

## СУБКЛИНИЧНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИМПЛАНТИРУЕМИ СЪРДЕЧНИ УСТРОЙСТВА

**Д. Топалов**

*Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна  
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна*

## SUBCLINICAL ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CARDIAC IMPLANTED ELECTRONIC DEVICES

**D. Topalov**

*First Cardiology Clinic, University Hospital “Sveta Marina” – Varna, Medical University – Varna*

**Резюме.** Субклинично предсърдно мъждане (SCAF) при пациенти с имплантируеми електронни сърдечни устройства (CIED) е съществена област на изследване в кардиологията. То се изразява в епизоди на предсърдно мъждане при асимптомни пациенти, регистрирани чрез устройства за продължително мониториране на сърдечния ритъм. Поради това, ранната диагностика се оказва трудна при пациенти без CIED или при липса на преносими устройства за продължително мониториране на сърдечния ритъм. Имплантируемите устройства, като постоянни пейсмейкъри (PPM), имплантируеми кардиовертер дефибрилатори (ICD), устройства за ресинхронизация (CRT) и имплантируеми сърдечни монитори (IRL), са основата за откриването на епизодите на SCAF, като предоставят непрекъснато наблюдение и регистриране на електрическата активност на сърцето. Ранното откриване на SCAF, позволява навременно прилагане на профилактични или терапевтични мерки, което води до редукция не само на тежестта на заболяването, но и до значително намаляване на заболяемостта и смъртността при тези пациенти. Широкото приложение на CIED и преносими електронни устройства доведе до диагностициране на субклинично предсърдно мъждане при значителна част от населението. Това от своя страна, би довело до редукция на тромбоемболичните инциденти чрез започване на своевременно антикоагулантна терапия. Въпреки това все още липсват ясни препоръки в кой момент и при коя част от населението дългосрочната антикоагулация е оправдана спрямо хеморагичния риск. Този обзор цели да се разгледат съществуващите данни и да се идентифицират текущите пропуски в знанията.

**Ключови думи:** предсърдно мъждане, инсулт, пейсмейкър, емболизъм, субклинично, имплантируем, регистриране

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Димитър Топалов, Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, бул. „Христо Смирненски“ 1, България, 9010, Варна, e-mail: topalov.md@gmail.com

**Abstract.** The subclinical atrial fibrillation (SCAF) in patients with cardiac implanted electronic devices (CIED) is a critical area of research in cardiology. It represents episodes of atrial fibrillation (AF) that occur in patients without any noticeable symptoms, registered by electronic devices for prolonged rhythm monitoring. Because of that, early diagnosis has proven to be difficult in the absence of advanced monitoring tools, such as smart electronic devices or implantable cardiac hardware. CIED, such as permanent pacemakers (PPM), implantable cardioverter defibrillators (ICD), resynchronization devices (CRT) and Loop Recorders (IRL) are fundamental in the detection of such episodes and provide continuous monitoring of the cardiac electrical activity. The early detections of SCAF provide the ability to initiate early prophylactic or therapeutic measurements that will help reduce not only the burden of disease, but also to reduce morbidity and mortality. The widespread use of CIED's and wearable devices has led to the detection of subclinical AF in a significant portion of the population. Thus, this detection may often help reduce the incidents of thromboembolism by initiating anticoagulation therapy. However, it is still unknown at what point and in which population long-term anticoagulation is beneficial, having also in consideration the hemorrhagic risk. This review aims to explore the existing data and to identify the current gaps in knowledge.

**Key words:** atrial fibrillation, stroke, pacemaker, arrhythmia, embolism, subclinical, implantable, detection

**Address for correspondence:** Dimitar Topalov, MD, First Cardiology Clinic, University Hospital “Sveta Marina” – Varna, 1, Hristo Smirnenski Bul., BG – 9010 Varna, e-mail: topalov.md@gmail.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдното мъждене (AF) е най-честото устойчиво нарушение на сърдечния ритъм и се счита за епидемия в световен мащаб. То е свързано с увеличена заболяемост и смъртност и води до значим товар върху здравните системи. AF се свързва с двукратно увеличение на случаите на миокарден инфаркт [1], петкратно увеличение в честотата на исхемичен мозъчен инсулт [2] и сърдечна недостатъчност. Също така е свързано с когнитивни нарушения и развитие на деменция [3]. През последните десетилетия средния брой загубени години живот поради AF значително се е подобрил, но в съвременната практика остава разлика от 2 години в сравнение с популацията без AF [4]. То също така допринася и за значително увеличение на разходите в здравеопазването за диагностични и терапевтични процедури, вкл. интервенционално лечение на AF и неговите усложнения, достигащи до 26 млрд. щатски долара годишно само в САЩ [5].

Проучването Global Burden of Disease (GBD) показва, че 59,7 млн. души по света са диагностицирани с AF през 2019 г. [6]. Демонстрира се значително увеличение на диагностицираните пациенти от 78,2% за периода 2010-2019 г., като диагностицираните лица за 2010 г. са 33,5 млн. [7]. За съжаление, истинската честота на AF е много по-висока, дължаща се на големия брой пациенти, които не са диагностицирани поради липса на симптоми, невъзможността да се разграничат от други съпътстващи заболявания или липсата на програми за скрининг. Освен това съществуват прогностични проучвания, които предвиждат повече от двойно увеличение на честотата на AF от 2010 до 2060 г. във възрастовата група над 55 год. [8]. Въпреки това стандартизираната за възрастта честота, отчетена в GBD, остава относително стабилна между 1990 и 2019 г. Това наблюдение показва, че увеличената честота е в голяма степен повлияна от увеличението на средната продължителност на живота с 12,5% за същия период, нарастването на диагностичните възможности и широкото използване на преносими умни устройства с възможност за ЕКГ мониториране и диагностика. През последните две десетилетия значително нараства както употребата на имплантируеми електронни сърдечни устройства (CIED), така и на преносими устройства, което неизбежно води до повишаване в диагностицирането на AF, като в това число се регистрира и висок процент на субклинично предсърдно мъждене (SCAF). Очаква се също така, че с подобряването на диагностичните алгоритми и с внедряването на изкуствен интелект (AI), процентът на диагностицираните лица значително ще се увеличи през следващите декади. Като

## INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac rhythm disorder and is considered as an epidemic worldwide. It is solely associated with increase morbidity and mortality and is resulting in high burden of healthcare systems. AF is associated with a two-fold increase in myocardial infarction [1], five-fold increase in ischemic stroke [2] and heart failure. It is also associated with cognitive decline and dementia [3]. During the last decades, the mean number of life-years lost to AF has significantly improved, but in contemporary practice, a two-year gap remains compared to individuals without atrial fibrillation [4]. Atrial fibrillation presents also a significant increase in health-care cost for diagnostic and therapeutic procedures, including interventional treatment of AF and managing the complications, reaching up to 26 billion US dollars annually solely in the United States [5].

The Global Burden of Disease (GBD) study demonstrated that 59.7 million individuals worldwide are diagnosed with AF in 2019 [6]. It also demonstrates a significant increase in the diagnosed patients of 78.2% for the period from 2010-2019, as the diagnosed individuals in 2010 were 33.5 million [7]. Unfortunately, the true prevalence of AF is much higher because of the large number of patients that are not diagnosed due to the lack of symptoms, the inability to distinguish them from other comorbidities or the lack of screening programs. Furthermore, there are projection studies that predicts more than double increase in the prevalence of AF from 2010 to 2060 in the age group of 55 years and over [8]. However, the age-standardized prevalence reported in the GBD remained relevantly stable between 1990 and 2019. This observation indicates that the increased prevalence is significantly affected by the 12.5% increase in longevity for the same period, increased in the diagnostic abilities and wide spread use of wearable smart devices with ECG capabilities. There is also a significant increase in the use of cardiac implantable electronic devices (CIED) and mobile-based devices for the last two decades, which inevitably has increased the diagnostics of AF and also the diagnosis of subclinical atrial fibrillation (SCAF). It is expected, that with the improvement of diagnostic algorithms and the implementation of artificial intelligence (AI) in the wearable devices, the percentage of diagnosed individuals will significantly

се взема под внимание това, терминът „субклинично предсърдно мъждене“ навлезе в литературата и честотата му бързо нараства като относителен дял сред диагностицираните с AF пациенти.

## СУБКЛИНИЧНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

По дефиниция това понятие обхваща асимптомните пациенти с предсърдно мъждене, диагностицирано чрез имплантируемо сърдечно устройство и/или чрез продължителен холтер-ЕКГ мониторинг [9]. Все по-достъпните и разпространени преносими устройства с възможност за ЕКГ мониториране и тяхното подобряване, като дългосрочни холтер-ЕКГ за мониторинг до 30 дни и имплантируеми сърдечни устройства, неизбежно увеличиха диагностицирането на SCAF. Проведени са множество клинични проучвания с цел подобряване на диагностиката и откриване на клинични предиктори. Особен интерес представлява проучването EMBRACE (30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event). В него са включени 572-ма пациенти с криптогенен инсулт през последните шест месеца. Участниците са разделени на две групи. Интервенционална група с 30-дневен неинвазивен монитор за събития и контролна група, която е преминала 24-часово холтер-ЕКГ мониториране. Резултатите показват петкратно по-висока честота в регистрирането на SCAF при интервенционалната група в сравнение с контролната (16.1 срещу 3.2%,  $p < 0.001$ ) [10]. Проучването ASSERT (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) показва, че при 34.7% (895 от 2580) от всички включени пациенти с имплантиран постоянен пейсмейкър (PPM), без предходни данни за AF и непровеждащи перорална антикоагулантна терапия (ОАС), се регистрира субклинично предсърдно мъждене от CIED [11].

През годините с увеличаване на употребата и сложността на имплантируемите електронни сърдечни устройства, както и с развитието и широкото разпространение на мобилните умни устройства бе установено, че до 40% от епизодите на AF са асимптомни [12]. Тези доказателства доведоха до необходимостта от скрининг за AF, с цел идентификация на потенциални пациенти, нуждаещи се от ОАС за намаляване на риска от неблагоприятни събития [13]. Новите умни устройства откриват измененията в сърдечния ритъм и представляват допълнително средство за скрининг [14]. Множество изследвания подчертават необходимостта от скрининг и профилактика на усложненията от асимптомно AF, тъй като е установено, че тромбо-

increase in the next decades. That being said, the term **subclinical atrial fibrillation** has entered the literature and is rapidly growing as a percentage in the individuals diagnosed with AF.

## SUBCLINICAL ATRIAL FIBRILLATION

By definition, this term encompasses asymptomatic patients with atrial fibrillation diagnosed by an implantable cardiac device and/or through prolonged Holter ECG monitoring, as well as consumer-based wearable monitors [9]. The increase in availability of wearable devices with ECG diagnostic capabilities and the improvement in diagnostic technologies such as long-term Holter ECG monitoring devices for prolonged monitoring up to 30 days and the implantable cardiac devices, inevitably had increased the diagnosis of SCAF. Numerous clinical trials were conducted in order to improve the diagnosis of SCAF and to discover clinical predictors. Particular interest represents the EMBRACE (30-Day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation After a Cerebral Ischemic Event) trial. It has enrolled 572 patients with cryptogenic stroke in the last six months. The participants were divided into two groups. Interventional group with 30-day non-invasive event monitor and a control group which undergone 24-hour Holter ECG. The results showed a five-fold higher frequency in SCAF registration in the interventional group, compared to the control group (16.1% vs 3.2% with  $P < 0.001$ ) [10]. The ASSERT (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing) has shown that 34.7% (895 out of 2580) of all enrolled patients with implanted permanent pacemaker (PPM) and no prior history of AF and no oral anticoagulation (OAC) therapy, had CIED detected AF [11].

Over the years, with the increase in complexity and the use of CIED, as well as the development and widespread of mobile-based and wearable devices, it has been shown that up to 40% of AF episodes are asymptomatic [12]. This evidence led to the understanding of the increased need of screening for AF in order to identify potential patients in need of OAC and reduce the risk of adverse events [13]. The current smart devices detect the alterations in the cardiac rhythm and provide further means to expand the implementation of screening strategies [14]. Numerous studies had highlighted the need for screening and prophylactics of the complications of asymp-

емболичния риск е същия, като при симптомните пациенти [15]. Мозъчносъдовата емболия, водеща до исхемичен мозъчен инсулт и когнитивни нарушения, е едно от най-страшните усложнения на AF. Тя съставлява до 30% от всички исхемични инсулти, като голяма част от тях се дължат на SCAF [16]. За да се оценят количествено субклиничните епизоди на AF, открити чрез продължително наблюдение на сърдечния ритъм или регистрирани събития, бе въведен терминът **товар на предсърдно мъждене** (AFB). Той се изразява с времето в AF, измерено за точно определен период на мониторинг (ден, седмица, месец) [17, 30]. Към момента товарът на AF не е включен в нито една оценъчна скала за стратификация на риска, но бе отбелязана корелация между него и наличието на надкамерни аритмии. При пациенти със симптомно AF диагнозата се поставя рано поради хемодинамични нарушения, докато пациентите със SCAF могат първоначално да се презентират със сериозен тромбоемболичен инцидент. По-ранното откриване на субклинично AF може да позволи своевременно стартиране на OAC терапия и предотвратяване на тромбоемболичните събития, като по този начин ще се намалят заболяемостта и смъртността [18].

#### **Регистрирано от електронни устройства субклинично предсърдно мъждене**

В днешно време съществува широк спектър от устройства, способни да откриват SCAF – от преносими до имплантируеми. Те регистрират електрическата активност на сърцето и въз основа на честотата и регулярността в R-R интервала могат да разпознават предсърдни високочестотни активности (AHRE). Повечето от наличните устройства, особено CIED, позволяват непрекъснато наблюдение на сърдечния ритъм и съхранение само на събития, които отговарят на определени критерии. Основната част от наличните данни са събрани от имплантируеми сърдечни устройства с предсърден електрод или сензор, които регистрират интракардиални електрограми. Основните програмируеми критерии за регистриране на събития са честота (между 175 и 220), продължителност на събитието, R-R регулярност и локализация на събитието – предсърдна или камерна. При пациенти с устройства само с камерен електрод, като еднокухинен (ICD), са създадени дискриминантни алгоритми с цел избягване на неприемливи шокове. Разграничаването се извършва чрез оценка на четири различни параметъра – начало на RR, стабилност на RR, морфология на камерната интракардиална електрограма (VEGM), събрана чрез униполярно отвеждане, и продължителността на устойчивата тахикардия. Оценявайки тази информация и следвайки определени алгоритми, CIED

tomatic AF as it has been shown that the baseline thromboembolic risk is the same as in symptomatic AF patients [15]. Cerebral embolism, leading to ischemic stroke and cognitive decline are one of the most dreaded complications of AF. They account for up to 30% of all ischemic strokes and a large amount are due to SCAF [16]. In order to quantify the subclinical episodes of AF, detected by a continuous heart rhythm monitoring or event detection, the term atrial fibrillation burden (AFB) was introduced. It represents the time in AF for a given period (day, week, month) [17, 30]. Currently, the AF burden is not included in any risk stratification scores, however a strong correlation with predominantly supraventricular arrhythmic markers was noted. In patients with symptomatic AF, diagnosis is made early due to hemodynamic complains, whereas patients with SCAF may present initially with a serious thromboembolic incident. A much earlier detection of subclinical AF may allow for a timely introduction of OAC therapies and prevention of thromboembolism, thus reducing the morbidity and mortality [18].

