

# FIBRILLAZIONE ATRIALE SUBCLINICA. QUANDO PRESCRIVERE I NAO?

\*<sup>o</sup>G. Patti, <sup>o</sup>A. Sticchi

\*Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica,  
Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila.  
<sup>o</sup>Policlinico Campus Bio-Medico di Roma.

## **Abstract**

*La Fibrillazione Atriale viene definita come Subclinica (FAS) quando si presenta in forme asintomatiche riscontrate nell'interrogazione di dispositivi cardiaci impiantati definitivi o temporanei. L'interesse intorno a questo tipo di fibrillazione atriale deriva dal fatto che è una variante che altrimenti rimarrebbe non diagnosticata e non trattata, e dal suo conseguente carico patologico in ambito neurologico e cardiovascolare. La diagnosi di FAS diviene fondamentale sia per le forme primarie che per i pazienti colpiti da ictus cerebrali ed un'ottimale gestione della terapia antitrombotica in questi contesti costituisce uno strumento importante di prevenzione.*

La fibrillazione atriale rappresenta la più comune tra le alterazioni del ritmo cardiaco con significato patologico<sup>1</sup>. L'incidenza di fibrillazione atriale è in costante crescita per l'aumento dei fattori di rischio e dell'età della popolazione<sup>2</sup>. Tuttavia, la prevalenza osservata in letteratura di circa il 3% della popolazione, con valori ancora più alti nella fascia degli anziani (24% circa negli uomini e 16% nelle donne), non comprende i pazienti affetti da Fibrillazione Atriale Subclinica o silente (FAS), la cui numerosità è anch'essa in costante aumento, principalmente per l'uso in espansione dei dispositivi cardiaci impiantati<sup>1,2</sup>. Con il termine di FAS si intende, infatti, il riscontro di forme asintomatiche evidenziate nelle registrazioni continue dei dispositivi cardiaci impiantabili, temporanei o definitivi, per la diagnosi ed il controllo di breve e lunga durata del ritmo cardiaco<sup>3</sup>. Vari studi hanno dimostrato come la sola sintomatologia non permetta di determinare in maniera accurata la presenza di fibrillazione atriale, vista la scarsa correlazione tra i sintomi e gli episodi di fibrillazione atriale parossistica, non sempre avvertiti dal paziente<sup>3</sup>. Successiva-

mente, con il diffondersi dei dispositivi impiantabili, per solo monitoraggio o per stimolazione, è emerso come oltre il 90% delle aritmie atriali sono asintomatiche e, viceversa, i sintomi del paziente corrispondono solo nel 20% dei casi ad episodi aritmici, legittimando la definizione di FAS come forma asintomatica riscontrata dai dispositivi<sup>4</sup>.

La FAS viene evidenziata in almeno 1/3 dei pazienti nei primi anni dopo l'impianto di un dispositivo cardiaco ed il suo riscontro comporta un rischio di circa 6 volte di sviluppare successivamente una fibrillazione atriale clinicamente rilevante<sup>5</sup>. La presenza di fibrillazione atriale determina un aumentato rischio di tromboembolismo e di ictus cerebrali, ma attualmente si ritengono necessari ulteriori studi per chiarire questo ruolo per la FAS<sup>5</sup>. La fibrillazione atriale clinicamente rilevante si associa mediamente ad un incremento del rischio di ictus di circa 5 volte rispetto alla popolazione non affetta da tale aritmia, e l'ictus da fibrillazione atriale si correla con una maggiore severità, un più alto rischio di ricorrenza ed una mortalità più elevata rispetto all'ictus di altra origine<sup>6,7</sup>.

Nei pazienti asintomatici la fibrillazione atriale può rivelarsi per la prima volta a seguito di un evento ischemico tromboembolico; in assenza di ictus clinicamente evidente, la FAS può associarsi a ricorrenza di eventi ischemici cerebrali asintomatici esitanti in deficit mnesici e cognitivi<sup>8</sup>. Come per la fibrillazione atriale clinicamente evidente, appare quindi cruciale determinare con maggiore accuratezza la correlazione tra FAS e deficit cerebrali, per delineare strategie antitrombotiche adeguate di profilassi primaria e secondaria degli eventi tromboembolici e delle loro conseguenze a lungo termine, anche a livello cerebrale.

