

LA CHIUSURA DEL PFO: QUANDO LE META-ANALISI RENDONO GIUSTIZIA

*A. Gaspardone, E. D'Ascoli, F. D'Errico, A. De Santis,
G. Gioffrè, M. Iamele, G. A. Sgueglia*

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale S. Eugenio, Roma.

Circa un terzo degli ictus e degli Attacchi Ischemici cerebrali Transitori (TIA) non hanno una eziopatogenesi chiaramente identificabile e vengono perciò definiti "criptogenici". Sulla base di studi osservazionali condotti nei primi anni '90 e di isolate evidenze aneddotiche, la Pervietà del Forame Ovale (PFO) è stata identificata come una potenziale via attraverso la quale formazioni trombotiche formatesi nel circolo venoso o in situ potessero embolizzare in modo paradossale nella circolazione arteriosa sistemica, causando ischemia cerebrale.

Il trattamento dei pazienti con PFO ed eventi ischemici cerebrali è stato ed è tuttora oggetto di un'intensa discussione critica nella letteratura scientifica, dovuta in larga parte all'incertezza patogenetica della patologia. Di fatto sono state proposte terapie agli estremi opposti, che vanno dalla sistematica chiusura percutanea del PFO alla sola terapia empirica con antiaggreganti (singola o doppia), anticoagulanti o nessuna terapia.

Dal 1990 sono stati pubblicati e recensiti sull'index medicus (Pub Med) circa 4.000 articoli sul PFO (un articolo ogni 2 giorni); questa intensa attività scientifica documenta chiaramente l'interesse scientifico, clinico ed anche commerciale verso questo quadro fisio-patologico. Malgrado l'enorme numero di studi osservazionali e caso-controllo, al momento sono stati pubblicati solo tre studi randomizzati e controllati: Closure I, PC Trial e RESPECT¹⁻³. Pur essendo disponibili solo tre studi randomizzati e controllati, sono state effettuate, utilizzando varie metodologie statistiche, ben 23 meta-analisi, caso pressoché unico nell'ambito della letteratura scientifica (tab. I).

I tre studi randomizzati e le meta-analisi

È stato detto che le meta-analisi sono come la *zuppa di pesce*. Un piatto

Tabella I - Schema illustrante le meta-analisi pubblicate sulla terapia del forame ovale pervio. A sinistra le meta-analisi che suggeriscono un beneficio della terapia medica. A destra le meta-analisi che suggeriscono un vantaggio della chiusura percutanea. In basso le meta-analisi sul beneficio clinico netto delle due strategie terapeutiche (terapia medica vs chiusura percutanea) e sulla sola terapia medica (terapia anti-aggregante vs terapia anti-coagulante).

<i>Terapia medica migliore</i>	<i>Chiusura percutanea migliore</i>
<i>Udell JA et al. Can J Cardiol 2014</i>	<i>Pickett CA et al. Tex Heart Inst J 2014</i>
<i>Spencer FA et al. BMJ 2014</i>	<i>Storecky S et al. Eur Heart J 2015</i>
<i>Ma B et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014</i>	<i>Hernandez J et al. World J Cardiol 2014</i>
<i>Nagaraja V et al. Int J Cardiol 2014</i>	<i>Pandit A et al. Heart Lung Circ 2014</i>
<i>Dentali F et al. Thromb Haemost 2014</i>	<i>Riaz IB et al. BMC Card Dis 2013</i>
<i>Zhang B et al. Int J Cardiol 2013</i>	<i>Capodanno D et al. EuroIntervention 2014</i>
<i>Nagaraja V et al. Heart Lung Circ 2013</i>	<i>Khan AR et al. JACC Cardiovasc Int 2013</i>
<i>Wolfrum M et al. Heart 2014</i>	<i>Hakeem A et al. Cardiovasc Rev Med 2013</i>
<i>Kwong JS et al. Int J Cardiol 2013</i>	<i>Ntaios G et al. Int J Cardiol 2013</i>
<i>Kitios GD et al. Stroke 2012</i>	<i>Rengifo-Moreno P et al. Eur Heart J 2013</i>
	<i>Pineda AM et al. Cath Cardiovasc Int 2013</i>
<i>Beneficio clinico netto</i>	
<i>Kent DM et al. Eur Heart J 2015</i>	
<i>Patti G et al. Am J Cardiol 2015</i>	

prelibato se tutti i singoli ingredienti sono di buona qualità; tuttavia basta che un solo pesce sia avariato che tutta la zuppa ne viene rovinata. Di fatto delle 23 meta-analisi pubblicate, 10 non hanno rilevato alcun vantaggio della chiusura percutanea del PFO, bensì una maggiore incidenza di complicanze rispetto alla terapia medica e 12 suggeriscono un vantaggio globale della terapia interventistica (5 solo se si usa il dispositivo Amplatzer). Infine, una meta-analisi suggerisce che considerando la sola terapia medica (anti-aggreganti vs anti-coagulanti) non vi sono differenze tra le due strategie terapeutiche.

