

ICTUS, PFO, FIBRILLAZIONE ATRIALE E DINTORNI

PFO ed emicrania. Nuovi scenari e nuove domande

Massimo Chessa

Direttore Centro di Cardiologia ed Emodinamica Pediatrica e del Congenito Adulto
IRCCS-Policlinico San Donato
Università Vita Salute San Raffaele
Milano



**I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO**



UniSR
UNIVERSITÀ
VITA-SALUTE
SAN RAFFAELE



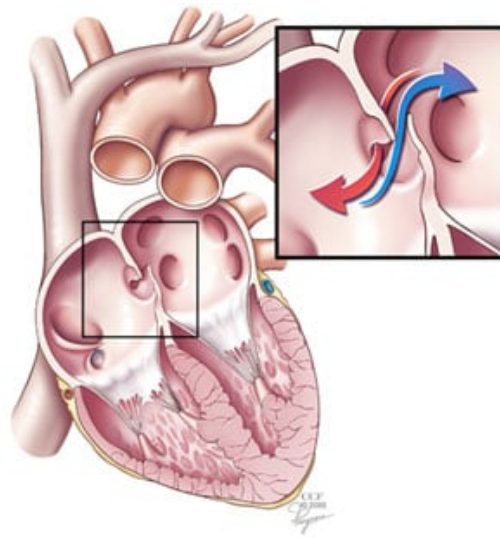
**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

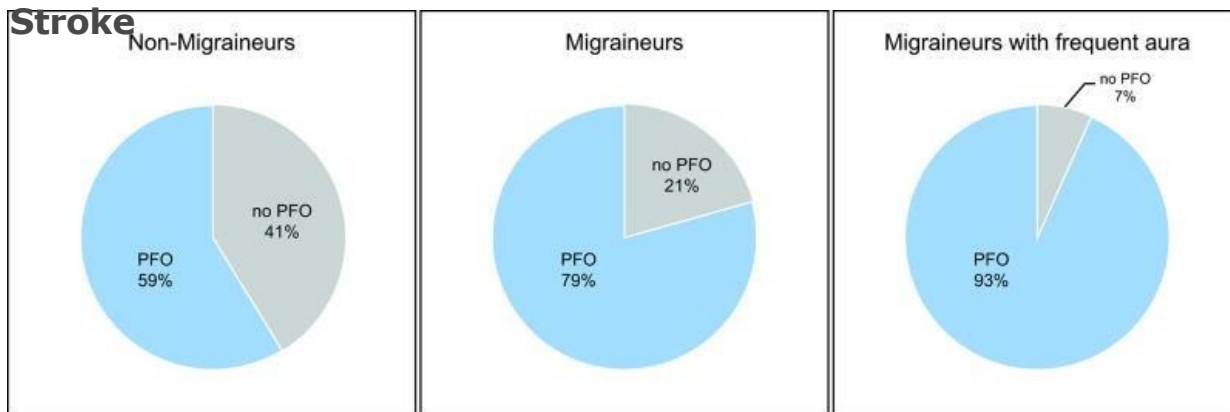
Network

Why Does Patent Foramen Ovale Matter?

- PFO persists in approximately **25% of the adult population**
- Despite its frequent incidental diagnosis it has been associated with **paradoxical embolism and cryptogenic stroke**.
- A growing body of evidence suggests a functional link between PFO and **migraine with aura (MHA)**
- However, **PFO closure for MHA** remains controversial and **not recommended in Clinical guidelines**



Prevalence of PFO in Patients with Cryptogenic



%, percentage of patients with and without PFO in each clinical subgroup

Welsh et al, Stroke, 2018

- Patients with MHA have a higher prevalence of PFO (40-50%) when compared with migraineurs without aura and to migraine-free subjects (20-25%).
- People with history of MHA have a $2.3\times$ higher risk of developing a stroke than people without migraine.



Sommer 2018

Disegno

Revisione retrospettiva

136 pazienti

Emicrania + PFO

Clopidogrel $\pm$ prasugrel

59% responder

**94% mantiene il beneficio
dopo chiusura PFO**

Messaggio:

Emicrania P2Y12-sensibile



Valutare retrospettivamente se **clopidogrel**, e in alcuni casi **prasugrel** riducono la frequenza dell'emicrania in pazienti con **forame ovale pervio (PFO)**.