## **Rischio tromboembolico nella FAS**

La fibrillazione atriale è correlata all'insorgenza di eventi ischemici tromboembolici, per prevenire i quali è ben riconosciuto il ruolo della terapia anticoagulante orale. Considerando la possibile evoluzione della FAS verso una forma con contenuti clinici, potremmo, già nella fase asintomatica, utilizzare la terapia anticoagulante in profilassi primaria<sup>9</sup>. La letteratura in merito si compone di numerosi studi che hanno evidenziato l'efficacia della terapia anticoagulante (sia con antagonisti della vitamina K che con gli anticoagulanti orali diretti) per la prevenzione dell'ictus in diverse varianti clinico-patologiche della fibrillazione atriale non valvolare, tra cui anche le forme parossistiche<sup>10,11</sup>. Tuttavia, la percentuale di pazienti che nel mondo reale assume terapia anticoagulante è molto bassa in coloro che hanno FAS senza storia di un precedente ictus (<25%)<sup>12</sup>.

Gli studi presenti in letteratura sull'argomento sono eterogenei tra loro per caratteristiche dei pazienti, tipi di dispositivi impiantati e definizioni degli endpoint, e questo rende difficili le analisi di confronto. Ciò che accomuna tali studi è una bassa incidenza di eventi tromboembolici nel gruppo di pazienti senza FAS (<1.2% per anno), ed un'elevata prevalenza di fibrillazione atriale già nota nel gruppo di pazienti con FAS (tra il 20% ed il 60% nei vari studi), quindi di per sé esposti al derivante rischio di tromboembolismo<sup>13</sup>.

Varie evidenze hanno confermato l'associazione tra tachiaritmie atriali e rischio di eventi tromboembolici, anche in pazienti senza storia precedente di

fibrillazione atriale, con un'incidenza più elevata nel gruppo con evidenza di forme parossistiche ripetute<sup>14</sup>. Nello specifico, in oltre 15.000 pazienti arruolati in 7 studi, è stata dimostrata l'associazione significativa tra FAS e rischio di ictus, seppur con un limite temporale di durata della FAS differente in ciascuno studio<sup>15</sup>. Il rischio di ictus nei pazienti con FAS è risultato 2.4 volte superiore rispetto al gruppo di controllo senza FAS, con una percentuale di 1.89 per 100 persone/anno versus 0.93 per 100 persone/anno nei pazienti che non presentavano FAS. In una meta-analisi di 3 studi la popolazione affetta da FAS presentava un punteggio CHADS2 di  $2.1 \pm 1$  ed ha avuto un'incidenza annuale di ictus del 2.76% rispetto all'1.08% nei pazienti senza FAS<sup>15</sup>. Il rischio di ictus in pazienti senza storia di ictus precedente e con riscontro di FAS è però più basso sia del rischio dei pazienti con storia di ictus ed evidenza di episodi asintomatici di fibrillazione atriale parossistica che dei pazienti con fibrillazione clinicamente evidente, probabilmente per il "burden" aritmico minore della forma subclinica rispetto a quella clinicamente rilevante<sup>15</sup>. Altri fattori che potrebbero contribuire a un minore rischio tromboembolico nella FAS rispetto alla forma clinicamente evidente sono: un minore profilo di rischio tromboembolico (come evidenziato da un punteggio CHADS2 più basso), la concomitante assunzione di terapia anticoagulante e un'attenzione particolare al controllo dei concomitanti fattori di rischio<sup>15</sup>.

### **Durata e tempistiche degli eventi tromboembolici nella FAS**

La soglia di durata degli episodi aritmici per la predizione dell'ictus nella FAS varia notevolmente in letteratura, passando dai 5 minuti dello studio MOST, che evidenziava un incremento di circa 4 volte del rischio di tromboembolismo, ai 6 minuti dello studio ASSERT, ad un'ora del SOS-AF e a >5.5 ore di carico aritmico totale nell'arco della giornata dello studio TRENDS<sup>15</sup>. Altri studi, invece, hanno correlato il rischio di ictus ad intervalli di maggiore lunghezza, come episodi della durata >24 ore, oppure >12 ore nei pazienti con insufficienza cardiaca arruolati nel Finnish CardioVersion Trial<sup>15-17</sup>. Nonostante la sopracitata grande variabilità di soglie temporali, il sovrapporsi di queste soglie in alcuni studi ha portato a validare 3 range principali di riferimento: un range con durata della FAS <5 minuti, un range intermedio con durata tra 5 minuti e 24 ore, ed uno con durata >24 ore. I due intervalli estremi erano correlati ad un rischio tromboembolico <1.68% per FAS <5 minuti e >4% per FAS di durata >24 ore, con un rischio intermedio in caso di durata tra 5 e 24 ore<sup>9</sup>. È stata dimostrata una relazione inversa tra gli intervalli temporali degli episodi aritmici asintomatici correlati ad eventi tromboembolici ed il profilo di rischio basale valutato con il punteggio CHADS2<sup>18</sup>. Recenti evidenze supportano inoltre che, per episodi molto brevi di FAS, compresi tra 15 e 20 secondi, vi sia un rischio di ictus molto basso, tale da non necessitare di profilassi con la terapia anticoagulante<sup>15-17</sup>.

