

Cosa c'è di nuovo nelle indicazioni alla chiusura del forame ovale pervio?

Christian Pristipino

U.O.C. Emodinamica, P.O. San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

Patent foramen ovale (PFO) is associated with a number of clinical syndromes in which it plays variable roles that, often, cannot be accurately determined. This situation creates conflicting data and controversial studies. However, in 2017 and 2018, four randomized clinical trials have been published, allowing for the clarification of certain issues pertaining to cryptogenic stroke. Shortly after this, 8 European scientific societies collaborated to publish the first official international position paper on PFO and cryptogenic stroke, based upon best-available evidence. In the current report, the main positions are presented, relating to PFO diagnosis, general management, and therapeutic choices.

Generally speaking, given the complexity of PFO roles, an interdisciplinary and personalized approach was chosen, especially taking into consideration patient involvement at all stages of management. This approach is not suitably addressed by standard guidelines, but can be accommodated in a position statement like this. For this reason, it was possible to offer an approach capable of aiding clinicians to make rational, patient-shared decisions, even when the available evidence is either weak or scarce.

Key words. Evidence-based medicine; Patent foramen ovale; Position paper; Precision medicine; Randomized controlled trials; Systems medicine.

G Ital Cardiol 2019;20(3 Suppl 1):4S-8S

Il forame ovale pervio (PFO) può giocare un ruolo variabile, e non sempre determinabile con esattezza, in diverse sindromi cliniche. Infatti, l'elevata prevalenza di PFO nella popolazione (20-30%) comporta un "rumore statistico" significativo, per cui rimane elevata la probabilità che esso sia un testimone innocente in qualsivoglia quadro clinico. Questa situazione non ha mancato di generare dati controversi e studi poco chiarificatori, in presenza dei quali, nel 2013, alcune società scientifiche italiane avevano proposto sotto l'egida della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) un approccio per orientare in maniera razionale le scelte inerenti l'ictus di origine indeterminata associato a PFO¹.

Più recentemente, in poche settimane, tra gli ultimi mesi del 2017 e i primi del 2018, sono stati pubblicati quasi contemporaneamente i tre studi randomizzati (CLOSE, REDUCE e PFO-DEFENSE)²⁻⁴ che, insieme ad un follow-up a lungo termine dello studio RESPECT⁵ originariamente pubblicato nel 2013, hanno aggiunto le prove sufficienti per avere un accettabile grado di evidenza sulla terapia. I quattro trial hanno dimostrato che, nelle popolazioni studiate, il trattamento con chiusura percutanea associato a terapia medica era superiore alla sola terapia medica nella prevenzione secondaria dell'ictus di origine indeterminata. I dati pubblicati si sono aggiunti a quelli dei tre studi precedenti, molto più incerti, ed è stato così definitivamente chiarito che il PFO può essere implicato

nei processi fisiopatologici alla base dell'ictus criptogenico e che non tutti i PFO hanno un uguale rischio.

Queste evidenze hanno consentito la conclusione di un lavoro iniziato nel 2015 in scala europea, sempre su proposta di SICI-GISE, con la quale la European Association of Percutaneous Coronary Interventions (EAPCI) con altre 8 società scientifiche europee hanno preso l'iniziativa di scrivere un documento ufficiale di posizione sulla gestione dei pazienti con tromboembolia del circolo di sinistra associata a PFO. La seconda parte di questo documento, inerente la malattia da decompressione, l'emigrania con aura, la sindrome di platipnea-ortodeossia, la chirurgia da seduti e alcune altre sindromi associate al PFO, verrà pubblicato nel corso del 2019. Il documento europeo di posizione è il primo a livello internazionale e si prefigge di mettere ordine in una materia molto complessa, offrendo strategie razionali aggiornate e largamente condivise, nonostante evidenze ancora scarse o controverse.

La Tabella 1 riassume le novità dei principali indirizzi contenuti nel documento già pubblicato.