Risultati principali

- **59% (80/136)** dei pazienti ha risposto al clopidogrel
- Tra i non responder, il **40%** mostrava una scarsa risposta farmacologica al clopidogrel.
- Dei 16 passati a prasugrel, **10 (62%)** sono diventati responder
- Tra i pazienti responder che hanno poi effettuato la chiusura del PFO, il **94%** ha mantenuto il beneficio anche dopo sospensione dell'antiaggregante
- Tutti gli 8 responder che hanno sospeso la terapia senza chiusura del PFO hanno avuto ricomparsa dell'emicrania



Gli autori concludono che:

1. In una quota consistente di pazienti con PFO, l'inibizione piastrinica P2Y12 sembra ridurre l'emicrania.
2. Questo supporta l'ipotesi di un meccanismo piastrino-dipendente nell'emicrania associata a PFO.
3. La risposta al clopidogrel potrebbe identificare i pazienti più probabilmente beneficiari della chiusura del PFO.





Sommer 2018

Disegno

Revisione retrospettiva

136 pazienti

Emicrania + PFO

Clopidogrel ± prasugrel

59% responder

**94% mantiene il beneficio
dopo chiusura PFO**

Messaggio:

Emicrania P2Y12-sensibile



TRACTOR 2018

Disegno

Studio pilota open-label

Emicrania refrattaria

+ PFO

Ticagrelor

**Miglioramento clinico
significativo**

Effetto indipendente dal
farmaco specifico

Messaggio:

Ruolo centrale del
recettore P2Y12



Verificare se ticagrelor produce lo stesso effetto del clopidogrel

L'effetto non dipende dal clopidogrel ma dal recettore P2Y₁₂





Sommer 2018

Disegno

Revisione retrospettiva

136 pazienti

Emicrania + PFO

Clopidogrel ± prasugrel

59% responder

**94% mantiene il beneficio
dopo chiusura PFO**

Messaggio:

Emicrania P2Y12-sensibile



TRACTOR 2018

Disegno

Studio pilota open-label

Emicrania refrattaria

+ PFO

Ticagrelor

**Miglioramento clinico
significativo**

Effetto indipendente dal
farmaco specifico

Messaggio:

Ruolo centrale del
recettore P2Y12



LEARNER 2022

Disegno

Studio traslazionale

Emicrania con aura

+ PFO

Analisi biologica

**Attivazione piastrinica e
procoagulante**

Marker normalizzati dopo
chiusura PFO

Messaggio:

Fenotipo pro-trombotico
associato a PFO



Why Does Patent Foramen Ovale Matter in Migraine?

The LEARNER Study

JACC: BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE
© 2022 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN
COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER
THE CC BY-NC-ND LICENSE (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

VOL. ■ NO. ■ 2022

PRECLINICAL RESEARCH

Migraine in Patients Undergoing PFO Closure

Characterization of a Platelet-associated Pathophysiological Mechanism. The LEARNER Study

Daniela Trabattori, MD,¹ Marta Brambilla, PhD,² Paola Canzano, PhD,³ Alessia Becchetti, MS,⁴ Giovanni Teruzzi, MD,⁵
Benedetta Porro, PhD,⁶ Susanna Fiorelli, PhD,⁷ Manuela Muratori, MD,⁸ Calogero C. Tedesco, MS,⁹
Fabrizio Veglia, PhD,¹ Piero Montorsi, MD,¹⁰ Antonio L. Bartorelli, MD,¹¹ Elena Tremoli, PhD,¹² Marina Camera, PhD¹³

AIM

Comprehensive analysis of platelet activation, plasma and cell-associated thrombin generation capacity, assessment of inflammation mediator levels and oxidative stress status

in PFO patients with migraine on aspirin treatment before and 6 months after PFO closure

Primary endpoint of the study was to evaluate the rate of migraine regression, after PFO closure, in relation to these parameters.

