



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»



Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: τι νεότερο στην αντιπηκτική αγωγή και τη σύγκλειση του ωοειδούς τρήματος

Ιωάννης Α. Χαβελές
Επιμελητής Α'
Α' Καρδιολογικό τμήμα
και Ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο
Γ.Ν.Α "Ο Ευαγγελισμός"



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις χορηγούς Εταιρείες:



Η επίπτωση και συνέπειες του ΑΕΕ

1. Σε άτομα ηλικίας 55-75 ετών ο κίνδυνος να υποστούν ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της ζωής τους είναι 20% για τις γυναίκες και 14-17% για τους άνδρες

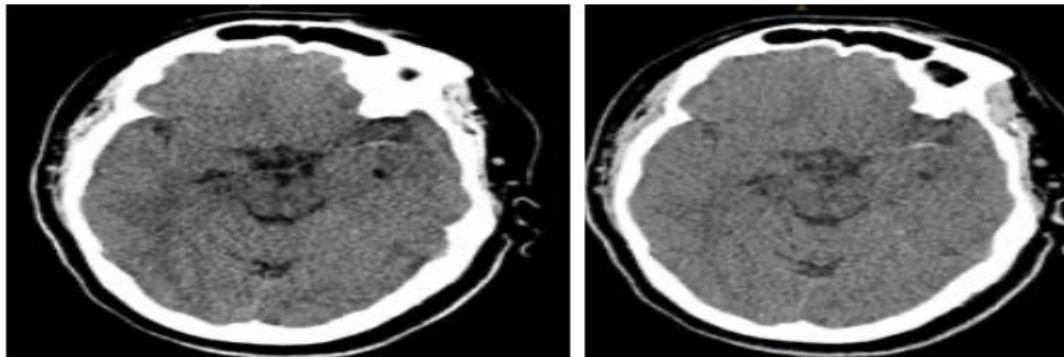
Stroke 2006;37:345-50

2. Το ΑΕΕ είναι η 3^η αιτία θανάτου στην Ευρώπη και ευθύνεται για το 14% των θανάτων στις γυναίκες και το 9% των θανάτων στους άνδρες

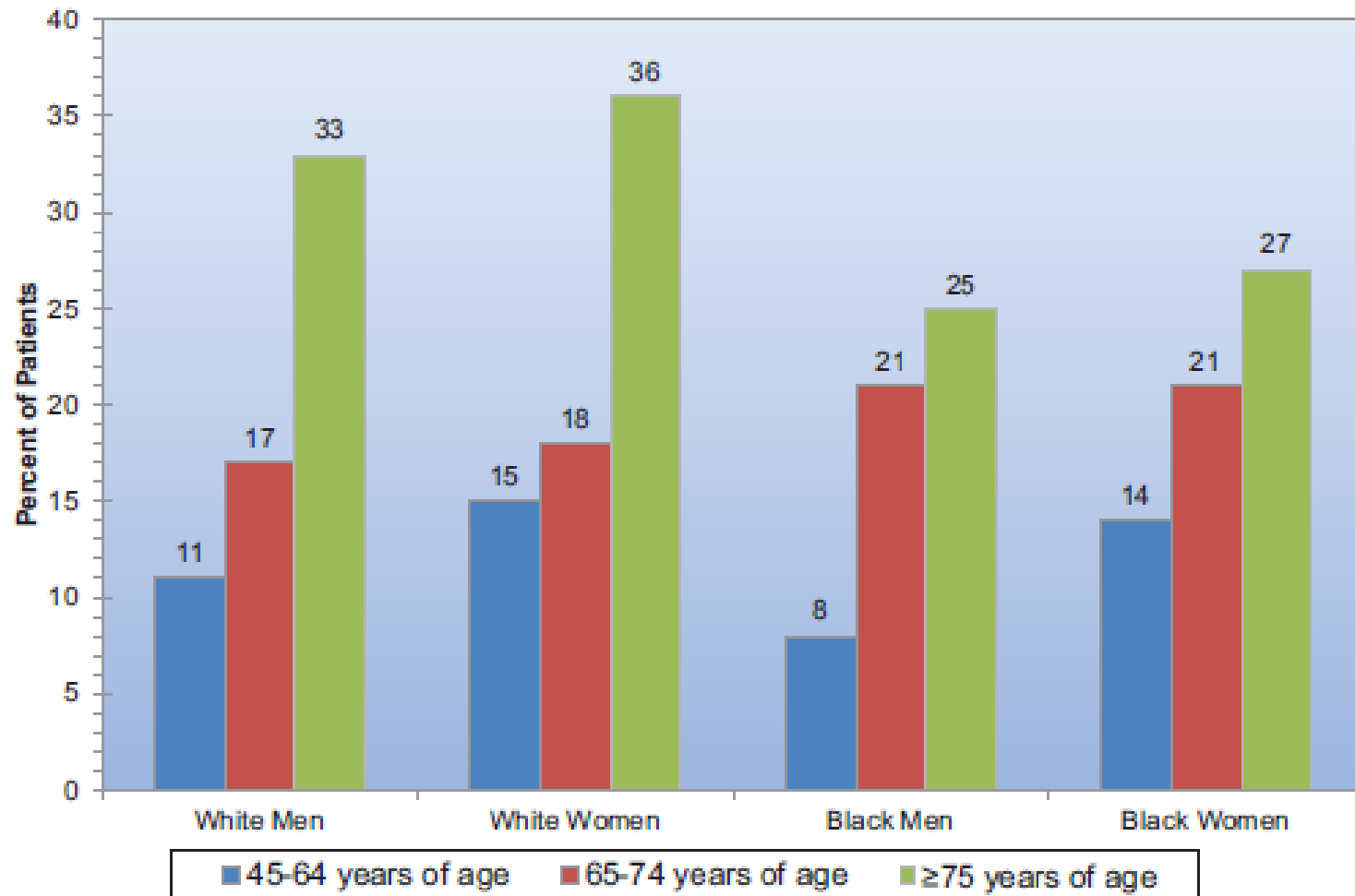
Eur. Heart J.2015;36:2696-705

3. Το 10 % των ασθενών με ΑΕΕ θα καταλήξει εντός 30 ημερών

Circulation 2016;133;38-160



Θνητότητα 1 έτος μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

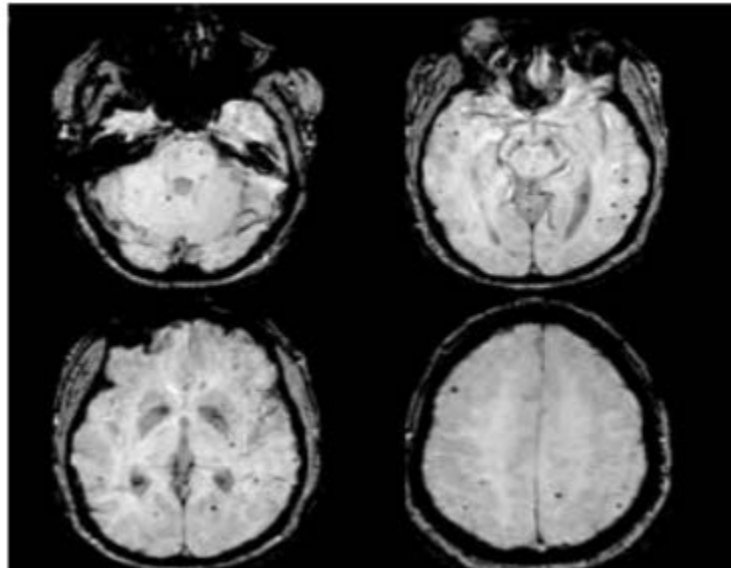


Circulation 2016;133:e38-360



Μέρος 1^ο

Εξελίξεις στην αντιθρομβωτική αγωγή στα
αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια



Hellenic Journal of Atherosclerosis

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ

**Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή
σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο**

**Γ. Ντάιος, Γ. Ανδρικόπουλος, Ε. Αρναούτογλου, Ε. Βαβουρανάκης,
Γ. Γεροτζιάφας, Ε. Κορομπόκη, Μ. Ματσάγκας, Χ. Μηλιώνης,
Β. Παπαβασιλείου, Α. Πλωμαρίτογλου, Δ. Ρίχτερ, Σ. Σουρμελής, Κ. Σπέγγος,
Κ. Τάκης, Κ. Τζιόμαλος, Α. Τσελέπης, Α. Ι. Χατζητόλιος, Κ. Βέμμος**



1. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν **αντιαιμοπεταλιακή αγωγή** (1A).

2. Τα αντιαιμοπεταλιακά τα οποία προτείνονται για μακροχρόνια χορήγηση σε αυτούς τους ασθενείς είναι η **ασπιρίνη** (50-325mg άπαξ ημερησίως) (1A), η ασπιρίνη σε συνδυασμό με **διπυριδαμόλη** (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως) (1A), η **κλοπιδογρέλη** (75mg άπαξ ημερησίως) (1A) και η **τριφλουζάλη** (600mg ημερησίως) (1A).

3. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο (1A).



