

volume 8
ISSUE 2

2020 marzo-aprile



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**Aggiornamenti in tema di malattia cerebrovascolare:
prevenzione, terapia e riabilitazione**

Guest Editors: Fabio Bandini, Andrea Fontanella, Dario Manfellotto

Prevenzione secondaria dell'ictus ischemico

Luana Gentile

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Unità di Trattamento Neurovascolare, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma, Italia

Introduzione

Nei pazienti andati incontro ad ischemia cerebrale, il rischio di recidiva di ictus è stimato essere in media di circa il 5% per anno. Negli Stati Uniti si verificano ogni anno circa 795.000 ictus, di cui 691.000 sono ischemici e circa 185.000 ricorrenti. Nei pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA) è stata stimata una percentuale di rischio di ictus ischemico del 19% a 10 anni.¹ Il rischio di recidiva aumenta in presenza di età avanzata e di più di due fattori di rischio per eventi cerebrovascolari, come evidenziato dallo studio Framingham.² In questa prospettiva, appare di fondamentale importanza l'attuazione di specifiche strategie di prevenzione secondaria, che richiedono la definizione del rischio globale del paziente e la corretta identificazione dei meccanismi eziopatogenetici sottostanti. Il rischio di ricorrenza di ictus, così come il migliore algoritmo terapeutico, sono infatti strettamente correlati al meccanismo responsabile dell'ictus.³

Gli interventi di prevenzione secondaria dell'ischemia cerebrale possono pertanto strutturarsi su due livelli: i) strategie generali di prevenzione secondaria, che implicano modifiche dello stile di vita e controllo dei fattori di rischio associati; ii) strategie di prevenzione secondaria in relazione all'eziologia dell'ictus ischemico, che comportano, in aggiunta alle strategie generali, un sapiente utilizzo dei farmaci attualmente disponibili (soprattutto antiaggreganti/anticoagulanti).

Corrispondente: Luana Gentile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Unità di Trattamento Neurovascolare, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma, Italia.
Fax: +39.06.49979526.
E-mail: luana.gentile@uniroma1.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2020
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2020; 8(2):128-141

Strategie generali di prevenzione secondaria dell'ictus

Cambiamenti dello stile di vita

Includono:

- *cessazione dell'abitudine tabagica*: il fumo di sigaretta è responsabile del 12%-37% di tutti gli ictus, con una azione dose-dipendente.^{4,5} Lo studio REGARDS⁶ evidenzia inoltre come anche l'esposizione al fumo passivo rappresenti un fattore di rischio per ictus, aumentandone il rischio di circa il 30% rispetto ai non esposti. Contrariamente alla ben nota associazione tra fumo di sigaretta e rischio di prima occorrenza di ictus, i dati sull'associazione con la recidiva di ictus sono limitati, tanto che le linee guida dell'*American Heart Association* (AHA)³ sulla prevenzione secondaria dell'ictus, raccomandano, con Classe I ma livello di evidenza C, la cessazione dell'abitudine tabagica nei pazienti già andati incontro a ictus o TIA. Il *Cardiovascular Health Study*⁷ ha tuttavia evidenziato una importante associazione tra abitudine tabagica e aumentato rischio di recidiva di ictus nei più anziani e una recente sottoanalisi dei pazienti arruolati nel trial IRIS (*Insulin Resistance Intervention After Stroke*) ha evidenziato come la cessazione del fumo di sigaretta entro sei mesi dall'ictus ischemico cerebrale comporti una riduzione del rischio relativo di ricorrenza del 34% e assoluto del 6,9% a 4,8 anni dall'evento.⁵
- *dieta bilanciata*: è noto come una sana alimentazione risulti fondamentale nella prevenzione primaria dell'ictus ischemico e in particolare come l'aderenza ad un regime alimentare Mediterraneo sia in grado di determinare una riduzione del rischio di ictus a 5 anni del 30%.⁸ Tuttavia, anche in questo caso i dati relativi a specifici pattern alimentari e prevenzione secondaria sono limitati e non vi sono attualmente trial clinici al riguardo. Le linee guida AHA³ suggeriscono come raccomandazione di Classe II e livello di evidenza C nei pazienti andati incontro a ictus ischemico o TIA una riduzione dell'introito alimentare di sodio a <2,4 g/die e una dieta di tipo Mediterraneo che prediliga

- alimenti di origine vegetale quali frutta, verdura, cereali integrali e legumi, pesce, olio di oliva.
- *regolare attività fisica*: diversi studi e metanalisi hanno evidenziato come una regolare attività fisica sia in grado di determinare una riduzione del rischio di ictus dal 25% al 30%,^{9,10} anche in considerazione degli effetti protettivi verso lo sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari.¹¹ I pazienti sopravvissuti ad una ischemia cerebrale, tuttavia, a causa spesso delle importanti sequele neurologiche e della disabilità residua, non risultano in grado di seguire le raccomandazioni internazionali sullo svolgimento di una regolare attività fisica. Il trial PREVENT¹² potrebbe ulteriormente chiarire e confermare i benefici dell'attività fisica in prevenzione secondaria.
 - *controllo del peso corporeo*: Vari studi epidemiologici hanno dimostrato che a partire da un *body mass index* (BMI) di 20 kg/m², per ogni unità di aumento di BMI il rischio di ictus ischemico aumenta di circa il 5%.¹⁰ Se ciò è vero per la prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari, il beneficio della perdita di peso nei pazienti obesi andati incontro a ictus ischemico o TIA sembra essere controverso, tanto che in letteratura si parla di *obesity paradox*. Recenti studi hanno infatti evidenziato come pazienti obesi andati incontro a ictus avessero un minore rischio di ricorrenza di eventi vascolari maggiori rispetto ai non obesi.^{3,12,13}
 - *riduzione del consumo alcolico*: la relazione tra consumo di bevande alcoliche e rischio di ictus dipende dalla quantità di alcol e dal sottotipo eziologico di ictus. Infatti, per quanto riguarda l'ictus ischemico vari studi hanno dimostrato una associazione protettiva tra consumo moderato di alcol (≤ 2 drinks al giorno per gli uomini e ≤ 1 drink al giorno per le donne) e ictus ischemico, mentre un elevato introito di alcol è correlato ad aumentato rischio di ischemia cerebrale. La correlazione tra assunzione di alcol e ictus è invece lineare per l'ictus emorragico.¹⁴ Pochi studi hanno in realtà esaminato la relazione tra assunzione di alcol e prevenzione secondaria: modiche quantità di alcol sembrerebbero avere un'azione protettiva anche in relazione alla recidiva di ictus, tuttavia l'abuso alcolico aumenterebbe il rischio di ricorrenza.¹⁵