Gli autori si sono chiesti:

Il legame tra PFO ed emicrania è mediato da una particolare attivazione piastrinica e da uno stato protrombotico?

Per verificarlo hanno studiato pazienti con:

- emicrania con aura
- PFO documentato
- terapia con aspirina
- successiva chiusura del PFO

Cosa hanno misurato

Prima e 6 mesi dopo la chiusura del PFO hanno valutato:

- attivazione delle piastrine
- generazione di trombina
- microvescicole procoagulanti
- espressione di tissue factor
- stress ossidativo
- andamento clinico dell'emicrania

I pazienti con emicrania e PFO mostravano:

- più piastrine esprimenti tissue factor
- più microvescicole procoagulanti
- maggiore capacità di generare trombina

Questo accadeva **nonostante l'assunzione di aspirina.**



Dopo la chiusura del PFO tutto si normalizzava

A 6 mesi dalla chiusura:

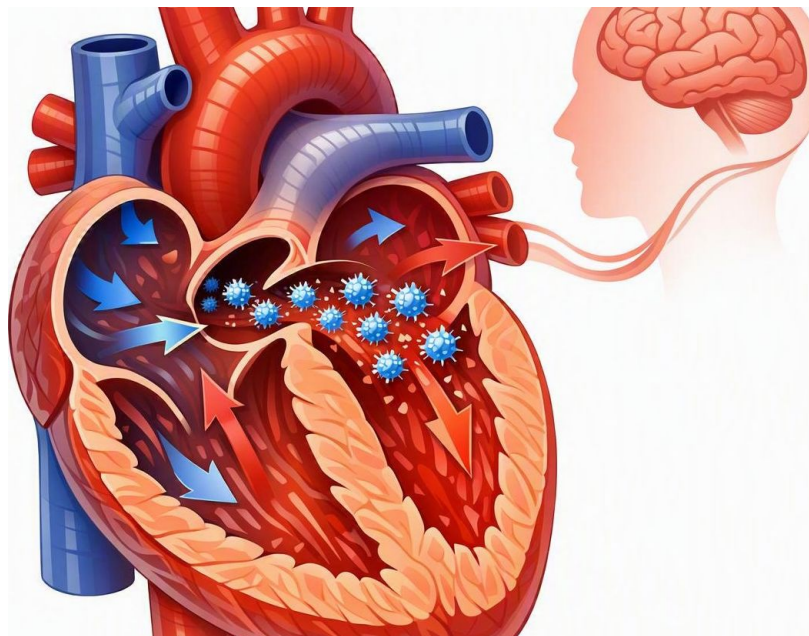
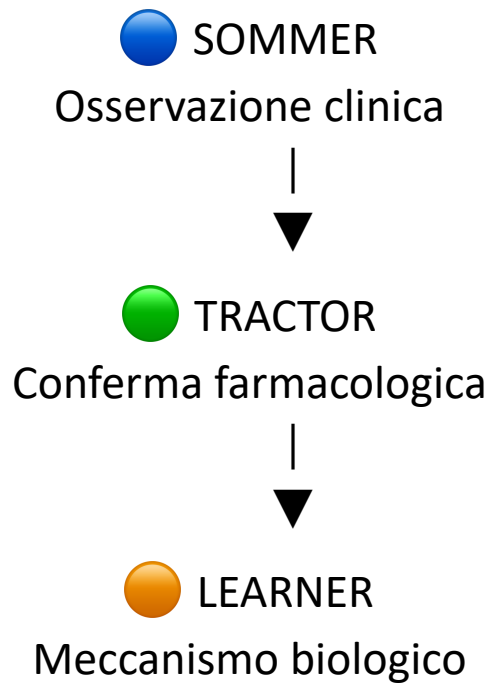
- diminuivano i marker procoagulanti
- diminuiva lo stress ossidativo
- regrediva il fenotipo piastrinico anomalo
- l'emicrania andava in remissione nei pazienti studiati

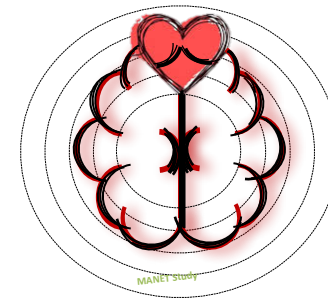
Limiti

- Studio osservazionale
- Numero relativamente piccolo di pazienti
- Non dimostra causalità definitiva

Non prova che tutti i pazienti con emicrania e PFO debbano essere sottoposti a chiusura.

