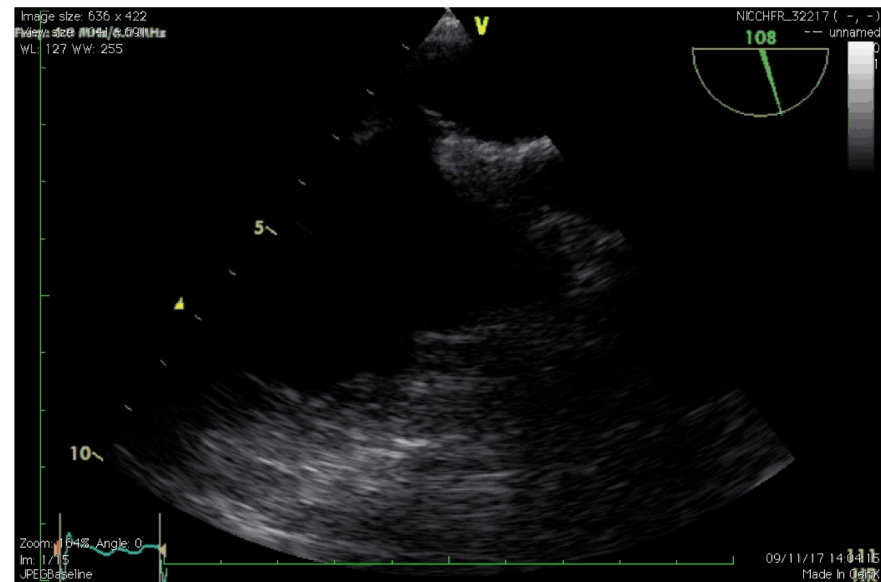
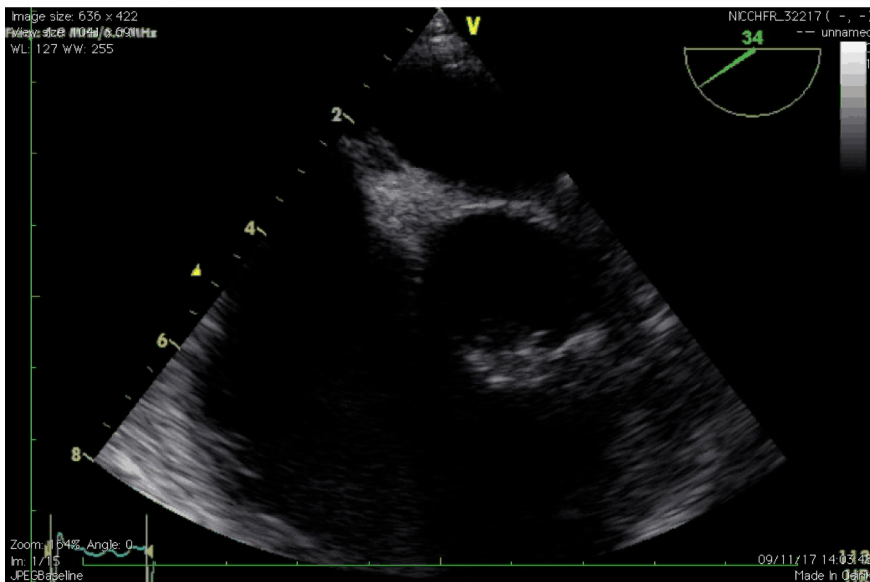
(Venice Consensus Paper, 2000)

- GRADO 0 : nessun MES ( Negativo)
- GRADO 1 : da 1 a 10 MES ( Shunt lieve)
- GRADO 2 : > 10 MES ( Shunt moderato)
- GRADO 3 : > 10 MES+ effetto tenda ( Severo)

Limite principale: non identifica la sede dello shunt

# ETE per lo studio del FOP

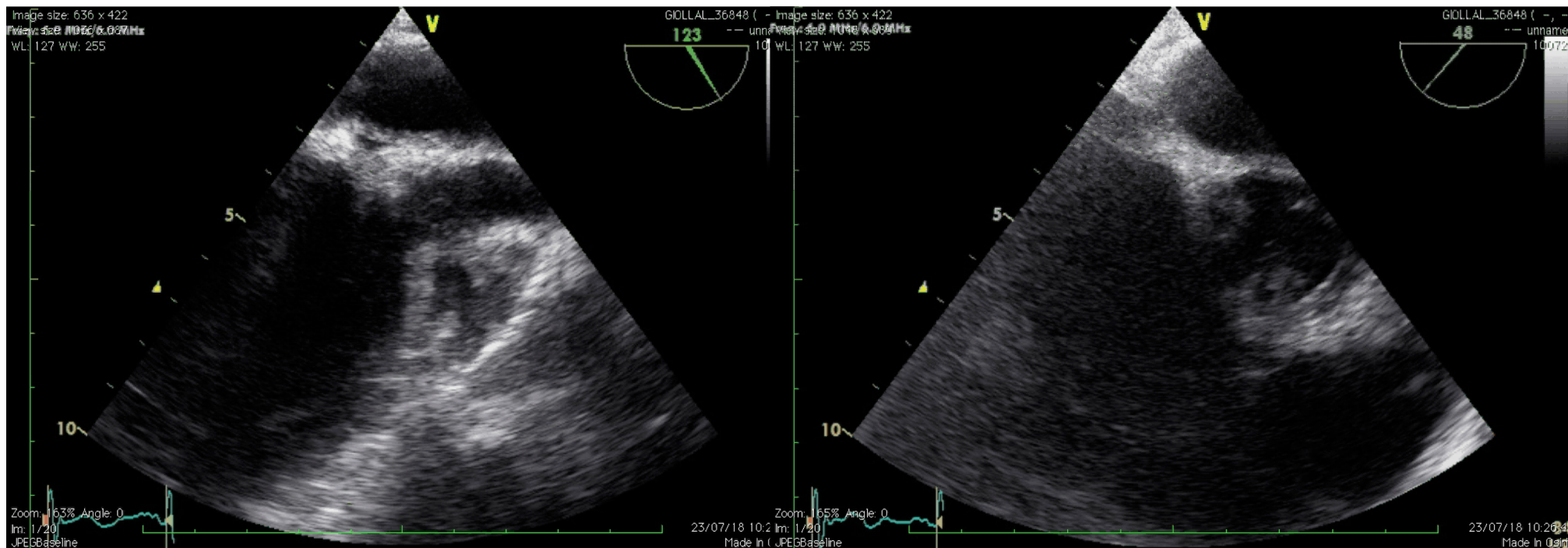
1. Lunghezza e spessore del setto interatriale (mm)
2. Lunghezza ed ampiezza del tunnel del PFO (mm)<sup>a</sup>
3. Presenza/assenza e misurazione di aneurisma settale (escursione e ampiezza della base in mm)<sup>b</sup>
4. Misura del *rim* antero-superiore (in mm)<sup>c</sup>
5. Presenza/assenza di setto interatriale multifenestrato
6. Quantificazione dello shunt (test alle bolle)<sup>d</sup>
7. Misurazione della valvola di Eustachio (mm)
8. Presenza/assenza di rete di Chiari



