

Lukning af persisterende foramen ovale ved apopleksi

Anna Gundlund¹, Niels Holmark Andersen², Morten Dalsgaard³, Kasper Iversen³ & Thomas Kümler³

STATUSARTIKEL

1) Hjertemedicinsk Afdeling S, Forskning 1, Herlev-Gentofte hospital

2) Kardiologisk Afdeling, Aalborg

Universitetshospital

3) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev-Gentofte hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V001180055

Iskæmisk apopleksi er en af de hyppigste dødsårsager på verdensplan og er forbundet med betydelig morbiditet [1]. Ca. 25% af tilfældene klassificeres som kryptogene, idet der ikke findes nogen forklaring eller betydende risikofaktorer for apopleksi [2].

Persisterende foramen ovale (PFO) er en medfødt defekt i septum interatriale og kan ses sammen med et atrieseptumaneurisme (**Figur 1**) [3]. Prævalensen af PFO er estimeret til 15-25% blandt alle voksne, mens atrieseptumaneurismer kun findes hos 2-3% [4-6]. PFO er tidligere fundet at være associeret med en øget risiko for iskæmisk apopleksi [7]. Da kryptogen apopleksi og PFO også ses hos unge patienter, der har mange resterende leveår og derved risiko for recidiv, har der været stor fokus på at finde den rette sekundære profylakse for denne patientgruppe [8].

PATOFYSIOLOGI

Kryptogene apopleksier defineres som opstået uden op-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Ca. 25% af alle iskæmiske apopleksier klassificeres som kryptogene. Persisterende foramen ovale (PFO) er associeret med en øget risiko for iskæmiske apopleksier, men i tidligere publicerede studier har man ikke hos denne patientgruppe kunnet påvise en mere gavnlig effekt af kirurgisk PFO-lukning end af antitrombotisk behandling alene som sekundær apopleksiprofylakse.
- ▶ I 2017 er der publiceret tre nye randomiserede kliniske studier, der viser en mere gavnlig effekt af kateterbaseret PFO-lukning kombineret med antitrombotisk behandling end af antitrombotisk behandling alene hos patienter, som er ≤ 60 år samt har kryptogene apopleksier og påvist PFO.
- ▶ Vi foreslår derfor udredning for PFO hos patienter med kryptogen apopleksi med efterfølgende stillingtagen til indikation for lukning ud fra en samlet vurdering.

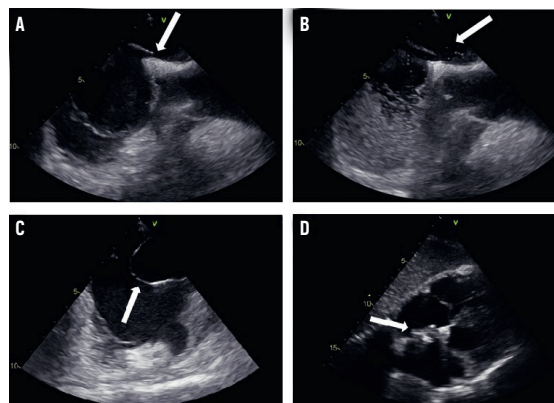
lagt årsag. Typiske årsager skal altså udelukkes – herunder bl.a. atrieflimren, kardissektioner og storkarsygdom. Ved PFO forbliver foramen ovale åbent (Figur 1). Passagen tillader perifere emboliers bevægelse fra højre til venstre atrium og efterfølgende videre til det systemiske kredsløb (paradoks emboli) [9]. Hos størstedelen af patienter med PFO (hos nogle kun ved Valsalvas manøvre) vil man kunne påvise en shunt af blod fra højre til venstre atrium [10]. Hos patienter med forhøjede fyldningsstryk i venstre ventrikel (f.eks. ældre, patienter med hjertesvigt eller med langvarig hypertension) vil shunten kun sjældent kunne forløbe fra højre til venstre atrium. Paradokse embolier er således lidet sandsynlige i denne patientgruppe (Figur 1) [11]. Shuntning af blod fra højre til venstre atrium kan påvises ved transtorakal eller transøsofageal ekkokardiografi med samtidig indgift af saltvand og Valsalvas manøvre. Størrelsen af shunten vurderes ud fra antallet af bobler i venstre atrium. Større shunter er forbundet med øget risiko for iskæmiske apopleksier [9, 12].