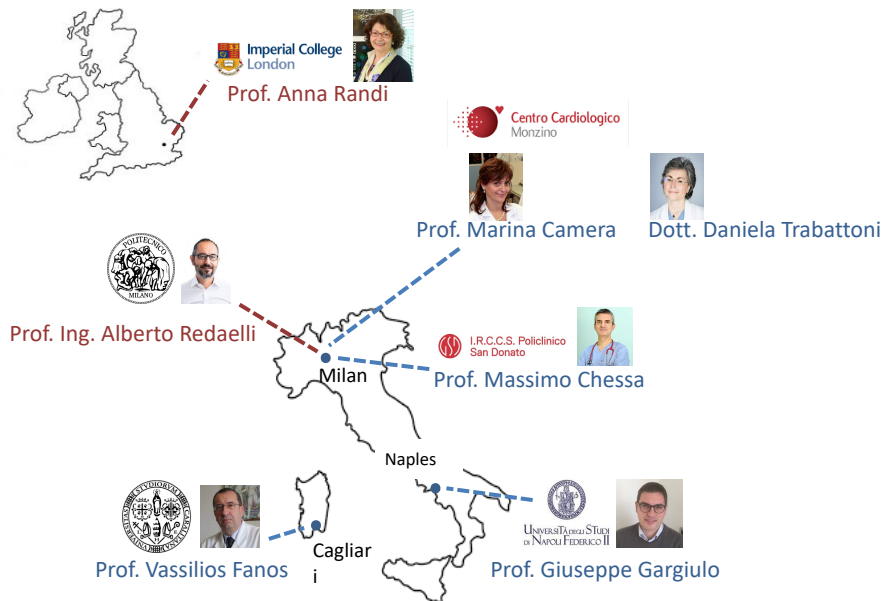






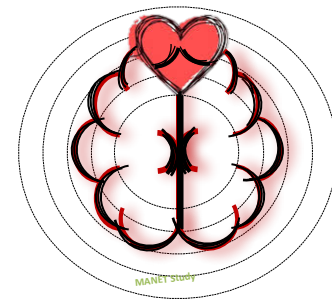
Migraine with Aura and causal or iNcidental patEnT forame ovale (PFO):
identification of biomarker(s) to select patients who would most benefit from PFO closure.

The MANET study



**Migraine with Aura and causal or iNcidental patEnT
forame ovale (PFO): identification of biomarker(s) to select
patients who would most benefit from PFO closure.**

The MANET study



Camera's Lab

Enrollment: 120 PFO patients (*)

Evaluations: baseline and 6-month FU

OR1: identification of disease-specific platelet subsets. (*)

OR2: identification of disease-specific plasma/urine fingerprints. (**)

OR3: identification of red blood cell behavior oxidative stress status. (***)

OR4: identification of the role of endothelial dysfunction. (****)

OR5: Incidental and causal PFO patient classification.

AIM 1: Assess whether a specific **platelet** prothrombotic phenotype can be used as biomarker to **differentiate migraineurs with PFO-related symptoms from those with incidental PFOs.**

AIM 2. Elucidate whether mechanical stress related to the right-to-left shunt may influence **erythrocyte** behavior affecting in turn oxidative stress status. This will be accomplished *ex vivo* by using a **microfluidic platform** that recapitulates the specific shear stress profiles to which blood is exposed as it flows through the PFO.

