

HERZIENE LEIDRAAD

PERCUTANE SLUITING
PATENT FORAMEN OVALE

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR CARDIOLOGIE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR NEUROLOGIE

01-05-2021

In 2017 verscheen voor het eerst de leidraad PFO-sluiting van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Inmiddels zijn er enkele grote gerandomiseerde klinische studies met langere follow up uitgevoerd die aantonen dat bij geselecteerde patiënten met een cryptogene herseninfarct/TIA en een patent foramen ovale (PFO), percutane sluiting van dit PFO superieur is in het voorkomen van recidief ten opzichte van medicamenteuze therapie.

De leidraad behoeft dus aanpassing aan deze nieuwe inzichten. Deze herziene leidraad voorziet ook in een advies met betrekking tot de minimale vereiste diagnostiek om bij een patiënt aan te tonen dat het herseninfarct of TIA het meest waarschijnlijk aan de aanwezigheid van een patent foramen ovale met paradoxale embolie is toe te schrijven. Het oordeel van het multidisciplinaire neurovasculaire team speelt bij deze beslissing een centrale rol. In verband met de verscheidenheid aan boezemseptum defecten en de morfologische gelijkenis tussen atrium septum defect, PFO-like atrium septum defect en een PFO wordt de technische mogelijkheid om het PFO percutaan te sluiten beoordeeld door een congenitaal interventiecardioloog. Om de kwaliteit en veiligheid van de procedure te waarborgen worden in deze leidraad minimumeisen aan de operator en aan het uitvoerende centrum gesteld.

De indicaties voor PFO-sluitingen bij het ortho-deoxy-platypneu syndroom en bij duiken met risico op decompressieverschijnselen zijn ongewijzigd gelaten.

De commissie bestond uit:

Namens de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie:

Dr. Arie van Dijk, cardioloog, voorzitter, Radboudumc, Nijmegen

Dr. Berto Bouma, cardioloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

Dr. Elke Hoendermis, interventiecardioloog, UMCG, Groningen

Dr. Jan-Eize Lindeboom, cardioloog, Curaçao Medical Center, Willemstad, Curaçao

Dr. Maarten Jan Suttorp, interventiecardioloog, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein

Dr. Marleen Velthorst, cardioloog, Isala, Zwolle

Dr. Michiel Voskuil, interventiecardioloog, UMC Utrecht

Prof. Dr. Rob de Winter, interventiecardioloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

Namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie:

Dr. Nyika Kruyt, neuroloog, Leids Universitair Medisch Centrum

In deze leidraad worden diagnostiek en indicaties voor het sluiten van een patent foramen ovale (PFO) beschreven bij patiënten met een PFO-geassocieerd herseninfarct, orthodeoxy-platypneu en decompressieziekte.

Uitgebreide diagnostiek naar de oorzaak van het herseninfarct wordt aanbevolen. Oorzaken van herseninfarct zoals atherosclerose of dissectie in de grote arteriën, de aanwezigheid van een cardiale emboliebron, inclusief atriumfibrilleren, small vessel occlusive disease, of een stollingsstoornis dienen te worden uitgesloten.

Sluiting van een PFO is alleen geïndiceerd bij geselecteerde patiënten, bij wie na multidisciplinair overleg besloten wordt dat het herseninfarct geassocieerd is aan het PFO (Klasse I niveau van bewijs A) én na shared-decision-making met de patiënt. Factoren, die een rol spelen zijn: de aanwezigheid van klinische symptomen > 24 uur, leeftijd < 60 jaar, RoPE-score ≥ 6 , grote shunt en atriumseptum aneurysma.

INLEIDING

Ongeveer een derde van de herseninfarcten of transient ischemic attacks (TIA) is cryptogeen, dat wil zeggen dat er geen oorzaak kan worden gevonden na grondige neurologische en vasculaire analyse¹. Retrospectieve studies hebben een verband gesuggereerd tussen de aanwezigheid van het cryptogene herseninfarct/TIA en de aanwezigheid van een open foramen ovale (PFO)^{2,3,4}. Deze associatie is het sterkst bij jongere patiënten en als er een bijkomend atriaal septum aneurysma (ASA) aanwezig is^{5,6}.