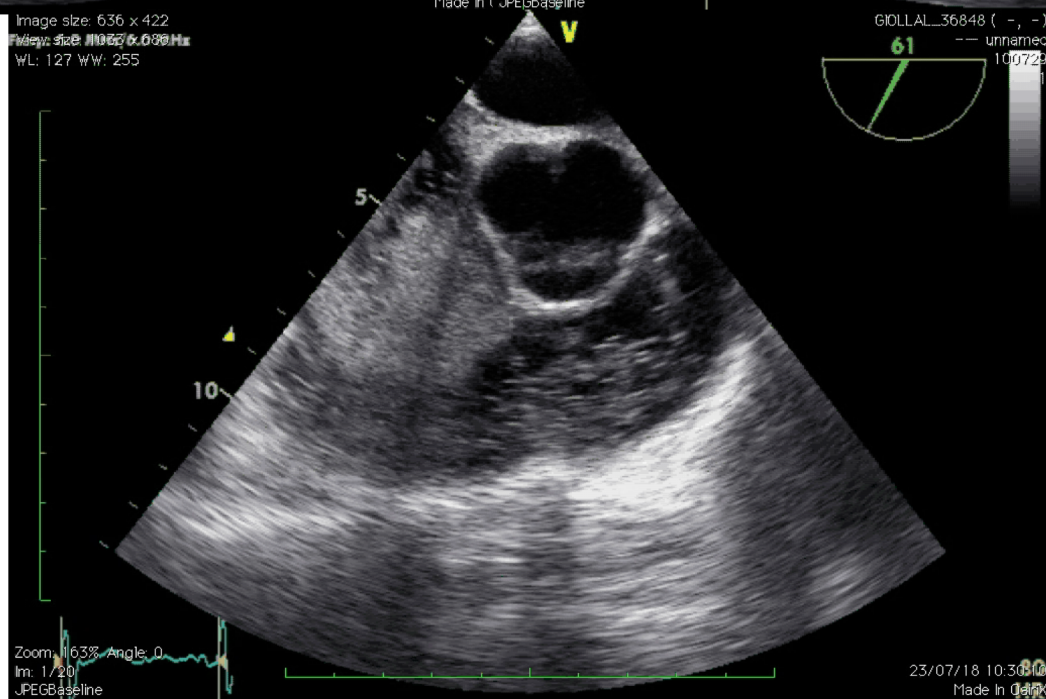


# Bicavale cranio-caudale

# Short axis antero-posteriore



Passaggio microbolle  
basale

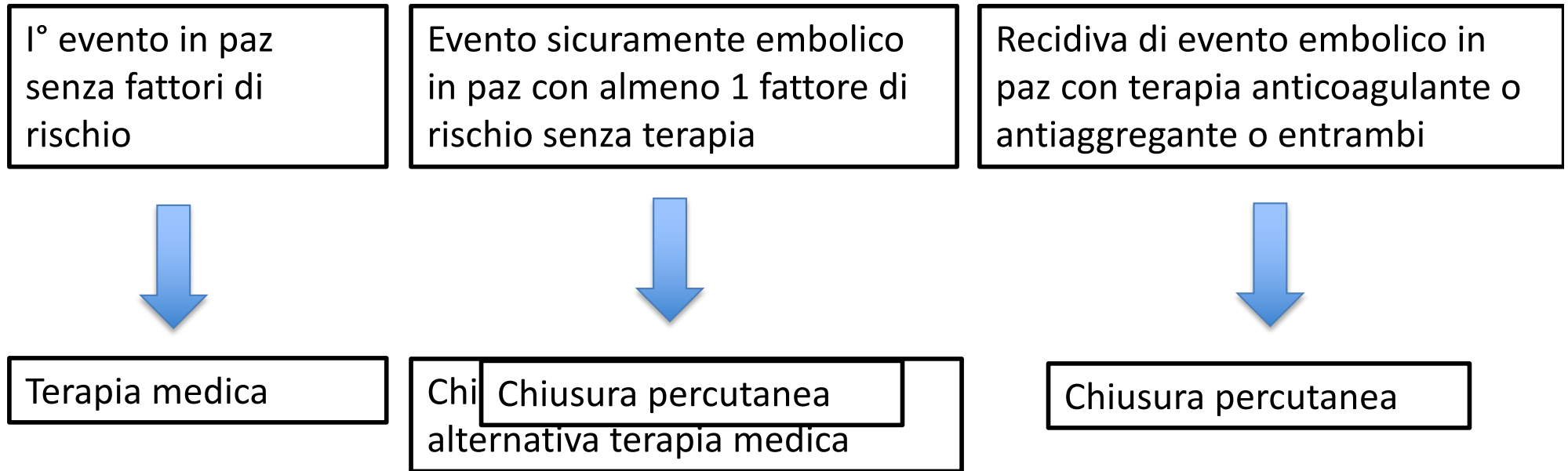


# Heart and Brain Team

Da maggio 2018 esiste a SGD l'ambulatorio dedicato alla ricerca, valutazione e gestione dei FOP nell'ictus embolico