Ipertensione arteriosa

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa (IPA) è probabilmente uno dei più importanti interventi nell'ambito della prevenzione secondaria dell'ictus ischemico. La prevalenza di IPA tra i soggetti andati incontro a ictus è di circa il 70%,³ tanto che le linee guida italiane¹¹ raccomandano in tali pazienti il miglior controllo possibile dei valori pressori, con predilezione di farmaci agenti sul sistema

renina-angiotensina, calcio-antagonisti e diuretici. Il primo studio a dimostrare il beneficio del trattamento dell'ipertensione arteriosa è stato il *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS),¹⁶ studio cinese randomizzato (placebo versus indapamide). I risultati sono stati confermati dal trial clinico *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS),¹⁷ che ha randomizzato 6015 pazienti ipertesi o non ipertesi con pregresso ictus o TIA a trattamento antipertensivo con perindopril 4 mg più indapamide (aggiunto a discrezione del curante) o placebo. Dopo 4 anni di follow up nel gruppo sottoposto a trattamento si è evidenziata una riduzione di ricorrenza di ictus del 28% (95% IC, 17%-38%). Una metanalisi del 2009,¹⁸ che ha incluso dieci trial randomizzati che comparavano terapia antipertensiva contro placebo, ha confermato che il trattamento antipertensivo nei pazienti andati incontro a ictus o TIA riduce il rischio di ricorrenza di eventi cerebrovascolari. Relativamente ai pazienti non in trattamento antipertensivo antecedente l'evento ischemico cerebrale, è ragionevole iniziare il trattamento farmacologico se, a stabilizzazione dei valori pressori facenti seguito l'evento acuto, questi fossero ≥ 140 mmHg di sistolica e ≥ 90 mmHg di diastolica.³ Relativamente al target pressorio ottimale da raggiungere in prevenzione secondaria non vi sono al momento sufficienti evidenze e questo dovrebbe essere individualizzato: le linee guida dell'AHA³ suggeriscono il raggiungimento di valori pressori < 140 mmHg di sistolica e < 90 mmHg di diastolica. Il trial *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes* (SPS3)¹⁹ effettuato su 3000 pazienti con ictus ischemico lacunare ha evidenziato una riduzione di recidive di ictus non significativa per valori di sistolica < 130 mmHg contro valori < 140 mmHg. Il trial randomizzato *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure* (ACCORD BP)²⁰ ha inoltre evidenziato che nei pazienti diabetici ad alto rischio non vi è alcun beneficio nel raggiungimento di valori di sistolica < 120 mmHg (trattamento intensivo) contro i 140 mmHg.

Diabete mellito

Il diabete mellito (DM) costituisce indubbiamente uno dei principali fattori di rischio per ictus, anche in relazione alle frequenti comorbidità che ad esso si accompagnano ed è responsabile di circa il 60% delle ricorrenze di ictus nella popolazione più anziana [hazard ratio (HR) 1,59; intervallo di confidenza (IC) 1,07-2,3].²¹ Non vi sono sicure evidenze sul management del DM nei pazienti andati incontro a ischemia cerebrale, per cui la gestione di tali pazienti è basata sui risultati di trial in popolazione non affetta da ictus. Il controllo glicemico intensivo, definito da valori di emoglobina glicata $< 6\%$ non è stato associato ad una riduzione significativa dell'incidenza di ictus, dati pe-

raltro in accordo con una recente metanalisi.²² L'*American Diabetes Association (ADA)*²³ suggerisce, nei pazienti diabetici con associate comorbidità vascolari tra cui l'ictus, terapia con statine con un target di colesterolo LDL <100 mg/dL. Controverso è invece il raggiungimento di un accordo sul target pressorio ottimale nei pazienti diabetici. In pazienti selezionati (come ad esempio i più giovani) l'ADA suggerisce il beneficio del raggiungimento di valori pressori <130 mmHg di sistolica e 80 mmHg di diastolica.

Dislipidemia

Il controllo dell'ipercolesterolemia costituisce un altro importante target nelle strategie di prevenzione secondaria. Il trial *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*²⁴ ha incluso 4731 pazienti con TIA o ictus non cardioembolico, colesterolo LDL tra 100 e 190 mg/d e anamnesi negativa per patologia coronarica, evidenziando, in seguito a quasi 5 anni di trattamento con atorvastatina 80 mg contro placebo, una riduzione del rischio assoluto di ictus e TIA del 2,2% a favore dei trattati. Ulteriori sottoanalisi del trial SPARCL hanno confermato la sicurezza ed efficacia di atorvastatina 80 mg/die in prevenzione secondaria, nella riduzione delle recidive di ictus e TIA non cardioembolico ed eventi vascolari cardiaci, indipendentemente dal sottotipo di ictus.¹¹ Sia lo studio SPARCL che l'*Heart Protection Study*²⁵ (che aveva evidenziato il beneficio del trattamento con simvastatina 40 mg/die nella riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio, indipendentemente dal valore iniziale di colesterolemia) avevano mostrato un piccolo aumento delle emorragie cerebrali nel gruppo trattato con statine. Tuttavia, una meta-analisi di 31 studi randomizzati controllati non ha successivamente evidenziato differenze nell'incidenza di emorragia cerebrale in 91588 pazienti in trattamento con statine rispetto a 91.215 controlli.¹¹ I risultati del trial *Treat Stroke to Target (TST)*,²⁶ interrotto precocemente, hanno mostrato un trend a favore di una riduzione aggressiva dei livelli di LDL (<70 mg/dL), rispetto a una più modesta riduzione (90-110 mg/dL) nei pazienti con patologia cardiovascolare aterosclerotica ed evidenza di ictus ischemico o TIA, con tassi di emorragia cerebrale lievemente più alti, ma statisticamente non significativi.

Prevenzione secondaria dell'ictus in relazione all'eziologia

La corretta classificazione eziologica dell'ictus ischemico è indispensabile per la migliore strategia terapeutica di prevenzione secondaria. Possiamo dividere i sistemi classificativi in due categorie: fenotipica e causativa.²⁷ Rientrano nel primo gruppo i

sistemi di classificazione *Causative Classification System (CCS)*,²⁸ *Atherosclerosis, Small-Vessel Disease* e *Cardiac Source, Other Cause (A-S-C-O)*.²⁹ L'approccio fenotipico prende in considerazione esclusivamente il riscontro di anomalie nei test diagnostici effettuati, per cui il limite principale è rappresentato dal fatto che un paziente può essere categorizzato in più di un sottotipo eziologico. Ad esempio, un ictus cerebrale in cui si ha riscontro di una stenosi carotidea >50% e di contemporanea fibrillazione atriale viene categorizzato come *aterosclerosi dei grossi vasi plus embolismo cardiaco* e ad ogni possibile eziologia viene inoltre attribuito un diverso grado di probabilità. I sistemi di classificazione causativa, invece, assegnano ciascun paziente con ictus ischemico in una unica categoria eziologica, mediante l'integrazione delle caratteristiche cliniche, epidemiologiche e dei risultati dei test diagnostici.²⁷ Appartengono a questo gruppo i sistemi: *Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*³⁰ e la sua revisione (SSS-TOAST)³¹ e CCS.²⁸ Una corretta integrazione dei due concetti classificativi risulta indispensabile per un corretto approccio clinico. Le principali caratteristiche dei sistemi classificativi sopra elencati sono riassunte nella Tabella 1. Ai fini di un corretto approccio terapeutico risulta innanzitutto fondamentale la distinzione dell'ictus ischemico in due macrogruppi: ictus cardioembolico e non cardioembolico.

