



Gáttatíf og heilaáföll:

CHA₂DS₂-VASc skilmerki og notkun blóðþynningarlyfja í íslensku þýði

Stefán Björnsson

Lokaverkefni til BS-gráðu
Háskóli Íslands
Læknadeild



HÁSKÓLI ÍSLANDS
HEILBRIGÐISVÍSINDASVIÐ

Gáttatif og Blóðþynning

Stefán Björnsson

Lokaverkefni til B.S. gráðu

Leiðbeinendur: Karl Andersen, Davíð O. Arnar

Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Íslands
Júni 2013

Efnisyfirlit

Efnisyfirlit	1
Ágrip.....	2
Listi yfir skammstafanir	3
Inngangur	4
Gáttatif og –flökt	4
Skilgreining.....	4
Faraldsfræði	4
Sjúkdómar tengdir gáttatifi	5
Segarek.....	5
Blóðþynning	6
Warfarin	6
Aspirin (magnýl).....	7
Thrombin hemlar og Factor Xa hemlar	7
Áhættumat	8
CHADS ₂	9
CHA ₂ DS ₂ -VASc	10
Markmið	11
Efniviður og aðferðir.....	12
Áhættuþættir	12
Skilgreiningar.....	12
Endapunktur.....	13
Lyfjameðferð	13
Tölfræði	14
Leyfi.....	14
Niðurstöður.....	15
Lyfjameðferð	16
Endapunktur.....	18
Blæðingar.....	23
Umræða og ályktanir.....	24
Þakkir	27
Heimildaskrá	28

Ágrip

Gáttatif og heilaáföll: CHA₂DS₂-VASc skilmerki og notkun blóðþynningarlyfja í íslensku þýði

Stefán Björnsson¹, Karl Andersen², Davíð O Arnar^{2,3}

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Hjartalækningadeild LSH, ³Hjartagátt LSH

Tilgangur: Gáttatif er algeng hjartsláttartruflun sem getur haft í för með sér alvarlega fylgikvilla svo sem segarek. Blóðþynningarlyf eins og warfarin geta dregið verulega úr hættu á segareki, en þeim fylgir viss blæðingarhætta. Aspirin (magnýl) er ekki eins virkt en blæðingarhættan af því er sennilega minni en hjá warfarini. Einnig eru til ný lyf (NOAC) sem eru jafnvirk og warfarin en valda kannski ekki eins mikilli blæðingarhættu. Við ákvörðun um hvort beita eigi slíkri meðferð er tekið mið af sérstökum skilmerkjum. CHADS₂ matið tekur tillit til hjartabilunar, háþrýstings, aldurs ≥ 75 ára, sykursýki og sögu um segarek. Það gefur stig frá 0 upp í 6 og skiptir sjúklingum upp í 3 hópa: há (≥ 2 stig), miðlungs (1 stig) og lítil áhætta (0 stig). CHA₂DS₂-VASc er viðbót við CHADS₂, en það tekur líka tillit til aldurs ≥ 65 ára, æðakölkunar og kvenkyns. Það skilgreinir betur áhættu þeirra sem eru í miðlungs til lágri áhættu samkvæmt CHADS₂. Markmið rannsóknarinnar var að skoða hvort gáttatifssjúklingar fái viðeigandi blóðþynningarmeðferð samkvæmt CHA₂DS₂-VASc skilmerkjum.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin náði til allra gáttatifssjúklinga sem komu inn á bráðamóttöku eða Hjartagátt LSH frá 1. janúar til 30. júní 2012. Reiknað var út CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc skor og notkun blóðþynningarlyfja hjá þeim könnuð í eitt ár eftir komu. Sjúklingum var fylgt eftir í eitt ár og könnuð nýgengi dauðsfalla, hjartaáfalls og segareks.

Niðurstöður: Af 347 sjúklingum voru 148 (42,7%) konur og 199 (57,3%) karlar. Aldur þeirra var $69,8 \pm 15$ ár. 145 (41,8%) manns voru í lágri til miðlungs áhættu (0 til 1 stig) samkvæmt CHADS₂ en 77 (22,1%) samkvæmt CHA₂DS₂-VASc. 68 (46,9%) af þeim sem voru með CHADS₂ = 0 eða 1 voru með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (há áhætta). 160 (59,3%) af 270 sem voru með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 voru á warfarin eða NOAC, 33 (11,1%) á blóðflöguhemli eingöngu og 77 (28,5%) voru ekki á neinni blóðþynningu. Alls voru 32 frumendapunktur [segarek, kransæðastífla (MI) eða dauði] á eftirfylgnitímabilinu. Nýgengi þeirra var alls 9,36% á ári (95% CI: 6,4-13,2), 1,24% á ári (95% CI: 0,03-6,9) hjá CHA₂DS₂-VASc = 0 eða 1, 2,03% á ári (95% CI: 1,4-5,9) hjá CHADS₂ = 0 eða 1 og 11,9% á ári (96% CI: 8,0-16,8) hjá CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .

Ályktanir: Árleg áhætta sjúklinga með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 á sega, MI eða dauða var tífold miðað við aðra. Einungis tæplega 60% þeirra sem ættu að vera á sterkri blóðþynningu samkvæmt CHA₂DS₂-VASc matinu reyndust vera það. Þessari meðferð er því verulega vanýtt en óljóst er hverjar ástæðurnar fyrir því eru.

Listi yfir skammstafanir

AF – gáttatif (e. atrial fibrillation)

NYHA – New York Heart Association

TIA – blóðþurrðarkast í heila (e. transient ischaemic attack)

AvK – K-vítamín hindri (e. anti-vitamin K)

INR – international normalized ratio

NOAC – new oral anticoagulant

OAC – blóðþynningarlyf sem tekin eru um munn (e. oral anti-coagulants)

MI – blóðþurrðarhjärtavöðvadrepp (e. myocardial infarction)

PAD – útæðakölkun (e. peripheral arterial disease)

HR – áhættuhlutfall (e. hazard ratio)

SF – staðalfrávik

IQR – interquartile range

Inngangur

Gáttatif (e. Atrial fibrillation, AF) er algeng hjartsláttartruflun sem eykur sjúkdómsbyrði þjóðarinnar verulega, en það er talið að ca 1% heilbrigðiskostnaðar megi rekja beint til AF eða fylgikvilla þess.¹ AF tvöfaldar dánartíðni sjúklinga óháð öðrum þáttum og skerðir lífsgæði þeirra verulega bæði vegna einkenna AF og aukinna sjúkrahúsinnlagna.^{2,3} Einn alvarlegasti fylgikvilli AF er segarek (embólía) frá vinstri gátt sem getur stíflað æðar í heila sem og æðar í kerfisblóðrás.⁴ Viðfangsefni þessarar rannsóknar er fyrirbyggjandi blóðþynningarmedferð til að koma í veg fyrir slík segarek og hvernig eigi að meta áhættu sjúklings svo að hann fái viðeigandi meðferð.

Gáttatif og -flökt

Skilgreining

Gáttatif er tilviljunarkennd afskautun í gáttum hjartans, sem leiðir til þess að gáttir ná ekki áhrifaríkum samdrætti. Gáttaflökt er skilt fyrirbæri sem einkennist af hringrás í afskautun gáttanna, hringrásin leiðir til sífelldrar afskautunar með tíðnina $>300/\text{mín}$. Margt getur orsakað AF, til að nefna drep eða blóðþurrð í hjartavöðva, lokusjúkdómar, ofstarfsemi í skjaldkirtli, of hár blóðþrýstingur, áfengi og fleira. AF getur komið í köstum (paroxysomal) eða verið krónísk. Meðal einkenna eru hraður hjartsláttur, óreglulegur púls, mæði, brjóstverkur, yfirlið, úthaldsskerðing o.fl.^{5,6}

Faraldsfræði

AF er algengasti viðvarandi hjartsláttartruflunin og hafa hátt í 5 þúsund núlifandi Íslendingar greinst með hana.⁷ Nýgengi AF eykst með aldri, það er talið að nýgengi í sjúklingum undir fimmtugt sé 0,5/1000 mannaár en 9,7/1000 mannaár í sjúklingum yfir sjötugt. Þá er líka talið að 4% allra sem eru komnir yfir sextugt og yfir 10% áttæðra hafi þessa taktruflun.⁸ AF er heldur algengara í körlum en konum, en hún hrjáir 1 af 5 körlum en 1 af 9 konum yfir 75 ára.⁹

Nýgengi AF fer hækkandi bæði vegna hækkandi aldurs þjóðarinnar og vegna aukinnar lifunar sjúklinga eftir hjartabilun og kransæðasjúkdóma. 2% Íslendinga eru nú greindir með AF, en ef núverandi stefna heldur áfram mun algengið hækka upp í yfir 4%, eða u.þ.b. 13500 Íslendinga árið 2050.⁷ Því er ljóst að AF og afleiðingar þess eiga bara eftir að verða stærra og stærra vandamál sem heilbrigðiskerfið þarf að glíma við.