General Supportive Care and Emergency Treatment

3.9 Antiplatelet Treatment

Recommendations	COR	LOE
1. Administration of aspirin is recommended in patients with AIS within 24 to 48 hours after onset. For those treated with IV alteplase, aspirin administration is generally delayed until 24 hours later but might be considered in the presence of concomitant conditions for which such treatment given in the absence of IV alteplase is known to provide substantial benefit or withholding such treatment is known to cause substantial risk.	I	A
2. In patients presenting with minor non-cardioembolic ischemic stroke (NIHSS ≤ 3) who did not receive IV alteplase, treatment with dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) started within 24 hours after symptom onset and continued for 21 days is effective in reducing recurrent ischemic stroke for a period of up to 90 days from symptom onset.	I	A
3. The efficacy of the IV glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatide in the treatment of AIS is not well established.	IIb	B-R
4. Ticagrelor is not recommended over aspirin for treatment of patients with minor acute stroke.	III: No Benefit	B-R
5. The administration of the IV glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab as medical treatment for AIS is potentially harmful and should not be performed.	III: Harm	B-R
6. Aspirin is not recommended as a substitute for acute stroke treatment in patients who are otherwise eligible for IV alteplase or mechanical thrombectomy.	III: Harm	B-R



American
Heart
Association



Οξεία φάση : ασπιρίνη μόνο ή με κλοπιδογρέλη ;

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Clopidogrel plus Aspirin (N = 2432) number (percent)	Aspirin (N = 2449)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome				
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, or death from ischemic vascular causes	121 (5.0)	160 (6.5)	0.75 (0.59–0.95)	0.02
Secondary efficacy outcomes				
Ischemic stroke	112 (4.6)	155 (6.3)	0.72 (0.56–0.92)	0.01*
Myocardial infarction	10 (0.4)	7 (0.3)	1.44 (0.55–3.78)	0.46*
Death from ischemic vascular causes	6 (0.2)	4 (0.2)	1.51 (0.43–5.35)	0.52*
Ischemic or hemorrhagic stroke	116 (4.8)	156 (6.4)	0.74 (0.58–0.94)	0.01*
Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, death from ischemic vascular causes, or major hemorrhage	141 (5.8)	167 (6.8)	0.84 (0.67–1.05)	0.13*
Primary safety outcome				
Major hemorrhage	23 (0.9)	10 (0.4)	2.32 (1.10–4.87)	0.02
Other safety outcomes				
Hemorrhagic stroke	5 (0.2)	3 (0.1)	1.68 (0.40–7.03)	0.47
Symptomatic intracerebral hemorrhage	2 (0.1)	2 (0.1)	1.01 (0.14–7.14)	0.99
Other symptomatic intracranial hemorrhage	2 (0.1)	0		0.16
Major hemorrhage other than intracranial hemorrhage	17 (0.7)	7 (0.3)	2.45 (1.01–5.90)	0.04
Minor hemorrhage	40 (1.6)	13 (0.5)	3.12 (1.67–5.83)	<0.001
Death from any cause	18 (0.7)	12 (0.5)	1.51 (0.73–3.13)	0.27

N Engl J Med 2018;379:215-25



4. Σε οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ **ασπιρίνη** (325mg) αμέσως μόλις αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (**1A**). Μετά IV θρομβόλυση, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να καθυστερεί 24 ώρες και να ξεκινά αφού αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (**1Γ**).

5. Ασθενείς με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου (ABCD2 ≥ 4) ή μικρής βαρύτητας εγκατεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS score κατά την εισαγωγή < 4), χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσαν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες μετά το επεισόδιο (**2B**). Στη συνέχεια πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως αυτή περιγράφεται στο εδάφιο 2.

6. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) ΑΕΕ και **KM** πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (**1A**). Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και KM είναι σαφώς υποδεέστερη της αντιπηκτικής αγωγής (**1A**). Σε ασθενείς στους οποίους δεν δύναται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη (**1A**)



Εξελίξεις στην αντιπηκτική αγωγή στα ΑΕΕ 2020



AHA/ASA GUIDELINES

Guidelines for the Early Management of
Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019
Update to the 2018 Guidelines for the Early
Management of Acute Ischemic Stroke

A guideline for healthcare professionals from the
American Heart Association/American Stroke Association



- Τα Guidelines του 2019 της American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), που εστιάζονται στην πρώιμη αντιμετώπιση του ισχαιμικού ΑΕΕ συνιστούν τη χορήγηση ασπιρίνης εντός 24 ως 48 ώρες από την έναρξη της εικόνας του ΑΕΕ
- Οι μελέτες χρησιμοποίησαν δόσεις 160 mg ως 300 mg. Αν η από το στόμα χορήγηση δεν είναι δυνατή, η ορθική ή ρινογαστρική χορήγηση είναι αποδεκτή.
- Για ασθενείς με έλασσων ΑΕΕ ή υψηλού κινδύνου ΤΙΑ, οι οδηγίες ωστόσο συνιστούν τη χρήση 21 ημερών DAPT με aspirin and clopidogrel εντός 24 ωρών.
- Το ticagrelor δεν ανέδειξε επιπλέον όφελος από την ασπιρίνη για την οξεία αντιμετώπιση του ΑΕΕ, παρόλο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική σε αυτούς που δεν μπορούν να λάβουν ασπιρίνη.



7. Η αντιπηκτική εκλογή σε ασθενείς με **KM** μη βαλβιδικής αιτιολογίας είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) (**1A**), οι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης (νταμπιγκαντράνη) (**1A**) και οι αναστολείς του παράγοντα Xa (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη) υπό το γενικό τίτλο NOACs (**1A**).

8. INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2.0-3.0 με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα (**1A**).

9. ΔΟΣΕΙΣ NOACS

- **Νταμπιγκαντράνη** 150 mg 1x2 -(ηλικία ≥ 80 έτη ή με συγχορήγηση βεραπαμίλης) η συνιστώμενη δόση είναι 110mg 1x2 (**1A**).
- **Ριβαροξαμπάνη** 20mg 1x1 - (eGFR: 15-50ml/min), η συνιστώμενη δόση είναι 15mg 1x1 (**1A**).
- **Απιξαμπάνη** είναι 5mg 1x2. Αν τουλάχιστον 2 από (ηλικία ≥ 80 έτη, σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού ≥ 1.5 mg/dl), η συνιστώμενη δόση είναι 2.5mg 1x2 (**1A**).



CHADS-VASc score

- C (Congestive heart failure – καρδιακή ανεπάρκεια): 1 βαθμός.
- H (Hypertension – υπέρταση): 1 βαθμός.
- A (Age – ηλικία >75): 2 βαθμοί.
- D (Diabetes – διαβήτης): 1 βαθμός.
- S (Stroke – ΑΕΕ): 2 βαθμοί.
- V (Vascular disease – αγγειακή νόσος): 1 βαθμός.
- A (Age – ηλικία 65 – 74): 1 βαθμός.
- Sc (Sex category female – θήλυ φύλο): 1 βαθμός.



10. Ο κίνδυνος **ενδοκράνιας αιμορραγίας** σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και μη βαλβιδική ΚΜ υπό NOACs είναι πολύ μικρότερος (σχεδόν υποδιπλάσιος) σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (**1A**).

11. Σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να **καθυστερεί** για κάποιο χρονικό διάστημα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής του εγκεφαλικού εμφράκτου. Ο προτεινόμενος χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής είναι

- την **1η** ημέρα σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- την **3η** ημέρα σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή <8),
- την **6η** ημέρα σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή 8-16)
- την **12η** ημέρα σε ασθενείς με υψηλής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή >16) (**2Γ**). Στο μεσοδιάστημα ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει ασπιρίνη.



12. Ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και ΚΜ σε έδαφος βαλβιδοπάθειας της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας ή μεταλλική προσθετική βαλβίδα πρέπει να λαμβάνουν ανταγωνιστές της **βιταμίνης Κ** (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) με στόχο εύρος INR 2.0-3.0 (**1Γ**).

13. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό ΑΕΕ το οποίο συνέβη πριν την τοποθέτηση της βαλβίδας και στους οποίους δεν υπάρχει ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται η χορήγηση 100mg άπας ημερησίως ασπιρίνης έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (**1Β**).

14. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό ΑΕΕ το οποίο συνέβη μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας και υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ με στόχο εύρος INR 2-3 (**2Γ**).

15. Συστήνεται η χορήγηση ΧΜΒΗ σε προφυλακτική δόση σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ οι οποίοι δεν είναι περιπατητικοί και στους οποίους το όφελος της μείωσης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής ξεπερνά την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας (**1Α**).



16. Σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ στο πλαίσιο OEM με παρουσία τοιχωματικού θρόμβου στην ΑΚ ή ακινησία/υποκινησία του τοιχώματος της ΑΚ προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ για 3 μήνες και στόχο εύρος INR 2.0-3.0 (1A). Η απόφαση για τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και ο τύπος αυτής, η ηλικία του ασθενούς και οι συννοσηρότητες (2Γ).

17. Σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και ΚΑ με SR (με ΚΕ≤35%) και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρά αντιπηκτικής (2B).

18. Σε ασθενείς με προηγούμενο ΑΕΕ το οποίο υποτροπιάζει υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να διερευνάται η αιτιολογία της υποτροπής (1Γ).

19. Σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και PFO και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής (1B).



- Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία και την Αμερικάνικη Εταιρεία Εγκεφαλικών, σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, πρώτη επιλογή είναι η χορήγηση ασεκουμαρόλης, απιξαμπάμης ή νταμπιγκατράνης και δεύτερη επιλογή η χορήγηση ριβαροξαμπάνης

Stroke 2014;45:2160-236

- Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρεία, πρώτη επιλογή είναι η χορήγηση NOACs vs κουμαρινικών

Eur. Heart.J 2016;37:2893-962



Κατευθυντήριες Οδηγίες

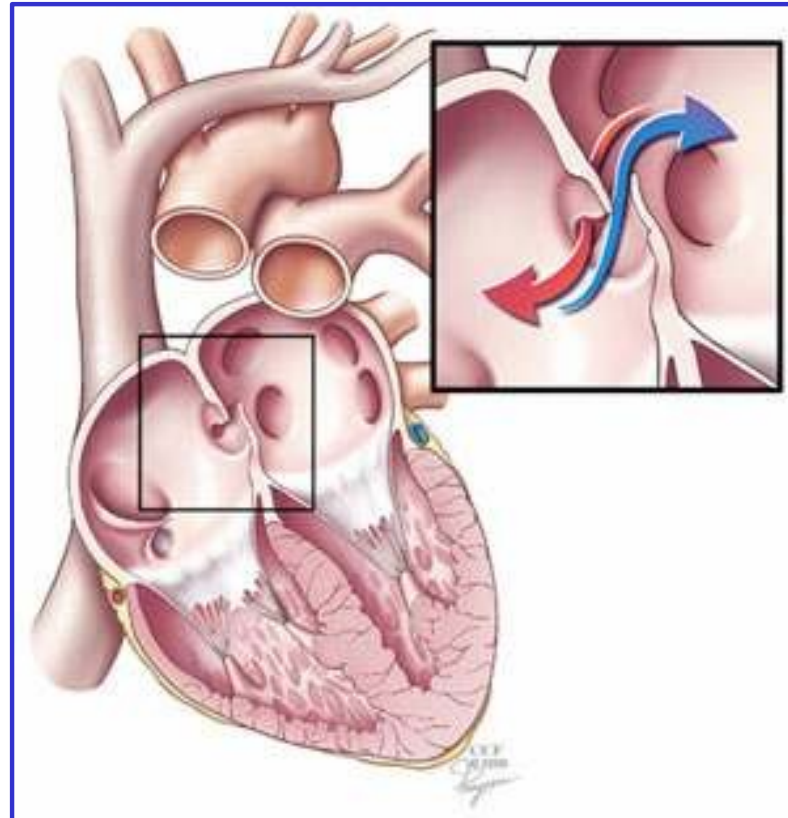
Σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ χωρίς κολπική μαρμαρυγή αλλά και χωρίς άλλη σαφή αιτιολογία, είναι λογικό να εφαρμοστεί καταγραφή του καρδιακού ρυθμού για 30 ημέρες ώστε ανιχνευθεί η κολπική μαρμαρυγή

Stroke 2014;45:2160-236



Μέρος 2

PFO και αντιπηκτική αγωγή

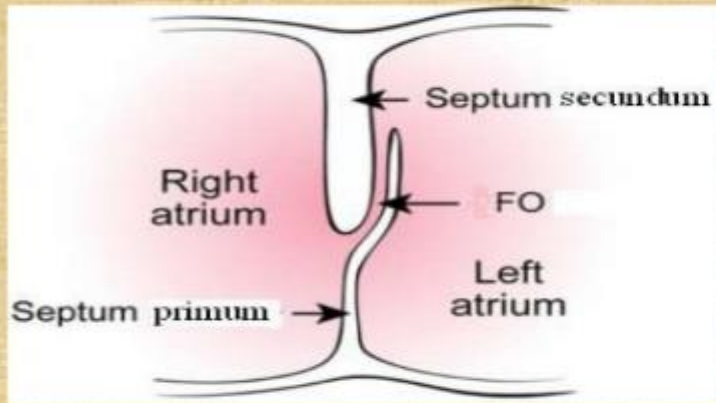


Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος

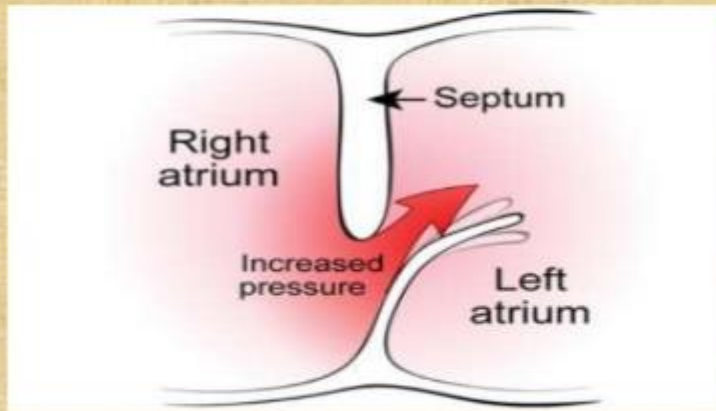
- **P**atent **F**oramen **O**vale (**PFO**)
- Συχνή Συγγενής Καρδιακή Ανωμαλία
- Συχνά δεν συνυπάρχουν άλλες καρδιακές ανωμαλίες
- Μπορεί να διαγνωσθεί σε οποιαδήποτε ηλικία
- Οι πρόσφατες εξελίξεις στην διάγνωση και αντιμετώπιση έχουν αλλάξει δραματικά την πρόγνωση



Ανατομία

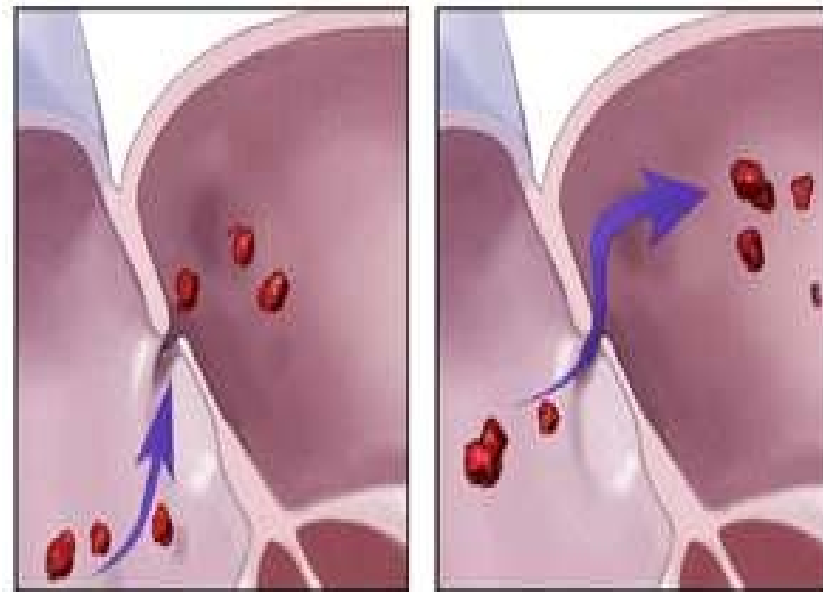
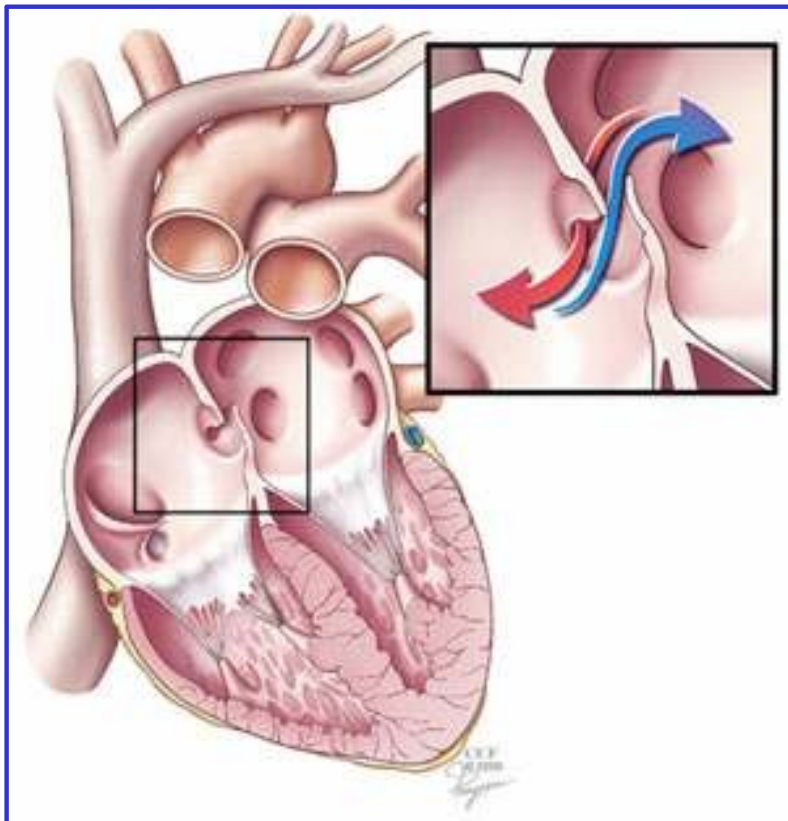


Septum primum and secundum overlap.



Septa create an opening to allow direct shunting of fetal blood.