Ictus cardioembolico

L'ictus cardioembolico rappresenta oggi il 20%-30% di tutte le forme di ictus ischemico ed è generalmente associato ad una maggiore gravità clinica, con una probabilità di morte entro il primo anno del 50%, rispetto al 27% degli ictus a diversa eziologia. Il tasso di ricorrenza a 5 anni è del 21,5%, con percentuali di dipendenza funzionale del 26% circa.^{32,33} L'incidenza di ictus cardioembolico si è triplicata rispetto alle decadi passate e, secondo le proiezioni del Regno Unito, aumenterà ancora fino a tre volte entro il 2050,^{34,35} probabilmente anche in relazione ai progressi in ambito diagnostico. L'ictus cardioembolico rappresenta un'entità eterogenea, riconoscendo diverse possibili cause sottostanti, di cui la più frequente è indubbiamente la fibrillazione atriale (FA).

Fibrillazione atriale

In presenza di fibrillazione atriale (FA) la prevenzione, sia primaria che secondaria, degli eventi cerebrovascolari è affidata all'utilizzo dei farmaci anticoagulanti. Di notevole importanza a tal proposito sono da un lato la stratificazione del rischio di ictus di ciascun individuo e di recidiva dello stesso, dall'altro

la scelta del farmaco anticoagulante più appropriato. La stratificazione del rischio di ictus nei soggetti con FA si avvale di scale cliniche, di cui la più utilizzata è lo score CHA₂DS₂-VASc (Tabella 2), calcolato attribuendo 1 punto per età compresa tra 65 e 74 anni, sesso femminile, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, diabete e vasculopatie e 2 punti per età ≥ 75 anni e per pregresso evento cerebrovascolare. Lo score

è stato validato dall'*Euro Heart Survey on AF population* su una coorte di 1084 pazienti non anticoagulati.³⁶ Secondo tale score il rischio di incorrere in un ictus viene stratificato in tre gruppi a rischio crescente: score uguale a 0, 1 e ≥ 2 , con un tasso medio annuale di ictus rispettivamente dello 0,2%, 0,6% e 2,2%. Il rischio di ricorrenza di ictus in caso di ischemia cerebrale correlata a FA è dell'8% nelle prime due

Tabella 1. Principali sistemi classificativi ictus ischemico.

Classificazione	Tipo di classificazione	Tipo di ictus	Grado di evidenza	Vantaggi	Svantaggi
TOAST	Causativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aterosclerosi di grosso vaso 2. Cardioembolismo 3. Occlusione di piccolo vaso 4. Causa indeterminata <ul style="list-style-type: none"> • Due o più cause • Accertamenti negativi • Accertamenti incompleti 	<p>Probabile Possibile</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ampiamente usata • Utile da usare nella pratica clinica 	<ul style="list-style-type: none"> • Affidabilità e validità influenzata dall'esperienza del valutatore • I gradi di evidenza sono spesso ignorati • Sovrastima del gruppo indeterminato • Bassa affidabilità per gli ictus minori
SSS-TOAST	Causativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aterosclerosi di grosso vaso 2. Cardioembolismo 3. Occlusione di piccolo vaso 4. Altre cause 5. Causa indeterminata <ul style="list-style-type: none"> • Non noto <ol style="list-style-type: none"> a) Embolismo criptogenico b) Altri criptogenici c) Accertamenti incompleti • Non classificati 	<p>Evidente Probabile Possibile</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Migliore affidabilità e criteri aggiornati rispetto al TOAST • Riduzione dei numeri di casi classificati come indeterminati • Identificazione dell'embolismo criptogenico come entità separata 	<ul style="list-style-type: none"> • Schema classificativo complicato • Difficile da usare nella pratica clinica
CCS	Causativa e fenotipica	Stesso di SSS-TOAST	<p>Evidente Probabile Possibile</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simile a SSS-TOAST • Algoritmo computerizzato • Affidabilità e validità eccellenti • Specificazione di dettagli fenotipici 	<ul style="list-style-type: none"> • Simile ad SSS-TOAST • Necessità di internet
ASCO	Fenotipica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aterotrombosi 2. Patologia di piccolo vaso 3. Patologia cardiaca 4. Altre cause 	<p>0: assenza di malattia 1: potenzialmente causale 2: Nesso causale incerto 3: Nesso causale improbabile 9: work-up insufficiente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criteri esaustivi • Comprensivo di tutte le potenziali patologie coinvolte nella patogenesi dell'ictus • Adatto a studi di registro e clinici • Buona validità 	<ul style="list-style-type: none"> • Schema classificativo complesso • Difficile da utilizzare nella pratica clinica
ASCO-D	Fenotipica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aterotrombosi 2. Patologia di piccolo vaso 3. Patologia cardiaca 4. Altre cause 5. Dissecazione 	<p>0: assenza di malattia 1: potenzialmente causale 2: Nesso causale incerto 3: Nesso causale improbabile 9: work-up insufficiente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simile ad ASCO • Criteri aggiornati • Identificazione della dissecazione arteriosa come eziologia a sé stante • Work-up diagnostico definito 	<ul style="list-style-type: none"> • Simili ad ASCO

settimane.³⁷ Tuttavia, il beneficio del precoce utilizzo di terapia anticoagulante deve indubbiamente tenere conto del rischio di trasformazione emorragica della lesione ischemica, evidenziando alcuni studi come un inizio precoce (<48 ore) sia associato ad aumentato rischio di emorragia intracranica sintomatica.³⁸ In conseguenza di ciò nei pazienti con FA, il timing ottimale per l'inizio della terapia anticoagulante dopo un ictus cardioembolico è ancora oggetto di discussione. Attualmente si fa riferimento alla regola "1-3-6-12" proposta dall'*European Society of Cardiology*,³⁹ che suggerisce l'inizio della terapia anticoagulante rispettivamente ai giorni 1, 3, 6 e 12 in relazione rispettivamente all'occorrenza di TIA, ictus lieve, moderato o severo, questi ultimi definiti sulla base del punteggio *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) e dell'estensione dell'infarto cerebrale. Quattro grandi trials randomizzati, OPTIMAS, TIMING, START ed ELAN stabiliranno il beneficio dell'inizio precoce della terapia anticoagulante (< 4 giorni) nei pazienti con ischemia cerebrale correlata a FA.⁴⁰

Terapia anticoagulante orale

Distinguiamo gli Antagonisti della Vitamina K (AVK), quali il warfarin, e gli anticoagulanti orali diretti (AOD), distinti a loro volta in inibitori della trombina (Dabigatran) e inibitori del fattore X attivato (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban). La scelta della terapia anticoagulante si basa innanzitutto sulla classica distinzione della FA in: i) *valvolare*: presenza di stenosi valvolare mitralica o valvola cardiaca meccanica; ii) *non valvolare*: assenza delle suddette condizioni.⁴¹

Si tratta di una distinzione fondamentale, in quanto molti di questi pazienti sono stati esclusi dai recenti trial sugli AOD. Gli AOD, di conseguenza, sono stati testati e trovano indicazione solo nei pazienti con FA definita *non valvolare*, benché non vi sia un unanime consenso nei criteri di esclusione adottati in relazione alla definizione di FA valvolare.⁴²

