



**SOLACI
CACI '14**
ARGENTINA

In partnership with **TCT**

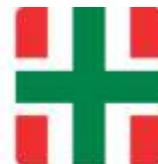
April 23-25, 2014

Hilton Hotel, Buenos Aires

PFO Closure: Lessons from the Clinical Trials

Alejandro D. Fernández

Servicio de Cardiología Intervencionista



HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

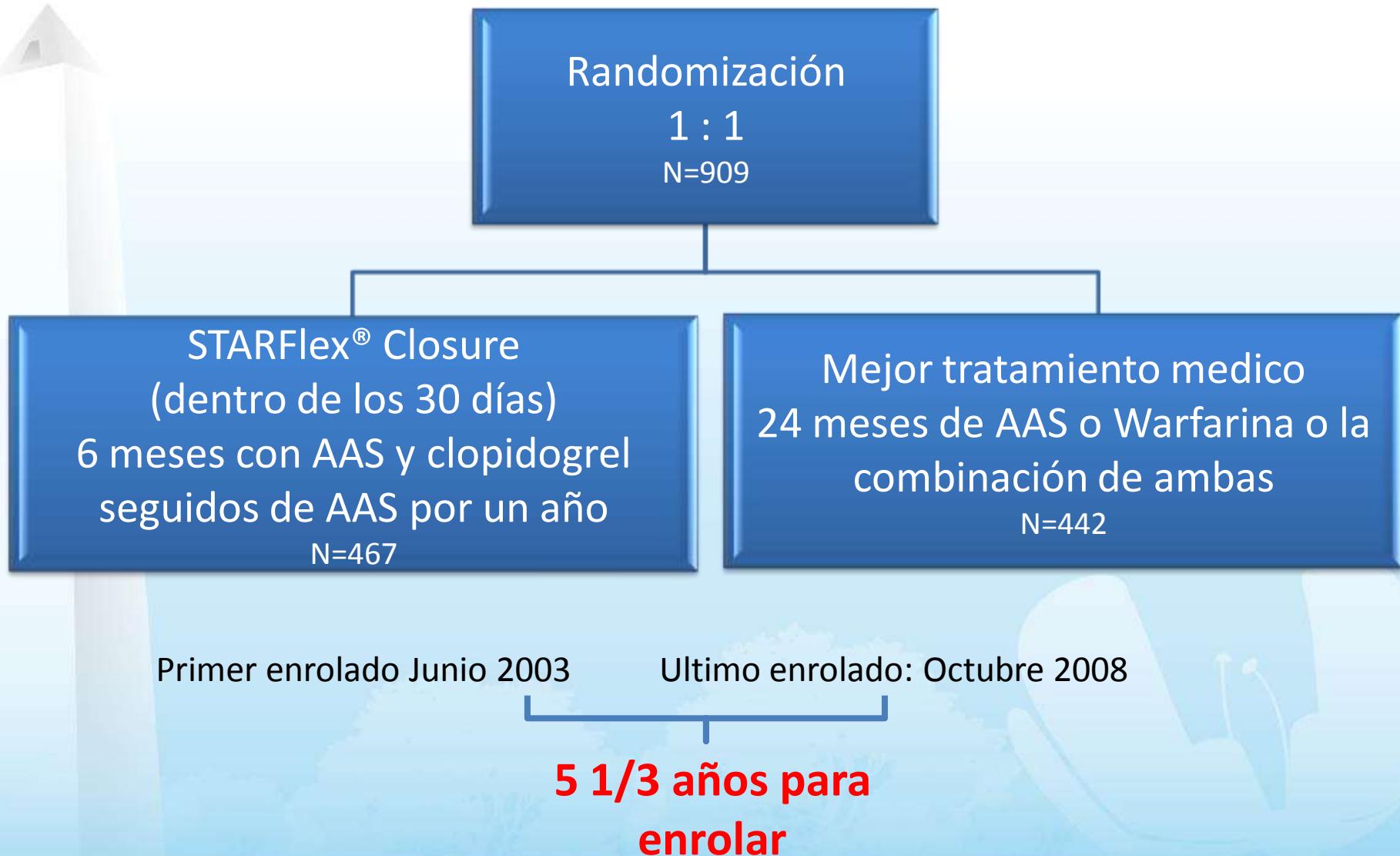


Los tres grandes Trials

- CLOSURE, PC y RESPECT



Diseño del estudio





Punto final primario a 2 años

	STARFlex n = 447	Trat medico n = 462	P*
Compuesto	5.9% (n=25)	7.7% (n=30)	0.30
Stroke	3.1% (n=12)	3.4% (n=13)	0.77
TIA	3.3%*	4.6% (n=17)	0.39

*3 ocurrieron después de la randomización pero antes del implante



	STARFlex N=400	Trat. medico N=451	P value
Pequeño shunt	7.0% (n=8/114)	8.0% (n=10/126)	0.75
Moderado shunt	5.3% (n=7/132)	8.4% (n=12/143)	0.31
Gran shunt	3.6% (n=3/84)	5.3% (n=3/57)	0.62
Sin aneurisma el septum	6.4% (n=15/236)	8.5% (n=20/236)	0.38
Con aneurisma el septum	4.9% (n=7/142)	6.5% (n=9/139)	0.58



Por que el CLOSURE dio esos resultados



- Diseño como estudio de superioridad
- Se excluyeron los pacientes con coagulopatías (estos son los que mas se beneficiarían)
- Enrolamiento muy lento (solo 2 pacientes por centro por año, esto puede conducir a sesgo de selección)
- Seguimiento corto



Por que el CLOSURE dio esos resultados

- Hay algunos hallazgos raros
 - Los FOP pequeños tuvieron mas eventos
 - Los FOP sin aneurisma del séptum tuvieron mas eventos
- Muchos operadores estaban en el comienzo de la curva de aprendizaje
- Tasa de complicaciones muy alta en el grupo cierre percutáneo
- Dispositivo obsoleto



