



Atrieflimren i Danmark

Dansk Atrieflimren Database

Dokumentalistrapport

Version 2.0

September 2021

INDHOLD

Forord	3
Liste over styregruppen for atrieflimren i Danmark	4
Oversigt over Indikatorer og standarder for atrieflimren	5
Metodologi	6
Patientvurdering og -uddannelse	7
Indikator 1: Ekkokardiografi.....	7
Indikator 2: Måling af thyroideastimulerende hormon (TSH)	8
Indikator 3: Måling af blodtryk	9
Indikator 4: Struktureret patientuddannelse.....	10
Antikoagulation	12
Indikator 5: Antikoagulationsbehandling ved diagnostidspunkt	12
Indikator 6: Andelen af patienter med indikation for behandling med antikoagulantia og som modtager denne	13
Indikator 7: Andelen af patienter i behandling med NOAC som får målt S-kreatinin mindst 1 gang årligt	14
Kliniske Outcomes	15
Indikator 8: Mortalitet af alle årsager	15
Indikator 9: Incidensen af iskæmisk stroke blandt prævalente AF-patienter	17
Indikator 10: Større blødninger i forbindelse med AK-behandling	18
Indikator 11: Incidensen af intrakraniell blødning blandt prævalente AF-patienter.....	20
Indikator 12: Alle typer af incident hjertesvigt efter AF	21
Referencer	22

FORORD

Atrieflimren er forbundet med øget risiko for stroke, hjertesvigt, demens, og død. Flere end 20.000 danskere diagnosticeres årligt med atrieflimren og flere end 130.000 danskere lever med sygdommen. Databasen Atrieflimren i Danmark (AFDK), indsamler sundhedsfaglige data om patienter med atrieflimren fra alle sygehuse, som behandler denne patientgruppe og fra almen praksis i Danmark. AFDK er forankret i Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og skal medvirke til at sikre en høj kvalitet i behandlingen og plejen samt ensrette indsatsen for patienter med atrieflimren.

Baggrunden for at udvikle databasen var en erkendelse af, at der kunne være stor variation i kvaliteten af behandlingen af atrieflimren i Danmark. Med databasen vil man sikre, at de relevante patienter tilbydes behandling på korrekt indikation samt øge efterlevelse af de kliniske retningslinjer.

Med Sundhedsdatastyrelsens godkendelse af AFDK er det ved implementeringen af databasen lovpligtigt for alle sygehuse og lægepraksis at indrapportere.

Databasen skal inkludere både sygehuse og lægepraksis for at fremme koordinationen mellem sektorerne og sikre, at overgangen mellem sektorer kan ske uden kvalitetsbrist.

Databasen opsamler data svarende til 12 indikatorer for patienter diagnosticeret med atrieflimren. Databasen skal overvåge og forbedre kvaliteten af behandling og pleje til alle patienter i Danmark med atrieflimren. Databasen indsamler data fra eksisterende registre for at lette registreringsbyrden i klinikken. Der indsamles ikke data vedrørende ablationsbehandling, da dette område dækkes af en anden kvalitetsdatabase.

Ulla Dam-Schmidt, SD, MKS, sygeplejerske med klinisk specialfunktion, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital

Albert Marni Joensen, overlæge, klinisk lektor, ph.d., Aalborg Universitetshospital

Lars Frost, overlæge, klinisk lektor, dr.med., ph.d., Regionshospitalet Silkeborg

LISTE OVER STYREGRUPPEN FOR ATRIEFLIMREN I DANMARK

Formandskab:

Lars Frost, overlæge, klinisk lektor, dr.med., ph.d., Regionshospitalet Silkeborg (DCS)
Albert Marni Joensen, overlæge, klinisk lektor, ph.d., Aalborg Universitetshospital (DCS)
Ulla Dam-Schmidt, sygeplejerske, SD, MKS, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital (SIG AFLI)

Øvrige styregruppemedlemmer:

Axel Brandes, professor, dr.med., overlæge, Odense Universitetshospital (DCS)
Ulla Davidsen, overlæge, MKP, Bispebjerg-Frederiksberg Hospital (DCS)
Ilan Raymond, overlæge, Sjællands Universitetshospital Holbæk (DCS)
Dorthe Winther, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital (DSFA)
Palle Mark Christensen, praktiserende læge, ph.d., praksis i Odense (PLO)
Henrik Rasmussen, praktiserende læge, praksis i Odense (DSAM) (suppleant)
Ina Qvist, sygeplejerske, ph.d., Regionshospitalet Silkeborg (SIG AFLI)
Marianne Pilgaard Frederiksen, sygeplejerske, Vejle Sygehus (SIG AFLI)
Inge Mølgaard, patientrepræsentant
Robert Bedsted, patientrepræsentant
Anders Damgaard Møller Schlünsen, epidemiolog, ph.d., RKKP
Miriam Chousa, datamanager, RKKP
Julie Andersen, kvalitetskonsulent, repræsentant for dataansvarlig myndighed, RKKP

Dokumentalister:

Nicklas Vinter, ph.d.-studerende, læge, Regionshospitalet Silkeborg
Joshua Buron Feinberg, ph.d.-studerende, læge, Holbæk Sygehus
Emil Eik Nielsen, ph.d.-studerende, læge, Holbæk Sygehus