Sjúkdómar tengdir gáttatífi

Háþrýstingur, hjartabilun og kransæðasjúkdómar eru talin vera stórir áhættuþættir fyrir AF.⁸ Ca. 70% nýgreindra gáttatífssjúklinga eru með greindan háþrýsting, 25-30% eru með þekktan kransæðasjúkdóm og 30% eru með sögu um klínísk einkenni hjartabilunar [New York Heart Association (NYHA) class II-IV].¹⁰ Aðrir tengdir sjúkdómar eru sykursýki, hjartalokusjúkdómar, meðfæddir hjartagallar og COPD.¹¹

Einn þriðji af öllum sjúkrahússinnlögnum vegna hjartsláttartruflanna má rekja til AF eða beinna fylgikvilla þess. Algengustu ástæður þessara innlagna eru segarek (e. thrombo-embolic complications), versnun á hjartabilun og bráðainngrip til að ná stjórn á hjartslætti. Starfsemi vinstra slegils er oft skert vegna óreglulegrar hjartsláttar og aukins fylliþrýstingar, þessi skerðing getur leitt til bráðrar hjartabilunar.¹¹

Segarek

Segarek er sennilega einn alvarlegasti fylgikvilli AF, en blóðseginn myndast langoftast í vinstri gáttareyra vegna stöðnun blóðs þar sem samdráttur gáttar er skertur, seginn getur losnað og farið út í blóðrás í gegnum aortuna. Klínískar útkomur (e. events) tengdar segareki frá vinstri gátt eru heilaáfall [blóðþurrðarheiladrep (e. ischaemic stroke)], blóðþurrðarkast í heila (e. transient ischaemic attack, TIA) og kerfisembólía (e. system embolus).¹² Hættan á segareki hjá AF sjúklingum er óháð því hvort að takttruflunin komi í köstum eða sé viðvarandi¹³

Það er talið að 15-20% allra heilaáfalla stafi af AF.^{14,15} Þessi tengsl hafa verið lengi þekkt og mikið rannsókuð í gegnum árin. AF er mikilvægur áhættuþáttur fyrir segareki á öllum aldri, en það virðist vera að vægi þess sem áhættuþáttur aukist mikið með aldri, hlutfall heilaáfalla tengd AF hækkar frá 7% á aldursbilinu 50 til 59 ára upp í 36% fyrir aldursbilið 80 til 89 ára.¹⁴

Það er oft ekki svo einfalt að meta tíðni segareks í þessum sjúklingum. Það er vel þekkt að einkennalaust eða svokallað „þögult AF“ getur orsakað segarek, en í 3-4% tilfella heilaáfalls á Íslandi greinist AF í sömu legu.¹⁵ Rannsóknir sýna einnig að vitræn skerðing í AF sjúklingum, sem aldrei hafa fengið einkenni heilaáfalls, gæti verið tengd einkennalausum segarekum í heila.¹⁶

Tíðni blóðþurrðarheiladreps í AF sjúklingum hefur minnkað verulega á seinustu 20 árum, sennilega vegna aukningar í blóðþynningarmeðferð. Á milli áranna 1992 og 2007 minnkaði

tíðnin í Bandaríkjunum um yfir 60% (frá 5% á ári í 2% á ári) á meðan fjöldi á blóðþynningu tvöfaldaðist.¹⁷

Blóðþynning

Markmið meðferðar á AF er annars vegar að minnka einkenni sjúklings og hins vegar að koma í veg fyrir alvarlega fylkikvilla þess. Fyribyggjandi meðferð felst í blóðþynningu, stjórnun á hjartsláttartrufluninni sjálfri og síðan meðferð annarra hjarta- og æðasjúkdóma sem kunna að vera fylgifyskar AF.¹¹ Áhrif blóðþynningar á segareksáhættu gáttatífssjúklinga hefur verið vel rannsökuð í mörg ár.^{18,19}

Warfarin

Warfarin er eitt algengasta blóðþynningarlyfið í notkun, það er AvK (anti-vitamin K) lyf, þ.e.a.s. það hindrar blóðstorku með því að hindra K vítamín, sem er nauðsynlegt fyrir myndun storkuþáttanna II, VII, IX og X.²⁰ Þar sem þessir storkuþættir eyðast ekki strax úr blóðinu og hafa mismunandi langan helmingunartíma getur tekið 5 daga til að ná upp góðri virkni lyfsins eftir fyrsta skammt.²¹ Virkni lyfsins er mjög breytilegur milli einstaklinga, þetta getur verið vegna erfðabreytileika, K vítamíns í fæðu, sjúkdómsástands eða milliverkanna við önnur lyf. Þess vegna þarf að fylgjast mjög vel með storkugetu sjúklings eftir að hann byrjar á lyfinu, en til þess er notað prothombin time (PT), sem sýnir virkni K-vítamín háðra storkuþátta.²⁰ Aðferðir til að finna PT eru oft mismunandi milli rannsóknarstofa, INR (International Normalized Ratio) er stöðluð leið til að tjá PT.²²

Meta-analýsa á nokkrum stórum rannsóknum sýndi að warfarin meðferð dregur úr áhættu á heilaáfalli um 64% og dregur úr dauðsföllum um 27%.¹⁹ Mælt er með að INR gildi sé haldið á milli 2,0-3,0 en talið er að sjúklingar séu innan þess bils að meðaltali einungis 60% af tímanum.^{23,24} Margir sem voru á warfarini og fengu heilaáfall í fyrrnefndri meta-analýsu voru með of lágt INR gildi. Árangur af blóðþynningunni minnkar verulega ef INR gildi er < 1,5-2, á meðan hætta á innankúpublæðingu byrjar ekki að aukast fyrr en INR gildi fer yfir 3,9.²⁵ Blæðingarhætta af völdum warfarin er mismunandi, en tíðni innankúpublæðinga í AF sjúklingum er í kringum 0,6-0,7% á ári.^{11,23} Blæðingarhætta virðist vera mjög háð INR gildi sjúklings og aldri, en blæðingar eru mun algengari í eldri sjúklingum óháð því hvort þeir séu á blóðþynningu eða ekki.²⁶

Aspirin (magnýl)

Aspirin og aðrir blóðflöguhemlar ein og sér draga úr áhættu á heilaáfalli um 20% samkvæmt fyrrnefndri meta-analýsu.¹⁹ Skammtastærðir voru mjög breytilegar (50-1300mg) milli rannsókna en það virtist ekki vera tengsl á milli skammtastærðar og svörunar. Ávinningurinn var líka breytilegur milli rannsókna og einstaka hópa, til dæmis var svörunin hjá öldruðum og þeim sem áður höfðu fengið heilaáfall miklu minni.^{19,27} Nær full svörun ætti að nást við 75mg, en við hærri skammta eykst blæðingarhætta, þannig að sennilega er best að nota lága skammta (75mg) af aspirini sé það notað.¹¹

Ávinningurinn af aspirin meðferð er deilanleg.^{28,29} Áhættuminnkunin sem aspirin meðferð hefur í för með sér í meta-analýsunni er svipuð og sést í rannsóknum á sjúklingum með æðakölkun (e. vascular disease). AF og æðakölkun fara mjög oft saman, þannig að það er möguleiki á að áhrif aspirins á segareki hjá AF sjúklingum sé að stórum hluta tengd áhrifum þess á æðakölkun.¹¹ Aspirin er ekki eins virkt í að fyrirbyggja segarek og warfarin (40% áhættuminnkun, warfarin vs. aspirin) en á móti kemur að blæðingarhættan er sennilega meiri hjá warfarini (Líkindahlutfall fyrir utankúpublæðingar: 5,16).^{19,30}

Thrombin hemlar og Factor Xa hemlar

NOAC (New oral anticoagulants) eru sérhæfðir hemlar á storkuþáttanna thrombin (factor II) og factor Xa, en þeir eru nýlega komnir á markaðinn á Íslandi undir sérlyfjaheitunum Pradaxa (dabigatran, thrombin hemill) og Xarelto (rivaroxaban, factor Xa hemill). Lyfjafræðilega séð eru þessi lyf betri en warfarin af því að helmingunartími þeirra er stuttur, þeir eru fljótara að ná fullri virkni og hafa miklu færri milliverkanir við önnur lyf eða við efni í matvælum. Blóðþynningaráhrif þeirra er þá fyrirsjáanlegri, sem þýðir að það þurfi ekki eftirlit með INR. Ekki eru til nein mótefni fyrir þessum lyfjum, ólíkt warfarini, en hreinsun þeirra í gegnum nýrun er hröð.³¹

Niðurstöður úr nýlegri rannsókn sem bar saman thrombínhemil, dabigatran, og warfarin hjá AF sjúklingum sýndi að 110 mg dabigatran tvisvar á dag væri jafnvirkt og warfarin en olli færri blæðingum. Stærri skammtur (150 mg) af dabigatran veitti ennþá meiri vernd gegn segareki en blæðingartíðni var samt ekki hærri en hjá warfarini.³² Samkvæmt öðrum rannsóknum er ekkert sem bendir til þess að apixaban eða rivaroxaban, sem eru factor Xa hemlar, séu síðri en warfarin til að veita vörn gegn segareki hjá AF sjúklingum.³³⁻³⁵ Rannsókn sem bar saman apixaban og aspirin meðferð hjá sjúklingum þar sem warfarin var ekki við hæfi (AVERROES) var hætt snemma, þar sem það var alveg ljóst að apixaban væri virkari.³⁶

Öll þessi lyf ollu líka færri innankúpublæðingum en warfarin, en tíðni magablæðinga var aukin hjá dabigatrani og rivaroxabani.^{32,35,36}

NOAC eru öll útskilin um nýrun, en helmingunartími þeirra eykst í sjúklingum með nýrnaskaða. Dabigatran virðist vera mest næm fyrir minnkaðri úthreinsun um nýrun, þetta getur leitt til aukinnar blæðingartíðni hjá nýrnabiluðum.³⁷ Það þarf að huga að nýrnastarfsemi áður en meðferð með dabigatran er hafin og stilla skammtastærðir eftir því. Árið 2011 voru yfir þrefalt fleiri tilkynningar um blæðingu vegna dabigatran en warfarin.³⁸ Tilfellin voru flest í eldra fólki, og margir þeirra voru með nýrnavanstarfsemi.