GESTIONE IN CASO DI TROMBOEMBOLIA CRIPTOGENICA DEL CIRCOLO DI SINISTRA

Come detto, la prima novità è la certezza, in alcune condizioni, del ruolo patogenetico del PFO per l'embolia del circolo sinistro. Dopo gli studi epidemiologici e osservazionali che suggerivano fortemente questa possibilità, a dimostrare in modo definitivo questo ruolo è stata la prova meta-analitica della superiorità della chiusura percutanea con associata terapia medica per la prevenzione secondaria dell'ictus rispetto alla sola terapia medica (odds ratio [OR] 0.38; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.18-0.80)⁶. Per questo motivo l'ictus associato a

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore
L'autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Christian Pristipino U.O.C. Emodinamica, P.O. San Filippo Neri,
ASL Roma 1, Via G. Carini 60, 00152 Roma
e-mail: pristipino.c@gmail.com

Tabella 1. I nuovi indirizzi in breve.

<ul style="list-style-type: none"> • Personalizzazione delle indicazioni e dei percorsi
<ul style="list-style-type: none"> • Scelte di cura condivise con il paziente
<ul style="list-style-type: none"> • Consenso informato personalizzato: uso di strumenti narrativi e "decision aids"
<ul style="list-style-type: none"> • Test di primo livello: da preferire Doppler transcranico con test alle bolle
<ul style="list-style-type: none"> • Loop recorder per 6 mesi in pazienti ad alto rischio di fibrillazione atriale e screening aritmico di primo livello negativo
<ul style="list-style-type: none"> • Offrire chiusura percutanea per pazienti con alta probabilità di forame ovale pervio causale e alta probabilità di recidiva (valutazione interdisciplinare)
<ul style="list-style-type: none"> • Se scelta terapia medica: terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K nei pazienti a basso rischio emorragico
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia medica post-chiusura: duplice terapia antiaggregante per 1-6 mesi, poi singolo antiaggregante per 5 anni
<ul style="list-style-type: none"> • Ricerca orientata a individuare i sottogruppi: scienza dei sistemi e medicina di precisione

PFO è ormai un'entità nosologica autonoma e deve prevedere la ricerca del PFO come possibile causa dell'embolia, da differenziare dall'embolia criptogenica (Figura 1). Tuttavia, il ruolo patogenetico del PFO in diversi quadri di embolia sinistra è nella grande maggioranza dei casi solo probabilistico, per questo è necessaria una valutazione interdisciplinare per valutare sia la probabilità di nesso causale tra il PFO e il quadro clinico, sia la probabilità di recidiva (Figura 1). È essenziale che il paziente faccia proprie le implicazioni di questa incertezza e che, con questa consapevolezza, partecipi attivamente alle scelte in tutte le fasi della gestione del suo problema di salute. Su queste basi, è stata presa posizione in favore di una modalità "aperta" di consenso informato, in cui lo stesso venga espresso non in maniera standardizzata ma personalizzata, anche utilizzando "decision aids" (da sviluppare allo scopo) e strumenti narrativi.

Sulla base di due meta-analisi originali espressamente realizzate, è stata presa anche una nuova posizione per le tecniche diagnostiche, in cui viene data particolare importanza alla sensibilità del test di primo livello utilizzato (Figura 2). Per questo motivo è suggerito il Doppler transcranico con test alle bolle (DTC-C) che, nella meta-analisi di 29 studi realizzata per il documento di posizione, ha mostrato la migliore accuratezza per la diagnosi di PFO (sensibilità del 94% e specificità del 92%, con un'area sotto la curva del 0.97%)⁶. Per ragioni logistiche o di opportunità, è anche possibile fare in prima battuta un esame ecocardiografico color Doppler transtoracico con test alle bolle, con l'accortezza in caso di risultato dubbio o negativo di fare comunque un DTC-C prima di escludere la presenza di PFO. Nel caso l'esame di primo livello sia risultato positivo, l'ecocardiografia transesofagea con test alle bolle (ETE-C) serve per confermare la presenza del PFO e rilevarne le caratteristiche utili alla stratificazione del rischio e all'eventuale fase interventistica. L'ETE-C, nonostante sia stata utilizzata come "gold standard" diagnostico per lungo tempo, è invece un test con una sensibilità largamente inferiore a quanto auspicabile e non dovrebbe essere quindi utilizzata come esame di primo livello. È invece indicata un'ETE nel caso sia necessario escludere altre fonti emboligene cardiovascolari.