- Cardiologo
- Neurologo
- Radiologo
- Cardiologo interventista

# ALGORITMO DECISIONALE oggi



## Fattori di rischio anatomici

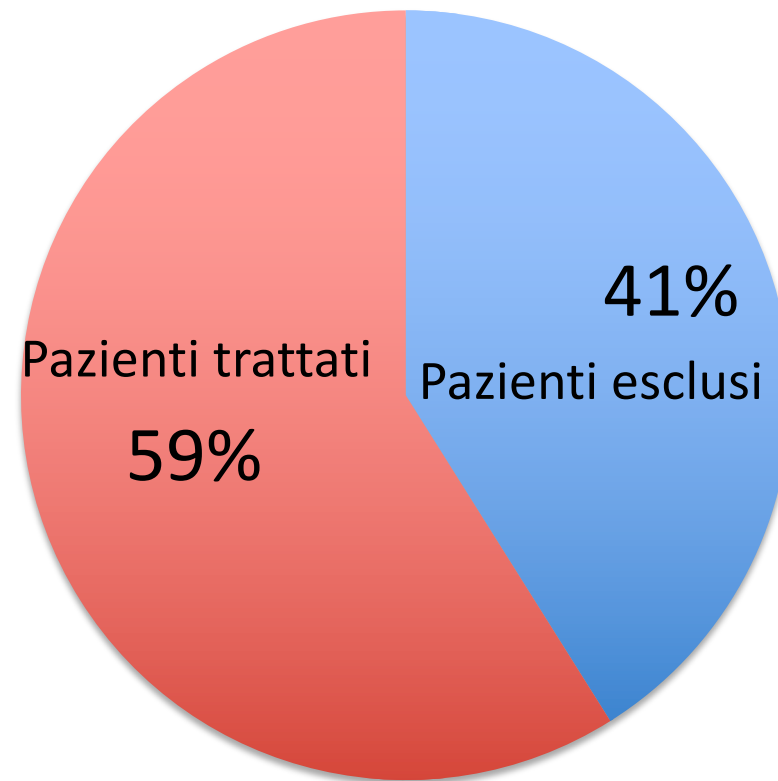
- Aneurisma setto interatriale
- FOP ampio (>4 mm)
- FOP Tunnel > 20 mm
- Shunt dx-sx basale
- Valvola di Eustachio prominente
- Rete di Chiari

## Fattori di rischio clinici

- Lesioni ischemiche multiple TC o RMN
- Recidive cliniche ricorrenti
- Storia di TEV o EP
- Correlazione temporale con Valsalva
- Correlazione temporale con immobilizzazione
- Evento simultaneo con EP

# La nostra realtà

2015 -2018: **56** valutazioni  
**33** impianti



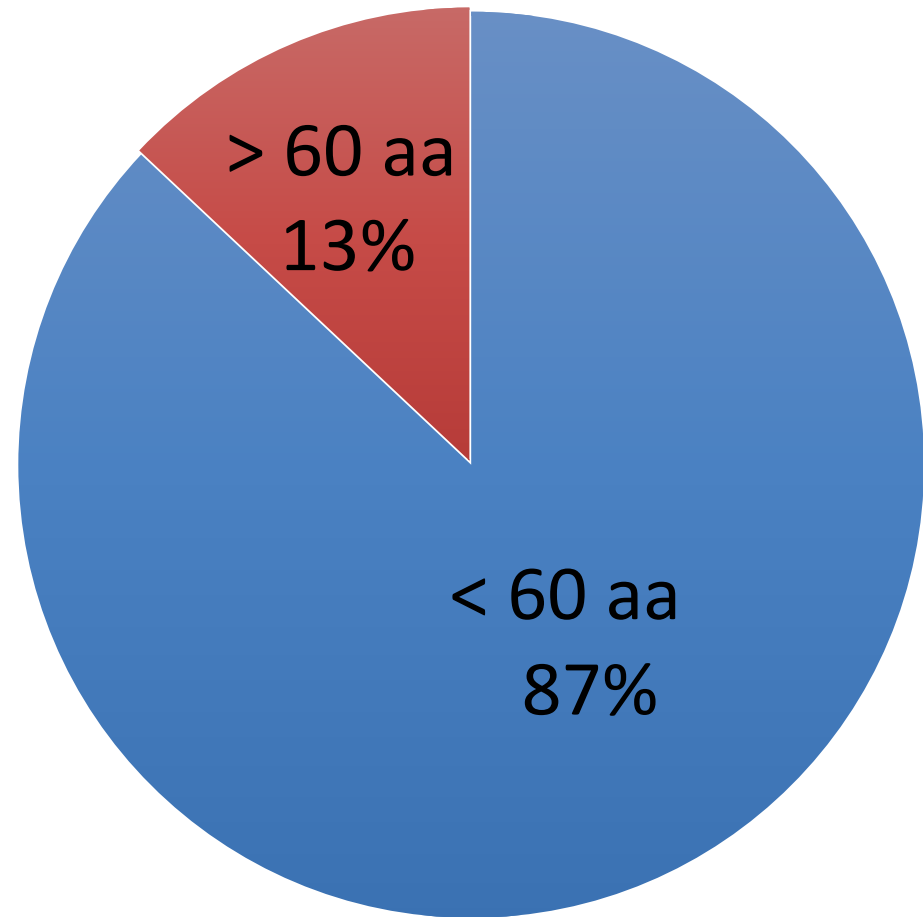


# L'età nella nostra realtà

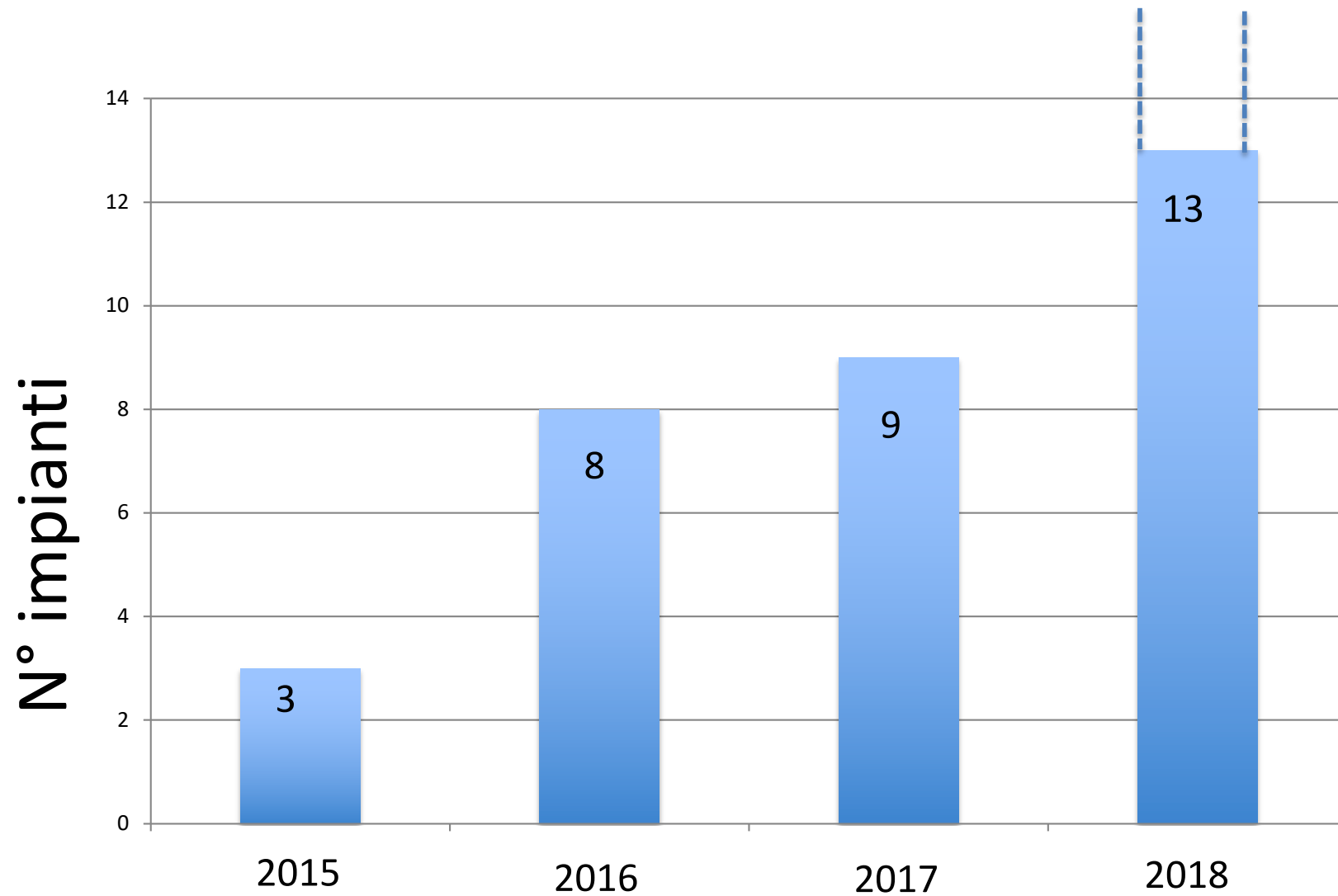
ETA' MEDIA dei pazienti operati è di 46,57 anni.