TIDLIGERE STUDIER

Det har været omdiskuteret, hvorvidt kateterbaseret PFO-lukning er forbundet med lavere apopleksirecidivrate end antitrombotisk behandling alene [8, 13-21]. Flere observationelle studier har vist en association mellem PFO-lukning og lavere risiko for apopleksirecidiv, mens randomiserede kliniske studier ikke har kunnet dokumentere en effekt af PFO-lukning. I en meta-analyse fra 2015, baseret på tre randomiserede kliniske studier, undersøgte man PFO-lukning vs. antitrombotisk behandling alene hos patienter med PFO [22]. I alle tre studier blev patienter, som var < 60 år og havde kryptogen apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi og PFO, randomiseret til enten PFO-lukning kombineret med 6-24 måneders trombocythæmmerbehandling eller antitrombotisk behandling alene. Den antitrombotiske behandling kunne bestå af trombocythæmmerbehandling, orale antikoagulantia eller en kombination af de to. Alle tre studier havde en gennemsnitlig opfølgningsperiode eller medianopfølgningsperiode < 5 år. Studierne viste en tendens mod, at der var lavere apopleksirisiko hos de patienter, der fik udført PFO-lukning, end hos de patienter, som fik antitrombotisk behandling alene. Ingen af de tre studier kunne dog vise en signifikant reduktion i risikoen for gentagne apopleksier hos patienter, som var blevet behandlet med PFO-lukning (hhv. *hazard ratio* (HR): 0,78; 95% konfidens-interval (KI): 0,45-1,35 [13], HR: 0,49; 95% KI: 0,22-1,11 [14] og HR: 0,63; 95% KI: 0,24-1,62 [15]). I metaanalysen konkluderedes ligeledes, at der ikke var nogen fordel ved PFO-lukning hos patienter med kryptogene apopleksier, og forfatterne pointerede den øgede risiko for udvikling af atrieflimren blandt de patienter, der fik foretaget PFO-lukning

FIGUR 1

A. Transøsofageal ekkokardiografi. Åbenstående persistent foramen ovale (PFO) (pil) med passage mellem højre og venstre atrium. B. Transøsofageal ekkokardiografi under indgift af agiteret saltvand (i en armvene), som kan ses i højre atrium. Åbenstående PFO (pil) med shunt til venstre atrium. C. Transøsofageal ekkokardiografi. Atrioseptumaneurisme (pil) med en kribiform defekt i aneurismet. D. Transtorakal ekkokardiografi fra subxiphoidal projektion. Velplaceret PFO-occluder (pil) i septum interatriale.



[22]. I de danske behandlingsvejledninger fra Dansk Cardiologisk Selskab har man indtil for nylig ikke anbefalet rutinemæssig undersøgelse for PFO ved udredning for kardial tromboemboli, ligesom patienter med kryptogen apopleksi og påvist PFO kun i særlige tilfælde er blevet tilbudt PFO-lukning [23].

NY EVIDENS

I 2017 udkom der tre nye randomiserede kliniske studier, der alle viste en mere gavnlige effekt af PFO-lukning kombineret med trombocythæmmerbehandling end af antitrombotisk behandling alene hos patienter, som var < 60 år samt havde PFO og kryptogen apopleksi (Tabel 1). I alle tre studier inkluderede man patienter med PFO med hhv. højre-venstre-shunt (i hvile eller under Valsalvas manøvre defineret ved ≥ 1 boble i venstre atrium i løbet af tre hjerteslag) [24,25], hhv. stor interatrial shunt (defineret ved ≥ 30 bobler i venstre atrium i løbet af tre hjerteslag) eller PFO associeret med et atrioseptumaneurisme [26]. Patienterne blev randomiseret til PFO-lukning kombineret med trombocythæmmerbehandling eller antitrombotisk behandling alene, og i alle studierne fandt man en lavere risiko for gentagne iskæmiske apopleksier, hvis patienterne fik foretaget PFO-lukning kombineret med trombocythæmmerbehandling. Studierne adskilte sig fra de tidligere studier ved, at den antitrombotiske behandling hos patienterne i PFO-lukningsgruppen ikke var tidsbegrænset. Dog overlod man valg af antitrombotisk behandling til den behandlende læge efter seks måneder i det ene af de tre nye studier (RESPECT) [24]. Dette var

ligeledes det studie, der viste den mindste effekt af PFO-lukning.