#### **Electronic device detected subclinical atrial fibrillation**

Nowadays, there is a wide array of devices capable of detecting SCAF from wearable to implanted. They all rely on the detection of the heart electrical activity and based on the rate and the R-R rhythm irregularities, they can recognize atrial high-rate activities (AHRE). Most of the available devices, particularly the CIED, allow for continuous heart rate monitoring and storage only of events, meeting certain criteria. The bulk of the available data is gathered from implantable cardiac devices with atrial leads or sensors that registers intracardiac electrograms. The primary programable criteria for event detection are rate thresholds (in between 175 and 220), duration of the event, R-R regularity and origin of the event – atrial or ventricular. In patients with single chamber devices such as implantable cardioverter defibrillator algorithms for discrimination of ventricular from supraventricular tachycardias were designed primarily to avoid inappropriate shocks. Detection was made assessing four different parameters – RR onset, RR stability, ventricular electrogram morphology (VEGM) gathered by unipolar detection and sustained rate duration. Assessing that information and following

съхраняват събития с висока честота и успешно ги разграничават по произход с до 95% точност. При пациенти с имплантируем Loop Recorder стабилността на RR интервала и честотата са основните дискриминанти, поради липсата на способност за регистрация на предсърдната активност или униполярен сенсинг. Въпреки това голямо ограничение проучването XPECT (Reveal XT Performance Trial) показва, че имплантируемите устройства с алгоритъм за откриване на AF имат специфичност 98.5% и чувствителност 96.4% за тяхната регистрация [19]. Въз основа на общата продължителност за даден период от време епизодите на AHRE се оценяват количествено като **товар на предсърдно мъждене**. Диагнозата на AF се поставя чрез визуална интерпретация на съхранените събития, тъй като съществува риск от фалшиво положителни резултати. Те възникват от рядко срещаното, но съществуващо регистриране на далечни потенциали, поради неподходящи параметри на устройството или поради артефакти/шум на предсърдния канал.

Преносимите устройства биват лепящи се пластири със сензори, гривни, смарт часовници, пръстени и други. Регистрирането обикновено се основава на фотоплетизмография, единични, рядко множество ЕКГ отвеждания или комбинация от двете. Към момента лепящите се пластири имат най-висока точност за диагностика на предсърдно мъждене от наличните преносими устройства. Въпреки това тези устройства все още са несигурни в автоматичната диагностика на AF и събраните от тях данни трябва да бъдат прегледани и интерпретирани индивидуално. Това е особено важно, когато AF се открива чрез фотоплетизмография, а не чрез ЕКГ отвеждане [20].

В днешно време непрекъснатото ЕКГ мониториране чрез имплантируеми електронни устройства е златен стандарт за откриване на субклинично предсърдно мъждене. Ограничението във времето подходи, като продължително холтер-ЕКГ мониториране или пластири, имат успеваемост в диапазона от 31 до 71% при едномесечно проследяване. В сравнение с тях двукухинен PPM има чувствителност до 95% за откриване на AHRE [21]. За да се намалят фалшиво положителните събития (17.3%) за AF, в повечето проучвания се използва времеви праг от > 5 min и визуално потвърждение. Скорошен метаанализ на 54 проучвания съобщава за честота на SCAF от 28.1% при пациенти без известно AF и установява, че честотата се увеличава с възрастта и съпътстващите заболявания [22]. Следователно рутинното проследяване на имплантируемите устройства и оценката на регистрираните събитията са задължителни, не само за безопасното и коректно функциониране на устройствата, но и за откриването на SCAF и предприемане на ранни терапевтични мерки.

certain algorithms, CIED stores high-rate events and successfully discriminated them by origin with up to 95% accuracy. In patients with implantable Loop Recorders, RR-stability and rate are the main discriminants due to the lack of atrial sensing ability. Despite that major limitation, XPECT (Reveal XT Performance Trial) trial showed that a subcutaneous device with AF detection algorithm had excellent accuracy (98.5%) and sensitivity (96.4%) in detecting AF [19]. Based on the combined duration for a given period of time, the AHRE episodes are quantified as atrial burden. The diagnosis of AF is made by visual interpretation of the stored events, because there is a risk for false positives. Those arise from the rare far-field sensing due to inappropriate device sensing parameters or due to artefacts/noise on the atrial lead.

Wearable devices are presented by adhesive patches with sensors on the chest, wristbands, smart watches, rings etc. The detection usually is based on photoplethysmography, single, rarely multiple ECG leads or combination of both. Currently the adhesive patches have the highest accuracy for diagnostic of AF from all wearable devices. Consumer-grade devices are still uncertain in the automated diagnostics of AF and data collected from them needs to be reviewed and interpreted individually. That is particularly the case when AF is detected with photoplethysmography rather than direct ECG recording [20].

Nowadays, continuous ECG monitoring from CIED represents the gold standard for detection of SCAF. Time limited approaches, such as prolonged Holter ECG or wearable patches have sensitivity ranging from 31% to 71% for monthly recordings. In comparison, a dual chamber pacemaker has estimated sensitivity as high as 95% in the detection of AHRE [21]. In order to reduce the false positive events (17.3%), a time limit of > 5 min is usually used in most of the studies combined with visual confirmation. A recent meta-analysis of 54 studies has reported a pooled prevalence of SCAF of 28.1% in patients without known AF and found that the prevalence increases with age and comorbidity [22]. Therefore, routine device follow-up and event assessment is mandatory not only for device-related safety, but also for detection of SCAF and early therapeutic measurements.

### Клинично значение и тромбоемболически риск при пациенти със субклинично предсърдно мъждене

До този момент няма категорични препоръки за лечение на пациенти със SCAF главно поради хетерогенността на дефиницията и различията в параметрите и резултатите от предходните клинични проучвания. Поради това е трудно да се определи минималното предсърдно обременяване със SCAF, при което става оправдано стартирането на терапия с ОАС. Доказано е, че събития с продължителност над 12 часа (h) са независимо свързани с увеличен тромбоемболически риск, както и с развитие на клинично AF [23]. От друга страна, събития с по-кратка продължителност имат противоречиви резултати по отношение на значимостта за тромбоемболизъм. Клиничните проучвания показват също, че въпреки наличието на повишен риск от емболични събития, в сравнение пациентите без SCAF, той е по-нисък отколкото при пациенти със симптоматично AF [24-27]. Това прави от съществено значение определянето на предсърдния товар на SCAF за започване на ОАС и на вероятността за прогресия на състоянието към клинично AF.

Проведеното многоцентрово, двойнослепо, рандомизирано проучване – NOAH-AFNET 6 (Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High-rate episodes), включващо 2536 пациенти на възраст  $\geq 65$  год. и регистрирано AHRE  $> 6$  min, има за цел да установи ефективността и безопасността на ОАС при пациенти със SCAF спрямо плацебо. То е прекратено преждевременно поради опасения за безопасността на пациентите и липса на ефективност. Включените пациенти са с висок тромбоемболически риск и среден CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор от 4 точки, като са разделени в две рамена – група на терапия с едоксабан и плацебо група в съотношение 1:1. Интерес представлява фактът, че 18% от пациентите със SCAF са диагностицирани с AF към момента на приключване на изследването, определящо го като независим предиктор за прогресия към клинично AF. NOAH-AFNET 6 не демонстрира редукция на сърдечно-съдовата смъртност, инсулта или емболията с едоксабан в сравнение с плацебо и е свързано с увеличение на основната крайна точка за безопасност, предимно поради големи кръвоизливи. Резултатите ясно показват необходимостта от потвърждение чрез ЕКГ и/или холтер-ЕКГ на налично AF преди започване на терапия с ОАС при пациенти с AHRE. Също така проучването показва, че прогресията към клинично AF е по-често срещана при пациенти с AHRE с продължителност  $> 24$  h [28].