OVERSIGT OVER INDIKATORER OG STANDARDER FOR ATRIEFLIMREN

Indikator	Konsensus og anbefaling	Type	Standard
Patientvurdering og -uddannelse			
1. Ekkokardiografi	Der bør foretages transtorakal ekkokardiografi på alle nydiagnosticerede AF-patienter inden for 3 måneder fra diagnosetidspunktet, med mindre en fyldestgørende ekkokardiografi er udført 6 måneder inden diagnosen, og der ikke er opstået nye kliniske tegn, der indikerer, at en ny bør foretages.	Proces	≥80%
2. Måling af TSH	Alle nydiagnosticerede patienter bør have målt TSH inden for 30 dage fra diagnose-tidspunktet, hvis ikke der foreligger en måling fra op til 60 dage inden diagnosen.	Proces	≥95%
3. Måling af blodtryk	Indikatoren anses for relevant og skal implementeres på sigt. Informationen skal indhentes fra almen praksis.	Proces	Ikke fastsat
4. Struktureret patientuddannelse	Nydiagnosticerede AF-patienter bør have påbegyndt et undervisningsforløb inden for det første år efter diagnosen. Undervisningens indhold skal være veldefineret og have en selvstændig SKS-kode.	Proces	≥60%
Antikoagulation			
5. AK-behandling ved AF-diagnose	Indikatoren er defineret som andelen af nydiagnosticerede patienter med AF, der indløser mindst én recept i tidsrummet fire måneder før til fire måneder efter diagnosen.	Proces	≥90%
6. Brug af AK-behandling	Andelen af patienter med AF, med indikation for blodfortynding, der indløser recept ved 1, 2 og 5 år.	Proces	≥90%
7. Måling af S-kreatinin	At patienter med AF i NOAC-behandling får målt S-kreatinin mindst én gang årligt i henhold til gældende retningslinjer fra DCS	Proces	≥95%
Kliniske outcomes			
8. Mortalitet af alle årsager	Andelen af patienter med prævalent AF, der dør inden for opfølgingsperioden, der svarer til ét år. Indikatoren skal muligvis udgå eller redefineres på sigt	Resultat	Ikke fastsat
9. Incidensen af iskæmisk stroke	Det er vigtigt at følge udviklingen af incidensen af stroke blandt patienter med AF som et kvalitetsmål for AK-behandlingen.	Resultat	≤0,8%
10. Større blødninger	Det er vigtigt at følge udviklingen af incidensen af større blødninger blandt patienter med AF som et kvalitetsmål for AK-behandlingen.	Resultat	Ikke fastsat
11. Incidensen af intrakraniell blødning	Det er vigtigt at følge udviklingen af incidensen af intrakraniell blødning blandt patienter med AF som et kvalitetsmål for AK-behandlingen herunder håndtering af risikofaktorer for blødning/blodprop.	Resultat	Afventer
12. Incidensen af hjertesvigt	Udviklingen af hjertesvigt af alle typer efter AF er vigtig at følge og er et vigtigt kvalitetsmål for patienter med AF.	Resultat	Afventer

METODOLOGI

Der er foretaget systematiske litteratursøgninger i MEDLINE og EMBASE med søgetermen *atrial fibrillation* kombineres med termer, der beskriver de enkelte indikatorer. Derudover er referencer identificeret ud fra internationale guidelines og de fremsøgte artikler.

Organiseringen af indikatorerne i dokumentalistrapporten er inspireret af et nyt konsensusdokument fra foreningen af europæiske kardiologer (ESC).¹ Det skal fremhæves, at nummeringen af indikatorerne af denne årsag mellem rapport og årsrapport/datasæt/KKA. Nedenstående Tabel 1 giver overblik over forskellene.

Tabel 1. Overblik og nummeringen af indikatorer i dokumentalistrapport og i datasæt, Kliniske Kvalitetsdatabasers Afrapporteringsmodel (KKA) og årsrapport.

I dokumentalistrapport	I datasæt, KKA og årsrapport
1. Ekkokardiografi	2
2. Måling af TSH	3
3. Måling af blodtryk	Ny indikator – har ikke et nummer i datasættet endnu
4. Struktureret patientuddannelse	9
5. AK-behandling	1
6. Brug af AK-behandling	4a
7. Måling af S-kreatinin	4c
8. Mortalitet af alle årsager	11
9. Incidensen af iskæmisk stroke	6
10. Større blødninger	8
11. Incidensen af intrakraniell blødning	7
12. Incidensen af hjertesvigt	Ny indikator – har ikke et nummer i datasættet endnu

Indikator 1: Ekkokardiografi

Guidelines fra ESC 2020 og AHA/ACC/HRS 2014 samt flere studier anbefaler, at der udføres transtorakal ekkokardiografi (TTE) hos patienter med nyopdaget atrieflimren (AF).²⁻⁵ ESC guidelines fra 2020 anbefaler rutinemæssig TTE som en del af standardpakken for den diagnostiske vurdering af nyopdaget AF, hvor undersøgelsens resultat retleder behandlingen.²

Blandt patienter med AF kan information fra TTE bruges som et redskab til at

- 1) afklare underliggende strukturel hjertesygdom så som hjertesvigt, kardiomyopier eller klapfejl, der alle kan have betydning for valg af behandlingsstrategi samt hjælpe til at vurdere risikoen for udviklingen af tromboembolier.⁶⁻¹⁰
- 2) vurdere størrelsen på venstre atrium, hvor en stor diameter er en kendt prædikator for recidiv af AF efter konvertering til sinusrytme (medicinsk eller DC-konvertering), og resultatet kan have betydning for, om der vælges en frekvensregulerende eller rytmekontrollerende strategi.¹¹
- 3) vurdere den hæmodynamiske fordel af sinusrytme, eksempelvis i patienter med hjertesvigt udviklet på baggrund af langvarig forhøjet hjertefrekvens.¹²

Fokusområdet for den ekkokardiografiske udredning omhandler således størrelsen af venstre atrium (volumen, areal og diameter), venstre ventrikels størrelse (volumen samt vægtykkelse) og funktion (venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)), højre ventrikels størrelse (diameter) og funktion samt udredning for klapfejl og anden strukturel hjertesygdom.

Ingen randomiserede studier har undersøgt den kliniske betydning af rutinemæssig ekkokardiografi hos patienter med atrieflimren. Et systematisk review fandt, at den diagnostiske præcision af ekkokardiografi sammenholdt med den høje forekomst af potentielt behandlingskrævende underliggende strukturelle hjertesygdomme, så som klapfejl og hjertesvigt, retfærdiggør ekkokardiografiens rolle i udredningen af patienter med nyopdaget atrieflimren.⁵

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Der bør foretages transtorakal ekkokardiografi på alle nydiagnosticerede AF-patienter inden for 3 måneder fra diagnostetidspunktet, med mindre en fyldestgørende ekkokardiografi er udført 6 måneder inden diagnosen, og der ikke er opstået nye kliniske tegn, der indikerer, at en ny bør foretages.

Standarden

80 %.