ΒΑΤΟ ΩΘΕΙΔΕΣ ΤΡΗΜΑ

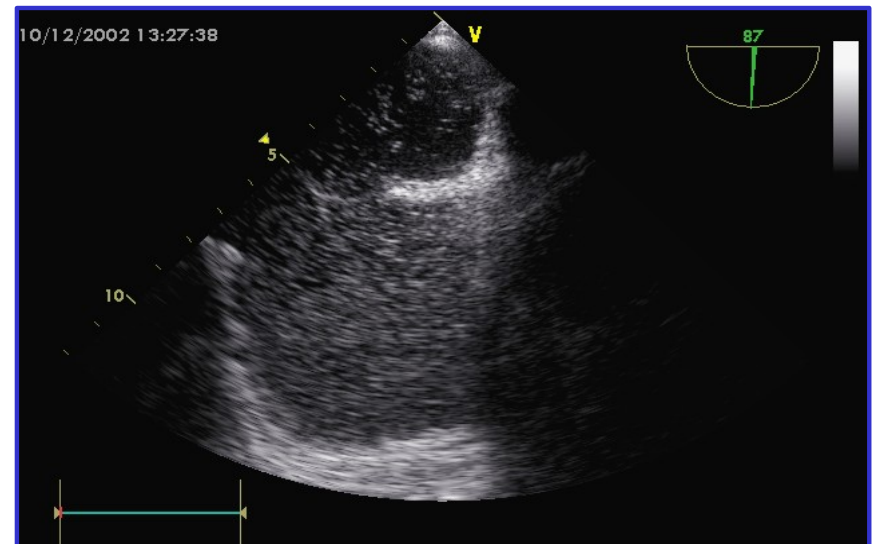
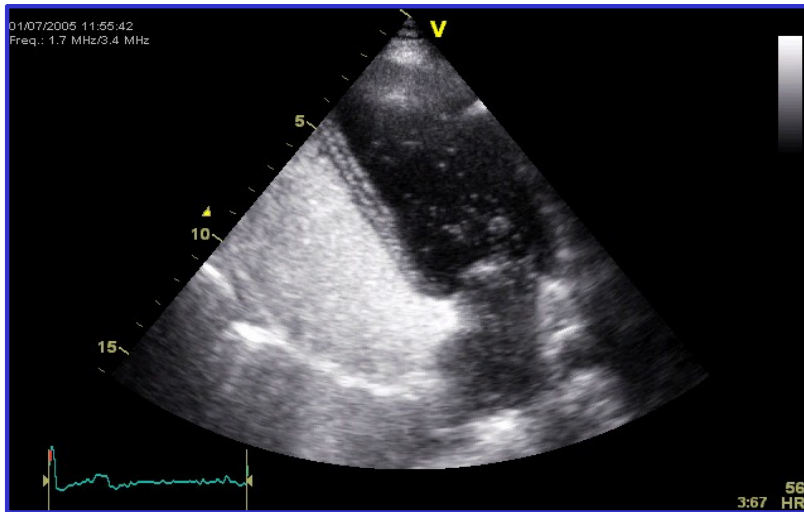


Diagnosis

- **Transthoracic echo:** Colour doppler / Saline contrast injection. Appearance of at least one micro bubble of contrast in the LA within four cardiac cycles / 3 seconds of opacification of RA
- **Transesophageal echo:** Colour doppler / Saline contrast injection is the method of choice
- **Transcranial doppler:** After saline contrast injection, circulating cerebral micro emboli produce a characteristic visible and audible high-intensity signal of short duration within the transcranial doppler frequency in the middle cerebral artery between 4 – 20 seconds.



ΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΑΤΟΥ ΩΘΕΙΔΟΥΣ ΤΡΗΜΑΤΟΣ



ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΒΑΤΟ ΩΘΕΙΔΕΣ ΤΡΗΜΑ

- ✓ Κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ/ Παράδοξη εμβολή
- ✓ Ημικρανία με αύρα
- ✓ Νόσος δυτών/ αρτηριακή εμβολή από αέρα
- ✓ Σύνδρομο πλατύπνοιας (δύσπνοια σε όρθια θέση, αρτηριακός αποκορεσμός σε μεγάλο PFO)



ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ:

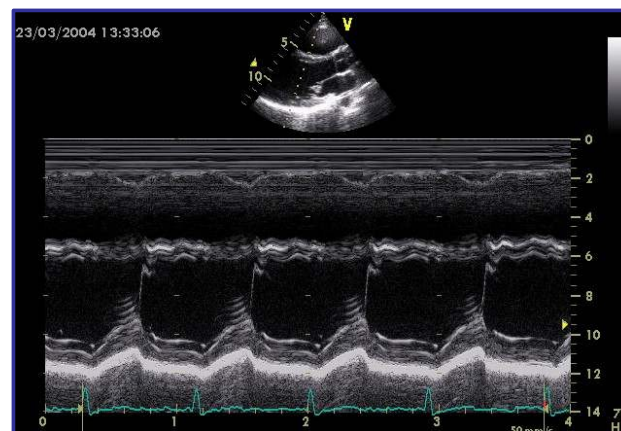
- Αιφνίδια έναρξη
- Προηγούμενο έμφρακτο σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές
- Συνοδός περιφερική εμβολή
- Φλοιώδεις, μεγάλες υποφλοιώδεις (>1.5 cm) ή πολλαπλές βλάβες σε CT ή MRI

ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΓΙΑ ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ ΕΜΒΟΛΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ:

- Απουσία σημαντικής νόσου καρωτίδων
- Απουσία διαταραχών πήκτικότητας του αίματος
- Απουσία γνωστής καρδιακής νόσου, που να προδιαθέτει για εμβολή (κολπική μαρμαρυγή, προσθετικές βαλβίδες, ενδοκαρδίτις, ανεύρυσμα αριστερής κοιλίας κτλ)

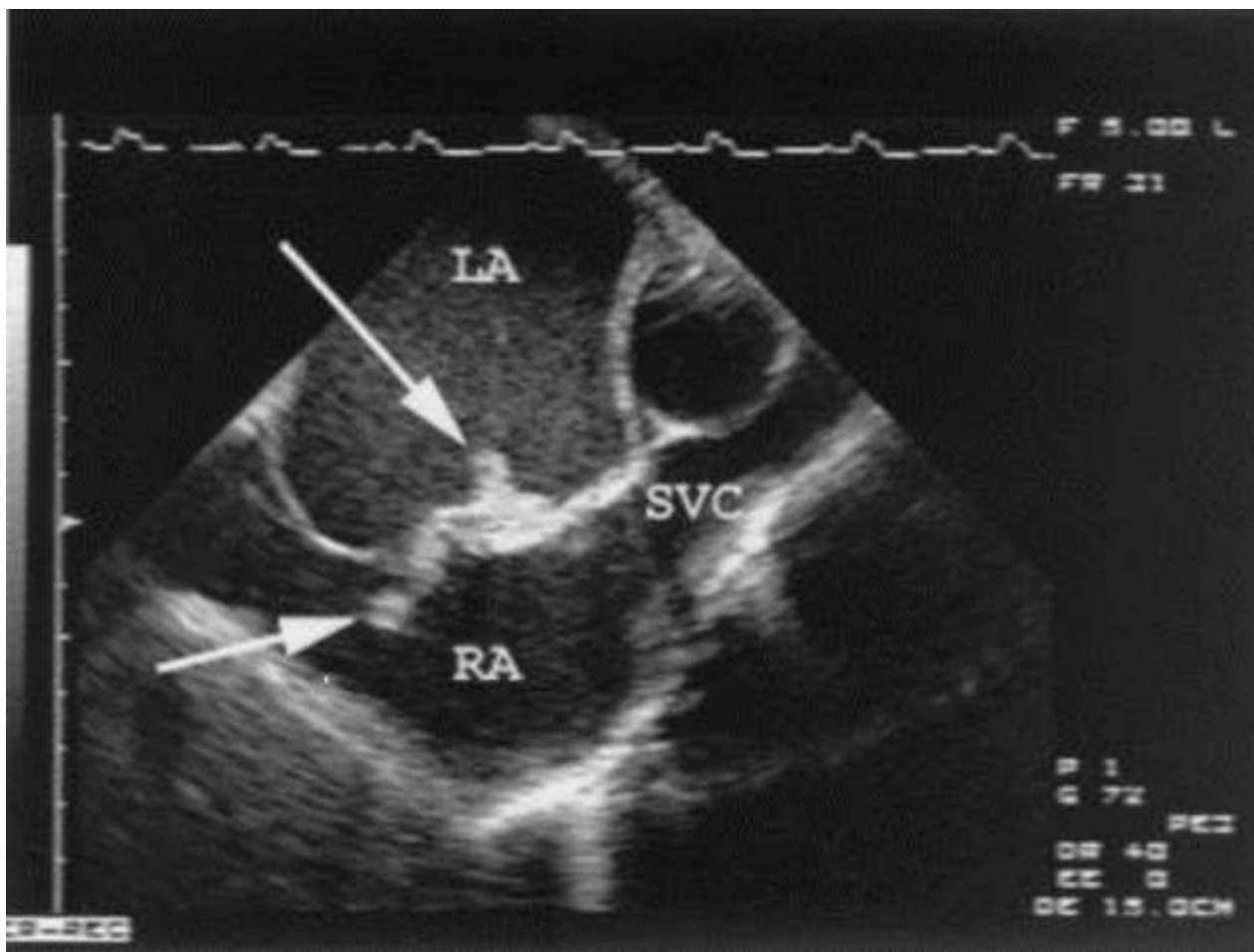


Έλλειμμα μεσοκολπικού διαφράγματος



- Σταδιακή υπερφόρτωση όγκου δεξιάς καρδιάς (> 1 cm)
- Σύγκλειση εάν $Q_r:Q_s > 1.5$ ή επιβάρυνση δεξιάς καρδιάς / αντενδείκνυται εάν Pulmonary Vascular Resistance $> 7-8$ wood units
- Αρρυθμίες, παράδοξη εμβολή, πνευμονική υπέρταση, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, Eisenmerger

