

Studio OPTION

Studio Osservazionale per la valutazione comparativa di efficacia della chiusura endovascolare del forame ovale pervio vs il trattamento medico, in pazienti con stroke criptogenetico

Protocollo

1 Giugno 2014

Razionale

Sempre più spesso l'introduzione nel SSN di procedure innovative, soprattutto se di tipo poco invasivo (percepite come "a basso rischio" per il paziente), avviene con grande rapidità e, frequentemente, in assenza di prove di efficacia clinica [Campillo-Artero, 2013]. Protagonisti di questo processo sono spesso dispositivi medici innovativi che, a causa della pressione del marketing dei produttori e dalla ormai riconosciuta carenza normativa a livello europeo (dimostrata dai recenti scandali [Horton, 2012]), vengono introdotti liberamente nella pratica clinica prima che vengano organizzati adeguati studi clinici preliminari per la verifica dell'efficacia e della sicurezza delle nuove procedure. Anche se la rapidità del progresso tecnologico in questo settore è qualcosa che va a vantaggio dal paziente, in alcuni casi si assiste ad una diffusione incontrollata di dispositivi innovativi con prevedibili problemi di appropriatezza. Inoltre, i dispositivi impiegati in queste procedure possono essere anche molto costosi e rappresentare un carico importante per la sanità pubblica, specialmente quando il SSN deve provvederne al rimborso. Gli ictus criptogenetici (criptogenetic stroke, CS) detti anche ictus ad origine indeterminata, rappresentano il 25% di tutti gli ictus ischemici, e arrivano a circa il 50% nei pazienti giovani. La chiusura anatomica del forame ovale è incompleta in approssimativamente un adulto su quattro. In assenza di specifiche condizioni cliniche, la presenza di un forame ovale pervio (PFO, acronimo inglese di patent foramen ovale) deve essere considerata una variante anatomica normale e non un segno patologico [Kutty, 2012]. Tuttavia, è stata suggerita un'associazione tra PFO e CS: studi su pazienti con CS hanno riportato una prevalenza di PFO superiore a quella della popolazione generale (circa 45%) e un rischio non trascurabile di recidive emboliche. In Italia il problema riguarda oltre 12.000 pazienti per anno, in età 15-69 anni, e richiede un forte impiego di risorse considerando che solo il costo del dispositivo si aggira intorno ai 7.000 Euro.

La chiusura percutanea del PFO è una delle opzioni di trattamento per quei pazienti nei quali è stato identificato un PFO e che soffrono di attacchi ischemici transitori o ictus o criptogenetici. Ad oggi nessuno degli occlusori cardiaci per il trattamento del PFO marcati CE è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA).

Nell'ultimo decennio sono stati condotti importanti RCT (CLOSURE, RESPECT, PC-Trial) per valutare l'efficacia della procedura di chiusura del PFO in pazienti con CS nel prevenire recidive neurologiche (RNE) rispetto al trattamento medico con antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti orali. Nonostante l'enorme impiego di risorse finanziarie e di tempo, nessuno di questi è stato in grado di giungere a risultati definitivi [Wolfrum, 2013]. Tuttavia, anche in assenza di prove di efficacia, nel nostro SSN si assiste alla rapida e incontrollata diffusione di questa procedura interventistica [Paciaroni, 2011]. Sul mercato italiano sono presenti 12 diversi occlusori per il PFO e si stima che nel 2012, siano state eseguite 2.541 procedure di chiusura percutanea del PFO [Jefferson, 2013].

Gli studi osservazionali sono ormai da tempo riconosciuti come studi complementari e talvolta alternativi agli RCT, quando siano dotati di strumenti e metodologie idonee per raggiungere risultati affidabili nel valutare comparativamente l'efficacia di trattamenti o procedure nel contesto della pratica clinica. Rispetto agli RCT hanno il vantaggio di includere tutti i pazienti appartenenti alla coorte selezionata compresi coloro che non sarebbero stati disponibili al processo di randomizzazione. L'implementazione di questi studi consente di valutare nuovi trattamenti o tecnologie introdotti nel SSN in assenza di prove di efficacia e, al tempo stesso, di monitorarne l'evoluzione e le conseguenze legate alla loro introduzione nel sistema. I risultati possono quindi tornare utili a individuare le strategie terapeutiche più appropriate e a guidare il SSN verso scelte che aumentino la qualità dell'assistenza e riducano i costi.