Het PFO is een spleetvormige opening ter plaatse van de fossa ovalis met daardoor een verbinding tussen het rechter en linker atrium. De morfologie is variabel, en er is een geleidelijke overgang tussen PFO en ASD, soms met boezemseptum aneurysma. De diagnose is gemakkelijk te stellen met een transthoracaal echocardiogram door geagiteerd fysiologisch zout te injecteren in een armvene en vervolgens vast te stellen of de echogene bellen het atriale septum passeren binnen 3-6 hartcycli na de opacificatie van het rechter atrium. In uitzonderlijke gevallen is een transoesophageaal echocardiogram noodzakelijk. De PFO-prevalentie in de algemene bevolking is 20-30% en neemt af met de leeftijd. De aanwezigheid van een PFO leidt echter niet tot een verhoogd risico op een eerste herseninfarct/TIA bij de algemene bevolking^{7,8,9}. In observationele studies is het risico op recidief herseninfarct/TIA bij patiënten met een recente TIA of herseninfarct en een PFO of ASA alleen verhoogd bij patiënten met PFO én ASA <55 jaar^{10,11,12,13}.

Rechts-links shunting van trombo-embolisch materiaal via het PFO is het pathofysiologische mechanisme waardoor de aanwezigheid van PFO wordt geassocieerd met een herseninfarct/TIA. Bepaalde klinische gebeurtenissen verhogen het risico^{1,14}. Het sluiten van PFO zou daarom een logische manier zijn om naast medicamenteuze therapie het risico op een recidief herseninfarct/TIA te verkleinen. Aanvankelijk waren gerandomiseerde onderzoeken negatief, maar in 2017 zijn 3 onderzoeken (2 nieuwe studies en 1 langere follow-up van een eerder gepubliceerd onderzoek) gepubliceerd, die allen voordeel lieten zien van percutane PFO-sluiting boven medicamenteuze therapie alleen^{15,16,17,18,19,20,21}.

UITGANGSPUNTEN

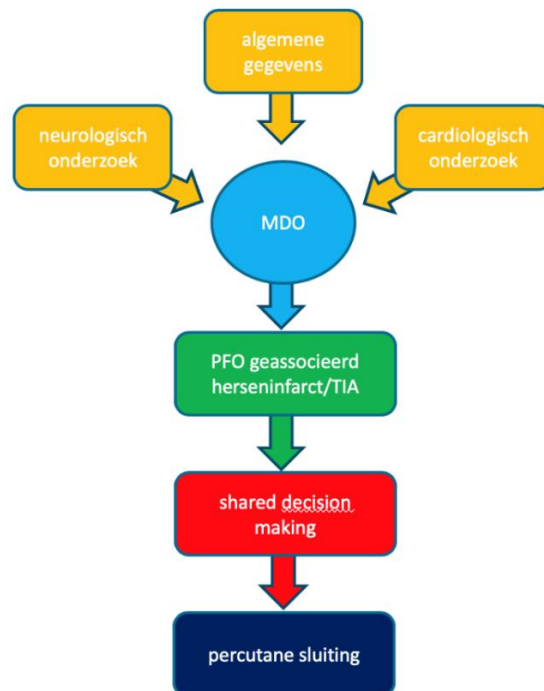
Uitgangspunten met betrekking tot deze leidraad zijn²²:

- Alle patiënten, bij wie een percutane sluiting van een PFO wordt overwogen ter voorkoming van een recidief herseninfarct/TIA, dienen te worden besproken in een multidisciplinair overleg (MDO). Het MDO besluit of percutane sluiting aangewezen is en technisch mogelijk is.
- Het MDO heeft minimaal als lid een neuroloog en een congenitaal cardioloog met expertise op het gebied van percutane interventies.
- Standaardisering van de patiënten-selectie voor PFO-sluiting is niet mogelijk, omdat het een zeer heterogene patiëntengroep betreft met betrekking tot zowel het indexevent als de kenmerken van het PFO.
- Het MDO heeft vastgesteld dat er sprake is van een embolie-gerelateerd herseninfarct/TIA in de aanwezigheid van een PFO met rechts-links shunting, waarbij de kans groot is dat het

herseneninfarct/TIA toegeschreven kan worden aan de aanwezigheid van het PFO. Andere bekende oorzaken voor embolie zijn afwezig.