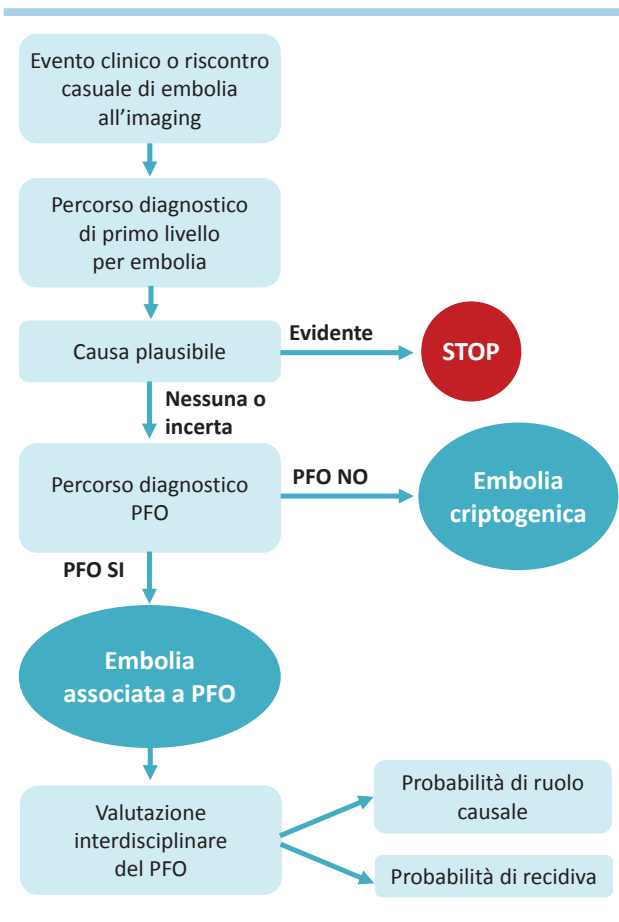


Figura 1. Diagramma di flusso della gestione del forame ovale pervio (PFO). Essendo ormai certa la possibilità che il PFO possa avere un ruolo patogenetico in una tromboembolia del circolo di sinistra, è necessario escludere la presenza di un PFO prima di classificare un'embolia come criptogenica. Modificata da Pristipino et al.⁶.

Un altro aspetto nuovo è la posizione presa, per la prima volta in questo contesto, in favore di un attento screening per l'esclusione della fibrillazione atriale (FA) per decidere l'indicazione alla terapia definitiva. Infatti, in tutti gli studi randomizzati pubblicati esisteva il serio dubbio di una imprecisa caratterizzazione dei pazienti riguardo alla possibilità che l'origine dell'embolia fosse dovuta ad una FA. L'elevata fre-

Tabella 2. Fattori di rischio per fibrillazione atriale.

Maggiori
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione non controllata • Alterazioni strutturali del cuore (ipertrofia ventricolare sinistra o atriomegalia) • Diabete non controllato • Scompenso cardiaco
Minori
<ul style="list-style-type: none"> • Obesità • Aritmie atriali • Malattie polmonari • Malattie tiroidee

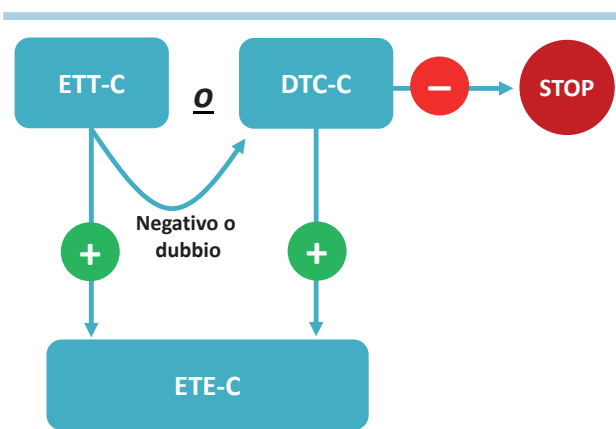


Figura 2. Uso dei test per la diagnosi di forame ovale pervio (PFO). I test di primo livello devono privilegiare la sensibilità. In seconda battuta si può caratterizzare nel dettaglio il PFO per la stratificazione del rischio e per ragioni interventistiche. DTC-C, Doppler transcranico con test alle bolle; ETE-C, ecocardiografia transesofagea con test alle bolle; ETT-C, ecocardiografia transtoracica con test alle bolle. Modificata da Pristipino et al.⁶.