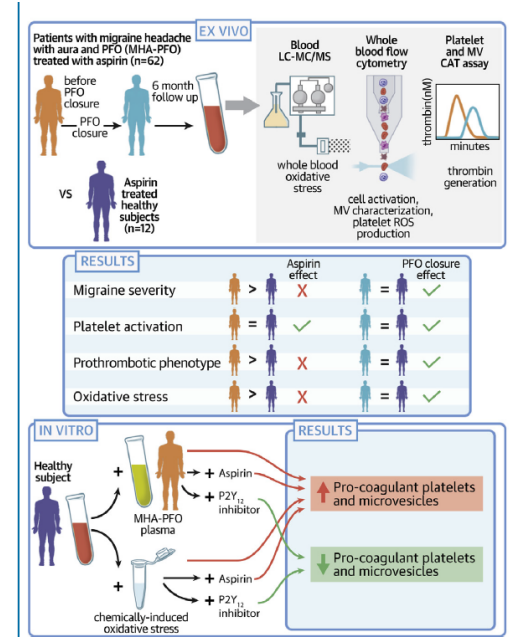
AIM 3: Assess whether a unique **endothelial dysfunction** profile identifies migraineurs with incidental PFO.

JACC: Basic to Translational Science Volume 7, Issue 6 June 2022

Migraine in Patients Undergoing PFO Closure

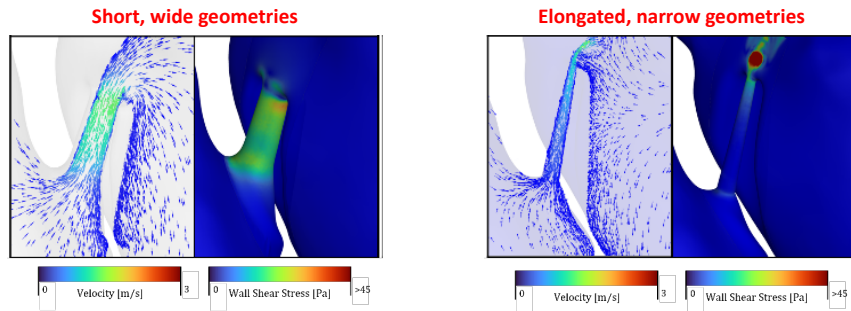
Characterization of a Platelet-Associated Pathophysiological Mechanism: The LEARNER Study

Daniela Trabattoni, MD,^a Marta Brambilla, PhD,^a Paola Canzano, PhD,^a Alessia Becchetti, MS,^a Giovanni Teruzzi, MD,^a Benedetta Porro, PhD,^a Susanna Fiorelli, PhD,^a Manuela Muratori, MD,^a Calogero C. Tedesco, MS,^a Fabrizio Veglia, PhD,^a Piero Montorsi, MD,^{a,b} Antonio L. Bartorelli, MD,^{a,c} Elena Tremoli, PhD,^d Marina Camera, PhD^{a,e}



A Morphotype-based risk stratification in patients with patent foramen ovale **using** computational fluid dynamics

- Substantial variability across morphological phenotypes



This study highlights:

substantial variability in PFO fluid dynamics (*larger defects with higher flow rates could be linked to an increased risk of embolic events, while narrower PFOs may cause red blood cell damage due to intense mechanical stress*)

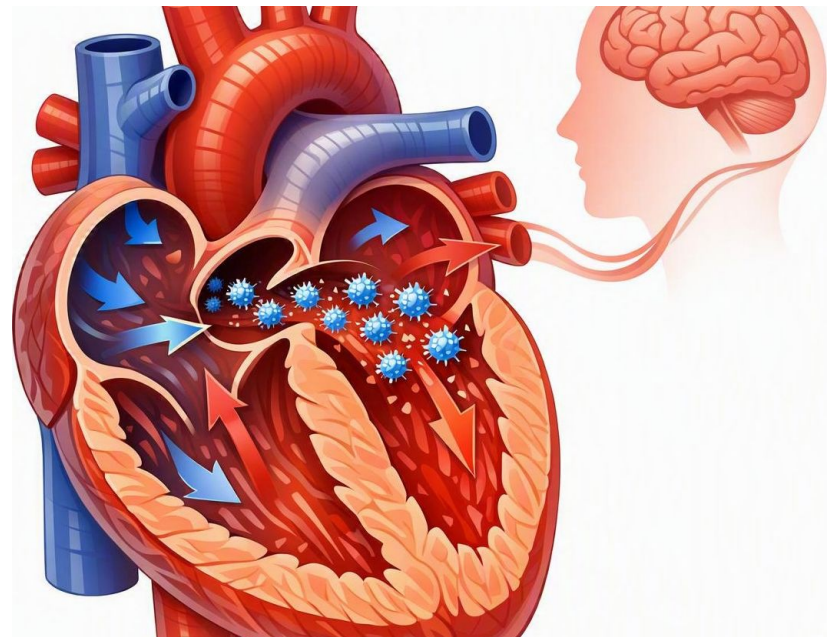
Future research will focus on experiments using a microfluidic system that mimics the heart defect, aiming to determine whether mechanical stresses on RBCs can lead to their dysfunction, potentially triggering MHA