Dati Preliminari

Diversi studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che giovani adulti con CS e PFO hanno un rischio di RNE che varia dal 2,0% al 4,2% per anno [Mas, 1995; Bogousslavsky, 1996; Nedeltchev, 2002; Paciaroni

2011]. Studi prospettici, basati su un grande numero di pazienti con CS, hanno concluso che il rischio di recidiva non era influenzato dalla presenza del PFO in pazienti che ricevevano terapia con antiaggreganti o anticoagulanti orali [Homma, 2002], anche se le recidive erano significativamente più elevate quando era associato al PFO l'aneurisma del setto interatriale [Mas 2001].

Questo dato è stato confermato anche in una review sistematica di studi che hanno confrontato pazienti con ictus cerebrale versus controlli senza ictus cerebrale [Overell, 2000].

Altri studi dimostrano che pazienti con CS e PFO sono a rischio di recidiva, nonostante il trattamento medico, e che questo rischio risulta particolarmente pronunciato in pazienti con aneurisma del setto interatriale, importante shunt destro sinistro [Renfigo-Moreno, 2013], presenza di valvola di Eustachio prominente, presenza di Rete del Chiari [Pristipino 2013], e in pazienti di età inferiore a 55 anni [Messé, 2004; Agmon, 1999].

Sono stati inoltre pubblicati numerosi lavori (prospettici o retrospettivi) in cui le eventuali recidive di stroke in pazienti con CS e PFO risultavano riconducibili anche a meccanismi patogenetici alternativi (aritmie come la fibrillazione atriale parossistica, ateromasia dell'arco aortico, altre patologie inizialmente non riconosciute, ecc). Recentemente, i risultati dei TCR Closure I' [Furlan, 2012], Respect [Carrol, 2013] e PC [Meier, 2013], non hanno documentato benefici significativi derivanti dalla chiusura percutanea del PFO, rispetto alla terapia medica. Questo reperto è stato confermato anche da una recente meta-analisi [Thaler, 2012].

Risultati contrastanti derivano invece dalla meta-analisi pubblicata da Agarwal [JACC, 2012] dove è stata evidenziata una riduzione dell'84% di RNE nei trattati con chiusura endovascolare del PFO rispetto ai trattati farmacologicamente, anche se questo risultato ha raggiunto la significatività statistica soltanto nel sottogruppo dei più anziani o con particolari comorbidità.

I risultati al momento disponibili nella letteratura scientifica non sono conclusivi. Pertanto, le scelte terapeutiche in pazienti con questo problema clinico sono ancora controverse.

In Italia, secondo stime riportate da Anzola [J Thromb Haemost, 2010] la prevalenza di CS con PFO significativo si aggira intorno ai 5000 casi per anno.

Attualmente, sul mercato italiano sono presenti 12 diversi occlusori per il PFO e come riportato in un recente documento GISE sulle Attività delle Emodinamiche in Italia, si stima che nel 2012, siano state eseguite 2.541 procedure di chiusura percutanea del PFO [GISE, Jefferson, 2013].

Obiettivo dello studio

Questo è il primo studio nazionale osservazionale su pazienti con CS e PFO, per la valutazione comparativa di efficacia della chiusura endovascolare o chirurgica del PFO (associata a trattamento medico) vs il solo trattamento medico, in termini di recidive neurologiche (RNE) a 6, 12, 24 e 36 mesi dal trattamento.

Obiettivi Specifici

- Valutare e confrontare gli outcome a medio e lungo termine nei pazienti con CS e PFO sottoposti a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO vs il solo trattamento medico
- Verificare appropriatezza d'uso della chiusura endovascolare o chirurgica del PFO negli ospedali Italiani

Disegno dello studio

Lo studio OPTION è uno studio di coorte prospettico osservazionale multicentrico. Avendo l'obiettivo di osservare e registrare quanto accade nella pratica clinica quando un paziente con CS e PFO viene ricoverato in una Unità Neurovascolare, lo studio non interferirà in nessun modo con i processi decisionali locali relativi al trattamento.