Indikator 2: Måling af thyroideastimulerende hormon (TSH)

AF findes ved 10 - 15 % af hyperthyreoide, og hyperthyreose ses ved cirka 10 % af patienter med nyopdaget AF.^{13,14} TSH fungerer i praksis som den primære markør for diagnosticeringen af stofskiftesygdom, evt. i kombination med T4/T3.¹³

Flere studier har påvist en sammenhæng mellem hyperthyreose inklusiv subklinisk hyperthyreose (TSH <0,1 - 0,2 og normal T4) og udviklingen af AF.¹⁴⁻²¹ Nogle studier har vist ligestilling mellem hyperthyreose og subklinisk hyperthyreose, mens andre har vist, at risikoen AF var større, jo lavere TSH var.¹⁴⁻²¹ Risikofaktorer for AF i forbindelse med hyperthyreose er mandligt køn, høj alder samt strukturel hjertesygdom.²²

Patienter med AF, der bliver fri for hyperthyreose, vil i over 70% af tilfældene konvertere tilbage til sinusrytme.^{20,23} Faktorer associeret med fortsat persisterende AF efter ikke læn- gere at have hyperthyreose er høj alder, varighed af AF og ikke-paroxystisk AF.^{20,23}

Patienter med hyperthyreose skal følge vanlige retningslinjer for AK-behandling som øvrige AF-patienter.²

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Alle nydiagnosticerede patienter bør have målt TSH inden for 30 dage fra diagnosetidspunktet, hvis ikke der foreligger en måling fra op til 60 dage inden diagnosen.

Standarden

95 %. Ikke muligt at måle på nuværende tidspunkt, da der mangler data fra Sundhedsdatastyrelsen. Der forventes komplette data i Dansk Laboratedatabase i løbet af 2021.

Indikator 3: Måling af blodtryk

Hypertension er den hyppigste kausale faktor for udviklingen af AF. I Framingham Heart Study var oddsene for udvikling af AF i mænd og kvinder med hypertension hhv. 50% og 40% højere end deltagere uden hypertension.²⁴ Atherosclerotic Risk in Communities Study har rapporteret, at hos ca. 20% af patienter med AF, er sygdommen forårsaget af hypertension.²⁵ Data fra flere forsøg indikerer, at en strategi hvor man intensivt forsøger at reducere blodtrykket (<120) versus en standard reduktion (BT<140) fører til nedsat risiko for at udvikle atrieflimren.^{26,27}

En retrospektiv analyse af randomiserede forsøg indikerer, at hypertension blandt patienter med AF øger risikoen for flere komplikationer, vigtigst stroke og hjertesvigt.²⁸ Desuden er hypertension inkluderet i standardredskabet HAS-BLED ved vurdering af risikoen for blødning hos patienter med AF.²⁹ Identifikation og behandling af hypertension er således et af de centrale punkter i behandlingen af AF. De nyeste ESC guidelines anbefaler et blodtryk på $\leq 130/80$ mmHg for at reducere risikoen for komplikationer.² Behandlingen af hypertension hos patienter med AF bør følge de nuværende guidelines.²

Måling af blodtryk hos patienter med AF kan derfor anses som en kvalitetsindikator, da opstart eller intensivering af allerede igangværende behandling potentielt vil kunne forbedre patientens prognose.

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Indikatoren anses for relevant og skal implementeres på sigt. Informationen skal indhentes fra almen praksis.

Standarden

Endnu ikke fastsat.

Indikator 4: Struktureret patientuddannelse

De europæiske guidelines fra ESC anbefaler patientuddannelse til patienter med AF som en integreret del af den grundlæggende behandling.^{30,31} Den danske Nationale Kliniske Retningslinje for rehabilitering til patienter med AF angiver en stærk anbefaling for, at patienter med ny AF diagnose deltager i hjerterehabilitering indeholdende patientuddannelse.³² Anbefalingen var baseret på et systematisk review og meta-analyse.³³ Meta-analysen indeholdt fem RCT studier og et interventionsstudie med i alt 2007 patienter og viste en reduceret risiko for død og genindlæggelse med 22% (Risk Ratio 0.78, CI 95% 0.63-0.97) i forhold til ingen patientundervisning.³³ Reviewet fandt ikke entydige konklusioner i forhold til sundhedsrelateret livskvalitet, angst, depression og fysisk aktivitet.

Formålet med patientuddannelse er at styrke patienternes egenomsorg, handlekompetencer og selvbestemmelse, og hermed øge patienternes helbredsstatus og livskvalitet samt give dem redskaber til at leve livet med en kronisk sygdom.³² Patientuddannelse bør forankres i en teoretisk model, og udføres i et aktivt samarbejde mellem patient og sundhedsprofessionelle, der retter undervisningen mod den enkelte patient og inddrager både de ressourcer vedkommende selv har samt de ressourcer der er tilgængelig i patientens netværk.³⁴ AF er en kompleks sygdom, der påvirker patienter forskelligt. Den sundhedsprofessionelle skal være opmærksom på, at patienter har et individuelt udgangspunkt for at tilegne sig læring og færdigheder.³⁵