I det ene studie fandt man en højere forekomst af lungeembolier hos patienter, der var blevet behandlet med PFO-lukning, end hos patienter, der var blevet behandlet med antitrombotisk behandling alene (RESPECT: 0,41 pr. 100 personår vs. 0,11 pr. 100 personår, $p = 0,04$ [24]). I de to andre studier sås en øget forekomst af atrieflimren blandt patienter, der fik foretaget PFO-lukning (REDUCE: 6,6% vs. 0,4%, $p < 0,001$, CLOSE: 4,6% vs. 0,9%, $p = 0,02$) [25, 26]. I CLOSE-studiet bestod alle tilfældene af paroksyttisk atrieflimren, og ingen af disse patienter oplevede et nyt anfald inden for en medianopfølgingsperiode på 4,4 år [26]. Størstedelen af patienterne blev behandlet med orale antikoagulantia i et halvt år. I REDUCE-studiet konverterede 59% af de patienter, der udviklede atrieflimren, til sinusrytme inden for to uger. Det fremgår ikke, om patienterne fik antikoagulantia [25]. I alle tre

studier var PFO-lukning associeret med en række alvorlige komplikationer (herunder bl.a. atrieflimren, perforation af hjertet, endokarditis, kardissektion, blødning), men i ingen af studierne fandt man en signifikant forskel på andelen af patienter med alvorlige komplikationer i de to behandlingsgrupper [24-26]. I to nyligt publicerede metaanalyser af de seneste fem randomiserede kliniske studier omhandlende PFO-lukning ved kryptogen apopleksi konkluderes det, at PFO-lukning hos patienter med apopleksi efter grundig udelukkelse af andre mulige tilgrundliggende årsager sænker risikoen for reapopleksi, men øger risikoen for atrieflimren [27, 28]. I det ene studie konkluderer forfatterne i øvrigt, at patienter med atriaseptumdefekt eller stor interatrial shunt får bedst gavn af behandlingen [27].

DISKUSSION

Sammenfattende tyder resultaterne af de nye studier på, at patienter med kryptogene apopleksier og PFO kan

TABEL 1

Oversigt over de tre nye studier.

| Reference | Inklusionskriterier ^a | Device brugt til PFO-lukning | Antitrombotisk behandling efter PFO-lukning | HR (95% KI) ^e | NNT | Komplikationer: PFO-lukning vs. antitrombotisk behandling |
|--------------|--|--|--|--------------------------|-------------------------------------|---|
| RESPECT [24] | 18-60 år og iskæmisk apopleksi uden anden identificerbar årsag ^b end PFO | Amplatzer PFO Occluder | Acetylsalicylsyre og clopidogrel i 1 md. efterfulgt af acetylsalicylsyre monoterapi i 5 mdr. Herefter antitrombotisk behandling efter individuel vurdering | 0.55 (0.31-0.999) | 42 for at undgå 1 apopleksi på 5 år | 4,2% med procedure-/device-relaterede alvorlige komplikationer Heraf 0,6% med atrieflimren Ingen data fra gruppen med antitrombotisk behandling alene |
| REDUCE [25] | 18-59 år og iskæmisk apopleksi uden anden identificerbar årsag ^c end PFO med højre-venstreshunt | Helex Septal Occluder indtil 2012, herefter Cardioform Septal Occluder | Acetylsalicylsyremonoterapi eller kombination af acetylsalicylsyre og clopidogrel | 0.23 (0.09-0.62) | 28 for at undgå 1 apopleksi på 2 år | I alt 23,1% vs. 27,8% alvorlige komplikationer 6,6% vs. 0,4% atrieflimren Ingen forskel i mortalitet |
| CLOSE [26] | 16-60 år og iskæmisk apopleksi uden anden identificerbar årsag ^d end PFO med stor interatrial shunt eller PFO med associeret atriaseptumaneurisme | 11 forskellige | Acetylsalicylsyre og clopidogrel i 3 mdr. Derefter livslang monoterapi | 0.03 (0-0.26) | 20 for at undgå 1 apopleksi på 5 år | I alt 35,7% vs. 33,2% alvorlige komplikationer 4,6% vs. 0,9% atrieflimren Ingen forskel i mortalitet |

HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; NNT = number needed to treat; PFO = persisterende foramen ovale.

a) Udredningsprogrammet for at identificere andre årsager til apopleksi varierede i de 3 studier.