Nelle Unità Neurovascolari che aderiscono allo studio viene avviata un'indagine prospettica che, per ogni paziente con CS e PFO prevede:

- a. La raccolta sistematica da parte degli operatori dei centri di un set minimo di informazioni cliniche, anatomiche e terapeutiche standardizzate, utili a definire il profilo di rischio del paziente e le caratteristiche del trattamento (medico o interventistico) impiegato.
- b. La raccolta, da parte dei centri stessi, degli outcome e delle variabili cliniche e strumentali a 6, 12, 24 e 36 mesi dal trattamento (medico o interventistico) per ciascun paziente arruolato.

Metodi

Periodo dello studio

La raccolta dati inizia a pieno regime il 1 ottobre 2014; ciascun centro avrà la possibilità di aderire allo studio non oltre il 30 luglio 2014.

Per ciascun centro il periodo di arruolamento dei casi dovrà essere di almeno 12 mesi a partire dalla data di inizio dell'arruolamento stesso.

Popolazione dello studio

La coorte sarà costituita da tutti i pazienti di età 18-65 anni afferenti ad una Unità Neurovascolare (Stroke Unit) italiana con una diagnosi di CS e successivo riscontro di PFO all'ecocardiografia transtoracica o transesofagea associato o meno ad aneurisma del setto interatriale.

Si definisce Stroke Criptogenetico uno stroke per il quale siano state escluse cause protrombotiche geneticamente determinate, cause cardiache ad alto rischio cardioembolico (Fibrillazione atriale, Flutter atriale, Sick sinus syndrome, aneurisma del VS, cardiomiopatie dilatative, tumori del cuore, vegetazioni, stenosi mitralica, protesi valvolari meccaniche), a medio incerto rischio cardioembolico (ecocontrasto spontaneo in AS, Prolasso della mitrale, calcificazioni dell'anulus mitralico, stenosi aortica), cause aortiche, carotidee o intracraniche [Autori vari. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento SPREAD 2012. <http://www.iso-spread.it>]

Nel periodo di arruolamento ciascuna Unità Neurovascolare partecipante allo studio deve arruolare consecutivamente tutti i pazienti che soddisfano le condizioni elencate sopra.

Raccolta dati clinici

Per definire il profilo di rischio di ciascun paziente arruolato nello studio, viene raccolta una serie di variabili anagrafiche, anamnestiche, cliniche, strumentali e, dove applicabile, procedurali.

La raccolta dei dati avviene attraverso un sistema di data entry standardizzato su un sito web protetto e accessibile attraverso una combinazione univoca ID/password, specifica per ogni Unità Neurovascolare partecipante. In ciascun centro, la raccolta dati deve avvenire con la supervisione di un coordinatore.

Elenco variabili e definizioni

Il set di variabili da rilevare per ciascun paziente arruolato è riportato in dettaglio in Appendice.

End-point

L' endpoint primario è un endpoint combinato costituito da stroke fatale e non fatale, ischemico o emorragico, validato attraverso neuroimmagini, che si verifica a 24 e 36 mesi dal ricovero in Unità Neurovascolare.

Gli Endpoint secondari sono rappresentati da:

1. Incidenza a 6 e 12 mesi di stroke fatale e non fatale, ischemico o emorragico (validato attraverso neuroimmagini)
2. incidenza a 6, 12, 24 e 36 mesi di
 - a. mortalità per tutte le cause (dati amministrativi; linkage SDO-Anagrafe tributaria trasmessa da Agenas)

- b. incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari maggiori intraospedalieri (MACCE)
 - c. sanguinamenti intracranici fatali e non fatali
 - d. sanguinamenti non intracranici maggiori da anticoagulanti o da antiaggreganti
 - e. sanguinamenti non intracranici minori
 - f. embolie sistemiche
 - g. complicanze tardive correlate al device
 - h. qualsiasi evento avverso periprocedurale l'impianto del device
3. percentuale di pazienti con shunt residuo a 6 mesi diagnosticato con ecocardiografia transtoracica o transesofagea

Gli endpoint considerati sono riportati in dettaglio nella scheda clinica (Allegato).