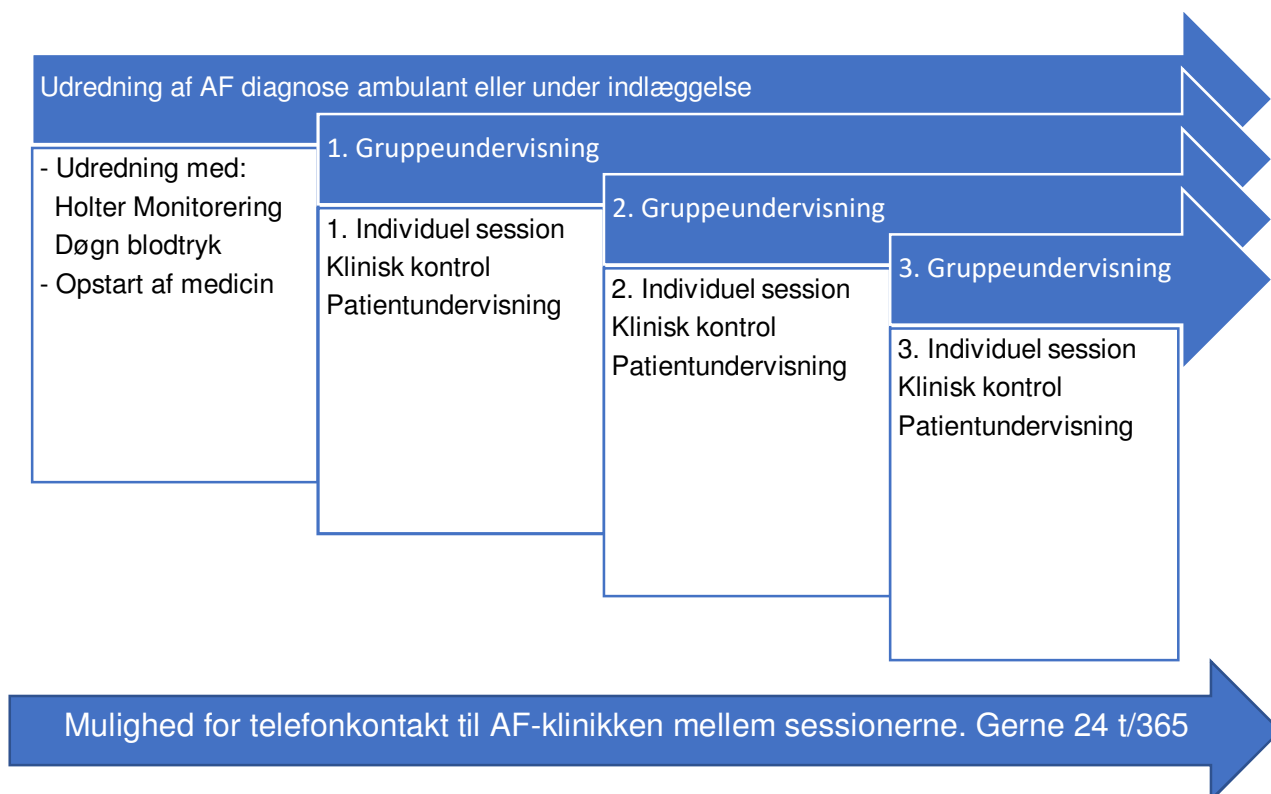
Effektive metoder til undervisning har primært været individuel undervisning eller gruppeundervisning med individuelle opfølgninger. Varighed af undervisningsseance har været 30 til 60 minutter pr. gang med opfølgning ca. hver 2. til hver 3. måned over op til 24 måneder.³³ Figur 1 viser et eksempel på struktureret undervisningsforløb.

Erfaringer for nuværende undervisningstilbud til patienter med AF udtrykker, at dynamikken og de delte erfaringer i gruppeundervisningen har stor betydning for patients opfattelse af sig selv, deres livskvalitet og ikke mindst deres sygdomsforståelse. Disse værdier er svært målbare, og der er endnu ikke studier, der kan underbygge denne viden.

Patienter med AF mangler viden om deres sygdom og behandling.³⁶ Patienterne har behov for viden omkring: årsager til AF, information om sygdommen og dens udvikling, komplikationer til AF, behandling, handlingsplan og indøvning af nødvendige færdigheder samt psykosociale reaktioner på AF.³⁷ AF-care konceptet ABC er baseret på tre hjørnesten i behandlingen af AF: forebyggelse af stroke, symptombehandling og kontrol af risikofaktorer herunder komorbiditeter som hypertension, hjertesvigt, diabetes, søvnapnø samt livsstilsændringer.^{38,39}

Undervisning og klinisk kontrol bør følge den Nationale Behandlings Vejledning (NBV) fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS).⁴⁰ I undervisningen kan anvendes virtuelle mødeforums, anerkendte pjecer, videoer og smartphone apps.⁴¹⁻⁴³

Figur 1. Eksempel på struktureret undervisningsforløb, der kan bestå af både gruppeundervisning og individuel opfølgning eller alene individuel opfølgning.



Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Nydiagnosticerede AF-patienter bør have påbegyndt et undervisningsforløb inden for det første år efter diagnosen. Undervisningens indhold skal være veldefineret og have en selvstændig SKS-kode.

Standarden: 60 %

ANTIKOAGULATION

Indikator 5: Antikoagulationsbehandling ved diagnosetidspunkt

Grundet den forhøjede risiko for tromboemboliske events, der er beskrevet i detaljer nedenfor, skal patienter opstartes i antikoagulations (AK) behandling snarest muligt efter diagnosticering.⁴⁴⁻⁴⁶

Det diskuteres dog aktuelt, hvor hurtigt patienter, som har haft et iskæmisk stroke, skal opstartes i AK-behandling.⁴⁷ Det ventes, at resultaterne fra større randomiseret forsøg vil skabe klarhed om dette.⁴⁷

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Indikatoren er defineret som andelen af nydiagnosticerede patienter med AF, der indløser mindst én recept i tidsrummet fire måneder før til fire måneder efter diagnosen.

Standarden

90 %

Indikator 6: Andelen af patienter med indikation for behandling med antikoagulantia og som modtager denne

Der er stærkt evidens for, at AK-behandling effektivt og sikkert forebygger stroke. AK-behandling består af vitamin K antagonist (VKA) og Non-vitamin K antagonist oral antikoagulanter (NOAC). En metaanalyse med data fra 6 trials viste i 2007, at patienter, der modtager behandling med VKA, reducerer risikoen for stroke med 64% og all-cause mortalitet med 26% sammenlignet med patienter, der modtager placebobehandling.⁴⁸ VKA er for nuværende den eneste behandling, der er indiceret for patienter med reumatisk mitralklapsygdom og/eller mekanisk hjerteklap. Data fra kliniske trials med NOAC støtter, at effektiviteten af NOAC ikke er non-inferior sammenlignet med warfarin.⁴⁹⁻⁵² En metaanalyse af 4 trials sammenlignede NOAC og warfarin og fandt, at NOAC reducerer all-cause mortalitet med 10% og intracerebral hæmoragi med 52%, men øger risikoen for gastrointestinal (GI) blødning med 52%.⁵³ Selvom patienter med nyresvigt i slutstadiet blev ekskluderet fra NOAC trials, er regimer bestående af reduceret dosis en acceptabel mulighed for patienter med kronisk syresygdom. Persistensen for NOAC ser desuden ud til at være højere end for warfarin,⁵⁴ NOAC er førstevalg i de nuværende ESC guidelines.²

Følgende er af ESC angivet som absolutte kontraindikationer for antikoagulation: aktiv og alvorlig blødning, associerede komorbiditeter som alvorlig trombocytopeni og alvorlig anæmi, og nylig høj-risiko blødning som intrakraniell blødning.²