Una post-hoc analisi degli studi TRENDS e ASSERT ha però evidenziato come solo il 29% degli eventi ischemici cerebrali erano correlati alla presenza di FAS nei 30 giorni precedenti all'evento o direttamente associati alla presenza di FAS al momento dell'evento<sup>19,20</sup>. Tuttavia, in tali studi non era eseguita un'accurata distinzione tra natura cardio-embolica o non cardio-embolica dell'ictus e non vi era una valutazione specifica in base alla concomitante te-

rapia anticoagulante, in quanto l'uso di quest'ultima in pazienti con storia di pregressa fibrillazione potrebbe aver selezionato pazienti a maggior rischio relativo di ictus atero-trombotico invece che cardio-embolico.

### **Causalità degli eventi tromboembolici nella FAS**

La formazione del trombo che causa l'ictus nella fibrillazione atriale è stata classicamente correlata alla stasi ematica in atrio sinistro ed in particolare dell'auricola sinistra per mancanza di una contrazione efficace. I fattori di rischio cardiovascolari quali l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa ed il diabete sono predisponenti in quanto causano una "miopatia atriale" con alterazioni del tessuto atriale che possono portare allo sviluppo di aritmie atriali e conseguente tromboembolismo per disfunzione contrattile e stasi del sangue nella camera cardiaca<sup>21</sup>. Tuttavia, riguardo la tempistica di connessione tra questi eventi, i dati sono controversi. È stato suggerito che per un carico aritmico di almeno 5.5 ore il rischio di ictus è più elevato dopo 5-10 giorni dall'aritmia e perde di significatività dopo 30 giorni<sup>22</sup>. Tuttavia, come già sottolineato, nello studio TRENDS il 73% dei pazienti con eventi ischemici cerebrali non aveva registrato eventi aritmici nei 30 giorni precedenti l'ictus e nello studio AS-SERT solo l'8% dei pazienti che avevano avuto un ictus aveva registrato almeno 6 minuti di fibrillazione nei 30 giorni prima dell'evento<sup>19,20</sup>. I meccanismi di formazione del trombo nella fibrillazione atriale sono quindi molteplici e complessi, in quanto influenzati anche dai fattori di rischio concomitanti.

### **FAS e anticoagulazione**

Per quanto riguarda i pazienti con evidenza di FAS la gestione della terapia anticoagulante rimane al momento controversa, in quanto, come sopra indicato, i dati sulla discriminante temporale ovvero la lunghezza dell'episodio aritmico non sono conclusivi. In mancanza di dati specifici, la maggior parte di questi pazienti al momento non riceve una terapia anticoagulante<sup>23</sup>, anche se è noto che il rischio di ictus è indipendente dalla presenza di sintomi legati alla fibrillazione atriale. Inoltre, l'impianto ed il monitoraggio attraverso i dispositivi impiantabili favorisce in molti casi una strategia di osservazione ed attesa come scelta clinico-terapeutica. L'introduzione della terapia anticoagulante orale in prevenzione primaria deve comunque essere valutata con attento bilancio tra rischio tromboembolico e rischio emorragico.