I pazienti con età inferiore a 60 anni sono l' 86,96 %

I pazienti con età superiore ai 60 anni sono il 13,04 %.



# Numero impianti per anno



# Follow up

## **Follow-up a 1 anno: 100%**

Tutti i pazienti trattati sono seguiti con un follow-up a 1, 6 e 12 mesi.

Dopo 1 mese si sospende DAP in assenza di shunt al ETT con test microbolle.

1 paz (3%) ha prolungato DAP fino a 6 mesi per persistenza di shunt dx-sx.

No FA/flutter.

No recidive ischemiche (cliniche)

# Messaggi finali

Ruolo del Doppler transcranico nello studio del FOP:

1. Metodica di screening in grado di rilevare e quantificare accuratamente la presenza e l'entità dello shunt dx-sx. Molto sensibile, non altrettanto specifico.
2. Molto utile per la stratificazione del rischio

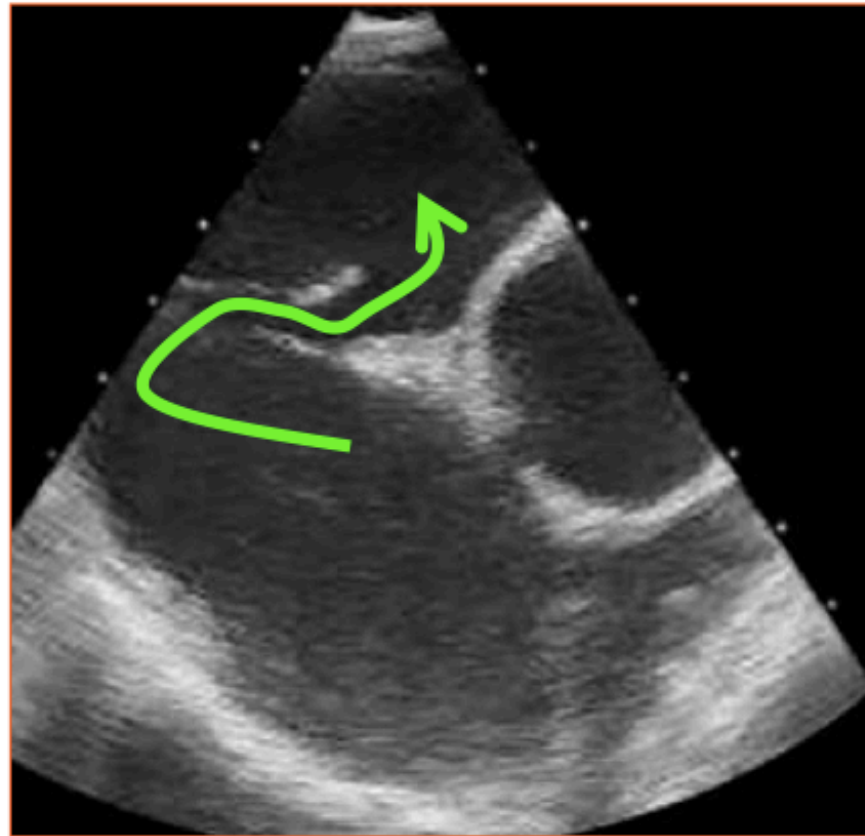
ETE: planning dell'intervento

**GOLD STANDARD per diagnosi di FOP  
ETE+DTC**

# Messaggi finali

- La chiusura percutanea del FOP in pazienti con ictus embolico è sicura ed efficace.
- Importanza della selezione del paziente da parte di un team dedicato
- E' auspicabile una revisione delle linee guida

*The way to a man's head is  
through his heart.*



Grazie per l'attenzione

# Selezione del paziente

Il numero di pazienti operati con FOP e coesistente ASA (aneurisma del setto interatriale) è stato di 6 pazienti.