PC Trial

Criterios de inclusión

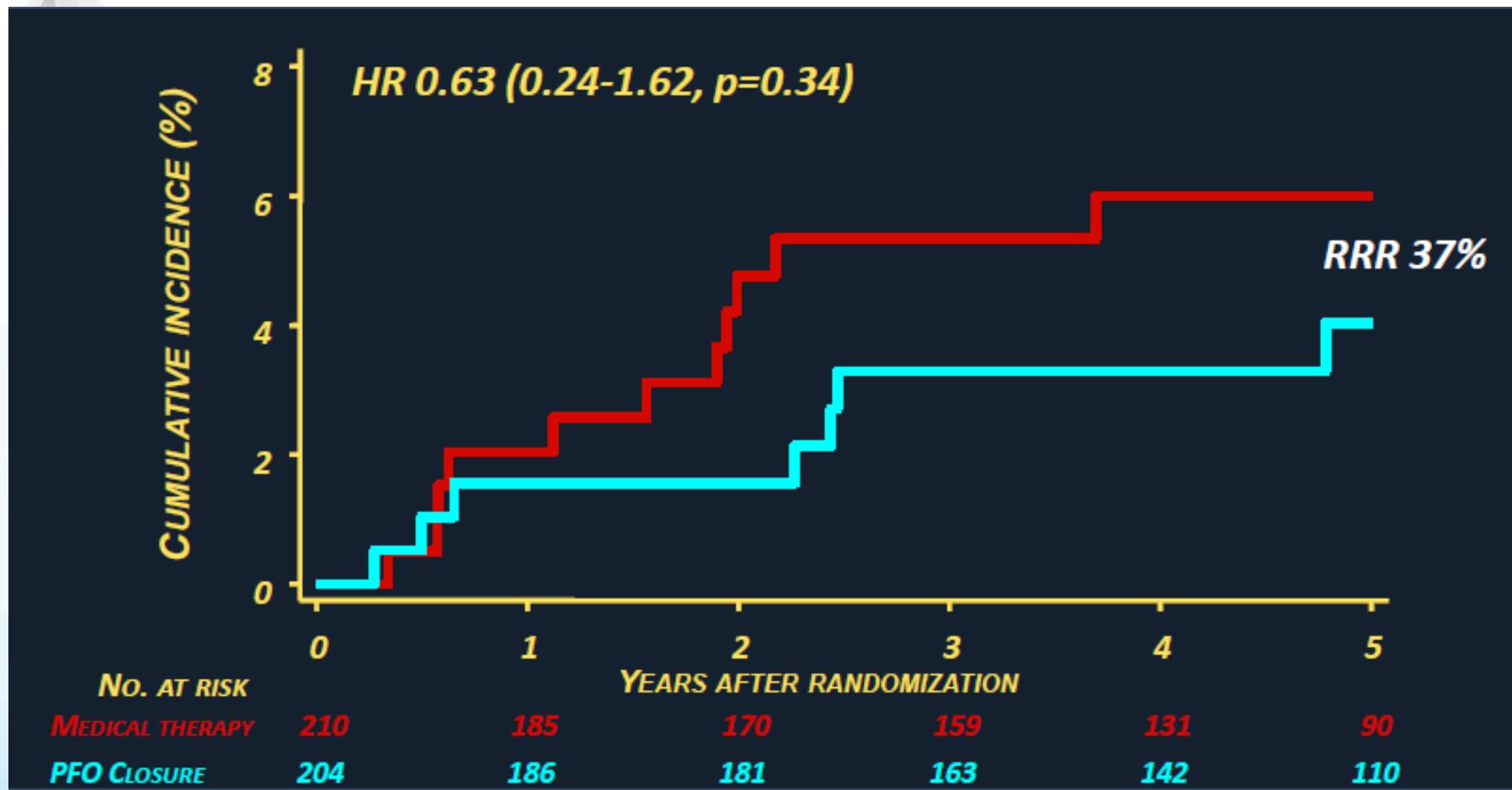


- *Edad < 60 años*
- *Presencia de PFO (con o sin aneurisma septal)*
- *Stroke o TIA demostrado clinica y neuroradiologicamente*
- *Embolia periferica demostrada clinica y radiologicamente*