Den kliniske risikofaktor-baseret CHA₂DS₂-VASc-score anvendes typisk til at identificere hvilke patienter, der kvalificerer til AK-behandling. Behandling skal overvejes hos mandlige patienter med en score på 1 og kvindelige patienter med en score på 2, mens behandling anbefales hos mandlige patienter med en score på 2 eller over hos mænd og hos kvindelige patienter en score på 3 eller over.² Kvindeligt køn giver 1 point, men bør ikke anses som risikofaktor for stroke, men i stedet en alders-afhængig effektmodifikator.^{55,56} Derfor giver kvindeligt køn uden andre risikofaktorer for stroke ikke indikation for AK-behandling.²

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Patienterne bør modtage AK-behandling som beskrevet i retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab (<http://nbv.cardio.dk/af>). Indikatoren er defineret som andelen af patienter med AF, med indikation for blodfortynding, der indløser recept (ud af den population hvor det er indiceret) med fire forskellige tidsperioder: i alt (fuld opfølgning), efter 1 år, efter 2 år og efter 5 år.

Standarden

90 % for hver af de fire indikatorer: Indikator 6.1: fuld opfølgning; Indikator 6.2: Efter 1 år; Indikator 6.3: Efter 2 år; og Indikator 6.4: Efter 5 år

Indikator 7: Andelen af patienter i behandling med NOAC som får målt S-kreatinin mindst 1 gang årligt

Som nævnt er NOAC førstevalg som forebyggende behandling mod stroke. En stor del af NOAC-præparaterne udskilles gennem nyrerne, hvorfor doseringen af NOAC afhænger af nyrefunktionen. For dabigatran udskilles 80% gennem nyrerne, 35% for rivaroxaban, 27% for apixaban og 50% for edoxaban.⁵⁷ EHRAs praktiske guidelines anfører, at blodprøver (inkl. nyretal) skal tages hver 6. måned hos patienter fra 75 år og op og hos skrøbelige. Nyrefunktionen skal måles flere gange årligt, hvis kreatinin clearance er ≤ 60 mL/min.⁵⁸ ESC har præsenteret vejledende doser ift. kreatinin clearance, hvilke fremgår af nedenstående Tabel 2.² Tabel 3 viser desuden kontraindikationer for de forskellige NOAC-præparater ift. kreatinin clearance.⁵⁸

Det skal desuden nævnes, at nedsat nyrefunktion er associeret med øget risiko for både iskæmisk stroke og blødning.⁵⁹

Tabel 2. Vejledende kriterier for dosering af NOAC.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standard dosis	150 mg x 2	20 mg x 1	5 mg x 2	60 mg x 1
Reduceret dosis	110 mg x 2	15 mg x 1	2,5 mg x 2	30 mg x 1
Kriterier for dosisreduktion	En af følgende - Alder ≥ 80 år - Samtidig brug af verapamil - Øget blødningsrisiko	CrCl 15-49 mL/min	Mindst 2 af følgende - Alder ≥ 80 år - Vægt ≤ 60 kg - S-kreatinin ≥ 133 μ mol/L	En af følgende - CrCl 15-50 mL/min - Vægt ≤ 60 kg - Samtidig brug af dronedaron, ciklosporin, erythromycin eller keto-konazol
Kontraindiceret ved	CrCl <30 ml/min	CrCl <15 ml/min	CrCl <15 ml/min	CrCl <15 ml/min

CrCl = Kreatinin clearance

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

At patienter med AF i NOAC-behandling får målt S-kreatinin mindst én gang årligt i henhold til gældende retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab (<http://nbv.cardio.dk/af>). Indikatoren er defineret som andelen af patienter med AF i NOAC-behandling med mindst 1 måling af S-kreatinin årligt

Standarden

95 %

KLINISKE OUTCOMES

Indikator 8: Mortalitet af alle årsager

Flere studier fra forskellige steder i verden har rapporteret associationer mellem AF og den langsigtede overdødelighed af alle årsager sammenlignet med individer uden AF. I 1998 var Benjamin et al. de første til at rapportere dødeligheden af alle årsager efter AF, i Framingham Heart Study.⁶⁰ Odds ratioerne for associationen mellem AF og all-cause mortalitet var efter multivariabel justering 1,5 (95% CI 1,2-1,8) blandt mænd og 1,9 (95% CI 1,5-2,2) blandt kvinder. En skotsk undersøgelse baseret på 20 års opfølgning i the Renfrew/Paisley Study rapporterede i 2002, at risikoforholdet for død var 2,2 (95% CI 1,5-3,2) blandt kvinder og 1,5 (95% CI 1,2-2,2) blandt mænd.⁶¹ Et landsdækkende svensk registerstudie undersøgte over 272.000 AF-patienter og over 544.000 matchede kontroller i perioden 1995-2008,⁶² og fandt, at for kvinder var hazard ratioen for død 2,15 (95%CI 1,99-2,32), 1,72 (95%CI 1,67-1,78) og 1,44 (95%CI 1,42-1,46) i aldersgrupperne ≤65, 65-74 og 75-85 år. For mænd var hazard ratioerne i aldersgrupperne 1,76 (95% CI 1,69-1,84), 1,36 (95% CI 1,33-1,40) og 1,24 (95% CI 1,22-1,26). I et studie af BiomarcARE Consortium, som bestod af fire community-baserede europæiske populationsstikprøver, rapporterede forfatterne, at risikoen for død var 3,5 gange forhøjet blandt patienter med AF sammenlignet med individer uden AF.⁶³

Odutayo et al. publicerede i 2016 et omfattende review med metaanalyse, som inkluderede 64 studier med over 1 million patienter i alt.⁶⁴ Efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 3,1 år var den poolede risikoforhold for død efter AF øget med 46% (risikoforhold 1.46, 95% CI 1.39-1.53). Studiet undersøgte endvidere risikoen i følgende subgrupper: aldersgrupperne (43-64, >64-71 og >71-86 år), kendt iskæmisk hjertesygdom (stratificeret på andelen med kendt sygdom) og kendt stroke (stratificeret på andelen med kendt sygdom), og associationerne var konsistente i alle subgrupper.⁶⁵

Flere studier har rapporteret, at risikoen for at dø efter AF er blevet mindre over årene.⁶⁶⁻⁶⁹ Disse studier af tidstrends er dog begrænset af, at analyserne ikke tog hensyn til dødeligheden og den potentielle forbedring af levetiden over årene i den generelle befolkning. I et nyligt studie baseret på data fra Framingham Heart Study undersøgte Vinter et al. tidstrends i associationen under hensyntagen til udviklingen i dødelighed i den generelle AF-frie befolkning.⁷⁰ Forfatterne konkluderede, at patienter med AF i dag gennemsnitligt taber 2 forventede leveår sammenlignet med individer uden AF. Dette er en forbedring fra et tab på 3 år, som blev fundet i kalenderperioden 1972-1985.