Le indicazioni all'intervento di chiusura, su un totale di 26 pz, sono state:

- ICTUS = 20
- TIA = 4
- Emostasi = 1
- Scompenso = 1





# Probabilità che il FOP sia correlabile all'evento secondo il punteggio ROPE



# Lo score ROPE

<b>Per ogni fattore di rischio vengono sottratti punti dal massimo di 10:</b> •Un paziente con meno di 30 aa senza fattori di rischio ha un punteggio di 10 •Un paziente con più di 70 anni e tutti e 5 i fattori di rischio ha un punteggio di 0	<b>PUNTEGGIO</b>
<b>Punteggio massimo</b>	10
<b>Conteggio dei fattori di rischio (da 0 a 5 punti):</b>	-
<b>Ipertensione (1)</b>	
<b>Diabete (1)</b>	
<b>Pregresso ictus o TIA (1)</b>	
<b>Esposizione tabagica corrente (1)</b>	
<b>Assenza di infarto corticale alla TC o RMN (1)</b>	
<b>Età (da 0 a 5 punti)</b>	-
<b>&lt; 30 anni (0)</b>	
<b>30 – 39 anni (1)</b>	
<b>40 – 49 anni (2)</b>	
<b>50 – 59 anni (3)</b>	
<b>60 – 69 anni (4)</b>	
<b>≥ 70 anni</b>	
<b>Punteggio totale =</b>	



# **Ruolo del TCD nella diagnosi del PFO**

- metodica di screening, in grado di quantificare accuratamente l'entità dello shunt dx-sn
- se positiva, deve sempre essere seguita dalla valutazione diretta del forame ovale con TEE
- anche in caso di TCD negativo può essere necessario eseguire il TEE (x escludere in modo esaustivo fonti emboligene)

**TCD + TEE**

**VERO GOLD STANDARD**

**NELLA DIAGNOSI DEL PFO**

# **DOPPLER TRANSCRANICO CON MEZZO DI CONTRASTO Per LO SHUNT DX > SIN**

- METODICA IDEALE PER LO SCREENING NON INVASIVO.
- PERMETTE DI COMPRENDERE MEGLIO LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA.
- PERMETTE DI STRATIFICARE I PAZIENTI IN BASE AL RISCHIO

## **-LIMITE PRINCIPALE:**

**-- NON PERMETTE D' IDENTIFICARE LA SEDE DELLO SHUNT**

# CLASSIFICAZIONE DI JAUSS

(Venice Consensus Paper, 2000)

- GRADO 0 : nessun MES ( Negativo)
- GRADO 1 : da 1 a 10 MES ( Shunt lieve)
- GRADO 2 : > 10 MES ( Shunt moderato)
- GRADO 3 : > 10 MES+ effetto tenda ( Severo)

**COMPARSA DI MES ENTRO TRE CICLI CARDIACI DOPO VALSALVA**



$$\text{sensitivity} = \frac{\text{number of True Positives}}{\text{number of True Positives} + \text{number of False Negatives}}$$

Specificity was defined as:

$$\text{specificity} = \frac{\text{number of True Negatives}}{\text{number of True Negatives} + \text{number of False Positives}}$$

Il DTC ha una buona sensibilità e specificità.

Esistono falsi positivi e falsi negativi per entrambi le metodiche

DTC e ETE sono esami complementari per la diagnostica del FOP.

DTC dovrebbe essere l'esame di prima scelta per la ricerca del FOP per la semplicità di esecuzione

**Table 2**

Shunt grading using both transcranial doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography

<b>SHUNT</b>	<b>TEE (N= 220 pts – TEE and TCD positive)</b>	<b>TCD (N= 220 pts – TEE and TCD positive)</b>	<b>% of the same grading using both methods</b>
<b>Small</b>	56 (25.5%)	70 (31.8%)	62.1
<b>Medium</b>	123 (55.9%)	119 (54.1%)	68.3
<b>Large</b>	41 (18.6%)	31 (14.1%)	83.2

*TCD* Transcranial Doppler Ultrasonography, *TEE* Transesophageal Echocardiography.

**Table 3**

Identification of persistent foramen ovale using both transcranial color doppler and transesophageal echocardiography

Clinical characteristics of patients	Identification of PFO (both TCD and TEE)	
	Patients (n = 420)	Patients (n = 220)
TIA	218 (51.9%)	106/218 (48.6%)
Migraine	67 (15.6%)	7/67 (10.4%)
Migraine with aura	50 (11.9%)	38/50 (76.0%)
Cryptogenic stroke	88 (20.9%)	69/88 (78.4%)

*PFO* Patent Foramen Ovale, *TCD* Transcranial Doppler Ultrasonography, *TEE* Transesophageal Echocardiography, *TIA* Transient Ischaemic Attack.

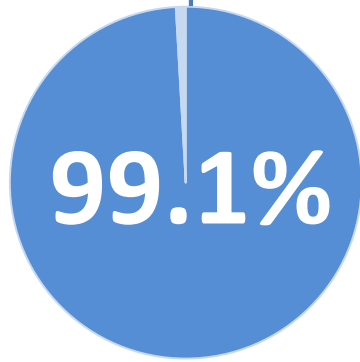
**Table 4**

Sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value of transcranial doppler ultrasonography in comparison with transesophageal echocardiography in pfo detection

<b>Technique</b>	<b>PFO (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
Contrast-enhanced TCD	90	98	89	95	92

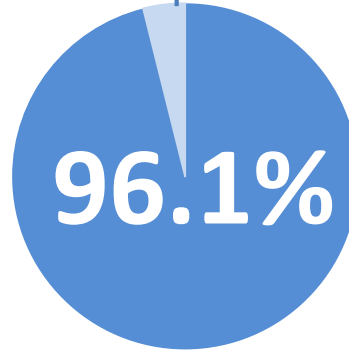
NPV: Negative Predictive Value, PPV: Positive Predictive Value TCD: Transcranial Doppler Ultrasonography, TEE: Transesophageal Echocardiography, PFO: Patent Foramen Ovale.

# Outcome procedurale RESPECT



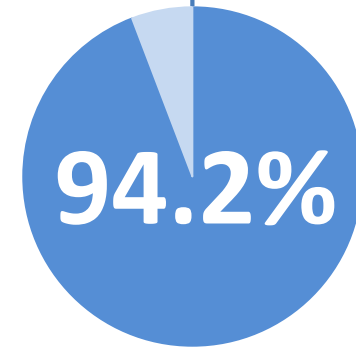
## Technical Success

Designed for optimized ease of use, the device showed highly successful delivery and release.



## Procedural Success

An excellent rate of successful implantation without in-hospital SAEs was demonstrated.



## Effective Closure

(n≤9 Bubbles at 6 months)  
Effective closure was achieved according to highly stringent criteria.

## Safety Profile

0%

Device Embolization  
Aortic Erosion/dissection  
Device Thrombus

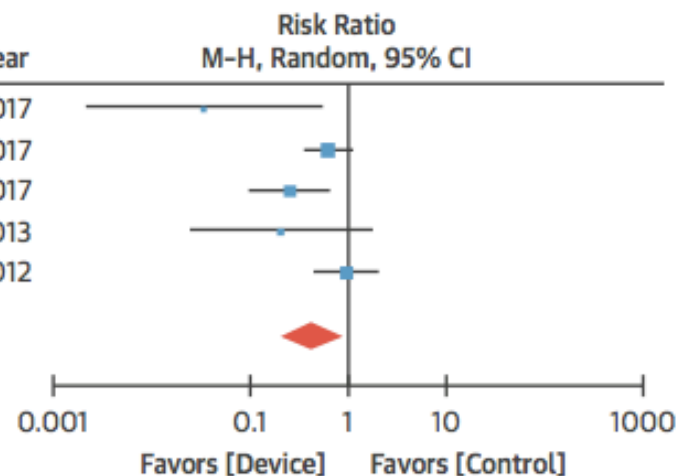
# Chiusura efficace ma FA...