Θρόμβος



ΕΛΛΕΙΜΜΑ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ

- ✓ Στα περισσότερα κέντρα στον “αναπτυγμένο κόσμο” η διαδερμική σύγκλειση έχει γίνει η θεραπεία εκλογής για τα ελλείμματα του δευτερογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος
- ✓ Η διαδικασία γίνεται υπό καθοδήγηση με διοισοφάγειο ή ενδοκαρδιακή ηχοκαρδιογραφία
- ✓ Η διαδερμική σύγκλειση ελαχιστοποιεί το χρόνο νοσηλείας (1 ημέρα) και ανάνηψης, αποφεύγεται το χειρουργικό τραύμα και οι συνακόλουθες επιπλοκές ενώ επιτυγχάνει τα ίδια αιμοδυναμικά οφέλη με την χειρουργική σύγκλειση
- ✓ Το ποσοστό επιπλοκών είναι μικρότερο του 1% (εμβολή, τρώση αορτής, επιπωματισμός, κολπική μαρμαρυγή, ενδοκαρδίτις, θρόμβωση)

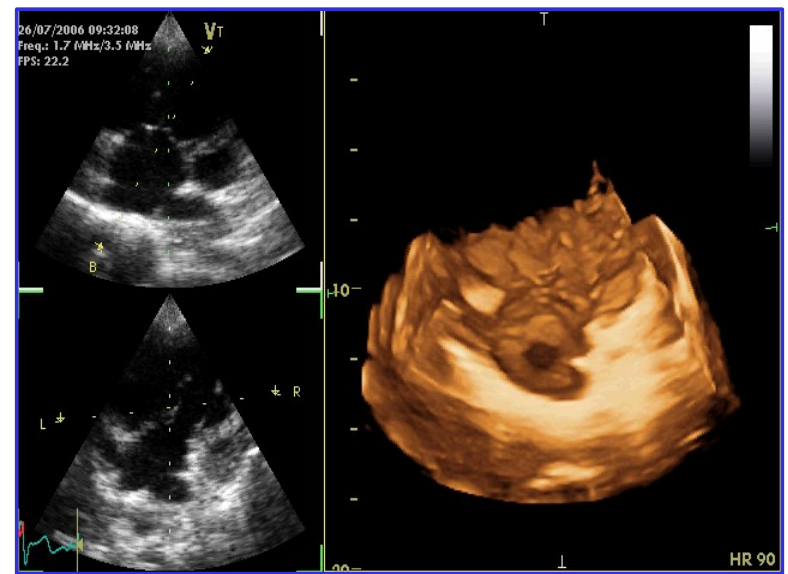
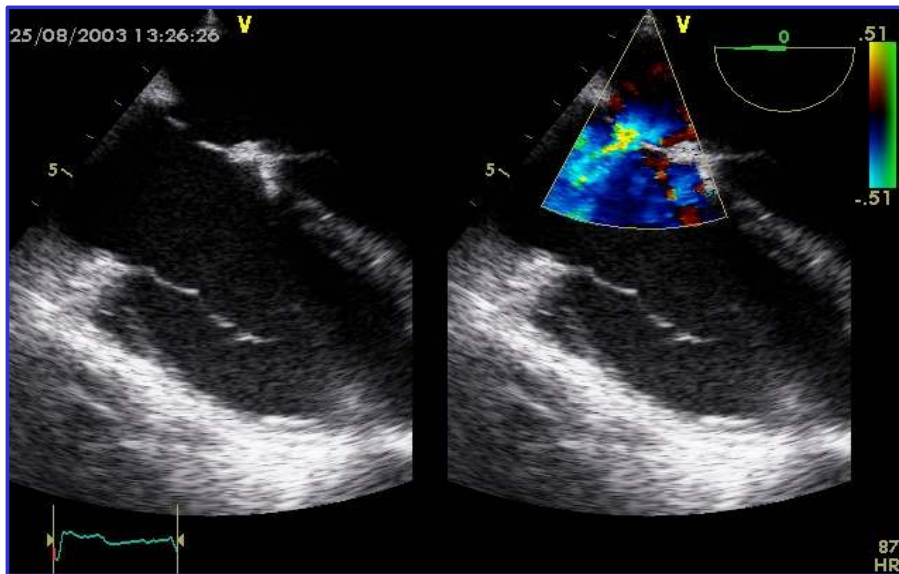
Webb G and Gatzoulis M.

Circulation 2006 Meier B. Heart

2005



ΕΛΛΕΙΜΜΑ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ (Secundum ASD)



ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ



CardioSEAL™
(NMT Medical; Massachusetts, USA)



STARFlex™
(NMT Medical; Massachusetts, USA)



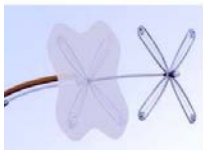
Amplatzer PFO Occluder™
(AGA Medical, Minnesota, USA)



Helex™ Septal Occluder
(W.L. Gore and Associates; Delaware, USA)



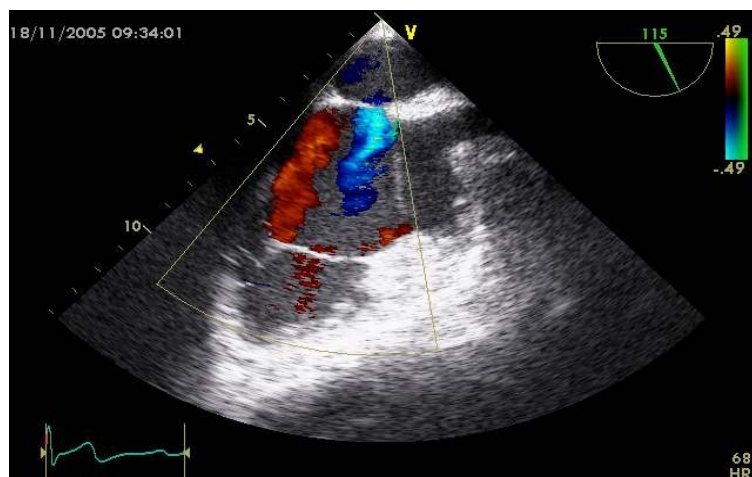
Cardia PFO Occluder (Intracept)™
(Cardia; Minnesota, USA)



Premere PFO Closure™
St. Jude Medical, Minnesota, USA)



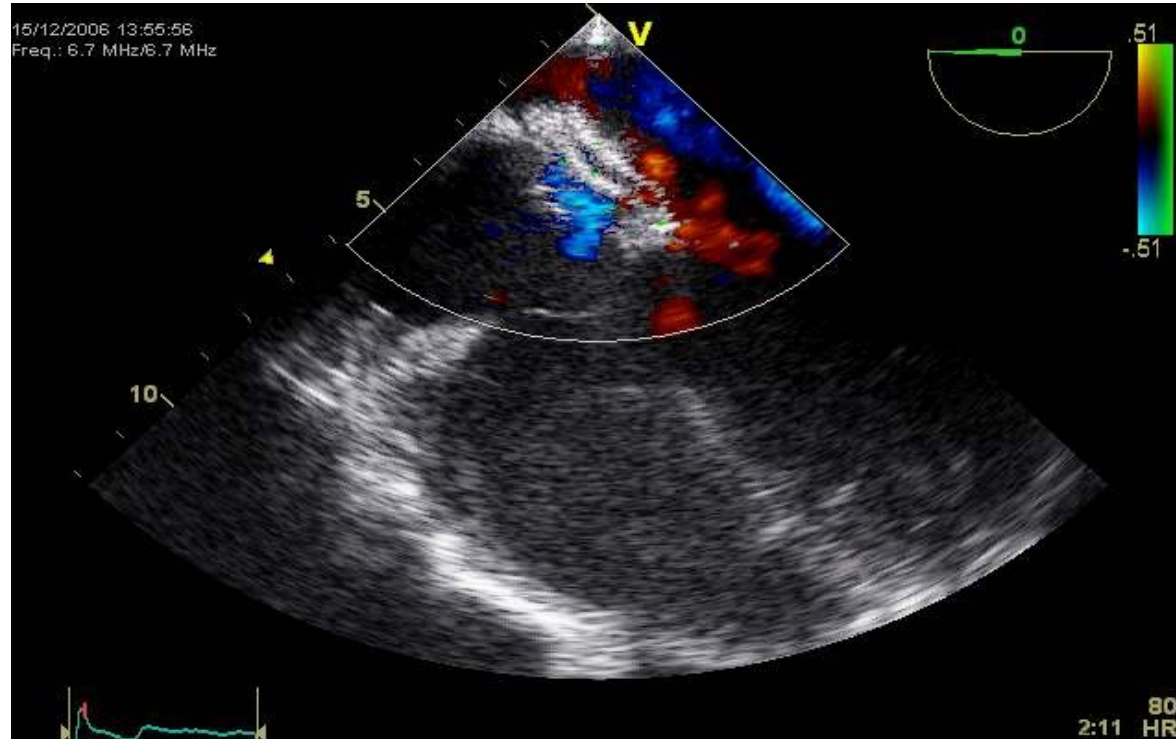
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟΥ ΕΛΛΕΙΜΑΤΟΣ