L'efficacia del warfarin in prevenzione secondaria è stata dimostrata dall'*European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT),⁴³ che ha randomizzato 669 pazienti con FA non valvolare a warfarin (INR target=3), aspirina o placebo. Nel braccio warfarin si è osservata una riduzione del rischio di ictus dal 12% al 4%, con profilo di sicurezza comparabile ad aspirina e placebo. Per quanto riguarda gli AOD, comparati al warfarin, hanno una maggiore rapidità di azione, una più breve emivita, nessuna interazione con cibo, minori interazioni con terapie mediche e non richiedono un periodico monitoraggio ematico di attività anticoagulante come l'INR per gli AVK. Tutti i trial di fase III hanno evidenziato la non inferiorità degli AOD rispetto al warfarin nella prevenzione di ictus ed embolismo sistemico, a fronte di un tasso di emorragia intracranica dimezzato,^{42,44-46} tanto che le linee guida italiane¹¹ raccomandano in caso di ictus ischemico o TIA attribuibile a FA non valvolare il ricorso agli AOD per la loro uguale efficacia e la loro maggiore sicurezza rispetto agli AVK, con l'esclusione dei casi di controindicazione assoluta (valvola protesica meccanica, stenosi severa della mitrale in genere su base reumatica, compromissione renale severa) e cautela in quelli con controindicazioni relative (concomitante neoplasia, scarsa aderenza terapeutica del paziente).⁴⁷ Peraltro, una re-

Tabella 2. Principali scores di stratificazione del rischio di ictus ischemico (CHA₂DS₂-VASc e ATRIA) e di sanguinamento (HAS-BLED) nei pazienti con fibrillazione atriale.

CHA ₂ DS ₂ -VASc score		HAS-BLED		ATRIA		
Fattori di rischio	Score	Fattori di rischio	Score	Fattori di rischio	Score in assenza di storia di ictus	Score in presenza di pregresso ictus
Scompenso cardiaco	1	Ipertensione arteriosa	1	Età < 65	0	8
Ipertensione arteriosa	1	Disfunzione renale	1	Età 65-74	3	7
Età ≥ 75 anni	2	Epatopatia	1	Età 75-84	5	7
Diabete	1	Pregresso ictus	1	Età ≥85	6	9
Ictus/TIA	2	INR labile	1	Sesso femminile	1	1
Vasculopatia	1	Età > 65	1	Diabete mellito	1	1
Età ≥ 65 anni	1	Farmaci che predispongono al sanguinamento (Aspirina, Clopidogrel, FANS)	1	Scompenso cardiaco	1	1
Sesso Femminile	1	Abuso alcolico	1	Ipertensione arteriosa	1	1
		Pregressa emorragia maggiore o predisposizione al sanguinamento	1	Proteinuria	1	1
				Filtrato glomerulare (MDRD) <45	1	1

cente analisi dell'esito clinico dei pazienti arruolati nel trial ENGAGE-AF-TIMI-48 con cancro, ha evidenziato il beneficio dell'Edoxaban, suggerendo che l'utilizzo degli AOD in questo gruppo di pazienti necessita di ulteriori indagini.⁴⁸ Per quanto riguarda i soggetti di età avanzata, un'analisi secondaria dei trial ARISTOTLE,⁴⁹ ROCKET-AF⁵⁰ e RELY,⁵¹ ha evidenziato che questi beneficiano del trattamento anticoagulante con AOD al pari dei più giovani,^{52,53} sebbene l'utilizzo del Dabigatran al dosaggio di 150 mg due volte al giorno sia associato con elevato rischio di emorragia extracranica nei soggetti di età maggiore agli 80 anni.⁵⁴ Nei soggetti ad elevato rischio di sanguinamento sulla base degli score HAS-BLED o ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*) (Tabella 2), o in presenza di controindicazioni alla terapia anticoagulante, le alternative utilizzabili sono rappresentate da aspirina, clopidogrel o entrambi. L'*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE A)⁵⁵ ha comparato aspirina (ASA) versus ASA più clopidogrel in 7550 pazienti fibrillanti che non potevano assumere warfarin. Dopo un follow up di 3,6 anni si è osservata una riduzione dell'incidenza di ictus, a scapito di una maggior percentuale di sanguinamenti maggiori, nei pazienti trattati con doppia antiaggregazione. L'aggiunta di clopidogrel ad ASA appare comunque di beneficio modesto, rispetto alla singola terapia antiaggregante. Nel 2015, in seguito ai risultati dei trial PROTECT AF⁵⁶ e PREVAIL,⁵⁷ il *WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device* è stato approvato negli USA per il trattamento della FA nei pazienti con elevato rischio emorragico o controindicazione a terapia anticoagulante. Tuttavia, l'utilizzo di tale dispositivo implica che il paziente sia in grado di tollerare la terapia con warfarin più ASA per almeno 45 giorni e doppia antiaggregazione per almeno 6 mesi.⁵⁷

Altre condizioni associate a cardioembolismo

Valvole protesiche cardiache

Si stima che il rischio di cardioembolismo nei pazienti con valvola meccanica è di circa il 4% per anno in assenza di terapia antiaggregante/anticoagulante, 2% con l'uso di ASA e 1% con anticoagulanti.^{58,59} Gli AOD sono controindicati in questo sottogruppo di pazienti, per i quali trovano invece indicazione gli AVK. Il range di INR richiesto dipende dal tipo e localizzazione della valvola meccanica, da eventi embolici antecedenti o seguenti la sostituzione valvolare cardiaca. In linea generale, in accordo con le linee guida dell'AHA,³ per i pazienti con valvola meccanica aortica e pregresso ictus/TIA è ragionevole un INR di 2,5 (range 2,0-3,0), mentre per la valvola mitrale in pre-

senza di pregresso ictus l'INR ottimale è di 3,0 (2,5-3,5). Il recente trial RE-ALIGN (*Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients After Heart Valve Replacement*),⁶⁰ che comparava warfarin versus dabigatran in pazienti con valvola meccanica cardiaca, è stato interrotto precocemente senza dimostrazione del beneficio del dabigatran.

Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco rappresenta il secondo fattore di rischio maggiormente associato a ischemia cerebrale, dopo la fibrillazione atriale, condizione peraltro spesso concomitante. Il meccanismo fisiopatologico più frequentemente responsabile dell'ictus ischemico è quello tromboembolico, in seguito alla formazione di trombi intracavitari conseguenti alla stasi sanguigna favorita dall'alterata cinetica ventricolare.⁶¹ La prevenzione secondaria deve tener conto del tipo di scompenso cardiaco (classificato sulla base della frazione di eiezione (FE) in scompenso cardiaco a FE compromessa se FE<40%, o conservata se FE≥50% o moderatamente compromessa se FE compresa tra il 40%-49%⁶²) e dalla concomitante presenza di FA. Se in quest'ultimo caso infatti, l'utilizzo della terapia anticoagulante rappresenta il trattamento di prima scelta, con predilezione per gli AOD per il profilo di maggiore sicurezza e pari efficacia rispetto al warfarin,⁶³ più controversa è la decisione terapeutica in presenza di scompenso cardiaco con ritmo sinusale. Una recente metanalisi⁶⁴ di quattro trial (WARCEF,⁶⁵ WATCH,⁶⁶ HELAS,⁶⁷ WASH⁶⁸) che avevano indagato l'utilizzo del warfarin versus antiaggreganti e/o placebo in pazienti con scompenso cardiaco con compromessa FE in assenza di FA, e del più recente trial COMMANDER⁶⁹ (che ha indagato la sicurezza ed efficacia del Rivaroxaban 5 mg/die nel ridurre il rischio di ictus, infarto del miocardio e morte nei pazienti con scompenso cardiaco a FE compromessa e ritmo sinusale, ma con associata patologia coronarica) ha infatti evidenziato che l'utilizzo di terapia anticoagulante, pur riducendo il rischio di ictus del 37%, determina un aumento delle emorragie di 1.8 volte, in assenza peraltro di vantaggi in termini di mortalità. Non vi sono trial che abbiano invece indagato in maniera sistematica il possibile beneficio dell'anticoagulazione in pazienti con scompenso cardiaco in ritmo sinusale e FE preservata.