**FIGURE 2** Recurrent Stroke and Atrial Fibrillation/Flutter Outcomes in Cryptogenic Stroke Patients Randomized to PFO Closure or Medical Therapy

## A Recurrent Stroke

Study or Subgroup	Device		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
CLOSE (40)	0	238	14	235	6.1%	0.03 [0.00-0.57]	2017
RESPECT (27)	18	499	28	481	32.2%	0.62 [0.35-1.11]	2017
REDUCE (41)	6	441	12	223	24.1%	0.25 [0.10-0.66]	2017
PC (23)	1	204	5	210	9.5%	0.21 [0.02-1.75]	2013
CLOSURE I (20)	12	447	13	462	28.0%	0.95 [0.44-2.07]	2012
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1829</b>		<b>1611</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.42 [0.20-0.91]</b>	
Total events	37		72				

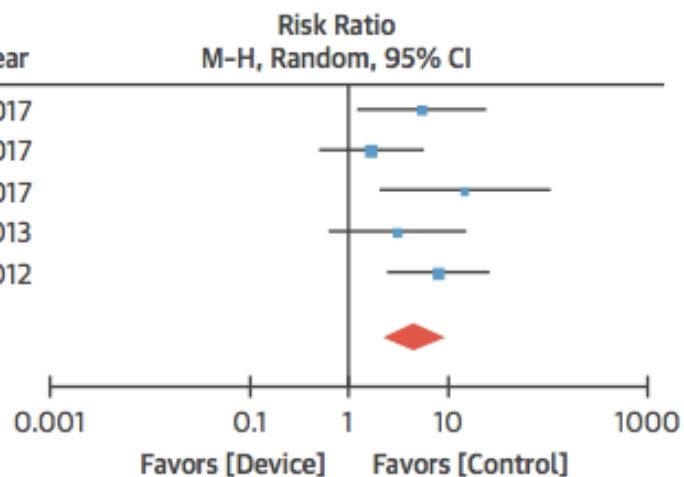
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.38$ ;  $\chi^2 = 9.72$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.05$ );  $I^2 = 59\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 2.22$  ( $P = 0.03$ )



## B Atrial Fibrillation/Flutter

Study or Subgroup	Device		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
CLOSE (40)	11	238	2	235	19.0%	5.43 [1.22-24.24]	2017
RESPECT (27)	7	499	4	481	25.5%	1.69 [0.50-5.73]	2017
REDUCE (41)	29	441	1	223	12.0%	14.66 [2.01-106.95]	2017
PC (23)	6	204	2	210	17.3%	3.09 [0.63-15.12]	2013
CLOSURE I (20)	23	447	3	462	26.2%	7.92 [2.40-26.21]	2012
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1829</b>		<b>1611</b>	<b>100.0%</b>	<b>4.55 [2.16-9.60]</b>	
Total events	76		12				

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.18$ ;  $\chi^2 = 5.33$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.26$ );  $I^2 = 25\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 3.98$  ( $P < 0.0001$ )





# Casi Clinici paradigmatici

- Ms Cross
  - 25 aa
  - Nessun FR CV
  - Emiplegia in aeroporto dopo lungo volo intercontinentale, mentre sollevava la sua valigia
  - RM + per stroke acuto 3cm in territorio di alcune arterie lenticolo-striate, 2 altre piccole aree di encefalomalacia corticale e arterie normali
  - PFO + ASA e shunt spontaneo (basale)

- Mr Small
  - 59 aa
  - Iperteso da 20aa, obeso, OSAS, fumatore
  - Emiplegia al risveglio
  - RM + per stroke acuto 3cm in territorio di alcune arterie lenticolo-striate, due altre piccole aree da probabili infarti della sostanza bianca profonda, arterie intracraniche lievemente irregolari
  - PFO + ASA e shunt spontaneo (basale)

# Casi Clinici paradigmatici

- Ms Cross
  - Eligibile in uno dei RCT su PFO
  - Rischio di recidiva di stroke molto basso
  - Rischio più elevato di embolia paradossa