Данните, получени от ASSERT, също подкрепят тезата, че SCAF е мощен предиктор за бъдеща про-

### Clinical significance and thromboembolic risk in patients with subclinical atrial fibrillation

Currently, there are no guidelines for the management of patients with SCAF, mainly because of the heterogeneity of SCAF definition and the differences in the conducted clinical trials. This makes it difficult to determine the optimal AF burden and duration of SCAF that could lead to clinical benefit from the initiation of OAC therapy. It has been shown that events with duration of  $> 12$  h are independently associated with thromboembolic risk, as well as the progression to clinical AF [23]. On the other hand, events with shorter duration have conflicting results for the significance for thromboembolism. Clinical trials have shown that although there is elevated risk of embolic events, compared to patients without SCAF, it is lower than the embolic risk for patients with clinical AF [24-27]. This makes the estimation of SCAF atrial burden mandatory for the beneficial initiation of OAC therapy and the estimation of the likelihood to progression to clinical AF.

The multicentre, double blinded, randomized – Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High-rate episodes (NOAH-AFNET 6) including 2 536 patients of age  $\geq 65$  with registered AHRE episodes  $> 6$  min which had the goal to determine the safety and efficacy of OAC in patients with SCAF compared to placebo, was stopped prematurely due safety concerns and futility. It's focus were patients with high thromboembolic risk and median CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 4 which were divided into two arms – the first group was on therapy with Edoxaban and the second group on placebo in 1:1 ratio. It showed that 18% of the patients with SCAF were diagnosed with AF at the time of study completion. That determined SCAF as an independent predictor for the progression to clinical AF. NOAH-AFNET 6 demonstrated no reduction in cardio-vascular (CV) death, stroke or embolism with Edoxaban compared to placebo and it was associated with an increase in the primary safety outcome, driven predominantly by major bleeding. The results clearly suggested to demand ECG or Holter ECG confirmation prior to initiating OAC in patients with AHRE. It also showed that the progression to clinical AF was more common in patients with AHRE duration  $> 24$  h [28].

The data from ASSERT also support the notion that SCAF is a powerful predictor of future progres-

гресия към клинично AF, което води до съществени съображения спрямо терапевтичния подход при тези пациенти. Това се изразява в увеличение на относителния риск от 5.56 (95% CI, 3.78-8.17;  $p < 0.001$ ) пъти за развитие на клинично AF при тези пациенти за периода на проучването [11]. Имайки предвид тези данни, в допълнение на установения увеличен риск от тромбоемболични инциденти както при пациенти с клинично AF, така и при тези със SCAF, е от съществено значение определянето на минималния предсърден товар на SCAF, при който е налице полза от стартиране на терапия с ОАС. С оглед на това е важно ранното откриване на епизодите на субклинично AF както при пациенти с CIED, така и при пациенти с повишен тромбоемболичен риск, посредством неинвазивни и/или инвазивни (IRL) устройства за продължително мониториране на сърдечния ритъм.

Добре установена е от наличните досега данни за прогресия към клинично AF и за връзката му със сериозни клинични изходи – вкл. до 5-кратно нарастване в честотата и прогресията на сърдечна недостатъчност, до 2.4 пъти увеличен риск от емболичен мозъчен инсулт и до 2 пъти повишена смъртност спрямо пациенти без AF, появата на когнитивни нарушения, наблюдавани дори при пациенти с нисък емболичен риск [1-3, 11, 30, 39]. С оглед на това е уместно интензифицирано проследяване на пациентите с регистрирани SCAF чрез скъсяване на мониторинния интервал. Натрупаните данни от NOAH-AFNET 6 за увеличение в честотата на голямо кървене при пациенти на терапия с ОАС и фактът, че не е отчетена редукция в сърдечно-съдовата смъртност, показват, че наличието на SCAF без ЕКГ верификация води до необосновано повишаване на риска от голямо кървене и би следвало тези пациенти да преминават холтер-ЕКГ мониториране през скъсени интервали с оглед регистрация на AF и преценка за стартиране на ОАС терапия.

### **Тромбоемболичен риск при пациенти със субклинично предсърдно мъждене**

Връзката с тромбоемболичните усложнения при пациенти с диагностицирано AF е добре установена през годините. Съществуват строги препоръки за терапия с ОАС при пациенти с AF, което се основава на множеството клинични проучвания, доказващи ползата на ОАС за редукция на тромбоемболичните събития. Установено е и че до 30% от пациентите, приети с исхемичен мозъчен инсулт, имат подлежащо недиагностицирано или нелекувано AF [29]. Въпреки това системният тромбоемболизъм не е хомогенен и антикоагулацията трябва да е балансирана спрямо риска от голямо кървене. Настоящите препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC) са ос-

tion to clinical AF, which has important implications for the therapeutic management of these patients. This is demonstrated by the increased in the hazard ratio by 5.56 (95% CI, 3.78-8.17;  $p < 0.001$ ) for the development of clinical AF in those patients for the duration of the study [11]. Considering those results in combination with the established elevated risk for thromboembolic events, as in patients with clinical AF, as well as in the patients with SCAF, it is imperative to determine the minimal atrial burden of SCAF which carries a benefit in the initiation of OAC. Having that in mind, the early detection of SCAF is important, not only in patients with CIED, but also in patients with elevated thromboembolic risk, using noninvasive or invasive (IRL) devices for prolonged heart rate monitoring.

From the currently available evidence on progression to clinical AF and its association with serious clinical outcomes – including up to a fivefold increase in the incidence and progression of heart failure, a 2.4-fold higher risk of embolic stroke, and up to a twofold increase in mortality compared with patients without AF, as well as cognitive impairment even among those at low embolic risk, are well established [1-3, 11, 30, 39]. In light of this, it is appropriate to intensify the follow-up of patients with recorded SCAF by shortening the monitoring interval. Moreover, the accumulated data from NOAH-AFNET 6 – showing an increase in major bleeding without any reduction in cardiovascular mortality in patients treated with OAC, indicated that the detection of SCAF without ECG confirmation leads to an unjustified rise in major bleeding risk and those patients should undergo Holter-ECG monitoring at shorter intervals in attempt to register the AF episodes and guide the decisions on initiating OAC therapy.

### **Thromboembolic risk in patients with subclinical atrial fibrillation**

The relationship between thromboembolic complications in patients with diagnosed AF is well established over the years. There are strict recommendations for OAC therapy in patients with AF, based on numerous clinical studies demonstrating the benefit of OAC in the reduction of thromboembolic events. It has also been found that up to 30% of patients admitted with ischemic stroke have underlying undiagnosed or untreated AF [29]. However, the thromboembolism is not homogenous, and anticoagulation must be balanced with the risk of major

новани на дългогодишно събирани данни от клинични проучвания при пациенти с диагностицирано AF, а ползите от терапията с ОАС са установени при болни с повишени рискови фактори за системен тромбоемболизъм [30]. За съжаление, натрупващите се към момента нови данни показват, че това може да е твърде малко и твърде късно [31].