- Leeftijd (< 55 jaar), corticale lokalisatie van het herseneninfarct, grootte van de rechts-links shunt (>25 bellen bij contrast-echocardiogram), de aanwezigheid van een ASA, de aanwezigheid van een Chiari-netwerk en een hoge RoPE-score (≥ 6 zijn factoren die de kans op de aanwezigheid van een PFO-geassocieerd herseneninfarct/TIA vergroten).
- Leeftijd > 60 jaar, aangetoonde atherosclerose en een RoPE score van 5 of lager maken een relatie tussen een herseneninfarct/TIA en een PFO onwaarschijnlijk.
- Percutane PFO-sluiting met optimale medische therapie is bewezen effectief in vergelijking met optimale medische therapie alleen bij geselecteerde patiënten met een cryptogeen herseneninfarct/TIA en een PFO^{17,18,19,20,21}. De inclusiecriteria van de gerandomiseerde klinische studies, die dit aantonen kunnen worden samengevat met:
 - a. herseneninfarct/TIA vrijwel altijd corticaal gelocaliseerd met klinische symptomen gedurende ≥ 24 uur of < 24 uur met aangetoonde ischemie op MRI.
 - b. Leeftijd < 60 jaar.
 - c. Geen atherosclerose in de grote arteriën (met name de aa. carotides en de aortaboog), een andere cardiale emboliebron, small-vessel occlusive disease (lacunair infarct), stollingsstoornis waarvoor antistolling geïndiceerd is of een arteriële dissectie.
 - d. Geen ongecontroleerde diabetes mellitus, hypertensie, autoimmuunziekte, recent misbruik van alcohol of drugs, of indicatie voor antistolling anders dan het index event.

In onderstaande figuur (figuur 1) wordt de centrale rol van het MDO bij de besluitvorming voor het stellen van de diagnose en de indicatie van percutane PFO-sluiting geïllustreerd.



Figuur 1: de centrale rol van het MDO

Medische gegevens

Een set van minimaal aanvullend onderzoek moet idealiter verricht en beschikbaar zijn voorafgaande aan het multidisciplinaire overleg om een goede inschatting te kunnen maken met betrekking tot de diagnose (tabel 1). Het gaat hierbij om het vaststellen van a. de diagnose herseninfarct/TIA als verklaring van de klachten, b. de kans dat het herseninfarct/TIA toegeschreven kan worden aan de aanwezigheid van het PFO en c. het uitsluiten van andere oorzaken van het herseninfarct/TIA. Andere oorzaken zijn niet-embolisch herseninfarct/TIA of embolisch herseninfarct/TIA door dissectie, atherosclerose, atriumfibrilleren, cardiale afwijkingen of stollingsstoornissen. Een transthoracaal contrast-echocardiogram is vaak voldoende voor het stellen van de diagnose PFO met rechts-links shunt. Indien dit onderzoek negatief is en de verdenking op PFO hoog is, valt te overwegen om een transcraniële Doppler of een transoesophageaal echocardiogram te verrichten. Een transoesophageaal echocardiogram is niet noodzakelijk bij een reeds positief contrast-echocardiogram.

Tabel 1 vereisten in besluitvorming voor PFO-sluiting

Algemene gegevens:

demografie, voorgeschiedenis, anamnese inclusief toedracht, medicatie, intoxicaties, lichamelijk onderzoek, RoPe score

Neurologische evaluatie:

MRI hersenen
beeldvorming aortaboog, hals- en hersenvaten (CTA of MRA)
specifiek laboratoriumonderzoek*
transcraniële Doppler[§]

Cardiologische evaluatie:

elektrocardiogram
72 uren elektrocardiogram (Holter).
echocardiografie, indien nodig cardiale CT of MRI#
contrast (geagiteerd NaCl-contrast) echocardiografie (aantonen rechts-links shunt via PFO)
transoesophageaal echocardiogram[§]

Samenvatting van de bevindingen:

de overwegingen bij de diagnose inclusief benoemen van klinische risicofactoren zoals grote shunt (>25 bellen), atrium septum aneurysma, multiple ischemische afwijkingen op CT of MRI, recidief events, diepe veneuze trombose, longembolie, trombofilie, Valsalva geassocieerde ischemische events, ischemische events bij ontwaken, lange reizen of immobilisatie, gelijktijdig pulmonaal en systemisch ischemisch event.