quenza di FA periprocedurale riscontrata negli studi potrebbe rispecchiare proprio questa inadeguata selezione dei pazienti. Per questi motivi, nei pazienti ad alto rischio per FA (Tabella 2) e in cui lo screening standard (ECG di base, monitoraggio intraospedaliero e/o Holter) sia stato negativo, è fortemente proposto l’impianto di un loop recorder impiantabile da monitorare per almeno 6 mesi (Figura 3). In caso di positività di

questo esame, è però sempre fondamentale valutare, ancora una volta interdisciplinarmente, il “rischio emboligeno” degli episodi di FA e quello del PFO. Sulla base di questa valutazione si deciderà in merito alla chiusura percutanea o alla terapia medica. Non esistendo studi, non è possibile dare indicazioni più precise in merito. Tuttavia, può essere utile ricordare che vengono considerati significativi dal documento di consenso HRS/EHRA/ECAS sull’ablazione della FA >30 s all’ECG di base⁷ mentre altre evidenze suggeriscono una soglia di >5min al loop recorder⁸⁻¹¹. Se quindi verranno registrati episodi maggiori di queste soglie, si deciderà poi in merito alla terapia anticoagulante secondo i criteri CHA₂DS₂-VASc, per poi fare scelte in merito al PFO valutando la probabilità di un beneficio ulteriore o alternativo di un’eventuale chiusura.

QUANDO CHIUDERE IL FORAME OVALE PERVIO IN CASO DI TROMBOEMBOLIA CRITOGENICA DEL CIRCOLO DI SINISTRA?

Sulle premesse riportate sopra, la novità più rilevante è stata comunque l’espressione di una posizione forte a favore della chiusura percutanea aggiunta a una terapia medica nei casi di tromboembolia del circolo sinistro con un alto rischio clinico attribuibile al PFO (Figura 4). Infatti, nonostante l’evidenza dell’efficacia della chiusura percutanea sia evidente già a livello dei risultati complessivi dei sei studi randomizzati (*number needed to treat* [NNT] 37; IC 95% 26-68), la meta-analisi pubblicata nel documento di posizione dimostra chiaramente che il vantaggio della terapia interventistica è conferito solo dalla chiusura dei PFO ad alto rischio in cui il NNT si riduce