Áhættumat

Blóðþynning er ekki alltaf viðeigandi og áhætta AF sjúklinga á að fá segarek er breytileg. Míturlokuprengsli og gerviloka úr málmum eru skýrar ábendingar fyrir OAC (oral anti-coagulants), þ.e. warfarin eða NOAC, en áhætta þeirra á heilaáfalli getur verið allt að sautjánföld.^{11,18} Leiðbeiningar Evrópusamtaka hjartalækna um blóðþynningu AF sjúklinga án lokusjúkdóms (e. non-valvular AF) byggja á tilvist ákveðinna áhættuþátta. Til dæmis eru ungir sjúklingar (<60 ára) með enga sögu um hjarta- og æðasjúkdóma („lone AF“) með 1,3% 15 ára heilaáfallahættu og ættu ekki að vera á blóðþynningu. Blóðþynningu á að beita þegar hennar er þörf óháð því hvort taktruflunin sé viðvarandi eða komi í köstum og meðferð á að vera samfelld en ekki einungis í kringum köst.¹¹

Áhættuþættir sjúklinga með AF án lokusjúkdóms fyrir segareki eru skilgreindir í leiðbeiningum Evrópusamtaka hjartalækna.¹¹ Stórir (e. major) áhættuþættir eru saga um segarek (heilaáfall, TIA eða kerfisembólía) og aldur ≥ 75 ára, þessir áhættuþættir fá meira vægi en aðrir þættir og eru nóg til að skilgreina áhættu sjúklings sem háa. Þeir sem eru með sögu um segarek eru í þrefaldri áhættu og hættan á segarek eykst með vaxandi aldri, eða um 80% á áratug.³⁹ Aðrir áhættuþættir eru ekki eins stórvægilegir en hafa þó klínískt gildi, þeir eru hjartabilun (sérstaklega systólísk skerðing á vinstra slegli), háþrýstingur, sykursýki, æðakölkun [saga um blóðþurrðarhjärtavöðvadrepp (e. myocardial infarction, MI), kransæðasjúkdómur eða útæðakölkun (e. peripheral artery disease, PAD)], kvenkyn og aldur 65 til <75 ára.¹¹

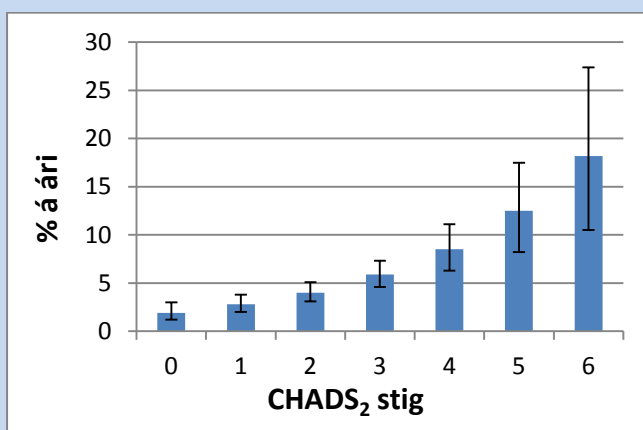
Til þess að gera betur grein fyrir áhættu sjúklinga fyrir segareki er beitt klínísku áhættumati.¹¹ Þessi áhættumöt voru mest þróuð út frá afturskyggnum rannsóknum á úrtökum sem voru ekki á warfarini. Fjölmörg líkön hafa verið útbúin til að reyna að reikna út áhættu, aðalhlutverk

Þessara líkana var að greina þá sem þyrftu ekki á blóðþynnigu að halda.^{40,41} Forspárhæfni þeirra er mæld með svokölluðum samsvörunarstuðli (e. concordance statistic eða c-stat), sem eru líkurnar á því, þegar 2 einstaklingar eru valdir af handahófi og einn fær endapunkt (t.d. heilaáfall) og hinn ekki, að líkanið spái þeim sem fékk endapunktinn með meiri líkur á að fá endapunkt en þeim sem fékk hann ekki.⁴² Ef c-stat er undir 0,5 er líkanið ekki betra en hrein ágískun. Þau áhættumót sem stuðst er við samkvæmt leiðbeiningum eru CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc.

CHADS₂

CHADS₂ gefur stig frá 0 til 6 eftir því hvaða skilmerki eru til staðar, þeir eru hjartabilun (Congestive heart failure), Háþrýstingur, Aldur (≥ 75 ára), sykursýki (type II Diabetes) og fyrri saga um segarek (Stroke and system embolus). Hver gefur eitt stig en saga um segarek gefur tvö.¹¹ Áhættu sjúklinganna er skipt í 3 flokka eftir stigafjölda: há (≥ 2 stig), miðlungs (1 stig) og lág (0 stig). Eins og sést á mynd I er skýrrt samband milli CHADS₂ stigafjölda og

Mynd I: CHADS₂ stig og heilaáfallatíðni



Ritið sýnir leiðrétt heilaáfallatíðni (með 95% öryggisbili) í innlögðum AF sjúklingum, leiðrétt er fyrir blóðþynningu, niðurstöður birtar 2001. Unnið úr Gage et al⁴³ Raunveruleg tíðni í samtíma þýði getur verið breytileg

heilaáfallatíðni,⁴³ en c-stat CHADS₂ er talin vera í kringum 0,6.⁴⁰ Þetta áhættumat er einfalt í notkun og auðvelt að muna.

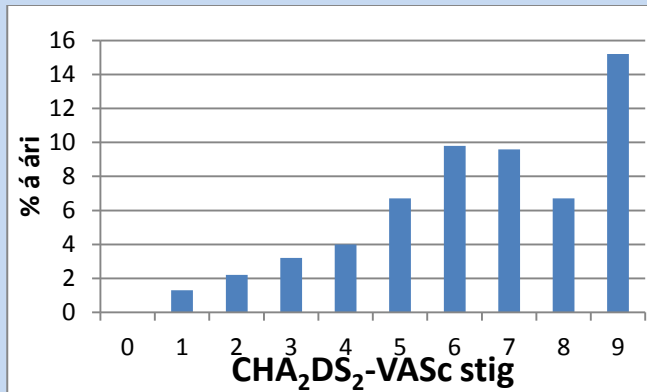
Samkvæmt leiðbeiningum um notkun CHADS₂ eiga þeir sem eru með ≥ 2 stig að fá OAC, ef summan er 1 stig kemur annað hvort OAC eða aspirín til greina, ef summan er 0 stig þá er ekki ábending fyrir blóðþynningu, en oft er gefið aspirín í staðinn.¹¹

Það eru nokkrir gallar við CHADS₂ sem vert er að nefna. Árleg heilaáfallahætta hjá CHADS₂ = 1 er tæplega 3%, margir þeirra sem eru með 1 stig samkvæmt matinu gætu notið góðs af blóðþynningu með OAC, en margir sjúklingar falla einmitt í þann hóp og ráðleggingar hjá þessum hópi eru óskýrar. Auk þess eru aðrir þýðingarmiklir áhættuþættir sem CHADS₂ tekur ekki til greina og sumir sem eru taldir vera í lágri áhættu eru það í rauninni ekki og myndu njóta góðs af blóðþynningu.¹¹

CHA₂DS₂-VAsC

CHA₂DS₂-VAsC er viðbót við CHADS₂ og tekur líka tillit til æðakölkunar (Vascular disease) og kyns (Sex category). Æðakölkun gefur 1 stig, að vera kvenkyns gefur 1 stig og aldur milli 65 og 75 ára gefur 1 stig en ≥75 ára gefur nú 2 stig. Summan getur verið frá 0 upp í 9. Áhætta fyrir segareki er skipt í 3 flokka eins og hjá CHADS₂, há (≥ 2 stig), miðlungs (1 stig) og lág (0 stig).

Mynd II: CHA₂DS₂-VAsC stig og heilaáfallatíðni



Árleg tíðni heilaáfalla leiðrétt fyrir blóðþynningu, niðurstöður birtar 2010. Unnið úr Lip et al⁴⁴
Raunveruleg tíðni í samtíma þýði getur verið breytileg

Ráðleggingar fyrir blóðþynningu hvers flokks eru eins og hjá CHADS₂.¹¹ Hlutverk CHA₂DS₂-VAsC er að hjálpa við ákvörðunartöku hjá þeim sem eru í miðlungs til lágri áhættu samkvæmt CHADS₂, en árleg áhætta þeirra með CHA₂DS₂-VAsC = 1 er 1,3% (sbr. 3% hjá CHADS₂ = 1). Tengsl CHA₂DS₂-VAsC og heilaáfallatíðni (Lip et al) er sýnd í mynd II, c-stat er talin vera ca. 0,65.⁴⁴

AF sjúklingar með CHA₂DS₂-VAsC = 0 eru núna skilgreindir sem „truly low risk“ af því að heilaáfallatíðni hjá þeim er ekki meira en hjá fólki án AF með enga áhættuþætti fyrir segareki.⁴⁵ Árleg segarekstíðni hjá AF sjúklingum með CHADS₂ = 0 spannar frá 0,8% á ári (CHA₂DS₂-VAsC = 0) til 3,2% á ári (CHA₂DS₂-VAsC = 3).⁴⁶ Þetta eru góðar vísbendingar um að nýja endurbætta áhættumatið sé betri í að greina þá sem þurfa í rauninni ekki blóðþynningu.

Markmið

Fyrir ca. 10 árum voru tvær íslenskar rannsóknir á gáttatífi framkvæmdar sem könnuðu dreifingu áhættuþátta, notkun blóðþynningar og heilaáfallatíðni.^{15,47} Með tilkomu nýs áættumats og nýrra blóðþynningarlyfja var talin ástæða til að kanna stöðuna í þýði íslenskra gáttatífsjúklinga.

Markmið rannsóknarinnar var þrjúþætt:

- Að meta dreifingu CHA_2DS_2 -VASc áhættuþátta meðal gáttatífsjúklinga í íslensku þýði og sjá hversu margir af þeim eru í aukinni áhættu á að fá segarek og þyrftu þar afleiðandi á blóðþynningu að halda.
- Að skoða hvort að blóðþynningarmeðferð sjúklinga með gáttatífi er viðeigandi samkvæmt áhættumati.
- Að meta hvort að þessir áhættuþættir og lyfjaval hafi áhrif á ýmsar útkomur sjúklinganna, þ.e .segarek, blæðingar og dauða.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til sjúklinga sem nýttu sér bráðapjónustu á bráðamóttöku í Fossvogi eða móttöku Hjartagáttar á 6 mánaðar tímabili í byrjun 2012. Fenginn var listi frá heilbrigðis- og upplýsingatæknideild LSH yfir allar komur sjúklinga, sem voru greindir með AF (ICD greiningarnúmer: I48), milli 1. janúar og 30. júní 2012. Fyrir þá sem komu oft en einu sinni á þessu tímabili, var dagsetning fyrstu komu notuð sem inngöngudagsetning í rannsókninni. Sjúklingar sem voru búsettir erlendis voru ekki teknir með.

