

Apparatdetekterad förmakstakykardi ökar risken för stroke

RIKTLINJER SAKNAS FÖR BEHANDLING MED ANTIKOAGULANTIA – EUROPEISKA REKOMMENDATIONER GER VÄGLEDNING

Måns Almqvist, ST-läkare, VO internmedicin, Hudiksvalls sjukhus

Gustav Mattsson, ST-läkare, VO internmedicin, Gävle sjukhus
 ● gustav.mattsson@regiongavleborg.se

Peter Magnusson, doktorand, överläkare, VO kardiologi, Gävle sjukhus; institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm; samtliga Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg

Trots utveckling av diagnostik och behandling bidrar förmaksflimmer fortfarande till omfattande sjuklighet och dödlighet. Associationen till en femfaldigt ökad risk för ischemisk stroke, ofta medierad genom embolier, med ödesdigra konsekvenser för den enskilde och betydande samhällskostnader, är avgörande [1-4]. Dessbättre finns numera effektiv behandling med antikoagulantia [3], något som allt fler patienter får tillgång till, även om det fortfarande föreligger underbehandling [3, 5].

En särskild utmaning utgörs av »tysta flimmer« där patienten saknar rapporterade symtom. Ibland hittas de i samband med vårdkontakt av annan orsak, men ofta konstateras de först i samband med stroke eller hjärtsvikt [6]. Patienter utrustade med pacemaker eller intern kardiell defibrillator (ICD) har möjlighet till rytmövervakning, med följd att även tysta flimmer påvisas. Handläggningen skiljer sig inte från tidigare riktlinjer om det rör sig om ett vanligt, kliniskt asymtomatiskt förmaksflimmer (paroxysmalt, persisterande eller permanent men ofta ihållande flera timmar och möjligt att detektera med 12-avlednings-EKG) [3].

Det som däremot har varit kontroversiellt är med kardiell elektronisk apparat (device) detekterade kortvariga asymtomatiska förmaksarytmier som benämns AHRE (atrial high rate episodes) eller SCAF (subclinical atrial fibrillation) (Fakta 1), vanligen i frånvaro av kliniskt förmaksflimmer diagnostiserat med 12-avlednings-EKG eller ambulatoriskt EKG (Holter-EKG) [3, 6, 7]. AHRE/SCAF är associerat med ökad risk för såväl kliniskt förmaksflimmer som ischemisk stroke/systemisk embolism. Dock tycks risken för stroke vara lägre än vid kliniskt förmaksflimmer, och det är ännu inte klarlagt huruvida behandling med antikoagulantia förbättrar prognosen [6, 8-10]. Förhoppningar finns om att pågående studier ska kunna besvara frågan om antikoagulantias roll [11-13].

I nu gällande riktlinjer behandlas AHRE/SCAF kortfattat [3], och vårt intryck är att praxis i Sverige varierar mellan både kliniker och behandlande läkare. Under 2017 publicerade European Heart Rhythm Association (EHRA) ett konsensusdokument om hantering av AHRE/SCAF [6].

Rapporterad prevalens är 30–60 procent

Rapporterad incidens av apparatdetekterad kortvarig förmakstakykardi bland patienter med pacemaker eller ICD varierar med studiedesign, underliggande hjärtsjukdomar, inkluderade patienter med tidigare förmaksflimmer och observationstid. Sammantaget

FAKTA 1. Definitioner

AHRE (atrial high rate episodes) definieras som episoder med förmakstakykardi >190 slag/minut detekterade med kardiell elektrisk apparat (pacemaker eller intern defibrillator).

SCAF (subclinical atrial fibrillation) definieras som förmaksflimmer med duration >6 minuter och <24 timmar detekterad med kardiell elektrisk apparat hos patient utan symtom och utan tidigare diagnos kliniskt förmaksflimmer detekterat med EKG eller Holter-EKG [6].

OFTA ANVÄNDS AHRE och SCAF i synonym bemärkelse. Förekomst av förmakstakykardi bedöms ofta utifrån pacemakers algoritm för sk mode-switch (inaktivering av förmaksavkänning och förmaksstimulering vid förmakstakykardi), vilken kräver ett antal konsekutiva slag och är validerad för god specificitet för förmaksarytmi [21-23]. Det är brukligt att i studier bortse från förmakstakykardi <5 minuter för att undvika registrering av störningar, extraslag eller överavkänning (oversensing) [8, 19].

tycks incidensen vara ca 20 procent efter 12 månaders observation av patienter med pacemaker eller ICD utan tidigare känt förmaksflimmer [6].