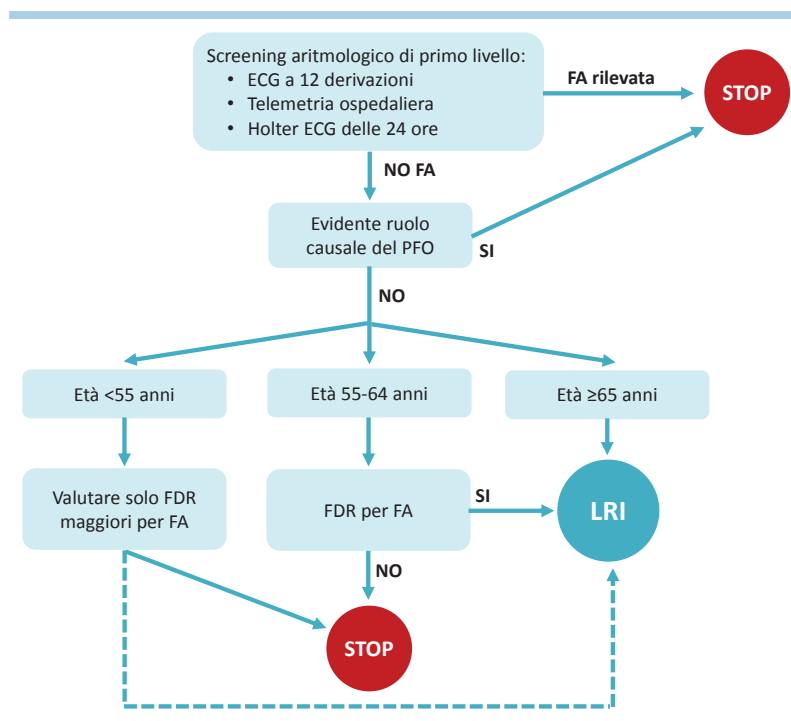


Figura 3. Esclusione della fibrillazione atriale (FA). Nei pazienti con screening di primo livello negativo per FA, senza un ruolo patogenico evidente del forame ovale pervio (PFO) e con fattori di rischio (FDR) per FA (v. Tabella 2), è proposto uno screening con loop recorder impiantabile (LRI) per almeno 6 mesi. Modificata da Pristipino et al.⁶.

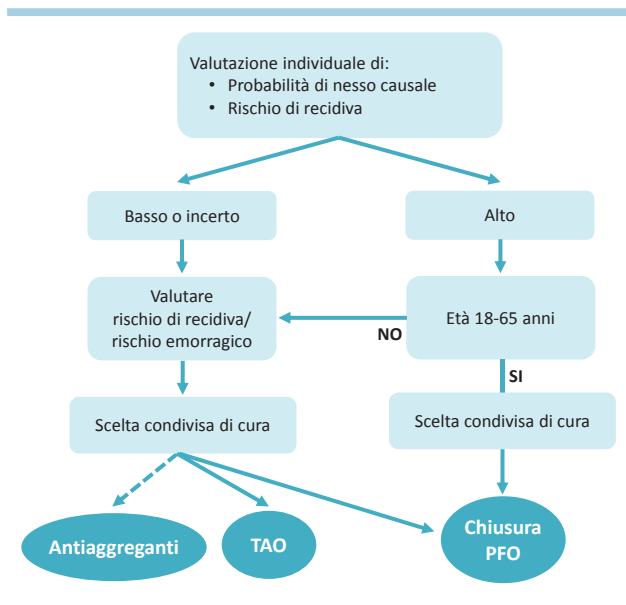


Figura 4. Scelta della terapia. È stata espressa una forte posizione in favore della chiusura percutanea del forame ovale pervio (PFO) nei pazienti ad alto rischio (Tabelle 3 e 4) con età compresa tra 18 e 65 anni, dopo condivisione della scelta con il paziente. In tutti gli altri casi, è da scegliere con il paziente l’alternativa tra chiusura del PFO e terapia medica valutando attentamente il rapporto tra rischio emorragico e rischio di recidiva. In caso di terapia medica è suggerita la preferenza della terapia anticoagulante orale (TAO) nei pazienti a basso rischio emorragico. Modificata da Pristipino et al.⁶

drasticamente a 21 (sia nella meta-analisi che confronta gli studi che a monte avevano incluso in media pazienti ad alto rischio vs. gli studi con pazienti in media a basso rischio, che nella meta-analisi più precisa dei sottogruppi di pazienti ad alto vs. basso rischio arruolati in ogni studio)⁶. Nei PFO considerati a basso rischio, invece, non vi erano differenze statisticamente significative nella recidiva di ictus tra chiusura e terapia medica. È fondamentale però precisare che, sulla base dei dati a disposizione, non è possibile concludere per una definizione precisa delle caratteristiche ad alto rischio perché i criteri di inclusione degli studi erano molto eterogenei (aneurisma del setto interatriale, ipermobilità del setto, entità moderata o severa dello shunt) o di difficile quantificazione esatta (impossibilità di quantificazione esatta dello shunt). Inoltre era presente un rilevante bias di selezione di tali fattori di rischio (ne sono stati studiati solo una minoranza rispetto al potenziale numero), cosa che non ha consentito lo studio delle loro reciproche interazioni. Ne consegue che, sebbene alcuni fattori di rischio come l’aneurisma del setto interatriale o l’entità dello shunt siano ormai acclarati, è comunque necessaria una valutazione interdisciplinare di altri elementi, anche clinici. Come già detto i due assi che aiutano nella valutazione rigorosa del rischio complessivo di un paziente sono stati indicati essere: 1) la probabilità che il PFO sia associato al quadro e 2) la probabilità di recidiva dello stesso (Tabelle 3 e 4). I team interdisciplinari che si occupano della gestione dei pazienti, devono quindi orientarsi su una stima di queste due probabilità per identificare il rischio di ciascun paziente.