Follow-up

Relativamente agli end-points elencati:

- il Follow-up dei pazienti fino a 36 mesi dall'arruolamento sarà a cura dei centri partecipanti
- la presenza di stroke fatale e non fatale, ischemico o emorragico e i sanguinamenti intracranici dovranno essere accertati e validati attraverso neuroimmagini; la diagnosi di Stroke ischemico dovrà essere integrata dalla definizione del tipo etiologico (cardioembolico, aterotrombotico, lacunare, criptogenetico, altra etiologia)
- la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardio e cerebrovascolari maggiori intraospedalieri (MACCE- major adverse cardiac and cerebrovascular events) verranno rilevati attraverso l'impianto di un FU amministrativo solo in caso di perdita del paziente al follow-up clinico da parte del centro (record linkage SDO - Anagrafe tributaria - scheda clinica)
- un follow-up amministrativo verrà attivato per tutti i pazienti arruolati nello studio dopo 36 mesi dall'arruolamento

Record linkage con dati amministrativi

Con l'uso del package statistico SAS verranno sviluppate le procedure di record linkage per i file SDO dei pazienti presenti nel registro clinico. Questa procedura permetterà di impiantare un sistema di follow-up amministrativo per la rilevazione di outcome a lungo termine nell'ambito di ricoveri ospedalieri.

Ipotesi e Analisi statistica

I dati riportati in letteratura, documentano una incidenza di Stroke in pazienti con CS e PFO trattati con terapia medica di circa il 6% in tre anni vs una incidenza di 1.6% in pazienti con CS e PFO trattati con chiusura endovascolare/chirurgica + terapia medica, e un RR dei pazienti trattati con chiusura endovascolare/chirurgica + terapia medica vs pazienti trattati solo con terapia medica di 0.27 (Rapid HTA Report 2013). Per verificare questa ipotesi, considerando un rapporto trattati/non trattati = 1 a 3, potenza = 80% e alfa = 0.05, sarà necessario arruolare consecutivamente nei centri partecipanti almeno 249 pazienti trattati con chiusura endovascolare/chirurgica del PFO e 747 trattati farmacologicamente.

Per ciascun paziente arruolato verranno raccolte informazioni demografiche, caratteristiche cliniche (gravità dello stroke, RM o TC), profilo di rischio, i dati ecocardiografici ed elettrocardiografici più rilevanti per la patologia cardiaca in esame e altre eventualmente associate, le scelte terapeutiche (sia farmacologiche, sia percutaneo/chirurgiche) e il decorso clinico successivo in termini di RNE, con follow-up di almeno 3 anni.

Poiché la valutazione comparativa di efficacia delle procedure avviene con metodi osservazionali (non sperimentali) e quindi l'allocazione delle persone al trattamento d'interesse non è casuale, le stime verranno prodotte tenendo conto dei fattori di confondimento e degli eventuali modificatori delle misure di effetto, attraverso un insieme di metodi definiti come "risk adjustment". Tali metodi sono specifici di ciascun confronto e soggetti a forti variazioni temporali.

Trattandosi di follow-up a medio-lungo termine, verrà utilizzato un approccio “time-to-event” (stime di curve di sopravvivenza e Cox regression model). Verrà inoltre valutata l’opportunità di utilizzare un approccio “propensity adjustment”.

Centri partecipanti

Il responsabile dell’Unità Neurovascolare che decide di partecipare allo studio deve sottoscrivere una lettera di adesione nella quale dichiarare esplicitamente di:

- approvare il protocollo dello studio
- assumersi, anche a nome della struttura di appartenenza, la responsabilità di trasmettere informazioni cliniche dei pazienti
- raccogliere e custodire i consensi informati e rispettare i criteri di buona pratica clinica nella conduzione della ricerca scientifica, inclusa la corretta informazione nei confronti del paziente.

Il responsabile deve altresì inoltrare la documentazione dello studio al Comitato Etico dell’azienda sanitaria di appartenenza ed inviare la delibera al centro di coordinamento dello studio.

Tutti i pazienti arruolati nello studio dovranno firmare un consenso informato. Per verificare la presenza di eventuali bias di selezione, verrà effettuata un’analisi dei rifiuti, di tipo amministrativo ed anonima, che terrà conto delle principali variabili cliniche e demografiche.