PC Trial: punto final combinado

Muerte, stroke, TIA y embolia periférica





RESPECT

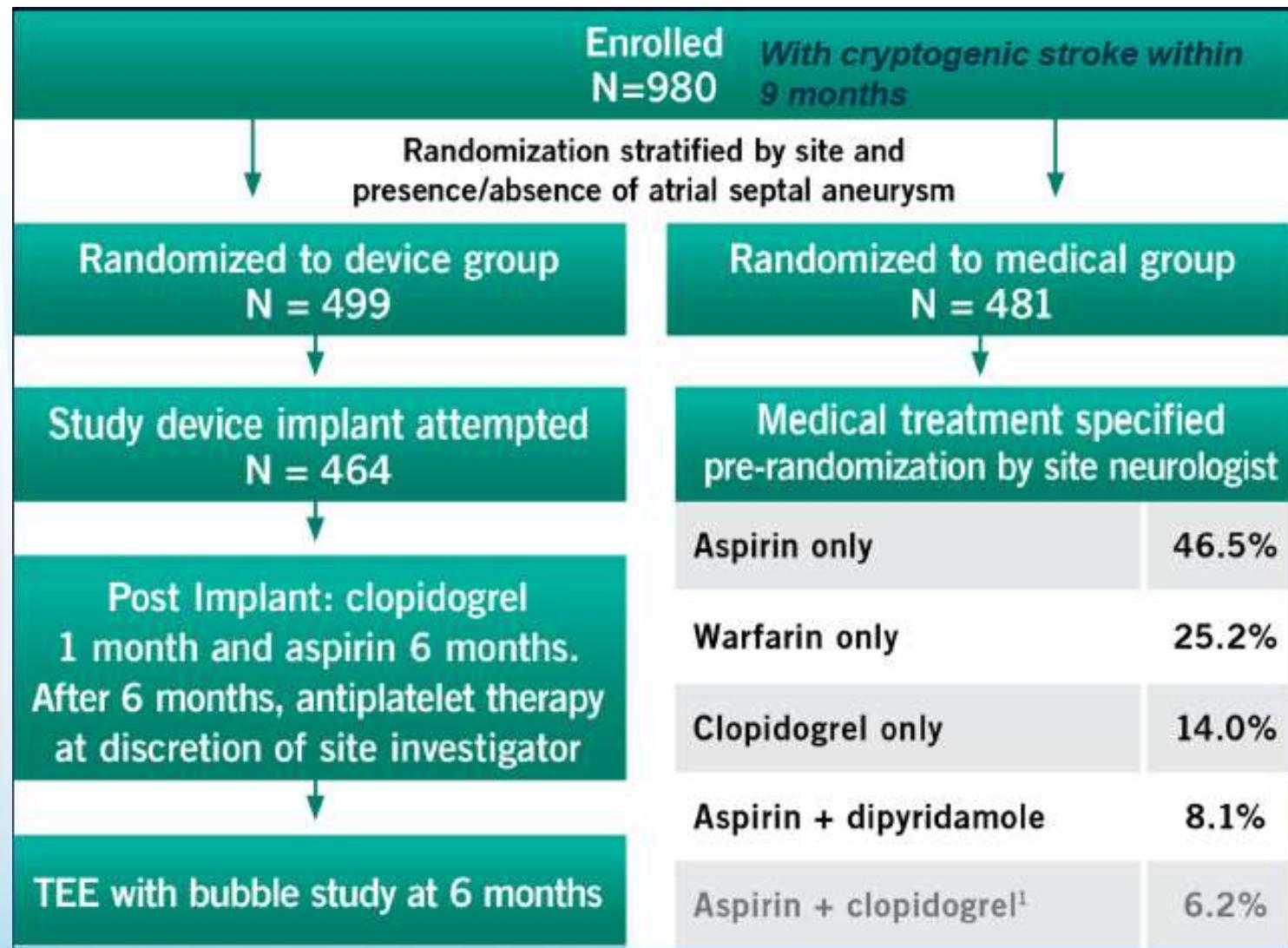
Criterios de Inclusión



- Pacientes con PFO que han sufrido un Stroke criptogénico en los últimos 270 días
- Stroke definido como: déficit neurológico agudo, presumiblemente debido a isquemia focal que además:
 - 1) Los síntomas persistieron 24 horas o mas
 - 2) Los síntomas persistieron menos de 24 horas pero se asociaron a Hallazgos en la RM o CT
- Stroke criptogénico se define como stroke de causa desconocida
- “PFO” se define como la visualización de micro burbujas en la aurícula izquierda en el ETE con o sin Valsalva



RESPECT





RESPECT

	Device Group ¹ (N=499)	Medical Group ¹ (N=481)	P-value ²
Age (years) ³	45.7 (9.7)	46.2 (10.0)	0.491
Gender male (%)	53.7	55.7	0.564
Days from qualifying stroke to randomization	130 (70)	130 (69)	0.891
Atrial septal aneurysm (%)	36.1	35.1	0.790
Maximal baseline shunt Grade II - III (%) ^{3,4}	77.9	74.1	0.176
Qualifying Stroke Size			
Smaller infarct \leq 1.5 cm	50.6	51.8	0.714
Larger infarct > 1.5 cm	49.4	48.2	



RESPECT

Event	Device Group N=499 n (%)	Medical Group N=481 n (%)	P-value ²
Diabetes mellitus	33 (6.6%)	40 (8.3%)	0.332
Systemic hypertension	158 (31.7%)	150 (31.2%)	0.891
Current smoker	75 (15%)	55 (11.4%)	0.109
Hypercholesterolemia	194 (38.9%)	193 (40.1%)	0.696
Coronary artery disease (CAD)	19 (3.8%)	9 (1.9%)	0.084
Peripheral vascular disease (PWD)	5 (1%)	1 (0.2%)	0.218
Previous transient ischemic attack (TIA)	58 (11.6%)	61 (12.7%)	0.626
Previous stroke ¹	53 (10.6%)	51 (10.6%)	1
History of migraine	195 (39.1%)	185 (38.5%)	0.844
History of deep vein thrombosis (DVT)	20 (4%)	15 (3.1%)	0.494



RESPECT

Eventos adversos

Event	Device Group N=499 n (%)	Medical Group N=481 n (%)	P-value ⁷
Thrombus on device	0 (0%)	N/A	N/A
Device embolization	0 (0%)	N/A	N/A
Atrial fibrillation ¹	3 (0.6%)	3 (0.6%)	1
Transient ischemic attack (TIA)	3 (0.6%)	3 (0.6%)	1
Major bleeding	8 (1.6%)	9 (1.9%)	0.810
Pericardial tamponade (procedure related) ²	2 (0.4%)	N/A	N/A
Major vascular complications	4 (0.8%)	0 (0%)	0.124
Pulmonary embolism ³	1 (0.2%)	0 (0%)	1
Cardiac thrombus ⁴	2 (0.4%)	0 (0%)	0.500
Ischemic stroke ⁵	2 (0.4%)	N/A	N/A
Death ⁶	0 (0%)	0 (0%)	N/A



RESPECT

Procedural Outcomes	n/N (%)
Technical success ¹	460 / 464 (99.1%)
Procedural success ²	444 / 462 (96.1%)
Effective closure ³	244 / 261 (93.5%)

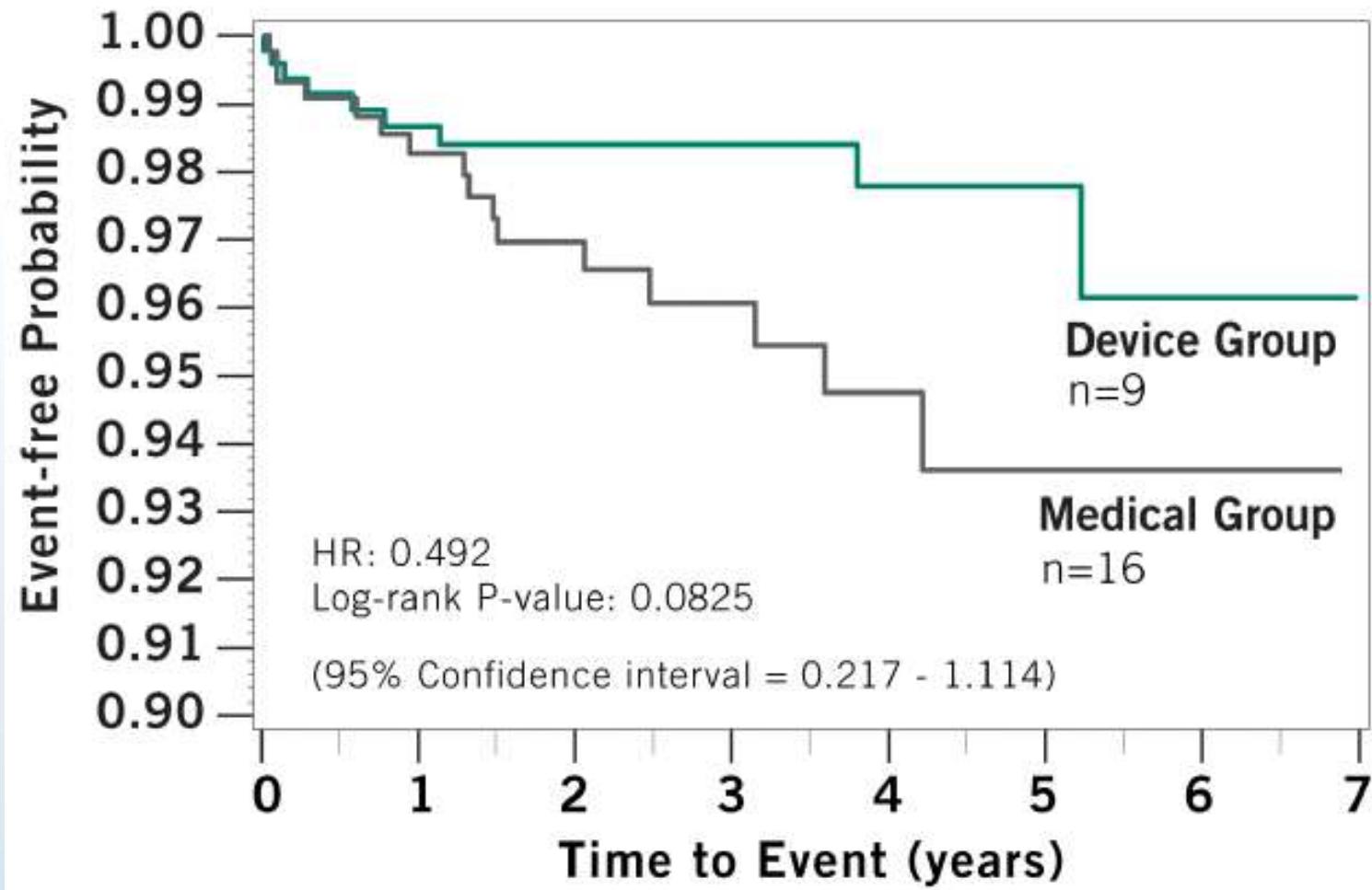
1. *Definido como implante y liberación exitosa del dispositivo*