Una volta decisa la chiusura è importante tenere a mente che le evidenze sono state ottenute con due soli dispositivi

Tabella 3. Elementi per stimare la probabilità di un ruolo causale del forame ovale pervio.

Alto rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma del setto interatriale • Shunt moderato-severo • Ipermobilità del setto • Concomitante embolia polmonare o trombosi venosa profonda
Da valutare anche
<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche imaging dell’ictus (corticale vs profondo) • Dimensioni del forame ovale pervio e del tunnel • Rete di Chiari e/o valvola di Eustachio prominente • Età <55 anni • Fattori di rischio per ictus • Elementi clinici (viaggi lunghi, immobilizzazione, sforzi isometrici, sindrome delle apnee ostruttive del sonno, recente chirurgia maggiore, pregresse embolie polmonari e trombosi venosa profonda) • Score RoPE

Tabella 4. Elementi per stimare la probabilità di recidiva.

Alto rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma del setto interatriale • Alterazioni della coagulazione
Da valutare anche
<ul style="list-style-type: none"> • Età avanzata • Ampiezza del forame ovale pervio • Necessità di terapia anticoagulante orale vs antiplastrinici • Ictus vs attacco ischemico transitorio come evento indice • Ictus insorto in corso di terapia anticoagulante orale o antiplastrinici

(l’Ampltzter PFO Occluder e il GORE Septal Occluder) tra quelli attualmente in commercio. La scelta del dispositivo deve altresì considerare la maggiore incidenza di FA peri- e postprocedurale con il dispositivo GORE e il fatto che il relativo dispositivo ora in commercio è stato utilizzato solo in parte nelle sperimentazioni. L’eventuale utilizzo di altri dispositivi deve essere giustificato da ragioni anatomiche o tecniche e deve essere esplicitamente condiviso con il paziente che deve essere messo al corrente dell’assenza di prove di efficacia.

QUALE TERAPIA MEDICA?

In merito alla terapia post-impianto, è stato ritenuto ragionevole prendere posizione in favore di una doppia terapia antiaggregante (DAPT) per 1-6 mesi (5 su 6 studi randomizzati avevano una DAPT in questo range) e una terapia con singolo antiaggregante per 5 anni⁶. Questa scelta è giustificata dal fatto che la neo-endocardializzazione del dispositivo ha un picco dopo 6 mesi ma può durare fino a 5 anni. La prosecuzione della terapia con singolo antiaggregante oltre i 5 anni dovrebbe essere invece decisa sulla base del rischio trombotico ed emorragico del paziente.

Se invece la terapia medica è alternativa alla terapia con chiusura percutanea, la scelta del farmaco (anticoagulante orale o antiaggregante piastrinico) dovrebbe essere fatta in stretta collaborazione con il paziente, tenendo a mente l’in-

sufficienza delle prove di efficacia in merito e valutando il rapporto tra rischio legato al PFO e rischio emorragico. L'unico studio randomizzato di buona qualità ha documentato una simile efficacia delle due terapie e una meta-analisi aggiornata degli studi osservazionali una superiorità dell'anticoagulante nella prevenzione dell'ictus recidivo (OR 0.88, IC 95% 0.83-0.92) ma a prezzo di un aumento sensibile del rischio emorragico (OR 4.57; IC 95% 2.10-9.93)⁶. Similmente al documento italiano del 2013, viene quindi suggerito l'uso di anticoagulanti orali con inibitori della vitamina K solo in caso di basso rischio emorragico e in persone che abbiano la possibilità di effettuare regolari controlli dell'"international normalized ratio". Gli anticoagulanti non-inibitori della vitamina K non sono ancora stati usati sufficientemente in questi pazienti per poter formulare ipotesi di trattamento.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE PER NUOVE INDICAZIONI