TIA e ictus non cardioembolico

Rientrano in questo gruppo l'ictus aterotrombotico da aterosclerosi dei grossi vasi intra ed extracranici) e aterotrombotico lacunare. In aggiunta alle strategie di prevenzione generale, la terapia di prevenzione secon-

daria si fonda sull'utilizzo di antiaggreganti piastrinici, con le dovute differenze in relazione alla classe eziopatogenetica dell'ictus.

Aspirina

Il gruppo ISO-SPREAD¹¹ raccomanda nella prevenzione secondaria del TIA e ictus non cardioembolico la terapia antiaggregante con ASA 100-325 mg/die, utilizzando ASA 100 mg/die per il trattamento prolungato. Nel 2002 la metanalisi dell'*Antithrombotic Trialists Collaboration* (ATC)⁷⁰ ha analizzato 195 trial randomizzati che comparavano la terapia antiaggregante (ASA soprattutto) versus placebo per la prevenzione di ictus, infarto del miocardio e morte in pazienti ad alto rischio. Nel gruppo di pazienti con pregresso evento cerebrovascolare l'utilizzo di antiaggreganti piastrinici ha determinato una riduzione del rischio di ricorrenza di ictus, infarto del miocardio e morte per eventi vascolari del 22%, indipendentemente da età, sesso, diabete e ipertensione. Dosaggi di ASA inferiori a 75 mg/die, tuttavia, non raggiungevano la significatività statistica in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. Nei pazienti con ictus non cardioembolico che erano già in terapia con ASA prima dell'evento, il gruppo ISO SPREAD¹¹ suggerisce di sostituire ASA con altro antiaggregante piastrinico, quale Clopidogrel 75 mg/die o Dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die e ASA \geq 50 mg/die, dopo aver valutato che gli eventuali fattori di rischio concomitanti siano stati trattati adeguatamente.

Clopidogrel

Lo studio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*)⁷¹ ha confrontato in 19.185 pazienti con recente evento vascolare (ictus, infarto acuto del miocardio o arteriopatia periferica sintomatica, equamente rappresentati) l'efficacia del clopidogrel (75 mg/die) con quella dell'ASA (325 mg/die). Il gruppo trattato con clopidogrel ha evidenziato, rispetto al gruppo ASA, una riduzione dell'incidenza dell'endpoint composito primario di ictus ischemico, infarto del miocardio e morte per cause vascolari (5,3% vs 5,8% annuo, rispettivamente), con una riduzione del rischio relativo del 8,7% (95% IC 0,3-16,5). Peraltro, la forza di questa evidenza è limitata dal fatto che il maggiore beneficio è stato riscontrato nel gruppo con arteriopatia periferica sintomatica, mentre nessuna differenza statisticamente significativa tra clopidogrel e ASA è emersa nei gruppi con recente ictus o infarto acuto del miocardio.

Associazione ASA+Dipiridamolo

L'efficacia dell'associazione è stata valutata nel trial ESPS-2 (*European Stroke Prevention Study-2*)⁷² che ha randomizzato 6602 pazienti con recente ictus

ischemico o TIA in quattro bracci: dipiridamolo formulazione retard 200 mg \times 2/die; ASA 25 mg \times 2/die; associazione dipiridamolo retard 200 mg \times 2 e ASA 25 mg \times 2; placebo.

Nella prevenzione delle ricorrenze di ictus ischemico l'associazione è risultata più efficace dei due singoli farmaci e del placebo (OR 0,59, 95% IC 0,48-0,73).

In relazione ai risultati della metanalisi ATC è stato tuttavia ipotizzato che il vantaggio dell'associazione ASA+dipiridamolo rispetto ad ASA in monoterapia fosse dovuto al basso dosaggio di ASA utilizzato nell'ESPS-2 (inferiore a 75 mg/die), per tale motivo le linee guida italiane¹¹ suggeriscono di utilizzare almeno 100 mg di ASA, anche in associazione con dipiridamolo.

Lo studio PROFESS⁷³ che ha incluso 20332 pazienti con pregresso TIA o ictus ischemico non ha evidenziato differenze statisticamente significative nella prevenzione delle recidive di ictus a fronte di un lieve incremento delle complicanze emorragiche nel gruppo trattato con associazione ASA-dipiridamolo *versus* clopidogrel.

Associazione ASA+Clopidogrel

Nella prevenzione delle recidive di ictus ischemico la combinazione di ASA+clopidogrel non ha evidenziato un beneficio rispetto alla singola antiaggregazione, a fronte di un aumento del rischio emorragico. Queste evidenze provengono dai risultati del trial MATCH (*Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients With Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke*),⁷⁴ CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*)⁷⁵ ed SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*).⁷⁶ Il trial MATCH⁷⁴ ha arruolato 7600 pazienti con recente TIA o ictus ischemico con associate ulteriori patologie definite ad alto rischio, quali pregresso infarto miocardico, ictus, angina, arteriopatia periferica sintomatica. I pazienti sono stati randomizzati ad associazione clopidogrel 75 mg/die più ASA 75 mg/die *versus* clopidogrel 75 mg/die in monoterapia. I risultati hanno evidenziato per il gruppo associazione una riduzione non significativa degli eventi ischemici, a fronte di un aumento delle complicanze emorragiche maggiori dopo tre mesi di trattamento. Il CHARISMA⁷⁵ non ha invece evidenziato differenze di beneficio né di rischio nel gruppo associazione ASA-clopidogrel rispetto alla sola ASA (RR, 0,93; 95% CI, 0,83-1,05; P=0,22).

Lo studio SPS3⁷⁶ ha valutato in 3000 pazienti con ictus ischemico lacunare l'associazione clopidogrel 75 mg +ASA 325 mg *versus* ASA 325 mg. I risultati non hanno mostrato alcuna riduzione della ricorrenza di ictus nella terapia protratta di associazione clopidogrel

75 mg+ ASA 325 mg rispetto alla sola ASA 325 mg (2,5% vs 2,7% anno), con un aumento significativo delle complicanze emorragiche e della mortalità.

Sulla base dei risultati di questi trial non vi sono evidenze a favore della doppia antiaggregazione a lungo termine nel ridurre il rischio di ictus.

Indicazioni specifiche per sottogruppi

Ictus minore di origine aterotrombotica e TIA ad alto rischio

L'ictus minore è stato definito in vari modi: ictus cerebrale con basso punteggio alla National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS),⁷⁷⁻⁷⁸ in assenza peraltro di un univoco valore soglia NIHSS, o ictus cerebrale caratterizzato dall'assenza di un deficit neurologico persistente disabilitante.⁷⁹ Il TIA ad alto rischio viene tradizionalmente definito da uno score ABCD₂≥4.⁸⁰ In questo sottogruppo di pazienti è particolarmente elevato il rischio di recidiva precoce, cioè entro i 3 mesi successivi, per cui sono stati oggetto di trial sulla doppia antiaggregazione a breve termine.