* bezinking, CRP. Voor trombofilie **minimaal**: lupus anticoagulans, anticardiolipine antilichamen, beta 2 glycoproteïne. Op indicatie en in overleg met stollingsarts: antitrombine-III, proteïne C en S, factor V Leiden mutatie (APC resistance), factor II mutatie, actor VIII.

[§] indien hoge verdenking op PFO, maar negatief transthoracaal contrast-echocardiogram

indien de echocardiografische beeldvorming onvoldoende is, om andere oorzaken van cardiale embolie aan te tonen.

Shared-decision making

Naast de medische bevindingen zoals in tabel 1 vermeld is het van groot belang in het kader van shared-decision making de patiënt goed voor te lichten over het voorkomen van een PFO in de algemene populatie, de verlaging van het risico op recidief herseninfarct na percutane sluiting ten opzichte van medicamenteuze therapie (resp. 1.9% na PFO sluiting en 4.6% met medicamenteuze therapie gedurende follow-up van gemiddeld 3,8 jaar), de effectiviteit van de procedure (complete sluiting na 1 jaar 93-96%), het complicatie-risico van de procedure (belangrijke complicaties 2,6%, waarvan trombose van het device 1-2%, device dislocatie 0,9-1,3%, mineure complicaties 1,0-1,7%) en de late complicatie van het ontstaan van atriumfibrilleren (4,6% gedurende de follow-up van gemiddeld 3.8 jaar)²². Op het voorkómen van recidief TIA en dood is er geen verschil tussen percutane sluiting en medicamenteuze behandeling²². Uiteindelijk nemen het behandelend team én de patiënt gezamenlijk het besluit over te gaan tot percutane sluiting van het PFO.

AANBEVELINGEN PFO SLUITING BIJ CRYPTOGENE HERSENINFARCT/TIA

In onderstaande tabel is een samenvatting gegeven van de aanbevelingen voor het sluiten van een PFO bij een cryptogene herseninfarct/TIA.

Aanbevelingen betreffende de percutane sluiting van een open foramen ovale bij een cryptogeen herseninfarct

Klasse I niveau van bewijs A

Sluiting van een open foramen ovale is geïndiceerd bij **geselecteerde*** patiënten met een aan de aanwezigheid van het open foramen ovale geassocieerd herseninfarct/TIA.

Klasse I niveau van bewijs C

Alle patiënten, bij wie een percutane sluiting van een PFO wordt overwogen ter voorkoming van recidief herseninfarct/TIA, dienen te worden besproken in het MDO. Het MDO besluit of percutane sluiting aangewezen is en technisch mogelijk is.

Klasse III niveau van bewijs A

Sluiting van een open foramen ovale is niet geïndiceerd bij **ongeselecteerde** patiënten met een herseninfarct/TIA.

* zie uitgangspunten:

wel: klinische symptomen \geq 24 uur, leeftijd < 60 jaar, RoPE \geq 6, grote shunt, atrium septum aneurysma

geen: atherosclerose in de grote arteriën, een andere cardiale emboliebron, small-vessel occlusive disease (lacunair infarct), stollingsstoornis waarvoor antistolling geïndiceerd is of een arteriële dissectie.

PFO en duiken

Decompressieziekte is een van de risico's van professioneel en recreatief duiken. Na een te snelle opstijging van de diepte zullen inerte gassen (zoals stikstof), die onder de hoge druk opgelost zijn in weefsels en bloed, uit oplossing komen en gasbellen vormen. Hoewel de incidentie van decompressieziekte zeldzaam is, geschat op 2,8 gevallen per 10.000 duiken, met een risico dat 2,6 keer groter is voor mannen dan voor vrouwen, kan de aanwezigheid van een PFO ertoe leiden dat veneuze belletjes de arteriële circulatie binnendringen en een cerebraal of myocardiinfarct veroorzaken^{24,25,26}. Recidiverende neurologische verschijnselen door decompressieziekte worden geassocieerd met de aanwezigheid van een grote shunt en het ontbreken van een meer conservatieve duikbenadering²⁷. Preventie van decompressieziekte is mogelijk door goede decompressieprocedures en preventie van arteriële gasembolie door sluiting van het PFO²⁸.