Quindi, in sintesi, senza considerare i limiti del background statistico alla base di queste meta-analisi, il risultato finale è che permane l'incertezza sulla migliore strategia terapeutica nei pazienti con PFO. I motivi di questo risultato controverso sono molteplici; tuttavia il principale è che i singoli ingredienti della zuppa, cioè gli studi presi in considerazione, presentano importanti limiti di progettazione, tali da inficiare il potenziale messaggio clinico derivante dalle meta-analisi.

I limiti dei tre studi controllati: CLOSURE I, RESPECT e PC Trial

I limiti principali degli studi controllati ad oggi pubblicati sono sintetizzati nella tabella II.

Il reclutamento dei pazienti

Il tempo medio di reclutamento dei pazienti nei tre studi è stato di 7.33 anni (range 5-9). Un tempo inaspettatamente lungo, considerando la prevalenza del PFO nella popolazione e dello stroke/TIA criptogenetico. Da notare che durante il periodo di reclutamento, il dispositivo nello studio CLOSURE I è

Tabella II - Studi randomizzati sul forame ovale pervio.

TRIAL*	Pts	Device	Event	No° Centers	Recruitment Time (yrs)	Recruitment Rate (pts/center/yr)	Follow-up Time
CLOSURE I*	909	Starflex	Stroke/ TIA	87	5 (2003-2008)	2.08**	2.0
PC-TRIAL*§	414	Amplatzer	Stroke TIA/PE	29	9 (2000-2009)	1.58	4.1
RESPECT*§	980	Amplatzer	Stroke	69	8 (2003-2011)	1.77	2.6
Mean/total	2.303			185 (61.66)	7.33	1.69	2.9

* "All-comers studies"; * il 10% dei centri partecipanti allo studio non ha reclutato pazienti.
 § Nello studio PC Trial e RESPECT la definizione di stroke e di TIA erano differenti.

cambiato, in quanto il dispositivo iniziale è uscito di produzione. In quello stesso periodo è stato introdotto un nuovo dispositivo della casa produttrice (NMT Boston MA USA), decisamente più performante (BioStar) ma che non è stato utilizzato nello studio in quanto non approvato dalla FDA (ma al tempo disponibile in Europa). Quindi in questo studio non è stato utilizzato il dispositivo migliore. Dopo lo studio CLOSURE I la casa produttrice è fallita. Nello studio CLOSURE I, che ha coinvolto 87 centri tra i migliori del nord-america, il rate di reclutamento è stato di solo 2 pazienti per centro per anno e ben il 10% dei centri non ha reclutato alcun paziente. Questo francamente lascia perplessi, essendo un "all-comers study". Altrettanto perplessi lascia il fatto che in questo studio i pazienti ad alto rischio (pazienti con malattia trombotica periferica e diatesi trombofilica) siano stati esclusi pur essendo forse quelli che maggiormente avrebbero potuto beneficiare di un trattamento percutaneo. Anche lo studio RESPECT (sponsorizzato dalla S. Jude) e il PC trial (spontaneo, ma supportato sempre dalla S. Jude), nei quali è stato utilizzato lo stesso dispositivo Amplatzer, presentano limiti metodologici significativi. Il PC trial, disegnato nel 1999 e durato in tutto 14 anni, ha coinvolto 29 centri top con una media di reclutamento di 1.5 paziente/centro/anno; dato, questo, che si commenta da solo. A parte il calcolo del potere dello studio, eccessivamente ottimistico, avendo ipotizzato un'incidenza di eventi pari al 3% pazienti/anno nel gruppo in terapia medica, anche la definizione di stroke e TIA appare confusa (entrambe caratterizzate da una lesione cerebrale). A questo proposito c'è da sottolineare come le stesse definizioni di stroke e TIA sono oggetto di dibattito tra i neurologi dei due lati dell'atlantico⁴. Mentre per gli americani la definizione del TIA si basa generalmente su un criterio temporale e clinico (manifestazioni regredite entro 24 ore), per i neurologi europei la definizione del TIA si basa sull'assenza di lesioni cerebrali alla risonanza magnetica (a diffusione). Tale differenza ha un peso non irrilevante nella definizione degli eventi clinici. È interessante notare che utilizzando nel PC trial, la stessa definizione di stroke utilizzata nel RESPECT, ben sette pazienti del gruppo terapia medica sono risultati affetti da stroke, portando alla quasi significatività ($p=0.07$) la differenza tra le due terapie, a beneficio di quella percutanea. Comunque, il PC trial è stato uno studio sostanzialmente negativo