Lo studio randomizzato, open-label, IMPACT, aveva lo scopo di valutare l'endpoint composito netto di eventi tromboembolici e di sanguinamenti in pazienti randomizzati a ICD/CRT-D con "active home monitoring" ed inizio sistematico di terapia anticoagulante in caso di riscontro di fibrillazione atriale con criteri pre-specificati versus ICD/CRT-D con monitoraggio routinario e terapia convenzionale in caso di riscontro di fibrillazione atriale. Il trial è stato interrotto precocemente dopo un'analisi del 75% dei dati per sovrapposibilità degli eventi tra i due bracci di trattamento<sup>24</sup>. Siamo attualmente in attesa dei risultati di tre studi che dovrebbero portare delle risposte specifiche in merito ai benefici della terapia anticoagulante in termini di protezione da eventi ischemici, rispetto al rischio di sanguinamento, nei pazienti con monitoraggio

delle aritmie a lungo termine, anche per ulteriormente definire il ruolo stesso di queste informazioni di registrazione del ritmo. Il trial LOOP sta arruolando 6.000 pazienti a rischio di fibrillazione atriale, di cui 1.500 randomizzati ad impianto di loop recorder e 4.500 randomizzati ad un approccio standard, al fine di valutare se il monitoraggio in remoto del ritmo cardiaco mediante il dispositivo e le successive strategie antitrombotiche in caso di diagnosi di fibrillazione atriale prevengono gli eventi ischemici cerebrali. Lo studio prospettico ARTESiA sta randomizzando in doppio cieco pazienti con evidenza di FAS, riscontrata mediante interrogazione di dispositivi cardiaci impiantati, a terapia anticoagulante con apixaban oppure aspirina (81 mg al giorno) e considererà come endpoint gli eventi ischemici tromboembolici ed emorragici; in particolare, l'endpoint ischemico di eventi ischemici cerebrali sarà valutato alla risonanza magnetica mediante tecnica DWI per la ricerca di aree infartuali. Infine, il NOAH-AFNET 6 è anch'esso un trial multicentrico randomizzato che si propone di valutare in pazienti con FAS la superiorità della terapia con edoxaban versus aspirina.

Le attuali evidenze scientifiche necessitano di ulteriori risultati che possano fare luce su questo tema ed in attesa di ulteriori dati appare ragionevole che l'uso della terapia anticoagulante sia personalizzata e da preferire in caso di un profilo di rischio almeno moderato. Nel tentativo di fare maggiore chiarezza sull'argomento, si inserisce il documento di consenso dell'European Heart Rhythm Association, che indica di stratificare il rischio dei pazienti con evidenza di FAS mediante il punteggio  $CHA_2DS_2-VASc$ , il sesso e la durata dell'evento aritmico, consigliando un possibile approccio terapeutico con antagonisti della vitamina K o nuovi anticoagulanti orali a seconda del profilo di rischio raggiunto dal paziente<sup>25</sup> (tab. I).

## Prospettive future

L'incidenza di fibrillazione atriale nei prossimi anni è attesa in aumento, sia nelle forme clinicamente evidenti che, verosimilmente ancor di più, in quelle subcliniche. Ci si aspetta, infatti, che i sempre più diffusi sistemi di monitoraggio del ritmo cardiaco, considerando anche quelli di tipo ludico-sportivo, evidenzieranno un numero sempre maggiore di forme aritmiche atriali asintomatiche che porranno in essere la domanda di un possibile trattamento di profilassi per il tromboembolismo. Inoltre, l'ulteriore sviluppo delle tecnologie permetterà un monitoraggio elettrocardiografico con trasmissione dei dati in diretta dai dispositivi cardiaci impiantati. Tutto questo potrà portare ad una diagnosi sempre più precoce nei pazienti ad alto rischio e ad un possibile miglioramento della prevenzione primaria dell'ictus correlato alla fibrillazione atriale. In aggiunta, i trials attualmente in corso dovrebbero rispondere ad importanti quesiti, soprattutto in merito all'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali in queste forme aritmiche subcliniche, valutandone il beneficio a fronte del rischio di sanguinamento. Si rende probabilmente più necessario in questi pazienti, andare a ricercare una più accurata stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico rispetto agli attuali punteggi  $CHA_2DS_2-VASc$  ed HAS-BLED.

Tabella I - Attuale visione delle Società Internazionali.

---

*EHRA/HRS/APHS/SOLEACE 2017*  
*Pazienti con evidenza di fibrillazione atriale subclinica*

---

<i>Durata</i>	>5.5 ore al giorno
<i>Valutazione del rischio tromboembolico</i>	Punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc: stratificazione per valori
<i>Terapia anticoagulante orale</i>	- Indicata se durata dell'aritmia >5.5 ore al giorno e punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc $\geq 2$ (uomini) o $\geq 3$ (donne) (la durata dell'aritmia può essere ridotta se sono presenti multipli fattori di rischio tromboembolico). - Da considerare, in base al rischio emorragico, se durata dell'aritmia >5.5 ore al giorno e punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc $\geq 1$ (uomini) o $\geq 2$ (donne). - Non indicata, indipendentemente dalla durata, se punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc 0 (uomini) o 1 (donne).