Aanbevelingen betreffende de percutane sluiting van een open foramen ovale bij duikers

Klasse IIb niveau van bewijs C

Sluiting van een open foramen ovale met grote rechts-links shunt zou kunnen worden overwogen bij duikers met decompressieziekte

PFO en ortho-deoxy platypneu

Ortho-deoxy platypneu is een syndroom, waarbij er in staande houding kortademigheid en desaturatie optreedt, die weer verdwijnt bij gaan liggen^{29,30}. Dit kan een gevolg zijn van een intracardiale rechts-links shunt, intrapulmonale shunting of ventilatie-perfusie mismatch als gevolg van pulmonale afwijkingen. Bij patiënten met een PFO zijn er meestal ook bijkomstige afwijkingen zoals pneumectomie, longembolie, andere chronische longaandoeningen of aortaworteldilatatie. Sluiting van het PFO bij afwezigheid van pulmonale hypertensie, hetzij door een operatie, hetzij door percutane sluiting, is effectief gebleken³¹.

Aanbevelingen betreffende de percutane sluiting van een open foramen ovale bij ortho-deoxy-platypneu

Klasse I niveau van bewijs C

Sluiting van een open foramen ovale is aanbevolen in symptomatische patiënten met ortho-deoxy-platypneu zonder pulmonale hypertensie.

DE PROCEDURE

Een beschrijving van de procedure ligt buiten het bestek van deze leidraad. Wel is van belang te bespreken welke expertise en ervaring aanwezig moet zijn bij het team dat de percutane sluiting van het PFO daadwerkelijk uitvoert.

De afgelopen jaren is er ruime expertise opgebouwd bij een aantal toegewezen congenitale hartcentra^a voor het verrichten van ASD- en PFO-sluitingen. Het aantal PFO-sluitingen in Nederland bedroeg in 2019 ongeveer 250. Een goede schatting van het aantal benodigde PFO-sluitingen met de huidige indicatiestelling is lastig te maken, maar het volume zal de komende tijd nog iets groeien. De capaciteit van de genoemde centra is voorlopig voldoende. Verdere uitbreiding naar andere interventiecentra is dus niet noodzakelijk en heeft als gevolg dat de bestaande expertise eerder afneemt dan toeneemt. Dit kan kwaliteitsverlies met zich meebrengen. Het ligt derhalve in de lijn om dit soort ingrepen te blijven concentreren in gespecialiseerde hartchirurgische centra, zeker gezien de beperkte aantallen die worden verricht in de huidige centra. In deze centra is er expertise van het gehele team van professionals (interventiecardioloog, imaging cardioloog, verpleegkundigen, technisch personeel, het MDO) en de juiste infrastructuur aanwezig om de continuïteit, goede kwaliteit en patiëntveiligheid te kunnen bieden.

In een centrum dienen steeds ten minste 2 interventiecardiologen betrokken te zijn bij de indicatiestelling en uitvoering van PFO-sluitingen. Het minimale aantal percutane congenitale hart ingrepen per centrum is door de European Society of Cardiology in een position paper²³ gesteld op 30-70. Een operator zou tenminste 50 ASD/PFO-sluitingen per jaar moeten verrichten om aan expertise eisen te blijven voldoen.

De PFO-sluitingen dienen te worden geregistreerd in de landelijke registratie van percutane ingrepen bij aangeboren hartafwijkingen, zodat resultaten en complicaties goed te evalueren zijn.

NA DE PROCEDURE

De optimale medicamenteuze behandeling na het percutaan sluiten van een PFO ter preventie van recidief herseninfarct/TIA is nooit systematisch onderzocht. In de meeste gerandomiseerde studies wordt gedurende 1-6 maanden dubbele plaatjesremming geadviseerd²². Na deze periode is een onderhoudsbehandeling met een trombocytenaggregatieremmer aangewezen. Voortijdig stoppen van deze therapie leidt tot het vaker ontwikkelen van recidief. Of een vitamine-K-antagonist of directe orale anticoagulantia superieur zijn voor de preventie van een recidief herseninfarct/TIA aan plaatjesaggregatieremming bij patiënten na een percutane PFO-sluiting is niet bekend. Rivaroxaban heeft ten opzichte van monotherapie met acetylsalicylzuur een hogere incidentie van bloedingen, maar geen meerwaarde ten aanzien van preventie van recidief herseninfarct/TIA³².