malgrado una riduzione record di ricorrenze ischemiche nel gruppo “dispositivo” di ben 80% (la più alta in tutti gli studi finora condotti), sollevando quindi qualche dubbio nell’iniziale calcolo del potere dello studio. Nello studio RESPECT, nel quale il reclutamento è durato 8 anni, con una media per centro di 1.7 pazienti/anno, è stato preso in considerazione solo lo stroke (indipendentemente dalla durata dei sintomi < o > a 24 ore) con evidenza di lesione ischemica alla risonanza. Tra i tre, il RESPECT è sicuramente lo studio controllato disegnato meglio. In questo studio, benché il follow-up medio non fosse particolarmente lungo (2.6 anni), è stato calcolato un numero di eventi (n=25) tale che ipotizzando una riduzione assoluta del rischio pari 1.65/anno (75%) il potere dello studio sarebbe stato sufficiente a rilevare differenze nei due trattamenti. Il punto è che in questo studio si è fatta un po’ di confusione con l’analisi statistica, che è stata condotta (*pre-specified*) secondo tre modalità: *l’intention to treat, per protocol e as treated*. Trattandosi di uno studio non in cieco (sia il medico che il paziente sapevano ovviamente la terapia effettuata) così come per qualsiasi studio che implica trattamenti invasivi e/o chirurgici, l’analisi più ragionevole sarebbe stata quella *as treated* cioè confrontando i pazienti sulla base della loro effettiva terapia (chirurgica/invasiva o medica). Utilizzando l’analisi *as treated*, la chiusura percutanea ha prodotto una riduzione del 73% (p=0.0007) di eventi rispetto alla terapia medica. Infine, nel gruppo terapia medica il *drop out* è stato il doppio che nel gruppo interventistico (90 vs 48), producendo una differenza significativa nella durata/paziente del follow-up. I motivi di questo eccesso di drop out (20% dei pazienti) non sono chiari ma, il sospetto è che si sia trattato di cross-over verso il gruppo intervento percutaneo con utilizzo *off-label* della procedura.

Durata del follow-up

Un altro punto di grande rilevanza è la durata del follow-up. Quest’ultima è di estrema importanza, considerando la bassa incidenza di eventi per questo tipo di patologia. In tutti gli studi osservazionali e caso controllo è stato rilevato come la differenza nel sorgere degli eventi tra i due trattamenti inizia a manifestarsi dopo i tre anni^{5,6}. Nei tre studi randomizzati, la durata del follow-up è stata inspiegabilmente breve (media di 2.9 anni), un tempo troppo limitato per osservare delle differenze significative. Recentemente, sono stati riportati i risultati del RESPECT extended follow-up (follow-up a 5.5 anni)⁷. A differenza dell’analisi iniziale, questa volta anche l’analisi *intention to treat* è risultata favorevole per il trattamento percutaneo rispetto alla terapia medica (meno 54% di eventi, p=0.042); nell’analisi *as treated* la riduzione di eventi nel gruppo trattato per via percutanea è stata addirittura del 70% (p=0.004). Il vantaggio della terapia percutanea è stato maggiore nei pazienti con meno di 60 anni ed in quelli nei quali il PFO era associato ad aneurisma del setto. Questi dati indicano l’importanza di progettare studi con una durata di follow-up adeguato, considerando la storia naturale di questa patologia.

Tipologia dei pazienti

Un dato interessante è che i pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO presso la Cleveland Clinic (uno dei centri che facevano parte dello studio CLOSURE I) nel periodo di reclutamento dello studio sono stati il 300% in più di quelli reclutati⁸. I pazienti trattati *off-label* presentavano mediamente

un rischio clinico ed anatomico significativamente maggiore rispetto ai pazienti indirizzati alla randomizzazione. Nello studio RESPECT extended follow-up più di un paziente su dieci (11%) inizialmente nel braccio medico è stato sottoposto a chiusura percutanea *off-label*. Nello studio CLOSURE I i pazienti a maggior rischio (con trombosi venosa profonda e trombofilia) sono stati esclusi dalla randomizzazione. Tutto ciò fa supporre che i pazienti a maggior rischio siano stati esclusi da questi studi ed indirizzati direttamente alla chiusura percutanea. Appare evidente che se si studiano solo i pazienti a basso rischio le differenze tra le due strategie terapeutiche (medica e percutanea) risultano inevitabilmente appiattite. Ma, a nostro avviso, il dato ancor più sconcertante è che nello studio RESPECT extended follow-up gli Autori si sono accorti dopo 5 anni che un paziente con eventi su tre ha manifestato uno stroke/TIA indipendentemente dal PFO (6 una malattia dei piccoli vasi di origine diabetica, 5 la fibrillazione atriale, 1 una endocardite, 1 una vasculopatia da terapia radiante dell'encefalo); osservazione che lascia perplessi sull'attenzione con la quale sono stati reclutati i pazienti.