Il trial POINT⁸¹ ha randomizzato 4881 pazienti, entro 12 ore dall'esordio di un ictus minore o TIA ad alto rischio, a clopidogrel (dose di carico di 600 mg, seguito da 75 mg/die per 90 giorni) + Aspirina versus Aspirina+Placebo per 90 giorni. In entrambi i gruppi la dose di aspirina era da 50 a 325 mg. A 90 giorni l'outcome composito di eventi ischemici maggiori (ictus ischemico, infarto del miocardio o morte per eventi ischemici) è risultato inferiore nel gruppo clopidogrel-aspirina (5,0% versus 6,5%, HR 0,75, 95% IC 0,59-0,95), così come l'outcome ictus ischemico o emorragico (4,8% versus 6,4%, HR 0,74, 95% IC 0,58-0,94), a scapito tuttavia di un incremento del tasso di emorragie maggiori (0,9% versus 0,4%, HR 2,32, 95% IC 1,10-4,87). Nel trial CHANCE⁸² sono stati invece randomizzati 5170 pazienti Cinesi entro 24 ore dall'esordio di un ictus minore o TIA ad alto rischio a clopidogrel (300 mg dose di carico, poi 75 mg per 90 giorni) + aspirina (75 mg per i primi 21 giorni) versus aspirina 75 mg+placebo per 90 giorni. A 90 giorni si è registrata una significativa riduzione dell'incidenza dell'ictus nel gruppo clopidogrel+aspirina (8,2% versus 11,7%, riduzione assoluta del rischio 3,5%, HR 0,68, 95% IC 0,57-0,81). Il tasso di trasformazione emorragica è stato basso in entrambi i gruppi. Tuttavia i risultati del trial CHANCE, e in misura minore del POINT, non sono generalizzabili a tutti i pazienti con ictus minore o TIA ad alto rischio: il trial POINT ha escluso i pazienti candidabili a trombolisi endovenosa, trombectomia meccanica e endarterectomia carotidea; la popolazione cinese inclusa nel CHANCE, aveva una maggiore prevalenza di stenosi intracraniche su base aterosclerotica e minore preva-

lenza dei convenzionali fattori di rischio vascolari, rispetto al resto della popolazione mondiale; inoltre entrambi i trials hanno escluso pazienti con alterazioni isolate della sensibilità, del visus e vertigini isolate. Alla luce di tali risultati il gruppo ISO SPREAD, ha suggerito, in una recente raccomandazione online,¹¹ nei pazienti con ictus minore o TIA ad alto rischio, il ricorso alla doppia antiaggregazione (ASA 100 mg+clopidogrel 600 mg il primo giorno, poi 75 mg/die) preferibilmente entro 12 ore dall'esordio dei sintomi (o 24 ore in caso di trombolisi endovenosa), limitando il trattamento preferibilmente ai primi 30 giorni dall'evento ischemico cerebrale e comunque non prolungandolo oltre i 90 giorni, a causa di un significativo aumento delle complicanze emorragiche.

Il trial SOCRATES (*Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes*)⁸³ ha invece comparato l'azione di Ticagrelor, inibitore diretto, reversibile e competitivo del recettore piastrinico P2Y₁₂, al dosaggio di 90 mg due volte al giorno versus ASA 100 mg, in più di 13.000 pazienti con ictus ischemico o TIA ad alto rischio, non raggiungendo l'endpoint primario di efficacia (ictus, infarto del miocardio, morte). Infine, il trial THALES (*Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death*),⁸⁴ i cui risultati non sono ancora stati pubblicati, ha comparato nei pazienti con ictus minore o TIA ad alto rischio l'efficacia dell'associazione Ticagrelor (90 mg due/die)-Aspirina (300-325 mg/die) versus Aspirina (300-325 mg/die)-Placebo.

Stenosi intracraniche

Il miglior trattamento di prevenzione secondaria nell'ictus determinato da stenosi intracraniche è stato indagato da vari trial. Il trial WASID (*Warfarin and Aspirin Symptomatic Intracranial Disease*)⁸⁵ ha comparato warfarin versus ASA nei pazienti con stenosi del 50-99% di grosso vaso intracranico (carotide, arteria cerebrale media, vertebrale o basilare). Il trial è stato interrotto precocemente per l'elevato tasso di eventi avversi nel gruppo trattato con warfarin. Il trial SAMMPRIS (*Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis*),⁸⁶ che ha confrontato terapia medica e angioplastica con stenting in casi di stenosi sintomatica di grado elevato (70-90%) di una arteria intracranica, è stato interrotto dopo l'arruolamento di 451 casi (59% dei previsti) per la netta prevalenza (14% vs 5,8%) di ictus cerebrale o decesso nei 30 giorni successivi a trattamento con stenting. Una analisi combinata⁸⁷ dei due trial sopra citati suggerisce per i pazienti con stenosi intracranica sintomatica <70% o con stenosi sintomatica >70% e ictus o TIA verificatosi da più di 30 giorni, l'utilizzo di ASA 325 mg/die in associazione al controllo dei fattori di ri-

schio associati; per i pazienti con stenosi sintomatica del 70-99% ed ictus verificatosi nei 30 giorni precedenti, l'associazione ASA (325 mg/die)-Clopidogrel (75 mg/die) e controllo dei fattori di rischio associati. Le linee guida Americane³ suggeriscono, come Classe I e livello di evidenza B, nei pazienti con ictus o TIA determinato da una stenosi di grosso vaso intracranico (50-99%) l'utilizzo di ASA al dosaggio di 325 mg/die rispetto al warfarin; entro i primi trenta giorni dall'evento viene suggerita come Classe II e livello di evidenza B, l'associazione Clopidogrel 75 mg e Aspirina per 90 giorni.

Stenosi extracraniche

Per quanto riguarda le stenosi carotidee, secondo le linee guida italiane¹¹ vengono definite sintomatiche se l'ultimo episodio ischemico cerebrale o retinico congruo si è verificato nei 3 mesi precedenti. L'indicazione al trattamento chirurgico con endoarteriectomia viene posta nel caso di stenosi sintomatiche $\geq 70\%$ se il rischio perioperatorio di morte e ogni tipo di ictus è inferiore al 6%. In caso di stenosi carotidea inferiore al 50% non è raccomandata l'endoarteriectomia carotidea. Per stenosi carotidee sintomatiche tra il 50% e il 69%, se il rischio perioperatorio di morte per ogni tipo di ictus è inferiore al 6%, è indicata endoarteriectomia in presenza di almeno una tra le seguenti condizioni: ischemia recente (<2 mesi dal sintomo), sintomo cerebrale e non oculare, placca ulcerata - vulnerabile, sesso maschile, assenza di diabete.¹¹ È stato dimostrato che il maggior beneficio della endoarteriectomia carotidea si ha se eseguita entro 2 settimane dall'ictus.⁸⁸ Per quanto riguarda invece la migliore strategia terapeutica tra stenting versus CEA nella stenosi carotidea sintomatica, le evidenze⁸⁹⁻⁹² hanno per ora dimostrato la non inferiorità dello stenting rispetto alla CEA, ma sono necessari ulteriori studi. Lo stenting viene tuttavia raccomandato in presenza di importanti comorbidità quali scompenso cardiaco congestizio e/o disfunzione ventricolare sinistra, intervento cardiocirurgico nelle sei settimane precedenti, infarto miocardico nelle quattro settimane precedenti, angina instabile. Sia in attesa che dopo CEA è raccomandata la monoterapia antiaggregante piastrinica. Dopo stenting carotideo è indicata la doppia antiaggregazione piastrinica per i primi 3 mesi, in seguito la monoterapia.¹¹ Per quanto riguarda la stenosi vertebrale extracranica le linee guida dell'AHA³ suggeriscono il trattamento chirurgico o lo stenting, solo in presenza di sintomi nonostante la migliore terapia medica (antiaggreganti, statine).