---

#### Take Home Message

- L'incidenza di fibrillazione atriale è in continuo aumento sia nelle forme cliniche che subcliniche.
  - La fibrillazione atriale subclinica e le forme di tachiaritmie atriali vengono riscontrate nel 30%-50% dei pazienti portatori di dispositivi cardiaci.
  - La fibrillazione atriale subclinica è un predittore di futura fibrillazione atriale clinica.
  - La fibrillazione atriale subclinica e le forme di tachiaritmie atriali di durata >5 minuti sembrano configurare un rischio superiore di ictus rispetto alla popolazione di controllo senza tali aritmie.
  - Il carico aritmico del paziente correla con l'aumento di rischio di tromboembolismo.
  - In caso di riscontro di fibrillazione atriale subclinica e di tachiaritmie atriali l'inizio della terapia anticoagulante in profilassi primaria deve essere valutato soppesando il rischio di tromboembolismo mediante il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc, mettendo in correlazione tale stratificazione del rischio con la durata e il carico aritmico dell'evento registrato al monitoraggio.
- 

## Conclusioni

La presenza di fibrillazione atriale si associa ad un incremento di 5 volte del rischio di tromboembolismo. Le forme subcliniche ed asintomatiche di fibrillazione atriale e di tachiaritmie atriali, riscontrate mediante interrogazione di dispositivi cardiaci impiantati, correlano con un'incidenza di ictus non trascurabile e superiore rispetto ai pazienti senza tali alterazioni del ritmo. Indipendentemente dalla causa, le forme aritmiche asintomatiche di lunga durata, in soggetti con significativo profilo di rischio, sono associate ad esiti di maggiore gravità e possono giustificare la terapia anticoagulante anche in profilassi primaria.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al.* for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:e28-292
- 2) *Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34:2746-51
- 3) *Savelieva I, Camm J.* Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4:369-38
- 4) *Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, et al.* Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the Atrial High Rate Trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:404-11
- 5) *Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH.* Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47-52
- 6) *Romero JR, Wolf PA.* Epidemiology of stroke: legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart* 2013; 8:67-75
- 7) *Dulli DA, Stanko H, Levine RL.* Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003; 22:118-23
- 8) *Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C et al.* Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29:2125
- 9) *Di Cori A, Lilli A, Zucchelli G, Zaca V.* Role of cardiac electronic implantable device in the stratification and management of embolic risk of silent atrial fibrillation: are all atrial fibrillations created equal? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018 Mar; 16(3):175-181
- 10) *Singer DE, Hughes RA, Gress DR, et al.* The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11
- 11) *Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG.* Direct thrombin inhibitors versus vitamin antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:Cd00989
- 12) *Lilli A, Di Cori A, Zaca V.* Thromboembolic risk and effect of oral anticoagulation according to atrial fibrillation patterns: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2017 Sep; 40:641-7
- 13) *Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New Engl J Med* 2012; 366:120-129
- 14) *Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG et al.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:474-480
- 15) *Mahajan R, Perera T, Elliott AD et al.* Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018 Apr 21; 39(16):1407-15
- 16) *Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T et al.* The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37:1591-1602
- 17) *Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I et al.* Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1187-92
- 18) *Botto GL, Padeletti L, Santini M et al.* Presence and duration of atrial fibrillation

- detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:241-248
- 19) *Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG et al.* Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011; 8:1416-23
  - 20) *Kaufman ES, Israel CW, Nair GM et al ASSERT Steering Committee and Investigators.* Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012; 9:1241-46
  - 21) *Kamel H, Okin PM, Elkind MS, et al.* Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke* 2016 Mar; 47:895-90
  - 22) *Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al.* Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129:2094-9
  - 23) *Hart RG, Pearce LA, Miller VT et al.* Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39-43
  - 24) *Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC et al IMPACT-AF investigators.* A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017 Oct 14; 390:1737-46
  - 25) *Gorennek BC, Bax J, Boriani G, et al.* Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implication and management – an EHRA consensus document endorsed by HRS/APHS/SOLEACE. *Europace* 2017; 19:1556-78