Проучването LOOP (Implantable Loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke) е рандомизирано, контролирано проучване, целящо да се оцени дали продължителният скрининг за AF посредством IRL би редуцирал риска от исхемичен инсулт или системен емболизъм при възрастни пациенти с висок емболичен риск и среден CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор  $3.9 \pm 1.1$ , без известно AF. Включените пациенти са на възраст между 70 и 90 год. и са разделени в 2 групи – интервенционална – с имплантиране на IRL, и *група със стандартна терапия* в съотношение 1:3. Въпреки че AF е регистрирано три пъти повече в интервенционалната група и значително повече пациенти са получили терапия с ОАС, не се наблюдава статистически значима редукция в първичната крайна точка за исхемичен инсулт или системен емболизъм, независимо от инициираната терапия с ОАК [32]. Друго съображение е повишеният риск от кървене (от 3 до 5%) при започване на терапия с ОАС, който се наблюдава в редица проучвания [33-37], особено при пациенти с по-нисък тромбоемболичен риск. Това води до липса на категорично становище за прага на SCAF и ползата от започване на ОАС терапия.

Проучването ARTESIA (Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation), публикувано през ноември 2023 г., включва 4012-ма пациенти със субклинично AF и повишен емболичен риск. Резултатите показват, че рискът от голямо кървене за пациентогодина при болни, лекувани с аrixaban е 1.71%, в сравнение с лекуваните с Аспирин – 0.94%, което се изразява като увеличен абсолютен риск от 1.8 пъти. Данните разкриват също, че в групата пациенти, развили голямо кървене, се налага провеждане на хемотрансфузия при 58% от третираните с аrixaban, спрямо 45% от лицата на терапия с Аспирин. Забележително е обаче, че почти 90% от всички кръвоизливи са овладени без интервенционални процедури и нямат трайни клинични последици за пациентите, докато в групата, лекувана с Аспирин, 45% от исхемичните инсултите са били фатални или клинично значими с трайна инвалидизация. Пациентите, рандомизирани в групата на терапия с ОАС, са с висок емболичен риск при среден CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор от  $3.9 \pm 1.1$ , като резултатите показват, че рискът от исхемичен инсулт е редуциран с 37%, а риска от инвалидизиращ или фатален исхемичен инсулт също е намален с

bleeding. Current European Society of Cardiology (ESC) guidelines are based on trials and knowledge accumulated from patients with clinically diagnosed AF and OAC treatment benefits are established in patients with existing elevated risk factors [30]. Unfortunately, new data is currently accumulating, indicating that this may be too little too late [31].

The LOOP study (Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke), a randomized controlled trial that aimed to evaluate whether continuous AF screening using an implantable loop recorder could reduce the risk of stroke or systemic embolism in older adults at high risk and mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of  $3.9 \pm 1.1$ , without known AF. The enrolled patients were aged 70 to 90 years old and were divided into two arms – interventional, with the implantation of IRL and *standard care group* in ratio of 1:3. Although AF was detected three times more often in the IRL group and significantly more patients received OAC, there was no statistically significant reduction in the primary end point of stroke or systemic embolism despite the initiated OAC [32]. Another major concern is the elevated risk of bleeding (from 3% to 5%) with the initiation of OAC, which was shown in a number of studies [33-37] especially in patients with lower thromboembolic risk. This has led to the absence of definitive statement about the SCAF atrial burden threshold for the initiation of OAC therapy.

The ARTESIA trial (Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation), published in November 2023, included 4,012 patients with subclinical AF and elevated embolic risk. The results showed that the risk of major bleeding per patient-year with Apixaban was 1.71%, compared to treatment with Aspirin – 0.94%, which has an absolute risk elevation of 1.8 times. The data also showed that among patients who experienced major bleeding, blood transfusions were required in 58% of those receiving Apixaban therapy versus 45% of those on Aspirin. Remarkably, nearly 90% of all hemorrhages were managed without interventional procedures and resulted in no lasting clinical sequelae, whereas in the Aspirin-treated group 45% of the strokes were either fatal or clinically significant with permanent disability. Patients randomized to the OAC therapy arm had a high embolic risk with mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $3.9 \pm 1.1$ , and the results demonstrated a 37% reduction in the ischemic stroke risk and a 49% reduction in the disabling or

49% в сравнение с групата, лекувана с Аспирин. Проучването показва също, че пациентите с рискови фактори за исхемичен инсулт и регистрирано SCAF имат полза от започването на терапия с ОАС, което води до намален риск от събития в сравнение с Аспирин. Въпреки че рискът от кървене е по-висок в групата с ОАС, спрямо тези на терапия с Аспирин, повечето случаи са овладени консервативно, без необходимост от интервенционални процедури или хирургична намеса [38].

Според скорошни данни до 40% от случаите на предсърдно мъждене са асимптомни, като до 30% от случаите на исхемичен мозъчен инсулт са свързани с диагностицирано AF, което е силно обезпокоително. Освен това съществуват нови данни от популационно базирано кохортно проучване, включващо 5 199 994 пациенти, че при лицата с AF и нисък тромбоемболичен риск с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор < 2 се наблюдава статистически значимо повишена честота на когнитивни нарушения с 3.7% и съдова деменция с 1.2% спрямо групата без AF. Тези резултати предполагат асимптомен микротромбоемболизъм като подлежащ механизъм [39]. Друго проучване при 560 пациенти с имплантирано CRT и криптогенен инсулт установява, че при 40% от пациентите е регистрирано SCAF, като тромбоемболични инциденти са реализирани при 2% (11 човека) от участниците. Установено е, че при 73% от тях, AHRE предхожда емболичния инцидент със средно 46.7 дни. Това показва неоспорима връзка на SCAF с тромбоемболичните инциденти [40]. Съществуват също и данни за връзката между регистрираните чрез пейсмейкър AHRE с продължителност > 5 min и двукратно увеличение на риска от смърт или исхемичен инсулт, както и шесткратно увеличение в прогресията към клинично AF, установено в проучването MOST [41].

При проведено клинично проучване на Саруси и сътр., включващо 725 пациенти с известно AF и имплантиран двукухинен кардиостимулатор, е установено, че AF, регистрирано от CIED, с продължителност повече от 24 h е свързано с 3-кратно увеличение на риска от емболични събития. За съжаление, в това проучване пациентите, имащи епизоди с продължителност < 24 h, са категоризирани в групата пациенти без AF, което прави невъзможно определянето на клиничнозначим праг на AFB при лицата със SCAF, водещ до повишен риск от тромбоемболизъм [42].

В проведеното проспективно рандомизирано проучване TRENDS са включени 2486 пациенти с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc резултат  $\geq 1$ , които са получили постоянен електрокардиостимулатор или ICD, способни да мониторира предсърдни ритъмни нарушения и да определят товара на AF за 30-дневен период.

fatal ischemic stroke compared with the Aspirin group. The study also shown that patients with risk factors for stroke and detected SCAF will benefit from the initiation of OAC, thus resulting in reduced risk of stroke compared to Aspirin. Although the risk of bleeding was higher, most of the cases were managed conservatively and did not result in substantial increase in blood transfusion [38].