Ictus associato a forame ovale pervio

Il forame ovale pervio (PFO) è una anomalia congenita presente nel 25% circa della popolazione, con

una prevalenza del 66% nei soggetti di età <55 anni con ictus criptogenetico.⁹³ La prevenzione secondaria nei pazienti con ictus ischemico correlato a PFO è stata oggetto di importante dibattito negli ultimi anni, soprattutto in riferimento all'annosa questione del beneficio della chiusura percutanea del PFO rispetto alla sola terapia medica. Infatti, in seguito ai risultati dei trial CLOSURE,⁹⁴ RESPECT⁹⁵ e PC⁹⁶ (circa 2300 soggetti di età ≤ 60 anni, con ictus ischemico o TIA criptogenetici e riscontro di PFO all'ecocardiogramma transesofageo in assenza di altre potenziali cause di ictus), che non avevano evidenziato, in termini di recidiva di ictus ischemico o TIA, alcuna differenza statisticamente significativa tra la chiusura percutanea del PFO con device e la sola terapia medica antitrombotica (antiaggregante singola o doppia oppure anticoagulante), una successiva analisi del RESPECT⁹⁷ e tre più recenti trial (CLOSE,⁹⁸ REDUCE⁹⁹ e DEFENSE-PFO¹⁰⁰) sono invece giunti a conclusioni opposte. I risultati del follow-up a 5.9 anni del trial RESPECT (che aveva arruolato 980 pazienti di età ≤ 60 anni con PFO e ictus criptogenetico, randomizzandoli a chiusura PFO con il device Amplatzer più terapia antitrombotica versus sola terapia medica) hanno infatti mostrato, a differenza della precedente pubblicazione con follow-up di 2,6 anni, un tasso di ricorrenza di ictus nei pazienti trattati con chiusura del PFO significativamente inferiore rispetto al gruppo terapia medica (0,58 vs 1,07 eventi per 100 pazienti/anno, HR 0,55, 95% IC 0,31-0,99; P=0,046). Il trial CLOSE⁹⁸ ha randomizzato soggetti di età compresa tra 16 e 60 anni, con ictus ischemico attribuito al PFO (in presenza di aneurisma del setto interatriale o di shunt di grandi dimensioni) a chiusura percutanea del PFO più terapia antiaggregante per l'intera durata del follow-up, o a sola terapia antiaggregante (ASA o clopidogrel o ASA/dipiridamolo), oppure a terapia anticoagulante (warfarin o AOD). Dopo un follow-up medio di 5,3 anni la ricorrenza di ictus nei pazienti sottoposti a chiusura percutanea del PFO è risultata significativamente inferiore rispetto al gruppo terapia antitrombotica (HR 0,03, 95% IC 0,0-0,26), con una più alta incidenza, tuttavia, di fibrillazione atriale di nuova insorgenza (4,6% vs 0,9%, P=0,02), peraltro transitoria nella maggior parte dei casi. Ad analoghi risultati è giunto il trial REDUCE,⁹⁹ che ha arruolato 664 pazienti di età compresa tra 18 e 59 anni, affetti da ictus ischemico con riscontro di PFO, randomizzati con un rapporto di 2:1 a chiusura percutanea del PFO più terapia antiaggregante somministrata per l'intera durata del follow-up versus sola terapia antiaggregante. Dopo un follow-up medio di 3,2 anni il tasso di recidiva di ictus si è mostrato inferiore nel gruppo sottoposto a chiusura percutanea del PFO (1,4% versus 5,4%, HR 0,23, 95% IC 0,09-0,62). Il rischio di fibrillazione atriale si è tuttavia dimostrato

significativamente più alto nel gruppo sottoposto a chiusura del PFO rispetto all'altro gruppo di trattamento (6,6% vs 0,4%, $P < 0,001$), soprattutto entro 45 giorni dalla procedura; ma anche in questo caso la fibrillazione è stata per lo più transitoria. Il recente trial DEFENCE-PFO¹⁰⁰ ha randomizzato 120 pazienti con ictus ischemico e associato PFO ad alto rischio (definito da associazione con aneurisma del setto interatriale, escursione del setto > 10 mm o dimensioni del PFO ≥ 2 mm) a chiusura percutanea del PFO versus sola terapia medica, dimostrando, dopo una media di 2,8 anni di follow up, la superiorità della chiusura del PFO in termini di ricorrenza di ictus. Il recente consensus paper europeo,¹⁰¹ sulla base della metanalisi dei 6 sopracitati trial, suggerisce la chiusura percutanea del PFO in soggetti di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con TIA o ictus criptogenetico ed elevata probabilità di associazione causale con PFO (sulla base di caratteristiche cliniche e diagnostiche strumentali). L'incidenza di FA di nuovo riscontro sembra essere ridotta con utilizzo dell'AMPLATZER PFO Occluder, rispetto agli altri device.

Conclusioni e raccomandazioni

- La prevenzione secondaria dell'ictus ischemico si basa sia su strategie generali di prevenzione (modifiche dello stile di vita e dei principali fattori di rischio associati, soprattutto ipertensione, diabete e dislipidemia) che sull'utilizzo di terapia farmacologiche mirate in relazione all'eziologia dell'ischemia cerebrale.
- Nell'ictus cardioembolico associato a FA non valvolare è raccomandato l'utilizzo di terapia anticoagulante orale, con maggior predilezione per gli AOD. Per ictus cardioembolico associato a patologia valvolare cardiaca è indicato l'utilizzo di warfarin con target di INR da correlare al tipo di valvulopatia sottostante.
- Nell'ictus cardioembolico associato a scompenso cardiaco a bassa FE e ritmo sinusale, in relazione alle evidenze ad ora disponibili, non è raccomandato l'utilizzo di terapia anticoagulante per l'elevato rischio di complicanze emorragiche. Non sono ancora disponibili dati su scompenso cardiaco a FE preservata e ritmo sinusale. Nei pazienti con scompenso cardiaco associato a FA, indipendentemente dalla FE, è raccomandata la terapia con anticoagulanti orali, preferendo gli AOD per il maggior profilo di efficacia e sicurezza rispetto al warfarin.
- Nella prevenzione secondaria di ictus ischemico o TIA non cardioembolico ASA, clopidogrel, o l'associazione ASA-dipiridamolo LR sono valide opzioni. L'associazione ASA-Clopidogrel per oltre 90 giorni, non riduce l'incidenza di ricorrenza di

ictus, a fronte di un aumento delle complicanze emorragiche.