Gedurende de eerste 6 maanden na het plaatsen van een device is endocarditis-profylaxe in voorkomende gevallen geïndiceerd.

^a in Nederland zijn dit de 4 congenitale hartcentra: Centrum Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden, Academisch Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen lokaties ErasmusMC en Radboudumc, UMC Utrecht en het Sint Antoniusziekenhuis te Nieuwegein, en UMC Groningen

REFERENTIES

1. Li, L, Yiin, GS, Geraghty, OCet al. on behalf of the Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2015;14:903-13
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, Wolf PA: Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989, 25:382-390.
3. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984,59:1720.
4. Homma S, Sacco RL: Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005, 112:1063-1072. 5.
5. Meissner I, Whisnant JP, Khandheri BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community.* *Mayo Clin Proc* 1999, 74:862-869
6. Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000, 55:1172-1179. 10.,
7. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007, 357:2262-2268.
8. DiTullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S: Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992, 117:461-465. 7.
9. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 17;47(2):440-5.
10. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Christianson TJ, Sicks JD, O'Fallon WM, McClelland RL, Wiebers DO. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc.* 2006 May; 81(5):602-8
11. Lamy C, Giannesini C, Zuber, M, Arquizan C, Meder, JF, Trystram D, Coste J, Mas JL MD. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002;33:706-711.
12. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J, Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *New England Journal of Medicine* 2001, 345:1740-1746.
13. Homma S, Sacco RL: Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005, 112:1063-1072
14. Serena J, Marti-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A; CODICIA, Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke Study; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. *Stroke.* 2008 Dec; 39(12):3131-6.
15. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramenovale. *N Engl J Med.* 2012;366:991-9.
16. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368:1083-91.
17. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368:1092-100

18. Sondergaard L, Kasner S, Rhodes J, et al. The Gore REDUCE study: Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033
19. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al. The CLOSE study: Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011
20. Saver J, Carroll J, Thaler D, et al. the RESPECT study : Longterm Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022
21. Lee P, Song JK, Kim JS et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale. The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2335–42
22. 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. *Eur Heart J* 2019, 40, 3182–3195,
23. Chessa M, Baumgartner H, Michel-Behnke I, et al. Transcatheter adult congenital heart disease interventions: organization of care – recommendations from a Joint Working Group of the European Society of Cardiology (ESC), European Association of Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Association of Percutaneous Cardiac Intervention (EAPCI). *Eur Heart J* 2019, 40, 3182–3195.
24. Marx, John (2010). *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice (7th ed.)*. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier. ISBN 978-0-323-05472-0
25. Wilmshurst PT, Byrne JC and Webb-Peploe MM. Relation between interatrial shunts and decompression sickness in divers. *Lancet* 1989; 2: 1302-1306
26. Moon RE, Kisslo JA, Massey EW, Fawcett TA and Theil DR. Patent foramen ovale (PFO) and decompression illness. *Undersea Biomed Res* 1991; 18 (Suppl):15.
27. Gempp E, Louge P, Blatteau JE, Hugon M. Risks factors for recurrent neurological decompression sickness in recreational divers: a case-control study. *J Sports Med Phys Fitness*. 2012;52(5):530-6.
28. Wilmshurst P, Walsh K and Morrison L. Transcatheter occlusion of foramen ovale with a button device after neurological decompression illness. *Lancet*1996;348:752–753.
29. Burchell HB, Helmholz HFJ, Wood EH. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypertension. *Am J Physiol*. 1949;159:563–4.
30. Nassif M, Lu H, Konings TC, Bouma B, Vonk Noordegraaf A, Straver B, Blom N, Clur, NA, Backx APCM, Groenink M, Boekholdt SM, Koolbergen DR, Hazekamp MG, Mulder BJM, de Winter RJ. Platypnoea-orthodeoxia syndrome, an underdiagnosed cause of hypoxaemia: four cases and the possible underlying mechanisms . *Neth Heart J* 2015; 23: 539-545
31. Guérin P, Lambert V, Godart, F. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Platypnea-Orthodeoxia: Results of a Multicentric French Registry. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2005;28:164-168.
32. R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-20.