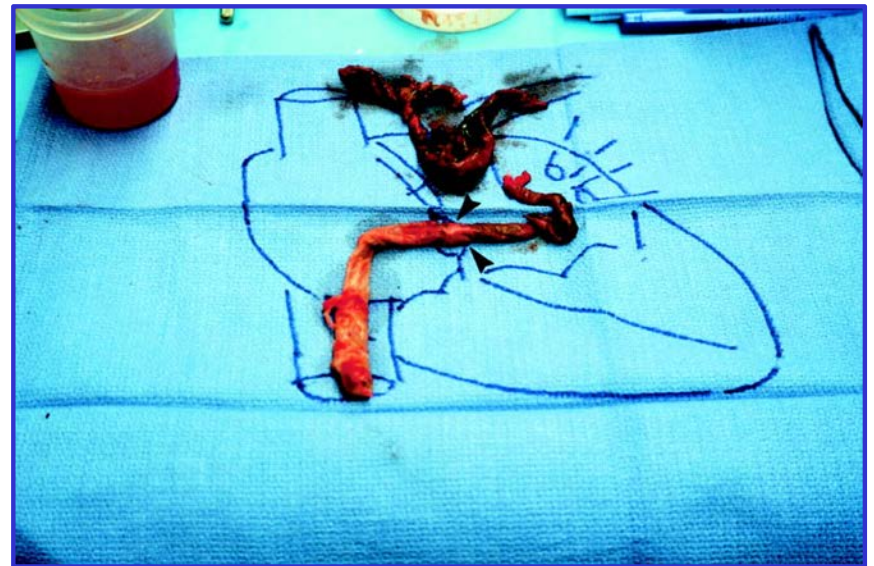
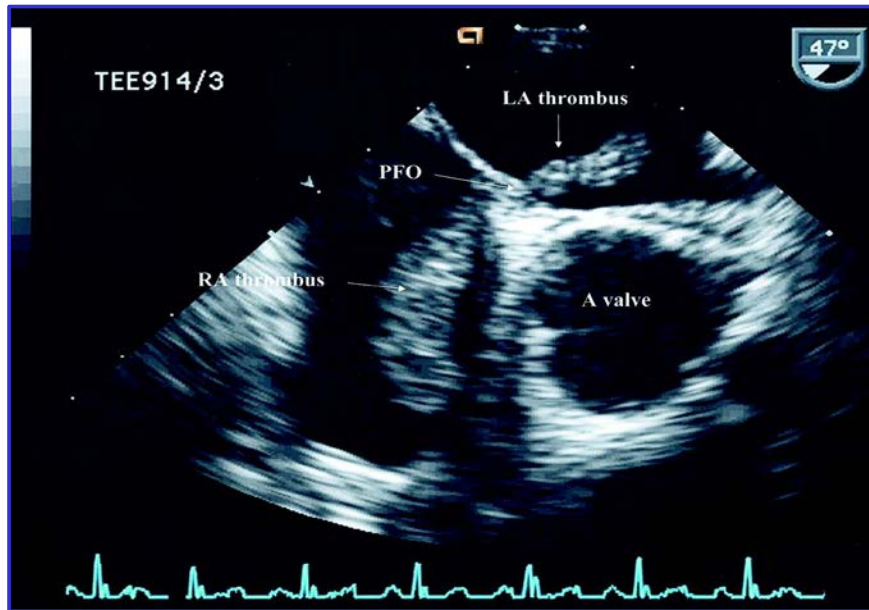
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟΥ ΕΛΛΕΙΜΑΤΟΣ



ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟΥ ΕΛΛΕΙΜΑΤΟΣ



ΕΠΑΠΕΙΛΟΥΜΕΝΗ ΜΑΖΙΚΗ ΠΑΡΑΔΟΞΗ ΕΜΒΟΛΗ ΜΕΣΩ ΒΑΤΟΥ ΩΟΕΙΔΟΥΣ ΤΡΗΜΑΤΟΣ



Circulation 2004



- Παρά τις διαγνωστικές προόδους 1/3 ΑΕΕ θεωρούνται κρυπτογενή
- Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ παράδοξης εμβολής μέσω PFO και κρυπτογενή ΑΕΕ
- Υπάρχει debate σχετικά με την ανάγκη σύγκλεισης (μελέτες Closure I, PC trial, RESPECT, Core REDUCE, CLOSE και DEFENSE-PFO) όπως και την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή (μελέτες PICSS, CLOSE, Shatlat et.al)



ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ ΒΑΤΟΥ ΩΘΕΙΔΟΥΣ ΤΡΗΜΑΤΟΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

- ✓ *RESPECT*
- ✓ *CLOSURE*
- ✓ *REDUCE*
- ✓ *PC TRIAL*
- ✓ *CLOSE*
- ✓ *ESCAPE*
- ✓ *DEFENSE-PFO*
- ✓ *PC TRIAL*



- **RESPECT** FDA approval Amplatzer με βάση τη μείωση των επόμενων εγκεφαλικών που σχετίζονται με το PFO χωρίς καμία επίδραση στο συνολικό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όπως συνέβη στη μελέτη **PC Trial** με τη ίδια συσκευή.
- **CLOSE** τυχαιοποίησε 663/900 pts για σύγκλειση PFO με διάφορες ερευνητικές συσκευές ή σε αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία ή αντιθρομβωτική θεραπεία, ο λόγος επικινδυνότητας για θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ ήταν 0,03 για τη σύγκλειση έναντι μόνο αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας.
- **REDUCE** η τυχαιοποίηση 664 ασθενών 2:1 στη σύγκλιση του PFO με τη συσκευή Helex ή Cardioform +αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έναντι μόνο της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, μείωσε τα επαναλαμβανόμενα κλινικά εμφανή ΑΕΕ και τα νέα εγκεφαλικά έμφρακτα στην απεικόνιση με MRI.
- Και οι δύο μελέτες έδειξαν αύξηση σε μεγάλο βαθμό στην *περιεπεμβατική κοιλιακή μαρμαρυγή*, όπως φάνηκε και σε προηγούμενες μελέτες



Table. PFO Closure Versus Antithrombotic Therapy: Descriptive Summary of the Design of Randomized Trials Characteristics Included in the Meta-Analysis

	Closure I (2012) ⁷	PC Trial (2013) ⁸	RESPECT (2013 ⁹ ; 2017 ¹⁰)	Gore REDUCE (2017) ¹¹	CLOSE (2017) ¹²	DEFENSE-PFO (2018) ¹³
Trial design	Prospective, randomized, blinded adjudication of outcome events 1:1	Prospective, randomized, blinded adjudication of outcome events 1:1	Prospective, randomized, blinded adjudication of outcome events 1:1	Prospective, randomized, blinded adjudication of outcome events 2:1	Prospective, randomized, blinded adjudication of outcome events 1:1:1*	Prospective, randomized 1:1
Main inclusion criteria	- Age 18 to 60 y - Cryptogenic ischemic stroke or TIA ≤ 6 months - TEE-verified PFO (with a bubble study showing right-to-left shunting at the atrial level during a Valsalva maneuver)	- Age < 60 y - Cryptogenic IS or TIA or peripheral embolism; radiologically verified ischemic lesion mandatory - TEE-verified PFO	- Age 18 to 60 y - Cryptogenic ischemic stroke ≤ 270 d - TEE-verified PFO	- Age 18 to 59 y - Cryptogenic ischemic stroke ≤ 180 d - TEE-verified PFO	- Age 16 to 60 y - Cryptogenic ischemic stroke ≤ 6 mo - TEE-verified PFO with large interatrial shunt (> 30 microbubbles) or ASA (septum primum excursion > 10 mm)	- Age 18 to 80 y - Cryptogenic ischemic stroke ≤ 6 mo - TEE-verified PFO with atrial septum hypermobility (excursion ≥ 10 mm) or ASA (excursion ≥ 15 mm) or large PFO size (≥ 2 mm)
Intervention group (PFO Closure)	Transcatheter PFO closure+ Clopidogrel, 75 mg/d for 6 mo AND aspirin, 81 or 325 mg/d for 2 y	Transcatheter PFO closure+ Aspirin 100 to 325 mg/d for at least 5 to 6 mo AND ticlopidine 250 to 500 mg/d OR clopidogrel 75 to 150 mg/d for 1 to 6 mo	Transcatheter PFO closure+ Aspirin 81 to 325 mg/d AND clopidogrel daily for 1 mo, followed by aspirin monotherapy for 5 mo	Transcatheter PFO closure+ Clopidogrel 75 mg/d for 3 d (with 300-mg dose if necessary) and then same antiplatelet therapy as in the other study arm (site specific), for the rest of the trial	Transcatheter PFO closure*+ Aspirin 75 mg/d AND clopidogrel 75 mg/d for 3 mo, followed by single antiplatelet therapy for the rest of the trial	Transcatheter PFO closure+ Aspirin 100 mg/d AND clopidogrel 75 mg/d for at least 6 mo after the procedure
Control group (antithrombotic therapy)	At the investigator's discretion: Warfarin, aspirin, or both	At the investigator's discretion: antiplatelet therapy or anticoagulation	At the investigator's discretion: aspirin or warfarin or clopidogrel or/ and aspirin plus dipyridamole	Antiplatelet therapy. Aspirin OR aspirin plus dipyridamole OR clopidogrel	Antiplatelet therapy: aspirin OR clopidogrel OR aspirin plus dipyridamole	At the investigator's discretion: single or dual antiplatelet therapy or anticoagulation (warfarin)
Primary end point	Composite: stroke or TIA, all-cause mortality within 30 d, and death from neurologic causes between 31 d and 2 y	Composite: death, nonfatal stroke, TIA, peripheral embolism	Composite: ischemic stroke or early death (closure arm: within 30 d after closure or 45 d after randomization; antithrombotic arm: within 45 d after randomization)	2 co-primary end points: - Freedom from clinical ischemic stroke through 24 mo - Composite of clinical ischemic stroke or silent brain infarction	Stroke (fatal or nonfatal, ischemic or hemorrhagic)	Composite: stroke, vascular death, major bleeding