In conclusione, il 2018 è l'*annus mirabilis* per quanto concerne la comprensione del ruolo del PFO in diverse sindromi cliniche e la formulazione di strategie diagnostico-terapeutiche coerenti e basate sull'evidenza. Nonostante ora sia più chiaro come arrivare a una diagnosi di PFO, come attribuire un rischio ad esso e come scegliere una terapia in diverse situazioni, molti rimangono gli aspetti da chiarire. Appare evidente in particolare che il PFO assuma un ruolo diverso al variare della condizione clinica complessiva, che comprende una complessa interazione tempo-dipendente di fattori anatomici, emodinamici, clinici, farmacologici, genetici. Considerando il livello di complessità dell'argomento è chiara la tendenza a orientarsi verso strategie di personalizzazione delle cure, sia a livello clinico che a livello di ricerca. Per questo le società scientifiche europee hanno preferito esprimere un approccio più elastico, formulando un documento di posizione piuttosto

che con rigide linee guida classiche standard, massimizzate su ampie popolazioni. Per questo è stata anche data indicazione a proseguire le ricerche secondo i nuovi approcci della scienza dei sistemi e della medicina di precisione, da cui si aspettano nuove risposte e nuovi strumenti capaci di orientarci in situazioni cliniche complesse e incerte, idealmente fino al livello individuale. Abbiamo di fronte a noi anni in cui il meglio rimane ancora da fare e questi nuovi strumenti, per la prima volta, sembra possano offrire la capacità di dare risposte prima considerate inaccessibili.

RIASSUNTO

Il forame ovale pervio (PFO) è associato a diverse sindromi cliniche, nelle quali può giocare un ruolo variabile e non sempre determinabile con esattezza. Questa situazione non ha mancato di generare dati controversi e studi poco chiarificatori. Tuttavia, tra il 2017 e il 2018 la pubblicazione di quattro nuovi studi randomizzati ha consentito di chiarire alcune di queste incertezze per quanto concerne l'ictus criptogenico. Poco tempo dopo, 8 società scientifiche europee hanno pubblicato il primo documento di posizione internazionale su questa materia, basandosi sulle migliori evidenze disponibili. In questo contributo si presentano le principali posizioni espresse in questo documento concernenti la diagnosi, la gestione generale e la scelta terapeutica.

In generale, proprio per la complessità del quadro, è stato espresso un orientamento verso un approccio interdisciplinare e personalizzato che prevede il massimo coinvolgimento del paziente nelle scelte ma che mal si presta a indicazioni rigide e massimizzate tipiche delle linee guida. È offerto quindi un approccio che consenta di orientarsi nelle scelte in maniera razionale e largamente condivisa, anche nelle situazioni in cui le evidenze scientifiche non sono forti o sono scarse.

Parole chiave. Documento di posizione; Forame ovale pervio; Medicina basata sulle evidenze; Medicina di precisione; Scienza dei sistemi; Studi randomizzati controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, et al.; Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Stroke Association (ISA-AIS); Italian Association of Hospital Neurologists, Neuroradiologists, Neurosurgeons (SNO); Congenital Heart Disease Study Group of Italian Society Of Cardiology; Italian Association Of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society Of Pediatric Cardiology (SICP); Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC); Italian Society of Hemostasis and Thrombosis (SISSET). Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:E38-51.
2. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al.; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.
3. Lee P, Song JK, Kim J, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2335-42.
4. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al.; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1033-42.
5. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al.; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1022-32.
6. 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* 2018 Oct 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649 [Epub ahead of print].
7. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
8. Dahal K, Chapagain B, Maharjan R, et al. Prolonged cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Non-invasive Electrocardiol* 2016;21:382-8.
9. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508-16.
10. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the MODE Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.
11. 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 Arrhythmia Electrophysiol* 2009;2:474-80.