- Nei pazienti con ictus minore o TIA ad alto rischio è raccomandato l'utilizzo dell'associazione ASA-clopidogrel per i primi 30 giorni. Oltre 90 giorni è preferibile l'utilizzo di antiaggregante in monoterapia.
- Nei pazienti con ictus ischemico da stenosi di grosso vaso intracranico la terapia medica associata ad angioplastica con stenting non si è dimostrata superiore rispetto alla sola terapia medica.
- Nei pazienti con ictus ischemico da stenosi carotidea extracranica $\geq 70\%$ è indicata la CEA. Le evidenze ad oggi disponibili hanno mostrato la non inferiorità dello stenting rispetto alla CEA, ma sono necessari ulteriori studi. Sia in attesa che dopo CEA è raccomandata la monoterapia antiaggregante piastrinica. Dopo stenting carotideo è indicata la doppia antiaggregazione piastrinica per i primi 3 mesi, in seguito la monoterapia.
- Nell'ictus ischemico associato a PFO le attuali evidenze suggeriscono la superiorità della chiusura percutanea del PFO rispetto alla sola terapia medica in pazienti di età compresa tra i 18 e 65 anni con ictus criptogenetico ed esclusione di altre potenziali fonti emboligene.

Bibliografia

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2016; 133: e38-e360.
2. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22:312-18.
3. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45:2160-2236.
4. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388: 761-75.
5. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, et al. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. *Neurology* 2017;89:1723-29.
6. Malek A, Cushman M, Lackland D et al. Secondhand smoke exposure and stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Prev Med* 2015, 49: e89-e97.
7. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, et al. Va-

- scular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65:835-42.
8. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:676-77.
 9. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:3754-832.
 10. Guzik A, C. Bushnell. *Stroke Epidemiology and Risk Factor Management*. Continuum 2017; 23:15-39.
 11. ISO-SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion). *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. VIII edizione. 21 luglio 2016.
 12. MacKay-Lyons M, Gubitza G, Giacomantonio N, et al. Program of rehabilitative exercise and education to avert vascular events after non-disabling stroke or transient ischemic attack (PREVENT Trial): a multi-centred, randomised controlled trial. *BMC Neurol*. 2010; 10:122.
 13. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke* 2011; 42: 30-36.
 14. Mazzaglia G, Britton A, Altmann D et al. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001, 96: 1743-56.
 15. Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2008; 39:1717-21.
 16. PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995; 108:710-17.
 17. PROGRESS Management Committee. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: characteristics of the study population at baseline. *J Hypertens*. 1999; 17:1647-55.
 18. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009; 32:1032-40.
 19. Benavente OR, McClure LA, Coffey CS, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial: results of the blood pressure intervention. Presented at: International Stroke Conference 2013; February 8, 2013; Honolulu, HI. Abstract LB8.
 20. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, ET AL. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575-85.
 21. Kaplan R, Tirschwell D, Longstreth W et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology*, 2005; 65: 835-42.
 22. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373:1765-72.
 23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care* 2013; 36: S11-S66.
 24. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355:549-59.
 25. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363:757-67.
 26. Amarenco P, Kim JS, Labreuche MJD. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020; 382:9-19.
 27. Radu R, Terecoasă E, Băjenaru O et al. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 159:93-106.
 28. Ay H, Benner T, Arsava EM. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38: 2979-84.
 29. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 502-508.
 30. Adams H, Bendixen B, Kapplle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24: 35-41.
 31. Ay H, Furie KL, Singhal A, et al. An Evidence-Based Causative Classification System for Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol* 2005, 58:688-697.
 32. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke *Cardiol Clin* 2016, 34: 255-268.
 33. O'Carroll C, Barrett K. Cardioembolic Stroke. *Continuum* 2017; 23 :111-132.
 34. Kamel H, Healey J. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017, 120: 514-526.
 35. Yiin GSC, Howard DPJ, Paul NLM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation* 2014, 130: 1236-1244.
 36. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272.
 37. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM; on behalf of the HAEST Study Group. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet*. 2000; 355:1205-10.
 38. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007, 38:423-430.
 39. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation develop-

- ped in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37:893-962.
40. Seiffge D, Werring D, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019; 18:117-126.
 41. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin* 2016; 34: 255-68.
 42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
 43. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-62.
 44. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:981-92.
 45. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369:2093-2104.
 46. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-891.
 47. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094-2106.
 48. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients With Active Malignancy and Atrial Fibrillation: Analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008987.
 49. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale [published correction appears in *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1162]. *Am Heart J*. 2010;159: 331-339.
 50. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. *Circ J*. 2012;76:2104-2111.
 51. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157:805-810.e8102.
 52. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1864-1872.
 53. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) [published correction appears in *Circulation*. 2018 Dec 18;138(25): e783]. *Circulation*. 2014; 130:138-146.
 54. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103:1015-1023.
 55. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360:2066-78.
 56. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011; 123:417-24.
 57. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1-12.
 58. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41.
 59. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11:437-50.
 60. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012; 163:931-37.e1.
 61. Schumacher K, Kornej J, Shantsila E, Lip GYH. Heart Failure and Stroke. *Curr Heart Fail Rep*. 2018; 15: 287-96.
 62. Kim W, Kim EJ. Heart Failure as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke*. 2018; 20:33-45.
 63. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17:1192-1200.
 64. Beggs SAS, Rørth R, Gardner RS, et al. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019; 105:1325-34.
 65. Pullicino P, Thompson JL, Barton B, et al. Warfarin versus aspirin in patients with reduced cardiac ejection fraction (WARCEF): rationale, objectives, and design. *J Card Fail*. 2006; 12:39-46.
 66. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009; 119:1616-24.
 67. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(4):428-432.
 68. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004; 148:157-64.
 69. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332-42.
 70. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and

- stroke in high risk patients [published correction appears in *BMJ* 2002 Jan 19;324(7330):141]. *BMJ*. 2002; 324:71-86.
71. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348:1329-39.
 72. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1-13.
 73. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):985]. *Lancet Neurol*. 2008; 7:875-84.
 74. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:331-37.
 75. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706-1717.
 76. SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367:817-25.
 77. Coutts SB, Hill MD, Simon JE, et al. Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology*. 2005; 65:513-17.
 78. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke* 2010; 41:661-66.
 79. Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force; Levine SR, Khatri P, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke*. 2013; 44:2500-2505.
 80. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009; 40:2276-93.
 81. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018; 379:215-25.
 82. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369:11-19.
 83. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016; 375:35-43.
 84. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. The Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke*. 2019;14: 745-51.
 85. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:1305-16.
 86. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014; 383:333-341.
 87. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2013; 12:1106-14.
 88. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30:1751-58.
 89. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26:576-90.
 90. Rantner B, Goebel G, Bonati LH, et al. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg*. 2013; 57:619-26.e2.
 91. International Carotid Stenting Study Investigators; Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2010; 376:90]. *Lancet* 2010; 375:985-97.
 92. Carotid Stenting Trialists' Collaboration; Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned metaanalysis of individual patient data. *Lancet*. 2010; 376:1062-73.
 93. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2003; 139:753-60.
 94. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012; 366:991-99.
 95. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368:1092-1100.
 96. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013; 368:1083-1091.
 97. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1022-1032.

98. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017 ;377:1011-21.
99. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377:1033-42.
100. Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2335-2342.
101. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention.* 2019; 14:1389-1402.

Non-commercial use only