2. *Definido como implante exitoso sin eventos serios intrahospitalarios*

3. *Definido como obliteración completa o shunt mínimo (Grado 0 o 1 en reposo y Valsalva) a 6 meses adjudicado por el echo core lab*



RESPECT: ITT



3/9 pacientes en el grupo “Device” no tenian el dispositivo al momento del evento



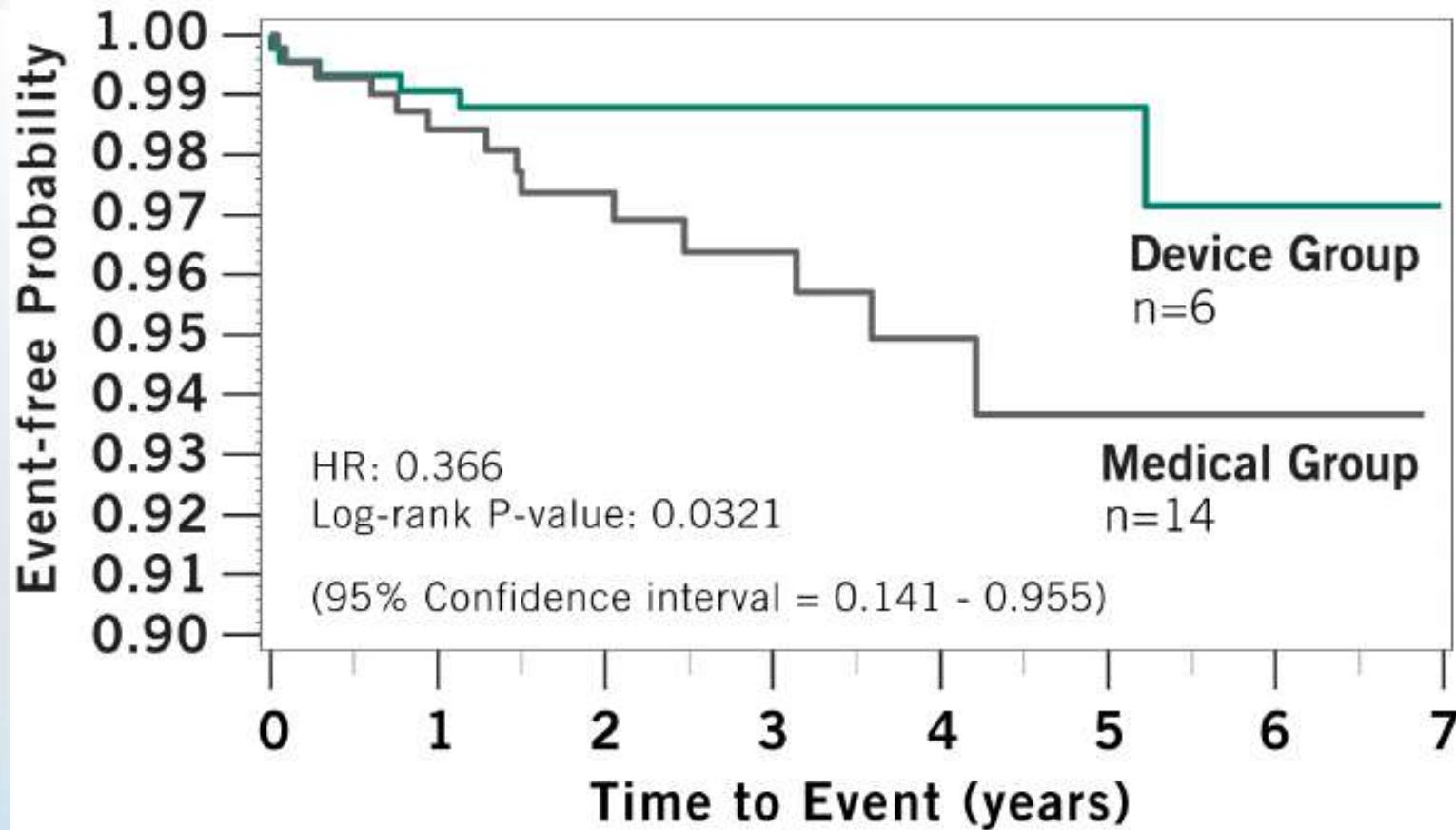
RESPECT



- **3 de los 9 eventos en la rama “device” ocurrieron en pacientes que no tenían el dispositivo**
- **1 después de la randomización pero antes del implante**
- **1 en un paciente que se negó al procedimiento y fue cruzado a la rama trat. medico**
- **1 en un paciente que requirió cirugía de revascularización y el PFO fue cerrado con un parche durante la cirugía**