Strategia di sviluppo dello studio

Lo studio avrà la durata massima di 24 mesi per l’arruolamento dei pazienti e ulteriori 36 mesi per il follow up. Verrà condotto in 4 fasi distinte:

Nella prima fase verranno portate a termine tutte le attività preliminari allo studio quali la messa a punto di un sistema web-based per la raccolta dati, il censimento dei centri, l’invito a partecipare, la raccolta delle adesioni allo studio e la raccolta delle approvazioni dei comitati etici di struttura.

Nella seconda fase dello studio avrà inizio la raccolta dati. Verranno sviluppate le procedure di record linkage per i file SDO dei pazienti presenti nel registro clinico.

La terza fase vedrà il proseguimento delle attività di reclutamento di pazienti e la raccolta di informazioni cliniche. Avrà inizio la raccolta di dati di follow-up clinico e amministrativo (sistema informativo ospedaliero – re-ricoveri). Verranno condotte analisi statistiche ed epidemiologiche interinali.

Nella quarta fase verranno completate tutte le analisi statistiche ed epidemiologiche sui dati raccolti. I risultati riguardanti gli obiettivi dichiarati nello studio verranno sintetizzati in un report scientifico e resi pubblici nel corso di un workshop finale.

Controllo di qualità dei dati

Per valutare la variabilità interosservatore delle variabili ecocardiografiche verrà effettuata la lettura centralizzata su un campione di referti provenienti dalle strutture partecipanti. In particolare, in ciascuna struttura verrà selezionato in modo random un numero di schede pari al 20% del totale dei pazienti arruolati. I referti ecocardiografici verranno valutati da 2 lettori scelti dal centro di coordinamento e trasmessi a tutti i centri partecipanti per una lettura locale. Il parametro K di Cohen permetterà di valutare sia l’accordo intra-struttura sia l’accordo inter-struttura.

Archivio dei dati

L’archivio centralizzato dei dati sarà istituito presso il centro di coordinamento dello studio (ISS). Lo Steering Committee dello studio OPTION sarà proprietario e responsabile di detto archivio. Ogni centro

sarà invece proprietario dei propri dati e responsabile della loro gestione. Ogni centro avrà accesso al proprio archivio attraverso un sistema congiunto di ID/password.

Gestione e analisi dei dati

La gestione e l'analisi dei dati contenuti nell'archivio centralizzato verrà effettuata presso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'ISS. Le analisi dei dati saranno utilizzate per la produzione degli output previsti dallo studio e per pubblicazioni scientifiche. Ciascun centro potrà presentare proposte di protocolli di analisi dei dati, aggiuntivi al protocollo principale dello studio. Lo Steering Committee valuterà le proposte autorizzando in caso di approvazione, la utilizzazione dell'archivio centralizzato, secondo modalità specifiche.

Principali risultati attesi e impatto

- ✓ Confronto di esiti (RNE) a 24 e 36 mesi dei trattamenti considerati (chiusura endovascolare del PFO vs terapia medica) nei pazienti con CS e PFO, controllando per i fattori di selezione delle due procedure e per i fattori di rischio dei pazienti.
- ✓ Individuazione di categorie di pazienti con CS e PFO che beneficiano del trattamento endovascolare con conseguente riduzione di recidive e miglioramento della qualità della vita
- ✓ Individuazione di categorie di pazienti con CS e PFO che non beneficiano del trattamento endovascolare con conseguente riduzione di interventi inutili e risparmio di risorse
- ✓ Elaborazione di criteri di indirizzo per una corretta selezione dei pazienti con CS e PFO da inviare ad uno dei due trattamenti in esame (chiusura endovascolare del PFO e terapia medica)
- ✓ Possibilità di osservare tutti i device utilizzati, compresi quelli di nuova generazione e introdotti nel SSN durante lo svolgimento dello studio; descrizione della casistica degli interventi endovascolari in termini di tipologia di device ed eventuale valutazione comparativa di efficacia tra diverse tipologie
- ✓ Impianto di un sistema di follow-up amministrativo per l'identificazione di RNE nel corso di ricoveri successivi alla procedura in esame

Significato e Rilevanza per il SSN

Questo studio permetterà l'identificazione della performance relativa dei due trattamenti considerati e l'elaborazione di criteri di indirizzo per una corretta selezione dei pazienti con CS e PFO da inviare a chiusura percutanea, basati sull'efficacia di questo trattamento nella popolazione reale.