	Closure I (2012) ⁷	PC Trial (2013) ⁸	RESPECT (2013 ⁹ ; 2017 ¹⁰)	Gore REDUCE (2017) ¹¹	CLOSE (2017) ¹²	DEFENSE-PFO (2018) ¹³
Hypothesis	Rate of primary end point at 2 y: 6% in the medical arm and 3% in the closure arm	Rate of primary end point: 3%/y in the medical arm and 1%/y in the closure arm	Rate of primary end point at 2 y: 4.3% in the medical arm and 1% in the closure arm	Rate of primary end point at 2 y: 2.9% in the medical arm, 55% lower rate of recurrent stroke in the closure arm	Rate of primary end point: 3.5%/y in antiplatelet arm 50% lower rate in closure or anticoagulation arm	Rate of primary end point at 2 y: 15% in the medical arm and 4% in the closure arm
Enrollment period	June 2003–Oct 2008	Feb 2008–Feb 2009	Aug 2003–Dec 2011	Dec 2008–Feb 2015	Dec 2008–Dec 2014	Sept 2011–Oct 2017
Sites	87 sites in the United States and Canada	29 sites in Europe, Canada, Brazil, and Australia	69 sites in the United States and Canada	63 sites in Canada, Denmark, Finland, Norway, Sweden, United Kingdom, and United States	34 sites in France and Germany	2 sites in South Korea
Sample size (PFO closure group; antithrombotic therapy group)	N=909 (447; 462)	N=414 (204; 210)	N=980 (499; 481)	N=884 (441; 223)	N=883* (Groups "1" and "2" in the original publication: 238 vs 235)	N=120 (60; 60)
Closure device	Starflex only	Amplatzer only	Amplatzer only	Helex Or Cardioform	At the investigator's discretion: Amplatzer (59%), Intrasept, Premere, Starflex, Figulla, Atrisept, Gore septal occluder	Amplatzer only
Sponsor	Industrial (NMT medical)	Industrial (St. Jude Medical)	Industrial (St. Jude Medical)	Industrial (Gore)	Academic (French Ministry of Health)	Academic (Cardiovascular Research Foundation, Seoul, South Korea)



Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study

Guillaume Turc, MD, PhD; David Calvet, MD, PhD; Patrice Guérin, MD, PhD; Marjorie Sroussi, MD; Gilles Chatellier, MD, PhD; Jean-Louis Mas, MD; on behalf of the CLOSE Investigators*

Background—We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing patent foramen ovale (PFO) closure, anticoagulation, and antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence in patients with PFO-associated cryptogenic stroke.

Methods and Results—We searched Medline, Cochrane Library, and EMBASE through March 2018. The primary outcome was stroke recurrence. Pooled incidences, hazard ratios, and risk ratios (RRs) were calculated in random-effects meta-analyses. PFO closure was associated with a lower risk of recurrent stroke compared with antithrombotic therapy (antiplatelet therapy or anticoagulation: 3560 patients from 6 RCTs; RR=0.36, 95% CI: 0.17–0.79; $I^2=59\%$). The effect of PFO closure on stroke recurrence was larger in patients with atrial septal aneurysm or large shunt (RR=0.27, 95% CI, 0.11–0.70; $I^2=42\%$) compared with patients without these anatomical features (RR=0.80, 95% CI, 0.43–1.47; $I^2=12\%$). Major complications occurred in 2.40% (95% CI, 1.03–4.25; $I^2=77\%$) of procedures. New-onset atrial fibrillation was more frequent in patients randomized to PFO closure versus antithrombotic therapy (RR=4.33, 95% CI, 2.37–7.89; $I^2=14\%$). One RCT compared PFO closure versus anticoagulation (353 patients; hazard ratio=0.14, 95% CI, 0.00–1.45) and 2 RCTs compared PFO closure versus antiplatelet therapy (1137 patients; hazard ratio=0.18, 95% CI, 0.05–0.63; $I^2=12\%$). Three RCTs compared anticoagulation versus antiplatelet therapy, with none showing a significant difference.

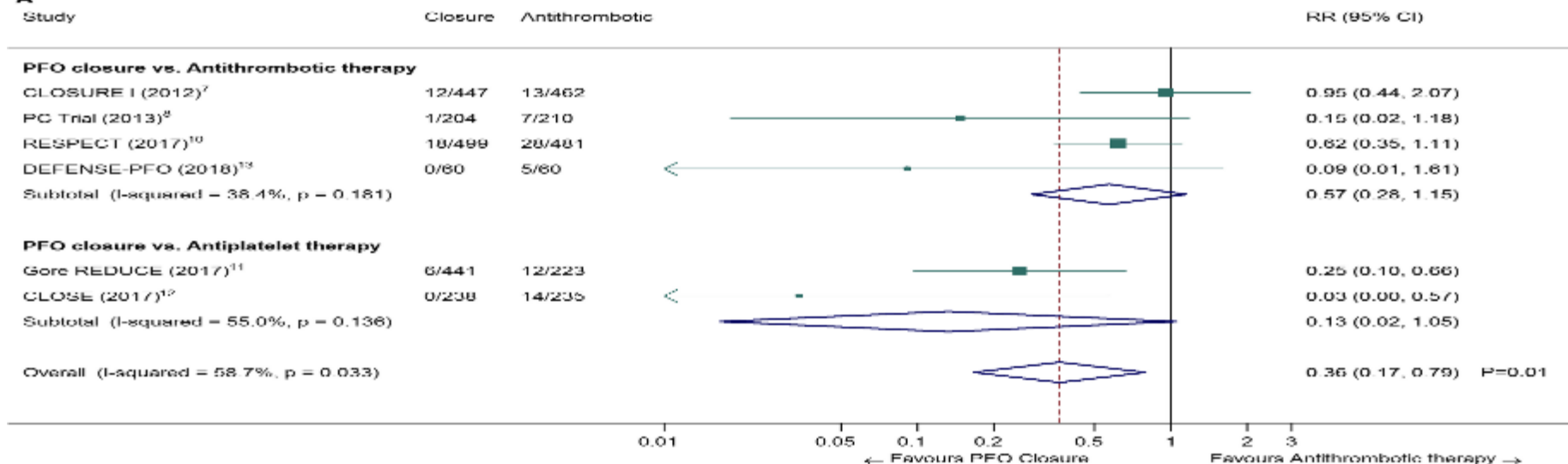
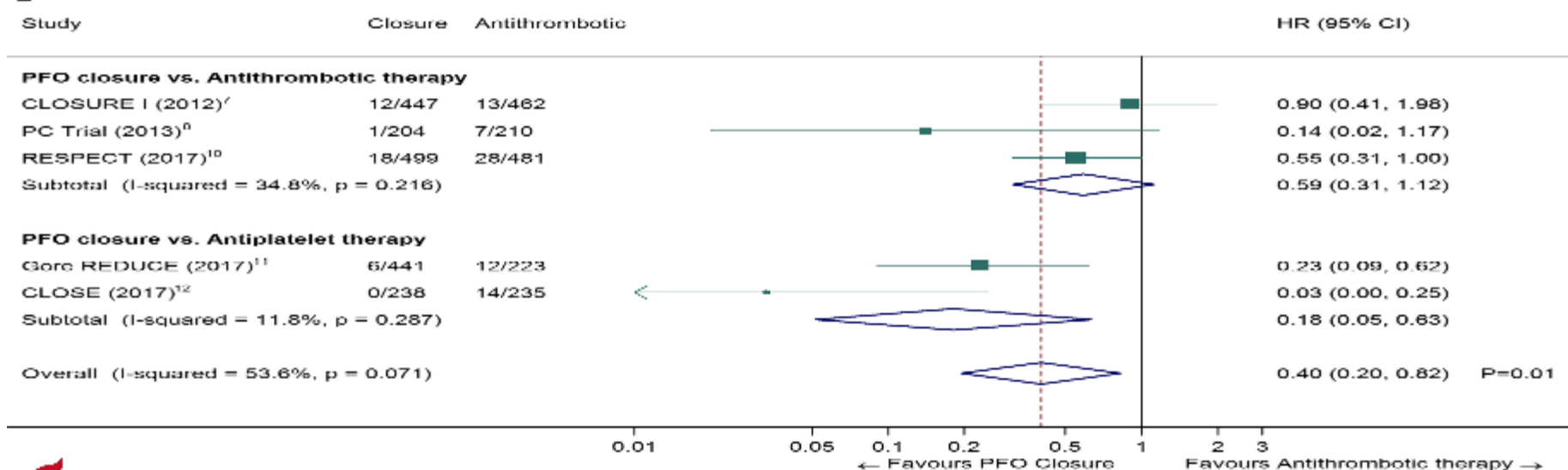
Conclusions—PFO closure is superior to antithrombotic therapy to prevent stroke recurrence after cryptogenic stroke. The annual absolute risk reduction of stroke was low, but it has to be tempered by a substantial time at risk (at least 5 years) in young and middle-aged patients. PFO closure was associated with an increased risk of atrial fibrillation. (*J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008356. DOI: 10.1161/JAHA.117.008356.)