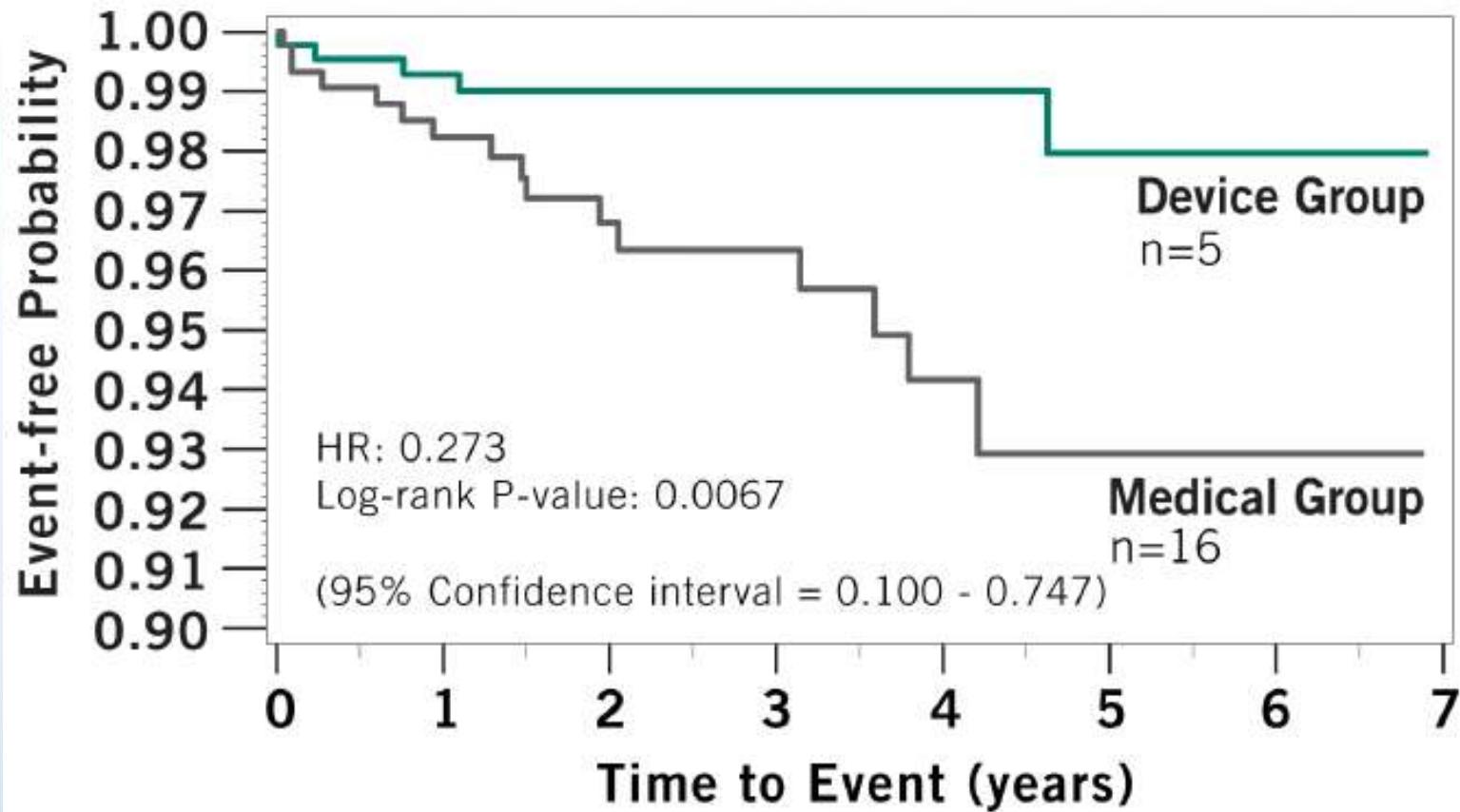


RESPECT PER PROTOCOL

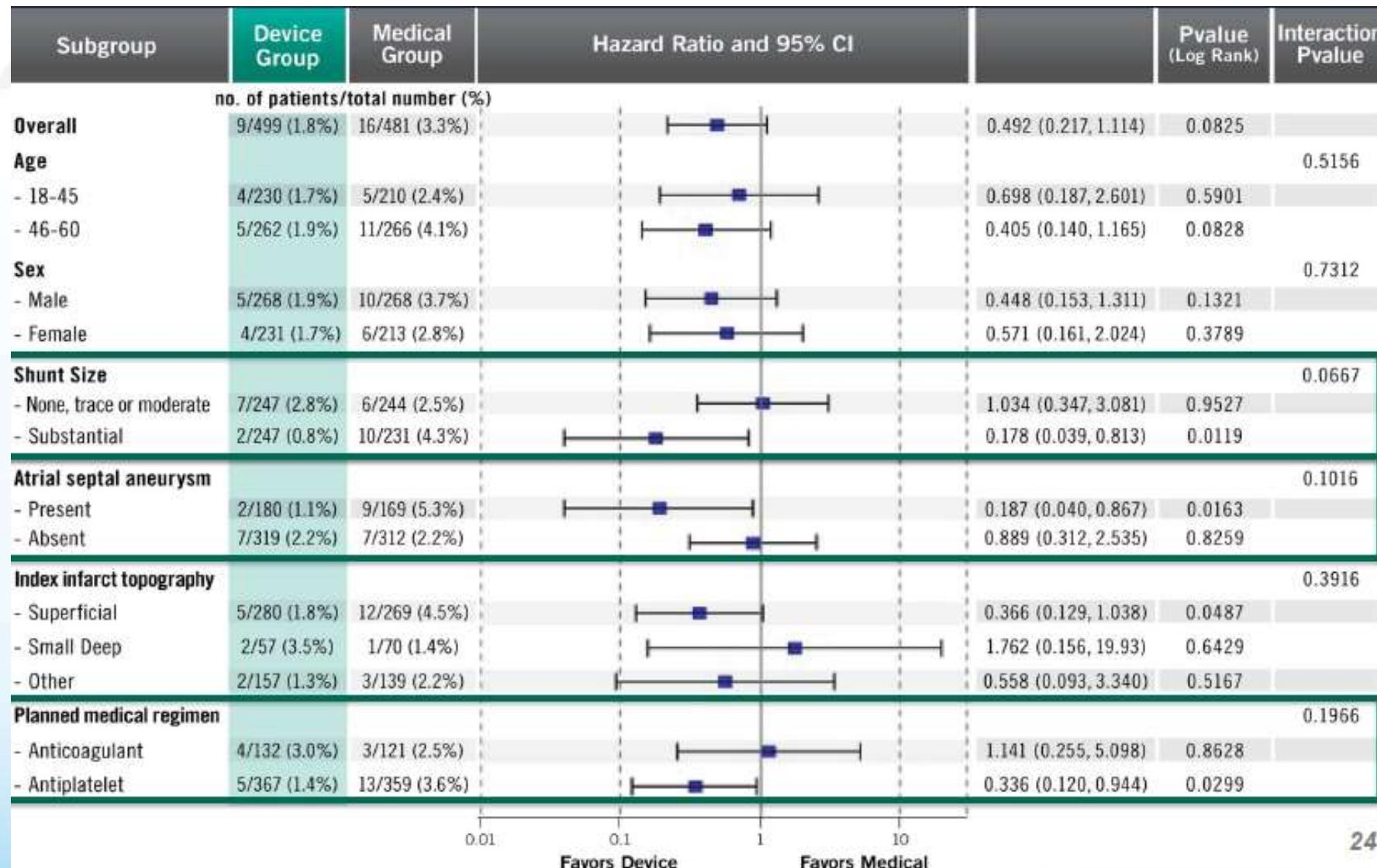




RESPECT AS TREATED



RESPECT SUBPOBLACION



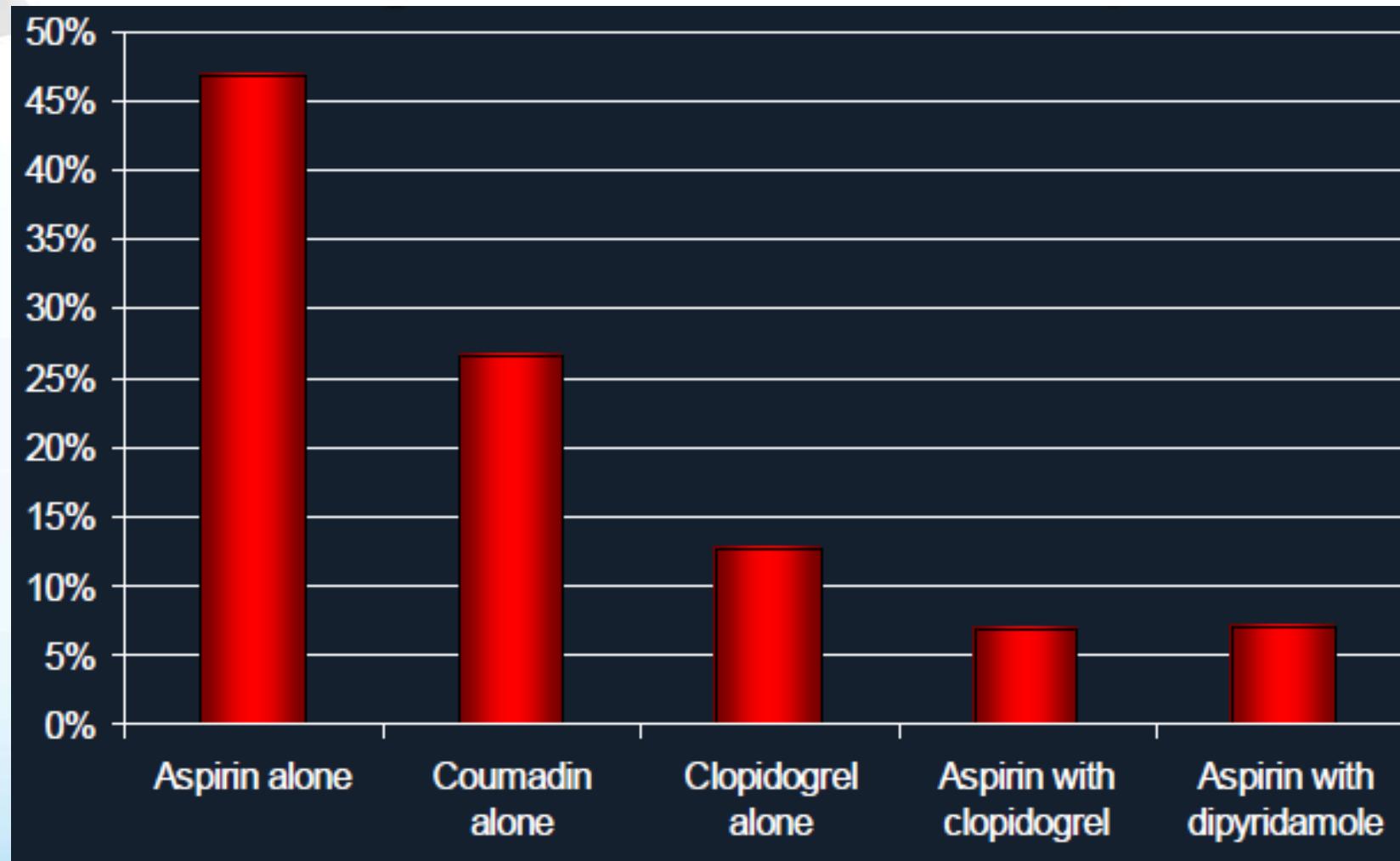


Diferencias entre los dispositivos

Event	RESPECT Device Group (%) N=499	Closure I Device Group (%) N=402			
Procedural Success	96.1%	89.4%			
Effective Closure @ 6 Mos.	93.5%	86.4%			