Det er relevant at fremhæve, at der er betydelig prognostisk forskel mellem patienter med prævalent og incident AF, og patienter med prævalent AF udgør en anden patognomonisk enhed.⁷¹ Dette kan tilskrives selektiv overlevelsesbias, hvor patienter med prævalent AF

omfatter en selekteret gruppe af overlevende, som af natur vil have en lavere mortalitetsrisiko.⁷²

Som tidligere beskrevet i afsnittet om AK-behandling, fører behandling med enten NOAC eller warfarin til en reduktion af risikoen for at dø. Det er derfor forventeligt, at behandlingskvaliteten afspejler patienternes risiko for at dø.

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Andelen af patienter med prævalent AF, der dør inden for opfølgingsperioden, der svarer til ét år. Indikatoren skal muligvis udgå eller redefineres på sigt.

Standarden

Ikke fastsat.

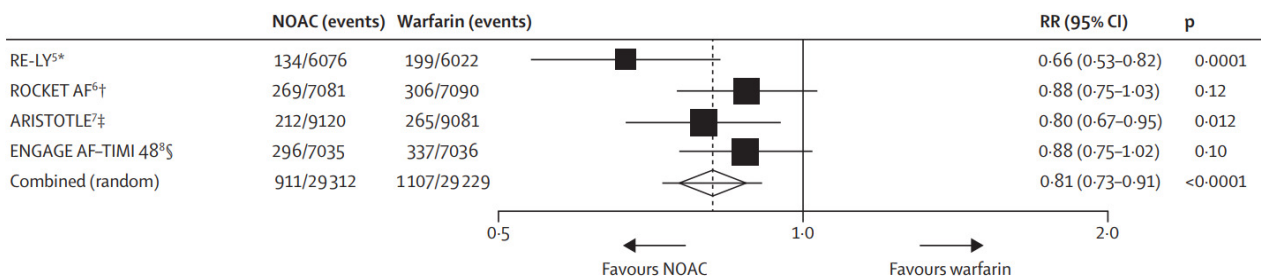
Indikator 9: Incidensen af iskæmisk stroke blandt prævalente AF-patienter

Incidensen af stroke (iskæmiske og hæmorrhagiske) er 5-gange forøget ved AF og hvert 5. stroke skyldes AF.^{60,64,73-76} Samtidig er stroke associeret med AF ofte mere invaliderende end stroke af anden årsag.^{2,76,77} Tidligere mente man, at risikoen for iskæmisk stroke var den samme uagtet typen af AF, men data fra nyere randomiserede forsøg og fra metaanalyser tyder på, at patienter med paroksysk AF har lavere risiko for både død og stroke.^{78,79} AF er en selvstændig prædiktør for mortalitet efter en stroke ved 30-dage og et år, men ikke for recidivrisikoen ved et år.⁷⁷

God AK-behandling med enten warfarin eller NOAC reducerer antallet af iskæmiske stroke betydeligt. En metaanalyse⁴⁴ har fundet, at warfarin reducerer risikoen for iskæmisk stroke med 65 % (95 % CI 52 % - 74 %) og dødeligheden med 26% (95% CI 4 % - 43 %) sammenlignet med placebo. NOAC reducerer antallet af iskæmiske stroke mindst lige så effektivt som warfarin.⁴⁵ Der er endnu ingen forsøg med en direkte sammenligning af NOACs, men en netværksmeta-analyse har lavet en indirekte sammenligning af forskellige NOACs.⁴⁶ Figur 2 viser resultatet er en metaanalyse for stroke og systemisk embolisme.⁵³

På trods af god AK-behandling er risikoen forsat 1,3 % pr. år hos prævalente patienter uden tidligere stroke, mens den ved tidligere stroke er 3 % pr. år.⁸⁰⁻⁸²

Figur 2. Sammenligning af risiko for stroke og systemisk embolisme mellem NOAC og warfarin.



Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Det er vigtigt at følge udviklingen af incidensen af stroke blandt patienter med AF som et kvalitetsmål for AK-behandlingen.

Standarden

≤0,8%

Indikator 10: Større blødninger i forbindelse med AK-behandling

International Society of Thrombosis and Hemostasis' (ISTH) definition af større ikke-kirurgisk blødning⁸³ er baseret på 3 objektive kriterier, hvoraf minimum ét skal være opfyldt:

- 1) Fatal og/eller
- 2) Symptomatisk blødning i et kritisk organ som fx intrakranielt, intraspinalt, intramuskulært med kompartmentsyndrom og/eller
- 3) Blødning der medfører fald i hæmoglobin på $\geq 1,24$ mmol/l eller kræver transfusion af to eller flere portioner SAG-M.

Den mest alvorlige bivirkning til behandling med warfarin er blødning. I en metaanalyse med 16 randomiserede, kontrollerede forsøg var median incidensen 2,1 pr. 100 patient-år (0,9 – 3,4 pr. 100 patient-år) for større blødninger primært i henhold til definitionen fra ISTH.⁸⁴ Incidensen i 31 observationelle studier (primært GI blødninger) var 2,0 per 100 patient-år (0,2 – 7,6 per. 100 patient-år).⁸⁴

En lidt højere risiko blev fundet i et kohortestudie af Gomes et al.⁸⁵ De fandt, at den overordnede blødningsrisiko var 3,8 % (95 % CI 3,8 – 3,9) pr. person-år, og risikoen var størst inden for de første 30 dage efter opstart af warfarin. Risikoen var størst ved CHADS₂ på 4 eller derover. Af de 10.840 patienter, som søgte hospital grundet blødning i løbet af fem års follow-up, døde 1.963 under indlæggelse eller inden for syv døgn efter udskrivelsen. Flest indlæggelser skyldtes GI blødninger, mens flest blødningsrelaterede dødsfald skyldtes intrakraniell blødning. Ved patienter på ≥ 80 år var incidensen af større blødning 13,1 pr. 100 patient-år mod 4,7 for dem < 80 år (60). Blødningsrisikoen var størst ved CHADS₂ ≥ 3 .