Recent findings, showing that up to 40% of AF is asymptomatic and that up to 30% of ischemic strokes are associated with diagnosed AF, are troublesome. Furthermore, recent data from a population-based cohort study of 5,199,994 patients indicate that those with AF and low thromboembolic risk with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score < 2 have a statistically significant 3.7% higher incidence of cognitive impairment and a 1.2% higher incidence of vascular dementia compared with the non-AF group. These findings suggest asymptomatic microthromboembolism as the underlying mechanism [39]. Another study involving 560 patients with implanted CRT devices and cryptogenic stroke found that subclinical atrial fibrillation was detected in 40% of the patients, while thromboembolic events occurred in 2% (11 patients). It was observed that in 73% of these cases, AHRE preceded the embolic event by an average of 46.7 days. This demonstrated an undeniable association between SCAF and thromboembolic events [40]. There is also data linking pacemaker-detected AHRE lasting more than 5 min with a twofold increase in the risk of death or ischemic stroke, as well as a sixfold increase in progression to clinical AF, as shown in the MOST study [41].

Capucci et al. conducted a study with 725 patients with previously diagnosed AF and implanted dual-chamber pacemaker. The results showed that device detected AF lasting more than 24 h was associated with three-fold increased risk of embolic events. Unfortunately, in this study patients with episodes < 24 h were categorized in the same group with patients without AF, thus making it impossible to define a clinically relevant cut-off of daily SCAF burden associated with increased risk of thromboembolism [42].

The TRENDS study was a prospective, observational study enrolling 2,486 patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$  that received permanent pacemaker or ICD, capable of atrial tachycardia monitoring and determining the arrhythmia burden for a 30-day pe-

Годишните тромбоемболични събития са категоризирани според AFB. Съответно на това пациентите са разделени на 3 групи: нулева (без регистрирани събития), ниска (< 5.5 h продължителност, невключвайки пациентите без събития) и висока (> 5.5 h). Включените пациенти са със среден период на проследяване от 1.4 години, като годишният тромбоемболичен риск е изчислен на 1.1% за нулевата група, 1.1% за групата с нисък предсърден товар и 2.4% за групата с предсърден товар, със съответно коригирани коефициенти в групите, както следва: с нисък AFB – 0.98 (0.34 до 2.82), и с висок AFB – 2.20 (0.96 до 5.05,  $p = 0.06$ ). Данните показват двукратно увеличение на тромбоемболичния риск в групата с висок AFB [43]. Подобни резултати са представени и от проучването на Shangmugan и сътр. Резултатите демонстрират значително увеличение на честотата на тромбоемболични събития в кохортата с подлежаща сърдечна недостатъчност (HF) и AFB > 3.8 h в рамките на 24-часов период [40].

Проучването ASSERT (Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke) включва 2451 пациенти с новоимплантиран постоянен пейсмейкър поради дисфункция на синусовия възел или атриовентрикуларен блок и 129 пациенти с новоимплантиран ICD. Всички обхванати в него лица са без данни за предходно предсърдно мъждене/трептене и без прием на ОАС. Резултатите показват, че SCAF с продължителност над 6 min е независимо свързано с 2.5-кратно увеличение на събития като исхемичен мозъчен инсулт или системен тромбоемболизъм, независимо от другите рискови фактори или от наличието на клинично AF. Интерес представлява поданализ на проучването, който разкрива, че само 15% от пациентите с емболично събитие са със SCAF с продължителност > 6 min през предходния месец. Друго важно откритие е, че по-голямата част от емболичните събития се случват вследствие на SCAF със значително по-къса от 48 h продължителност, което обикновено се смята за минималната продължителност, необходима за образуване на тромб в ухото на лявото предсърдие [26].

Във връзка с установения увеличен риск от исхемичен инсулт при пациенти със субклинично AF е проведен и метаанализ на 7 клинични проучвания, включващи 15 353 пациенти. Резултатите демонстрират, че SCAF е свързано с 2.4-кратно увеличение на риска от инсулт (1.8 до 3.3;  $p < 0.001$ ) с абсолютна годишна честота от 1.89 на 100 пациентогодини [44]. Трудност в интерпретацията на резултатите е различното определение на продължителността на AHRE, като в проучването MOST тя е 5 min, а в проучването ASSERT – 6 min, докато в TRENDS увеличен риск е наблюдаван при епизоди със средна продължителност > 17.72 h. Последващ анализ показва, че по-го-

риод. Annual thromboembolic events were determined according to AHRE burden. They were divided into three groups: zero, low (< 5.5 h duration and no zero events) and high (> 5.5 h). During a mean follow up of 1.4 years, the annual thromboembolic risk was 1.1% for the zero group, 1.1% for the low group and 2.4% for the high AHRE burden group, adjusted hazard ratios in the low burden groups 0.98 (0.34 to 2.82) and 2.20 (0.96 to 5.05,  $p = 0.06$ ) for the high burden group respectively [43]. The findings were conclusive for a two-fold increase in thromboembolic risk in the group with high arrhythmia burden. Similar results were presented from the Shangmugan et al, study. Results indicated a significant increase of thromboembolic event rate in a cohort of patients with underlying heart failure (HF) and AF burden of > 3.8 h over 24-hour period [40].

The ASSERT (Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke) trial enrolled 2,451 patients with newly implanted PPM for Sinus node dysfunction or atrio-ventricular block and 129 patients with newly implanted ICD. None of them had previous history of atrial fibrillation or flutter and none were taking OAC. The results showed that SCAF with duration of more than 6 min was independently associated with 2.5-fold increase in the events of ischemic stroke or systemic embolism independently of other risk factors or the presence of clinical AF. A sub-analysis of the ASSERT trial showed that only 15% of the patients with embolic event had SCAF with duration of > 6 min in the previous month. Another important finding was that the majority of the embolic events occurred second to SCAF with duration far shorter than 48 hours, which is commonly believed to be the minimum duration required for thrombus formation in the left atria auricula [26].

Regarding the established elevated risk of ischemic stroke in patients with subclinical AF, a meta-analysis evaluated 7 studies including 15,353 patients. The results showed that SCAF was associated with a 2.4-fold increase in stroke risk (1.8 to 3.3;  $p < 0.001$ ) with absolute annual rate of 1.89 per 100 person years [44]. Difficulties were presented due to the different definition of AHRE duration as in MOST trial it was 5 min and for the ASSERT it was 6 min, whereas in TRENDS elevated risk was seen in episodes with mean duration of > 17.72 h. Subsequent

лямата част от тромбоемболичните събития са при пациенти с регистрирани епизоди с продължителност > 24 часа [45]. Тези открития предполагат, че съществува градиент на риска, в зависимост от продължителността на AHRE и неговата честота, следователно съществува зависимост между продължителността на SCAF и риска от исхемичен мозъчен инсулт.

Проучванията разкриват зависимост на тромбоемболичния риск не само с продължителността на SCAF, но и с подлежащите рискови фактори. Проучването ASSERT показва, че абсолютният риск от исхемичен инсулт се увеличава с нарастване на  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  скор, достигайки честота от 3.78 на годишна база при тези с резултат > 2 точки. Botto и сътр. демонстрират, че при пациенти с  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  скор от 1, рискът от инсулт се увеличава само при продължителност на събитието > 24 h, докато при пациенти с  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  скор  $\geq 2$  рискът се увеличава при епизоди с продължителност > 5 min. Тези открития показват, че при пациенти с предходен исхемичен инсулт съществува повишен риск дори при епизоди с кратка продължителност.

Често се наблюдава и връзка на SCAF с криптогенен инсулт. В голям метаанализ на 50 проучвания в зависимост от продължителността и от типа на използваното устройство за мониторинг SCAF е открито при до 24% от пациентите с криптогенен исхемичен мозъчен инсулт. От вече обсъденото проучване EMBRACE е констатирано, че при 16.1% от пациентите с исхемичен инсулт, наблюдавани с 30-дневен неинвазивен сърдечен монитор за регистрация на събития, се установява SCAF. CRYSTAL-AF показва, че с удължаване на периода на мониторинг е налице увеличение на регистрираните инциденти на SCAF. Проучването е проведено с имплантируеми сърдечни мониториращи системи, а резултатите подкрепят хипотезата за увеличаване на диагностицираните SCAF с нарастване на продължителността на мониторинга на ритъма. SCAF е открита при 9% от пациентите за 6 месеца, при 12% за 12-месечно проследяване и при 30% – за 36 месеца [46].