Áhættuþættir

Upplýsingar um áhættuþætti fyrir heilaáfalli voru fengnar úr sjúkraskrá. Breyturnar sem voru skráðar og metnar voru: saga um hjartabilun, háþrýstingur, aldur, kyn, sýkursýki, saga um fyrri segarek og æðakölkunarsjúkdómur/ar. Allar breytur voru skráðar sem annað hvort jákvæðar eða neikvæðar, nema aldur sem skiptist í þrjá flokka: <65, 65-75 og ≥ 75 ára. Aldur miðast við inngöngudagsetningu. Þessar breytur voru síðan notaðar til að reikna út bæði CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc stig.

Ekki var alltaf skráð greinilega í sjúkraskránum hver af þessum sjúkdómum hafi verið til staðar og hver þeirra hafi ekki verið til staðar. Ef ekkert var minnst á sjúkdóminn var stuðst við myndgreiningar, blóðrannsóknir og lyfjaávisanir, ef slík gögn fundust, til að meta hvort að áhættuþátturinn hafi verið til staðar. Ef slík gögn fundust ekki eða þau voru ekki fullnægjandi til að meta tilvist sjúkdóms var gert ráð fyrir að hann hafi ekki verið til staðar. Nánari skilgreiningar á þeim viðmiðum sem notaðar voru til að skrá niður þessar breytur eru eftirfarandi:

Skilgreiningar

Saga um hjartabilun: Ekki var gerður greinarmunur á systólískra og díastólískra hjartabilun. Breytan var talin jákvæð ef sjúklingur sýnir klínísk merki hjartabilunar, stasi sjáist á lungnaröntgenmynd eða á hjartaómun sjáist útstreymisbrot sem er undir 40%.

Háþrýstingur: Sjúklingur var talinn vera með háþrýsting ef að mældist systólískur þrýstingur >160 mmHg eða díastólískur þrýstingur >100mmHg oft en þrisvar með meira en einum mánuði milli mælinga.

Sykursýki: Sjúklingur var skráður með sykursýki ef honum hafði verið ávísað insulini eða öðrum sykursýkislyfjum (ATC-flokkun: A10), eða blóðrannsóknarniðurstöður sýna þrisvar eða oftar random glúkósa >11,1 mmól/L, fastandi glúkósa >7,8 mmól/L eða HbA1c >6,5%.

Saga um segarek: Til segareks telst blóðþurrðarheiladrep (e. cerebral infarction), TIA og embólía í kerfisblóðrás (e. system embolia). Breytan var talin jákvæð ef að tölvusneiðmynd eða segulómun af heila sýndi merki um gamalt blóðþurrðardrep.

Æðakölkunarsjúkdómar: Til æðakölkunarsjúkdóma teljast kransæðasjúkdómur, MI og PAD. Stuðst var við hjartaþræðingar og tölvusneiðmyndir ef þær voru til. Ef þrenging var meiri en 50% í kransæðum eða útlægum slagæðum var þessi breyta talin jákvæð.

Endapunktur

Upplýsingar um endapunkta voru fengnar úr sjúkraskrá. Frumendapunktur voru segarek, (þ.e. blóðþurrðarheiladrep, TIA eða embólía í kerfisblóðrás), brátt hjartadrep og dauði. Ef dánarorsök er óþekkt eða ekki nefnd var gert ráð fyrir að hún hafi verið önnur en segarek eða blæðing. Aðrir endapunktur voru blæðingar. Blæðingu var frekar skipt upp í stórvægilega (e. major) og lítilvægilega (e. minor) blæðingu: Stórvægileg blæðing er skilgreind sem allar innankúpu (e. intracranial) blæðingar, blæðing sem leiddi til dauða innan við 7 daga eða sjúklingur þurfti blóðgjöf á ≥ 2 einingum af blóði. Lítilvægileg blæðing var skilgreind sem allar aðrar blæðingar sem leiddu til breytingar á lyfjameðferð sjúklings.

Eftirfylgnitími sjúklings hefst við fyrstu skráða komu á inngöngutímabilinu 01.01.12-30.06.12 og lýkur þegar endapunktur fæst eða þegar rannsókn lýkur í apríl 2013.

Lyfjameðferð

Upplýsingar um lyfjaúttektir sjúklinga voru fengnar úr lyfjagagnagrunni landlæknisembættisins. Leitað var eftir segavarnalyfjum (ATC flokkun: B01) og lyfjum við takttruflun (ATC flokkun C01AA05, C01B, C07A og C08D) sem voru leyst út frá október 2011 til maí 2013. Gagnabanki með kennitölur sjúklinganna var keyrður saman við gagnagrunninn, nöfn og kennitölur sjúklinganna voru síðan dulkóðaðar og tengd við rannsóknarnúmer. Ekki var kannað INR-gildi sjúklinga.

Tölfræði

Öll gögn voru skráð í Microsoft Office Excel® en einnig var unnin einföld lýsandi tölfræði í því forriti. Raðbreytur voru bornar saman með t-prófi en fyrir flokkaðar breytur var notast við kí-kvaðrat próf. Kaplan-Meier lifunargreining var notuð til að bera saman endapunktatíðni milli hópa, COX- aðfallsgreining notuð til að reikna út áhættuhlutfall (e. hazard ratio, HR) og logrank test notuð til að prófa marktækni. Þessir útreikningar voru gerðir í tölvfræðiforritinu R®, útgáfa 2.15.2.

Leyfi

Leyfi fyrir framkvæmd rannsóknar og aðgang að sjúkraskrá fékkst frá Vísindasiðanefnd (VSNb2013010005/03.07), Persónuvernd (2012121504HGK/--) og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala. Leyfi fyrir aðgangi að lyfjagagnagrunni fékkst frá Vísindasiðanefnd, Persónuvernd og Embætti landlæknis (1202039/5.6.1/gkg). Öll leyfi lágu fyrir áður en rannsóknin hófst.

Niðurstöður

Tafla I: Áhættuþættir sjúklinga með gáttatífi, skipt upp eftir kyni

	Allir (N=347)	Konur (N=148)	Karlar (N=199)	p-gildi ^a
Aldur, meðaltal (SF)	69,8 (14,9)	72,8 (14,4)	67,7 (15,0)	0,0014
Kvenkyn	148 (42,7)	148 (100)	0 (0)	
CHA₂DS₂-VASc breytur, n (%)				
Hjartabilun	134 (38,6)	64 (43,2)	70 (35,2)	0,16
Háþrýstingur	243 (70,0)	105 (70,9)	138 (69,3)	0,84
Aldur <65 ára	113 (32,6)	37 (25,0)	76 (38,2)	0,013
Aldur 65 til <75 ára	89 (25,6)	39 (26,4)	50 (25,1)	0,89
Aldur ≥75 ára	145 (41,8)	72 (48,6)	73 (36,7)	0,034
Sykursýki	49 (14,1)	20 (13,5)	29 (14,6)	0,90
Æðakölkun^b	134 (38,6)	51 (34,5)	83 (41,7)	0,21
Segarek^c	62 (17,9)	29 (19,6)	33 (16,6)	0,56

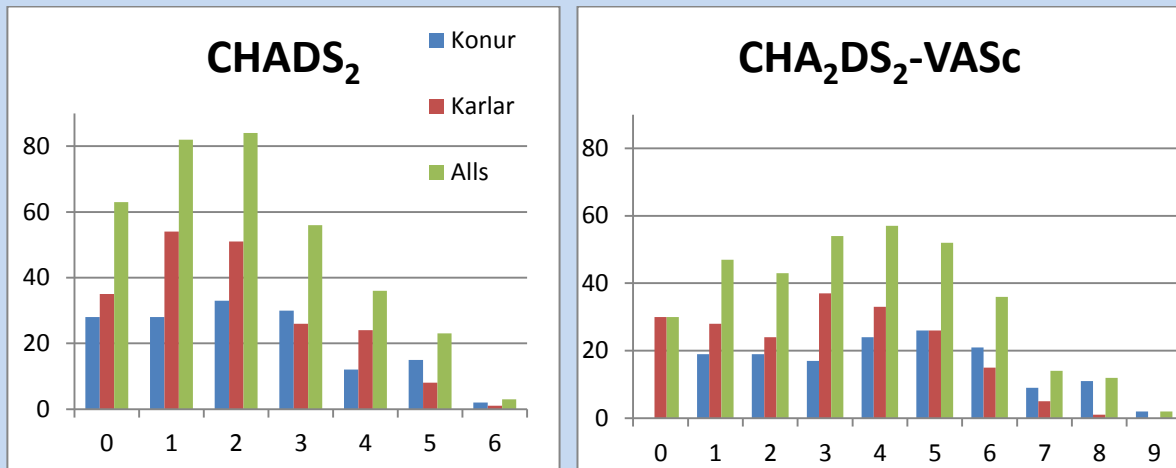
SF, staðalfrávik
^aStudent's t-test fyrir raðbreytur, kí-kvaðrat próf fyrir flokkaðar breytur, borið saman milli karla og kvenna
^bSaga um MI, kransæðasjúkdóm eða PAD
^cSaga um heilablóðþurrðardrep, TIA eða kerfisembólíu

Alls voru 405 komur 351 einstaklings með greininguna AF á inngöngutímabilinu. 4 einstaklingar voru búsettir erlendis. Af 347 sjúklingum voru 148 (42,7%) konur og 199 (57,3%) karlar. *Tafla I* sýnir grunneiginleika hópsins skipt upp eftir kyni. Yngsti sjúklingur var 22 ára og sá elsti var 98 ára (meðalaldur 69,8). Enginn marktækur munur var á milli kynjanna með tillit til CHA₂DS₂-VASc breyta annarra en kyn nema það að konur voru að meðaltali eldri (meðalaldur 72,8 ára) en karlar (meðalaldur 67,7 ára).

Dreifing stiga samkvæmt CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc skilmerkjum er sýnt hér í mynd III. Samkvæmt CHADS₂ skilmerkjum voru 63 (18,2%) með 0 stig, 82 (23,6%) með 1 stig og 202 (58,2%) með ≥ 2 stig. Samkvæmt þessum skilmerkjum voru 41,8% sjúklinga í miðlungs til lágrar áhættu, CHA₂DS₂-VASc endurskilgreindi áhættu 68 (47%) þeirra sem háa (*tafla II*). 270 (77,8%) voru með ≥ 2 stig samkvæmt CHA₂DS₂-VASc, 47 (13,6%) með CHA₂DS₂-VASc = 1 og 30 (8,6%) voru með CHA₂DS₂-VASc = 0. Miðgildi CHADS₂ stiga var 2 stig og IQR (interquartile range) var 1 til 3 stig, miðgildi CHA₂DS₂-VASc stiga var 3 stig og IQR var

2 til 5 stig. Konur voru líklegri til að vera með hærri CHA₂DS₂-VASc stigafjölda heldur en karlar ($p=3,7 \cdot 10^{-7}$) en enginn marktækur munur var milli kynjanna með tilliti til CHADS₂ stigafjölda ($p=0,054$).

Mynd III: Dreifing CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc stiga meðal sjúklinganna



X-ásar merkja fjölda stiga samkvæmt viðkomandi áhættumati; Y-ásar merkja fjölda sjúklinga

Tafla II: Dreifing CHA₂DS₂-VASc stiga hjá sjúklingum með CHADS₂ = 0 eða 1

CHA ₂ DS ₂ -VASc stig	CHADS ₂ = 0 N (%)	CHADS ₂ = 1 N (%)
Allir	63 (100)	82 (100)
0	30 (47,6)	0 (0)
1	23 (36,5)	24 (29,3)
2	10 (15,9)	26 (31,7)
3	0 (0)	27 (32,9)
4	0 (0)	5 (6,1)

Lyfjameðferð

Algengustu taktstillandi lyfin voru beta blokkar, en 213 (61,4%) voru á hreinum beta blokkum (bæði sérhæfðum og ósérhæfðum) og 24 (6,9%) voru á sotaloli. Næst á eftir var digoxin (22,5%) og síðan amiodarone (12,4%). 123 sjúklingar (35,4%) voru á fleiri en einu lyfi, algengast var að

blanda saman beta blokkum og digoxin. *Tafla III* sýnir yfirlit yfir notkun taktstillandi lyfja meðal sjúklinganna.

Algengasti blóðþynningarlyfið var warfarin, en næstalgengast var aspirín og þar á eftir thrombín hemillinn, dabigatran (*tafla IV*). Enginn var á factor Xa hemli við inngöngu í rannsóknina, en 3 sjúklingar höfðu leyst út rivaroxaban fyrir lok eftirfylgnitímans, þar sem þeir höfðu verið á annarri meðferð meirihlutann af tímabilinu voru þær lyfjaúttektir ekki teknar með. 17 (4,9%) voru á fleiri en einu blóðþynningarlyfi samtímis og þar af var

Tafla III: Notkun taktstillandi lyfja

Lyf ^a	Fjöldi (%)
Flecaíníð	24 (6,9)
Disopyramidum	5 (1,4)
Sotalol	24 (6,9)
Hreinir Beta blokkar	213 (61,4)
Amiodarone	43 (12,4)
Dronedarone	9 (2,6)
Kalsíum gangnablokkar	34 (9,8)
Digoxín	78 (22,5)

^a103 (29,7%) voru á tveimur lyfjum, 20 (5,8%) voru á fleiri en tveimur lyfjum

aspirin og warfarin algengasta blandan (2,3% sjúklinga). 2 sjúklingar voru á clopidogreli eingöngu, 1 á dipyridamol og 5 á heparini, þeir sem voru á heparini voru allir á annari blóðþynningu og það lyf var ekki tekið með í útreikningunum.

Notkun blóðþynningarlyfja var skipt upp í 4 flokka: warfarin, NOAC, blóðflöguhemlar og engin blóðþynning. Af þeim sem voru á warfarini voru 14 sjúklingar líka á annarri blóðþynningu, 3 með dabigatrani og 11 með blóðflöguhemli, til þess að einfalda útreikninga voru þeir bara

skráðir á warfarini. 3 sjúklingar sem voru á NOAC voru líka á blóðflöguhemli, en þeir voru bara skráðir á NOAC fyrir útreikningana. Af 55 sem höfðu leyst út blóðflöguhemil (aspirin, clopidogrel, dipyridamol) voru 38 einungis á blóðflöguhemli og ekki á annarri blóðþynningu.

Tafla IV sýnir yfirlit yfir blóðþynningu sjúklinganna skipt upp eftir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda. Af þeim sem voru með ≥ 2 stig voru 160 (59,3%) á warfarini eða NOAC og 77 (28,5%) ekki á neinni blóðþynningu. Meirihlutinn (68,1%) af þeim sem voru með CHA₂DS₂-VASc = 1 voru ekki á neinni blóðþynningu og 23,4% voru á warfarini eða NOAC.

Tafla IV: Blóðþynning sjúklinga með tilliti til CHA₂DS₂-VASc

	Alls	CHA ₂ DS ₂ -VASc stig		
		0	1	≥ 2
Fjöldi, N	347	30	47	270
Blóðþynning, n (%)				
Warfarin	154 (44,4)	7 (23,3)	8 (17,0)	139 (51,5)
NOAC ^a	26 (7,5)	2 (6,7)	3 (6,4)	21 (7,8)
Blóðflöguhemlar eingöngu ^b	38 (11,0)	1 (3,3)	4 (8,5)	33 (12,2)
Engin blóðþynning	129 (37,2)	20 (66,7)	32 (68,1)	77 (28,5)

NOAC, new oral anticoagulants

^aThrombin hemlar og factor Xa hemlar

^bAspirin, clopidogrel og dipyridamole

Samanburður milli sjúklinga á mismunandi blóðþynningu leiddi í ljós að þeir sem voru á OAC (warfarin eða NOAC) voru að meðaltali 6 árum eldri en sjúklingar á annarri eða engri meðferð ($p < 0,0001$), þeir voru líka marktækt líklegri til að vera með hjartabilun, háþrýsting, æðakölkun og sögu um segarek ($p < 0,05$). Þegar bara sjúklingar með $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ voru skoðaðir (*tafla V*) var ekki marktækur munur milli sjúklinga á mismunandi þynningu.

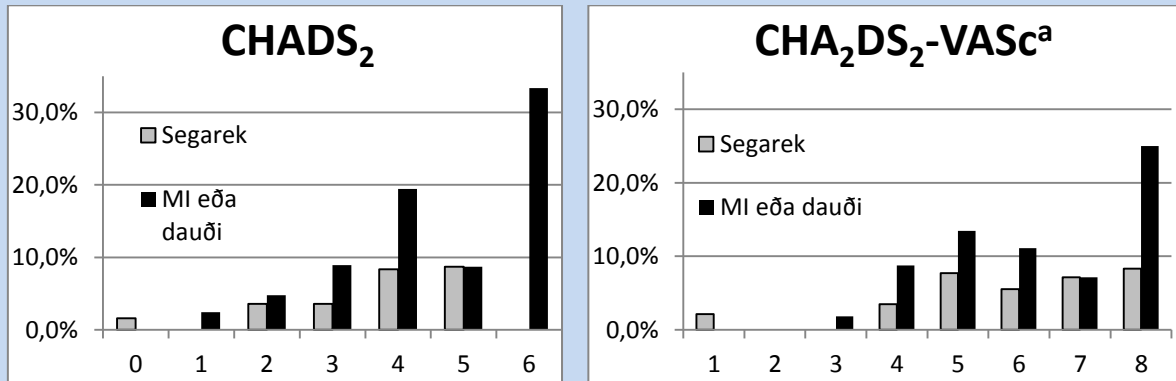
Endapunktur

Meðaleftirfylgni var 360 dagar (staðalfrávik: 96 dagar) og alls voru 41 sjúklingur (11,8%) sem fékk einhvern endapunkt, 11 (3,2%) fengu segarek, 2 (0,6%) fengu MI, 19 (5,5%) létust og 9 (2,6%) fengu blæðingu (5 stórvægilegar og 4 lítilvægilegar). Algengasta dánarorsök var krabbamein (21,1%), og næst þar á eftir var hjartabilun (15,8%), 6 sjúklingar létust utan sjúkrahúss og var dánarorsök þeirra ekki skráð í sögukerfi LSH.

Tafla V: Grunneiginleikar hjá sjúklingum með $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ bornir saman með tilliti til blóðþynningar			
	OAC^a (N=160)	Annað^b (N=110)	p-gildi^c
Aldur, meðalatal (SF)	75,1 (9,2)	75,2 (13,4)	0,94
CHADS-VASc breytur, n (%)			
Hjartabilun	83 (51,9)	48 (43,6)	0,23
Háþrýstingur	127 (79,4)	96 (87,3)	0,13
Aldur < 65 ára	22 (13,8)	16 (14,5)	0,99
Aldur > 75 ára	84 (52,5)	61 (55,5)	0,72
Aldur 65 til >75 ára	54 (33,8)	33 (30,0)	0,86
Sykursýki	29 (18,1)	19 (17,3)	0,99
Æðakölkun ^d	82 (51,3)	50 (45,5)	0,42
Saga um segarek ^e	41 (25,6)	21 (19,1)	0,27
Kvenkyn	71 (44,4)	58 (52,7)	0,22
OAC, oral anti-coagulant; SF, staðalfrávik			
^a Warfarin eða NOAC			
^b Blóðflöguhemlar eingöngu eða engin blóðþynningarmeðferð			
^c Student's t-test fyrir raðbreytur, kí-kvaðrat próf fyrir flokkaðar breytur			
^d Til æðakölkunar telst saga um MI, kransæðasjúkdóm eða PAD			
^e Saga um heilablóðþurrðardrep, TIA eða kerfisembólíu			

Mynd IV sýnir uppsafnað nýgengi frumendapunktanna (Segarek, MI og dauði) skipt upp eftir CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc stigafjölda. Ekki tókst að sýna fram á að segareksnýgengi hækkaði með auknum stigafjölda (Logrank test p>0,05), en það var marktæk hækkun í samanlögðu nýgengi segareks, MI og dauða með auknum CHADS₂ (p<0,001) og CHA₂DS₂-VASc (p<0,05) stigafjölda bæði fyrir og eftir leiðréttingu fyrir blóðþynningu.