*Rope score 9*

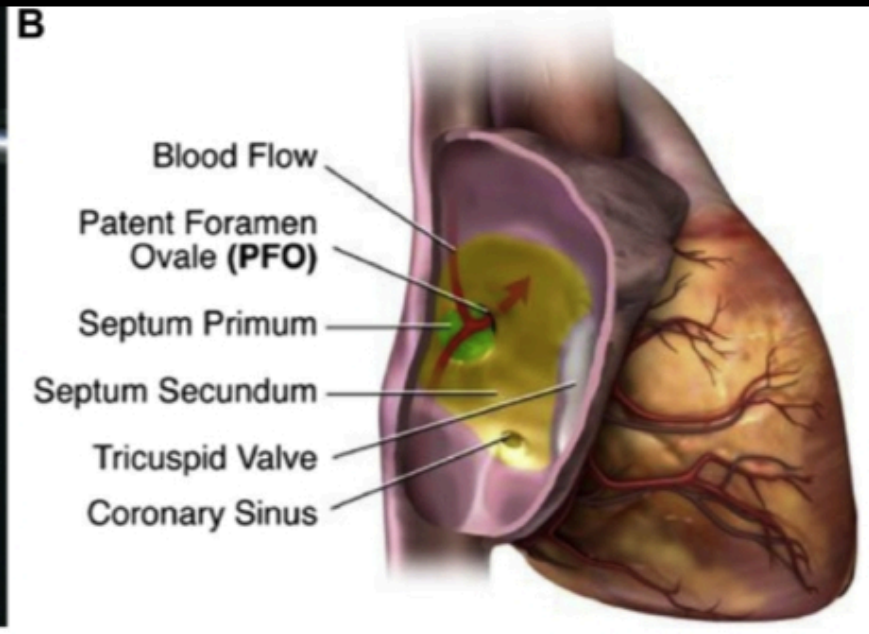
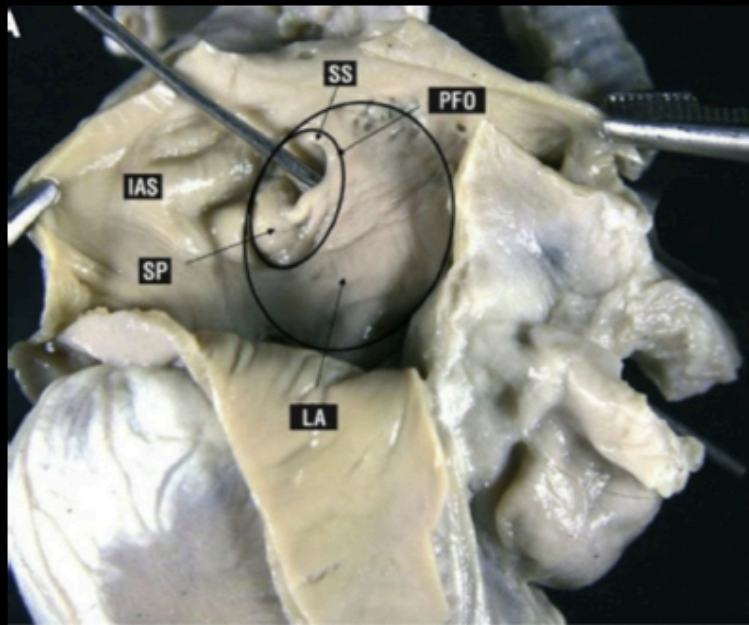
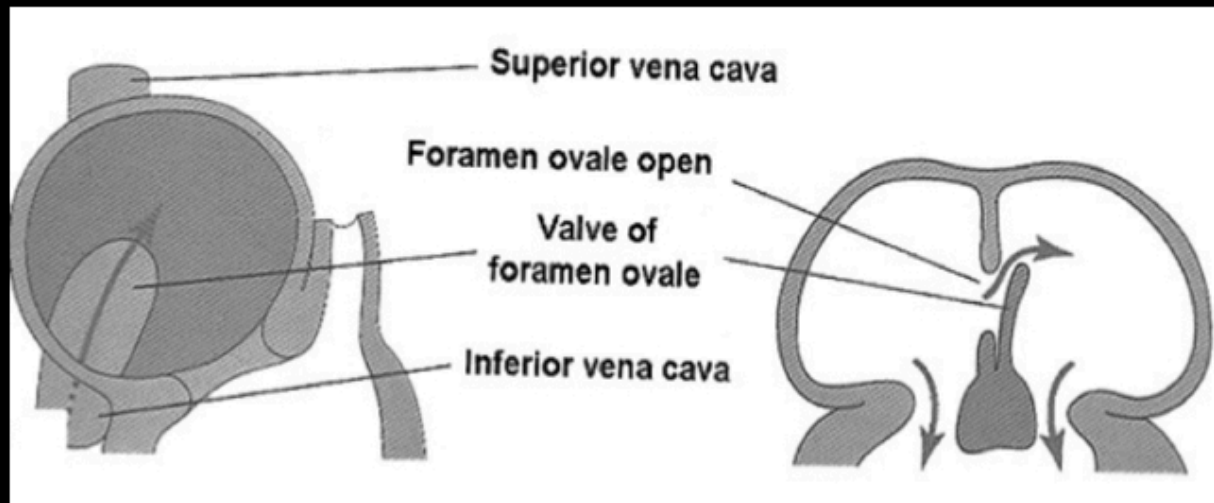
- Mr Small
  - Eligibile in uno dei RCT su PFO
  - Rischio di recidiva di stroke elevato ma con patogenesi diversa dall'embolia paradossa

*Rope score 4*

**La selezione dei pazienti per la procedura di chiusura percutanea deve tenere conto di**

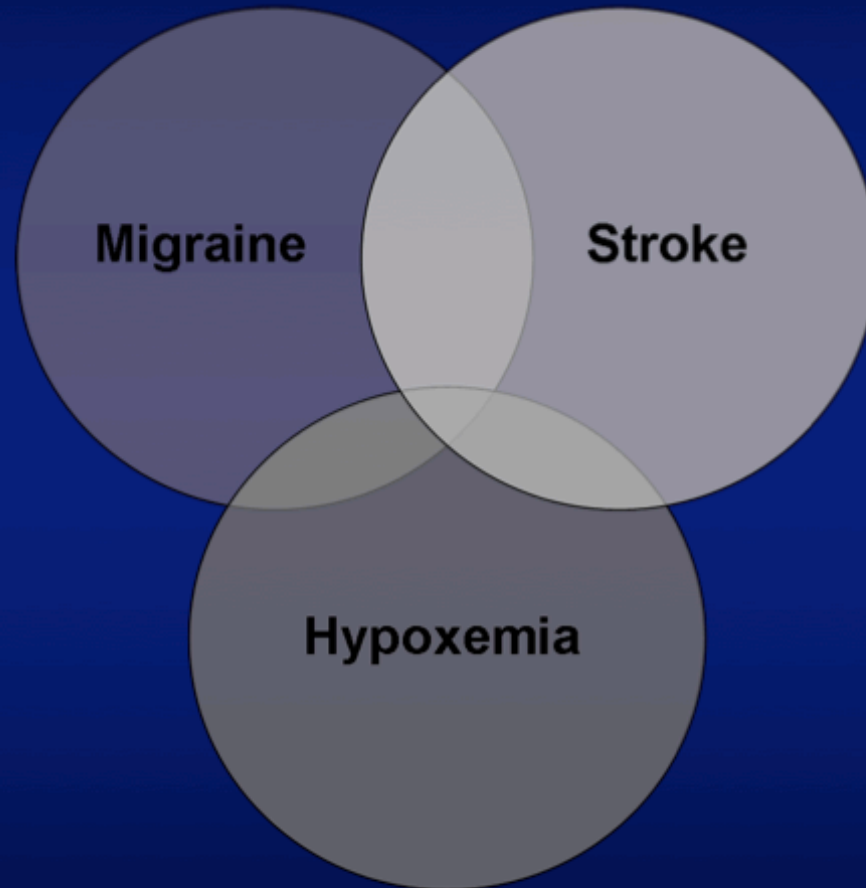
- **probabilità che il FOP sia patogenetico**
  - **probabilità di recidiva di embolia paradossa**
- (piuttosto che la probabilità di recidiva di stroke in generale)**





# PFO Syndromes:

Isolated or Combined



EDITORIAL



## Tipping Point for Patent Foramen Ovale Closure

Allan H. Ropper, M.D.