Thrombus on device	0%	1.0%			
Atrial Fibrillation	0.6%	5.7%			
Major Bleeding	1.6%	2.6%			
Major Vascular Complications	0.8%	3.2%			
	CardioSEAL	Amplatzer	Helex	Other	Total
Implantations	2,023	9,109	1,201	1,403	13,736
Explantations	16	19	2	1	38
% Explanted	0.79%	0.21%	0.17%	0.07%	0.28%
p value	----0.00003----	----ns----			



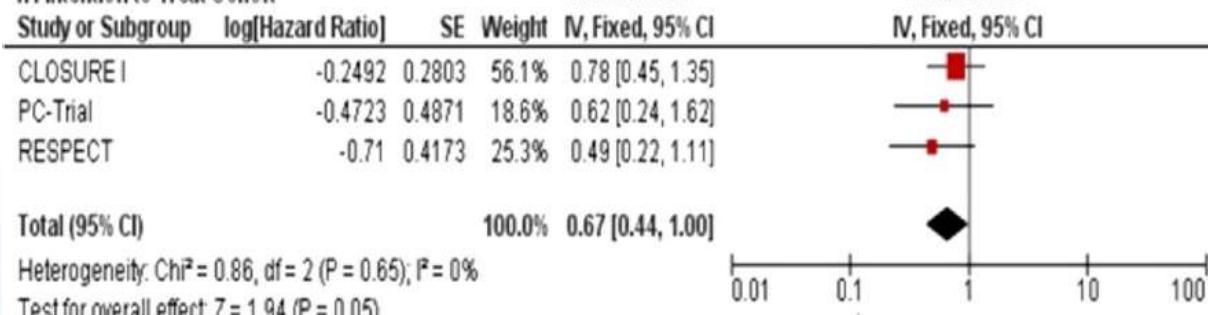
Tratamiento medico en los grupos control