Prevalensen har rapporterats vara 30–60 procent. Studier som designats särskilt för att exkludera patienter som kan ha haft förmaksflimmer tidigare (känt förmaksflimmer, antikoagulantia, antiarytmika) har funnit en prevalens på ca 30 procent i kohor-

HUVUDBUDSKAP

- Hos många patienter med pacemaker eller intern kardiell defibrillator ses förmakstakykardi (atrial high rate episodes; AHRE) utan kliniskt förmaksflimmer.
- Förmakstakykardi med duration ≥ 5 minuter medför ökad risk för ischemisk stroke.
- Det finns inget tydligt tidsmässigt samband mellan förekomst av förmakstakykardi och ischemisk stroke.
- Flera pågående studier utvärderar antikoagulantia-behandling vid förmakstakykardi.
- European Heart Rhythm Association (EHRA) rekommenderar antikoagulantia vid förmakstakykardi $\geq 5,5$ timmar/dygn och $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ poäng (≥ 3 för kvinnor). Antikoagulantia kan övervägas även vid CHA_2DS_2-VASc 1 poäng (2 för kvinnor). Vid fler riskfaktorer kan antikoagulantia övervägas även vid kortare duration.

ter av patienter med pacemaker eller ICD [9, 10]. Denna prevalens kan inte med självklarhet översättas till en allmän population; sjuk sinusknuta och ventrikulär stimulering är associerade med högre prevalens av förmaksflimmer [14].

Förmakstakykardin oftast asymtomatisk

Patienter med pacemaker eller ICD lämpar sig genom rytmövervakningen väl för jämförelser av upplevda och faktiska arytmier. Hur förmaksarytmi upplevs är varierande, inte minst beträffande förmågan att alls känna av pågående arytmier [6]. I en studie av 89 pacemakerpatienter med sjuk sinusknuta och tidigare känt paroxysmalt förmaksflimmer jämfördes antalet apparatdetekterade flimmerepisoder (>30 sekunder) med patienternas upplevda symtom [15]. Av de 1141 tillfällena då patienterna rapporterat symtom fanns förmaksflimmer registrerat enbart i 21 procent av fallen. Av de episoder som registrerats var 81 procent asymtomatiska.

I en annan studie av 48 patienter med paroxysmalt förmaksflimmer och pacemaker rapporterade varje patient i medel 25 förmaksflimmerepisoder under 1 år, men i genomsnitt överensstämde bara en av dessa episoder med en registrerad arytmier. Av samtliga registrerade arytmier var endast 4 procent symtomgivande [16].

En studie jämförde traditionell uppföljning med viloelektrokardiogram (EKG) med avläsning av apparaten hos patienter med förmaksflimmer. Vid EKG-uppföljning hade 44 procent recidiverat i förmaksflimmer, medan 88 procent hade recidiverat vid apparatavläsning under studieperioden. Av dem med flimmerduration över 48 timmar var 38 procent helt symtomfria med sinusrytm vid uppföljningen [17].

Att använda enbart symtom som underlag för utvärdering av interventioner eller inför ställningstagande till antikoagulation är inte tillräckligt. Med den evidens som finns i dagsläget bör asymtomatiska förmaksflimmer inte behandlas annorlunda än symtomatiska när det kommer till antikoagulation [6, 18, 19].

Snabba förmakstakykardier och risken för stroke

I EHRA:s konsensusdokument framhålls sju studier av större betydelse avseende tromboemboliska risker associerade med apparatdetekterad förmakstakykar-