De senere år er NOAC blevet førstevalg ved AK-behandling. Fælles for de forskellige NOACs er, at de har mindre eller samme risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin. I underkategorierne af blødningstype, har alle NOAC vist, at de har haft signifikant færre intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin. Dog har nogle NOACs bl.a. rivaroxaban en tendens til flere GI blødninger^{46,50,51}. Patienter med AF vil nogle gange være i behandling med trombocythæmmere i tillæg til den antikoagulerende behandling fx ved iskæmisk hjertesygdom. Det kan enten være dobbeltterapi (oral antikoagulativ og clopidogrel/acetylsalicylsyre) eller tripleterapi (oral antikoagulativ, clopidogrel og acetylsalicylsyre). Flere studier (både store danske kohortestudier og systematisk litteraturgennemgang af randomiserede forsøg) har vist, at risikoen for blødning er større ved kombinationsbehandling med en eller flere pladehæmmere og AK-behandling end AK-behandling alene.

^{86,87}

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Det er vigtigt at følge udviklingen af incidensen af større blødninger blandt patienter med AF som et kvalitetsmål for AK-behandlingen.

Standarden

Ikke fastsat.

Indikator 11: Incidensen af intrakraniel blødning blandt prævalente AF-patienter

Generelt anbefales NOAC fremfor warfarin ved AF, selvom valget ultimativt er individuelt.² Dette er grundet, at det praktisk er lettere at behandle med NOAC samt at risikoen for intrakraniel blødning er lavere.² Denne anbefaling er støttet af flere meta-analyser, der har fundet, at risikoen for at få intrakraniel blødning er lavere ved behandling med NOAC end ved warfarin.^{45,46,88} Der er ingen trials, der direkte sammenligner forskellige NOACs.^{45,46}

Ved warfarinbehandling er risikoen for intrakraniel blødning, med TTR varierende fra 55 – 68 %, 0,61 % (95 % CI 0,48 – 0,73 %) pr. år i en samling af otte randomiserede, kontrollerede studier med i alt 55.789 patient-års follow-up.⁸⁹

Ud over valg af AK-behandling, er adressering af modificerbare risikofaktorer en vigtig del af håndteringen af AF, især for at undgå intrakranielle blødninger.² Dette sker typisk gennem et struktureret redskab, så som HAS-BLED.²⁹

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Det er vigtigt at følge udviklingen af incidensen af intrakraniel blødning blandt patienter med AF som et kvalitetsmål for AK-behandlingen herunder håndtering af risikofaktorer for blødning/blodprop.

Standarden

Afventer

Indikator 12: Alle typer af incident hjertesvigt efter AF

Viden om incidens af hjertesvigt efter AF udspringer hovedsageligt fra amerikanske prospektive kohorteundersøgelser. Data fra Olmsted County Cohort, som er en populationsbaseret kohorteundersøgelse, har rapporteret, at 21% af patienterne med incident AF blev diagnosticeret med incident hjertesvigt efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 3,7 år.⁹⁰ En direkte sammenligning af incidensen med data fra Framingham Heart Study er dog ikke mulig, da Framingham Heart Study blev brugt til at undersøge incidensen efter prævalent AF, men ca. 28% af patienterne med prævalent AF fik en diagnose med hjertesvigt.⁹¹ Data fra Olmsted County Cohort har også vist, at incidensraten for hjertesvigt (5,84 per 100 personår) var mere end dobbelt så høj som incidensraten for stroke/transitorisk cerebral iskæmi (2,14 per 100 personår) blandt patienter AF.^{90,92} Analyser af tidstrends fra Olmsted County Cohort-undersøgelsen tyder ikke på, at risikoen for at udvikle hjertesvigt efter AF er faldende, og dette er gældende for både hjertesvigt med bevaret og reduceret ejection fraction.⁹⁰ Hvad angår relativ risiko, viste et review med metaanalyse fra 2016, der omfattende 6 studier, at AF øger risikoen for hjertesvigt med en risikoratio på ca. 5.⁶⁴

Udviklingen af hjertesvigt blandt patienter med AF er en dårlig prognostisk indikator. Patienter, der udvikler hjertesvigt, har en ca. dobbelt så høj risiko for at dø, som patienter med AF uden hjertesvigt.⁹⁰ Hvad angår dødsårsag, har data fra mere end 15.000 patienter med AF fra 47 lande har vist, at ca. 30% af alle dødstilfælde skyldes hjertesvigt, mens stroke udgør ca. 8%.⁹³ Forfatterne fremhævede desuden, at forebyggelse af død af hjertesvigt bør prioriteres i behandlingen af patienter med AF.⁹³

De fleste præventive indsatser, der målretter AF patienters prognose, har fokuseret på stroke, mens fokus på hjertesvigt er begrænset. En undersøgelse af data fra Women's Health Study har identificeret modificerbare risikofaktorer for udvikling af incident hjertesvigt efter incident AF, nemlig fedme, hypertension, rygning og diabetes.⁹⁴ En væsentlig begrænsning af studiet var dets manglende evne til at kunne undersøge betydningen af farmakoterapeutiske strategier.⁹⁴ Der findes ingen dokumentation for behandlinger, der forebygger udviklingen af incident hjertesvigt blandt patienter med AF, men det synes sandsynligt, at behandling af modificerbare risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom, effektiv rytme-kontrol og diagnosticering og behandling er associerede komorbiditeter er betydende.^{95,96}

Indikatorgruppens konsensus og anbefalinger

Udviklingen af hjertesvigt af alle typer efter AF er vigtig at følge og er et vigtigt kvalitetsmål for patienter med AF.

Standarden

Afventer.