Κλινικά συμπεράσματα των μετα-αναλύσεων

- Η συστηματική μετα-ανάλυση σε 3560 pts ασθενείς κάτω των 60 ετών με κρυπτογενές ΑΕΕ και PFO, ανέδειξε ότι με τη σύγκλειση εμφανίζουν λιγότερες υποτροπές σε σχέση με την αντιπηκτική αγωγή
- Παρόλο που παρατηρείται 60% ελάττωση υποτροπής η απόλυτη ετήσια ελάττωση κινδύνου ήταν μικρή 1/100 person-years
- Αυτοί με ανεύρυσμα μεσοκοιλιακού ή μεγάλο έλλειμμα ωφελούνται περισσότερο
- Η σύγκλειση PFO συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο AF
- *Κατόπιν των ανωτέρω συμπεραίνουμε ότι η σύγκλειση του PFO υπερτερεί της αντιθρομβωτικής αγωγής για την υποτροπή της επανεμφάνισης ΑΕΕ, μετά επιβεβαιωμένο κρυπτογενές ΑΕΕ σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς κάτω των 60 ετών*



A**B**

Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018

Niaz Ahmed¹ , Heinrich Audebert², Guillaume Turc³, Charlotte Cordonnier⁴, Hanne Christensen⁵, Simona Sacco⁶, Else Charlotte Sandset⁷, George Ntaios⁸, Andreas Charidimou⁹, Danilo Toni¹⁰, Christian Pristipino¹¹, Martin Köhrmann¹², Joji B Kuramatsu¹³, Götz Thomalla¹⁴, Robert Mikulik¹⁵, Gary A Ford¹⁶, Joan Martí-Fàbregas¹⁷ , Urs Fischer¹⁸, Magnus Thoren¹, Erik Lundström¹⁹, Gabriel JE Rinkel²⁰, H Bart van der Worp²⁰, Marius Matusevicius²¹, Georgios Tsivgoulis²², Haralampos Millionis²³, Marta Rubiera²⁴, Robert Hart²⁵, Tiago Moreira¹, Maria Lantz¹, Christina Sjöstrand¹, Grethe Andersen²⁶, Peter Schellinger²⁷, Konstantinos Kostulas¹, Katharina Stibrant Sunnerhagen²⁸, Boris Keselman¹, Eleni Korompoki²⁹, Jan Purucker³⁰, Pooja Khatri³¹, William Whiteley³², Eivind Berge³³, Michael Mazya¹ , Diederik WJ Dippel³⁴, Satu Mustanoja³⁵, Mads Rasmussen³⁶, Åsa Kuntze Söderqvist³⁷, Irene Escudero-Martínez³⁸  and Thorsten Steiner³⁹

Session 5: Update on secondary prevention issues 2

Chair: Danilo Toni (Rome) and Christian Pristipino (Rome). Secretary: Maria Lantz (Stockholm).

Speakers: Christina Sjöstrand (Stockholm), Christian Pristipino (Rome), Grethe Andersen (Aarhus) and Peter Schellinger (Minden).

Q1: Does percutaneous closure of PFO versus antiplatelet therapy reduce the risk of stroke recurrence?

Recommendation: In patients aged 18–60 years old with cryptogenic stroke/TIA and with high risk PFO features (moderate or severe shunt, atrial septal aneurysm (ASA), atrial septal hypermobility) we recommend percutaneous closure plus medical therapy instead of antiplatelet therapy alone (Grade A).

In patients between 60 and 65 years, percutaneous closure plus medical therapy instead of antiplatelet therapy alone can be offered (Grade B).

Percutaneous closure plus medical therapy can be considered in place of antiplatelet therapy alone also for patients aged <18 and >65 years old on an individual basis (Grade C).

Q2: Does percutaneous closure of PFO versus oral anticoagulants reduce the risk of stroke recurrence?

Recommendation: Based on the few available data, percutaneous closure and Oral anticoagulation (OAC) therapy seem to perform equally (Grade C). Therefore,



ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟ PFO



Αντιπηκτική vs αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία

- **PICCS study** σύγκριση warfarin-aspirin 98/630 κρυπτογενές ΑΕΕ+PFO. 4/42 warfarin εμφάνισαν νέο ΑΕΕ ή θάνατο εντός 2 ετών vs 10/56 με aspirine (HR 0.52, 95% CI, 0,16-1,67, P=0.28)
- **CLOSE trial** προκαθορισμένη σύγκριση αντιαιμοπεταλιακής vs αντιπηκτικής αγωγής 3/187 pts με αντιπηκτική θεραπεία εμφάνισαν νέο ΑΕΕ vs 7/147 με αντιαιμοπεταλιακά (HR 0.44, 95 % CI 0.11-1.48)



PICSS trial – Homma(2002)

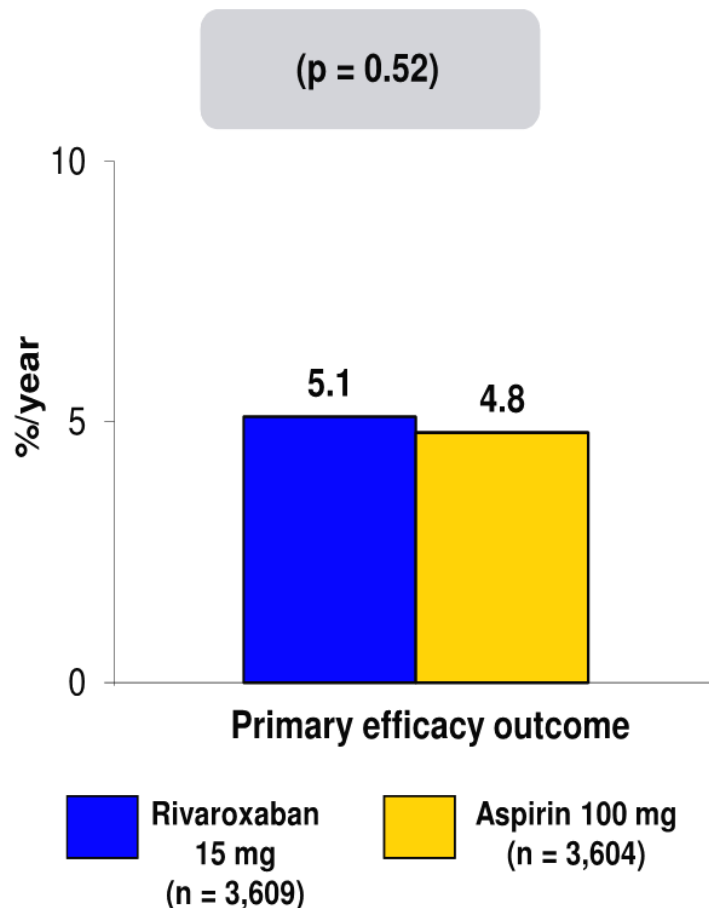
Aspirin vs Warfarin in cryptogenic stroke

	Aspirin (n = 56)	Warfarin (n = 42)	p
Recurrent stroke or death	17.9%	9.5%	0.28
All events	23.2%	16.7%	0.48
Major bleeding	1.78	1.98	1.0
Minor	8.7	22.9	<0.001
Study not powered to assess therapeutic equivalence			



NAVIGATE ESUS

Trial design: Patients with recent embolic stroke of undetermined source (ESUS) were randomized in a 1:1 fashion to either rivaroxaban 15 mg daily or aspirin 100 mg daily. Both arms also received a placebo. Patients were followed for 11 months. Trial terminated early.



Results

- Primary efficacy outcome, recurrent stroke or systemic embolism, for rivaroxaban vs. aspirin 5.1%/yr vs. 4.8%/yr, p = 0.52
- Primary safety outcome, ISTH major bleeding: 1.8%/yr vs. 0.7%/yr, p < 0.001
- Hemorrhagic stroke: 0.4%/yr vs. 0.1%/yr; p < 0.05; Intracranial hemorrhage: 0.6%/yr vs. 0.1%/yr; p = 0.003

Conclusions

- Rivaroxaban 15 mg is not superior to low-dose aspirin in reducing recurrent strokes among patients with ESUS; it however increased major bleeding, including hemorrhagic strokes and symptomatic ICH; this strategy is thus inferior to aspirin
- Unclear if reduced-intensity rivaroxaban (similar to COMPASS trial) would have shown benefit



Συμπεράσματα

- Η αντιθρομβωτική αγωγή στο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι κεφάλαιο που πρέπει να χαρακτηρίζεται από την εξατομίκευση
- Το PFO είναι δομή που συγκλείεται στο 75% κατά τη γέννηση και επί παραμονής σχετίζεται με το 25-30 % των επεισοδίων κρυπτογενών ΑΕΕ
- 3 τουλάχιστον τυχαιοποιημένες μελέτες αποτελεσμάτων συσκευών σύγκλεισης (RESPECT-CLOSURE-PC TRIAL) ανέδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (ελάττωση ναι αλλά όχι εξάλειψη)
- Στις τυχαιοποιημένες μελέτες PICSS και CLOSE, η αντιπηκτική αγωγή στο PFO, συνδυάστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία



Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας !