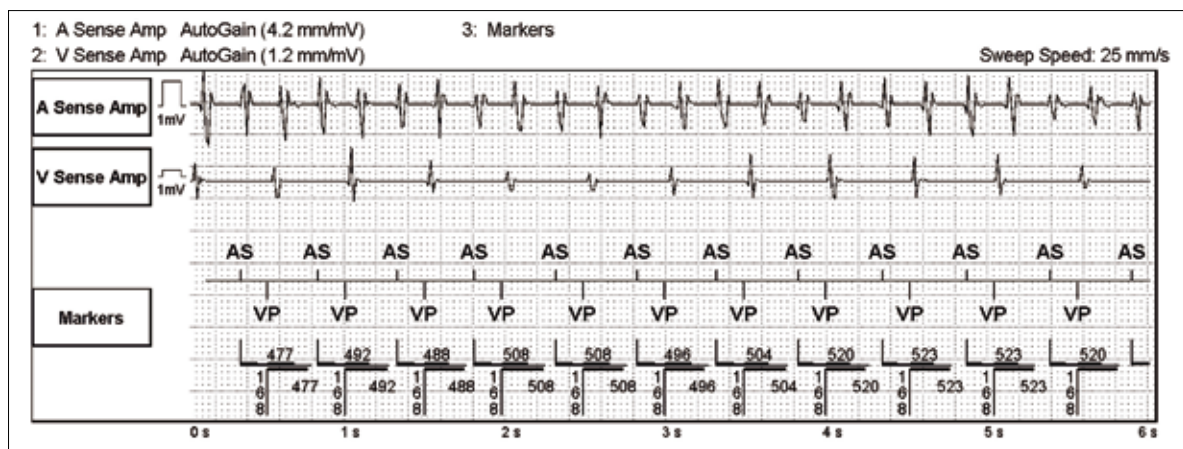
di [6-8, 20-24]. I de första fyra studierna exkluderades dock inte patienter med tidigare förmaksflimmer i anamnesen. En knäckfråga har varit att försöka definiera den minsta duration av förmakstakykardi som är associerad med ökad tromboembolisk risk. Av olika skäl, ibland med hänsyn till statistisk metod, har de tidsgränser för duration som valts varierat mellan olika studier, vilket gör att osäkerhet i dag kvarstår om det finns någon minsta duration som är tromboemboliskt riskfri.

I de mindre studierna nämnda ovan visade sig 5 minuter respektive 24 timmar av förmakstakykardi vara en oberoende prediktor för död eller tromboembolism (hazardkvot 2,8; 95 procenta konfidensintervall [95KI] 1,51-5,15 respektive 3,0; 95KI 1,1-10,5) [8, 20].

I den större (n = 2486) prospektiva studien TRENDS, där patienterna hade måttliga riskfaktorer för stroke (CHA₂DS₂ i genomsnitt 2,2 poäng), visade det sig att gränsvärdet >5,5 timmars duration var associerat med fördubblad tromboembolisk risk [22]. Studien visade oväntad låg förekomst av tromboembolism jämfört med vad man kunde förvänta sig hos en jämförbar grupp med samma riskfaktorer och kliniskt förmaksflimmer. Att antalet fall av ischemisk stroke var så lågt gjorde det svårt att extrapolera utifrån studien (hazardkvot 2,2; 95KI 0,96-5,05).

I en studie med hemmonitorering (n = 560) medförde >3,8 timmars duration av förmakstakykardi en 9-faldig riskökning för tromboembolism [23]. Författarna betonar det tidigare problemet med att det låga totala antalet tromboemboliska händelser gör det svårt att slå fast en användbar gräns för duration. De gör en metaanalys baserad på sina egna patienter och publicerade kohorter och visar att bland totalt 4651 patienter med uppföljning under en mediantid på 18 månader förekom 51 tromboemboliska händelser (1,1 procent).

I studien ASSERT (n = 2580) ingick patienter >65 år med hypertoni och utan förmaksflimmer i anamnesen. Under 3 månader monitorerades patienterna, och 10 procent hade någon gång förmakstakykardi med duration >6 minuter. Patienterna följdes sedan under 2,5 år, och man fann att förmakstakykardi var förenad med en 2,5-faldigt ökad risk för ischemisk stroke eller tromboembolism och en 5-faldigt ökad risk för kliniskt förmaksflimmer [7]. I en metaanalys (n = 10 016)



Figur 1. Pacemakeravläsning: Förmaksarytmi med frekvens 240 slag/minut.

av 5 studier var ett gränsvärde för förmakstakykardi >1 timme förenat med fördubblad risk för ischemisk stroke [24]. Även i dessa två studier konstaterades att strokerisken var lägre än förväntat mot bakgrund av CHA₂DS₂-riskfaktorerna (strokeincidens 0,72 respektive 0,39 årligen) [7, 24].

Sammanfattningsvis finns nu ett växande underlag som visar en tydlig association mellan apparatdetekterad förmakstakykardi och risk för stroke. En kliniskt viktig fråga är om det går att definiera en minsta arytmi-börda, en brytpunkt, där risken blir kliniskt signifikant. Den första studien på området tydde på att enbart 5 minuters förmakstakykardi var tillräcklig för ökad strokerisk. Efterföljande studier har dock använt olika brytpunkter, allt från 5 minuter till 24 timmar. Eftersom ingen gemensam tidsgräns studerats mer ingående, råder fortsatt osäkerhet om vilken som är den minimala flimmerdurationen för att ge ökad tromboembolisk risk.

Inga tydliga tidsmässiga samband

I en subgruppsanalys av TRENDS-studien (n = 40) visades att endast 50 procent av de strokedrabbade patienterna hade förmaksflimmer före strokeinsjuknandet, och av dessa hade 45 procent inget registrerat förmaksflimmer de 30 dagarna närmast före stroke [25]. För 27 procent av patienterna förekom arytmin under de 30 dagarna närmast före stroke, vilket fick författarna att just här misstänka ett kausalt samband. För det stora flertalet patienter med pacemaker eller ICD, i detta fall 73 procent, menar författarna att man får söka andra orsaker till stroke än själva arytmin i sig och exemplifierar med vaskulära riskfaktorer, arteriell plackruptur och abnormala förändringar i förmakets extracellulära matrix samt andra strokemekanismer utöver embolism.

En liknande subgruppsanalys på de 51 patienter som drabbades av stroke i ASSERT-studien pekar i samma riktning: 92 procent av patienterna hade inte förmaksflimmer/apparatdetekterad förmakstakykardi de 30 dagarna närmast före strokeinsjuknandet. 27 procent av patienterna hade förmaksflimmer/asymtomatisk förmaksarytmi före strokeinsjuknandet, men >30 dagar före, och medianvärdet för patienternas tidsmässigt närmaste episod var 339 dagar före [26]. För de allra flesta med förmaksflimmer före strokeinsjuknande var durationen under de 48 timmar som många uppfattar som minimitiden för att en tromb ska hinna bildas i vänster förmaksöra. Slutligen hade 16 procent förmakstakykardi först efter strokeinsjuknandet, trots att kontinuerlig monitorering föregick stroke-tillfället med i genomsnitt 228 dagar.

Trots de tydliga sambanden mellan apparatdetekterad förmakstakykardi och risken för stroke tycks det inte finnas några tydliga tidsmässiga samband mellan arytmin och strokeinsjuknandet. Resultaten hittills får tolkas som att man för majoriteten av pacemaker- och ICD-patienterna med apparatdetekterad förmakstakykardi och tromboembolism får söka andra mekanismer för stroke än själva arytmin.

Patofysiologi och trombogenes – tolkning av resultaten

Det finns således evidens för att apparatdetekterade episoder av förmakstakykardi medför ökad risk för stroke. Dock är incidensen av stroke vid förmakstakykardi anmärkningsvärt låg jämfört med vad

»Det som är oklart är inte risken för stroke, utan vad som är effektiv behandling.«

som tidigare visats vid kliniskt förmaksflimmer. De subgruppsanalyser som visade att tidsmässiga samband mellan förmakstakykardi och strokeinsjuknande till största del saknas har väckt uppseende: dels för att så få patienter uppvisat flimmerepisoder månaden före strokeinsjuknandet, dels för att durationen nästan alltid understigit de 48 timmar som många tidigare uppfattat (visserligen utan stark evidens) som minimiduration för trombbildning [14, 27]. Att så korta episoder som 6 minuter varit tillräckliga för att ge tydligt ökad risk för stroke månader och ibland år framöver är också anmärkningsvärt.

Fynden har bidragit till en omvärdering av de mekanismer som tros leda till embolism vid förmaksflimmer [14, 26]. Det är inte troligt att en enda mekanism förklarar strokeinsjuknandet hos alla patienter, utan troligen finns flera olika etiologier och ofta multifaktoriell genes. Att det ofta förflutit så lång tid mellan förmakstakykardin och strokeinsjuknandet får tolkas som att det antingen sker en fördröjning av trombotisering och embolisering, alternativt att stroke hos patienter med pacemaker eller ICD kan involvera andra mekanismer än embolisering till följd av själva arytmin [14]. Ett flertal tänkbara mekanismer har föreslagits.

Det finns fall där stroke inträffar relativt kort tid efter förmakstakykardin där en direkt kausalitet definitivt kan misstänkas: en längre takykardiepisod eller en serie av takykardiepisoder ger påverkad hemodynamik i förmaken med ökad risk för systemisk embolism i nära anslutning till arytmin [28].

För de många fall där längre tid förflutit före strokeinsjuknandet är det tänkbart att återkommande episoder av förmakstakykardi triggat kroniska förändringar i förmaksstrukturen, vilka i sin tur orsakar tromboembolism. Förmaksflimmer har associerats till endoteldysfunktion [29], inflammation [30], spontan ekokardiografisk kontrast i vänster förmak [31] och protrombotisk aktivitet [32, 33], som jämte förändringar i kärlvägg, remodelering av extracellulärt matrix och förändringar i blodets sammansättning kan bidra till ett hypertrombotiskt tillstånd [14, 26, 32]. Dessa förändringar kan vara antingen övergående eller kroniska och då trombogena långt efter en inträffad episod av förmakstakykardi.

Det har påvisats att grad av fibros i vänster förmak uppmätt med magnetresonanstomografi korrelerar med strokerisk hos patienter med förmaksflimmer; denna förmakspatologi skulle kunna utgöra en gemensam mekanism bakom både arytmi och tromboembolism [34]. Även frekventa supraventrikulära extraslag har kopplats till ökad risk för stroke [35]. Det är möjligt att förmakstakykardi inte utlöser dessa kroniska förändringar, utan enbart speglar en pågående process och således är en markör för embolisk risk, utan direkt kausal påverkan [25, 26].

Hos patienter som konverterats till sinusrytm har tidigare noterats ett övergående fenomen med från-

varo av mekaniska förmakskontraktioner (generell kontraktilitetsnedsättning, »stunning«) under upp till flera dagar, något som även nämnts som en möjlig mekanism efter förmakstakykardi [12]. Detta har dock tidigare främst noterats efter långtstående persisterande förmaksflimmer. Ofta förflyter >1 månad mellan episod av förmakstakykardi och strokeinsjuknande, vilket vida överstiger normal tid för detta fenomen [26].

Slutligen får man vara öppen för andra förklaringar till stroke vid förmakstakykardi än tromboembolisk genes, t ex hypertoniorelaterade lakunära infarkter eller arteriella plackrupturer, där förmaksarytm främst får betraktas som en riskmarkör [14, 25]. I de aktuella studierna hade många patienter ett flertal riskfaktorer för stroke som även utan förmakstakykardin kunde förklara ischemisk stroke. För patienter med hög CHA₂DS₂-VASc-poäng är incidensen av såväl ischemisk stroke som tromboembolism hög och mortaliteten ungefär densamma med eller utan förmaksflimmerdiagnos [6].

Implikationer för klinisk praxis

Den fråga som inga riktlinjer ännu kan besvara med säkerhet rör eventuell nytta av antikoagulantibehandling av apparatdetekterad förmakstakykardi hos patienter utan kliniskt förmaksflimmer. Ingen studie av denna grupp har ännu publicerats, och alla studier som visat på fördelar med antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer har rört kliniskt förmaksflimmer.

Samtidigt som man inte funnit någon tydlig skillnad i risk för stroke mellan paroxysmala och permanenta förmaksflimmer [36] har studier på patienter med förmakstakykardi hittills indikerat en tydligt lägre incidens av stroke än resultaten vid kliniska förmaksflimmer [10, 22], vilket kan tolkas som att gruppen inte är jämförbara.

EHRA rekommenderar antikoagulantia till patienter med CHA₂DS₂-VASc-poäng 2 eller mer (≥3 för kvinnor) om asymtomatisk förmaksarytmi samtidigt registrerats ≥5,5 timmar per dygn. Vidare kan behandling övervägas även vid CHA₂DS₂-VASc 1 poäng (≥2 för kvinnor). För patienter med många riskfaktorer kan man överväga antikoagulantia även vid kortare duration än 5,5 timmar [6].

Rekommendationerna från EHRA utgör en rimlig avvägning i nuläget för svenska förhållanden. Det som är oklart är inte risken för stroke, utan vad som är effektiv behandling. Nackdelen med att ge alla med förmakstakykardi antikoagulantia skulle vara att utsätta en del patienter för onödig blödningsrisk, trots att vi inte vet om behandlingen är effektiv.