b) Eksklusion ved aterosklerose eller anden arteriopati, intrakardial trombe eller tumor, nyligt akut koronart syndrom, venstre ventrikel-aneurisme eller akinesi, mitral- eller aortaklappstenose, svær regurgitation, vegetation på klap eller kunstig klap, større plaques i aorta, dilateret venstreventrikel kardiomyopati med *ejection fraction* < 35%, andre årsager til højre-venstreshunter, atrieflimren eller -flagren, ubehandlet infektion eller endokarditis, organsvigt, ukontrolleret diabetes, ukontrolleret hypertension, lakunært infarkt pga. småkarssygdom, arteriel dissektion, koagulopati, malignitet eller anden svær sygdom med kort forventet levetid, graviditet eller amning.

c) Eksklusion ved identificerbar tromboembolisk kilde i det systemiske arterielle kredsløb, anden vaskulær sygdom, koagulopati, anden mulig årsag til kardiembolisme, tidligere myokardieinfarkt, ukontrolleret diabetes, pulmonal hypertension, ukontrolleret systemisk hypertension, lakunært apopleksisyndrom, aktiv autoimmun sygdom, aktiv behandlingsrefraktær infektion, alkohol eller stofmisbrug, graviditet eller amning.

d) Eksklusion ved aterosklerose, potentiel anden embolisk hjertesygdom, småkarssygdom, ikkeaterosklerotisk arteriesygdom, koagulopati krævende > 6 mdr. antikoagulantbehandling, hæmatologisk malignitet, nyligt intravenøst stofmisbrug.

e) Vedr. apopleksirecidiv ved PFO-lukning vs. antitrombotisk behandling alene.

have gavn af lukning heraf med efterfølgende livslang trombocythæmmerbehandling. Da *number needed to treat* var forholdsvis højt i alle tre studier (Tabel 1), bør de økonomiske konsekvenser af behandling overvejes. Fordelene ved at undgå ny apopleksi i en ung patientpopulation er her helt central. Patientgruppen har mange restleveår, hvor handicap fra reapopleksi kan få stor betydning for livskvaliteten, men også være bekostelig grundet tabt arbejdsevne og behov for pleje eller revalidering. Ekkokardiografisk screening af yngre patienter med kryptogen apopleksi (tromber, tumorer, fibroelastomer) er allerede indført som rutine, og ved primær brug af transtorakal ekkokardiografi med kontrast undgås unødige transøsofageale skanninger, hvis der ikke er højre-venstre-shunt. Udgifterne til lukningerne vil dog være af betydning. Derfor står vi over for en række udfordringer i forhold til udvælgelsen af patienter til udredning og PFO-lukning. Det er ikke veletableret, hvor stor en byrde af risikofaktorer der kan accepteres, for at man stadig kan forvente, at PFO-lukning vil have effekt, og derfor bør man være tilbageholdende med PFO-lukning, hvis der er flere oplagte årsager til apopleksi. PFO-lukning er også forbundet med en række komplikationer, herunder især atrieflimren. Den optimale blodfortynding ved fund af atrieflimren efter PFO-lukning er stadig uvis, om end vi mener, at antikoagulationsbehandling er indiceret. På dette grundlag mener vi, at der er behov for nye guidelines vedrørende PFO-udredning og PFO-lukning hos patienter med kryptogene apopleksier, gerne med deltagelse af eksperter fra både neurologi og kardiologi. Vores forslag til udredningsforløb er skitseret i **Figur 2**.