## Six Trials of Patent Foramen Ovale Closure for Stroke with Results Published in the *Journal*.

**Table 1.** Six Trials of Patent Foramen Ovale Closure for Stroke with Results Published in the *Journal*.\*

Trial Name (Year of Publication)	No. of Patients	Mean or Median No. of Years of Follow-up	Comparator	Primary Outcome	Hazard Ratio†	P Value‡
Trials with negative findings						
CLOSURE I (2012) <sup>2</sup>	909	2	Antiplatelet therapy, warfarin, or both	Composite of stroke or transient ischemic attack at 2 years, death from any cause during the first 30 days, or death from neurologic causes between 31 days and 2 years after randomization	0.78	0.37
PC (2013) <sup>3</sup>	414	4.1 (PFO closure group), 4.0 (medical-therapy group)	Antiplatelet therapy or anticoagulation‡	Composite of death, stroke, transient ischemic attack, or peripheral embolism	0.63	0.34
RESPECT (2013) <sup>4</sup>	980	2.1	Antiplatelet therapy or warfarin	Composite of recurrent non-fatal ischemic stroke, fatal ischemic stroke, or early death after randomization	0.49	0.08
Trials with positive findings						
Gore REDUCE (2017) <sup>5</sup>	664	3.2	Antiplatelet therapy	Ischemic stroke and new brain infarction on imaging	0.23	0.002
CLOSE (2017) <sup>6</sup>	663	5.3	Antiplatelet therapy or anticoagulation‡	Stroke	0.03	<0.001
RESPECT extended follow-up (2017) <sup>7</sup>	980	5.9	Antiplatelet therapy or warfarin	Composite of recurrent non-fatal ischemic stroke, fatal ischemic stroke, or early death after randomization	0.55	0.046

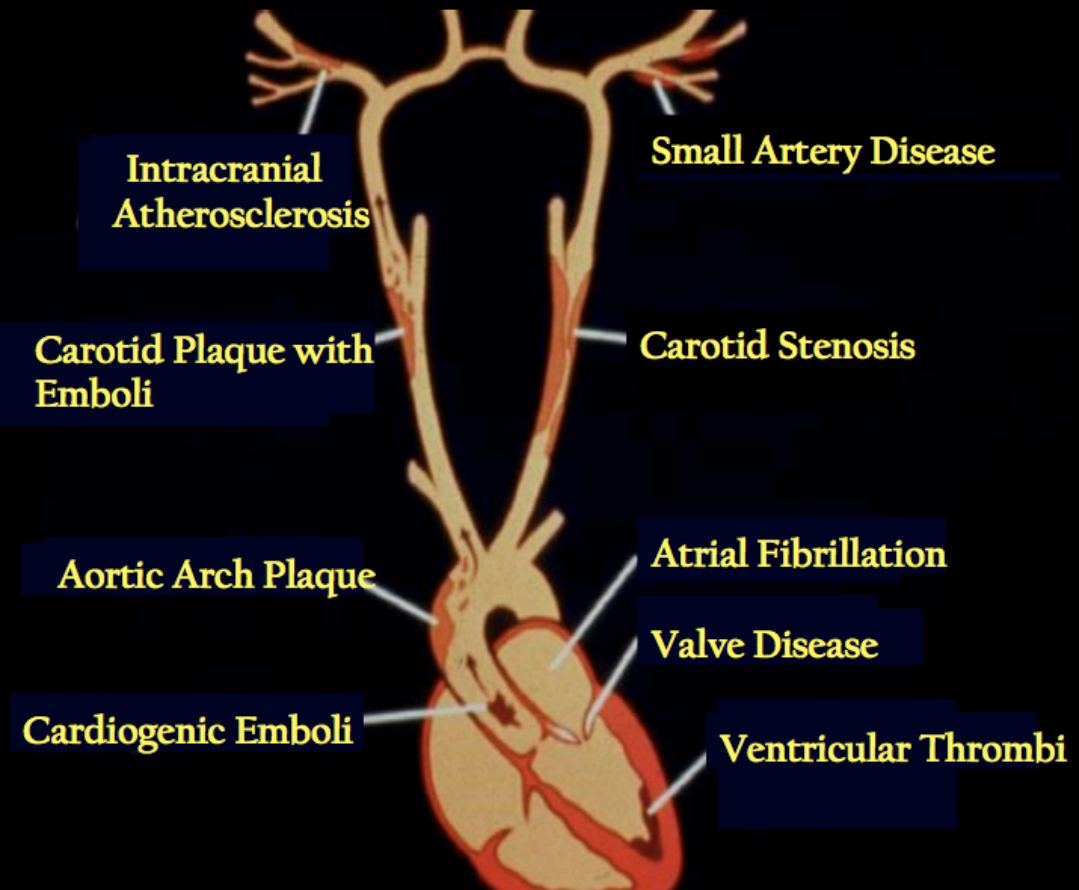
\* CLOSE denotes Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence, CLOSURE I Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale, Gore REDUCE Gore HELEX Septal Occluder and Antiplatelet Medical Management for Reduction of Recurrent Stroke or Imaging-Confirmed TIA in Patients with Patent Foramen Ovale (PFO), PC Clinical Trial Comparing Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism, and RESPECT Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment.

† The hazard ratio and P value are for the expected probability of stroke or other primary outcome after closure of the PFO versus medical treatment in the intention-to-treat analysis.

‡ Anticoagulation refers to any form of anticoagulation.

TOAST	<ul style="list-style-type: none"> <li>● large-artery atherosclerosis</li> <li>● cardioembolism</li> <li>● small-vessel occlusion</li> <li>● stroke of other determined etiology</li> <li>● stroke of undetermined etiology</li> </ul>
ASCO	<ul style="list-style-type: none"> <li>● atherosclerosis (A)</li> <li>● small vessel diseases (S)</li> <li>● cardiac disease (C)</li> <li>● other causes (O)</li> </ul>
Causative Classification of Stroke System (CCS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● large artery atherosclerosis</li> <li>● cardio-aortic embolism</li> <li>● small artery occlusion,</li> <li>● other causes undetermined causes</li> </ul>

## Major Causes of Ischemic Stroke



# RESPECT

## The *Landmark* PFO Trial

- The **Largest trial**, with broad inclusion criteria
  - 980 patients, 69 centers in US and Canada
  - 20% of patients on anticoagulation therapy
- **1:1 Randomization**
  - AMPLATZER™ PFO Occluder or medical therapy.
- Extensive patient **follow-up**
  - 5,810 patient-years of data
  - 5.9 years average patient follow up



Results of the RESPECT Trial were published in the September 14, 2017 issue of the **New England Journal of Medicine**.

# RESPECT Efficacy Endpoints Sub-Analysis