I risultati dello studio saranno di supporto ai clinici per selezionare la migliore strategia di intervento in relazione alle caratteristiche dei pazienti, determinandone il miglioramento della qualità e della speranza di vita. La corretta individuazione della tipologia di pazienti che beneficia realmente del trattamento endovascolare sarà rilevante anche per il SSN. Difatti, un appropriato uso del trattamento percutaneo determinerà una riduzione dei costi diretti dovuti a "interventi inutili" e una riduzione dei costi indiretti dovuti a recidive invalidanti (re-ricoveri, assistenza per disabilità, ecc..) per quei pazienti non trattati che avrebbero invece potuto beneficiare dell'intervento.

Pubblicazione dei Risultati

Le proposte di pubblicazioni scientifiche saranno valutate dallo Steering Committee che fornirà un parere motivato su metodi, risultati e discussione. Tutti i centri partecipanti saranno coautori delle pubblicazioni scientifiche prodotte utilizzando l'intero archivio centralizzato.

Struttura dello studio e collaborazioni

Il Centro di Coordinamento (Istituto Superiore di Sanità) si avvarrà della collaborazione di tre unità operative (UO) secondo il seguente schema:

UNITA' OPERATIVA	RESPONSABILE	RUOLO
CNESPS- ISS	Dott.ssa Fulvia Seccareccia	Coordinatore dello studio
Dipartimento di Neurologia e Psichiatria – Università La Sapienza di Roma.	Prof. Danilo Toni	Ricognizione dei Centri Neurologici (Stroke Unit) e costituzione della rete di centri cardiologici abbinati alle Stroke Unit. Partecipazione attiva a tutte le fasi dello studio di fattibilità. Controlli di qualità. Interpretazione critica dei risultati
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche – Università La Sapienza di Roma.	Dott. Stefano Strano	Costituzione della rete di centri cardiologici abbinati alle Stroke Unit. Partecipazione attiva a tutte le fasi dello studio di fattibilità. Interpretazione critica dei risultati
Divisione di Cardiologia - Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia	Dott. Pompilio Faggiano	Partecipazione attiva a tutte le fasi dello studio di fattibilità, con particolare riferimento alla costruzione dei protocolli operativi. Interpretazione critica dei risultati

Lo Steering Committee dello studio OPTION è così composto :

- Fulvia Seccareccia, Paola D'Errigo, Nicola Vanacore - *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute – Istituto Superiore di Sanità*
- Danilo Toni - *Dipartimento di Neurologia e Psichiatria – Università La Sapienza di Roma.*
- Stefano Strano - *Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche – Università La Sapienza di Roma.*
- Pompilio Faggiano - *Divisione di Cardiologia - Spedali Civili di Brescia e Università di Brescia*
- Domenico Inzitari - *Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze*
- Maurizio Paciaroni - *Stroke Unit e Divisione di Medicina cardiovascolare, Università di Perugia*
- Gennaro Santoro - *Dipartimento Cardiologico e dei vasi, Ospedale di Careggi, Firenze.*

Il comitato scientifico dello studio OPTION è costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, Agenas e Società Scientifiche coinvolte sull'argomento e che hanno accettato di partecipare:

- Dott.ssa Rosetta Cardone - *Ministero della Salute*
- Dott. Thomas O. Jefferson - *Agenas*
- Dott. Gennaro Santoro - *FIC*
- Dott.ssa Serena Rakar - *ANMCO*
- Dott. Christian Pristipino - *SICI-GISE*
- Prof. Domenico Inzitari – *ISA*
- Dott. Paolo Colonna - *SIEC*
- Prof. Giuseppe Neri - *SNO Italia*
- Prof. Antonio Carolei – *ISF*

Studio preliminare di fattibilità per la realizzazione dello Studio OPTION

(studio Osservazionale per la valutazione comparativa di efficacia della chiusura endovascolare del forame ovale pervio vs il trattamento medico, in pazienti con stroke criptogenico)

Questo studio di fattibilità verrà svolto in piena collaborazione con le UO elencate, avrà la durata di 12 mesi e si articolerà secondo il seguente programma:

Prima fase (durata = 6 mesi):