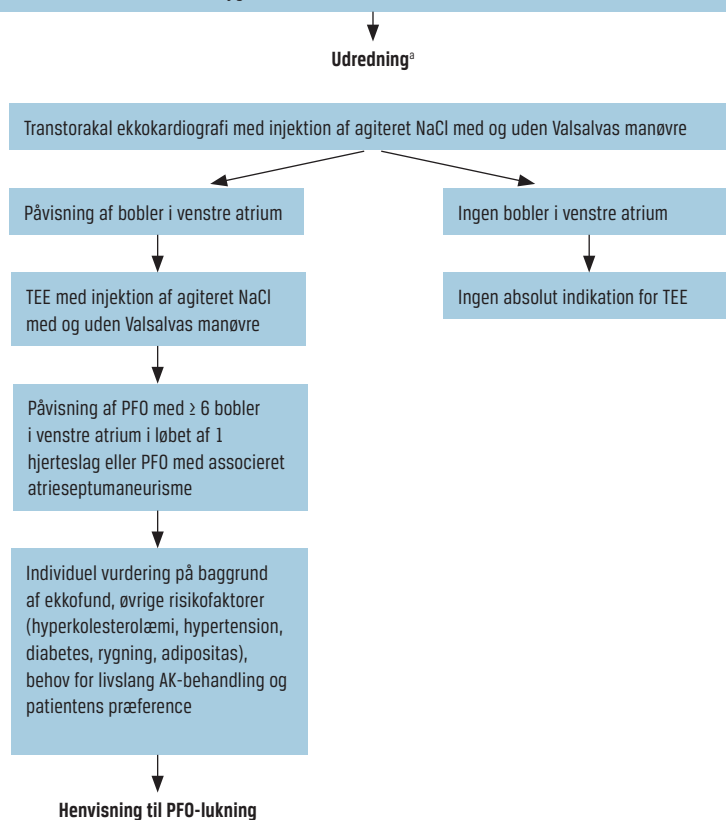
I 2013 udviklede *Kent et al* et scoresystem til at sandsynliggøre, hvorvidt en PFO var tilfældigt opdaget eller relateret til en apopleksi [29]. I scoresystemet indgik alder, rygeanamnese, hypertension, diabetes, tidl. apopleksi/transitorisk iskæmisk attack og tilstedeværelse af et kortikalt infarkt. Lav alder, kortikalt infarkt og fravær af andre risikofaktorer var associeret med en større sandsynlighed for, at en PFO var den tilgrundliggende årsag til apopleksi hos en patient med apopleksi og PFO. (28) I de tre omtalte nyere kliniske randomiserede studier blev der anvendt forskellige patientinklusionskriterier, og i alle tre studier blev der inkluderet patienter med et varierende antal apopleksirisikofaktorer (hypertension 8-32%, diabetes 1-9%, aktiv ryger 11-29%, hyperkolesterolemie 12-41%) [24-26]. I det ene studie (RESPECT) tydede en subgruppeanalyse på, at fordelene af PFO-lukning var størst hos patienter med et atriaseptumaneurisme og hos patienter med en stor shunt gennem PFO [24]. I de to andre studier (REDUCE og CLOSE) fandt man ingen signifikante interaktioner i subgruppeanalyserne [25, 26]. På nuværende tidspunkt anbefaler vi brede udvælgelseskriterier samt efterfølgende individuel patientvurdering baseret

FIGUR 2

Forslag til udredningsalgoritme ved kryptogene apopleksier.

Hvem skal undersøges?

- Patienter < 60 år med iskæmisk apopleksi (bekræftet med billeddiagnostik) med fravær af:
1. Tegn på storkarssygdom (inkl. CT af halskar)
 2. Atrieflimren på HOLTÉR/R-test (min. 72 t.)
 3. Anden indikation for AK-behandling
 4. Etableret kardioembolisk apopleksi (intrakardial trombe eller proces)
 5. Småkarssygdom (lakunær apopleksi), def. som tilstedeværelse af små, dybe infarkter (< 1,5 cm i diameter)
 6. Hyperkoagulabel tilstand (f.eks. antifosfolipidantistoffer eller hyperhomocysteinæmi)
 7. Arteriel dissektion eller ateriitis
 8. Dysreguleret diabetes mellitus gennem længere tid
 9. Svær, dysreguleret hypertension
 10. Etableret cerebrovaskulær sygdom



AK = antikoagulan; PFO = persisterende forarmen ovale; TEE = transøsofageal ekkokardiografi.
a) Vi anbefaler, at udredningen foretages af kardiologer eller neurokardiologisk team.

på risikofaktorer, PFO-anatomi og fysiologi samt patientpræferencer.

I alle de tre ovennævnte studier blev der kun inkluderet patienter med PFO med højre-venstre-shunt, og i det ene studie krævede man ydermere, at shunten var moderat til svær [26]. Vi anbefaler, at patienter med kryptogen apopleksi og PFO med en højre-venstre-shunt påvist ved ≥ 6 bobler i venstre atrium i løbet af ét hjerteslag samt patienter med PFO og septumaneurisme henvises til PFO-lukning [24, 26].