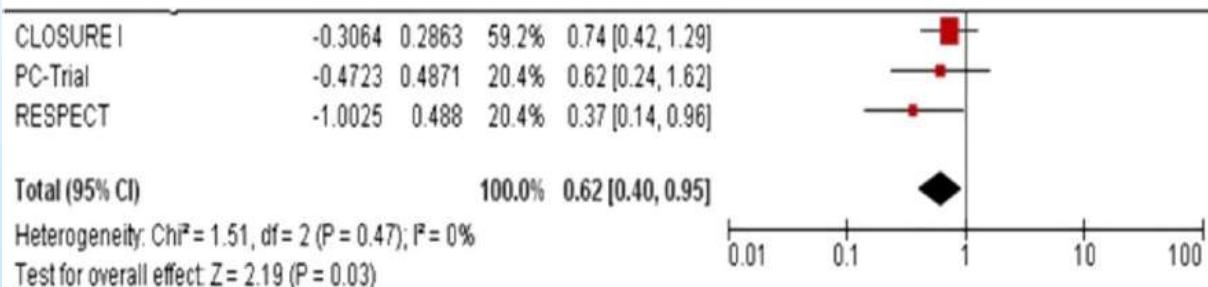


Metanálisis

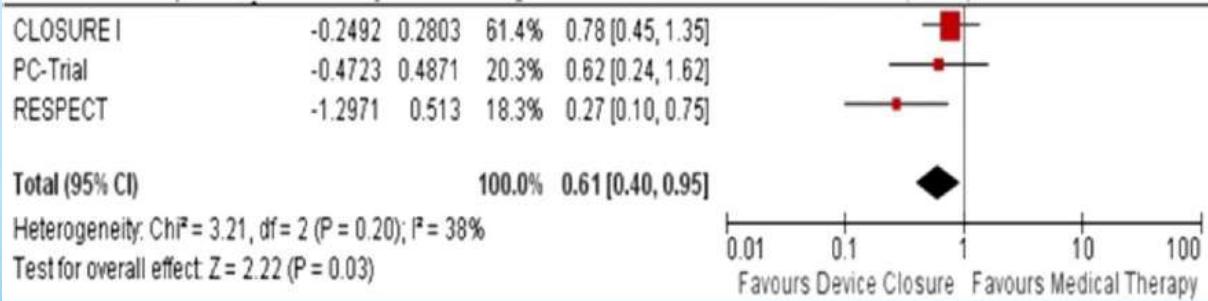
1.1 Intention to Treat Cohort



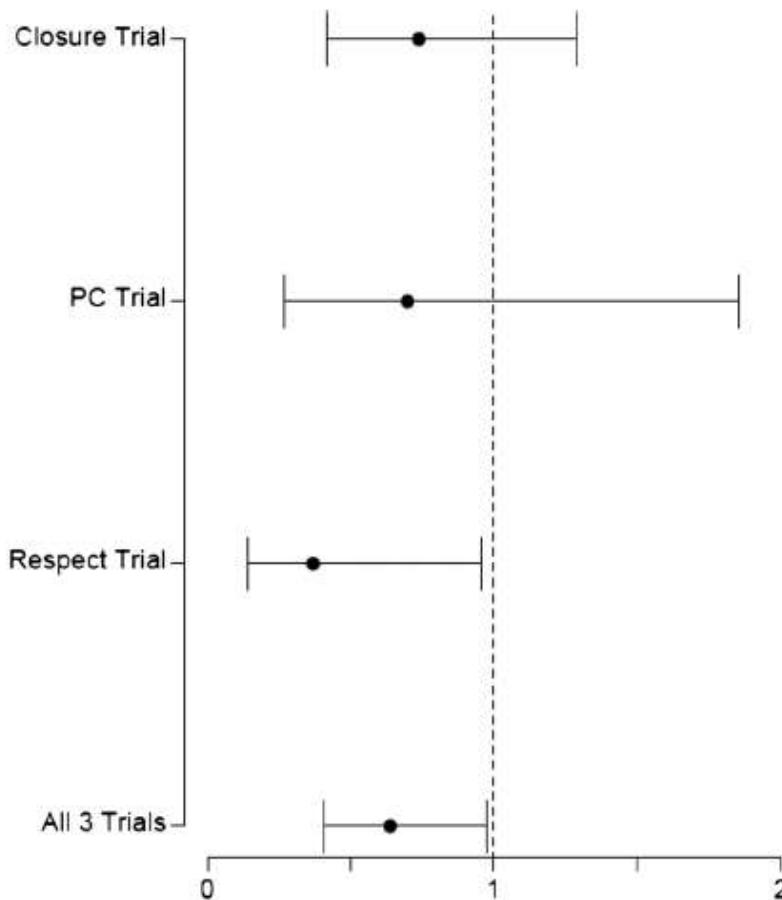
1.2 Per Protocol Cohort



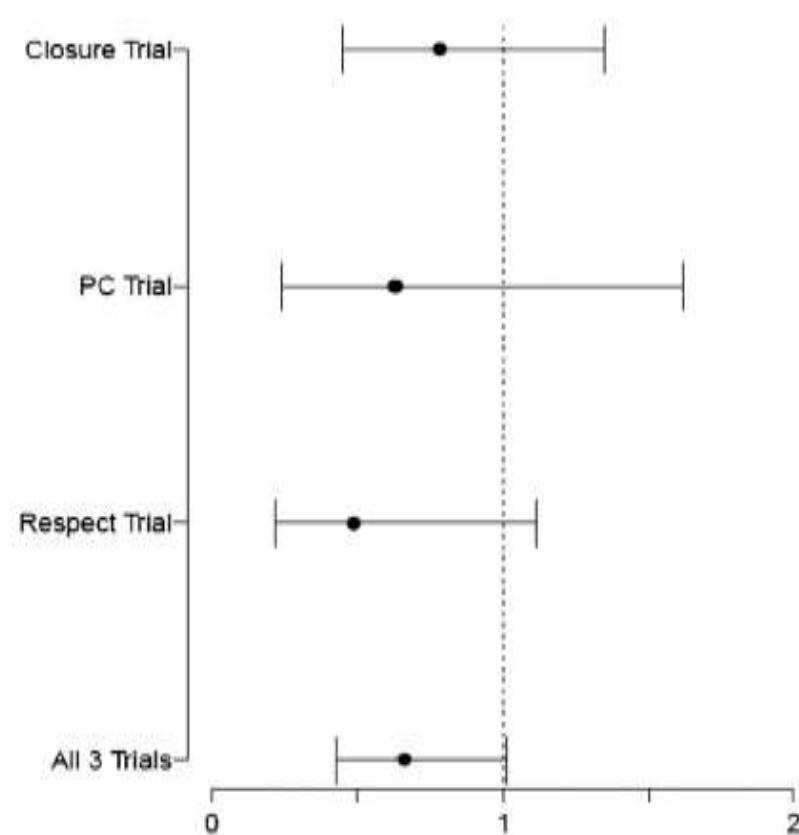
1.3 As Treated Cohort



Metanálisis 2



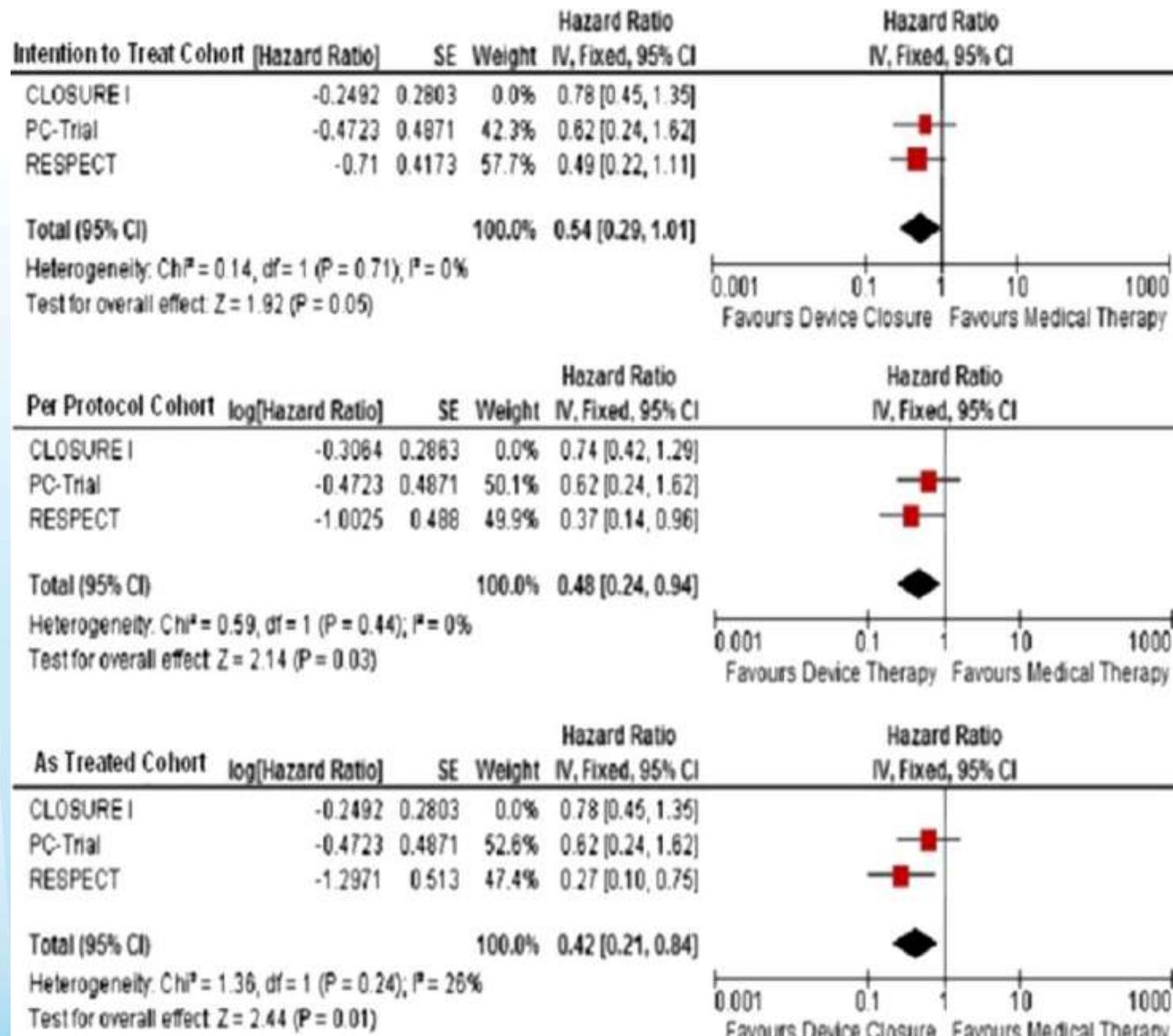
HR: 0.64, 95% CI: 0.41-0.98; $p = 0.043$
Per Protocol



HR 0.66, 95% CI 0.43-1.01, $p = 0.056$
Intention to Treat



Metanálisis excluyendo closure





Que nos enseñaron los estudios

- Stroke criptogénico no es lo mismo que stroke por PFO
- Necesitamos un score para el stroke por PFO
- Anatomía juega un papel importante
- La recurrencia es baja
- No tenemos idea de cual es el Tratamiento Medico Optimo
- El Dispositivo es importante
- No sabemos cual es el Tratamiento medico optimo post cierre



RoPE calculator



Characteristic	Points	RoPE score
No history of hypertension	1	
No history of diabetes	1	
No history of stroke or TIA	1	
Nonsmoker	1	
Cortical infarct on imaging	1	
Age, y		
18-29	5	
30-39	4	
40-49	3	
50-59	2	
60-69	1	
≥70	0	
Total score (sum of individual points)		
Maximum score (a patient <30 y with no hypertension, no diabetes, no history of stroke or TIA, nonsmoker, and cortical infarct)	10	