1. Revisione della letteratura scientifica
2. Ricognizione dei Centri Neurologici (Stroke Unit) e Costituzione della rete di centri cardiologici abbinati alle Stroke Unit
3. Stesura del protocollo definitivo dello studio e dei manuali operativi (centri partecipanti, stima della durata dell'arruolamento, definizioni operative di caso e esito, descrizione degli esami strumentali, modalità di follow-up, ecc..)
4. Preparazione della scheda clinica della CRF

Seconda fase (durata = 6 mesi):

5. Predisposizione della versione beta del software per la raccolta on-line dei dati
6. Individuazione di un numero limitato di stroke unit dove iniziare l'arruolamento dei pazienti e testare la fattibilità delle diverse fasi dello studio
7. Inizio raccolta dati e prime analisi descrittive finalizzate alla valutazione degli strumenti proposti
8. Valutazione dell'opportunità di testare nuove ipotesi (es. confronto tra device) e programmazione delle azioni necessarie per la loro inclusione nello studio
9. Relazione finale e programmazione definitiva dello studio originale

Nel corso dello studio di fattibilità verranno organizzati incontri periodici con le Unità Operative. Verranno inoltre organizzati seminari tematici con i clinici per illustrare i diversi aspetti dello studio. Verranno stabiliti contatti con le Società Scientifiche interessate all'argomento per il loro eventuale endorsement allo studio.

Bibliografia

- Agarwal Shikhar, Singh Bajaj Navkaranbir, Kumbhani Dharam J, et al. Meta-Analysis of Transcatheter Closure Versus Medical Therapy for Patent Foramen Ovale in Prevention of Recurrent Neurological Events After Presumed Paradoxical Embolism. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 777– 89.
- Agmon Y, Khandheira BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Covalt JL, Wiebers DO, Seward JB: Frequency of atrial septal aneurysm in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999; 99: 1942–1944.
- Autori vari. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento SPREAD 2012. <http://www.iso-spread.it>
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.
- Faggiano P, Frattini S, Piovesana P, Lorusso R, Chiari E, Scolari F, Padovani A, Cas LD. Low cerebrovascular event rate in subjects with patent foramen ovale and different clinical presentations: results from a prospective non randomized study on a population including patients with and without patent foramen ovale closure. *Int J Cardiol.* 2012;156(1):47-52
- Furlan Anthony J, Reisman Mark, Massaro Joseph, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991-9.
- 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: 2625-2631.
- Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or TIA. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-1088.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-1746.
- Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, Kasner SE: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Neurology* 2004; 62: 1042-1050.
- Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 347-350.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
- 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: 109-116
- Thaler DE, Wahl A. Critique of closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: the hole truth? *Stroke* 2012;43(11):3147-9
- Jefferson T, Migliore A, Abraha I, Montedori A. Implantable devices for the closure of patent foramen ovale (PFO) in adults: rapid HTA report. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Rome, July 2013
- Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, et al. Heart Online First, published on June 21, 2013 as 10.1136/heartjnl-2013-304394

- Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, Bartorelli A, Cecconi M, Chessa M, Donti A, Gaspardone A, Neri G, Onorato E, Palareti G, Rakar S, Rigatelli G, Santoro G, Toni D, Ussia GP, Violini R; Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Stroke Association (ISA-AIS); Italian Association of Hospital Neurologists, Neuroradiologists, Neurosurgeons (SNO); Congenital Heart Disease Study Group of Italian Society Of Cardiology; Italian Association Of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society Of Pediatric Cardiology (SICP); Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC); Italian Society of Hemostasis and Thrombosis (SISSET). Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Jul 1;82(1):122-9.
- Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2013 Nov;34(43):3342-52
- G. P. Anzola, L. Giusti Del Giardino, M.P. Piras. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1675–7.
- Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Kaya U, Sezenoz B. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: Meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Dec 1;82(7):1123-38
- SK Verma, JM Tobis. Esplantation of patent forame ovale closure devices. *JACC Intrv.* 2011; 4: 579
- Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. [Cardiogenic and aortogenic brain embolism](#). *JACC* 2008 Mar 18;51(11):1049-59
- Wohrle J. Closure of patent forame ovale after cryptogenic stroke. *Lancet.* 2006; 368: 350-2