Det optimale tidspunkt for PFO-lukning er stadig uklart. I de tre nyligt publicerede studier varierede tiden fra apopleksidiagnose til PFO-lukning fra minimum tre uger til næsten ti måneder. Om end der ikke foreligger sikker evidens på området, foreslår vi, at PFO-lukning tidligst foretages tre måneder efter apopleksiindlæggelsen for at undgå komplikationer som følge af et aktiveret koagulationssystem i den akutte fase efter apopleksien.

Sluttelig vil vi gerne påpege, at brugen af nonvitamin K-antagonist orale antikoagulantia (NOAK) til patienter med venøse tromboembolier i de senere år er steget markant [30]. Hvorvidt disse nyere præparater kan have en plads i forebyggelsen af apopleksier hos patienter med PFO (med eller uden *device*) er endnu ikke undersøgt. Dog var der ikke signifikant effekt af PFO-lukning sammenlignet med antikoagulationsbehandling i CLOSE-studiet [26] og i RESPECT-studiet [24]

KONKLUSION

Nyere kliniske studier har vist lavere risiko for apopleksirecidiv ved PFO-lukning end ved trombocythæmmerbehandling hos patienter med en kryptogen iskæmisk apopleksi og samtidig PFO. Vi mener derfor, at der nu er evidens for rutinemæssig ekkokardiografisk undersøgelse for PFO hos patienter med kryptogen apopleksi. Det er vores opfattelse, at disse patienter skal fortsætte trombocythæmmerbehandling livslangt trods PFO-lukning. Patienter med atrieflimren efter PFO-lukning behandles med antikoagulantia. Det er vigtigt at pointere, at den endelige beslutning om henvisning til PFO-lukning skal være taget individuelt på baggrund af alder, byrde af risikofaktorer, grad af shunt samt tilstedeværelse af septumaneurisme, behov for livslang antikoagulationsbehandling (herunder NOAK-behandling) og patientens egen præference.

KORRESPONDANCE: Anna Gundlund. E-mail: annagundlund@gmail.com

ANTAGET: 25. juni 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Bonita R, Mendis S, Truelsen T et al. The global stroke initiative. *Lancet Neurol* 2004;3:391-3.
- Hart RG, Diener HC, Coutris SB et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-38.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-5.
- Petty GW, Khandheria BK, Meissner I et al. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006;81:602-8.
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
- Handke M, Harloff A, Olschewski M et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8.
- Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-8.
- Natanzon A, Goldman ME. Patent foramen ovale: anatomy versus pathophysiology – which determines stroke risk? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:71-6.
- Wu LA, Malouf JF, Dearani JA et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004;164:950-6.
- Aoki J, Kimura K, Iguchi Y et al. Higher LA pressure may prevent opening of patent foramen ovale in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2011;304:111-6.
- Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 1998;29:1322-8.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-9.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91.
- Casaubon L, McLaughlin P, Webb G et al. Recurrent stroke/TIA in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Can J Neurol Sci* 2007;34:74-80.
- Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK et al. Surgical patent foramen ovale closure for prevention of paradoxical embolism-related cerebrovascular ischemic events. *Circulation* 1999;100(suppl 19):II171-II175.
- Devuyst G, Bogousslavsky J, Ruchat P et al. Prognosis after stroke followed by surgical closure of patent foramen ovale: a prospective follow-up study with brain MRI and simultaneous transesophageal and transcranial Doppler ultrasound. *Neurology* 1996;47:1162-6.
- Harms V, Reisman M, Fuller CJ et al. Outcomes after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Am J Cardiol* 2007;99:1312-5.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105:2625-31.
- Martin F, Sánchez PL, Doherty E et al. Percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation* 2002;106:1121-6.
- Li J, Liu J, Liu M et al. Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst* 2015;9:CD009938.
- Damgaard DW, Møller JE, Nielsen KM et al. Kardiell embolikilde. Behandlingsvejledning 2017. <http://nbv.cardio.dk/kardiell-tromboemboli> (24. nov 2017).
- 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;377:1022-32.
- 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.
- 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.
- Mojadidi MK, Elgendy AY, Elgendy IY et al. Transcatheter patent foramen ovale closure after cryptogenic stroke: an updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2228-30.
- Smer A, Salih M, Mahfood Haddad T et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on patent foramen ovale closure versus medical therapy for secondary prevention of cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 2018;121:1393-9.
- Kent DM, Ruthazer R, Weimar C et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-25.
- Haastруп S, Hellfritzsch M, Rasmussen L et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants 2008-2016: a Danish nationwide cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:452-63.