Mynd IV: Tíðni segareks, MI og dauða sett upp í stöplarit með tilliti til CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc stiga



MI, Brátt hjartadrep

X-ásar merkja fjölda stiga samkvæmt viðkomandi áhættumati; Y-ásar merkja uppsafnað nýgengi (nýgengihlutfall); Grátt merkir segarek og svart merkir dauða eða MI

^aEngir endapunktur komu upp hjá sjúklingum með 0 eða 9 CHA₂DS₂-VASc stig

Nýgengi frumendapunktanna allra var 9,36% á ári (95% CI 6,4-13,2) og nýgengi segareks eingöngu var 3,21% á ári (95% CI 1,6-5,7) (*tafla VI*). Hópnun var skipt í tvennt eftir bæði CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc stigafjölda, annars vegar þeir sem voru með 0 eða 1 stig samkvæmt matinu eða ≥ 2 stig. Þessu var skipt upp svona vegna lágrar endapunktatíðni í sjúklingum með 0 til 1 stig og til að auðvelda tölfraðilega úrvinnslu. 1 segarekstilfelli kom upp hjá sjúklingum með 0 stig samkvæmt CHADS₂ en sú manneskja var með 1 stig samkvæmt CHA₂DS₂-VASc.

Nýgengi endapunktanna (e. event rate), áhættuhlutfall og lifunarhlutfall var borin saman milli hópanna og er það sýnt í *töflu VI*. Áhættuhlutfall þeirra með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 fyrir frumendapunktanna var 12,9 (95% CI 1,8-95,4) miðað við þá með 0 til 1 stig, en aðeins einn endapunktur kom upp í þeim hópi. Áhættuhlutfallið milli CHADS₂ hópanna var 9,7 (95% CI 2,9-32). Enginn marktækur munur var á milli CHA₂DS₂-VASc hópanna þegar einungis segarek var skoðað [HR 4,5 (95% CI 0,6 -35,7)], en munur sást á milli CHA₂DS₂- hópanna [HR 10,9 (95% CI 1,4-85,9)] eftir að búið var að leiðrétta fyrir blóðþynningu.

Tafla VI: Nýgengi endapunkta^a (event rate) og áhættuhlutfall hjá sjúklingum með 0 til 1 stig og ≥ 2 stig samkvæmt CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc

	E/N/EF	IR, % á ári (95% CI)	Hazard ratio ^b (95% CI)	*	p-gildi ^c
Dauði, MI og segarek^d	32/347/342,1	9,36 (6,4-13,2)			
CHA ₂ DS ₂ -VASc					
0 til 1	1/77/80,4	1,24 (0,03-6,9)	1	1	
≥2	31/270/261,7	11,48 (8,0-16,8)	9,5 (1,3-69,6)	12,9 (1,8-95,4)	0,001
CHADS ₂					
0 til 1	3/145/147,8	2,03 (0,4-5,9)	1	1	
≥2	29/202/194,3	14,9 (10,0-21,4)	7,5 (2,3-24,5)	9,7 (2,9-32,0)	6,7*10 ⁻⁶
Segarek^d	11/347/342,1	3,21 (1,6-5,7)			
CHA ₂ DS ₂ -VASc					
0 til 1	1/77/80,4	1,24 (0,03-6,9)	1	1	
≥2	10/270/261,7	3,82 (1,8-7,0)	3,1 (0,4-23,9)	4,5 (0,6-35,7)	0,12
CHADS ₂					
0 til 1	1/145/147,8	0,68 (0,02-3,8)	1	1	
≥2	10/202/194,2	5,15 (2,5-9,5)	7,8 (1,0-60,8)	10,9 (1,4-85,9)	0,005

MI, brátt hjartadrep; E, fjöldi tilfella; N, heildarfjöldi sjúklinga í hópnum; EF; Eftirfylgni í árum; IR, nýgengi (e. incidence rate); CI, öryggisbil

^aSegarek, MI og dauði

^bCox aðfallsgreining fyrir hlutfallslega áhættu, ekki leiðrétt fyrir blóðþynningu

^cLogrank test, leiðrétt fyrir blóðþynningu

^dHeilablóðþurrðardrep, TIA og kerfisembólía

*Áhættuhlutfall eftir leiðréttingu fyrir blóðþynningu með warfarini eða NOAC

Af 32 frumendapunktum voru alls 11 hjá þeim sem voru á warfarini, 0 hjá þeim sem voru á NOAC, 8 hjá þeim sem voru á blóðflöguhemli eingöngu og 12 hjá þeim sem voru ekki á neinni blóðþynningu. NOAC og warfarin voru flokkuð saman sem OAC fyrir þessa úrvinnslu, en ekki tókst að sýna fram á hvort að marktæk áhættuminnkun hafi verið hjá þeim sem voru á NOAC eingöngu miðað við enga þynningu.

Það virtist í fyrstu vera marktæk aukin áhætta hjá þeim sem voru á blóðflöguhemli eingöngu [HR 2,78 (95% CI 1,2-6,6)] miðað við enga þynningu, en þegar búið var að leiðrétta fyrir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda var aukningin ekki marktæk (p=0,398). Marktæk minni áhætta var hjá OAC hópnum miðað við enga þynningu fyrir alla frumendapunktanna [HR 0,38 (95% CI 0,16-0,9)] eftir leiðréttingu fyrir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda. Enginn marktækur

munur var í áhættu blóðþynningarhópanna miðað við enga þynningu fyrir einungis segareki þegar búið var að leiðrétta fyrir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda.

Tafla VII sýnir endapunktatiðni og óleiðrétt áhættuhlutfall einungis hjá sjúklingum með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2, leiðrétting fyrir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda breytti ekki marktækninni í niðurstöðunum. Áhættuhlutfall fyrir alla frumendapunktanna var 0,41 (95% CI 0,18-0,94) hjá þeim sem voru á OAC miðað við enga meðferð, en það var enginn marktækur áhættumunur miðað við enga blóðþynningu þegar einungis segarek var skoðað. Þó að nýgengi hafi verið verulega hækkað hjá þeim sem voru á blóðflöguhemlum var ekki marktæk áhættuaukning miðað við enga þynningu.

Í *Töflu VIII* er sýnt nýgengi og áhættuhlutfall allra sjúklinga sem voru á OAC miðað við þá sem voru ekki á slíkri meðferð. Í töflunni er leiðrétt fyrir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda. Áhættuminnkunin hjá OAC hópnum var 68% fyrir alla frumendapunktanna samanlagt og 75% fyrir segareki, þessi minnkun var marktæk í báðum tilfellum.

Tafla VII: Nýgengi segareks, MI og dauða hjá sjúklingum á OAC^a og blóðflöguhemlum í sjúklingum með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

	E/N/EF	IR, % á ári (95% CI)	Hazard ratio ^b (95% CI)	p-gildi ^e
Segarek, MI og dauði	31/270/261,7	11,85 (8,0-16,8)		
Engin Þynning	12/77/71,3	16,8 (8,7-29,4)	1	
Warfarin og NOAC	11/160/160,7	6,85 (3,4-12,2)	0,41 (0,18-0,94)	0,03
Blóðflöguhemlar ^d	7/33/33,8	20,7 (8,3-42,6)	1,63 (0,67-4,0)	0,28
Segarek	10/270/261,7	3,82 (1,8-7,0)		
Engin Þynning	3/77/71,3	4,2 (0,87-12,3)	1	
Warfarin og NOAC	3/160/160,7	1,87 (0,4-5,5)	0,45 (0,09-2,2)	0,32
Blóðflöguhemlar ^d	4/33/33,8	11,8 (3,2-30,3)	3,2 (0,7-14,5)	0,12

MI, brátt hjartadrep; E, fjöldi tilfella; N, heildarfjöldi sjúklinga í hópnum; EF, eftirfylgni í árum; IR, nýgengi (e. incidence rate); CI, öryggisbil; NOAC, new oral anticoagulants

^aWarfarin og NOAC

^bCox aðfallsgreining fyrir hlutfallslega áhættu, ekki leiðrétt fyrir CHA₂DS₂-VASc stigafjölda

^dAspírin, dipyridamole og Clopidogrel

^eWald test, borið saman við enga þynningu

Tafla VIII: Hlutfallsleg áhætta á segareki, MI og dauða fyrir OAC^e miðað við aðra eða enga meðferð hjá öllum sjúklingum

Segarek	IR ^a (95% CI)	HR ^b (95% CI)	p-gildi ^c
Warfarin eða NOAC	1,65 (0,3-4,8)	0,25 (0,07-0,96)	0,029
Annað ^d	4,98 (2,1-9,8)	1	
Segarek, MI og dauði			
Warfarin eða NOAC	6,06 (3,0-10,8)	0,32 (0,2-0,7)	0,0016
Annað ^d	13,1 (8,1-20,0)	1	

IR, nýgengi; HR, áhættuhlutfall; CI, öryggisbil; NOAC, new oral anticoagulants

^aNýgengi endapunkta, % á ári

^bCox aðfallsgreining fyrir hlutfallslega áhættu, leiðrétt fyrir CHA₂DS₂-VASC stigafjölda