Съществуват опити за определяне на предиктори за асимптомно AF при пациенти с криптогенен инсулт. Анализ на контролна група от проучването EMBRACE с проведена 24-часова холтер-ЕКГ показва, че броят на предсърдните екстрасистоли е значително по-висок сред пациентите с установено SCAF, в сравнение с тези без. SCAF е открито в > 25% от пациентите с  $\geq 500$  предсърдни екстрасистоли за 24 часа [47]. Залпове от предсърдна тахикардия, възраст и дилатация на ляво предсърдие не се налагат като независими предиктори за SCAF. Данни от проучването CRYSTAL-AF, оценяващи рисковите фактори в група, рандомизирана с имплантируем Loop Recorder, установяват корелация между продължителността на PR интервала

analysis showed that the majority of the thromboembolic events were in patients with episode duration of > 24 h [45]. Those finding suggest that a gradient of risk exists, depending on the duration of AHRE and its frequency, therefore there is a dose dependent relationship between SCAF duration and stroke risk.

The studies have shown dependence of the thromboembolic risk with not only the duration of SCAF, but also with the underlying risk factors. ASSERT was conclusive, that the absolute stroke risk increased with the increase of the  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  score, reaching a rate of 3.78 per year in those with a score of > 2 points. Botto et al demonstrated that in patients with  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  score of 1, the risk of stroke increased only in duration of > 24 h, whereas in patients with  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  score  $\geq 2$ , the risk increased with episodes lasting >5 min. That finding indicates, that in patients with prior ischemic stroke, there is elevated risk even with short lasting episodes.

The association of SCAF with cryptogenic stroke is also commonly observed. In a large meta-analysis of 50 studies, SCAF was detected in up to 24% of patients with cryptogenic stroke, depending on the duration and type of monitoring device used. Previously discussed EMBRACE trial demonstrated that in 16.1% of patients with ischemic stroke, monitored by a 30-day noninvasive event-trigger monitor, had SCAF. The CRYSTAL-AF showed, that by extending the monitoring period, an increase in incidents of SCAF was observed. The trial was conducted with Implantable Loop Recorders, and the results supported the hypothesis for increasing diagnosis of SCAF with the increased duration of rhythm monitoring. SCAF was detected in 9% of patients at 6 months, 12% at 12 months and 30% at 36 months [46].

There are attempts to determine predictors for silent atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. An analysis of the control group, monitored by a 24-hour Holter ECG, in the EMBRACE trial showed, that the amount of premature atrial contractions was significantly higher among patients with detected SCAF, compared to those without. SCAF detection was > 25% in patients with  $\geq 500$  premature atrial contractions for 24-hour period [47]. Runs of atrial tachycardia, age and left atrial enlargement were not independently predictive of SCAF. Data from CRYSTAL-AF, assessing risk factors in the group randomized to Implantable Loop

на всеки 10 ms и възрастта на пациента. Резултатите са показателни за развитие на AF на 12 и на 36 месеца след исхемичен инсулт [48]. Въз основа на тези открития е създадена скала за оценка на риска от исхемичен инсулт, включваща 7 параметъра (възраст, затлъстяване, застойна сърдечна недостатъчност, хипертонична болест, коронарна артериална болест, периферна съдова болест и клапна болест). Тази скала е предсказваща за установяване на асимптомно AF при пациенти с криптогенен инсулт и позволява разграничаване на пациентите на ниско-, умерено- и високорискова групи [49].

Предвид установения повишен тромбоемболически риск при пациенти със SCAF и липсата на препоръки за инициране на терапия с ОАС, през март 2025 г. е публикуван консенсусен документ, разработен съвместно със Съвета по инсулт на Европейското кардиологично дружество (ESC Council of Stroke) и Европейската асоциация по сърдечен ритъм (EHRA). Съобразно професионалния консенсусен документ при пациенти със SCAF и повишен емболически риск ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ ) се препоръчва стартиране на терапия с ОАС при дневен AFB над 5.5 h. При пациенти с висок емболически риск ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ ) и наличие на дневен AFB над 6 min следва да се обмисли стартиране на ОАС. Пациентите с нисък емболически риск ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 1$ ) следва да бъдат подложени на по-често мониториране и на повторна оценка преди да се вземе решение за провеждане на ОАС [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В днешно време откриването на SCAF става все по-често благодарение на широкия набор от преносими устройства с алгоритми за регистриране на AF, особено сред популации с повишен риск или рецидивиращ исхемичен мозъчен инсулт. Въпреки откриването на субклинично AF чрез устройство, било то CIED или преносимо, трябва да се направи преглед на електрограмите, за да се намалят фалшиво положителните резултати.

Независимо от възможността за намаляване на риска от емболически инсулт и тежестта на заболяването трябва внимателно да се вземат предвид и редица рискови фактори, преди да се изложат пациентите на дългосрочна антикоагулантна терапия. Първо, трябва да се направи количествена преценка на продължителността на епизодите и дневния товар на SCAF, тъй като рискът от инсулт се увеличава с продължителността им. Второ, трябва да се проведе задълбочена оценка на риска за тромбоемболизъм въз основа на наличните скали, тъй като той се увеличава с увеличаване на  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  скората. Както бе споменато, при резултат  $\geq 2$  точки

Recorder, found a correlation between PR interval duration per 10 ms and age. The results were predictive of AF at 12 and 36 months after stroke [48]. Based on these findings, a risk score including 7 parameters was established (age, obesity, congestive HF, hypertension, coronary artery disease, peripheral vascular disease and valvular disease). The score was predictive of detection of asymptomatic AF in patients with cryptogenic stroke and permitted discrimination into low-, medium-, and high-risk groups [49].

Given the established increased thromboembolic risk in patients with SCAF and the lack of recommendations for initiating OAC therapy, a consensus document was published in March 2025, developed jointly with the ESC Council on Stroke and the European Heart Rhythm Association (EHRA). According to this professional consensus, in patients with SCAF and elevated embolic risk ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ ), initiation of OAC therapy is recommended when daily AFB exceeds 5.5 hours. In patients with high embolic risk ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ ) and daily AFB over 6 min, consideration should be given to starting OAC. Patients with low embolic risk ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 1$ ) should undergo more frequent monitoring and reassessment before deciding on OAC therapy [50].

## CONCLUSIONS

Nowadays, the discovery of SCAF in patients is more and more common due to the wide array of wearable devices with AF detection algorithms, especially in populations with increased risk score or recurrent stroke. Despite of the detection of subclinical AF by a device, either CIED or wearable, a review of the electrograms must be performed in order to reduce the false positives. Although having the opportunity to reduce the risk of embolic stroke and the burden of disease, careful consideration of a number of risk factors should be made before exposing patients to a long-term anticoagulation. First, a quantification of the events duration and the daily SCAF burden should be made, as the risk of stroke increase with the duration of the episodes. Second, a thorough assessment of the traditional thromboembolic risk score should be conducted, as the risk increases with the increase of  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  score. As mentioned above, for a score of  $\geq 2$  points, anticoagulant therapy should be initiated

антикоагулантна терапия е уместно да се стартира при пациенти със SCAF и дневен AFB > 5.5 h, а при пациентите с висок емболичен риск и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥3 се препоръчва стартиране на OAC при дневен AFB > 6 min. За разлика от тях, при лицата с нисък емболичен риск и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc резултат ≤ 1 точки рискът нараства при продължителност на SCAF > 24 h и те следва да бъдат подложени на по-често мониториране и повторна оценка.