REFERENCER

1. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation: Task Force for the development of quality indicators in atrial fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace* 2020;23:494-5.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:e1-76.
4. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
5. Simpson E, Stevenson M, Scope A, Poku E, Minton J, Evans P. Echocardiography in newly diagnosed atrial fibrillation patients: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2013;17:1-vi.
6. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J* 1999;137:494-9.
7. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7.
8. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-75.
9. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Heart Fail Clin* 2010;6:187-200.
10. Moreyra AE, Wilson AC, Deac R, et al. Factors associated with atrial fibrillation in patients with mitral stenosis: a cardiac catheterization study. *Am Heart J* 1998;135:138-45.
11. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Lockett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989;63:1065-8.
12. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1543-52.
13. Buccelletti F, Carroccia A, Marsiliani D, Gilardi E, Silveri NG, Franceschi F. Utility of routine thyroid-stimulating hormone determination in new-onset atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med* 2011;29:1158-62.
14. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
15. Collet T-H, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Archives of internal medicine* 2012;172:799-809.
16. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *Bmj* 2012;345:e7895.

17. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42.
18. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama* 2006;295:1033-41.
19. Palmeiro C, Davila MI, Bhat M, Frishman WH, Weiss IA. Subclinical Hyperthyroidism and Cardiovascular Risk: Recommendations for Treatment. *Cardiology in Review* 2013;21.
20. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;20:895-6.
21. Heeringa J, Hoogendoorn EH, van der Deure WM, et al. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2008;168:2219-24.
22. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675-8.
23. Zhou Z-H, Ma L-L, Wang L-X. Risk factors for persistent atrial fibrillation following successful hyperthyroidism treatment with radioiodine therapy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2011;50:2947-51.
24. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994;271:840-4.
25. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501-8.
26. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation. *Hypertension* 2020;75:1491-6.
27. Chen LY, Bigger JT, Hickey KT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Incident Atrial Fibrillation and P-Wave Indices in the ACCORD Blood Pressure Trial. *Am J Hypertens* 2016;29:1276-82.
28. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752-9.
29. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2020.
32. National klinisk retningslinje for rehabilitering til patienter med atrieflimren, atrieflagren, patienter med endokarditis og patienter med Implanterbar Cardioverter Defibrilator (ICD). 2019. at <https://www.sst.dk/da/opgaver/patientforloeb-og-kvalitet/nationale-kliniske-retningslinjer-nkr/puljefinansierede-nkr/rehabilitering-atrieflimren-atrieflagren-endokarditis-og-icd>.)

33. Palm P, Qvist I, Rasmussen TB, Christensen SW, Håkonsen SJ, Risom SS. Educational interventions to improve outcomes in patients with atrial fibrillation-a systematic review. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13629.
34. Patientuddannelse til hjertepatienter. 2017. (Accessed 0203, 2021, at https://www.rehpa.dk/wp-content/uploads/2017/07/2017-5_Patientuddannelse-til-hjertepatienter.pdf.)
35. Lunde ED, Nielsen PB, Riahi S, et al. Associations between socioeconomic status, atrial fibrillation, and outcomes: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:857-73.
36. Salmasi S, De Vera MA, Barry A, et al. Assessment of Condition and Medication Knowledge Gaps Among Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019;53:773-85.
37. McCabe PJ. What patients want and need to know about atrial fibrillation. *J Multidiscip Healthc* 2011;4:413-9.
38. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627-8.
39. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1261-7.
40. NBV. Atrieflimren og atrieflagren. 2020. (Accessed 0103, 2021, at <https://nbv.cardio.dk/af/>.)
41. Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. Mobile Health Technology to Improve Care for Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1523-34.
42. Lane DA, McMahon N, Gibson J, et al. Mobile health applications for managing atrial fibrillation for healthcare professionals and patients: a systematic review. *Europace* 2020.
43. Rush KL, Burton L, Ollivier R, et al. Transitions in Atrial Fibrillation Care: A Systematic Review. *Heart Lung Circ* 2020;29:1000-14.
44. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
45. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013;2013:640723.
46. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *Bmj* 2017;359:j5058.
47. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18:117-26.
48. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
50. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

51. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
52. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
53. 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;383:955-62.
54. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016;115:31-9.
55. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534-40.
56. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA(2) DS(2) -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:1003-9.
57. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:1057-69.
58. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
59. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2204-15.
60. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
61. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
62. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061-7.
63. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:1588-97.
64. Oduyayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2016;354:i4482.
65. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bmj* 2016;532:h7013.
66. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-62.

67. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. A 21-Year Community-Based Study 2007;49:986-92.
68. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Botker HE, Nielsen JC, Sorensen HT. 30-year nationwide trends in incidence of atrial fibrillation in Denmark and associated 5-year risk of heart failure, stroke, and death. *Int J Cardiol* 2016;225:30-6.
69. Freeman JV, Wang Y, Akar J, Desai N, Krumholz H. National Trends in Atrial Fibrillation Hospitalization, Readmission, and Mortality for Medicare Beneficiaries, 1999-2013. *Circulation* 2017;135:1227-39.
70. Vinter N, Huang Q, Fenger-Grøn M, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Trends in excess mortality associated with atrial fibrillation over 45 years (Framingham Heart Study): community based cohort study. *Bmj* 2020;370:m2724.
71. Oduyayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail* 2017;23:56-62.
72. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:635-41.
73. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American Journal of Medicine* 2002;113:359-64.
74. Rahman F, Wang N, Yin X, et al. Atrial flutter: Clinical risk factors and adverse outcomes in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm* 2016;13:233-40.
75. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet* 2016;388:1161-9.
76. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
77. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
78. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:1591-602.
79. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
80. Diener HC. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:279-93.
81. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace* 2018;20:420-8.
82. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874-80.
83. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.

84. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013;15:787-97.
85. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Hellings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *Cmaj* 2013;185:E121-7.
86. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-41.
87. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757-67.
88. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol* 2013;167:1237-41.
89. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:623-31; discussion 31-3.
90. Chamberlain AM, Gersh BJ, Alonso A, et al. No decline in the risk of heart failure after incident atrial fibrillation: A community study assessing trends overall and by ejection fraction. *Heart Rhythm* 2017;14:791-8.
91. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2016;133:484-92.
92. Chamberlain AM, Brown RD, Jr., Alonso A, et al. No Decline in the Risk of Stroke Following Incident Atrial Fibrillation Since 2000 in the Community: A Concerning Trend. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
93. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet* 2016;388:1161-9.
94. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, et al. Modifiable Risk Factors for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail* 2017;5:552-60.
95. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal* 2015;36:3250-7.
96. Piccini JP, Sr., Steinberg BA. Preventing heart failure in atrial fibrillation: In the middle of difficulty lies opportunity. *Heart Rhythm* 2017;14:799-800.