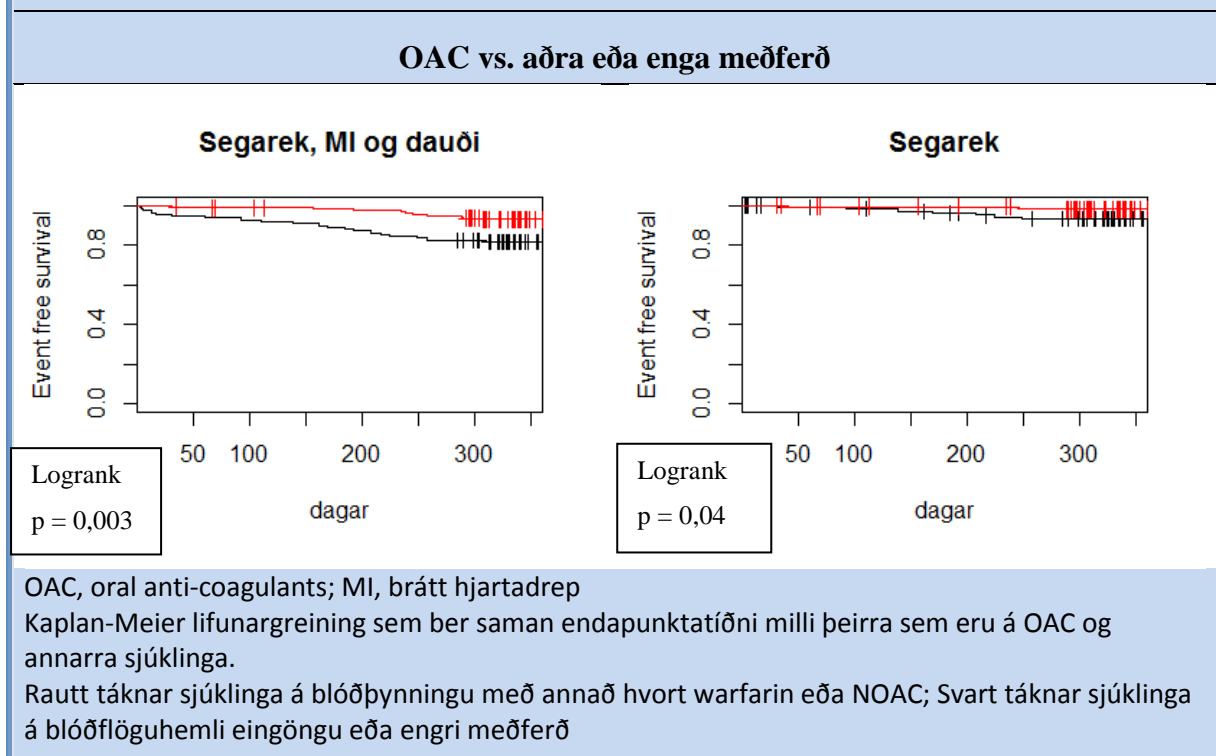
^cLogrank test, leiðrétt fyrir CHA₂DS₂-VASC stigafjölda

^dMeðferð með blóðflöguhemli eingöngu eða engin meðferð

^eWarfarin og NOAC

Mynd VI sýnir niðurstöður úr Kaplan-Meier lifunargreiningu á sjúklingum með CHA₂DS₂-VASC ≥ 2, út frá blóðþynningu. Þeir sjúklingar sem voru á OAC voru með marktæka lægri endapunktatíðni en þeir sem voru það ekki. Leiðrétting fyrir CHA₂DS₂-VASC stigafjölda sbreytti ekki marktækninni í niðurstöðunum.

Mynd VI: Kaplan-Meier „event-free“ lifunarkúrvur hjá sjúklingum með CHA₂DS₂-VASC ≥ 2



Blæðingar

Af 9 sjúklingum sem fengu blæðingu voru 8 á warfarini og 1 á aspirini, en sá sjúklingur þurfti einmitt að hætta á warfarini vegna blæðingar áður en hann gekkst inn í rannsókninni. Ein innankúpublæðing greindist á tímabilinu. Nýgengi blæðinga var alls 2,6% á ári (95% CI 1,2-4,5) en 5,2% á ári (95% CI 2,2-10,3) hjá sjúklingum sem voru á warfarini (*tafla IX*). Marktæk aukning var í blæðingartíðni hjá þeim sem var á warfarini miðað við aðra (Logrank $p=0,04$), leiðrétt var fyrir aldri og háþrýstingi.

Tafla IX: Nýgengi blæðingar meðal blóðþynningalyfja

	E/N/EF	IR (95% CI)
Alls	9/347/342,1	2,6 (1,2-4,5)
Engin þynning	0/129/126,2	0 (0-2,9)
Warfarin	8/154/153,7	5,2 (2,2-10,3)
NOAC	0/26/27,7	0 (0-13,3)
Blóðflöguhemlar	1/38/38,6	2,6 (0,07-14,4)

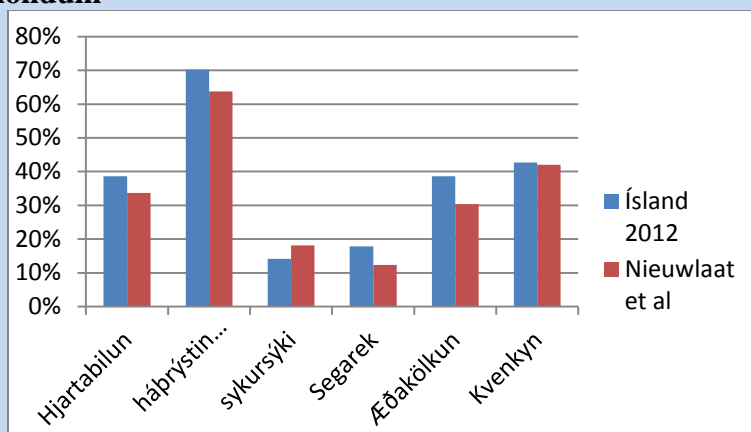
E, fjöldi tilfella; N, heildarfjöldi sjúklinga í hópnum; EF, eftirfylgnitími í árum; IR, nýgengi; CI, öryggisbil; NOAC, new oral anticoagulants

Umræða og ályktanir

CHA₂DS₂-VASc áhættumatið skilgreindi áhættu 80% sjúklinga sem háa en einungis 60% þeirra var á OAC meðferð. Marktæk hækkun var í áhættu sjúklinga á segareki, MI og dauða með hækkandi CHADS₂- og CHA₂DS₂-VASc stigafjölda og OAC blóðþynning minnkaði tíðni þessara endapunkta um 70%. Blæðingartíðni var aukin hjá sjúklingum á warfarini en engar blæðingar voru hjá sjúklingum á NOAC.

Algengasti CHA₂DS₂-VASc skilmerki í úrtakinu var háþrýstingur, þar á eftir komu æðakölkun og hjartabilun (*mynd VII*). Meðalaldur og hlutfall þeirra með hjartabilun, háþrýsting og sykursýki er sambærileg því sem var skoðað í rannsókn á gáttatifssjúklingum í 35 mismunandi löndum í Evrópusamtökum hjartalækna (e. European Society of Cardiology), en saga um segarek og æðakölkun voru algengari í þessari rannsókn (Kí-kvaðrat $p < 0,05$).⁴⁸ Þennan samanburð verður að taka með fyrirvara því að skilgreiningar á sumum sjúkdómum

Mynd VII: Samanburður á áhættuþáttum sjúklinga í þessari rannsókn og í rannsókn á sjúklingum í ESC löndum



ESC, European Society of Cardiology

Unnið úr Nieuwlaet et al⁴⁸

Æðakölkun í Nieuwlaet et al merkir bara kransæðasjúkdómar

woru frábrugðnar þessari rannsókn.

Áhættuhlutfall fyrir segareki hjá sjúklingum með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 var 4,5 (95% CI 0,6 -35,7), þó að þetta sé ekki marktækt er þetta sambærilegt rannsókninni frá Lip et al sem sýndi fram á að áhættan á segareki næstum fjórfaldast hjá sjúklingum með

CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .⁴⁴ Meira en tíföld áhætta var hjá sjúklingum með CHADS₂ ≥ 2 , af þessum niðurstöðum mætti ætla að CHADS₂ sé betra í að greina lága áhættu frá hárrí áhættu. Tilföllin voru of fá í hópnum með 0 til 1 stig þannig að öryggisbilin eru mjög reikandi og ekki er hægt meta gildi CHADS₂ á móti CHA₂DS₂-VASc út frá þessum niðurstöðum.

Fjórðungur sjúklinga var með 1 stig samkvæmt CHADS₂, en einungis 14% voru settir í sama áhættuhóp samkvæmt CHA₂DS₂-VASc. 9% sjúklingar voru ekki með neina CHA₂DS₂-VASc áhættuþætti, en enginn endapunktur kom upp hjá þeim, tvöfalt fleiri voru ekki með nein

CHADS₂ skilmerki en 3 endapunktur komu upp hjá þeim. Áhætta þeirra með CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 var þrettánföld miðað við hina fyrir alla frumendapunkta (segarek, MI og dauða), það hefur sýnt sig að CHA₂DS₂-VASc hefur líka gott forspárgildi fyrir dauða og aðra hjarta- og æðasjúkdóma.⁴⁹

Segarekstíðni meðal allra sjúklinganna var 3,2% (95% CI 1,6-5,7) á ári sem er örlítið en ekki marktækt hærra en í rannsóknum á úrtökum AF sjúklinga í Bandaríkjunum sem sýna tíðni í kringum 1,7% á ári.^{17,44} Möguleg útskýring á þessu er hvernig úrtakið var valið, en það voru bara sjúklingar sem höfðu komið á bráðamóttöku LSH eða Hjartagátt nýlega. Það er möguleiki á að þessir sjúklingar hafi verið veikari en þýðið og þá líkari til að fá segarek.

91,4% sjúklinganna var með a.m.k. 1 stig samkvæmt CHA₂DS₂-VASc skilmerkjum og 77,8% voru með a.m.k. 2 stig. Það þýðir að samkvæmt leiðbeiningum frá Evrópusamtökum hjartalækna ættu þá 80% sjúklinganna eða meira að vera á blóðþynningu með OAC þar sem segarekshætta er mjög mikil hjá þeim.¹¹ Einungis 51,9% sjúklinganna var á OAC blóðþynningu og 59,3% af þeim sem voru í hárrí áhættu (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), 28,5% af þeim voru síðan ekki á neinni þynningu. Blóðþynning er vannýttur meðferðarkostur hjá sjúklingum með AF þrátt fyrir að flestir hafi áhættuþætti fyrir segareki. Óvíst er af hverju það er, en ef til vill er það vegna tregðu til að setja sjúklinga á warfarin.