L'insieme delle evidenze suggerisce che un sottogruppo di pazienti con **emicrania e PFO** presenta una **attivazione piastrinica P2Y12-mediata**



Il beneficio degli antiaggreganti e la normalizzazione dei biomarcatori dopo chiusura del PFO supportano l'esistenza di un fenotipo biologico specifico



GRAZIE PER L'ATTENZIONE E Grazie a

Massimo Chessa

Direttore Centro di Cardiologia ed Emodinamica Pediatrica e del Congenito Adulto
IRCCS-Policlinico San Donato
Università Vita Salute San Raffaele
Milano



**I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO**



UniSR
UNIVERSITÀ
VITA-SALUTE
SAN RAFFAELE



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 Network

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE
E GRAZIE A
DANIELA TRABATTONI
PER I CONSIGLI**

Massimo Chessa

Direttore Centro di Cardiologia ed Emodinamica Pediatrica e del Congenito Adulto
IRCCS-Policlinico San Donato
Università Vita Salute San Raffaele
Milano



**I.R.C.C.S.
POLICLINICO
SAN DONATO**



UniSR
UNIVERSITÀ
VITA-SALUTE
SAN RAFFAELE



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 Network



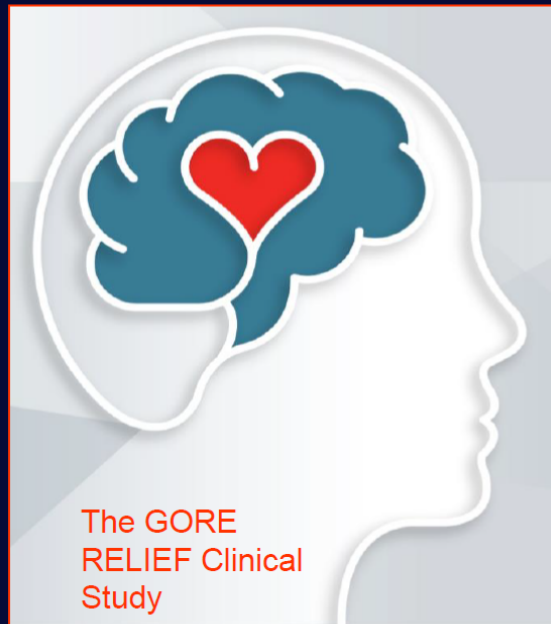
CONGRESSO

ROMA, 25 - 27 Giugno 2026



GORE RELIEF Clinical Study

New National Migraine-PFO Trial (2021)



- ✓ 25 National Sites
 - Randomized, double-blinded, placebo and sham controlled trial
 - Thienopyridine-responsiveness as final screening step prior to randomized PFO closure or sham procedure
 - Patient enrollment to resume later this year



Il GORE RELIEF non è un trial PFO “classico”, ma un **study enrichment-based**, in cui:

- i pazienti vengono **pre-selezionati**
- solo soggetti con **responsività a inibitori del recettore P2Y12 (thienopyridines)** vengono inclusi
- questa risposta è considerata un **biomarker surrogato di un fenotipo piastrinico PFO-correlato**

👉 Ipotesi centrale:

emicrania + PFO = meccanismo piastrinico P2Y12-mediato in sottogruppo selezionato