La terapia medica

L'alternativa alla chiusura percutanea è la terapia medica ottimale. Ma quale sia la terapia medica ottimale nessuno lo sa. In effetti, non esistono studi specifici a riguardo ma solo atteggiamenti empirici. Nello studio RESPECT la metà dei pazienti assumeva solo aspirina, un quarto anticoagulante orale e un quarto una doppia terapia antiaggregante. In questo studio, un'analisi post-hoc suggeriva che la terapia anticoagulante fosse più efficace della terapia antiaggregante, ma una recente meta-analisi ha messo in dubbio questa conclusione⁹. Sicuramente, sottoporre un giovane paziente ad una terapia anticoagulante a vita pone seri problemi di eventi avversi e di compliance. Una recente meta-analisi ha evidenziato che il beneficio clinico netto (prevenzione delle recidive ed eventi emorragici) di una terapia anticoagulante è significativamente inferiore rispetto alla chiusura percutanea del PFO¹⁰. Pertanto, al momento, la definizione della terapia medica ottimale è puramente speculativa.

Il futuro tra medicina "in vitro" e medicina "in vivo"

Appare probabile che le oggettive limitazioni degli studi osservazionali e caso-controllo possano difficilmente essere superate da studi controllati ben disegnati. Tre gli studi randomizzati pubblicati finora, tra finanziamento, ideazione e presentazione ufficiale dei dati hanno avuto una gestazione media di 12 anni. Un tempo decisamente troppo lungo. Il motivo principale di questa difficoltà sta fondamentalmente nella bassa incidenza di eventi neurologici. Su 48 studi osservazionali coinvolgenti più di diecimila pazienti, l'incidenza di eventi nei pazienti in terapia medica è stata del 5% contro lo 0.8% dei pazienti trattati per via percutanea (riduzione assoluta del rischio 4.2%)³.

Al contrario, nei tre studi controllati (che hanno reclutato pazienti a basso rischio) l'incidenza di eventi nel gruppo terapia medica e percutanea è stata dell'1.45% e dell'1% rispettivamente (riduzione assoluta del rischio 0.45%). In breve, la differenza del rischio assoluto è risultata circa 10 volte inferiore negli studi controllati rispetto a quelli osservazionali. Quindi, per approssimazione, per avere un potere statistico adeguato, gli studi controllati dovrebbero durare almeno 10 volte di più (circa 30 anni di follow-up!) oppure reclutare,

un numero 10 volte maggiore di pazienti (circa 20.000!), con tutte le relative conseguenze sui costi. Un panorama francamente improbabile.

In conclusione, le meta-analisi sulla migliore strategia terapeutica del PFO, per quanto ben condotte, non possono rendere giustizia sull'argomento del PFO, in quanto la materia prima è di dubbia qualità e la *zuppa di pesce* non potrà mai essere buona. I limiti progettuali degli studi attualmente a disposizione sono troppo importanti per poter produrre conclusioni definitive. Questo spiega i diversi e contrapposti risultati delle meta-analisi. A Edward Jenner sono bastati 23 pazienti per capire che il suo vaccino contro il vaiolo funzionava e solo un paziente ad Alexander Fleming per comprendere l'efficacia della penicillina¹¹. Probabilmente, ed ancor più nel caso del PFO, si avverte la necessità di tornare a riscoprire la medicina "in vivo", ritagliando la miglior terapia nel singolo paziente senza aspettarsi granché dagli studi ideati, progettati e disegnati "in vitro".

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al for the CLOSURE I investigators.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *New Engl J Med* 2012; 366:991-9
- 2) *Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368:1083-91
- 3) *Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al.* Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:1092-100
- 4) *Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L et al.* Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: A Collaborative, Multidisciplinary, Position Paper: Executive Summary. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82:122-9
- 5) *Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K et al.* Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:750-758
- 6) *Schuchlenz HW, Weihsa W, Berghold A, Lechner A, Schmidt R.* Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale. *Internat J Cardiol* 2005; 101:77-82
- 7) *JD Carroll, JL Saver, DE Thaler et al.* RESPECT Extended Follow-up. TCT 16 ottobre 2015. www.medscape.com/viewarticle/852810
- 8) *Stackhouse KA, Goel SS, Qureshi AM.* Off-label closure during CLOSURE study. *J Invasive Cardiol* 2012; 24:608-611
- 9) *Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R et al.* Anticoagulant vs antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36:2381-9
- 10) *Patti G, Pelliccia F, Gaudio C, Greco C.* Meta-analysis of net long-term benefit of different therapeutic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2015; 115:837-43
- 11) *Landau R.* Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health, Philadelphia, Chemical Heritage Press 1999; 162, ISBN 0-941901-21-1