Íslensk rannsókn frá 2002 kannaði notkun blóðþynningarlyfja í AF sjúklingum, í henni voru 31-35% sjúklinganna, sem höfðu ekki frábendingu gegn warfarini og a.m.k. einn áhættuþátt fyrir segareki, voru ekki á blóðþynningu.⁴⁷ Úrtakið var ekki mjög stórt en niðurstöður þessarar rannsóknar eru sambærilegar sem bendir til þess að lítið hafi breyst í blóðþynningarhefðum hér á landi síðan þá.

Ekki voru kannaðar sérstaklega í þessari rannsókn frábendingar fyrir warfarini en þær helstu eru skert lifrarstarfsemi, saga um heilablæðingu, ofnæmi og sjúklingar í aukinni blæðingarhættu. Sumar ástæður sem voru nefndar fyrir að halda aftur á blóðþynningu voru aukinn aldur, háþrýstingur, dettni og skortur á meðferðarheldni. Það er samt ekki alveg víst hvaða vægi þessir þættir ættu að hafa, t.d. þyrfti sjúklingur í hárrí segareksáhættu að detta ca. 300 sinnum á ári svo að áhættan á innankúpublæðingum yrði meiri en áhættan á heilaáfalli.¹¹ Rannsóknir hafa sýnt að ef INR gildi er haldið innan marka sem leiðbeiningar setja fyrir er hættan á blæðingum ekki verulega aukin.²⁵ Ennþá er óvíst hvaða hlutverk NOAC lyf munu gegna í framtíðinni, en þar sem warfarin er ódýrt og vel þekkt lyf má ekki afskrifa það alveg strax.

Blóðþyning hafði veruleg áhrif á útkomur sjúklegranna en OAC minnkaði áhættu allra sjúklinga á segareki um 75% miðað við aðra meðferð. Það virtist vera tilhneiging að blóðflöguhemlar auki frekar áhættu sjúklinganna á segareki og dauða, en þessi áhættuaukning reyndist ekki vera marktæk. Möguleg skýring á þessu getur verið það að þeir sem eru eldri, veikari, og með fleiri áhættuþætti fyrir eru líklegri til að vera með frábendingu fyrir warfarini og eru settir á aspirín í staðinn, en aspirín er ekki eins virkt í sjúklingum með marga áhættuþætti fyrir segareki.^{11,19,27} Japönsk klínísk rannsókn á lágskammta aspirín meðferð miðað við enga meðferð fékk sambærilegar niðurstöður og rannsókninni var hætt snemma þar sem ólíklegt var að aspirín myndi hafa verndandi áhrif á segarek.²⁸ Rannsóknin var ekki tvíblinduð og sumir sjúklingar voru með marga áhættuþætti fyrir segareki sem hefði getað bjagað niðurstöðurnar.

Blæðingartíðni var aukin hjá sjúklingum á warfarini, þó voru það oft smávægilegar blæðingar. Vegna fárra tilfella var erfitt að meta áhættuna á stórvægilegum blæðingum. INR gildi voru ekki skoðuð hjá þessum sjúklingum en það væri fróðlegt að skoða hvort að blóðþyning þeirra hafi verið innan meðferðarmarka. Við fyrstu sýn virðist sem að blæðingarhættan af warfarini hafi ekki verið meiri en ávinningurinn sem getur hlotist af þeirri meðferð.

Helstu takmarkanir þessarar rannsóknar voru úrtaksstærðin og rannsóknarsniðið. Vegna tímaskorts var ekki lagt í það að taka inn fleiri sjúklinga í rannsóknina en það hefði aukið styrk í niðurstöðunum. Af því að rannsóknin var afturskyggn er alltaf möguleiki á að við missum af einhverjum upplýsingum t.d. vegna villu í skráningu eða hreinlega vöntun á upplýsingum, það er líka sennilegt að úrtakið hafi ekki lýst þýðinu nægilega vel þar sem úrtakið var valið einungis úr komum á bráðamóttöku eða Hjartagátt. Við getum þá misst af sjúklingum sem eru t.d. einkennalausir eða einungis í eftirliti hjá heimilislækni.

Stór hlutu sjúklinga með gáttatif á bráðamóttökum hérlendis hefur háa áhættu á segareki. Blóðþyningarmeðferð, sem dregur verulega úr þessari áhættu, er vanýtt hjá þessum hópi. Þessar niðurstöður koma að vissu leyti á óvart. Ástæðurnar fyrir þessu eru sennilega nokkrar þar á meðal tregða til að beita þessari meðferð hjá rosnum einstaklingum og möguleg vanþekking heilbrigisstarfsmanna á þeim skilmerkjum sem eru notuð til að ákvarða hverjir eiga að vera á blóðþyningu. Mikilsvert er að leita leiða til að bæta úr þessu þar sem segarek af völdum gáttatífs eru alvarleg og þjóðfélaginu kostnaðarsöm.

Þakkir

Mig langar að þakka Ingibjörgu Richter á upplýsinga- og tækni sviði LSH, fyrir aðstoð við söfnun tilfella, Guðrúnu Guðfinnsdóttur hjá embætti Landlæknis fyrir aðstoð við að nálgast lyfjaúttektir sjúklinga og starfsmenn á hjartalýflækningadeild LSH fyrir að veita mér aðstöðu. Sérstakar þakkir fá leiðbeinendur mínir, Karl K. Andersen og Davíð O. Arnar, fyrir mikla hjálp og leiðsögn og Sigrún Jónasdóttir fyrir ómetanlega aðstoð við prófarkalestur.

Heimildaskrá

1. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart (British Cardiac Society)*. Mar 2004;90(3):286-292.
2. 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*. Oct 1 2002;113(5):359-364.
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*. May 2006;119(5):448 e441-419.
4. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. Nov 2007;28(22):2803-2817.
5. Johannesson AJ, Pálsson R. *Handbók í lyflæknisfræði*. 3rd ed. Reykjavík: Landspítali - háskólasjúkrahús; 2006.
6. Falk RH. Atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. Apr 5 2001;344(14):1067-1078.
7. Stefansdóttir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. May 7, 2011 2011.
8. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*. May 1995;98(5):476-484.
9. Stefansdóttir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar D. Current and projected prevalence estimates of atrial fibrillation in a northern european population. *Eur Heart J*. 2010;31(suppl).
10. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. Apr 2009;11(4):423-434.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. Oct 2010;31(19):2369-2429.
12. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of thoracic surgery*. Feb 1996;61(2):755-759.
13. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. Oct 1978;28(10):973-977.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Archives of internal medicine*. Sep 1987;147(9):1561-1564.
15. Pétursson P, Sveinbjörnsdóttir S, Einarsson G, Þorgeirsson G, Önundarson PT, Arnar DO. Algengi gáttatífs og notkun warfaríns hjá sjúklingum með heiladrep eða blóðþurrðarkast í heila; Prevalence of atrial fibrillation and use of warfarin among patients with ischemic stroke. *Læknablaðið*. 2004;90:561-565.
16. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. Sep 2008;29(17):2125-2132.

17. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy among Medicare patients with atrial fibrillation: a 15-year perspective (1992-2007). *JAMA internal medicine*. Jan 28 2013;173(2):159-160.
18. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. Jul 11 1994;154(13):1449-1457.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. Jun 19 2007;146(12):857-867.
20. Neel S. Essential Warfarin Knowledge. In: Gulseth M, ed. *Managing anticoagulation patients in hospital: the inpatient anticoagulation service*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007:133-175.
21. Eckhoff CD, Didomenico RJ, Shapiro NL. Initiating warfarin therapy: 5 mg versus 10 mg. *The Annals of pharmacotherapy*. Dec 2004;38(12):2115-2121.
22. Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. Sep 1 2012;69(17):1473-1484.
23. Yousef ZR, Tandy SC, Tudor V, et al. Warfarin for non-rheumatic atrial fibrillation: five year experience in a district general hospital. *Heart (British Cardiac Society)*. Nov 2004;90(11):1259-1262.
24. 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. *Archives of internal medicine*. Apr 23 2012;172(8):623-631; discussion 631-623.
25. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. Sep 11 2003;349(11):1019-1026.
26. Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *Journal of the American Geriatrics Society*. Aug 2006;54(8):1231-1236.
27. Koudstaal PJ. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2000(2):CD000186.
28. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Feb 2006;37(2):447-451.
29. Sabir IN, Matthews GD, Huang CL. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: aspirin is rarely the right choice. *Postgraduate medical journal*. Feb 18 2013.
30. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2004(4):CD000187.
31. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurology*. 2012;11(12):1066-1081.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. Sep 17 2009;361(12):1139-1151.

33. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*. Sep 2012;108(3):476-484.
34. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurology*. 2012;11(4):315-322.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. Sep 8 2011;365(10):883-891.
36. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. Mar 3 2011;364(9):806-817.
37. Nutescu EA. Oral anticoagulant therapies: Balancing the risks. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. May 15 2013;70(10 Suppl 1):S3-S11.
38. Moore TJ, Furberg CD. Monitoring FDA Med-Watch reports: anticoagulants the leading reported drug risk in 2011. 31. maí '12; www.ismp.org/QuarterWatch/pdfs/2011Q4.pdf. Accessed 19. maí '13.
39. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jun 1999;30(6):1223-1229.
40. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jun 2008;39(6):1901-1910.
41. Hart RG, Pearce LA. Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Jul 2009;40(7):2607-2610.
42. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clinical chemistry*. Jan 2008;54(1):17-23.
43. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jun 13 2001;285(22):2864-2870.
44. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Dec 2010;41(12):2731-2738.
45. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. Oct 2012;43(10):2551-2555.
46. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. Jun 2012;107(6):1172-1179.
47. Guðmundsdóttir IJ, Helgason KO, Sigurðsson EL, Arnar DO. Notkun blóðþynningarlyfja hjá sjúklingum með gáttatif á Íslandi; Use of warfarin anticoagulation in patients with atrial fibrillation in Iceland. *Læknablaðið*. 2002;88:299-303.
48. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. Nov 2005;26(22):2422-2434.

- 49.** Jover E, Roldan V, Gallego P, et al. Predictive value of the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*. Jul 2012;65(7):627-633.