Minimum score (a patient ≥70 y with hypertension, diabetes, prior stroke, current smoker, and no cortical infarct)	0	

Abbreviation: RoPE = Risk of Paradoxical Embolism

[Neurology](#). 2013 Aug 13;81(7):619-25..



RoPE calculator



Table 5 PFO prevalence, attributable fraction, and estimated 2-year risk of stroke/TIA by point score strata, using control rate of 25%

Cryptogenic stroke (n = 3,023)			CS patients with PFO (n = 1,324)		
RoPE score	No. of patients	Prevalence of patients with a PFO, % (95% CI) ^a	PFO-attributable fraction, % (95% CI) ^a	No. of CS patients with PFO ^a	Estimated 2-y stroke/TIA recurrence rate (Kaplan-Meier), % (95% CI)
0-3	613	23 (19-26)	0 (0-4)	108	20 (12-28)
4	511	35 (31-39)	38 (25-48)	148	12 (6-18)
5	516	34 (30-38)	34 (21-45)	186	7 (3-11)
6	482	47 (42-51)	62 (54-68)	236	8 (4-12)
7	434	54 (49-59)	72 (66-76)	263	6 (2-10)
8	287	67 (62-73)	84 (79-87)	233	6 (2-10)
9-10	180	73 (66-79)	88 (83-91)	150	2 (0-4)

Abbreviations: CI = confidence interval; CS = cryptogenic stroke; PFO = patent foramen ovale; RoPE = Risk of Paradoxical Embolism.

^aNote: 95% CI for PFO prevalence and attributable fraction based on normal approximation to the binomial distribution.