Въпреки това точният праг за започване на OAC остава неясен, също както и продължителността на SCAF и съответният предсърден товар. Понастоящем световните препоръки отразяват това твърдение. От непълните към момента доказателства изглежда разумно да се въздържа от OAC при пациенти без рискови фактори и при лицата с много кратки епизоди на AF. Трябва да се обмисли прилагането на непрекъсната OAC при пациенти с по-дълги епизоди на SCAF и повишен тромбоемболичен риск, като се вземе предвид и рискът от кървене. Очакванията са, че по-нататъшните изследвания в тази област ще помогнат да се изясни клиничното значение на SCAF, да се определи значимостта на тежестта на AF при пациенти с SCAF във връзка с индивидуалния им емболичен риск и да се разработят насоки за лечение на пациенти със SCAF, открито чрез CIED.

Не е деклариран конфликт на интереси

## Библиография/References

- Frederiksen TC, Dahm CC, Preis SR et al. The bidirectional association between atrial fibrillation and myocardial infarction *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20:631-644. doi: 10.1038/s41569-023-00857-3.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
- Rivard L, Friberg L, Conen D, et al. Atrial fibrillation and dementia: a report from the AF-SCREEN international collaboration *Circulation.* 2022; Feb;145(5):392-409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018.
- Vinter N, Huang Q, Fenger-Gron M et al. Trends in excess mortality associated with atrial fibrillation over 45 years (Framingham Heart Study): community based cohort study *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m2724. doi: 10.1136/bmj.m2724.
- Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011 May;4(3):313-20. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- 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(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/eh280.
- Gorennek B, Bax J, Boriani G, et al. ESC Scientific Document Group. Device- detected subclinical atrial tachyarrhythmias: defi-

in SCAF patients when the daily AFB exceeds 5.5 h, and in patients at high embolic risk with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 3, starting OAC is recommended when the daily AFB exceeds 6 min. In contrast, for patients at low embolic risk with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≤ 1, the risk increases when SCAF duration exceeds 24 h, and they should undergo more frequent monitoring and reassessment.

However, the exact threshold for the initiation of OAC remains unclear as well as the precise SCAF duration or the corresponding atrial burden. The latest practice guidelines reflect this statement. From the currently incomplete evidence, it appears reasonable to refrain from OAC in patients with no risk factors and with very short episodes. Consideration for continuous OAC in patients with longer SCAF episodes and elevated embolic risk must be made in respect with the bleeding risk of the patient. It is anticipated that further research in this area will help clarify the clinical significance of SCAF, determine the relevance of AF burden in SCAF patients in conjunction with their individual embolic risk, and help develop treatment guidelines for patients with SCAF detected via CIEDs.

No conflict of interest was declared

inition, implications and management: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document. *Europace.* 2017 Sep 1;19(9):1507. doi: 10.1093/europace/eux300.

10. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.

11. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.

12. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, et al. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: a systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes *Int J Cardiol.* 2015 Jul 15;191:172-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.011.

13. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2017 May 9;135(19):1851-1867. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693.

14. Boriani G, Schnabel RB, Healey JS et al. Consumer-led screening for atrial fibrillation using consumer-facing wearables, devices and apps: a survey of health care professionals by AF-SCREEN international collaboration *Eur J Intern Med.* 2020 Dec;82:97-104. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.005.

15. Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL et al. Comparing outcomes in asymptomatic and symptomatic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 81,462 patients *J Clin Med.* 2021 Sep 2;10(17):3979. doi: 10.3390/jcm10173979.

16. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Int Cardiac Electrophysiol.* 2000;4(2):369-82. doi: 10.1023/a:1009823001707.

17. Passman R, Bernstein RA. New appraisal of atrial fibrillation burden and stroke prevention. *Stroke.* 2016 Feb;47(2):570-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009930.

18. Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: definition, clarification, and unanswered issues. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015 Nov;20(6):518-25. doi: 10.1111/anec.12307.
19. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al. XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Apr;3(2):141-7. doi: 10.1161/CIRCEP.109.877852.
20. Prasitlumkum N, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul A, et al. Diagnostic accuracy of smart gadgets/wearable devices in detecting atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021 Jan;114(1):4-16. doi: 10.1016/j.acvd.2020.05.015.
21. 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 Aug;9(8):1241-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.017.
22. Proietti M, Romiti GF, Vitolo M, et al. Epidemiology of subclinical atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices: a systematic review and meta-regression. *Eur J Intern Med.* 2022 Sep;103:84-94. doi: 10.1016/j.ejim.2022.06.023.
23. Imberti JF, Bonini N, Tosetti A et al. Atrial high-rate episodes detected by cardiac implantable electronic devices: dynamic changes in episodes and predictors of incident atrial fibrillation. *Biology (Basel).* 2022 Mar 15;11(3):443. doi: 10.3390/biology11030443.
24. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J.* 2017 May 1;38(17):1339-1344. doi: 10.1093/eurheartj/ehx042.
25. 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):1407-1415. doi: 10.1093/eurheartj/ehx731.
26. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014 May 27;129(21):2094-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
27. Vitolo M, Imberti JF, Maisano A, et al. Device-detected atrial high rate episodes and the risk of stroke/thrombo-embolism and atrial fibrillation incidence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021 Oct;92:100-106. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.038.
28. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, et al. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with device-detected atrial fibrillation: a study-level meta-analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials. *Circulation.* 2024 Mar 26;149(13):981-988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
29. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int. J. Stroke.* 2012 Jun;7(4):276-81. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x.
30. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
31. Wang X, Mobley AR, Tica O, et al. Systematic approach to outcome assessment from coded electronic healthcare records in the DaRe2THINK NHS-embedded randomized trial. *Eur Heart J Digit Health.* 2022;3(3):426-436. doi: 10.1093/ehjdh/ztac046.
32. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Oct 23;398(10310):1507-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01698-6.
33. Hart RG, Sharma M, Mundt H et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2018 Jun 7;378(23):2191-2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
34. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
37. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
38. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2024;390:107-117. doi:10.1056/NEJMoa2310234
39. Mobley AR, Subramanian A, Champai A, et al. Thromboembolic events and vascular dementia in patients with atrial fibrillation and low apparent stroke risk. *Nat Med.* 2024 Aug;30(8):2288-2294. doi: 10.1038/s41591-024-03049-9.
40. Nesan S, 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 Feb;14(2):230-7. doi:10.1093/europace/eur293
41. 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 Apr 1;107(12):1614-9. doi:10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45
42. Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. 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 Nov 15;46(10):1913-20. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.044
43. 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 Oct;2(5):474-80. doi:10.1161/CIRCEP.109.849638
44. 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;39(16):1407-1415. doi: 10.1093/eurheartj/ehx731.
45. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J.* 2017 May 1;38(17):1339-1344. doi: 10.1093/eurheartj/ehx042.
46. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2478-86. doi:10.1056/NEJMoa1313600
47. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. EMBRACE Steering Committee and Investigators. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.* 2015 Apr;46(4):936-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008714.
48. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):261-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002282.
49. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, et al. A clinical score for predicting atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cardiology.* 2017;138:133-140. doi: 10.1159/000476030.
50. Doehner W, Boriani G, Potpara T, et al. Atrial fibrillation burden in clinical practice, research, and technology development: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Council on Stroke and the European Heart Rhythm Association. *EP Europace.* 2025;27(3):euaf019. doi:10.1093/europace/eauf019.