Frågan om antikoagulantia vid apparatdetekterad förmakstakykardi måste även ses i en bredare kontext, nämligen behandling av kliniskt förmaksflimmer med antikoagulantia. Där finns tvärtom en tydlig evidens för att antikoagulantia effektivt reducerar risken för stroke. Ändå råder underbehandling, vilket har diskuterats [5, 37]. En risk finns att premisser från denna patientgrupp omedvetet överförs till handläggningen av pacemaker- och ICD-patienter med förmakstakykardi.

En grupp där en mer frikostig behandling med antikoagulantia vid förmakstakykardi skulle kunna övervägas är patienter med tidigare ischemisk stroke eller patienter med ett flertal riskfaktorer. EHRA har öpp-

nat för att erbjuda dessa grupper behandling med antikoagulantia även vid kortare arytmiduration. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson har erhållit föreläsararvoden från Abbott, Alnylam, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo Nordisk och Pfizer. Måns Almqvist har erhållit föreläsararvoden från Pfizer och Bristol-Myers Squibb.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FMHE

REFERENSER

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990;40(7):1046-50.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
- Mendis S, Puska P, Norrving B (editors). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Förmaksflimmer. Förekomst och risk för stroke. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.
- Gorenk B, Bax J, Boriani G, et al; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management – an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(9):1556-78.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9.
- Glutzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al; MOST Investigators. 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(12):1614-9.
- Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1309-14.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120-9.
- Clinicaltrials.gov. Population Health Research Institute. Apixaban for the reduction of thrombo-embolism in patients with device-detected sub-clinical atrial fibrillation (ARTESIA). 5 apr 2018 [citerat 17 nov 2018]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01938248>
- Clinicaltrials.gov. Atrial Fibrillation Network. Non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants in patients with atrial high rate episodes (NOAH). 8 okt 2018 [citerat 17 nov 2018]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02618577>
- Clinicaltrials.gov. Rigshospitalet, Denmark. Atrial fibrillation detected by continuous ECG monitoring (LOOP). 10 feb 2017 [citerat 17 nov 2018]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02036450>
- Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19(2):169-79.
- Quirino G, Giammaria M, Corbucci G, et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(1):91-8.
- Strickberger SA, Ip J, Saksena S, et al. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2(2):125-31.
- Israel CW, Grönfeld G, Ehrlich JR, et al. 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(1):47-52.
- Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1418-24.
- Martínez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):276-86.
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1913-20.
- 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(3):241-8.
- Glutzer 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(5):474-80.
- Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, et al. Detection of atrial high-rate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure-cardiac resynchronization therapy population. *Europace*. 2012;14(2):230-7.
- 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(8):508-16.
- Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, et al; TRENDS Investigators. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1416-23.
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094-9.
- Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med*. 1997;126(8):615-20.
- Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: Determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1722-9.
- Freestone B, Lip GY. The endothelium and atrial fibrillation. The prothrombotic state revisited. *Hamostasæologie*. 2008;28(4):207-12.
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2263-70.
- Black IW, Hopkins AP, Lee LC, et al. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(2):398-404.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
- Inoue H, Nozawa T, Okumura K, et al. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest*. 2004;126(3):687-92.
- King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1311-21.
- Larsen BS, Kumara-thurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *Am Coll Cardiol*. 2015;66(3):232-41.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2156-61.
- Friberg L, Rosenqvist M. Antikoagulantia till fler skulle förebygga många strokefall. *Läkartidningen*. 2015;112:DIMU.

SUMMARY

Device-detected atrial arrhythmia – when is anticoagulation indicated?

Atrial high rate episodes (AHRE) are frequently detected in patients with pacemakers or implantable cardioverter defibrillators. AHRE episodes ≥ 5 minutes are associated with increased risk of ischemic stroke. There is no clear temporal relationship between AHRE and ischemic stroke, therefore atrial arrhythmia could be suspected to at least in part be a risk marker and not solely a direct cause of stroke. No results have been published on the effect of anticoagulation in patients with AHRE, but several studies are in progress. The European Heart Rhythm Association (EHRA) recommends anticoagulation for patients with AHRE ≥ 5.5 hours per day and a CHA_2DS_2 -VASc score of ≥ 2 (≥ 3 in females). Anticoagulation may be considered for CHA_2DS_2 -VASc scores of 1 (2 in females). In patients with several risk factors anticoagulation should be considered also in cases with shorter duration of AHRE.